

(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2015-512425

(P2015-512425A)

(43) 公表日 **平成27年4月27日(2015.4.27)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁)		

(21) 出願番号 特願2015-503740 (P2015-503740)
 (86) (22) 出願日 平成25年4月3日 (2013.4.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年12月2日 (2014.12.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/073678
 (87) 国際公開番号 W02013/149581
 (87) 国際公開日 平成25年10月10日 (2013.10.10)
 (31) 優先権主張番号 61/619,490
 (32) 優先日 平成24年4月3日 (2012.4.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁
 (72) 発明者 ティエト, ラルフ
 スイス国 シーエイチー4002 バーゼ
 ル, ポストファッハ, ベルク クライベッ
 ク, ノバルティス ファーマ アーゲー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼ阻害剤との組合せ製品及びそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、増殖性疾患の治療において共同して活性である (i) M E T 阻害剤及び (i i) E G F R 阻害剤、又はそれぞれ、医薬的に許容されるその塩、又はそのプロドラッグの組合せを含む医薬品、対応する医薬製剤、使用、方法、プロセス、コマーシャルパッケージ及び関連する発明実施形態に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) M E T チロシンキナーゼ阻害剤及び (i i) E G F R チロシンキナーゼ阻害剤、又はそれぞれ、医薬的に許容されるその塩、又はそれぞれ、そのプロドラッグ、及び少なくとも 1 種の医薬的に許容される担体を含む医薬の組合せ。

【請求項 2】

成分 (i) 及び (i i) の同時、個別又は逐次使用のための、請求項 1 に記載の医薬の組合せ。

【請求項 3】

固定組合せの形態の、請求項 1 に記載の医薬の組合せ。

10

【請求項 4】

E G F R チロシンキナーゼ阻害剤及び M E T チロシンキナーゼ阻害剤を、同時に又は時間間隔内で別々に独立に投与することができ、特に、これらの時間間隔が、組合せパートナーが共同して活性になることを可能にする、組合せ投与用の形態又はパーツのキットの、請求項 1 に記載の医薬の組合せ。

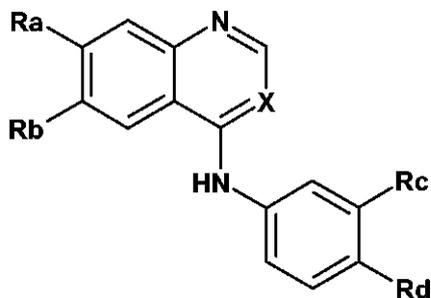
【請求項 5】

E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、以下の化合物、又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグ：

式

【化 3 9】

20



30

の 4 - (置換フェニルアミノ) キナゾリン誘導体

(式中、それぞれの R a、R b、R c 及び R d は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、カルボキシ、C₁ - 8 アルコキシカルボニル、ニトロ、グアニジノ、ウレイド、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、(R⁶)₂ N - カルボニル及びフェニル - W - アルキル (ここで、W は、単結合、O、S 及び N H から選択される) から独立に選択され；

又はそれぞれの R a 若しくは R b は、シアノ - C₁ - 8 アルキル及び R₉ (ここで、R₉ は、R₅、R₅O、(R₅)₂ N、R₇C (= O)、R₅ONH、A 及び R₅Y からなる群から選択される) から独立に選択され；ここで、

40

R₅ は、C₁ - 8 アルキルであり；

R₆ は、水素若しくは R₅ (ここで、R₅ は、1 個超が存在する場合、同じ若しくは異なる) であり；

R₇ は、R₅、R₅O 若しくは (R₆)₂ N であり；

A は、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ及び 4 - R₆ - ピペラジン - 1 - イル、イミダゾール - 1 - イル、4 - ピリドン - 1 - イル、カルボキシ - C₁ - 8 アルキル、フェノキシ、フェニル、フェニルスルファニル、C₂ - 8 アルケニル、(R₅)₂ N - カルボニル - C₁ - 8 アルキルから選択され；

Y は、S、SO、SO₂ から選択され；R₅、R₅O 及び (R₅)₂ N におけるアルキル部分は、ハロ若しくは R₉ (ここで、R₉ は上記に定義されている通りである) で場合

50

によって置換されており、ここで、得られる基は、ハロ若しくはR₉で場合によって置換されており、但し、窒素、酸素若しくは硫黄原子及び他のヘテロ原子は、同じ炭素原子に結合することはできず、さらに、R_a及びR_bは、3個超のR₉単位を含み得ず；

又はそれぞれのR_a若しくはR_bは、R₅-スルホニルアミノ、フタリミド-C₁-₈アルキル-スルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、及びR₁₀-C₂-₄アルカノイルアミノ（ここで、R₁₀は、ハロ、R₅O、C₂-₄アルカノイルオキシ、B7C(=O)及び(R₆)₂Nから選択される）から独立に選択され；ここで、R_a若しくはR_b中の前記ベンズアミド若しくはベンゼンスルホニルアミノ若しくはフェニル若しくはフェノキシ若しくはアニリノ若しくはフェニルスルファニル置換基は、1若しくは2個のハロゲン、C₁-₈アルキル、シアノ、メタンスルホニル若しくはC₁-₈アルコキシ置換基を場合によって有してよく；

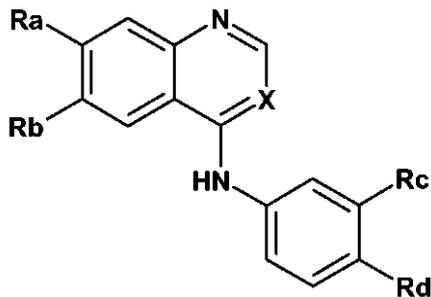
又は任意の2つのR_a及びR_bは、それらが結合している炭素と一緒にあって、酸素、硫黄若しくは窒素から選択される少なくとも1若しくは2個のヘテロ原子を含む5~8員環を構成し；ここで、アルキル基及びアルコキシ若しくはアルキルアミノ基のアルキル部分は、直鎖状であってよく、若しくは少なくとも3個の炭素から構成される場合、分岐若しくは環状であってよく；

それぞれのR_c及びR_dは、水素、場合によって置換されているC₁-₈アルキル、場合によって置換されているアミノ、ハロ、ヒドロキシ、場合によって置換されているヒドロキシから；又はアジド若しくはR₁₁エチニル（ここで、R₁₁は、水素、場合によって置換されているC₁-₈アルキルから選択される）（ここで、置換基は、水素、アミノ、ヒドロキシ、R₅O、R₅NH及び(R₅)₂Nから選択される）から独立に選択され；

Xは、N又はC(CN)であり、但し、置換基R₅は、別の置換基R₅を含み得ない）

；
式

【化40】



の4-(置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中、

Xは、Nであり；

R_aは、C₁-₈アルキルオキシであり；

R_bは、ジ-(C₁-₈アルキル)-アミノ-C₁-₈アルコキシ、ピロリジン-1-イル-C₁-₈アルコキシ、ペリリジノ-C₁-₈アルコキシ、モルホリノ-C₁-₈アルコキシ、ピペラジン-1-イル-C₁-₈アルコキシ、4-C₁-₈アルキルピペラジン-1-イル-C₁-₈アルコキシ、イミダゾール-1-イル-C₁-₈アルコキシ、ジ-(C₁-₈アルコキシ-C₁-₈アルキル)-アミノ-C₁-₈アルコキシ、チオモルホリノ-C₁-₈アルコキシ、1-オキソチオモルホリノ-C₁-₈アルコキシ又は1,1-ジオキソチオモルホリノ-C₁-₈アルコキシであり、ここで、N又はO原子に結合していないCH₂(メチレン)基を含む上述されたR_b置換基のいずれも前記CH₂基にヒドロキシ置換基を場合によって有し；

10

20

30

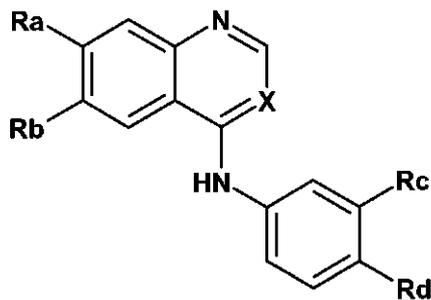
40

50

Rc及びRdのそれぞれは、他のハロ、トリフルオロメチル又はC₁~8アルキルから独立している)；

式

【化41】



10

の4-(置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中、Xは、Nであり；

Ra及びRbの一方は、CH₃SO₂CH₂CH₂NHCH₂-Ar-の基であり、ここで、Arは、フェニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル及びチアゾリルから選択され、これらのそれぞれは、1又は2種のハロ、C₁~8アルキル及びC₁~8アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で場合によって置換されていてよく；Ra及びRbのもう一方は、水素、ハロ、ヒドロキシ、C₁~8アルキル、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ及びジ(C₁~8アルキル)アミノからなる群から選択され；

20

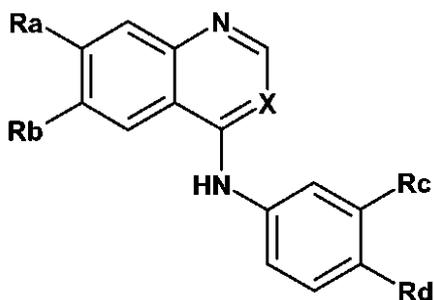
Rc及びRdの一方は、ベンジル、ハロ-、ジハロ-又はトリハロベンジル、トリハロメチルベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ-、ジハロ-又はトリハロベンジルオキシ、トリハロメチルベンジルオキシ、ベンゼンスルホニル又は水素を表し；

Rc及びRdのもう一方は、水素又はヒドロキシ、ハロ、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₁~8アルコキシ、アミノ、C₁~8アルキルアミノ、ジ(C₁~8アルキル)アミノ、C₁~8アルキルチオ、C₁~8アルキルスルフィニル、C₁~8アルキルスルホニル、C₁~8アルキルカルボニル、カルボキシル、カルバモイル、C₁~8アルコキシカルボニル、C₁~8アルカノイルアミノ、N-(C₁~8アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C₁~8アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロ又はトリフルオロメチルである)；

30

式

【化42】



40

の4-(置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中

Xは、Nであり、

50

R a は、 - D - E - F であり、 R b は、 - S R ⁴ *、 八口、 - O R ⁴ *、 - N H R ³ *
若しくは水素であり、又は

R b は、 - D - E - F であり、 R a は、 - S R ⁴ *、 八口、 - O R ⁴ *、 - N H R ³ *
若しくは水素であり、

ここで、それぞれ、

D は、 - N (R ² *) -、 - O -、 - C H (R ² *) -、 - N (R ² *) - N H -、 -
N (R ² *) - O -、 - C H (R ² *) - N H -、 - C H (R ² *) - O -、 - C H (R
² *) - C H ₂ -、 - N H - C H (R ² *) -、 - O - C H (R ² *) -、 - S - C H (R
² *) - であり、又は欠如しており；

E は、 - C (= O) -、 - S (= O) ₂ -、 - P (= O) (O R ² *) - 又は - S (=
O) - であり、

F は、 - C (R ¹ *) = C H R ⁵ *、 - C C - R ⁵ *、 又は - C (R ¹ *) = C = C
H R ⁵ * であり；但し、 E が S (= O) ₂ - 又は - S (= O) - である場合、 D は、 - N
H - C H (R ² *) - 又は - O - C H (R ² *) - ではなく；

R ¹ * は、水素、ハロゲン又は C ₁ - ₈ アルキルであり、

R ² *、 R ³ * 及び R ⁴ * は、独立に水素、 C ₁ - ₈ アルキル、 - (C H ₂) _n * - N
- ピペリジニル、 - (C H ₂) _n * - N - ピペラジニル、 - (C H ₂) _n * - N ₁ - ピペ
ラジニル (N ₄ - C ₁ - ₆ アルキル)、 - (C H ₂) _n * - N - ピロリジニル、 - (C H
₂) _n * - N - ピリジニル、 - (C H ₂) _n * - N - イミダゾリル、 - (C H ₂) _n * -
N - モルホリニル、 - (C H ₂) _n * - N - チオモルホリニル、 - (C H ₂) _n * - N -
ヘキサヒドロアゼピニル又は置換 C ₁ - ₈ アルキルであり、ここで、置換基は、 - O H、
- N H ₂、 又は - N (B *) (A *) から選択され、ここで、 A * 及び B * は、独立に水
素、 C ₁ - ₈ アルキル、 - (C H ₂) _n * - O H、 - (C H ₂) _n * - N - ピペリジニル
、 - (C H ₂) _n * - N - ピペラジニル、 - (C H ₂) _n * - N ₁ - ピペラジニル (N ₄
- C ₁ - ₈ アルキル)、 - (C H ₂) _n * - N - ピロリジニル、 - (C H ₂) _n * - N -
ピリジニル及び - (C H ₂) _n * - N - イミダゾリルであり；

R c 及び R d は、独立に水素、ハロ、 C ₁ - ₈ アルキル、 C ₃ - ₈ シクロアルキル、 C
₁ - ₈ アルコキシ、 C ₃ - ₈ シクロアルコキシ、ニトロ、 C ₁ - ₈ ペルフルオロアルキル
、ヒドロキシ、 C ₁ - ₈ アシルオキシ、アミノ、 - N H (C ₁ - ₈ アルキル)、 - N (C
₁ - ₈ アルキル) ₂、 - N H (C ₃ - ₈ シクロアルキル)、 - N H (C ₃ - ₈ シクロアル
キル) ₂、ヒドロキシメチル、 C ₁ - ₈ アシル、シアノ、アジド、 C ₁ - ₈ チオアルキル
、 C ₁ - ₈ スルフィニルアルキル、 C ₁ - ₈ スルホニルアルキル、 C ₃ - ₈ チオシクロア
ルキル、 C ₃ - ₈ スルフィニルシクロアルキル、 C ₃ - ₈ スルホニルシクロアルキル、メ
ルカプト、 C ₁ - ₈ アルコキシカルボニル、 C ₃ - ₈ シクロアルコキシカルボニル、 C ₂
- ₈ アルケニル、 C ₄ - ₈ シクロアルケニル、 又は C ₂ - ₈ アルキニルであり；

R ⁵ * は、水素、ハロ、 C ₁ - ₆ ペルフルオロアルキル、 1, 1 - ジフルオロ - C ₁ -
₆ アルキル、 C ₁ - ₆ アルキル、 - (C H ₂) _n * - N - ピペリジニル、 - (C H ₂) _n
* - N - ピペラジニル、 - (C H ₂) _n * - N ₁ - ピペラジニル (N ₄ - C ₁ - ₈ アルキ
ル)、 - (C H ₂) _n * - N - ピロリジニル、 - (C H ₂) _n * - N - ピリジニル、 - (C
H ₂) _n * - N - イミダゾリル、 - (C H ₂) _n * - N - モルホリニル、 - (C H ₂) _n
* - N - チオモルホリニル、 - C H = C H ₂、 - C H = C H - C ₁ - ₈ アルキル、 - (C
H ₂) _n * - N - ヘキサヒドロアゼピニル、 - (C H ₂) _n * - N H ₂、 - (C H ₂) _n
* - N H - (C ₁ - ₈) アルキル、 - (C H ₂) _n * - N (C ₁ - ₈ アルキル) ₂、 - 1
- オキソ - C ₁ - ₈ アルキル、カルボキシ、 C ₁ - ₈ アルコキシカルボニル、 N - C ₁ -
₈ アルキル - カルバモイル、フェニル若しくは置換フェニル (ここで、フェニルは、 R c
及び R d から独立に選択される 1 から 3 個の置換基を有することができる)、 又はピリジ
ル、チエニル及びイミダゾリルからなる群から選択される単環式ヘテロアリール基であり
、 R ⁵ * における上記のそれぞれの C ₁ - ₈ アルキル基は、 - O H、 - N H ₂ 又は N A *
B * で置換されていてよく、ここで、 A * 及び B * は、上記に定義された通りであり；

R ⁶ * は、水素又は C ₁ - ₈ アルキルであり；

10

20

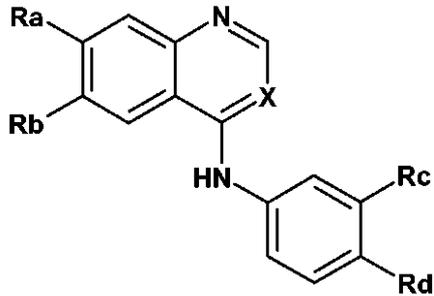
30

40

50

n^* は、1 から 8、特に 1 から 4 である) ;
式

【化 4 3】



10

の 4 - (置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中、X は、C - CN であり ;

R a は、C₁ - 8 アルコキシであり ;

R b は、アミノ又は N - [N' - モノ若しくは N' , N' - ジ (C₁ - 8 アルキル)]
アミノ } - C₄ - 8 アルケノイル) - アミノであり ;

R c は、ハロ又は R₂^{**} - (CH₂)_{n^{**}} - R₃^{**} - であり、

ここで、R₂^{**} は、C₁ - 8 アルキル、C₁ - 8 アルコキシ及びハロゲンから選択され
る最大で 3 個までの置換基でそれぞれ場合によって置換されているピリジル、チオフェニ
ル、ピリミジニル、チアゾリル又はフェニルであり、R₃^{**} は、- O - 又は - S - であ
り、n^{**} は、0 から 8、好ましくは 0 又は 1 であり ;

20

R d は、ハロである) ;

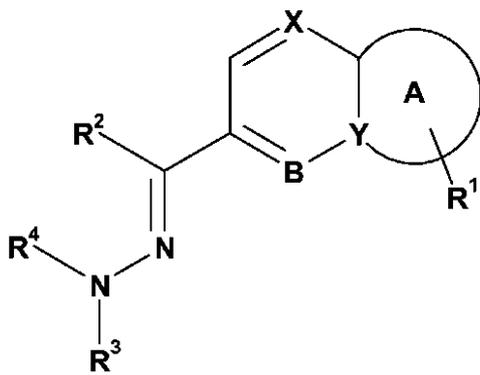
又は医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグ ;

及び E G F R を阻害する抗体

から選択され ; かつ

M E T チロシンキナーゼ阻害剤が、式 (I)

【化 4 4】



(I)

30

40

(式中、

Y は、C 又は N であり ;

X は、C H 又は N であり ;

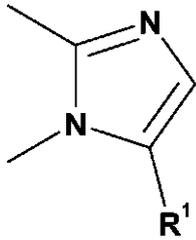
B は、C H 又は N であり ;

A は、環であって ;

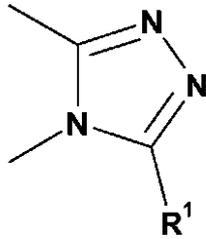
X が C H であり B が N である場合、環 A は、環 A i 又は環 A i i であり ;

【化 4 5】

Ai



Aii

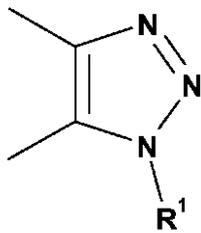


10

X が N であり B が N である場合、環 A は、A i i i であり；

【化 4 6】

Aiii



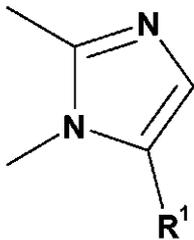
20

X が N であり B が N である、又は X が N であり B が C H である場合、環 A は、A i であり

；

【化 4 7】

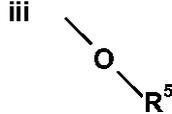
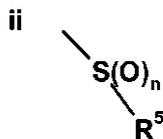
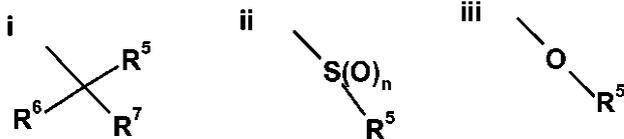
Ai



30

R¹ は、i、ii 及び iii：

【化 4 8】



40

から選択される基であり；

ここで、R⁵ は、ヘテロアールであり；R⁶ は、水素、重水素、OH、メチル若しくはハロであり；R⁷ は、水素、重水素、ハロ、若しくは (C₁ ~ C₃) アルキルであり、ここで、前記 (C₁ ~ C₃) アルキルは、OH 及びハロから独立に選択される 1 個以上の置換基で場合によって置換されており；

50

又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピルを形成し、ここで、前記シクロプロピルは、メチルで場合によって置換されており；

n は、0、1又は2であり；

R^2 は、水素、 NH_2 、又は $(C_1 \sim C_4)$ アルキルであり、ここで、前記 $(C_1 \sim C_4)$ アルキルは、 OH 、 NH_2 及びハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、水素、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CONH$ フェニル（ここで、前記 $CONH$ フェニルのフェニルは、1個以上のハロで場合によって置換されている）、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CO(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CSNH_2$ 、 $-CSNH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CSNH$ ベンジル、 $-SO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル又は $-COCH_2$ ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルで場合によって置換されており；

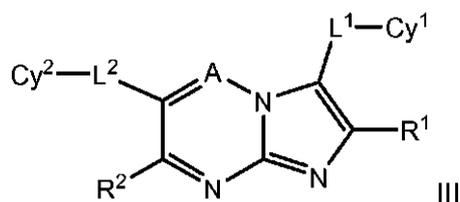
R^4 は、水素若しくは $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり；

又は R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合している1個の環N原子及び、場合によって、N、O及びSから独立に選択される1個の追加の環ヘテロ原子を含む5若しくは6員飽和若しくは部分不飽和単環基を、それらが結合している窒素と一緒にあって形成し、ここで、前記単環基は、1若しくは2個の $=O$ 置換基で置換されている）

又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグ誘導体のうちの1つであり；

あるいは、式 III I I I：

【化49】



のMETチロシンキナーゼ阻害剤又は医薬的に許容されるその塩若しくはそのプロドラッグ（式中、

A は、N又は CR^3 であり；

Cy^1 は、それぞれ、1、2、3、4、又は5個の $-W-X-Y-Z$ で場合によって置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Cy^2 は、それぞれ、1、2、3、4、又は5個の $-W'-X'-Y'-Z'$ で場合によって置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

L^1 は、 $(CR^4R^5)_m$ 、 $(CR^4R^5)_p$ - (シクロアルキレン) - $(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_p$ - (アリーレン) - $(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_p$ - (ヘテロシクロアルキレン) - $(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_p$ - (ヘテロアリーレン) - $(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pO(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pS(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pC(O)(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pOC(O)(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pOC(O)NR^6(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pNR^6(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pNR^6C(O)NR^6(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pS(O)(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pS(O)NR^6(CR^4R^5)_q$ 、 $(CR^4R^5)_pS(O)_2(CR^4R^5)_q$ 、又は $(CR^4R^5)_pS(O)_2NR^6(CR^4R^5)_q$ であり、ここで、前記シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、又はヘテロアリーレンは、 Cy^3 、ハロ、 $C_1 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $P(R^f)_2$ 、 $P(OR^e)_2$ 、 $P(O)R^eR^f$ 、 $P(O)OR^eOR^f$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

L^2 は、 $(CR^7R^8)_r$ 、 $(CR^7R^8)_s$ - (シクロアルキレン) - $(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_s$ - (アリーレン) - $(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_s$ - (ヘテロシクロアルキレン) - $(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_s$ - (ヘテロアリーレン) - $(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sO(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sS(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sC(O)(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sC(O)O(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sOC(O)(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sOC(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sNR^9(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sNR^9C(O)NR^9(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sS(O)(CR^7R^8)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sS(O)NR^7(CR^8R^9)_t$ 、 $(CR^7R^8)_sS(O)_2(CR^7R^8)_t$ 、又は $(CR^7R^8)_sS(O)_2NR^9(CR^7R^8)_t$ であり、ここで、前記シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、又はヘテロアリーレンは、 Cy^4 、ハロ、 C_{1-6}

アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $P(R^{f1})_2$ 、 $P(OR^{e1})_2$ 、 $P(O)R^{e1}R^{f1}$ 、 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

R^1 は、 H 又は $-W$ ” - X ” - Y ” - Z ”であり；

R^2 は、 H 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^A 、 SR^A 、 $C(O)R^B$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^A$ 、 $OC(O)R^B$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^B$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^A$ 、 $S(O)R^B$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^B$ 、 $NR^cS(O)_2R^B$ 、又は $S(O)_2NR^cR^d$ であり；

R^3 は、 H 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^A 、 SR^A 、 $C(O)R^B$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^A$ 、 $OC(O)R^B$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^B$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^A$ 、 $S(O)R^B$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^B$ 、 $NR^cS(O)_2R^B$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ であり、ここで、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、又は C_{1-6} アルキルは、 Cy^5 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $P(R^{f1})_2$ 、 $P(OR^{e1})_2$ 、 $P(O)R^{e1}R^{f1}$ 、 $P(O)OR^{e1}OR^{f1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R$

10

20

30

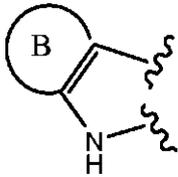
40

50

b^1 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択される
1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^2 及び $-L^2-Cy^2$ は、一緒に連結して式：

【化50】



10

の基を形成し、

ここで、環Bは、それぞれ1、2、又は3個の $-W'-X'-Y'-Z'$ で場合によって置換されている縮合アリアル又は縮合ヘテロアリアル環であり；

R^4 及び R^5 は、H、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、及び NO_2 から独立に選択され；

又は R^4 及び R^5 は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、アルコシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、及び NO_2 から独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている3、4、5、6、若しくは7員のヘテロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環を形成し；

20

R^6 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

R^7 及び R^8 は、H、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、及び NO_2 から独立に選択され；

又は R^7 及び R^8 は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、CN、及び NO_2 から独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている3、4、5、6、若しくは7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環を形成し；

30

R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、又は C_{2-6} アルキニルであり；

W、 W' 、及び W'' は、独立に欠如している、又は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、O、S、 NR^h 、CO、COO、 $CONR^h$ 、SO、 SO_2 、 $SONR^h$ 及び NR^hCONR^i から独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンのそれぞれは、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OH、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、及び C_{2-8} ジアルキルアミノから独立に選択される1、2又は3個の置換基で場合によって置換されており；

40

X、 X' 、及び X'' は、独立に欠如している、又は C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクロアルキレンから独立に選択され、ここで、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクロアルキレンのそれぞれは、ハロ、CN、 NO_2 、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-8} アルコシアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{2-8} アルコシアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $C(O)OR^j$ 、 $C(O)NR^hR^i$ 、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、

50

及び $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノから独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

Y 、 Y' 、及び Y'' は、独立に欠如している、又は $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、 $C_2 \sim 6$ アルキニレン、 O 、 S 、 NR^h 、 CO 、 COO 、 $CONR^h$ 、 SO 、 SO_2 、 $SONR^h$ 、及び $NR^h CONR^i$ から独立に選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_2 \sim 6$ アルケニレン、及び $C_2 \sim 6$ アルキニレンのそれぞれは、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 OH 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及び $C_2 \sim 8$ ジアルキルアミノから独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

Z 、 Z' 、及び Z'' は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $P(R^{f2})_2$ 、 $P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、及びヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $P(R^{f2})_2$ 、 $P(OR^{e2})_2$ 、 $P(O)R^{e2}R^{f2}$ 、 $P(O)OR^{e2}OR^{f2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合によって置換されており；

ここで、2つの隣接する $-W-X-Y-Z$ は、それらが結合している原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている、縮合 4 ~ 20 員シクロアルキル環又は縮合 4 ~ 20 員ヘテロシクロアルキル環を場合によって形成し；

ここで、2つの隣接する $-W'-X'-Y'-Z'$ は、それらが結合している原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^g)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、アリーール、シクロアルキル、ヘテロアリーール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている、縮合 4 ~ 20 員シクロアルキル環又は縮合 4 ~

10

20

30

40

50

20員ヘテロシクロアルキル環を場合によって形成し；

Cy^3 、 Cy^4 、及び Cy^5 は、それぞれ、八口、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $C(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^g)NR^cR^d$ 、 $P(R^f)_2$ 、 $P(OR^4)_2$ 、 $P(O)R^eR^f$ 、 $P(O)OR^eOR^f$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択される1、2、3、4、又は5個の置換基で場合によって置換されている、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され；

R^A は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

R^B は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、又は C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

R^C 及び R^D は、 H 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、又は C_{2-4} アルキニルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、又は C_{2-4} アルキニルは、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^C 及び R^D は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている4、5、6若しくは7員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し、

R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、及び R^{a4} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルは、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

R^b 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、及び R^{b4} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルは、 OH 、 CN 、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6}

