

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5399926号  
(P5399926)

(45) 発行日 平成26年1月29日(2014.1.29)

(24) 登録日 平成25年11月1日(2013.11.1)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>A 6 1 K 31/47</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47	
<b>C 0 7 D 215/48</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 215/48	
<b>A 6 1 K 31/337</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/337	
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1

請求項の数 17 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2009-551518 (P2009-551518)  
 (86) (22) 出願日 平成21年1月27日(2009.1.27)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/051244  
 (87) 国際公開番号 W02009/096377  
 (87) 国際公開日 平成21年8月6日(2009.8.6)  
 審査請求日 平成24年1月18日(2012.1.18)  
 (31) 優先権主張番号 61/024, 359  
 (32) 優先日 平成20年1月29日(2008.1.29)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506137147  
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ  
 ジメント株式会社  
 東京都文京区小石川四丁目6番10号  
 (74) 代理人 100088155  
 弁理士 長谷川 芳樹  
 (74) 代理人 100128381  
 弁理士 清水 義憲  
 (74) 代理人 100126653  
 弁理士 木元 克輔  
 (72) 発明者 山本 裕之  
 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エ  
 ーザイ株式会社 筑波研究所内

審査官 吉田 佳代子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管阻害物質とタキサンとの併用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、

(ii) パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物からなる群から選択されるタキサンとを組み合わせる薬組成物。

【請求項2】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項1に記載の薬組成物。

【請求項3】

薬組成物が、癌治療用薬組成物である、請求項1または2に記載の薬組成物。

【請求項4】

(i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、

(ii) パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物か

10

20

らなる群から選択されるタキサンを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

【請求項 5】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項 4 に記載のキット。

【請求項 6】

キットが、癌治療用キットである、請求項 4 または 5 に記載のキット。

10

【請求項 7】

パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物からなる群から選択されるタキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 8】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9】

医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 7 または 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物からなる群から選択されるタキサンと組み合わせてなる医薬組成物の製造のための 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

30

【請求項 11】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 10 または 11 に記載の使用。

【請求項 13】

(i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、

40

(ii) パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物からなる群から選択されるタキサンとを組み合わせる癌治療剤。

【請求項 14】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項 13 に記載の治療剤。

50

## 【請求項 15】

(i) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、

(ii) パクリタキセル、ドセタキセルおよびポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