C_6 ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^c 及び R^d は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^c 及び R^d は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 又は 7 員ヘテロシクロアルキル基又はヘテロアリール基を形成し；

R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 若しくは 7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^{c2} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ピアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリール、及びビヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ピアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリール、及びビヘテロアリールは、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a4$ 、 $C(O)R^b4$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、アルコキシアルキル、及びアルコキシアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、O

10

20

30

40

50

H、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a$ ⁴、 $C(O)R^b$ ⁴、 $S(O)_2R^b$ ³、アルコキシアルキル、及びアルコキシアルコキシから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている4、5、6、7員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^c ³及び R^d ³は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^c ³及び R^d ³は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている4、5、6若しくは7員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^c ⁴及び R^d ⁴は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^c ⁴及び R^d ⁴は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている4、5、6若しくは7員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^e 、 R^e ¹、 R^e ²、及び R^e ⁴は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、(C_{1-6} アルコキシ)- C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され；

R^f 、 R^f ¹、 R^f ²、及び R^f ⁴は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され；

R^g は、H、CN、及び NO_2 であり；

R^h 及び R^i は、H及び C_{1-6} アルキルから独立に選択され；

R^j は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルであり；

10

20

30

40

50

m は、0、1、2、3、4、5、又は6であり；
 p は、0、1、2、3、又は4であり；
 q は、0、1、2、3、又は4であり；
 r は、0、1、2、3、4、5、又は6であり；
 s は、0、1、2、3、又は4であり；
 t は、0、1、2、3、又は4である）

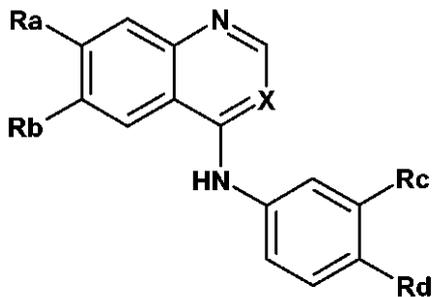
である、請求項1から4のいずれか一項に記載の医薬の組合せ。

【請求項6】

E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤が、式

【化51】

10



20

の化合物

(式中、

X は、N 又は C (CN) であり；

Ra は、C₁ - 8 アルキルオキシ又は (C₁ - 8 アルキルオキシ、1 - ピペリジン - 1 - イル、1 - ピペラジン - 1 - イル、4 - C₁ - 8 アルキル - ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 1 - イル、チオモルホリノ - 1 - イル、S - オキソ - チオモルホリン - 1 - イル又は S, S - ジオキソチオモルホリニル - 1 - イル) - C₁ - 8 アルキルオキシからなる群から選択され；

30

Rb は、C₃ - 8 アルケノイル、{アミノ - 又は N - [N' - モノ - 又は N', N' - ジ(C₁ - 8 アルキル)]アミノ} - C₄ - 8 アルケノイル) - アミノ、[(C₁ - 8 アルキルスルホニル - C₁ - 8 アルキルアミノ) - C₁ - 8 アルキル] - フリル又は (C₁ - 8 アルキルオキシ、1 - ピペリジン - 1 - イル、1 - ピペラジン - 1 - イル、4 - C₁ - 8 アルキル - ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 1 - イル、チオモルホリン - 1 - イル、S - オキソ - チオモルホリン - 1 - イル又は S, S - ジオキソチオモルホリニル - 1 - イル) - C₁ - 8 アルキルオキシから選択され；

Rc は、ハロ又は C₂ - 8 アルキニルであり；

Rd は、水素、ピリジニル - C₁ - 8 アルキルオキシ又は非置換若しくはハロゲン置換フェニル - C₁ - 8 アルキルオキシであり；

40

特にここで：

X は、N 又は C (CN) であり；

Ra は、メトキシ、エトキシ、3 - モルホリノプロピルオキシ又は 2 - メトキシエトキシであり；

Rb は、4 - (ジメチルアミノ) - ブタ - 2 - エノイルアミノ、プロパ - 2 - エノイルアミノ、5 - [(2 - メチルスルホニル - エチル) - アミノメチル] - フラン - 2 - イル、2 - メトキシエトキシ又は 3 - モルホリノプロポキシであり；

Rc は、クロロ又はエチニルであり；

Rd は、水素、フルオロ、ピリジン - 2 - イルメトキシ又は 3 - フルオロフェニル - メ

50

トキシである)

又は医薬的に許容されるそれぞれ、その塩若しくはプロドラッグである、請求項 5 に記載の医薬の組合せ。

【請求項 7】

E G F R チロシンキナーゼ阻害剤が、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ペリチニブ、ネラチニブ若しくはセツキシマブであり；M E T 阻害剤が、(E) - 2 - (1 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) エチリデン) ヒドラジンカルボキサミド若しくは 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド；又はそれぞれ、医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医薬品。

10

【請求項 8】

さらなる共薬剤、又は医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグを含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 9】

組合せパートナー (i) E G F R チロシンキナーゼ阻害剤及び (i i) M E T チロシンキナーゼ阻害剤、又は、それぞれ、医薬的に許容されるその塩、及び少なくとも 1 種の医薬的に許容される担体物質、及び、場合によって、さらなる共薬剤又は医薬的に許容されるその塩を含む、E G F R チロシンキナーゼ活性及び / 又は M E T チロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌に対して共同して治療有効な量を含む、請求項 1 から 8

20

【請求項 10】

組合せ製品の形態の、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 11】

E G F R チロシンキナーゼ活性及び / 又は M E T チロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療する方法における併用のための、M E T 阻害剤及び E G F R 阻害剤、又は医薬的に許容されるそれらの塩。

【請求項 12】

M E T チロシンキナーゼ阻害剤が、(E) - 2 - (1 - (3 - ((7 - フルオロキノリン - 6 - イル) メチル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) エチリデン) ヒドラジンカルボキサミド及び 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド、又はそれぞれ、医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグからなる群から選択され、E G F R 阻害剤が、ゲフィチニブ、又は医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグである、請求項 11 に記載の使用のための M E T 阻害剤及び E G F R 阻害剤。

30

【請求項 13】

E G F R チロシンキナーゼ活性及び / 又は M E T チロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療するための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組合せ又は組合せ製品の使用。

【請求項 14】

40

E G F R チロシンキナーゼ活性及び / 又は M E T チロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療するための、医薬又は医薬品、特に請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組合せ又は組合せ製品の製造のための、(i) E G F R チロシンキナーゼ阻害剤及び (i i) M E T チロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるその塩の組合せ。

【請求項 15】

組合せパートナーが、請求項 1 から 9 のいずれか一項に定義されている、(i) E G F R チロシンキナーゼ阻害剤及び (i i) M E T チロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるその塩の組合せで、E G F R チロシンキナーゼ活性及び / 又は M E T チロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療する方法。

50

【請求項 16】

E G F Rチロシンキナーゼ活性及び／又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療のための方法であって、(i) E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤及び(i i) M E Tチロシンキナーゼ阻害剤を含む請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組合せ又は組合せ製品の有効量を、それを必要とする対象、例えば温血動物、特にヒトに投与するステップを含む方法。

【請求項 17】

E G F Rチロシンキナーゼ活性及び／又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療における、とりわけE G F Rチロシンキナーゼ活性及び／又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療における使用のための、とりわけ、その同時、個別又は逐次使用のための説明書と一緒に、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組合せ又は組合せ製品を含む医薬品又は商業パッケージ。

10

【請求項 18】

E G F Rチロシンキナーゼ活性及び／又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療用の、特に請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組合せ又は組合せ製品の調製のための、(i) E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤及び(i i) M E Tチロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるその塩の使用。

【請求項 19】

医薬としての使用のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬の組合せ。

【請求項 20】

癌の治療における使用のための、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医薬の組合せ。

20

【請求項 21】

医薬としての併用のための、M E T阻害剤及びE G F R阻害剤、又は医薬的に許容されるそれらの塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の要旨

本発明は、増殖性疾患の治療に共同して活性である(jointly active)(i) M E T阻害剤及び(i i) E G F R (E r b B - 1)阻害剤、又はそれぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩、又はそれらのプロドラッグの組合せを含む医薬の組合せ(pharmaceutical combination)、例えば、製品、対応する医薬製剤、使用、方法、プロセス、商業パッケージ及び関連する発明実施形態に関する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

個別の分子標的に対して作用するよう設計された薬物は、原因として2つ以上の標的を有する疾患(複遺伝子性疾患)、例えば癌又は他の増殖性疾患と闘うためにはしばしば不適切である。

40

【0003】

このような疾患と闘うために、1つの方法は、単一の多標的薬(multi-target drug)を使用することであるが、疾患の発現に原因として関与する標的が全て、検討される薬物によって打撃を加えられることが求められる。他方では、多標的薬は、疾患の発現に関与しない標的にも影響を与えることがあるので、望ましくない副作用をもたらすことがある。

【0004】

異なる方法は、多標的薬として薬物の組合せを使用することである。最良のシナリオにおいて、これは、組合せ効率、例えば、相乗効果をもたらし、従って、単独で使用される場合に単一の薬物によって引き起こされる副作用の低減も可能にすることがある。

50

【0005】

時々、このような薬物の成分（組合せパートナー）は、個別の細胞中で又は別々の組織中の別々の細胞において、同一経路又は別々の経路のいずれかにおいて、別々の標的に影響を与えて組合せ効果を生じることがあり、従って、それぞれ、単一化合物で達成されるもの及び/又はそれらの個別の効果を検討する場合を超える組合せ効果を生じることがある。あるいは、1つの成分は、例えば、排出ポンプの阻害などによって、別の成分のその標的に到達する能力を変更し得る。あるいはまた、組合せパートナーは、同じ標的の別々の部位に結合することがある。標的の結合性のこれらの変形は、組合せに有用であるかもしれない、又はそうではないかもしれない可能な相互作用のタイプを大きく増加することによって、適切な組合せの探求を妨げる。

10

【0006】

しかし、このような薬物を使用して、所望の協同、又は相乗効果さえも、多くの場合、見いだすことができない。対の ($r = 2$) 薬物の組合せの数は、薬剤の数 n が試験されるとして式 $n! / (r! (n - r)!)$ に従って増加するので（例えば、2000種の薬剤を試験することは、1, 999, 000の独自のペアの組合せを既に生じる）、高効率を可能にする適切なスクリーニング方法が必要である。

【0007】

加えて、任意の組合せが検討される前に、疾患の発現に原因として又は協力的な方法で関与する経路、酵素、代謝状態などを特定する非常に重要な必要性がある。

20

【0008】

多くの場合、所与の疾患が多遺伝子性であることは、全く知られてさえいない。

【0009】

従って、適切な組合せ及び量の探求は、干し草の山の中の針を見つけることに相当すると適切に言い表すことができる。

【0010】

プロトオンコジーン $c-MET$ (MET) は、チロシンキナーゼ活性を有し、胚発生及び創傷治癒に必須であるタンパク質肝細胞成長因子受容体 ($HGF R$) をコードする。肝細胞成長因子 (HGF) 刺激によって、 MET は、いくつかの生物学的反応を誘発し、浸潤性増殖をもたらす。異常な MET 活性化は、腎臓、肝臓、胃、乳房及び脳の癌を含む、様々なタイプの悪性腫瘍において腫瘍増殖、新血管の形成（血管形成）及び転移を引き起こす。多数の MET キナーゼ阻害剤が知られており、あるいは HGF 誘発 MET (= $HGF R$) 活性化の阻害剤が知られている。正常組織及び癌などのヒト悪性腫瘍における $c-MET$ の生物学的機能（又は $c-MET$ シグナル伝達経路）は、文書で十分に立証されている (Christensen, J.G. ら、*Cancer Lett.* 2005年、225巻(1号):1~26ページ; Corso, S. ら、*Trends in Mol. Med.* 2005年、11巻(6号):284~292ページ)。

30

【0011】

無調節な $c-Met$ ($c-MET$) 経路は、腫瘍の形成、増殖、維持及び進行において重要な役割を、時には原因としての役割（遺伝子変化の場合）を果たす (Birchmeier, C. ら、*Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003年、4巻(12号):915~925ページ; Boccaccio, C. ら、*Nat. Rev. Cancer* 2006年、6巻(8号):637~645ページ; Christensen, J.G. ら、*Cancer Lett.* 2005年、225巻(1号):1~26ページ)。 HGF 及び/又は $c-Met$ は、大部分のヒト癌のかなりの部分に過剰発現され、より侵襲性の疾患、疾患の進行、腫瘍転移及び患者生存の短縮などの不十分な臨床成果としばしば関係がある。さらに、 $HGF / c-Met$ タンパク質の高いレベルを有する患者は、化学療法及び放射線療法に対してより耐性である。異常な $HGF / c-Met$ 発現に加えて、 $c-Met$ 受容体は、遺伝子突然変異（生殖細胞系列及び体細胞の両方）及び遺伝子増幅によっても癌患者において活性化され得る。遺伝子増幅及び突然変異は、患者において報告されている最も一般的な遺伝子変化であるが、受容体は、欠失、切断、遺伝子再構成によっても活性化され得る。

40

【0012】

$c-MET$ が関与する様々な癌には、限定はされないが、癌腫（例えば、膀胱癌腫、乳

50

癌腫、子宮頸癌腫、胆管癌腫、大腸癌腫、食道癌腫、胃癌腫、頭頸部癌腫、腎臓癌腫、肝癌腫、肺癌腫、鼻咽腔癌腫、卵巣癌腫、膵臓癌腫、前立腺癌腫、甲状腺癌腫)；筋骨格肉腫(例えば、骨肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫)；軟部組織肉腫(例えば、MFH/線維肉腫、平滑筋肉腫、カポジ肉腫)；造血器悪性腫瘍(例えば、多発性骨髄腫、リンパ腫、成人T細胞白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病)；並びに他の新生物(例えば、膠芽腫、星状細胞腫、黒色腫、中皮腫及びウィルムス腫瘍(www.vai.org/met/; Christensen, J.G.ら、Cancer Lett. 2005年、225巻(1号):1~26ページ)が含まれる。

【0013】

活性化されたc-MET経路は、腫瘍形成及び進行の一因となり、有効な癌介入に適した標的となり得るという考えは、多数の前臨床研究によってさらに固められた(Birchmeier, C.ら、Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003年、4巻(12号):915~925ページ; Christensen, J.G.ら、Cancer Lett. 2005年、225巻(1号):1~26ページ; Corso, S.ら、Trends in Mol. Med. 2005年、11巻(6号):284~292ページ)。例えば、研究は、tpr-met融合遺伝子、c-met及び活性化されたc-met突然変異の過剰発現(本明細書でMETと集合的に呼ばれる)は全て、様々なモデル細胞株の発癌性形質転換を引き起こし、マウスにおいて腫瘍形成及び転移をもたらすことを示した。さらに重要なことには、著しい抗腫瘍(時には腫瘍退縮)及び抗転移活性が、HGF/c-METシグナル伝達を本質的に損なう且つ/又は遮断する薬剤でインビトロ及びインビボで実証されている。それらの薬剤には、抗HGF及び抗c-Met抗体、HGFペプチド拮抗薬、デコイc-Met受容体、c-Metペプチド拮抗薬、ドミナントネガティブc-Met突然変異体、c-Met特異的アンチセンスオリゴヌクレオチド及びリボザイム、並びに選択的小分子c-Metキナーゼ阻害剤(Christensen, J.G.ら、Cancer Lett. 2005年、225巻(1号):1~26ページ)が含まれる。

【0014】

癌における確立された役割に加えて、異常なHGF/METシグナル伝達は、アテローム性動脈硬化症、肺線維症、腎線維症及び再生、肝疾患、アレルギー性障害、炎症性及び自己免疫障害、脳血管疾患、心臓血管疾患、臓器移植と関連した状態にも関与する(Ma, H.ら、Atherosclerosis. 2002年、164巻(1号):79~87ページ; Crestani, B.ら、Lab. Invest. 2002年、82巻(8号):1015~1022ページ; Sequera-Flores, A.A.ら、Rev. Gastroenterol. Mex. 2004年、69巻(4号)243~250ページ; Morishita, R.ら、Curr. Gene Ther. 2004年、4巻(2号)199~206ページ; Morishita, R.ら、Endocr. J. 2002年、49巻(3号)273~284ページ; Liu, Y.、Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2002年、11巻(1号):23~30ページ; Matsumoto, K.ら、Kidney Int. 2001年、59巻(6号):2023~2038ページ; Balkovetz, D. F.ら、Int. Rev. Cytol. 1999年、186巻:225~250ページ; Miyazawa, T.ら、J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998年、18巻(4号)345~348ページ; Koch, A.E.ら、Arthritis Rheum. 1996年、39巻(9号):1566~1575ページ; Futamatsu, H.ら、Circ. Res. 2005年、96巻(8号)823~830ページ; Eguchi, S.ら、Clin. Transplant. 1999年、13巻(6号)536~544ページ)。

【0015】

上皮成長因子受容体(EGFR、aka ErbB-1; ヒトにおけるHER1)は、上皮成長因子ファミリーのリガンドの受容体である。いくつかのタイプの癌、例えば肺癌、肛門癌、多形性膠芽腫及び多くの他の主として上皮癌は、EGFRの過活性又は過剰発現に依存することが知られている。

【0016】

癌は、例えば、これらのRTKの無制限な活性をもたらし、従って発癌性になる、点突然変異、遺伝子増幅又は染色体転座による受容体チロシンキナーゼ(RTK)の遺伝子変化によってしばしば決まる。癌細胞の細胞増殖は、これらの異常なRTKの活性によって決まる。

【0017】

結果として生じる増殖性疾患を治療する場合、しばしば関与する腫瘍遺伝子RTKの阻

10

20

30

40

50

害剤が使用される。しかし、しばしば、治療の一定時間の後、使用される薬物への耐性が観察される。耐性の1つのメカニズムは、標的R T Kに作用し、治療薬の結合性又は活性を損なうことがある。別のメカニズムは、主たるキナーゼが阻害された場合に癌の増殖を推進し続ける代わりにキナーゼの代償性活性化である。両方のタイプのメカニズムを包含するよく特徴付けられた例は、活性化E G F R突然変異を有する非小細胞癌(N S C L C)における上皮成長因子受容体(E G F R)のゲフィチニブ及びエルロチニブへの獲得耐性である(Lynch, T. J.ら、N Engl J Med、350巻: 2129~2139ページ、2004年;又はPaez, J. G.ら、Science、304巻: 1497~1500ページ、2004年を参照されたい)。例えば、M E T活性化は、H E R 3などのシグナル分子の下流活性化によってE G F R活性の損失(阻害による)を補償することができ、そのため、M E T増幅は、補償することができ、又はそのリガンド肝細胞成長因子は、M E Tを活性化することができる(Engelman, J. A.ら、Science、316巻: 1039~1043ページ、2007年; Yano, S.ら、Cancer Res、68巻: 9479~9487ページ、2008年;及びTurke, A. B.ら、Cancer Cell、17巻: 77~88ページ、2010年を参照されたい)。M E T依存性の癌細胞株(これらの増殖はM E Tの活性に依存する)は、リガンド誘発E G F R活性化によってM E T阻害剤から救われ得ることも知られている(Bachleitner-Hofmann, T.ら、Mol Cancer Ther、7巻: 3499~3508ページ、2008年を参照されたい)。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0018】

20

発明の全般的な記載

M E T及び/又はE G F R(即ち、それらの活性)にもともと依存する癌細胞を使用して、代わりに受容体チロシンキナーゼ(R T K)のリガンドによって媒介される活性化による依存性のバイパスを観察した。M E T又はF G F R依存株を、対応する選択的阻害剤で(即ち、M E T阻害剤でM E T依存株を、F G F R阻害剤でF G F R依存株を)処理し、同時に様々な分泌タンパク質をコードするc D N Aを形質移入した細胞からの上清を添加したときに、バイパスメカニズムを発見した。これらのR T Kの1つだけが適切な薬物で阻害される場合に、M E T及びF G F R R T Kは、互いの損失を補償して、増殖している細胞の「救助(レスキュー(rescue))」をもたらし得ることが示され得る。

【0019】

30

特にM E T及びF G F R R T Kが両方とも活性であり、従って、本発明によって、同時に又は一緒に逐次的に阻害することができる場合、これらのR T Kの組合せ阻害は、相乗的な抗癌活性をもたらし得ることが驚くべきことに見いだされた。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の具体的な記載

本発明は、第一の実施形態によれば、(i) M E T阻害剤及び(ii) E G F R阻害剤、又はそれぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩、又はそれぞれ、それらのプロドラッグ、及び少なくとも1種の医薬的に許容される担体を含む医薬の組合せ(例えば、組合せ製品(combination product))に関する。

40

【0021】

本発明のさらなる一実施形態は、組合せパートナー(i) E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤及び(ii) M E Tチロシンキナーゼ阻害剤、又は、それぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩、及び少なくとも1種の医薬的に許容される担体物質を含む、E G F Rチロシンキナーゼ活性及び/又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌に対して共同して治療有効な量を含む組合せ(例えば、組合せ製品)を提供する。

【0022】

さらなる一実施形態は、E G F Rチロシンキナーゼ活性及び/又はM E Tチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療するための本発明の組合せ(例えば、組合せ製品)の使用に関する。

50

【0023】

さらなる一実施形態は、EGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療するための医薬又は医薬品の製造のための(i)EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び(ii)METチロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩の組合せの使用に関する。

【0024】

さらなる一実施形態は、(i)EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び(ii)METチロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩の組合せで、EGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療する方法に関する。

10

【0025】

さらなる一実施形態は、EGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療の方法に関し、前記方法は、(i)EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び(ii)METチロシンキナーゼ阻害剤を含む組合せ又は組合せ製品の有効量を、それらを必要とする対象、例えば温血動物、特にヒトに投与するステップを含む。

【0026】

本発明の1つの一層さらなる実施形態は、特にEGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療における使用のための、EGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌の治療における、それらの同時、個別又は逐次使用(特に共同して活性であるために)のための、特に使用説明書と一緒に、本明細書に記載された本発明による組合せ製品を含む医薬品又は商業パッケージに関する。

20

【0027】

本発明のさらなる一実施形態は、本発明による組合せ(例えば、組合せ製品)の調製のための(i)EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び(ii)METチロシンキナーゼ阻害剤又は、それぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩の使用に関する。

【0028】

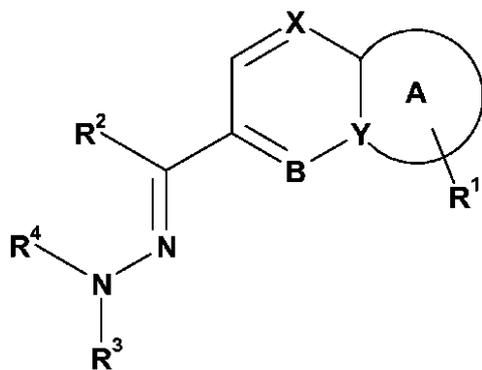
以下の定義は、本明細書で以上及び以下に記載された本発明の実施形態における1つ、2つ以上又は全ての一般的特徴又は表現を置き換えるために使用してより詳しい本発明の実施形態を導くことができる一般的特徴又は表現のより詳しい実施形態を示す。

30

【0029】

本発明による有用なMETチロシンキナーゼ阻害剤の中で、WO 2011/018454(特に、その中に開示されている化合物のクラス及び化合物に関して参照により本明細書に組み込まれている)に開示されているものは、特定の一実施形態であり、特に式(I)のもの

【化1】



40

(式中、

50

Y は、C 又は N であり；

X は、CH 又は N であり；

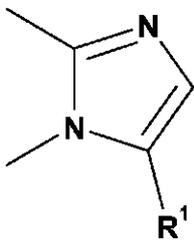
B は、CH 又は N であり；

A は、環であって；

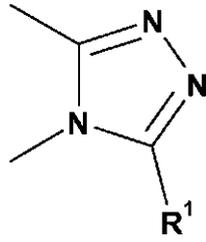
X が CH であり B が N である場合、環 A は、環 A_i 又は環 A_{ii} であり；

【化 2】

A_i



A_{ii}

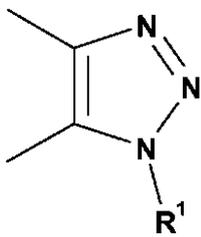


10

X が N であり B が N である場合、環 A は、A_{iii} であり；

【化 3】

A_{iii}



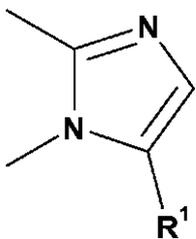
20

X が N であり B が N である、又は X が N であり B が CH である場合、環 A は、A_i であり

30

；
【化 4】

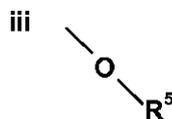
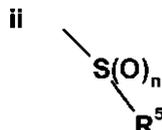
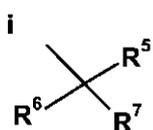
A_i



40

R¹ は、i、ii 及び iii：

【化 5】



50

から選択される基であり；

ここで、 R^5 は、ヘテロアリアルであり；

R^6 は、水素、重水素、OH、メチル若しくはハロであり；

R^7 は、水素、重水素、ハロ、若しくは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり、ここで、前記($C_1 \sim C_3$)アルキルは、OH及びハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合によって置換されており；

又は R^6 及び R^7 は、それらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピルを形成し、ここで、前記シクロプロピルは、メチルで場合によって置換されており；

n は、0、1又は2であり；

R^2 は、水素、 NH_2 、又は($C_1 \sim C_4$)アルキルであり、ここで、($C_1 \sim C_4$)アルキルは、OH、 NH_2 及びハロから独立に選択される1個以上の置換基で場合によって置換されており；

R^3 は、水素、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CONH$ フェニル(ここで、前記 $CONH$ フェニルのフェニルは、1個以上のハロで場合によって置換されている)、 $-(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CO(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フェニル、ヘテロアリアル、 $-CO$ ヘテロアリアル、 $-CSNH_2$ 、 $-CSNH(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $-CSNH$ ベンジル、 $-SO_2(C_1 \sim C_4)$ アルキル又は $-COCH_2$ ヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、($C_1 \sim C_3$)アルキルで場合によって置換されており；

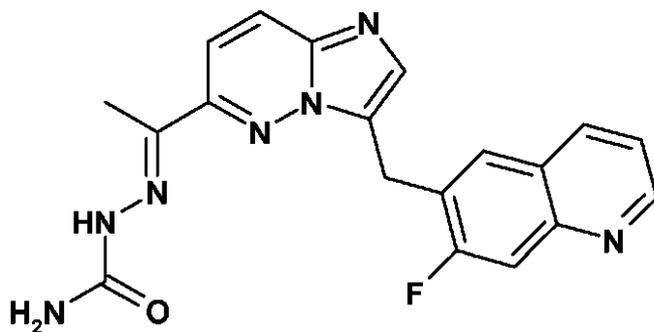
R^4 は、水素若しくは($C_1 \sim C_3$)アルキルであり；

又は R^3 及び R^4 は、 R^3 及び R^4 が結合している1個の環N原子及び、場合によって、N、O及びSから独立に選択される1個の追加の環ヘテロ原子を含む5若しくは6員飽和若しくは部分不飽和単環基を、それらが結合している窒素と一緒に形成し、ここで、前記単環基は、1若しくは2個の=O置換基で置換されている)

又は医薬的に許容されるそれらの塩は、特定の一実施形態である。

【0030】

METチロシンキナーゼ阻害剤である式Iの化合物の群の特に好ましいものは、式【化6】



を有する(E)-2-(1-(3-((7-フルオロキノリン-6-イル)メチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)エチリデン)ヒドラジン-カルボキサミド(以下でCpd. Aとも呼ばれる)の名称を有するものである。

WO 11 018 454、実施例1を参照されたい。

【0031】

本発明による有用なMETチロシンキナーゼ阻害剤の中で、言及されるべき特定の一実施形態として、WO 2008/064157(特に開示されている化合物及び化合物クラスに関して参照により本明細書に組み込まれている)に、それらの製造の方法と一緒に開示されているもの、特に式III:

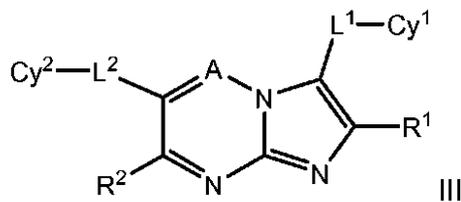
10

20

30

40

【化7】



を有する化合物又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはそれらのプロドラッグもあり、ここで：

Aは、N又はCR³であり；

Cy¹は、それぞれ、1、2、3、4、又は5個の-W-X-Y-Zで場合によって置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

Cy²は、それぞれ、1、2、3、4、又は5個の-W'-X'-Y'-Z'で場合によって置換されているアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルであり；

L¹は、(CR⁴R⁵)_m、(CR⁴R⁵)_p-(シクロアルキレン)-(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_p-(アリーレン)-(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_p-(ヘテロシクロアルキレン)-(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_p-(ヘテロアリーレン)-(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pO(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pS(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pC(O)(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pC(O)O(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pOC(O)(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pOC(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pNR⁶(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pNR⁶C(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pS(O)(CR⁴R⁵)_q、(CR⁴R⁵)_pS(O)NR⁶(CR⁴R⁵)_q、又は(CR⁴R⁵)_pS(O)₂NR⁶(CR⁴R⁵)_qであり、ここで、前記シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、又はヘテロアリーレンは、Cy³、八口、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハ口アルキル、八口スルファニル、CN、NO₂、N₃、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)NR^cR^d、NR^cC(O)OR^a、C(=NR^g)NR^cR^d、NR^cC(=NR^g)NR^cR^d、P(R^f)₂、P(OR^e)₂、P(O)R^eR^f、P(O)OR^eOR^f、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、NR^cS(O)₂R^b、及びS(O)₂NR^cR^dから独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

L²は、(CR⁷R⁸)_r、(CR⁷R⁸)_s-(シクロアルキレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(アリーレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(ヘテロシクロアルキレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_s-(ヘテロアリーレン)-(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sO(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sC(O)O(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sOC(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sOC(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sNR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sNR⁹C(O)NR⁹(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)(CR⁷R⁸)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)NR⁷(CR⁸R⁹)_t、(CR⁷R⁸)_sS(O)₂(CR⁷R⁸)_t、又は(CR⁷R⁸)_sS(O)₂NR⁹(CR⁷R⁸)_tであり、ここで、前記シクロアルキレン、アリーレン、ヘテロシクロアルキレン、又はヘテロアリーレンは、Cy⁴、八口、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハ口アルキル、八口スル

10

20

30

40

50

フェニル、CN、NO₂、N₃、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、P(R^{f1})₂、P(OR^{e1})₂、P(O)R^{e1}R^{f1}、P(O)OR^{e1}OR^{f1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

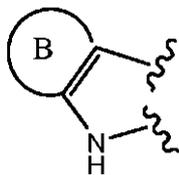
R¹は、H又は-W'-X'-Y'-Z'であり；

R²は、H、ハロ、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^A、SR^A、C(O)R^B、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^A、OC(O)R^B、OC(O)NR^CR^D、NR^CR^D、NR^CC(O)R^B、NR^CC(O)NR^CR^D、NR^CC(O)OR^A、S(O)R^B、S(O)NR^CR^D、S(O)₂R^B、NR^CS(O)₂R^B、又はS(O)₂NR^CR^Dであり；

R³は、H、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ハロ、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆ハロアルキル、CN、NO₂、OR^A、SR^A、C(O)R^B、C(O)NR^CR^D、C(O)OR^A、OC(O)R^B、OC(O)NR^CR^D、NR^CR^D、NR^CC(O)R^B、NR^CC(O)NR^CR^D、NR^CC(O)OR^A、S(O)R^B、S(O)NR^CR^D、S(O)₂R^B、NR^CS(O)₂R^B、及びS(O)₂NR^CR^Dであり、ここで、前記シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、又はC₁-₆アルキルは、Cy⁵、ハロ、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、N₃、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^g)NR^{c1}R^{d1}、P(R^{f1})₂、P(OR^{e1})₂、P(O)R^{e1}R^{f1}、P(O)OR^{e1}OR^{f1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立に選択される1、2、又は3個の置換基で場合によって置換されており；

又はR²及び-L²-Cy²は、一緒に連結して式：

【化8】



の基を形成し、

ここで、環Bは、それぞれ1、2、又は3個の-W'-X'-Y'-Z'で場合によって置換されている縮合アリール又は縮合ヘテロアリール環であり；

R⁴及びR⁵は、H、ハロ、OH、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁-₆ハロアルキル、CN、及びNO₂から独立に選択され；

又はR⁴及びR⁵は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、OH、C₁-₆アルキル、C₂-₆アルケニル、C₂-₆アルキニル、C₁-₆アルコキシ、アルコキシアルキル、シアノアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C

10

20

30

40

50

$R^1 \sim R^6$ ハロアルキル、CN、及びNO₂ から独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている3、4、5、6、若しくは7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^6 は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルであり；

R^7 及び R^8 は、H、ハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、CN、及びNO₂ から独立に選択され；

又は R^7 及び R^8 は、それらが結合しているC原子と一緒にあって、それぞれ、ハロ、OH、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルキル、CN、及びNO₂ から独立に選択される1、2、若しくは3個の置換基で場合によって置換されている3、4、5、6、若しくは7員のシクロアルキル若しくはヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^9 は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、又はC₂₋₆アルキニルであり；

W、W'、及びW'' は、独立に欠如している、又はC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、O、S、NR^h、CO、COO、CONR^h、SO、SO₂、SONR^h 及びNR^hCONRⁱ から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、及びC₂₋₆アルキニレンのそれぞれは、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OH、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、及びC₂₋₈ジアルキルアミノから独立に選択される1、2又は3個の置換基で場合によって置換されており；

X、X'、及びX'' は、独立に欠如している、又はC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクロアルキレンから独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、及びヘテロシクロアルキレンのそれぞれは、ハロ、CN、NO₂、OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₈アルコキシアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、C₂₋₈アルコキシアルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C(O)OR^j、C(O)NR^hRⁱ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、及びC₂₋₈ジアルキルアミノから独立に選択される1、2又は3個の置換基で場合によって置換されており；

Y、Y'、及びY'' は、独立に欠如している、又はC₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、O、S、NR^h、CO、COO、CONR^h、SO、SO₂、SONR^h、及びNR^hCONRⁱ から独立に選択され、ここで、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、及びC₂₋₆アルキニレンのそれぞれは、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OH、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、及びC₂₋₈ジアルキルアミノから独立に選択される1、2又は3個の置換基で場合によって置換されており；

Z、Z'、及びZ'' は、H、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、ハロスルファニル、CN、NO₂、N₃、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^g)NR^{c2}R^{d2}、P(R^{f2})₂、P(OR^{e2})₂、P(O)R^{e2}R^{f2}、P(O)OR^{e2}OR^{f2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルは、ハロ、C₁₋₆アルキル

10

20

30

40

50

、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 $OR^a 2$ 、 $SR^a 2$ 、 $C(O)R^b 2$ 、 $C(O)NR^c 2 R^d 2$ 、 $C(O)OR^a 2$ 、 $OC(O)R^b 2$ 、 $OC(O)NR^c 2 R^d 2$ 、 $NR^c 2 R^d 2$ 、 $NR^c 2 C(O)R^b 2$ 、 $NR^c 2 C(O)NR^c 2 R^d 2$ 、 $NR^c 2 C(O)OR^a 2$ 、 $C(=NR^g)NR^c 2 R^d 2$ 、 $NR^c 2 C(=NR^g)NR^c 2 R^d 2$ 、 $P(R^f 2)_2$ 、 $P(OR^e 2)_2$ 、 $P(O)R^e 2 R^f 2$ 、 $P(O)OR^e 2 OR^f 2$ 、 $S(O)R^b 2$ 、 $S(O)NR^c 2 R^d 2$ 、 $S(O)_2 R^b 2$ 、 $NR^c 2 S(O)_2 R^b 2$ 、及び $S(O)_2 NR^c 2 R^d 2$ から独立に選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で場合によって置換されており；

ここで、2つの隣接する -W - X - Y - Z は、それらが結合している原子と一緒にな
て、それぞれ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3 C(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^g)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=NR^g)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(O)_2 R^b 3$ 、 $NR^c 3 S(O)_2 R^b 3$ 、 $S(O)_2 NR^c 3 R^d 3$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている、縮合 4 ~ 20 員シクロアルキル環又は縮合 4 ~ 20 員ヘテロシクロアルキル環を場合によって形成し；

ここで、2つの隣接する -W' - X' - Y' - Z' は、それらが結合している原子と一緒に
なっていて、それぞれ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキ
ニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 $OR^a 3$ 、 $SR^a 3$ 、 $C(O)R^b 3$ 、 $C(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $C(O)OR^a 3$ 、 $OC(O)R^b 3$ 、 $OC(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(O)R^b 3$ 、 $NR^c 3 C(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(O)OR^a 3$ 、 $C(=NR^g)NR^c 3 R^d 3$ 、 $NR^c 3 C(=NR^g)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(O)R^b 3$ 、 $S(O)NR^c 3 R^d 3$ 、 $S(O)_2 R^b 3$ 、 $NR^c 3 S(O)_2 R^b 3$ 、 $S(O)_2 NR^c 3 R^d 3$ 、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている、縮合 4 ~ 20 員シクロアルキル環又は縮合 4 ~ 20 員ヘテロシクロアルキル環を場合によって形成し；

Cy^3 、 Cy^4 、及び Cy^5 は、それぞれ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケ
ニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロスルファニル、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 $OR^a 4$ 、 $SR^a 4$ 、 $C(O)R^b 4$ 、 $C(O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $C(O)OR^a 4$ 、 $OC(O)R^b 4$ 、 $OC(O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 C(O)R^b 4$ 、 $NR^c 4 C(O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 C(O)OR^a 4$ 、 $C(=NR^g)NR^c 4 R^d 4$ 、 $NR^c 4 C(=NR^g)NR^c 4 R^d 4$ 、 $P(R^f 4)_2$ 、 $P(OR^e 4)_2$ 、 $P(O)R^e 4 R^f 4$ 、 $P(O)OR^e 4 OR^f 4$ 、 $S(O)R^b 4$ 、 $S(O)NR^c 4 R^d 4$ 、 $S(O)_2 R^b 4$ 、 $NR^c 4 S(O)_2 R^b 4$ 、及び $S(O)_2 NR^c 4 R^d 4$ から独立に選択される 1、2、3、4、又は 5 個の置換基で場合によって置換されている、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され；

R^A は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアル
キル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールは、OH、CN、アミノ、ハロ、及び C_{1-4} アルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されてお
り；

R^B は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアル
キル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、ここで、前記 C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールは、OH、CN、アミノ、ハロ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^C 及び R^D は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルキニルから独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルキニルは、OH、CN、アミノ、ハロ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^C 及び R^D は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 若しくは 7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し、

R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、及び R^{a4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^b 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 、及び R^{b4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^c 及び R^d は、H、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^c 及び R^d は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 又は 7 員ヘテロシクロアルキル基又はヘテロアリール基を形成し；

R^{c1} 及び R^{d1} は、H、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又は

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 若しくは 7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^{c2} 及び R^{d2} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ピアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリール、及びビヘテロアリールから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールシクロアルキル、アリールヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、ピアリール、ヘテロアリールシクロアルキル、ヘテロアリールヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールアリール、及びビヘテロアリールは、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a4$ 、 $C(O)R^b4$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、アルコキシアルキル、及びアルコキシアルコキシから独立に選択される 1、2、又は 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C(O)OR^a4$ 、 $C(O)R^b4$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、アルコキシアルキル、及びアルコキシアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6、7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリール基を形成し；

R^{c3} 及び R^{d3} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されており；

又は R^{c3} 及び R^{d3} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によって置換されている 4、5、6 若しくは 7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘ

10

20

30

40

50

テロアリアル基を形成し；

R^{c4} 及び R^{d4} は、H、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキル、から独立に選択され、ここで、前記 C_{1-10} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルは、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によつて置換されており；

10

又は R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、それぞれ、OH、CN、アミノ、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ハロアルコキシから独立に選択される 1、2、若しくは 3 個の置換基で場合によつて置換されている 4、5、6 若しくは 7 員ヘテロシクロアルキル基若しくはヘテロアリアル基を形成し；

R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、及び R^{e4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、(C_{1-6} アルコキシ) - C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルから独立に選択され；

20

R^f 、 R^{f1} 、 R^{f2} 、及び R^{f4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立に選択され；

R^g は、H、CN、及び NO_2 であり；

R^h 及び R^i は、H 及び C_{1-6} アルキルから独立に選択され；

R^j は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキルアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルであり；

30

m は、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

p は、0、1、2、3、又は 4 であり；

q は、0、1、2、3、又は 4 であり；

r は、0、1、2、3、4、5、又は 6 であり；

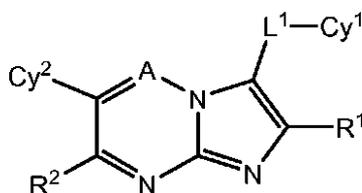
s は、0、1、2、3、又は 4 であり；

t は、0、1、2、3、又は 4 である。

【0032】

いくつかの実施形態において、本発明による有用な式 III の化合物は、式 IIIA：

【化 9】



IIIA

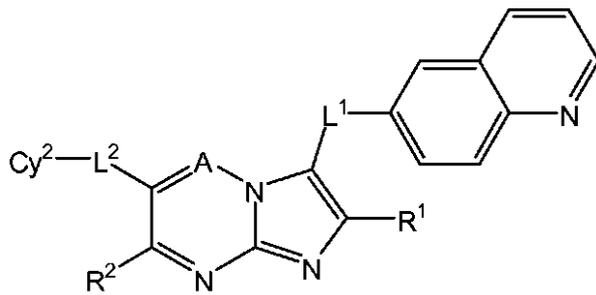
を有する。

【0033】

40

50

いくつかの実施形態において、本発明による有用な式 I I I の化合物は、式 I I I B :
【化 1 0】



10

III B

を有し、
特にここで、

A は、CH 又は N、特に N であり；

L¹ は、(C R⁴ R⁵)_m (ここで、R⁴ 及び R⁵ のそれぞれは、互いに独立に、H 又は C₁ - 6 アルキルであり、m は、0、1 又は 2 である) であり、

L² は、(C R⁷ R⁸)_r (ここで、R⁷ 及び R⁸ のそれぞれは、互いに独立に、H 又は C₁ - 6 アルキルであり、r は、0、1 又は 2 である) であり、

20

R¹ は、H、ハロ又は C₁ - 6 アルキルであり；

R² は、H、ハロ又は C₁ - 6 アルキルであり；

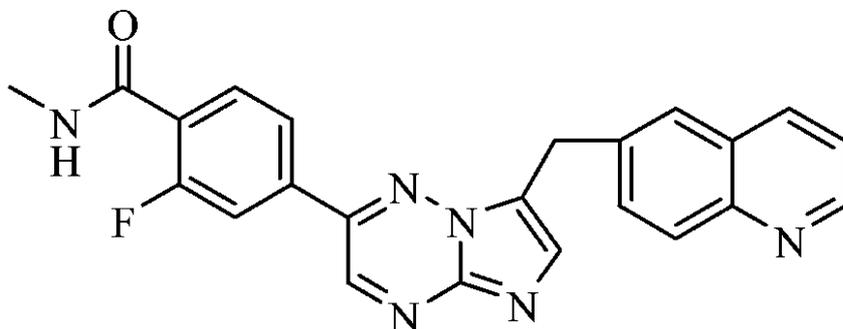
Cy² は、アリール、特にフェニルであり、ここで、前記アリール又はフェニルは、置換されておらず、又は - C(=O) - NR^{c 2} R^{d 2} 及びハロからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の部分で置換されており、ここで、R^{c 2} 及び R^{d 2} は、H、C₁ - 10 アルキル及び C₁ - 6 ハロアルキルから独立に選択され；

ここで、該化合物は、医薬的に許容される塩の形態で同様に又は代わりに存在し得る。

【0034】

式 I I I の化合物の群の特に好ましいものは、式

【化 1 1】



40

を有する 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ[1,2-b]トリアジン - 2 - イル]ベンズアミド (以下で Cp d . B と名付ける) の名称を有するものである。

【0035】

WO 2008/064157、実施例 7 を参照されたい。これは、最も好ましい MET チロシンキナーゼ阻害剤である。

【0036】

上述された 2 つの MET 阻害剤 (化合物 A 及び化合物 B) は、特に興味深い、他の MET 阻害剤も本発明の範囲に含まれる。

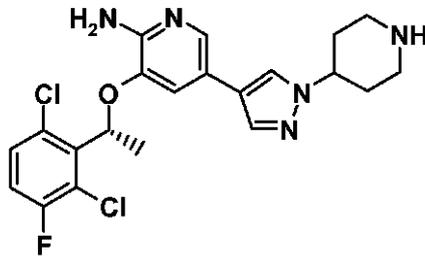
【0037】

50

このような他のMET阻害剤（HGFに対して活性な化合物又は抗体も含む）は、例えば、以下のもの（それらの医薬的に許容される塩、及びそれらのプロドラッグを含む）から選択される。

式

【化12】

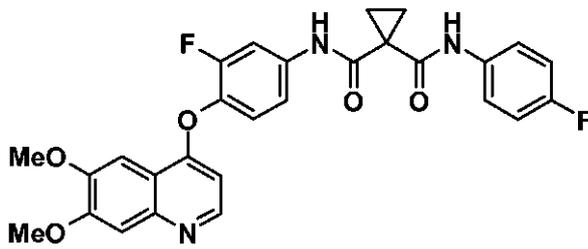


10

を有するクリゾチニブ（Pfizer）（aka PF02341066）（非常に好ましい化合物）；

式

【化13】

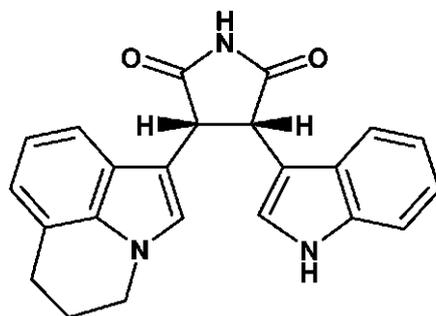


20

を有するカボザチニブ（Exelixis）（aka XL-184）（非常に好ましい化合物）；

式

【化14】

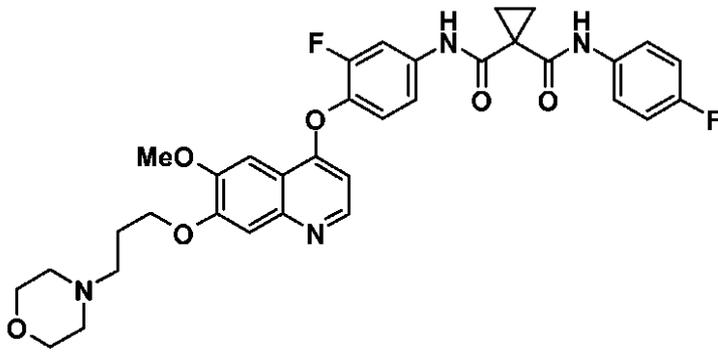


40

を有するチバンチニブ（ArQule、daiichi、Kyowa）（aka ARQ-197）（非常に好ましい化合物）；

式

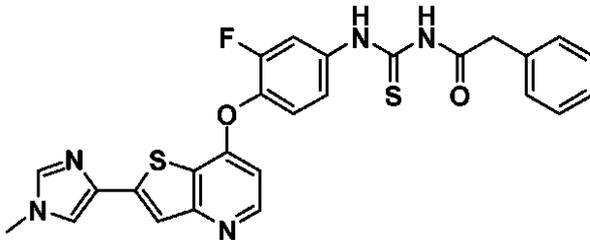
【化15】



10

を有するフォレチニブ (Exelixis、GlaxoSmithKline) (aka XL-880) (非常に好ましい化合物) ;
式

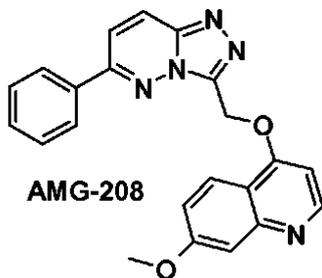
【化16】



20

を有するMGCD-265 (MethylGene) (非常に好ましい化合物) ;
式

【化17】



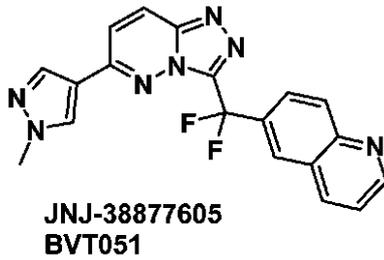
30

を有するAMG-208 (Amgen) (WO 2008/008539も参照されたい) ;

40

AMG-337 (Amgen) ;
式

【化18】

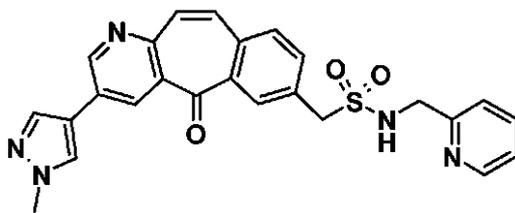


10

を有する JNJ - 38877605 (Johnson & Johnson) (aka BVT051) (WO 2007/075567 も参照されたい) ;

式

【化19】

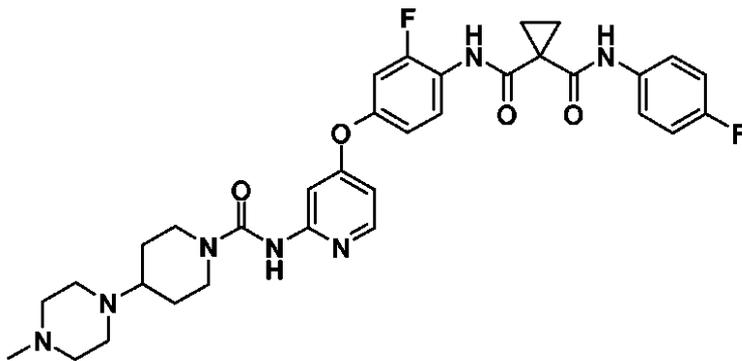


20

を有する MK - 8033 (Merck & Co) ;

式

【化20】



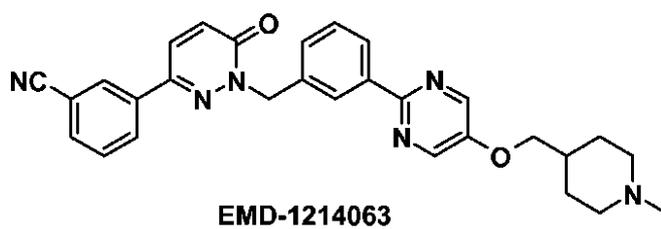
30

を有する E - 7050 (Eisai) ;

EMD - 1204831 (Merck Serono) ;

式

【化21】

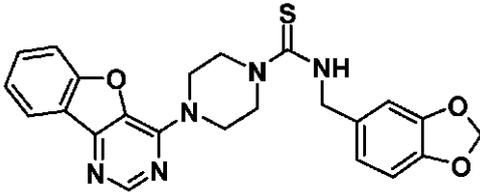


40

を有する EMD - 1214063 (Merck Serono) (WO 2007/019933 も参照されたい) ;

50

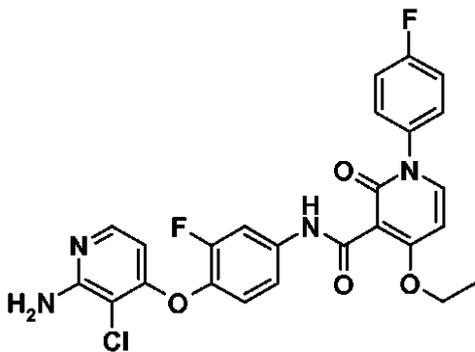
式
【化 2 2】



10

を有するアムパチニブ (SuperGen) (aka MP - 470) ;
LY - 2875358 (Eli Lilly) ;

式
【化 2 3】



20

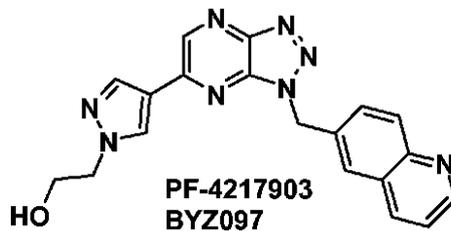
を有する BMS - 817378 (Bristol Myers Squibb、Simcere) ;

DP - 3590 (Deciphera) ;

ASP - 08001 (Suzhou Ascepion Pharmaceutica ls) ;

HM - 5016504 (Hutchison Medipharma) ;

式
【化 2 4】

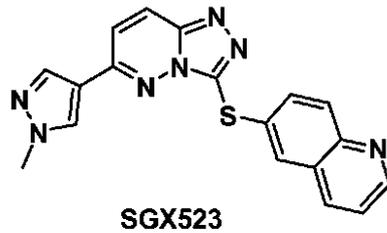


40

を有する PF - 4217903 (Pfizer) (US 2007 / 0265272 も参照されたい) ; 若しくは

式

【化25】



を有するSGX523 (SGX) (WO 2008/051808も参照されたい)

10

又は抗体若しくは関連する分子、例えば、

HGFに対するモノクローナル抗体であるフィクラツズマブ (AVEO) (好ましい) ;
 METに対するモノクローナル抗体であるオナルツズマブ (Roche) (好ましい) ;
 HGFに対するモノクローナル抗体であるリロツムマブ (Amgen) (好ましい) ;
 HGFに対するモノクローナル抗体であるTak-701 (Takeda) ; METに対する
 モノクローナル抗体であるLA-480 (Eli Lilly) ; 及び/又はMETに
 対するモノクローナル抗体であるLY.2875358 (Eli Lilly)。

【0038】

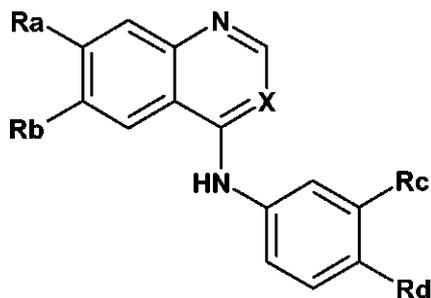
本発明による有用なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の中で、キノリンアミン (quinolineamine) クラスのものは、特に言及されるべきである。

20

【0039】

特に、WO 96/30347 (それらの中に開示されている一般的化合物及び特定の
 化合物に関して参照により本明細書に組み込まれている) に開示されているEGFRチロ
 シンキナーゼ阻害剤は、第一群として本明細書で言及されるべきであり、特に、式

【化26】



30

の4 - (置換フェニルアミノ) キナゾリン誘導体及び医薬的に許容されるそれらの塩及び
 プロドラッグは、第一群として本明細書で言及されるべきであり、(ここで、

それぞれのRa、Rb、Rc及びRdは、水素、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキ
 シアミノ、カルボキシ、C₁-₈アルコキシカルボニル、ニトロ、グアニジノ、ウレイド
 、カルバモイル、シアノ、トリフルオロメチル、(R⁶)₂N-カルボニル及びフェニル
 -W-アルキル(ここで、Wは、単結合、O、S及びNHから選択される)から独立に選
 択され;

40

又はそれぞれのRa若しくはRbは、シアノ-C₁-₈アルキル及びR₉(ここで、R
 9は、R₅、R₅O、(R₅)₂N、R₇C(=O)、R₅ONH、A及びR₅Yからな
 る群から選択される)から独立に選択され;ここで、

R₅は、C₁-₈アルキルであり;

R₆は、水素若しくはR₅(ここで、R₅は、1個超が存在する場合、同じ若しくは異
 なる)であり;

R₇は、R₅、R₅O若しくは(R₆)₂Nであり;

50

Aは、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ及び4-R6-ピペラジン-1-イル、イミダゾール-1-イル、4-ピリドン-1-イル、カルボキシ-C₁-₈アルキル、フェノキシ、フェニル、フェニルスルファニル、C₂-₈アルケニル、(R5)₂N-カルボニル-C₁-₈アルキルから選択され；

Yは、S、SO、SO₂から選択され；R5、R5O及び(R5)₂Nにおけるアルキル部分は、ハロ若しくはR9（ここで、R9は上記に定義されている通りである）で場合によって置換されており、ここで、得られる基は、ハロ若しくはR9で場合によって置換されており、但し、窒素、酸素若しくは硫黄原子及び他のヘテロ原子は、同じ炭素原子に結合することができず、さらに、Ra及びRbは、3個超のR9単位を含み得ず；

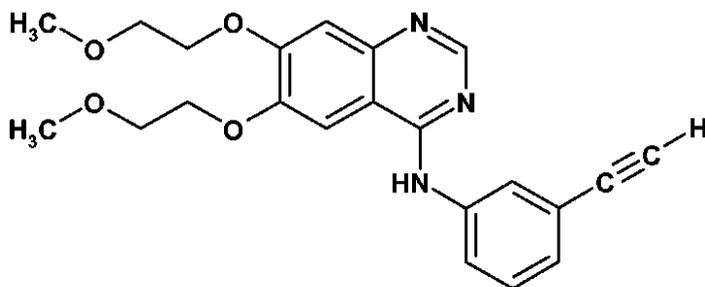
又はそれぞれのRa又はRbは、R5-スルホニルアミノ、フタリミド-C₁-₈アルキル-スルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホニルアミノ、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、及びR10-C₂-₄アルカノイルアミノ（ここで、R10は、ハロ、R5O、C₂-₄アルカノイルオキシ、B7C(=O)及び(R6)₂Nから選択される）から独立に選択され；ここで、Ra又はRb中の前記ベンズアミド若しくはベンゼンスルホニルアミノ若しくはフェニル若しくはフェノキシ若しくはアニリノ若しくはフェニルスルファニル置換基は、1若しくは2個のハロゲン、C₁-₈アルキル、シアノ、メタンスルホニル若しくはC₁-₈アルコキシ置換基を場合によって有してよく；

又は任意の2つのRa及びRbは、それらが結合している炭素と一緒にあって、酸素、硫黄若しくは窒素から選択される少なくとも1若しくは2個のヘテロ原子を含む5~8員環を構成し；ここで、アルキル基及びアルコキシ若しくはアルキルアミノ基のアルキル部分は、直鎖状であってよく、若しくは少なくとも3個の炭素から構成される場合、分岐若しくは環状であってよく；

それぞれのRc及びRdは、水素、場合によって置換されているC₁-₈アルキル、場合によって置換されているアミノ、ハロ、ヒドロキシ、場合によって置換されているヒドロキシから；又はアジド若しくはR11エチニル（ここで、R11は、水素、場合によって置換されているC₁-₈アルキルから選択される）（ここで、置換基は、水素、アミノ、ヒドロキシ、R5O、R5NH及び(R5)₂Nから選択される）から独立に選択され；

Xは、N又はC(CN)であり、但し、置換基R5は、別の置換基R5を含み得ず）；特に、INN名称エルロチニブ(Roche、Basel、スイスのTarceva(登録商標)で市販されている)=N-(3-エチニル-フェニル)-6,7-ビス-(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミンを有する式

【化27】



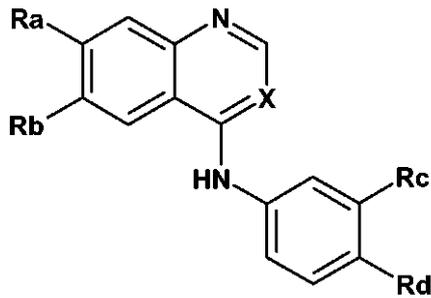
の化合物、若しくは医薬的に許容されるその塩は、第一群として本明細書で言及されるべきである。前記化合物及びその製造者は、例えば、WO 9630347、実施例20に開示されている。

【0040】

特に、WO 96/33980又はUS 5,616,582（それらの中に開示されている一般的化合物及び特定の化合物に関して参照により本明細書に組み込まれている）に開示されているEGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、第二群として本明細書で言及され

るべきであり、特に、式

【化28】



10

の4 - (置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中、

Xは、Nであり；

Raは、C₁ - 8アルキルオキシであり；

Rbは、ジ - (C₁ - 8アルキル) - アミノ - C₁ - 8アルコキシ、ピロリジン - 1 - イル - C₁ - 8アルコキシ、ピペリジノ - C₁ - 8アルコキシ、モルホリノ - C₁ - 8アルコキシ、ピペラジノ - 1 - イル - C₁ - 8アルコキシ、4 - C₁ - 8アルキルピペラジン - 1 - イル - C₁ - 8アルコキシ、イミダゾール - 1 - イル - C₁ - 8アルコキシ、ジ - (C₁ - 8アルコキシ - C₁ - 8アルキル) - アミノ - C₁ - 8アルコキシ、チオモルホリノ - C₁ - 8アルコキシ、1 - オキソチオモルホリノ - C₁ - 8アルコキシ又は1, 1 - ジオキソチオモルホリノ - C₁ - 8アルコキシであり、ここで、N又はO原子に結合していないCH₂ (メチレン) 基を含む上述されたRb置換基のいずれも前記CH₂ 基にヒドロキシ置換基を場合によって有し；

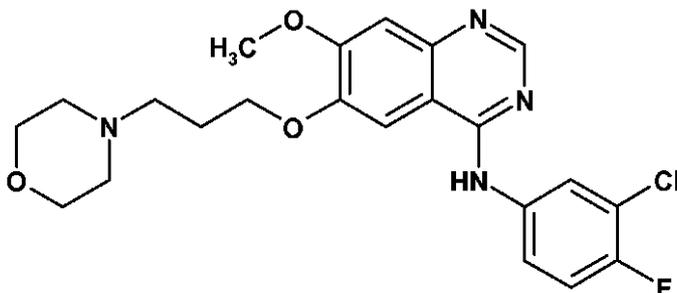
20

Rc及びRdのそれぞれは、他のハロ、トリフルオロメチル又はC₁ - 8アルキルから独立している)

又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグは、第二群として本明細書で言及されるべきであり、とりわけ、ゲフィチニブ (AstraZeneca、Iressa (登録商標) で市販されている) = N - (3 - クロロ (chloro) - 4 - フルオロフェニル) - 7 - メトキシ - 6 - [3 - (モルホリン - 4 - イル) プロポキシ] キナゾリン - 4 - アミンのINN名称を有する式

30

【化29】



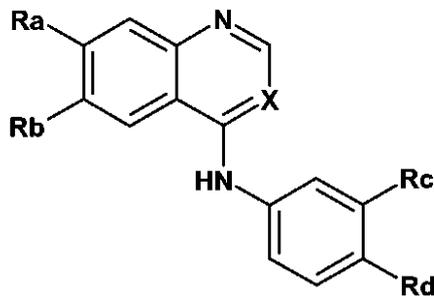
40

の化合物又は医薬的に許容されるその塩 (W = 96 / 33980、実施例1を参照されたい) は、第二群として本明細書で言及されるべきである。この化合物又はその医薬的に許容される塩は、本発明の実施形態において特に好ましい。

【0041】

50

特に、US 6,391,874、US 7,157,466、US 6,828,320、US 6,713,485及び特にUS 6,727,256 (=WO9935146) (それらの中に開示されている一般的な化合物及び特定の化合物に関して参照により本明細書に組み込まれている)に開示されたEGFRチロシンキナーゼ阻害剤は、第三群として本明細書で言及されるべきであり、特に式【化30】



10

の4 - (置換フェニルアミノ)キナゾリン誘導体

(式中、Xは、Nであり；

Ra及びRbの一方は、 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2 - \text{Ar} -$ の基であり、ここで、Arは、フェニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル及びチアゾリルから選択され、これらのそれぞれは、1又は2種のハロ、 C_{1-8} アルキル及び C_{1-8} アルコキシからなる群から選択される1又は2個の置換基で場合によって置換されていてよく；Ra及びRbのもう一方は、水素、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルアミノ及びジ(C_{1-8} アルキル)アミノからなる群から選択され；

20

Rc及びRdの一方は、ベンジル、ハロ -、ジハロ - 又はトリハロベンジル、トリハロメチルベンジル、ベンゾイル、ピリジルメチル、ピリジルメトキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、ハロ -、ジハロ - 又はトリハロベンジルオキシ、トリハロメチルベンジルオキシ、ベンゼンスルホニル又は水素を表し；

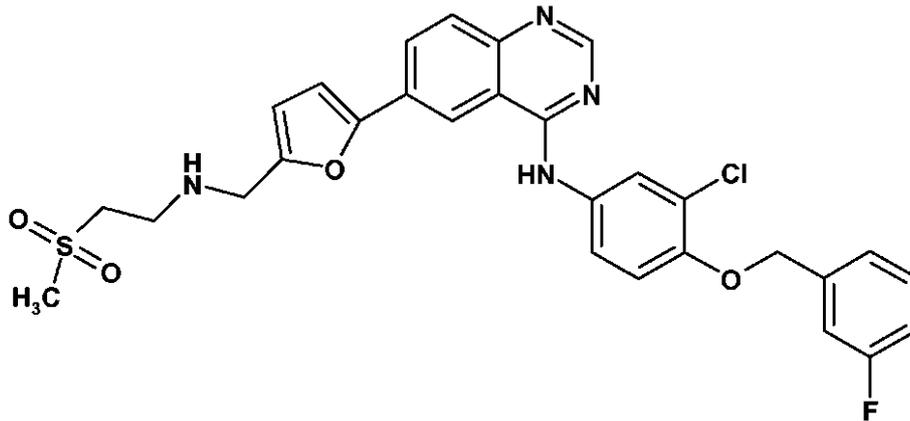
Rc及びRdのもう一方は、水素又はヒドロキシ、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{1-8} アルコキシ、アミノ、 C_{1-8} アルキルアミノ、ジ(C_{1-8} アルキル)アミノ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、 C_{1-8} アルキルカルボニル、カルボキシル、カルバモイル、 C_{1-8} アルコキシカルボニル、 C_{1-8} アルカノイルアミノ、N-(C_{1-8} アルキル)カルバモイル、N,N-ジ(C_{1-8} アルキル)カルバモイル、シアノ、ニトロ又はトリフルオロメチルである)

30

又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグは、第三群として本明細書で言及されるべきであり、とりわけ、N-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-6-{5-[4-(メチルスルホニル)-2-アザブチル]-2-フリル}キナゾリン-4-アミンの名称を有するラパチニブ(GlaxoSmithKline、Tykerb(登録商標)(米国)、Tyverb(登録商標)(欧州)で市販されている)のINN名称を有する

40

【化 3 1】



10

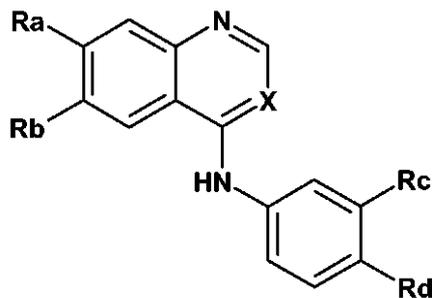
の化合物、又は医薬的に許容されるその塩若しくはプロドラッグ（例えば、WO 99 35 146（実施例 29）を参照されたい）は、第三群として本明細書で言及されるべきである。

【0042】

特に、WO 97 / 38983 又は特に WO 2000 031048（それらの中に開示されている一般的な化合物及び特定の化合物について参照により本明細書に組み込まれている）に開示された EGF R チロシンキナーゼ阻害剤は、第四群として本明細書で言及されるべきであり、特に、式

20

【化 3 2】



30

の 4 - (置換フェニルアミノ) キナゾリン誘導体又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグは、第四群として本明細書で言及されるべきであり、（ここで、

X は、N であり、

R a は、- D - E - F であり、R b は、- S R^{4*}、八口、- O R^{4*}、- N H R^{3*} 若しくは水素であり、又は

R b は、- D - E - F であり、R a は、- S R^{4*}、八口、- O R^{4*}、- N H R^{3*} 若しくは水素であり、

40

ここで、それぞれ、

D は、- N (R^{2*}) -、- O -、- C H (R^{2*}) -、- N (R^{2*}) - N H -、- N (R^{2*}) - O -、- C H (R^{2*}) - N H -、- C H (R^{2*}) - O -、- C H (R^{2*}) - C H₂ -、- N H - C H (R^{2*}) -、- O - C H (R^{2*}) -、- S - C H (R^{2*}) - であり、又は欠如しており；

E は、- C (= O) -、- S (= O)₂ -、- P (= O) (O R^{2*}) - 又は - S (= O) - であり、

F は、- C (R^{1*}) = C H R^{5*}、- C C - R^{5*}、又は - C (R^{1*}) = C = C H R^{5*} であり；但し、E が S (= O)₂ - 又は - S (= O) - である場合、D は、- N

50

H - CH (R ² *) - 又は - O - CH (R ² *) - ではなく ;

R ¹ * は、水素、ハロゲン又は C ₁ - 8 アルキルであり、

R ² *、R ³ * 及び R ⁴ * は、独立に水素、C ₁ - 8 アルキル、- (CH ₂) _n * - N - ピペリジニル、- (CH ₂) _n * - N - ピペラジニル、- (CH ₂) _n * - N ₁ - ピペラジニル (N ₄ - C ₁ - 8 アルキル)、- (CH ₂) _n * - N - ピロリジニル、- (CH ₂) _n * - N - プリジニル、- (CH ₂) _n * - N - イミダゾリル、- (CH ₂) _n * - N - モルホリニル、- (CH ₂) _n * - N - チオモルホリニル、- (CH ₂) _n * - N - ヘキサヒドロアゼピニル又は置換 C ₁ - 8 アルキルであり、ここで、置換基は、- OH、- NH ₂、又は - N (B *) (A *) から選択され、ここで、A * 及び B * は、独立に水素、C ₁ - 8 アルキル、- (CH ₂) _n * - OH、- (CH ₂) _n * - N - ピペリジニル、- (CH ₂) _n * - N - ピペラジニル、- (CH ₂) _n * - N ₁ - ピペラジニル (N ₄ - C ₁ - 8 アルキル)、- (CH ₂) _n * - N - ピロリジニル、- (CH ₂) _n * - N - プリジニル及び - (CH ₂) _n * - N - イミダゾリルであり ;

R c 及び R d は、独立に水素、ハロ、C ₁ - 8 アルキル、C ₃ - 8 シクロアルキル、C ₁ - 8 アルコキシ、C ₃ - 8 シクロアルコキシ、ニトロ、C ₁ - 8 ペルフルオロアルキル、ヒドロキシ、C ₁ - 8 アシルオキシ、アミノ、- NH (C ₁ - 8 アルキル)、- N (C ₁ - 8 アルキル) ₂、- NH (C ₃ - 8 シクロアルキル)、- NH (C ₃ - 8 シクロアルキル) ₂、ヒドロキシメチル、C ₁ - 8 アシル、シアノ、アジド、C ₁ - 8 チオアルキル、C ₁ - 8 スルフィニルアルキル、C ₁ - 8 スルホニルアルキル、C ₃ - 8 チオシクロアルキル、C ₃ - 8 スルフィニルシクロアルキル、C ₃ - 8 スルホニルシクロアルキル、メルカプト、C ₁ - 8 アルコキシカルボニル、C ₃ - 8 シクロアルコキシカルボニル、C ₂ - 8 アルケニル、C ₄ - 8 シクロアルケニル、又は C ₂ - 8 アルキニル ;

R ⁵ * は、水素、ハロ、C ₁ - 6 ペルフルオロアルキル、1, 1 - ジフルオロ - C ₁ - 6 アルキル、C ₁ - 6 アルキル、- (CH ₂) _n * - N - ピペリジニル、- (CH ₂) _n * - N - ピペラジニル、- (CH ₂) _n * - N ₁ - ピペラジニル (N ₄ - C ₁ - 8 アルキル)、- (CH ₂) _n * - N - ピロリジニル、- (CH ₂) _n * - N - プリジニル、- (CH ₂) _n * - N - イミダゾリル、- (CH ₂) _n * - N - モルホリニル、- (CH ₂) _n * - N - チオモルホリニル、- CH = CH ₂、- CH = CH - C ₁ - 8 アルキル、- (CH ₂) _n * - N - ヘキサヒドロアゼピニル、- (CH ₂) _n * - NH ₂、- (CH ₂) _n * - NH - (C ₁ - 8) アルキル、- (CH ₂) _n * - N (C ₁ - 8 アルキル) ₂、- 1 - オキソ - C ₁ - 8 アルキル、カルボキシ、C ₁ - 8 アルコキシカルボニル、N - C ₁ - 8 アルキル - カルバモイル、フェニル若しくは置換フェニル (ここで、フェニルは、R c 及び R d から独立に選択される 1 から 3 個の置換基を有することができる)、又はピリジニル、チエニル及びイミダゾリルからなる群から選択される単環式ヘテロアリール基であり、R ⁵ * における上記のそれぞれの C ₁ - 8 アルキル基は、- OH、- NH ₂ 又は N A * B * で置換されていてよく、ここで、A * 及び B * は、上記に定義された通りであり ;

R ⁶ * は、水素又は C ₁ - 8 アルキルであり ;

n * は、1 から 8、特に 1 から 4 である) ; 特に、N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロボキシ) キナゾリン - 6 - イル] プロパ - 2 - エンアミドであるカネルチニブ (P f i z e r) (例えば、二塩酸塩として使用される) の INN 名称を有する式

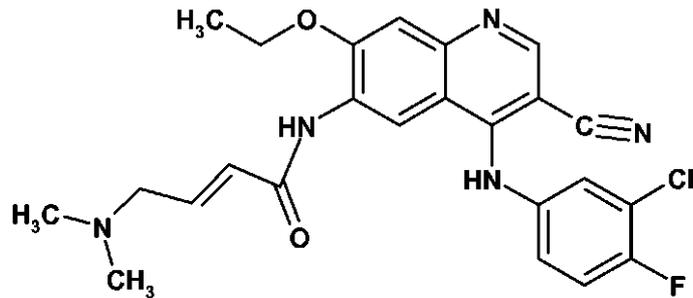
10

20

30

40

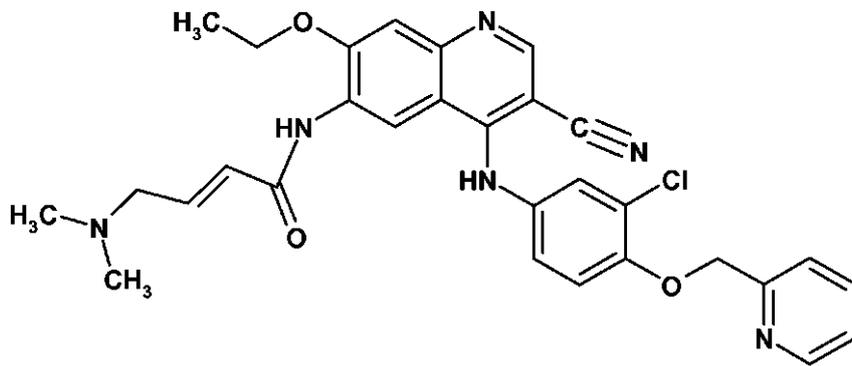
【化35】



10

の化合物、又は(2E)-N-[4-[[3-クロロ-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル]アミノ]-3-シアノ-7-エトキシキノリン-6-イル]-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(例えば、WO2005028443 実施例2を参照されたい)であるINN名称ネラチニブ(Pfizer Inc.)を有する式

【化36】



20

の化合物又は医薬的に許容されるそれぞれ、その塩若しくはプロドラッグは、第五群として本明細書で言及されるべきである。

【0044】

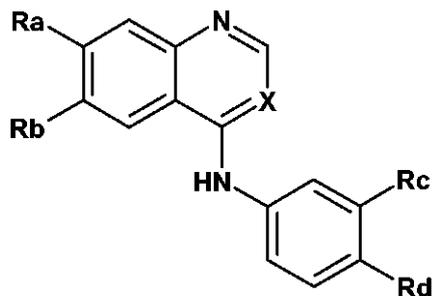
30

可能性のあるEGFR阻害剤の中で、抗体、例えば、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤として活性なキメラ化(マウス/ヒト)モノクローナル抗体であり、例えば静脈内に投与し得るセツキシマブ(Erbiximab(登録商標))(ImClone Systems、Bristol-Myers Squibb及びMerck KGaA)にも言及することができる。

【0045】

本発明の実施形態の特定の一実施形態は、いずれの場合にも、式

【化37】



40

のEGFR阻害剤

50

(式中、

Xは、N又はC(CN)であり；

R aは、C₁～8アルキルオキシ又は(C₁～8アルキルオキシ、1-ピペリジン-1-イル、1-ピペラジン-1-イル、4-C₁～8アルキル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリノ-1-イル、S-オキソ-チオモルホリン-1-イル又はS, S-ジオキソチオモルホリニル-1-イル)-C₁～8アルキルオキシからなる群から選択され；

R bは、C₃～8アルケノイル、{アミノ-又はN-[N'-モノ-又はN', N'-ジ(C₁～8アルキル)]アミノ}-C₄～8アルケノイル)-アミノ、[(C₁～8アルキルスルホニル-C₁～8アルキルアミノ)-C₁～8アルキル]-フリル又は(C₁～8アルキルオキシ、1-ピペリジン-1-イル、1-ピペラジン-1-イル、4-C₁～8アルキル-ピペラジン-1-イル、モルホリン-1-イル、チオモルホリン-1-イル、S-オキソ-チオモルホリン-1-イル又はS, S-ジオキソチオモルホリニル-1-イル)-C₁～8アルキルオキシから選択され；

R cは、ハロ又はC₂～8アルキニルであり；

R dは、水素、ピリジニル-C₁～8アルキルオキシ又は非置換若しくはハロゲン置換フェニル-C₁～8アルキルオキシであり；

特に、ここで：

Xは、N又はC(CN)であり；

R aは、メトキシ、エトキシ、3-モルホリノプロピルオキシ又は2-メトキシエトキシであり；

R bは、4-(ジメチルアミノ)-ブタ-2-エノイルアミノ、プロパ-2-エノイルアミノ、5-[(2-メチルスルホニル-エチル)-アミノメチル]-フラン-2-イル、2-メトキシエトキシ又は3-モルホリノプロポキシであり；

R cは、クロロ又はエチニルであり；

R dは、水素、フルオロ、ピリジン-2-イルメトキシ又は3-フルオロフェニル-メトキシである)；

又は医薬的に許容されるそれぞれ、それらの塩若しくはプロドラッグに関する。

【0046】

他に特に記載されない限り、以下の定義は、具体的な変形形態によって上記及び下記で使用されるより一般的な表現を定義し、1つ、2つ以上又は全ての一般的表現が、これらの以下の定義によって定義される、より詳しい発明の実施形態を定義する働きをする。前述及び以下の定義において、C₁～8は、好ましくはC₁～6、より好ましくはC₁～4であり、それぞれ1から8、1から6又は1から4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐部分を意味する。

【0047】

前述及び以下の定義において、C₂～8は、好ましくはC₂～6、より好ましくはC₂～4であり、それぞれ2から8、2から6又は2から4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐部分を意味する。

【0048】

前述及び以下の定義において、C₃～8は、好ましくはC₃～6、より好ましくはC₃～4であり、それぞれ3から8、3から6又は3から4個の炭素原子を有する部分を意味する。

【0049】

前述及び以下の定義において、C₄～8は、好ましくはC₄～6、より好ましくはC₄であり、それぞれ4から8、4から6又は4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐部分を意味する。

【0050】

他に特に定義されていない限り、「低級」は、最大で8まで、特に最大で6個までの炭素原子を有する基を意味する。例えば、低級アルキルは、C₁～8アルキル、例えばC₁

10

20

30

40

50

~₆ アルキル、例えばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル又はtert - ブチルを意味する。

【0051】

本明細書における様々な箇所で、本発明による有用な化合物の置換基が、群又は範囲で開示されている。本発明は、このような群及び範囲のメンバーのそれぞれ及び全ての個別のサブコンビネーションを含むことが特に意図されている。例えば、用語「C₁ -₆ アルキル」は、メチル、エチル、C₃ アルキル、C₄ アルキル、C₅ アルキル、及びC₆ アルキルを個別に開示することを本質的に意図されている。

【0052】

本発明による有用な化合物が安定していることがさらに意図される。本明細書で使用される「安定な」は、反応混合物から有用な程度の純度への単離に耐えるために十分に頑強であり、好ましくは効能のある治療薬への製剤化が可能である化合物を指す。

10

【0053】

明確にするために別々の実施形態に関連して記載されている本発明の特定の特徴が、単一の実施形態において組み合わせると同様に提供され得ることは、さらに理解されたい。逆に、簡潔のために単一の実施形態に関連して記載されている本発明の様々な特徴が、別々に又は任意の好適なサブコンビネーションで同様に提供され得る。

【0054】

本明細書で使用される用語「アルキル」(アルコキシ、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、ハロアルキルなどにおいても)は、直鎖又は分岐である飽和炭化水素基を指すよう意図されている。アルキル基の例には、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n - プロピル及びイソプロピル)、ブチル(例えば、n - ブチル、イソブチル、t - ブチル)、ペンチル(例えば、n - ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)などが含まれる。アルキル基は、1から約20、2から約20、1から約10、1から約8、1から約6、1から約4、又は1から約3個の炭素原子を含み得る。

20

【0055】

本明細書で使用される用語「アルキレン」は、結合しているアルキル基を指す。

【0056】

本明細書で使用される「アルケニル」は、1つ以上の二重炭素 - 炭素結合を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニルなどが含まれる。

30

【0057】

本明細書で使用される「アルケニレン」は、結合しているアルケニル基を指す。

【0058】

本明細書で使用される「アルキニル」は、1つ以上の三重炭素 - 炭素結合を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニルなどが含まれる。

【0059】

本明細書で使用される「アルキニレン」は、結合しているアルキニル基を指す。

【0060】

本明細書で使用される「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。ハロアルキル基の例には、CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅などが含まれる。

40

【0061】

本明細書で使用される「アリール」は、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどの単環式又は多環式(例えば、2、3若しくは4個の縮合環を有する)芳香族炭化水素を指す。いくつかの実施形態において、アリール基は、6から約20個の炭素原子を有する。

【0062】

本明細書で使用される「アリーレン」は、結合しているアリール基を指す。

【0063】

本明細書で使用される「シクロアルキル」は、環化アルキル、アルケニル、及びアルキ

50

ニル基を含む非芳香族炭素環を指す。シクロアルキル基は、単環式又はスピロ環を含む多環式（例えば、2、3若しくは4個の縮合環を有する）環系を含み得る。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、3から約20個の炭素原子、3から約14個の炭素原子、3から約10個の炭素原子、又は3から7個の炭素原子を有し得る。シクロアルキル基は、0、1、2、又は3個の二重結合及び/又は0、1、又は2個の三重結合をさらに有し得る。シクロアルキルの定義に同様に含まれるのは、シクロアルキル環に縮合（即ち、共通の結合を有する）した1つ以上の芳香族環を有する部分、例えば、ペンタン、ペンテン、ヘキサンなどのベンゾ誘導体である。1つ以上の縮合芳香族環を有するシクロアルキル基は、芳香族又は非芳香族部分のいずれかを介して結合し得る。シクロアルキル基の1個以上の環形成炭素原子は、酸化されて、例えば、オキソ又はスルフィド置換基を有することがある。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、アダマンチルなどが含まれる。

10

【0064】

本明細書で使用される「シクロアルキレン」は、結合しているシクロアルキル基を指す。

【0065】

本明細書で使用される「ヘテロアリアル」基は、硫黄、酸素、又は窒素などの少なくとも1個のヘテロ原子環員を有する芳香族複素環を指す。ヘテロアリアル基には、単環系及び多環系（例えば、2、3若しくは4個の縮合環を有する）が含まれる。ヘテロアリアル基中の任意の環形成N原子は、酸化されてN-オキソ部分を形成することもある。ヘテロアリアル基の例には、限定はされないが、ピリジル、N-オキソピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニルなどが含まれる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、1から約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態において、約3から約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、3から約14、3から約7、又は5から6個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリアル基は、1から約4、1から約3、又は1から2個のヘテロ原子を有する。

20

30

【0066】

本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」は、結合しているヘテロアリアル基を指す。

【0067】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、環形成原子の1個以上が、O、N、又はS原子などのヘテロ原子である非芳香族複素環を指す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式又は多環式（例えば、2、3若しくは4個の縮合環を有する）環系及びスピロ環を含み得る。「ヘテロシクロアルキル」基の例には、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,3-ベンゾジオキサール、ベンゾ-1,4-ジオキサソール、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキルの定義に同様に含まれるのは、非芳香族複素環に縮合（即ち、共通の結合を有する）した1個以上の芳香族環を有する部分、例えば、フタリミジル、ナフタリミジル、及び複素環のベンゾ誘導体である。1個以上の縮合芳香族環を有するヘテロシクロアルキル基は、芳香族又は非芳香族部分のいずれかを介して結合し得る。ヘテロシクロアルキルの定義に同様に含まれるのは、1個以上の環形成原子が、1若しくは2個のオキソ又

40

50

はスルフィド基で置換されている部分である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、1から約20個の炭素原子を有し、さらなる実施形態において、約3から約20個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、3から約20、3から約14、3から約7、又は5から6個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、1から約4、1から約3、又は1から2個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0から3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、0から2個の三重結合を含む。

【0068】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキレン」は、結合しているヘテロシクロアルキル基を指す。

10

【0069】

本明細書で使用される「ピアリール」は、別のアリール基で置換されたアリール基を指す。

【0070】

本明細書で使用される「ビヘテロアリール」は、別のヘテロアリール基で置換されたヘテロアリール基を指す。

【0071】

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードが含まれる。

20

【0072】

本明細書で使用される「アルコキシ」は、-O-アルキル基を指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシ及びイソプロポキシ）、t-ブトキシなどが含まれる。

【0073】

本明細書で使用される「アシル」には、例えば、それからヒドロキシル基が取り除かれた有機酸の残基に相当する有機ラジカル、即ち、式 $R^A-C(O)-$ （ここで、 R^A は、特に、脂肪族又は置換脂肪族であってよく、又は例えば、置換若しくは非置換単環式若しくは二環式環であってよい）を有するラジカルが含まれる。従って、Rは、低級 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル又はフェネチル基から選択され得る。とりわけ、例示的なアシルは、アルキル-カルボニルである。アシル基の例には、限定はされないが、アセチル、プロピオニル及びブチリルが含まれる。低級アシルは、例えば、ホルミル又は低級アルキルカルボニル、特にアセチルである。

30

【0074】

MET及びFGFR阻害剤は、特にそれらの製造法に関して参照により同様に組み込まれている、上述された特許出願及び特許に記載された通り製造することができる。

【0075】

本発明による有用な化合物は、中間体又は最終化合物中に存在する原子の全ての同位体も含み得る。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が含まれる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I が含まれる。本発明の様々な同位体標識化合物、例えば 3H 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているもの。このような同位体標識した化合物は、代謝研究（好ましくは ^{14}C を用いる）、反応速度論研究（例えば 2H 若しくは 3H を用いる）、薬物若しくは基質組織分布アッセイを含む陽電子放射形コンピューター断層撮影法（PET）若しくは単光子放射形コンピューター断層撮影法（SPECT）などの検出若しくは画像技術において、又は患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F 又は標識化合物は、PET又はSPECT研究のために特に好ましいことがある。さらに、重水素（即ち、 2H ）などのより重い同位体による置換は、より大きい代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば

40

50

、インビボ半減期の増加又は必要用量の低減を与えることがある。本発明の同位体標識化合物及びそれらのプロドラッグは、一般的に、非同位体標識試薬を容易に入手できる同位体標識試薬で置き換えることによって、下記に記載されたスキーム又は実施例及び調製法に開示されている手順を実施することによって調製することができる。

【0076】

さらに、より重い同位体、特に重水素（即ち、²H若しくはD）による置換は、より大きい代謝安定性に由来する特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加又は必要用量の低減又は治療指数の改善を与えることがある。この文脈において、重水素は、式（I）の化合物の置換基と考えられることは理解されたい。このようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される用語「同位体濃縮係数」は、特定の同位体の同位体存在度及び天然存在度の間の比を意味する。本発明の化合物における置換基が重水素を意味する場合、このような化合物は、少なくとも3500（それぞれの指定重水素原子における52.5%の重水素組み込み）、少なくとも4000（60%の重水素組み込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素組み込み）、少なくとも5000（75%の重水素組み込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素組み込み）、少なくとも6000（90%の重水素組み込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素組み込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素組み込み）、少なくとも6600（99%の重水素組み込み）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素組み込み）のそれぞれの指定重水素原子についての同位体濃縮係数を有する。本発明の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を示すことを意図されている。特に指定のない限り、ある位置が「H」又は「水素」と特に指定される場合、この位置は、その天然存在度の同位体組成で水素を有すると考えられる。従って、本発明の化合物において、重水素（D）として特に指定された任意の原子は、例えば上記の範囲における重水素を表すことを意図されている。

10

20

【0077】

本発明による組合せ製品の部分を形成している同位体標識MET及び/又はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤化合物は、一般的に、以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に知られている通常の技術によって又は付随の実施例及び調製法に記載されたものと類似のプロセスによって調製することができる。

30

【0078】

本発明の実施形態は、本明細書に記載された本発明による有用な化合物の医薬的に許容される塩も含む。本明細書で使用される「医薬的に許容される塩」は、親化合物が、存在する酸又は塩基部分をその塩形態に変換することによって変更されている、開示されている化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例には、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などが含まれる。本発明の医薬的に許容される塩には、例えば、無毒性の無機酸又は有機酸から形成される親化合物の通常は無毒性塩が含まれる。本発明の医薬的に許容される塩は、通常の方法によって塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般的に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を、水中若しくは有機溶媒中又は2つの混合物中の化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製することができ；一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。好適な塩の一覧表は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985年、1418ページ及びJournal of Pharmaceutical Science、66、2(1977年)に見いだされ、これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

40

【0079】

「医薬的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比と釣り合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症を伴わないで人間及び動物の組織と接触する使用に適する化合物、材料、組成物、及び/

50

又は剤形を指すために本明細書で使用される。

【0080】

本発明は、本発明による有用な化合物のプロドラッグも含む。本明細書で使用される「プロドラッグ」は、哺乳類対象に投与された場合、活性な親薬物を放出する任意の共有結合した担体を指す。プロドラッグは、変更箇所が所定の操作又はインビボで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を変更することによって調製することができる。プロドラッグには、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、又はカルボキシル基が、哺乳類対象に投与された場合、開裂して、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、又はカルボキシル基を形成する任意の基に結合している化合物が含まれる。プロドラッグの例には、限定はされないが、本発明の化合物中のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体が含まれる。プロドラッグの調製及び使用は、T. Higuchi及びV. Stella、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、the A.C.S. Symposium Seriesの第14巻、並びにBioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche編、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に議論されており、これらの両方ともそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

10

【0081】

本発明による有用な化合物（＝それぞれ、本発明による組合せ、特に組合せ製品に含まれており、又は本発明に従って使用されており、下記に定義されたさらなる共薬剤（co-agent）、即ち、全ての活性成分も場合によって含む）及びそれらの医薬的に許容される塩又はプロドラッグは、互変異性体、Nオキシド又は溶媒和物、例えば水和物としても存在し得る。本発明の組合せ製品、例えばEGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び/又はMETチロシンキナーゼ阻害剤に含まれる化合物が言及される場合、全てのこれらの変形、及びそれらの任意の単一のもの又は2つ以上から全部未満のこのような変形の組合せは、本明細書に包含され、読まれるべきである。

20

【0082】

本発明は、上記及び下記に記載された第一の実施形態によれば、記載された組合せパートナー及び少なくとも1種の医薬的に許容される担体を含む医薬の組合せ、特に医薬の組合せ製品に関する。

【0083】

「組合せ（combination）」は、併用（combined use）又は組合せ製品への指示を有する又はそれらを有さない別々のパートナーの製剤を指す。従って、組合せパートナーは、特に以下に定義される、共同して活性であるための同時又は逐次的使用のための、互いに独立に同様に販売され、それらの併用についての正しい指示が、包装器材、例えば、説明書などに、又は、例えば医師及び医療スタッフに提供される他の情報（例えば、口頭伝達、書面伝達など）に提供される、完全に別々の医薬剤形（pharmaceutical dosage form）又は医薬組成物であってよい。

30

【0084】

「組合せ製品」は、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及びMETチロシンキナーゼ阻害剤（及び場合によってさらなる組合せパートナー（例えば、「共薬剤」とも呼ばれる下記に説明された他の薬物）が、同時に独立して又は時間間隔内（特にこれらの時間間隔が、組合せパートナーが協同的（cooperative）（＝共同（joint））効果、例えば相乗効果を示すことを可能にする場合）に別々に投与され得る1つの投薬単位形態の固定した組合せ、又は組合せ投与用のパーツのキットのいずれかを特に指す。本明細書で使用される用語「同時投与」又は「組合せ投与」などは、それを必要とする単一の対象（例えば、患者）への選択された組合せパートナーの投与を包含することを意図されており、薬剤が同じ投与の経路及び/又は同じ時間に必ずしも投与されない治療レジメンを含むことを意図されている。

40

【0085】

従って、本明細書で使用される用語「組合せ製品」は、1種超の活性成分の混合又は組

50

合せに由来する医薬品を意味し、活性成分（これらも組み合わせられていてもよい）の固定組合せ及び非固定組合せの両方を含む。

【0086】

用語「固定組合せ（fixed combination）」は、活性成分、例えばEGFRチロシンキナーゼ阻害剤及びMETチロシンキナーゼ阻害剤が、単一実体又は剤形（dosage）の形態で同時に患者に両方とも投与されることを意味する。言い換えれば、活性成分が、1つの剤形（dosage form）で、例えば1つの錠剤又は1つのカプセルで存在する。

【0087】

用語「非固定組合せ」は、活性成分が、同時に、共に又は特定の時間制限なく逐次的に、別々の実体として患者に両方とも投与され、ここで、このような投与が、患者の体内で2つの化合物の治療上有効なレベルを提供することを意味する。後者は、カクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。従って、用語「非固定組合せ」は、本明細書で定義された組合せパートナー（i）EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び（ii）METチロシンキナーゼ阻害剤（及び、存在する場合、さらなる1種以上の共薬剤）は、互いに独立に又は識別できる量の組合せパートナーとの様々な固定組合せの使用によって、即ち、同時に又は異なる時点で投薬することができ、ここで、組合せパートナーは、互いに独立に販売される完全に別々の医薬剤形又は医薬製剤としても使用することができ、それらの併用の可能性の正しい指示が、包装器具、例えば説明書などに、又は、例えば医師及び医療スタッフに提供される他の情報に提供されるという意味において特に「パーツのキット」を定義する。従って、独立した製剤又はパーツのキットのパーツは、例えば、同時に又は時間的にずらして、即ち、異なる時点及びパーツのキットの任意のパーツについて等しい若しくは異なる時間間隔で投与することができる。非常に好ましくは、時間間隔は、パーツの併用における治療された疾患への効果が、組合せパートナー（i）及び（ii）の任意の1つだけの使用によって得られる効果より大きくなり、共同して活性になるように選択される。併用製剤（combined preparation）で投与される組合せパートナー（i）の総量の組合せパートナー（ii）に対する比は、例えば、治療される患者亜集団のニーズ又は単一の患者のニーズに対応するために変えることができ、ここで、様々なニーズは、患者の年齢、性別、体重などによるものであり得る。

【0088】

本発明は、EGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患、特に癌を治療する方法における併用のための（i）MET阻害剤及び（ii）EGFR阻害剤又は医薬的に許容されるそれらの塩にも関する。

【0089】

さらなる一実施形態において、前述の段落による使用のためのMET阻害剤及びEGFR阻害剤は、次の通り選択される：METチロシンキナーゼ阻害剤は、（E）-2-（1-（3-（（7-フルオロキノリン-6-イル）メチル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル）エチリデン）ヒドラジンカルボキサミド及び/又は（特に、又は）2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド、又は、それぞれ、医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグからなる群から選択され、EGFR阻害剤は、ゲフィチニブ及び/又は（特に、又は）エルロチニブ、又は医薬的に許容されるそれらの塩若しくはプロドラッグである。

【0090】

任意の発明の実施形態における組合せパートナー（i）及び（ii）は、好ましくは、共同で（予防的又は特に治療的に）活性となるよう製剤化又は使用される。これは、少なくとも1つの有益な効果、例えば、組合せパートナー（i）及び（ii）の効果の相互増強、とりわけ相乗効果、例えば、加法的な効果を上回る効果、追加の有利な効果（例えば、単一化合物のいずれにも見いだされないさらなる治療効果）、より少ない副作用、組合せパートナー（i）及び（ii）の1つ又は両方の効果のない投与量における組合せ治療効果が存在し、非常に好ましくは、組合せパートナー（i）及び（ii）の明らかな相乗

10

20

30

40

50

効果が存在することを特に意味する。

【0091】

例えば、用語「共同して（治療的に）活性な」は、化合物を、それらが好ましくは、治療される温血動物、特にヒトにおいて、（好ましくは相乗的な）相互作用（共同治療効果）を依然として示すような時間間隔で別々又は逐次的（時間的にずらして、特に順序特異的に）に与えることができることを意味し得る。共同治療効果は、とりわけ、血中レベルを追跡し、両方の化合物が、少なくとも特定の時間間隔の間に治療するヒトの血液中に存在することを示すことによって求めることができるが、これは、それらは同時に血液中に存在しないが、化合物が共同して活性である場合を排除することではない。

【0092】

従って、本発明は、同時、個別又は逐次使用のための組合せ製品、例えば組合せ製剤又は医薬固定組合せ、又はこのような製剤及び組合せの併用に関連する。

【0093】

本発明の併用療法において、本発明による有用な化合物は、同じ又は異なる製造者によって製造及び/又は製剤化され得る。さらに、組合せパートナーは、（i）医師への組合せ製品のリリースの前に（例えば、本発明の化合物及び他の治療薬を含むキットの場合に）；（ii）投与の直前に医師自身によって（又は医師の指導の下に）；（iii）例えば、本発明の化合物及び他の治療薬の逐次的投与中に患者自身で併用療法にまとめることができる。

【0094】

特定の実施形態において、上記の方法のいずれも、1種以上の他の（例えば、第3の）共薬剤、特に化学療法剤をさらに投与するステップを含む。

【0095】

従って、本発明は、さらなる一実施形態において、（i）EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及び（ii）METチロシンキナーゼ阻害剤、又は、それぞれ、医薬的に許容されるその塩の治療有効量、並びに少なくとも1つの第3の治療上活性な薬剤（共薬剤）、例えば、別の化合物（i）及び/又は（ii）又は異なる共薬剤を含む組合せ製品、特に医薬組成物に関する。追加の共薬剤は、好ましくは、抗癌剤；抗炎症剤からなる群から選択される。

【0096】

この場合も、本発明による対応する製品を形成する組合せパートナーは、混合して固定医薬組成物を形成することができ、又は、それらは、別々に若しくは2つ対で投与することができる（即ち、他の原薬（複数可）の前に、それらと同時に若しくはそれらの後に）。

【0097】

本発明による組合せ製品は、その上又は加えて、化学療法、放射線療法、免疫療法、外科的介入、又はこれらの併用と組み合わせ、特に癌療法のために投与することができる。長期療法は、上記に記載されている他の治療戦略との関連でアジュバント療法と等しく可能である。他の可能な治療は、例えば危険にさらされている患者における腫瘍退縮、又は化学予防療法後の患者の状態を維持するための療法である。

【0098】

共薬剤として可能な抗癌剤（例えば、化学療法用）には、限定はされないが、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン剤；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物抗代謝剤；白金化合物；タンパク質又は脂質キナーゼ活性を標的化/減少する化合物；抗血管形成化合物；タンパク質又は脂質ホスファターゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物；ゴナドレリン作動薬；抗アンドロゲン薬；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスフォネート；生物反応修飾物質；抗増殖抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発癌遺伝子アイソフォーム阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血

10

20

30

40

50

液学的悪性腫瘍の治療に使用される化合物；Flt-3の活性を標的化、減少又は阻害する化合物；Hsp90阻害剤；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤；MEK阻害剤；ロイコボリン；EDG結合剤；抗白血病化合物；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤；アンギオスタチン系ステロイド；コルチコステロイド；他の化学療法化合物（下記に定義された）；光感作化合物が含まれる。

【0099】

さらに、別法として又はその上、本発明による組合せ製品は、外科手術、イオン化放射、光線力学的療法、例えばコルチコステロイド、ホルモンを含むインプラントを含めた他の腫瘍治療法と組み合わせて使用することができ、又は、それらは、放射線増感剤として使用することができる。

10

【0100】

本明細書で使用される用語「アロマトラーゼ阻害剤」は、エストロゲン産生、即ち、基質アンドロステジオン及びテストステロンのそれぞれエストロン及びストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、限定はされないが、ステロイド、特にアタメスタン、エキセメスタン及びフォルメスタン及び、特に、非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール及びレトロゾールが含まれる。

【0101】

本明細書で使用される用語「抗エストロゲン」は、エストロゲン受容体レベルにおけるエストロゲンの効果に拮抗する化合物に関する。この用語には、限定はされないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン及びラロキシフェン塩酸塩が含まれる。

20

【0102】

本明細書で使用される用語「抗アンドロゲン」は、男性ホルモンの生物学的効果を阻害し得る任意の基質に関し、限定はされないが、ピカルタミド（CASODEX）を含み、これは、例えばUS 4,636,505に開示されている通り製剤することができる。

【0103】

本明細書で使用される用語「ゴナドレリン作動薬」には、限定はされないが、アバレリックス、ゴセレリン及び酢酸ゴセレリンが含まれる。本明細書で使用される用語「トポイソメラーゼI阻害剤」には、限定はされないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カプトテシン及びその類似体、9-ニトロカンプトテシン及び巨大分子カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148（WO99/17804における化合物A1）が含まれる。

30

【0104】

本明細書で使用される用語「トポイソメラーゼII阻害剤」には、限定はされないが、ドキソルビシン（リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む）などのアントラサイクリン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びネモルビシン、アントラキノミトキサントロン及びロソキサントロン、及びポドフィロトキシシンエトポシド及びテニポシドが含まれる。

【0105】

用語「微小管活性化化合物」は、限定はされないが、タキサン、例えばパクリタキセル及びドセタキセル、ピンカルカロイド、例えばピンブラスチン、特に硫酸ピンブラスチン、ピンクリスチン、特に硫酸ピンクリスチン、及びビノレルビン、ディスコデルモリド、コヒチン及びエポチロン及びそれらの誘導体、例えばエポチロンB若しくはD又はそれらの誘導体を含む微小管安定化、微小管不安定化化合物及び微小管重合阻害剤に関する。

40

【0106】

本明細書で使用される用語「アルキル化化合物」には、限定はされないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン又はニトロソウレア（BCNU若しくはGladel）が含まれる。

【0107】

50

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」又は「H D A C 阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖活性を所持する化合物に関する。これには、W O 0 2 / 2 2 5 7 7 に開示されている化合物、特に N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド及び医薬的に許容されるそれらの塩が含まれる。それは、さらに特に、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (S A H A) を含む。酪酸ナトリウム及びスベロイルアニリドヒドロキサム酸 (S A H A) などのヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤の活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして知られている酵素の活性を阻害する。特定の H D A C 阻害剤には、M S 2 7 5、S A H A、F K 2 2 8 (旧 F R 9 0 1 2 2 8)、トリコスタチン A 及び U S 6, 5 5 2, 0 6 5 に開示されている化合物、特に、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、又は医薬的に許容されるその塩及び N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) { 2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル } - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、又は医薬的に許容されるその塩、特に乳酸塩が含まれる。

10

【 0 1 0 8 】

用語「抗新生物抗代謝剤」には、限定はされないが、5 - フルオロウラシル又は 5 - F U、カペシタピン、ゲムシタピン、D N A 脱メチル化化合物、例えば 5 - アザシチジン及びデシタピン、メトトレキセート及びエダトレキセート、及びペメトレキセドなどの葉酸拮抗薬が含まれる。

20

【 0 1 0 9 】

本明細書で使用される用語「白金化合物」には、限定はされないが、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナム及びオキサリプラチンが含まれる。

【 0 1 1 0 】

本明細書で使用される用語「タンパク質又は脂質キナーゼ活性を標的化 / 減少する化合物」；又は「タンパク質又は脂質ホスファターゼ活性」；又は「さらなる抗血管形成化合物」には、限定はされないが、c - M e t チロシンキナーゼ及び / 又はセリン及び / 又はトレオニンキナーゼ阻害剤又は脂質キナーゼ阻害剤、例えば、

30

a) 血小板由来成長因子受容体 (P D G F R) の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えば P D G F R の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、特に P D G F 受容体を阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ、S U 1 0 1、S U 6 6 6 8 及び G F B - 1 1 1 ；

b) インスリン様成長因子受容体 I (I G F - I R) の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えば I G F - I R の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、特に I G F - I 受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば W O 0 2 / 0 9 2 5 9 9 に開示されている化合物、又は I G F - I 受容体又はその成長因子の細胞外領域を標的化する抗体；

c) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少又は阻害する化合物、又はエフリンキナーゼファミリー阻害剤；

40

d) A x l 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少又は阻害する化合物；

e) R e t 受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物；

f) K i t / S C F R 受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えばイマチニブ；

g) C - k i t 受容体チロシンキナーゼ - (P D G F R ファミリーの部分) の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えば c - K i t 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、減少又は阻害する化合物、特に c - K i t 受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) c - A b l ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産生物 (例えば B C R - A

50

b1キナーゼ)及び突然変異体の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えばc-Ablファミリーメンバー及びそれらの遺伝子融合産生物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えばイマチニブ又はニロチニブ(AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; Parkedavis製PD173955; 又はダサチニブ(BMS-354825)

i) タンパク質キナーゼC(PKC)及びセリン/トレオニンキナーゼのRafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Aktのメンバー、及びRas/MAPKファミリーメンバー、及び/又はサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、特に、US 5,093,330に開示されているスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリンであり;さらなる化合物の例には、例えばUCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、Bryostatins 1、Perifosine; Ilmofosine; RO 318220及びRO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; WO 00/09495に開示されているものなどのイソキノリン化合物; FTI; PD184352又はQAN697(P13K阻害剤)又はAT7519(CDK阻害剤)が含まれ;

10

j) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えばタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的化、減少又は阻害する化合物には、メシル酸イマチニブ(GLEEVEC)又はチルホスチンが含まれる。チルホスチンは、好ましくは低分子量(Mr<1500)化合物、又は医薬的に許容されるその塩、特にベンジリデンマロニトリルクラス又はS-アリアルベンゼンマロニトリル又は二基質キノリンクラスの化合物から選択される化合物、とりわけ、Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyr-phostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44(+)鏡像体; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556、AG957及びアダホスチン(4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル; NSC 680410、アダホスチン)からなる群から選択される任意の化合物であり;

20

k) 受容体チロシンキナーゼの上皮成長因子ファミリー(ホモ又はヘテロダイマーとしてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及びそれらの突然変異体の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えば上皮成長因子受容体ファミリーの活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、特にFGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3及びErbB4を阻害し、又はEGF若しくはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質又は抗体であり、特にWO 97/02266、例えばex.39の化合物に、又はEP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0 520 722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983及び、特に、WO 96/30347(例えばCP 358774として知られている化合物)、WO 96/33980(例えば化合物ZD 1839)及びWO 95/03283(例えば化合物ZM105180)に一般的に且つ個別に開示されている化合物、タンパク質又はモノクローナル抗体; 例えばトラスツズマブ(Herceptin(商標))、セツキシマブ(Erbitux(商標))、Iressa、Tarceva、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3又はE7.6.3、及びWO 03/013541に開示されている7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体であり;

30

40

l) c-Met受容体の活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的化、減少又は阻害する化合物、特にc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害す

50

る化合物、又は c - M e t の細胞外領域を標的化する若しくは H G F に結合する抗体 ;
 m) R o n 受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物
 が含まれる。

【 0 1 1 1 】

さらなる抗血管形成化合物には、例えばタンパク質又は脂質キナーゼ阻害と無関係の、それらの活性の別のメカニズムを有する化合物、例えばサリドマイド (T H A L O M I D) 及び T N P - 4 7 0 が含まれる。

【 0 1 1 2 】

用語「タンパク質又は脂質ホスファターゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物」には、限定はされないが、ホスファターゼ 1、ホスファターゼ 2 A、又は C D C 2 5 の阻害剤、例えば、オカダ酸又はその誘導体が含まれる。

10

【 0 1 1 3 】

用語「細胞分化過程を誘発する化合物」には、限定はされないが、例えばレチノイン酸、 - 、 - 若しくは - トコフェロール又は - 、 - 若しくは - トコトリエノールが含まれる。

【 0 1 1 4 】

本明細書で使用される用語「シクロオキシゲナーゼ阻害剤」には、限定はされないが、例えば C o x - 2 阻害剤、5 - アルキル置換 2 - アリールアミノフェニル酢酸及び誘導体、例えばセレコキシブ (C E L E B R E X)、ロフェコキシブ (V I O X X)、エトリコキシブ、バルデコキシブ又は 5 - アルキル - 2 - アリールアミノフェニル酢酸、例えば 5 - メチル - 2 - (2 ' - クロロ - 6 ' - フルオロアニリノ) フェニル酢酸、ルミラコキシブが含まれる。

20

【 0 1 1 5 】

本明細書で使用される用語「ビスホスフォネート」には、限定はされないが、エトリドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸及びゾレドロン酸が含まれる。

【 0 1 1 6 】

用語「mTOR 阻害剤」は、シロリムス (R a p a m u n e (登録商標))、エベロリムス (C e r t i c a n (商標))、C C I - 7 7 9 及び A B T 5 7 8 などのラパマイシン (m T O R) の哺乳類標的 (m T O R) を阻害し、抗増殖活性を所持する化合物に関する。

30

【 0 1 1 7 】

本明細書で使用される用語「ヘパラーゼ阻害剤」は、ヘパリン硫酸分解を標的化、減少又は阻害する化合物を指す。この用語には、限定はされないが、P I - 8 8 が含まれる。

【 0 1 1 8 】

本明細書で使用される用語「生物反応修飾物質」は、リンホカイン又はインターフェロン、例えばインターフェロン を指す。

【 0 1 1 9 】

本明細書で使用される用語「Ras 発癌遺伝子アイソフォームの阻害剤」、例えば H - R a s、K - R a s、又は N - R a s は、R a s の発癌活性を標的化、減少又は阻害する化合物、例えば「ファルネシル転移酵素阻害剤」、例えば L - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7 又は R 1 1 5 7 7 7 (Z a r n e s t r a) を指す。

40

【 0 1 2 0 】

本明細書で使用される用語「テロメラーゼ阻害剤」は、テロメラーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物を指す。テロメラーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、特にテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

【 0 1 2 1 】

本明細書で使用される用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペ

50

プチダーゼの活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、例えばベンガミド又はその誘導体である。

【0122】

本明細書で使用する用語「プロテアソーム阻害剤」は、プロテアソームの活性を標的化、減少又は阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的化、減少又は阻害する化合物には、例えばBortezomid (Velcade (商標)) 及びMLN 341が含まれる。

【0123】

本明細書で使用される用語「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」又は(「MMP」阻害剤)には、限定はされないが、コラーゲンペプチド模倣薬及び非ペプチド模倣薬阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣薬阻害剤バチマスタット及びその経口で生体利用可能な類似体マリマスタット(BB-2516)、プリノマスタット(AG3340)、メタスタット(NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B又はAAJ996が含まれる。

10

【0124】

本明細書で使用される用語「血液学的悪性腫瘍の治療に使用される化合物」には、限定はされないが、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的化、減少又は阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(arac)及びピスルファン；及びALK阻害剤、例えば未分化リンパ腫キナーゼを標的化、減少又は阻害する化合物が含まれる。

20

【0125】

用語「FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的化、減少又は阻害する化合物」は、特に、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質又は抗体、例えばPKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248及びMLN518である。

【0126】

本明細書で使用される用語「HSP90阻害剤」には、限定はされないが、ユビキチンプロテオソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解、標的化、減少又は阻害するHSP90の固有ATPアーゼ活性を標的化、減少又は阻害する化合物が含まれる。HSP90の固有ATPアーゼ活性を標的化、減少又は阻害する化合物は、特にHSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質又は抗体、例えば、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG、17-DMAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコール及びHDAC阻害剤；Conforma Therapeutics製のIPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010；Novartis製のテモゾロマイド、AUY922である。

30

【0127】

本明細書で使用される用語「抗増殖性抗体」には、限定されないが、エルビタックス、ペバシズマブ、リツキシマブ、PRO64553(抗CD40)及び2C4抗体が含まれる。抗体は、例えば無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2種の無傷の抗体から形成される多特異的抗体、及び抗体フラグメント(それらが所望の生物活性を示す限り)を意味する。

40

【0128】

用語「抗白血病化合物」には、例えば、Ara-C、ピリミジン類似体が含まれ、これは、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体である。同様に含まれるのは、ヒポキサンチンのプリン類似体、6-メルカプトプリン(6-MP)及びリン酸フルダラビンである。急性骨髄性白血病(AML)の治療用に、式(I)の化合物は、標準の白血病療法と組み合わせて、特にAMLの治療用に使用される療法と組み合わせて使用することができる。特に、式(I)の化合物は、例えば、ファルネ

50

シル転移酵素阻害剤及び/又はAMLの治療用に有用な他の薬物、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム及びPKC412と組み合わせて投与することができる。

【0129】

本明細書で使用される「ソマトスタチン受容体拮抗薬」は、オクトレオチド、及びSOM230などのソマトスタチン受容体を標的化、治療又は阻害する化合物を指す。

【0130】

「腫瘍細胞を損傷する手法」は、イオン化放射などの手法を指す。上記及び下記に引用される用語「イオン化放射」は、電磁線(X線及びガンマ線などの)又は粒子(アルファ及びベータ粒子などの)のいずれかとして発生するイオン化放射を意味する。イオン化放射は、限定はされないが、放射線療法に提供され、当技術分野で知られている。Hellman、Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology、Devitaら編、第4版、第1巻、248~275ページ(1993年)を参照されたい。

10

【0131】

本明細書で使用される用語「EDG結合剤」は、リンパ球再循環を調節する免疫抑制剤のクラス、例えばFTY720を指す。

【0132】

用語「キネシンスピンドルタンパク質阻害剤」は、当分野で知られており、GlaxoSmithKline製のSB715992又はSB743921、CombinatoRx製のペンタミジン/クロルプロマジンを含む。

20

【0133】

用語「MEK阻害剤」は、当分野で知られており、Array Piopharma製のARRY142886、AstraZeneca製のAZD6244、Pfizer製のPD181461、ロイコボリンを含む。

【0134】

用語「リボヌクレオチド還元酵素阻害剤」には、限定はされないが、ピリミジン又は、限定はされないが、フルダラビン及び/若しくはシトシンアラビノシド(ara-C)、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリピン、6-メルカプトプリン(特にALLに対してara-Cと組み合わせて)及び/若しくはペントスタチンを含むプリンヌクレオシド類似体が含まれる。リボヌクレオチド還元酵素阻害剤は、特にヒドロキシウレア又は2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、例えばNandyら、Acta Oncologica、33巻、8号、953~961ページ(1994年)に記載されているPL-1、PL-2、PL-3、PL-4、PL-5、PL-6、PL-7又はPL-8である。

30

【0135】

本明細書で使用される用語「S-アデノシルメチオニンデカルボキシラーゼ阻害剤」には、限定はされないが、US 5,461,076に開示されている化合物が含まれる。

【0136】

同様に含まれるのは、特にWO 98/35958に開示されているVEGF/VEGFRの化合物、タンパク質又はモノクローナル抗体、例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フトラジン又は医薬的に許容されるその塩、例えばコハク酸塩、又はWO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819及びEP 0 769 947におけるもの；Prewettら、Cancer Res、59巻、5209~5218ページ(1999年)；Yuanら、Proc Natl Acad Sci U S A、93巻、14765~14770ページ(1996年)；Zhuら、Cancer Res、58巻、3209~3214ページ(1998年)；及びMordentiら、Toxicol Pathol、27巻、1号、14~21ページ(1999年)によって記載されているもの；WO 00/37502及びWO 94/10202におけるもの；O'Reillyら、Cell、79巻、315~328ページ(1994年)によって記載されているANGIOSTATIN；O'Reillyら、Cell、88巻、277~285ページ(1997年)によって記載されているENDOSTATIN；アントラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；ベバシズマブ；又は抗VEGF抗体若しく

40

50

は抗 V E G F 受容体抗体、例えば r h u M A b 及び R H U F a b、V E G F アプタマー、例えば M a c u g o n；F L T - 4 阻害剤、F L T - 3 阻害剤、V E G F R - 2 I g G 1 抗体、A n g i o z y m e (R P I 4 6 1 0) 及び B e v a c i z u m a b である。

【 0 1 3 7 】

本明細書で使用される「光線力学的療法」は、癌を治療又は予防するために光感作化合物として知られている特定の化学物質を使用する療法を指す。光線力学的療法の例には、化合物、例えば V I S U D Y N E 及びポルフィマーナトリウムなどによる治療が含まれる。

【 0 1 3 8 】

本明細書で使用される「アンギオスタチン系ステロイド」は、血管新生を阻止又は阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、11 - エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、17 - ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デゾキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン及びデキサメタゾンなどを指す。

10

【 0 1 3 9 】

本明細書で使用される「コルチコステロイド」には、限定はされないが、特にインプラントの形態の化合物、例えばフルオシノロン、デキサメタゾンが含まれる。

【 0 1 4 0 】

他の化学療法化合物には、限定はされないが、植物性アルカロイド、ホルモン化合物及び拮抗薬；生物反応修飾物質、好ましくはリンホカイン又はインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチド又はオリゴヌクレオチド誘導体；s h R N A 又は s i R N A；又は種々の化合物若しくは他の若しくは未知の作用メカニズムを有する化合物が含まれる。

20

【 0 1 4 1 】

本発明による組合せ製品は、抗炎症性原薬；抗ヒスタミン原薬；気管支拡張原薬、N S A I D；ケモカイン受容体の拮抗薬からなる群から選択される1種以上のさらなる原薬と組み合わせて使用することもでき、又はそれらを含むこともできる。

【 0 1 4 2 】

好適な抗炎症性薬物には、ステロイド、特にブデソニド、ジプロピオン酸ベクラメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニド又はフロ酸モメタゾンなどの糖質コルチコステロイド、又は W O 0 2 / 8 8 1 6 7、W O 0 2 / 1 2 2 6 6、W O 0 2 / 1 0 0 8 7 9、W O 0 2 / 0 0 6 7 9 (特に実施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 及び 101 のもの)、W O 0 3 / 0 3 5 6 6 8、W O 0 3 / 0 4 8 1 8 1、W O 0 3 / 0 6 2 2 5 9、W O 0 3 / 0 6 4 4 4 5、W O 0 3 / 0 7 2 5 9 2 に記載されているステロイド、W O 0 0 / 0 0 5 3 1、W O 0 2 / 1 0 1 4 3、W O 0 3 / 0 8 2 2 8 0、W O 0 3 / 0 8 2 7 8 7、W O 0 3 / 1 0 4 1 9 5、W O 0 4 / 0 0 5 2 2 9 に記載されているものなどの非ステロイド性糖質コルチコイド受容体作動薬；L Y 2 9 3 1 1 1、C G S 0 2 5 0 1 9 C、C P - 1 9 5 5 4 3、S C - 5 3 2 2 8、B I I L 2 8 4、O N O 4 0 5 7、S B 2 0 9 2 4 7 及び U S 5 4 5 1 7 0 0 に記載されているものなどの L T B 4 拮抗薬；モンテルカスト及びザフィルカストなどの L T D 4 拮抗薬；シロミラスト、R o f l u m i l a s t (B y k G u l d e n)、V - 1 1 2 9 4 A (N a p p)、B A Y 1 9 - 8 0 0 4 (B a y e r)、S C H - 3 5 1 5 9 1 (S c h e r i n g - P l o u g h)、A r o f y l l i n e (A l m i r a l l P r o d e s f a r m a)、P D 1 8 9 6 5 9 / P D 1 6 8 7 8 7 (P a r k e - D a v i s)、A W D - 1 2 - 2 8 1 (A s t a M e d i c a)、C D C - 8 0 1 (C e l g e n e)、S e l C I D (T M) C C - 1 0 0 0 4 (C e l g e n e)、V M 5 5 4 / U M 5 6 5 (V e r n a l i s)、T - 4 4 0 (T a n a b e)、K W - 4 4 9 0 (協和発酵工業) 及び W O 9 2 / 1 9 5 9 4、W O 9 3 / 1 9 7 4 9、W O 9 3 / 1 9 7 5 0、W O 9 3 / 1 9 7 5 1、W O 9 8 / 1 8 7 9 6、W O 9 9 / 1 6 7 6 6、W O 0 1 / 1 3 9 5 3、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 4、W O 0 3 / 1 0 4 2 0 5、W O 0 3 / 3 9 5 4 4、W O 0 4 / 0 0 0 8 1 4、W O 0 4

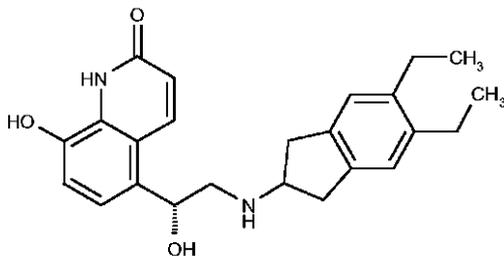
30

40

50

/ 0 0 0 8 3 9、W O 0 4 / 0 0 5 2 5 8、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 0、W O 0 4 / 0 1 8
 4 5 1、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 7、W O 0 4 / 0 1 8 4 6 5、W O 0 4 / 0 1 8 4 3 1、
 W O 0 4 / 0 1 8 4 4 9、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 0、W O 0 4 / 0 1 8 4 5 1、W O 0 4
 / 0 1 8 4 5 7、W O 0 4 / 0 1 8 4 6 5、W O 0 4 / 0 1 9 9 4 4、W O 0 4 / 0 1 9
 9 4 5、W O 0 4 / 0 4 5 6 0 7 及び W O 0 4 / 0 3 7 8 0 5 に開示されているものなど
 の P D E 4 阻害剤；E P 4 0 9 5 9 5 A 2、E P 1 0 5 2 2 6 4、E P 1 2 4 1 1 7 6、
 W O 9 4 / 1 7 0 9 0、W O 9 6 / 0 2 5 4 3、W O 9 6 / 0 2 5 5 3、W O 9 8 / 2 8
 3 1 9、W O 9 9 / 2 4 4 4 9、W O 9 9 / 2 4 4 5 0、W O 9 9 / 2 4 4 5 1、W O 9
 9 / 3 8 8 7 7、W O 9 9 / 4 1 2 6 7、W O 9 9 / 6 7 2 6 3、W O 9 9 / 6 7 2 6 4
 、W O 9 9 / 6 7 2 6 5、W O 9 9 / 6 7 2 6 6、W O 0 0 / 2 3 4 5 7、W O 0 0 / 7
 7 0 1 8、W O 0 0 / 7 8 7 7 4、W O 0 1 / 2 3 3 9 9、W O 0 1 / 2 7 1 3 0、W O
 0 1 / 2 7 1 3 1、W O 0 1 / 6 0 8 3 5、W O 0 1 / 9 4 3 6 8、W O 0 2 / 0 0 6 7
 6、W O 0 2 / 2 2 6 3 0、W O 0 2 / 9 6 4 6 2、W O 0 3 / 0 8 6 4 0 8、W O 0 4
 / 0 3 9 7 6 2、W O 0 4 / 0 3 9 7 6 6、W O 0 4 / 0 4 5 6 1 8 及び W O 0 4 / 0 4
 6 0 8 3 に開示されているものなどの A 2 a 作動薬；W O 0 2 / 4 2 2 9 8 に記載され
 ているものなどの A 2 b 拮抗薬；及び、ベータ - 2 アドレナリン受容体作動薬、例えばアル
 プテロール（サルブタモール）、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール
 、フェノテロール、プロカテロール、及び特に、フォルモテロール及び医薬的に許容され
 るその塩、及び W O 0 0 7 5 1 1 4（この文献は参照により本明細書に組み込まれてい
 る）の式 I の化合物（遊離若しくは塩若しくは溶媒和物形態における）、好ましくはその
 実施例の化合物、特に式

【化 3 8】



の化合物及び医薬的に許容されるその塩、及び W O 0 4 / 1 6 6 0 1 の式 I の化合物（
 遊離若しくは塩若しくは溶媒和物形態における）、及び同様に W O 0 4 / 0 3 3 4 1 2
 の化合物が含まれる。

【0 1 4 3】

好適な気管支拡張薬には、抗コリン又は抗ムスカリン化合物、特に臭化イプラトロピウ
 ム、オキシトロピウム臭化物、チオトロピウム塩及び C H F 4 2 2 6 (C h i e s i)
 、及びグリコピロレート、同様に W O 0 1 / 0 4 1 1 8、W O 0 2 / 5 1 8 4 1、W O 0
 2 / 5 3 5 6 4、W O 0 3 / 0 0 8 4 0、W O 0 3 / 8 7 0 9 4、W O 0 4 / 0 5 2 8 5
 、W O 0 2 / 0 0 6 5 2、W O 0 3 / 5 3 9 6 6、E P 4 2 4 0 2 1、U S 5 1 7 1 7 4
 4、U S 3 7 1 4 3 5 7、W O 0 3 / 3 3 4 9 5 及び W O 0 4 / 0 1 8 4 2 2 に記載され
 ているものが含まれる。

【0 1 4 4】

好適なケモカイン受容体には、例えば C C R - 1、C C R - 2、C C R - 3、C C R -
 4、C C R - 5、C C R - 6、C C R - 7、C C R - 8、C C R - 9 及び C C R 1 0、C
 X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4、C X C R 5、特に S c h e r i n g -
 P l o u g h 拮抗薬 S C - 3 5 1 1 2 5、S C H - 5 5 7 0 0 及び S C H - D などの C C
 R - 5 拮抗薬、N - [[4 - [[[6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5
 H - ベンゾ - シクロヘプテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] テ
 トラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロリド (T A K - 7 7
 0) などの T a k e d a 拮抗薬、及び U S 6 1 6 6 0 3 7（特に請求項 1 8 及び 1 9）

、WO 00/66558 (特に請求項8)、WO 00/66559 (特に請求項9)、WO 04/018425及びWO 04/026873に記載されているCCR-5拮抗薬が含まれる。

【0145】

好適な抗ヒスタミン原薬には、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン、デスロラチジン、ジフェンヒドラミン及び塩酸フェキソフェナジン、アクチバスチン、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチン及びテフェナジン並びにWO 03/099807、WO 04/026841及びJP 2004107299に開示されているものが含まれる。

【0146】

コード番号、一般名又は商品名で確認された活性な薬剤の構造は、標準の一覧「The Merck Index」の現行版又はデータベース、例えばPatents International (例えば、IMS World Publications)で調べることができる。それらの対応する内容は、参照により本明細書に組み込まれている。

【0147】

用語「医薬的に有効な」は、好ましくは、本明細書に開示されている疾患又は障害の進行に対して治療的に又はより広い意味で予防的にも有効である量に関する。

【0148】

本明細書で使用される用語「コマーシャルパッケージ」は、上記及び下記に定義された成分(a)METチロシンキナーゼ阻害剤及び(b)EGFRチロシンキナーゼ阻害剤、並びに場合によってさらなる共薬剤は、独立に又は成分(a)及び(b)の識別された量の様々な固定組合せの使用によって、即ち、同時に又は異なる時点で投薬することができるという意味において特に「パーツのキット」を定義する。さらに、これらの用語は、増殖性疾患の進行の遅延又は治療におけるそれらの同時、逐次的(時間的にずらして、好ましくは時間特異的な順序で)又は(あまり好ましくなく)個別使用のための説明書と一緒に、活性成分として成分(a)及び(b)を含む(特に組み合わせる)コマーシャルパッケージを含む。次いで、パーツのキットのパーツは、例えば、同時に又は時間的にずらして、即ち、パーツのキットのいずれのパーツについても異なる時点で、等しい又は異なる時間間隔で投与することができる。非常に好ましくは、パーツの併用における治療する疾患への効果が、組合せパートナー(a)及び(b)のいずれか1つのみの使用によって得られるであろう効果より大きくなるよう時間間隔が選択される(標準の方法に従って測定し得る)。併用製剤で投与される組合せパートナー(a)の組合せパートナー(b)に対する総量の比は、例えば、治療される患者亜集団のニーズ又は単一の患者のニーズに対応するために変えることができ、ここで、様々なニーズは、患者の特定の疾患、年齢、性別、体重などによるものであり得る。好ましくは、少なくとも1つの有益な効果、例えば、組合せのない個々の薬物のみによる治療の場合に耐えられる用量に比べて、それぞれ、組み合わせた薬物のそれぞれのより低い用量で得られる、組合せパートナー(a)及び(b)の効果の相互増強、とりわけ加法的な効果を上回る効果が存在し、追加の有利な効果、例えば、組合せパートナー(成分)(a)及び(b)の1つ又は両方の効果のない投与量におけるより少ない副作用又は組合せ治療効果、より好ましくは、組合せパートナー(a)及び(b)の強い相乗効果が生み出される。

【0149】

成分(a)及び(b)の組合せ及びコマーシャルパッケージの使用の場合の両方で、同時、逐次的及び別々の使用の任意の組合せも可能であり、成分(a)及び(b)を、1つの時点で同時に投与し、続いて、より遅い時点で長期的に、例えば、3~4週を超える毎日の投薬で、より低い宿主毒性を有する1つの成分だけを投与し、後に、さらに遅い時点(最適効果のためのその後の薬物組合せ治療コースの間)で、もう1つの成分又は両方の成分の組合せを投与すること等を意味している。

【0150】

本発明による組合せ製品は、それぞれEGFR及び/又はMETチロシンキナーゼの活

10

20

30

40

50

性によって媒介され、それらに特に依存する様々な疾患の治療に適する。従って、それらは、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及びMETチロシンキナーゼ阻害剤によって治療され得るいずれの疾患の治療においても使用され得る。

【0151】

用語「FGFRチロシンキナーゼ活性及び/又はMETチロシンキナーゼ活性によって媒介される疾患」は、例えば、以前又は以後の制御要素の増強、構成的活性化及び/又は過剰活性化が存在する場合、特にキナーゼの1つ又は両方が、例えば過剰発現、変異又は細胞における他の制御経路の活性の相対的欠如によって活動し過ぎる場合、1つ又は両方のキナーゼの活性が、両方のキナーゼの1つを含む制御経路の異常な活性をもたらす疾患を特に指す。

10

【0152】

EGFR阻害剤は、例えば、EGFR活性の阻害に反応する疾患、特に新生物又は腫瘍疾患、特に固形腫瘍、とりわけ乳癌、胃癌、肺癌、前立腺の癌、膀胱癌及び子宮内膜癌を含むEGFRキナーゼがかかわる癌の1つ以上の治療において有用である。さらなる癌には、腎臓、肝臓、副腎、胃、卵巣、結腸、直腸、膵臓、膣又は甲状腺の癌、肉腫、膠芽腫、及び頸部及び頭部の多くの腫瘍、並びに白血病及び多発性骨髄腫が含まれる。特に好ましいのは、乳房若しくは卵巣の癌；肺癌、例えばNSCLC若しくはSCLC；頭部及び頸部癌、腎臓癌、結腸直腸癌、膵臓癌、膀胱癌、胃癌若しくは前立腺癌；若しくは神経膠腫；とりわけ、神経膠腫若しくは結腸癌、直腸癌若しくは結腸直腸癌であり、又は、より詳しくは、肺癌に言及すべきである。EGFRのリガンド、例えばEGF；TGF- α ；HB-EGF；アンフィレグリン；エピレグリン；ベタセルリンに依存する疾患も含まれる。

20

【0153】

例えば、癌が、脳腫瘍、胃癌、性器癌、泌尿器癌、前立腺癌、膀胱癌（表面及び筋肉浸潤性）、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、神経膠腫（膠芽腫、未分化星状細胞腫、乏突起星状細胞腫、乏突起膠腫を含む）、食道癌、胃癌、消化管癌、肝臓癌、小児HCCを含む肝細胞癌腫（HCC）、頭頸部癌（頭頸部扁平上皮癌腫、鼻咽腔癌腫を含む）、ヒュルトレ細胞腫、上皮癌、皮膚癌、黒色腫（悪性黒色腫を含む）、中皮腫、リンパ腫、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、白血病、肺癌（非小細胞肺癌（全ての組織学的亜型：腺癌腫、扁平上皮細胞癌腫、気管支肺胞癌腫、大細胞癌腫、及び腺扁平上皮混合型を含む）、小細胞肺癌を含む）、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌（限定はされないが乳頭状腎細胞癌腫を含む）、腸癌、腎細胞癌（遺伝性及び散発性腎細胞癌、I型及びII型、及び明細胞腎細胞癌を含む）；肉腫、特に骨肉腫、明細胞肉腫、及び軟部組織の肉腫（胞巣状及び（例えば胎児性）横紋筋肉腫、胞巣状軟部肉腫を含む）；甲状腺癌腫（乳頭及び他の亜型）からなる群から選択される場合、MET阻害剤は、例えば、MET関連疾患、特に遺伝子増幅、活性化突然変異、同族RTKリガンドの発現、活性化を示す残基におけるRTKのリン酸化反応を含む、MET及びFGFRの同時の活性化の証拠を示す癌の治療において有用である。

30

【0154】

MET阻害剤は、例えば、癌が胃癌、結腸癌、肝臓癌、性器癌、泌尿器癌、黒色腫、又は前立腺癌である癌の治療において有用である。特定の一実施形態において、癌は肝臓癌又は食道癌である。

40

【0155】

MET阻害剤は、例えば、例えば肝臓における転移癌を含む結腸癌、及び非小細胞肺癌腫の治療においても有用である。

【0156】

MET阻害剤は、例えば、遺伝性乳頭状腎細胞癌腫（Schmidt, L.ら、Nat. Genet. 16巻、68~73ページ、1997年）及びcMETが過剰発現され、又は突然変異（Jeffers and Vande Woude. Oncogene 18巻、5120~5125ページ、1999年；及びその中に引用された参考文献）若しくは染色体再配置（例えばTPR-MET；Cooperら、Nature 311巻、29~33ページ

50

、1984年；Park.ら、Cell 45巻、895～904ページ、1986年）によって構成的に活性化される他の増殖性疾患の治療においても使用される。

【0157】

MET阻害剤は、例えば、本明細書で提供される又は当技術分野で知られている追加の癌及び状態の治療においてさらに有用である。

【0158】

MET阻害剤は、例えば、1つ以上の炎症性状態の治療にも適する。

【0159】

さらなる一実施形態において、炎症性状態は、感染に起因する。一実施形態において、治療の方法は、病原体感染を阻止することである。特定の一実施形態において、感染は、細菌感染、例えば、リステリア（Listeria）感染である。例えば、細菌表面タンパク質が、受容体の細胞外領域に結合することによってc-Metキナーゼを活性化し、同族リガンドHGF/SFの効果を模倣する、Shenら、Cell 103巻：501～10ページ、（2000年）を参照されたい。

10

【0160】

本発明の組合せ製品は、EGFR又はMet阻害剤治療の影響を受けやすい上述された癌、特に腺癌腫（特に乳房又はとりわけ肺の）、横紋筋肉腫、骨肉腫、膀胱癌腫、結腸直腸癌及び神経膠腫から選択されるいずれの癌の治療にも特に適する。

【0161】

本発明の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的反応、例えば、酵素若しくはタンパク質活性の低減若しくは阻害を誘起する、又は症状を改善する、状態を軽減する、疾患の進行を減速する又は遅らせる、又は疾患を予防する等の本発明の化合物の量を指す。1つの非限定実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与された場合、（1）（i）cMet（MET）によって媒介される且つ/若しくはEGFR活性によって媒介される、若しくは（ii）cMet及び/若しくはEGFRの活性（正常な若しくは異常な）によって特徴付けられる状態、若しくは障害若しくは疾患を少なくとも部分的に軽減すること、阻害すること、予防すること及び/若しくは改善すること；又は（2）cMet及び/若しくはEGFRの活性を低減すること若しくは阻害すること；又は（3）cMet及び/若しくはEGFRの発現を低減すること若しくは阻害することに有効である本発明の化合物の量を指す。別の非限定実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞、若しくは組織、若しくは非細胞生体物質、若しくは媒体に投与された場合、cMet及び/若しくはEGFRの活性を少なくとも部分的に低減すること若しくは阻害すること；又はMET及び/若しくはEGFRの発現を少なくとも部分的に低減すること若しくは阻害することに有効である本発明の化合物の量を指す。

20

30

【0162】

本明細書で使用される用語「対象」は、動物を指す。一般的に動物は、哺乳類である。対象は、例えば、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥なども指す。特定の実施形態において、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0163】

「及び/又は」は、リストの成分又は特徴のそれぞれの1つ又は両方又は全てが、可能な変形であり、特にそれらの2つ以上が、代わりに又は漸増的に可能な変形であることを意味する。

40

【0164】

本明細書で使用される用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、生物活性又は過程のベースライン活性における所与の状態、症状、又は障害、又は疾患、又は疾患の有意な低減又は抑制を指す。

【0165】

本明細書で使用される場合、任意の疾患又は障害の「治療する」、「治療すること」又は「治療」という用語は、一実施形態において、疾患又は障害を改善すること（即ち、疾

50

患の進展又はその臨床症状の少なくとも1つを減速すること又は止めること又は低減すること)を指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、患者によって認識され得ないものを含む少なくとも1つの物理パラメーターを軽減すること又は改善することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、身体的に(例えば、認識できる症状の安定化)、生理学的に(例えば、物理パラメーターの安定化)、又は両方でのいずれかで疾患又は障害を調節することを指す。さらに別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」又は「治療」は、疾患又は障害の発症又は進展又は進行を阻むこと又は遅らせることを指す。

【0166】

用語「治療」は、例えば、疾患を治癒する又は疾患の退縮若しくは疾患の進行の遅延に影響を与える目的での、このような治療を必要とする温血動物、好ましくはヒトへの組合せパートナーの予防的又は特に治療的投与を含む。

10

【0167】

本明細書で使用される場合、対象が、生物学的に、医学的に又は生活の質において、治療から利益を得る場合、このような対象は、このような治療を「必要として」いる。

【0168】

本明細書で使用される場合、本発明の文脈において(特に特許請求の範囲の文脈において)使用される用語「a」、「an」、「the」及び類似の用語は、他に本明細書で指示がない限り又は文脈と明らかに矛盾しない限り単数形及び複数形の両方を対象とすると解釈されるべきである。

20

【0169】

本発明による組合せは、それ自体知られている方法で調製することができ、特に腸内又は非経口適用に好適な、治療有効量の少なくとも1つの薬理的に活性な組合せパートナーを単独で又は1種以上の医薬的に許容される担体と組み合わせて含む、ヒトを含めた哺乳類(温血動物)への腸内投与、例えば経口投与若しくは直腸投与、及び非経口投与に適するものである。本発明の一実施形態において、活性成分の1つ以上は、経口投与される。

【0170】

本明細書で使用される用語「担体」又は「医薬的に許容される担体」には、当業者に知られているように(例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Mack Printing Company、1990年、1289~1329ページを参照されたい)、任意及び全ての溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤(例えば、抗菌剤、抗真菌剤)、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、着色料、染料など及びそれらの組合せが含まれる。通常の場合が活性成分と不相容である場合を除いて、治療又は医薬組成物におけるその使用が企図される。

30

【0171】

本発明による医薬の組合せ製品(固定組合せとして、又はキットとして、例えば、固定組合せ及び1つ若しくは両方の組合せパートナーのための個別の製剤の組合せとして又は組合せパートナーの個別の製剤のキットとして)は、本発明の組合せパートナー(少なくとも1種のMETチロシンキナーゼ阻害剤、少なくとも1種のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、及び場合によって1種以上のさらなる共薬剤)及び1種以上の医薬的に許容される担体物質(担体、賦形剤)を含む。組合せ製品又はそれを構成する組合せパートナーは、経口投与、非経口投与、及び直腸投与などの特定の投与の経路のために製剤化することができる。加えて、本発明の組合せ製品は、固体形態(非限定的に、カプセル、錠剤、丸剤、顆粒、粉末若しくは坐剤を含む)に、又は液体形態(非限定的に、溶液、懸濁液若しくは乳濁液を含む)に作製することができる。組合せ製品及び/又はそれらの組合せパートナーは、滅菌などの通常の製薬工程(pharmaceutical operation)にかけることができ、且つ/又は通常の不活性希釈剤、滑沢剤、若しくは緩衝剤、並びにアジュバント、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝剤などを含有することができる。

40

【0172】

50

- 一実施形態において、医薬組成物は、1種以上の一般に知られている担体、例えば、
- a) 希釈剤、例えば、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/又はグリシン；
 - b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム若しくはカルシウム塩及び/又はポリエチレングリコール；錠剤用に同様に
 - c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び/又はポリビニルピロリドン；必要に応じて
 - d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡混合物；並びに
 - e) 吸収剤、着色剤、香料及び甘味料
- からなる群から選択される1種以上の担体と一緒に活性成分を含む錠剤又はゼラチンカプセルである。

【0173】

錠剤は、当技術分野で知られている方法に従ってフィルムコーティング又は腸溶コーティングすることができる。

【0174】

経口投与に適した組成物は、錠剤、舐剤、水性若しくは油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁液、硬質若しくは軟質カプセル、又はシロップ若しくはエリキシル剤の形態で、組合せパートナー（活性成分）の1つ以上又は固定組合せ製剤の場合に組合せパートナー（活性成分）のそれぞれの有効量を特に含む。経口使用を対象とした組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で知られている任意の方法に従って調製され、このような組成物は、製薬的に上質で味の良い製剤を提供するために、甘味料、着香料、着色剤及び保存剤からなる群から選択される1種以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、錠剤の製造に適する無毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合物で活性成分（複数可）を含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア；及び滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は、コーティングされておらず、又は消化管中での崩壊及び吸収を遅らせて、長期にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術によってコーティングされている。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用することができる。経口使用のための製剤は、活性成分が、不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が、水若しくは油性媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提供することができる。

【0175】

特定の注射用組成物（例えば、抗体がEGFR阻害剤として使用される場合に特に有用な）は、水性等張液又は懸濁液であり、坐剤は、脂肪乳濁液又は懸濁液から有利に調製される。前記組成物は、滅菌することができ、且つ/又はアジュバント、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤若しくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩及び/若しくは緩衝剤を含有することができる。加えて、それらは、他の治療上有益な物質も含有することができる。前記組成物は、それぞれ、通常の混合、造粒又はコーティング方法に従って調製され、約0.1～75%の活性成分を含有し、又は約1～50%の活性成分を含有する。

【0176】

経皮適用に適する組成物は、好適な担体と共に有効量の1種以上の活性成分を含む。経皮送達に適する担体は、宿主の皮膚を通じた移動を助けるための吸収性の薬理的に許容される溶媒を含む。例えば、経皮デバイスは、支持メンバー、場合によって担体と共に化合物を入れている貯蔵器、場合によって長期間にわたって制御された所定の速度で宿主の

10

20

30

40

50

皮膚に化合物を送達するための速度制御バリア、及びデバイスを皮膚に固定するための手段を含む包帯の形態をしている。

【0177】

例えば、皮膚及び眼への局所適用に適する組成物には、水性溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル又は例えばエアゾールによる送達用のスプレー用製剤などが含まれる。このような局所送達系は、特に、皮膚適用、例えば、皮膚癌の治療用に、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防的使用に適する。従って、それらは、当技術分野でよく知られている、化粧品を含めた、局所用製剤における使用に特に適する。このようなものは、可溶化剤、安定剤、等張化剤、緩衝剤及び保存剤を含有することができる。

10

【0178】

本明細書で使用される局所適用は、吸入又は鼻腔内適用にも関係することがある。それらは、乾燥粉末吸入具から、又は好適な噴射剤を用いる若しくは用いない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー若しくはネブライザーからのエアゾールスプレープレゼンテーションから乾燥粉末の形態（単独で、混合物、例えば乳糖とのドライブレンド、又は例えばリン脂質との混合成分粒子としてのいずれかで）で好都合に送達することができる。

【0179】

本発明は、局所投与、腸内投与、例えば経口若しくは直腸投与、又は非経口投与に適し、無機若しくは有機、固体又は液体であってよい1種以上の医薬的に許容される担体と一緒に、少なくとも1種のMETチロシンキナーゼ阻害剤、少なくとも1種のEGFRチロシンキナーゼ阻害剤、又はそれぞれ、医薬的に許容されるその塩、及び場合によって少なくとも1種のさらなる共薬剤、又は医薬的に許容されるその塩の有効量、特に上述された疾患の1つの治療において有効な量を含むパーツのキット又は固定医薬組成物にも関する。

20

【0180】

全ての製剤において、本発明による組合せ製品の部分を形成する活性成分（複数可）は、それぞれ、対応する製剤の重量（製剤それ自体に関して、即ち包装及び説明書を含まないで）の0.5から95%の相対量で、例えば、それぞれ1から90、5から95、10から98又は10から60又は40から80重量%で存在し得る。

30

【0181】

温血動物に適用される活性成分の投与量は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的状態；治療すべき状態の重症度；投与の経路；患者の腎機能及び肝機能；並びに使用される特定の化合物を含む様々な要因によって決まる。通常、技術を有する医師、臨床医又は獣医は、状態を予防、阻止又は進行を停止するために必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。毒性を伴わず有効性をもたらす範囲内の薬物の濃度を得る上で最適な正確さは、標的部位への薬物の有効性の動態に基づく投薬計画を必要とする。これは、薬物の分配、平衡、及び排出の考察を含む。温血動物、例えば約70kgの体重のヒトに投与される組合せパートナー又は医薬的に許容されるそれらの塩のそれぞれの用量は、例えば、同じサイズであってもよい毎日一度又は二度の使用のための、例えば、好ましくは1から3の単回用量に分割された、1日当たり1人当たり、好ましくは約3mgから約5g、より好ましくは約10mgから約1.5gである。通常、子供は、成人用量の半分を受ける。

40

【0182】

本発明の医薬組合せ製品は、例えば、約50~70kgの対象について約1~1000mgの活性成分（複数可）の単位投与量であり、又は、いずれか若しくは特定の対象について約1~500mg若しくは約1~250mg若しくは約1~150mg若しくは約0.5~100mg若しくは約1~50mgの活性成分の合計であり；又は（特にEGFR阻害剤について）、いずれか若しくは特定の対象について、それぞれ、50から900、60から850、75から800若しくは100から600mgの活性成分の合計であっ

50

てよい。化合物、医薬組成物、又はそれらの組合せの治療有効投与量は、対象の種、体重、年齢及び個別の状態、治療される障害又は疾患又はそれらの重症度によって決まる。通常の技術を有する医師、臨床医又は（動物への使用において）獣医は、障害又は疾患を予防、治療又は進行を阻害するために必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

【0183】

本発明の特定の実施形態は、参照により本明細書に組み込まれている特許請求の範囲、及び実施例にも示されている。

【図面の簡単な説明】

【0184】

【図1】HCC827 GR肺癌細胞において単剤ゲフィチニブへの耐性を克服する、MET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びEGFR阻害剤ゲフィチニブの組合せのインビトロ効果のグラフ表現である（丸い点：ゲフィチニブ；四角：2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド；三角：ゲフィチニブ及び2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドの組合せ）。

【図2】HCC827細胞をゲフィチニブに耐性にする外因性HGF（肝細胞成長因子）のインビトロ効果のグラフ表現である。

【図3】実施例に示されたマウス（インビボ）におけるMET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びEGFR阻害剤ゲフィチニブの第一の組合せ実験のグラフ表現である。HCC827GR5皮下異種移植片を有する雌無胸腺マウスに、指示用量及びスケジュールで2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド、ゲフィチニブ、両方の薬剤の組合せ又はビヒクル対照を処置した。処置は、腫瘍細胞移植後11日に開始し、連続13日継続した。腫瘍体積及び体重の統計を、一元配置ANOVA、ビヒクル対照群に対して処置群を比べるための事後ダネット検定（ $* p < 0.05$ 対ビヒクル対照）、及び一元配置ANOVA、対比較の事後テューキー検定（リンクした群の間で $* p < 0.05$ ）で実施した。左側：経時的な腫瘍体積。右側：経時的な体重。

【図4】実施例に示されたマウス（インビボ）におけるMET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びEGFR阻害剤ゲフィチニブの第二の組合せ実験のグラフ表現である。HCC827GR5皮下異種移植片を有する雌無胸腺マウスに、指示用量及びスケジュールで2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド、ゲフィチニブ、両方の薬剤の組合せ又はビヒクル対照を処置した。処置は、腫瘍細胞移植後11日に開始し、連続13日継続した。腫瘍体積及び体重の統計を、一元配置ANOVA、ビヒクル対照群に対して群を比べるための事後ダネット検定（ $* p < 0.05$ 対ビヒクル対照）、及び一元配置ANOVA、対比較の事後テューキー検定（リンクした群の間で $* p < 0.05$ ）で実施した。

【図5】実施例においてより詳細に記載されているマウス（インビボ）における処置の中断後の腫瘍体積の経時変化のグラフ表現である。HCC827GR5皮下異種移植片を有する雌無胸腺マウスに、指示用量及びスケジュールで2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド、ゲフィチニブ、両方の薬剤の組合せ又はビヒクル対照を処置した。処置は、腫瘍細胞移植後11日に開始し、連続13日継続した。第二の効能実験の最後（細胞注射後24日）に、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドが処置された群及び組

10

20

30

40

50

合せ群を、それぞれ4匹の動物の2群に分割した。いずれの処置もせずに4匹の動物は、観察を続けたが(左のパネル)、それぞれ4匹の動物の2つの他の群は、前と同じ毎日の処置を継続した(右のパネル)。腫瘍体積及び体重を1週に一度だけ記録した。横線を100及び500 mm³の腫瘍体積に設定する。

【実施例】

【0185】

以下の実施例は、本発明を例証し、特定の実施形態を提供するが、本発明の範囲を限定するものではない。

【0186】

会社及び細胞寄託機関 (cell depository) の略語

ATCC = American Type Culture Collection、Manassas、VA、米国

Amimed = BioConcept、Allschwil、スイスの商標

Applied Biosystems = Applied Biosystems、Foster City、CA、米国

Gibco = Life Technologies Corporation、Grand Island、NY、米国の所有物

Peprotech = Peprotech、Rocky Hill、NJ、米国

Quiagen = Quiagen AG、Hilden、ドイツ

TPP = Techno Plastic Products AG、Trasadingen、スイス

【0187】

他の略語：

DMSO = ジメチルスルホキシド

【0188】

実施例1： 肺癌モデルにおけるMET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びEGFR阻害剤ゲフィチニブのインビトロ組合せ

併用治療の原理を確かめるために、表題化合物の併用を、肺癌細胞株HCC827及びそのゲフィチニブ耐性誘導体、HCC827 GRにおいて試験した。MET阻害剤及びEGFR阻害剤の併用は、以下の通りより有効であることを示すことができた。

【0189】

方法：

HCC827 GR (ゲフィチニブ耐性) を、Pasi A. Janne 博士 (Dana-Farber Cancer Institute、Boston、MA、米国) から入手した (J.A. Engelmanら、Science 316巻、1039ページ以下(2007年)も参照されたい)。細胞株同定は、SNP遺伝子型決定法によって確認した。親のHCC827細胞は、ATCC (ATCC Number CRL-2868) から市販されている。全ての2種のNSCLC株を、10%の加熱不活性化したFCS、(Amimed、カタログ番号2-01F16-I)、2mM L-グルタミン (Amimed、カタログ番号5-10K00-H)、1mM ピルビン酸ナトリウム (Amimed、カタログ番号5-60F00-H) 及び10mM HEPES (Gibco、カタログ番号15630) を補充したRPMI 1640培地 (Amimed、カタログ番号1-41F01-I) 中で増殖した。細胞を、5%のCO₂を含む加湿した雰囲気において37°Cでインキュベートした。DNAを、DNeasy Blood and Tissue Kit (QIAGEN, Inc) を用いて抽出した。

【0190】

MET阻害剤及びゲフィチニブ10mM原液を、DMSO中に調製し、-20°Cで貯蔵した。

【0191】

10

20

30

40

50

増殖アッセイ

細胞を、96ウェルプレート(TPP、平底、組織培養処理、製品#92096)中のウェル当たり3000個播種した。24時間後、各化合物の10点連続希釈をDMSO中に調製した。ゲフィチニブについて：10mMから0.5μMの範囲にわたる3倍ステップ；2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドについて：1μMから0.05μMの範囲にわたる3倍ステップ。次いで、化合物を、2ステップで増殖培地において1000倍に希釈し、三通り細胞に添加し、ウェル当たり100μLの最終体積並びにゲフィチニブについて10μM及び2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドについて1μMの最大最終化合物濃度をもたらした。DMSOだけの対照が含まれた。併用処置について、ゲフィチニブ及び2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド連続希釈を、同時に(即ち、化合物を10:1の一定割合で混合した)細胞に添加した。遺伝子組換えヒトHGF(PeproTech、カタログ番号100-39)を、個別の実験で指示された一定濃度で化合物と一緒に添加した。細胞を、72から96時間インキュベートし、次いで、生存細胞の量を、レザズリンナトリウム塩染料減少読み出しを使用して評価した。(AlamarBlue(登録商標)アッセイ、Invitrogen、Life Technologies Corporation、Grand Island、NY、米国として商業的に知られている)。値を標準化し、DMSO対照を100%に設定して「対照の%」、又は「播種細胞数倍」としてのいずれかでプロットした。この場合、未処置細胞の別々のウェルのレザズリン読み取りを、標準化のための「播種細胞」数を求めるために播種後24時間に得た。データのプロットング及び曲線適合を、GraphPad Prism version 5.00 for Windows(登録商標)(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, 米国)で行った。

【0192】

結果：

図1は、実験の結果を示している。HCC827細胞は、予想通り、3から4nMのIC₅₀でゲフィチニブに極めて敏感であった。2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドは、HCC827細胞の増殖に対して実質的な効果を示さず、又はゲフィチニブ/2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドの併用の効果への寄与を示さなかった。明らかに対照的に、HCC827 GR細胞は、単独でのゲフィチニブに完全に耐性であり、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドの単剤療法の効果は穏やかであった。しかし、両方の薬剤の併用は、10:1混合物の約4nMゲフィチニブ及び0.4nM 2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドのIC₅₀で、ゲフィチニブが親の(GRではない)細胞を阻害したのと同様に有効に増殖を阻害した。

【0193】

実施例2：MET活性化の代替方法としての外因性HGFはHCC827細胞のゲフィチニブに対する耐性を生じる

実験：

HCC827細胞に、50ng/mlの遺伝子組換えHGF(PeproTech、カタログ番号100-39)の存在下又は非存在下でゲフィチニブの連続希釈を処置した。細胞の生存を、AlamarBlueアッセイを使用して96時間後に測定した。細胞の最初の量を、化合物の添加の時点で定量化し(破線)、y軸の細胞増殖を、この値の倍数として表す。

【0194】

10

20

30

40

50

結果：

遺伝子組換え肝細胞成長因子（HGF）の固定組合せの存在下又は非存在下のゲフィチニブの連続希釈に曝露されたHCC827細胞の増殖を試験した。図2に示された通り、ゲフィチニブ感受性肺癌細胞株HCC827について、HGFによって媒介されたMET活性化は、ゲフィチニブによって引き起こされた増殖阻害を部分的に戻し、MET活性は、肺癌モデルにおいてEGFR活性の損失を補い得るという考えを確かめることができた。次いで、MET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドの添加は、HGFによって引き起こされた細胞の増殖の「救出」を戻すことが予想される。

【0195】

qPCR（示されていない）を使用する量的遺伝子コピー数分析によって、HCC827 GR及びHCC827細胞中の平均METコピー数は、それぞれ、 7.50 ± 0.18 及び 1.92 ± 0.36 であることが見いだされ、従って、EGFR阻害剤ゲフィチニブに対するHCC827 GRの獲得耐性は、MET増幅に基づくという考えが確かめられた。

【0196】

実施例3：肺癌モデルにおけるMET阻害剤2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びEGFR阻害剤ゲフィチニブのインビボ併用

2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドを、単独で又はゲフィチニブとの併用でHCC827 GR5皮下異種移植片に対して試験した。この腫瘍モデルは、活性化EGFR突然変異及びMET遺伝子の増幅を収容している。

【0197】

Basel Cantonal Veterinary Officeによる承認のもとで、実験を行った。

【0198】

雌のHsd:Harlan Winkelmann、ドイツから入手した無胸腺ヌードnu CPBマウスで実験を実施した。動物は、処置開始時に約11週齢であり、餌及び水が自由に入手できるMacrolon III型ケージ（1ケージ当たり最大5匹の動物）中で、最適衛生状況（OHC）下で飼育された。

【0199】

HCC827 GR5（J.A. Engelmanら、Science 316巻、1039ページ以下（2007年）；gefitinib resistant lung tumor cellsも参照されたい）を、Pasi Janne博士（Dana-Farber Cancer Institute、Boston、MA、米国）から入手した。細胞株の同定は、SNP遺伝子型決定法によって確認した。細胞を、10%の加熱不活性化したFCS、（Amimed #2-01F16-I）、2mM L-グルタミン（Amimed #5-10K00-H）、1mM ビルビン酸ナトリウム（Amimed #5-60F00-H）及び10mM HEPES（Gibco #15630）を補充したRPMI 1640培地（Amimed #1-41F01-I）中で培養した。常に細胞培養培地中の $0.1 \mu\text{M}$ のゲフィチニブ濃度を保つことによって、選択の圧力を細胞上に維持した。細胞を5%のCO₂を含む加湿した雰囲気において37°Cでインキュベートした。

【0200】

HCC827 GR5腫瘍を、Forene（登録商標）（イソフルラン；Abbott、スイス）麻酔下の13ゲージ套管針を用いたマウスの右脇腹への、50% Matrigel（v/v）（Engelbreth-Holm-Swarm（EHS）マウスの肉腫細胞によって分泌されたゼラチン質タンパク質混合物、BD Biosciences、Franklin Lakes、NJ、米国）を含有する $115 \mu\text{l}$ HBSS（ハンクス緩衝塩溶液）中の 5×10^6 個の細胞の皮下注射によって確立した。効能実験において

10

20

30

40

50

、腫瘍移植後 11 日に、腫瘍が 150 mm^3 の平均サイズに達したときに、処置が始まった。PK/PD 実験において、腫瘍移植後 15 日に、平均腫瘍サイズが 450 mm^3 であったときに、処置を開始した。

【0201】

2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを、水浴超音波処理器 (33 kHz 、 1 時間) を使用して、水中の 0 . 25 % メチルセルロース及び 0 . 05 % Tween 80 中に製剤化した。適用量は、単剤及びビヒクル対照群で $10 \text{ ml} / \text{kg}$ であり、又は試験化合物が組み合わせて与えられる場合に $5 \text{ ml} / \text{kg}$ であった。全ての指示用量は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド (二塩酸塩) の遊離塩基当量に相当する。ゲフィチニブを、N - メチル - 2 - ピロリドン : PEG 300 : Solutol HS 15 : 水 (10 : 30 : 20 : 40 v / v) に製剤化した。

10

【0202】

(商標 : Tween 80 = Polysorbate 80 (ICI Americas , Inc . 、 米国) ; Solutol HS 15 = Macrogol 15 Hydroxystearate (BASF , Ludwigshafen , ドイツ)) 。

【0203】

腫瘍体積は、ノギスで測定し、長さ \times 直径² \times / 6 の式によって求めた。処置の間の腫瘍体積の変化を提供することに加えて、抗腫瘍活性を、T / C % ((処置された動物の腫瘍体積の平均変化 / 対照動物の腫瘍体積の平均変化) \times 100) として表す。退縮 (%) を、((処置の終わりの平均腫瘍体積 - 処置の始めの平均腫瘍体積) / 処置の初めの平均腫瘍体積) \times 100 の式に従って計算した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回記録した。

20

【0204】

統計 : 適用される場合、データは、平均 \pm SEM として提供される。全ての試験について、有意レベルを $p < 0.05$ に設定した。腫瘍体積について、一元配置 ANOVA 及び続いているダネット検定を用いて、処置群及びビヒクル対照群の間の比較を行った。一元配置 ANOVA 及び続いているチューキー検定を用いて、対比較を行った。対応のある t - 検定を用いて、処置の開始及び終了の間の群内の体重変化の有意レベルを求めた。処置群及びビヒクル対照群の間のデルタ体重の比較を、一元配置 ANOVA 及び続いている事後ダネット検定によって実施した。GraphPad Prism 4 for Windows (登録商標) (GraphPad Software Inc .) を用いて、計算を実施した。加えて、Clarke (Clarke R . 、 Breast Cancer Research and Treatment 46 巻、255 ~ 278 ページ (1997 年)) によって記載されている方法を用いて、薬物間相互作用の概算を行った。これをデルタ腫瘍体積に適用し、限定されたデータから相互作用を予想することができる。手短に言えば、限定されたデータから相互作用を予想することができる Clarke によって提供された方法を用いて、併用データを評価した。化合物 A、B 又は組合せ AB (対照群は C で) について、計算 $AB / C > A / C \times B / C$ の場合、拮抗作用が予想され、加法的な効果 : $AB / C = A / C \times B / C$ であり、 $AB / C < A / C \times B / C$ の場合、相乗相互作用が生じることが予想される。

30

40

【0205】

一実験において、図 3 を参照されたく、雌の無胸腺ヌードマウスに、単独で又は $25 \text{ mg} / \text{kg}$ のゲフィチニブと一緒に $3 \text{ mg} / \text{kg}$ の 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを 1 日に 1 回経口的に処置した。ビヒクル対照は、水中の 0 . 25 % メチルセルロース及び 0 . 05 % Tween 80 の毎日の経口投与を受けている動物からなった。併用化学療法群 (ここで、それぞれの単剤は $5 \text{ ml} / \text{kg}$ で投与された) を除いて、全ての投与量は、 $10 \text{ ml} / \text{kg}$ であった。単剤として投与される場合、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド及びゲフィチニブの両方とも、それぞれ 22 . 9 % の退

50

縮及び32.5%のT/Cの統計的に有意な抗腫瘍効果 ($p < 0.05$ 、ANOVA)を生じた。組み合わせで与えられる場合、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びゲフィチニブは、87.3%の統計的に有意な退縮を生じた ($p < 0.05$ 、ANOVA)。事後チューキー検定は、単剤として投与されたゲフィチニブによって生じた抗腫瘍効果は、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド単独及び併用の両方とも統計的に異なることも示した ($p < 0.05$ 、ANOVA)。加えて、単剤として投与された2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドは、併用と比べた場合、有意な効果を生じなかった ($p > 0.05$ 、ANOVA、事後チューキー検定)。全ての処置群における体重変化は、ビヒクル対照群から有意に異ならなく ($p > 0.05$ 、一元配置ANOVA、事後ダネット検定)、処置期間中の体重増加は、ビヒクル対照群においてのみ有意であった ($p < 0.05$ 、対応のあるt-検定)。さらに、Clarke(上記引用文中)によって記載されている方法による可能な化合物相互作用の分析は、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド(3mg/kg)及びゲフィチニブ(25mg/kg)の併用で相乗的な抗腫瘍効果を示した(表1を参照されたい)。

【0206】

【表1】

表1:Clarkeの方法による2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド(「MET阻害剤」)及びゲフィチニブ(「EGFR阻害剤」)の併用の抗腫瘍効果の評価:

	C	A(MET 阻害剤)	B(EGF R阻害 剤)	AB (併用)	A/C	B/C	A/C x B/C	AB/C	差異	結果
腫瘍体積	532	-60.2	173.1	-228.4	-0.113	0.325	-0.037	-0.429	-0.39	相乗効果

限定されたデータから相互作用を予想することができるClarkeによって提案された方法を使用して、併用データを評価した。化合物A、B又は併用AB(対照群はCで)について、計算 $AB/C > A/C \times B/C$ である場合に拮抗作用が予想され、加法的な効果： $AB/C = A/C \times B/C$ であり、 $AB/C < A/C \times B/C$ である場合に相乗相互作用が予想される。

【0207】

さらなる一実験において、図4を参照されたく、雌の無胸腺ヌードマウスに、単独又は25mg/kgのゲフィチニブと一緒に3mg/kgの2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミドを1日に一度、経口的に処置した。ビヒクル対照は、水中の0.25%メチルセルロース及び0.05% Tween 80の毎日の経口投与を受けている動物からなった。併用化学療法群(ここで、それぞれの単剤は5ml/kgで投与された)を除いて、全ての投与量は、10ml/kgであった。単剤として投与される場合、2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びゲフィチニブの両方とも、それぞれ21.4%の退縮及び49.4%のT/Cの統計的に有意な抗腫瘍効果 ($p < 0.05$ 、ANOVA)を生じた。

V A) を生じた。組み合わせで与えられる場合、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド及びゲフィチニブは、86.4%の統計的に有意な退縮を生じた (p < 0 . 0 5 、 A N O V A) 。事後チューキー検定は、単剤として投与されたゲフィチニブによって生じた抗腫瘍効果は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド単独及び併用の両方とも統計的に異なることを示した (p < 0 . 0 5 、 A N O V A) 。加えて、単剤として投与された2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは、併用と比べた場合、有意な効果を生じなかった (p > 0 . 0 5 、 A N O V A 、事後チューキー検定) 。全ての治療群における体重変化は、ピヒクル対照群から有意に異ならなかった (p > 0 . 0 5 、一元配置 A N O V A 、事後ダネット検定) 。体重増加は、併用群を除いて全ての群で統計的に有意であった (p < 0 . 0 5 、対向する t - 検定) 。図4を参照されたい。

10

【0208】

先の試験におけるように、Clarke (Clarke 1997年) によって記載されている方法による可能な化合物相互作用の分析は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド (3 m g / k g) 及びゲフィチニブ (2 5 m g / k g) の併用で相乗的な抗腫瘍効果を示した (表2を参照されたい) 。

20

【0209】

【表2】

表2:Clarkeの方法による2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド(「MET阻害剤」)及びゲフィチニブ(「EGFR阻害剤」)の併用の抗腫瘍効果の評価:

	C	A(ME T阻害 剤)	B(EG FR阻 害剤)	AB (併用)	A/C	B/C	A/C x B/C	AB/C	差異	結果
デルタ 腫瘍体 積	527.9	-55.7	261	-219.2	-0.106	0.494	-0.052	-0.415	-0.36	相乗 効果

30

(説明について、表1の下を参照されたい)

【0210】

さらなる一実験において、HCC827GR5皮下異種移植片を有する雌の無胸腺ヌードマウスに、図5に示された用量及びスケジュールで2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド、ゲフィチニブ、両方の薬剤の併用又はピヒクル対照を処置した。処置は、腫瘍細胞移植後11日に開始し、連続13日継続した。第二の効能実験の最後(細胞注射後24日)に、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを処置された群及び併用群を、それぞれ4匹の動物の2群に分けた。いずれの処置もせずに4匹の動物の観察を続けたが(左のパネル)、それぞれ4匹の動物の2つの他の群は、以前と同様に毎日の処置を保った(右のパネル)。腫瘍体積及び体重を、1週間に1回だけ記録した。横線をそれぞれ、100及び500mm³の腫瘍体積に設定する。2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド単独を以前に処置された動物における腫瘍は、516 + / - 112mm³の平均 + / - S E M 体積に増殖し続けたが、併用群における動物の腫瘍は、90 + / - 2

40

50

7 mm³ に達した (図 5、左のグラフを参照されたい)。対照的に、処置が延長された群における動物は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを処置された動物について 4 0 0 + / - 8 0 mm³ の平均にしか増加しなかった。併用療法を受けた動物における腫瘍は、3 3 + / - 1 . 3 の平均体積から 2 6 . 3 + / - 2 . 8 mm³ (初めの体積から 8 9 . 2 % の退縮の平均を示している) に退縮を続けた。

【 0 2 1 1 】

考察 : 3 mg / kg の用量における MET 阻害剤 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは、わずかに統計的に有意な腫瘍退縮を示した。これらの退縮は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドが、ゲフィチニブと併用された場合に著しく増加された。単剤として、2 5 mg / kg の用量で投与されたゲフィチニブは、統計的に有意な抗腫瘍効果を常に生じたが、決して退縮は生じなかった。薬力学的解析は、MET シグナル伝達経路は、MET 阻害剤の投与後少なくとも 8 時間、下方制御されたこと及び、この下方制御は、EGFR 阻害剤ゲフィチニブの同時投与によって強められ、併用群における 8 0 % より大きい強い腫瘍退縮の要因となることを示した。繰り返しの投薬後の薬物濃度の分析 (示されていない) は、ゲフィチニブの濃度は、それが併用投与された場合に 2 から 4 倍増加されることを示した。従って、腫瘍組織におけるゲフィチニブへの増加した曝露は、併用群で観察される改善された抗腫瘍効果に寄与することは可能である。

【 0 2 1 2 】

実施例 4 : 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドは、高い効能 (インビトロキナーゼアッセイにおける IC₅₀ = 0 . 1 3 ± 0 . 0 5 nM) 及び選択性 (5 6 の他のヒトキナーゼのパネルに対して > 1 0 , 0 0 0 倍の選択性) を所持する、c - MET キナーゼに対する ATP 競合性の可逆性小分子阻害剤である。強い活性 (IC₅₀ 値 : 0 . 2 ~ 2 nM) は、c - MET によって媒介されたシグナル伝達、並びに c - MET 依存性細胞増殖、生存及び移動を測定する、細胞に基づく生化学及び機能評価においても示されている。c - MET 駆動性又は HGF / c - MET 駆動性異種移植マウス腫瘍モデルにおいて、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドの経口投与は、c - MET リン酸化反応及び腫瘍増殖の両方を阻止する上で有意なインビボ活性を示した。加えて、EGFR 阻害剤ゲフィチニブとの併用は、ゲフィチニブ感受性 EGFR 突然変異体及び c - MET 増幅を収容するゲフィチニブ耐性肺癌モデルの増殖を抑制する上でインビトロ及びインビボで有効であった。種々の系統に由来する癌細胞株の大きなパネルの遺伝子コピー数変化及び mRNA 発現プロファイリングは、c - MET 増幅は、いくつかの癌タイプに存在するが、肺、胃、乳房及び卵巣の癌で相対的により頻繁であることを示唆した。HGF 発現は、系列の関連性も示し、血液、脳、軟組織、肺及び肝臓の癌により頻繁に検知される。標的薬剤の大きなパネルによるこれらの癌細胞株の薬理遺伝学プロファイリングは、c - MET 増幅又は同時の HGF 及び c - MET 発現は、2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドを含む c - MET 阻害剤への反応を高度に予測することを示している。さらに、標的によって分類された 4 8 4 クラスの化合物の中で、c - MET 阻害剤は、c - MET 増幅又は同時の HGF 及び c - MET 発現によって細胞株の増殖を阻害する上で最も活性なクラス of 化合物である。重要なことに、同時の HGF 及び c - MET 発現を有する細胞株は、HGF 発現を欠いた類似の c - MET レベルを有する細胞株に比べて EGFR 阻害剤に相対的に耐性でもある。

【 0 2 1 3 】

実施例 5 : 非小細胞肺癌腫 (NSCLC) の臨床試験

EGFR i 処置後に進行した、EGFR 突然変異し、c - MET 増幅した NSCLC の

患者における 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミド及びゲフィチニブの安全性及び有効性研究を行う。試験は、E G F R 阻害剤処置後に進行した、E G F R 突然変異し、c - M E T 増幅した非小細胞肺癌の成人患者におけるゲフィチニブと一緒に経口投与される 2 - フルオロ - N - メチル - 4 - [(7 - キノリン - 6 - イル - メチル) - イミダゾ [1 , 2 - b] トリアジン - 2 - イル] ベンズアミドのフェーズ I B / I I 、非盲検、多施設共同研究である。

【 0 2 1 4 】

試験対象患者基準は：

- 確認された E G F R 突然変異 - 確認された c - M E T 増幅 - E G F R 阻害剤の前臨床的
臨床的利益及びその後の進行
- E G F R 阻害剤での進行後に他の処置を開始していないこと
- 1 8 歳 - 3 ヶ月の平均余命
- E C O G 一般状態 2

性別：両方；最低年齢 1 6 歳
である。

【 0 2 1 5 】

除外基準：

- 毎日 1 回又は 2 回錠剤を嚥下することができない
- c - M E T 阻害剤による以前の処置
- グレード 1 より大きい以前の抗癌療法からの消散していない毒性
- 嚢胞性線維症の病歴
- 急性又は慢性膵炎の病歴
- M R I 又は C T スキャンを受けることができない
- H I V の既知の病歴
- 骨髄又は販売された臓器の移植を受けた
- 臨床的に重大な創傷又は出血の可能性の増大した肺癌病巣
- 妊娠又は看護の他のプロトコールによって定義される試験対象 / 除外基準が適用し得る

【 0 2 1 6 】

以下のデータが得られた。

一次転帰の測定

【 0 2 1 7 】

【表 3】

転帰の測定	期間	説明	安全性のタイプ
1)フェーズIb:用量制限毒性の頻度及び特徴	試験処置の第一サイクル	サイクル=28日	イエス

二次転帰の測定

【 0 2 1 8 】

10

20

30

40

【表4】

転帰の測定	期間	説明	安全性のタイプ
全生存(OS)	処置の日から最後の患者が試験処置を終了するまで	OSは、処置の日から任意の原因による死の日までの時間として定義される。	ノー
AE及びSAEの頻度、期間、及び重症度、身体検査、臨床検査パラメーター、バイタルサイン及びECGの変化をモニターすることによる安全性	試験処置後30日	SAE収集は、最終試験に関連した手順の後30日に終わる。	イエス
p-c-METの免疫組織化学の前及び後処置によるc-METシグナル伝達の阻害	サイクル1の第15日	サイクル1=28日	ノー
2-フルオロ-N-メチル-4-[(7-キノリン-6-イル-メチル)-イミダゾ[1,2-b]トリアジン-2-イル]ベンズアミド及びゲフィチニブの血漿濃度、限定されないが、AUC、Cmax、Tmax、半減期、蓄積比を含むPKパラメーター。	サイクル4の第1日	サイクル4=28日	ノー
無憎悪生存率(PFS)	処置の日から疾患の進行の日まで	PFSは、処置の日から、RECISTで最初の確認された進行として定義された事象の日又は任意の原因による死までの時間として定義される。	ノー

10

20

30

【0219】

実施例6：EGFR阻害剤処置後に進行した、EGFR突然変異し、c-MET増幅した非小細胞肺癌の成人患者におけるゲフィチニブと一緒に経口投与された化合物A又は化合物BのフェーズIB/II、非盲検、多施設共同研究

プロトコル概要：

【0220】

40

【表 5 - 1】

プロトコール		
表題	EGFR 阻害剤処置後に進行した、EGFR 変異し、c-MET 増幅した NSCLC の成人患者におけるゲフィチニブと一緒に経口投与された化合物 A 又は化合物 B のフェーズ Ib/II、非盲検、用量漸増及び多施設共同研究	
短い表題	EGFR 阻害剤処置後に進行した NSCLC の患者における化合物 A 又は化合物 B+ゲフィチニブの有効性及び安全性の試験	
治験依頼者及び臨床段階	Novartis フェーズ Ib/II	10
治験タイプ	薬物	
試験タイプ	介入研究	
目的及び論拠	この試験は、c-MET 阻害剤、化合物 A 又は化合物 B、及び EGFR 阻害剤、ゲフィチニブの併用が、腫瘍が c-MET 及び EGFR 経路の両方において異常を有する患者に有意義な臨床利益を提供するかを調査するために設計されている。	
一次目的(複数可)及び	1)フェーズ Ib:c-MET 遺伝子増幅を有する NSCLC 患者においてゲフィチニブと併用した化合物 A 又は化合物 B の MTD 又は RP2D を予測すること 2)フェーズ II:c-MET 遺伝子増幅を有する NSCLC 患者においてゲフィチニブと併用した化合物 A 又は化合物 B の全体的臨床活性を予測すること	20
二次目的	1)ゲフィチニブと併用した化合物 A 又は化合物 B の安全性及び耐受性を求めること 2)ゲフィチニブと併用した化合物 A 又は化合物 B の時間依存性臨床活性を予測すること 3)ゲフィチニブと併用した化合物 A 又は化合物 B の薬力学的効果を評価すること 4)NSCLC 患者集団における化合物 A 又は化合物 B 及びゲフィチニブの PK プロファイルを特徴付けること並びに化合物 A 又は化合物 B 及びゲフィチニブの間の潜在的薬物間相互作用を評価すること	30
試験設計	非盲検、単一アーム、フェーズ Ib 部分及びフェーズ II 部分	
個体数 (Population)	EGFR 阻害剤処置後に進行した、EGFR 変異し、c-MET 増幅した NSCLC の約 58 人の男性又は女性の少なくとも 18 歳の患者	
試験対象患者基準 (Inclusion criteria)	確かめられた c-MET 経路異常調節 EGFR 阻害剤処置に対して獲得耐性を生じた EGFR 変異した NSCLC 患者 RECIST バージョン 1.1 によって測定される測定可能な疾患 ECOG 一般状態 ≤ 2	40
除外基準	c-MET 阻害剤又は HGF 標的療法による以前の処置 投薬前 4 週未満に終えられた以前の放射線療法及び、存在する場合、任意の急性毒性 > グレード 1 嚢胞性線維症の病歴 急性又は慢性膵炎の病歴、膵臓の手術又は膵炎のリスクを増加し得る任意の危険因子	

【表 5 - 2】

調査及び対照療法	全ての患者は、第 1 サイクルの第 1 日に始めて、経口投与される化合物 A 又は化合物 B 及びゲフィチニブを処置される。各サイクルは、28 日を有する。全ての患者は、疾患の進行、耐え難い毒性、同意の撤回、又は任意の他の理由による処置の中止まで試験処置を受け続ける。
有効性評価	RECIST v1.1 による腫瘍反応評価
安全性評価	化合物 A 又は化合物 B 処置の第一サイクル中の DLT の発生、頻度、及び分類(拡大段階) AE、SAE の頻度、期間及び重症度
他の評価	血液試料生物マーカー評価における化合物 A 又は化合物 B 及びゲフィチニブの薬物動態評価
データ分析	人口学的特性及びベースライン特性、有効性測定、安全性測定、並びに全ての関連 PK 及び PD 測定について記述統計学(連続データ)及び/又は分割表(カテゴリーデータ)を使用してデータをまとめる。 過剰摂取対照を用いるベイズロジスティック回帰モデルが、最初の用量コホートの後に発生する用量コホートのために使用される用量レベルを推奨するために使用される。
キーワード	化合物 A 又は化合物 B、ゲフィチニブ、NSCLC、獲得耐性基準、c-MET 異常調節

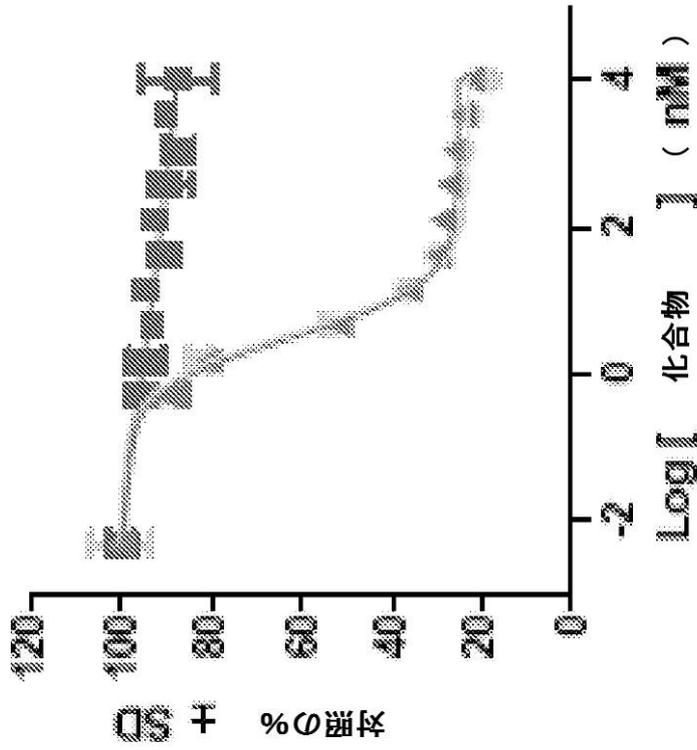
10

20

【 図 1 】

I/V

HCC827



HCC827 GR

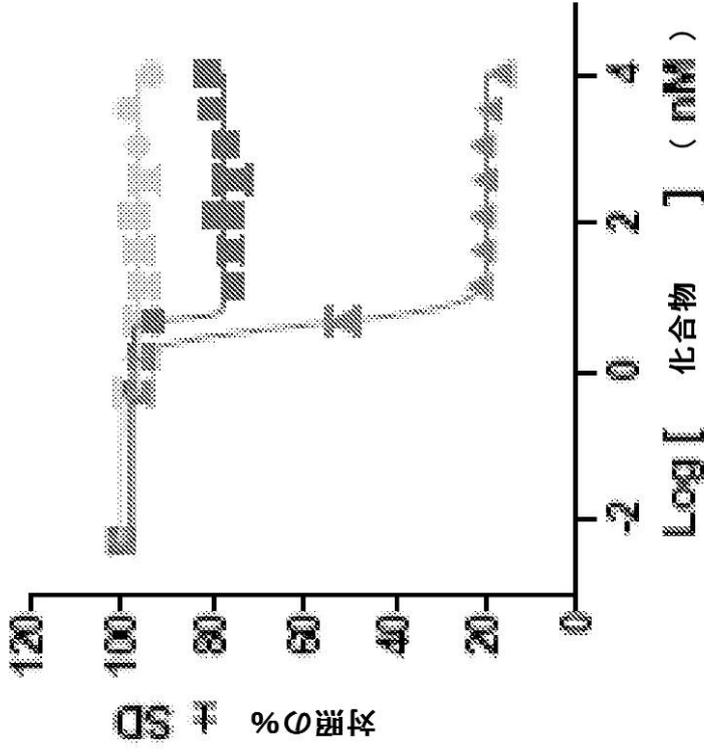


Fig. 1

【 図 2 】

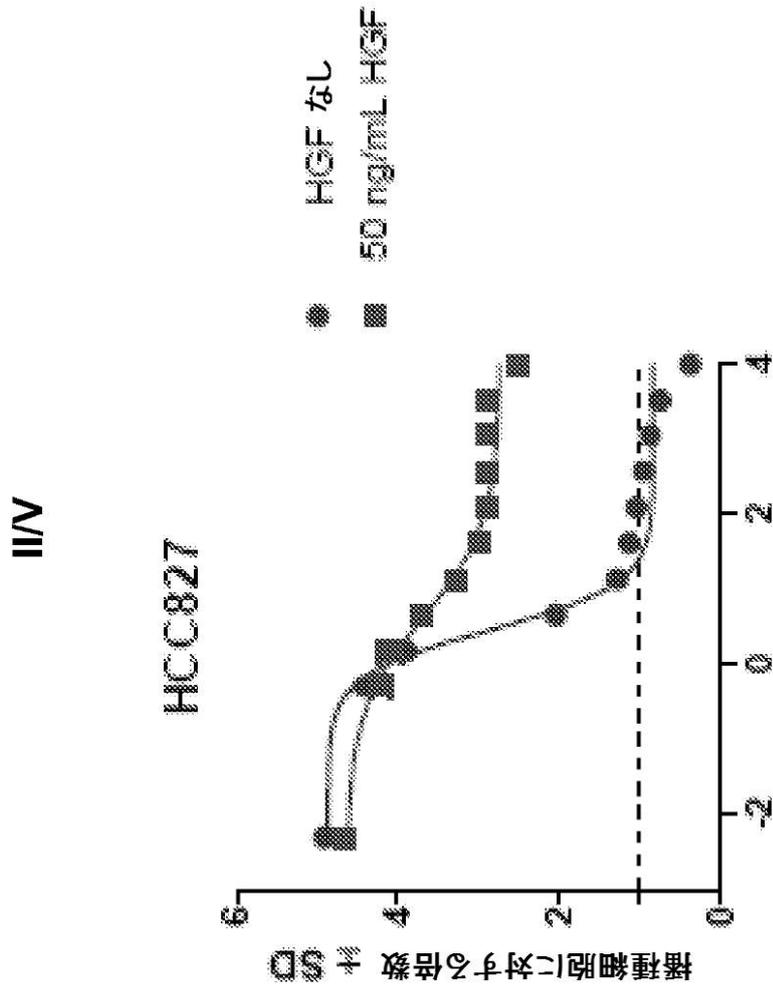


Fig. 2

【 図 3 】

III/IV

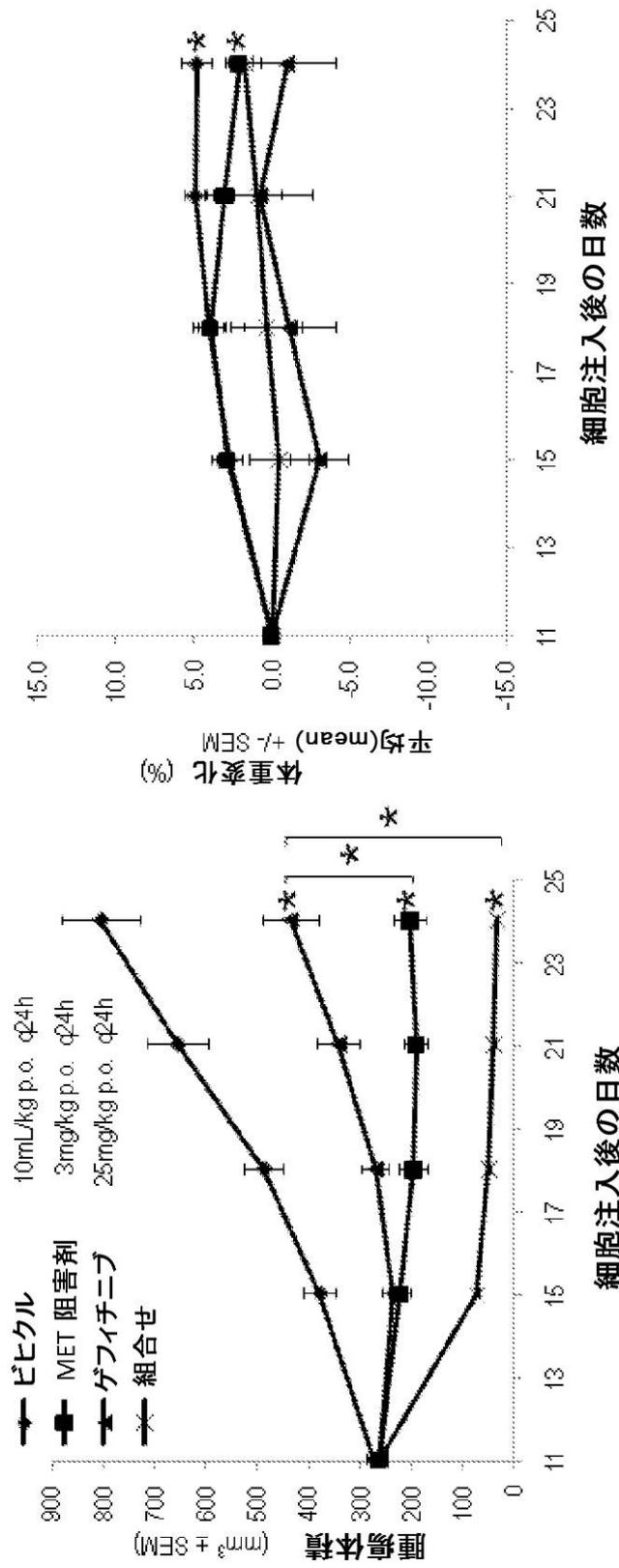


Fig. 3

【 図 4 】

IV/V

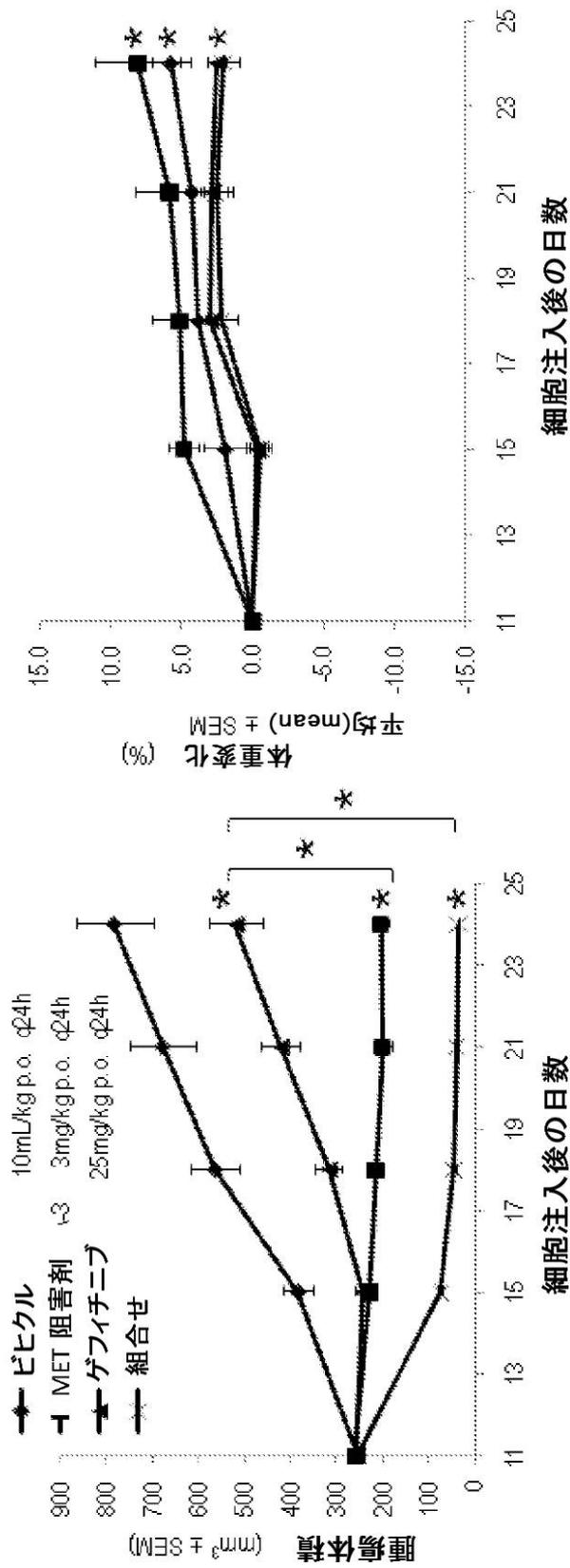


Fig. 4

【 図 5 】

V/V

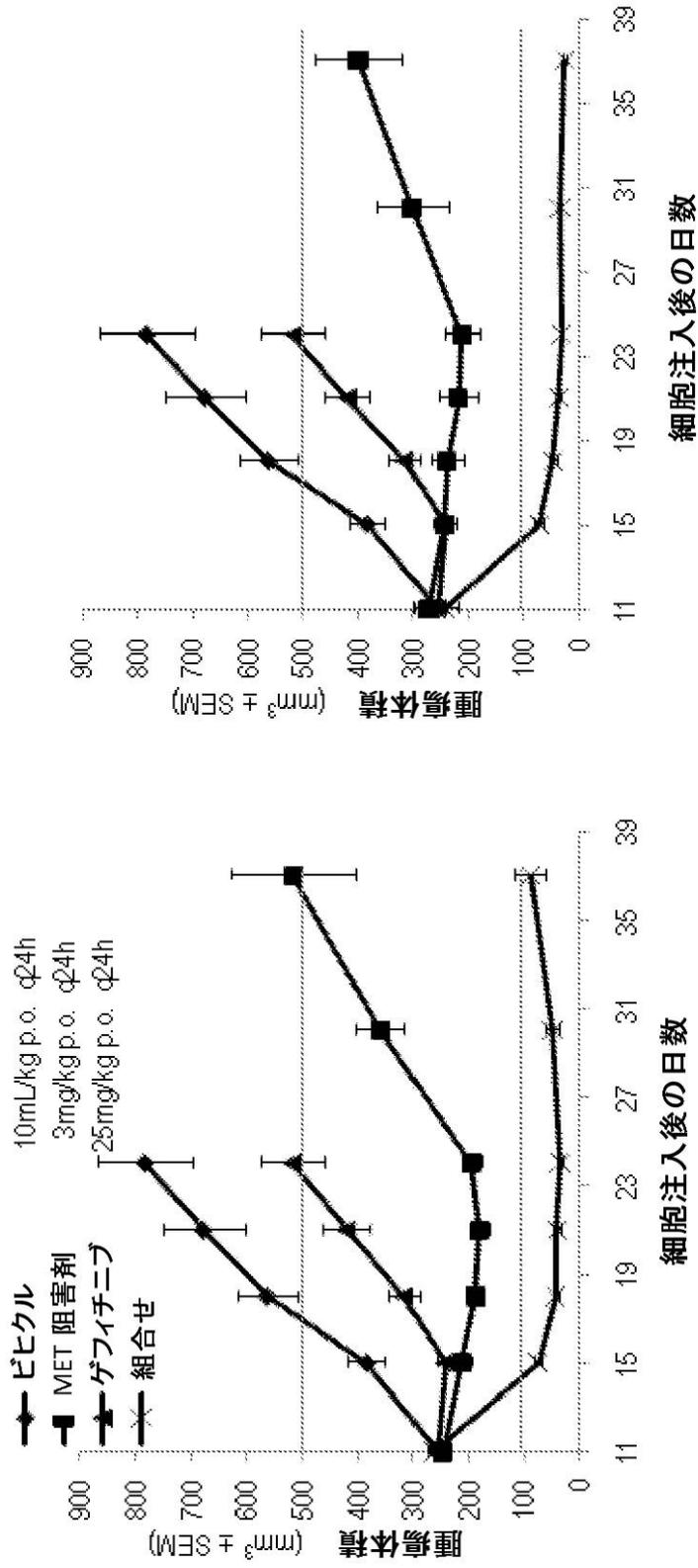


Fig. 5

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2013/073678		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
See the extra sheet				
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)				
IPC: C07D, A61K31, 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)				
WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CAplus Registry: EGFR inhibitor, gefitinib, Iressa, erlotinib, Tarceva, lapatinib, Tykerb, canertinib, neratinib, MET inhibitor, cancer, tumour, tumor, neoplasms, carcinoma, STN structure search etc.				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2011018454 A1 (NOVARTIS AG) 17 February 2011 (17.02.2011), see description, page 2, line 15 to page 4, line 22, page 44, line 4 to page 46, line 17, example 1	1-6, 8-11, 13-21		
X	WO 2008064157 A1 (INCYTECORPORATION) 29 May 2008 (29.05.2008), see description, page 5, line 22 to page 11, line 19, page 31, line 19 to page 33, line 17, example 7	1-6, 8-11, 13-21		
A	Nathan A, Lac et al. Targeting the Binding Function 3 (BF3) Site of the Human Androgen Recepto through Virtual Screening. Journal of Medicinal Chemistry. 2 November 2011, vol. 54, no.24, pages 8563 to 8573, ISSN 0022-2622	1-21		
<input 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%; border: none;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 30 June 2013 (30.06.2013)		Date of mailing of the international search report 11 Jul. 2013 (11.07.2013)		
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer HAN,Zheng Telephone No. (86-10)62411984		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073678

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 13, 15-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13, 15-16 relate to methods of treatment of the human/animal body(Article 17(2) (a) (i)), however, the search has been carried out and based on the use of the pharmaceutical composition in manufacturing medicament for treating corresponding diseases in claims 13, 15-16.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2013/073678

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011018454 A1	17.02.2011	US 2012142681 A1	07.06.2012
		JP 2013501749 W	17.01.2013
		KR 20120089643 A	13.08.2012
		MX 2012001838 A	29.02.2012
		EA 201200260 A1	28.09.2012
		AU 2010283806 A1	01.03.2012
		EP 2464649 A1	20.06.2012
		CN 102548995 A	04.07.2012
		CA 2770873 A	10.08.2010
		WO 2008064157 A1	29.05.2008
PH 12009500914 A	29.05.2008		
EP 2099447 B1	07.11.2012		
JP 2010510319 A	02.04.2010		
EP 2497470 A1	12.09.2012		
MX 2009005144 A	31.05.2009		
US 2011136781 A1	09.06.2011		
IN 200901962 P2	19.06.2009		
CN 101641093 A	03.02.2010		
TW 200835481 A	01.09.2008		
AU 2007323725 A1	29.05.2008		
KR 20090094299 A	04.09.2009		
NZ 577127 A	30.03.2012		
US 2008167287 A1	10.07.2008		
EP 2099447 A1	16.09.2009		
CA 2669991 A1	29.05.2008		
US 7767675 B2	03.08.2010		
MX 293002 B	02.12.2011		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2013/073678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (According to International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC)

C07D 487/04 (2006.01) i
C07D 239/94 (2006.01) i
C07D 491/04 (2006.01) i
A61K 31/4985 (2006.01) i
A61K 31/198 (2006.01) i
A61K 31/519 (2006.01) i
A61K 31/505 (2006.01) i
A61P 35/00 (2006.01) i

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, 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, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 シャトネイ - リバデイ, クリスチャン
スイス国 シーエイチ - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 イトウ, モリコ
スイス国 シーエイチ - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ペン, ピン
中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ボ ユン ストリート 2 #, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72)発明者 ゴン, イン
中華人民共和国 シャンハイ 2 0 1 2 0 3, プドン ニュー エリア, ボ ユン ストリート 2 #, チャイナ ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ カンパニー リミテッド

(72)発明者 アキモフ, ミカイル
スイス国 シーエイチ - 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ベルク クライベック, ノバルティス ファーマ アーゲー

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA05 ZB261 ZC411

4C086 AA01 AA02 BC73 CB05 GA07 GA12 MA02 MA04 NA05 ZB26
ZC41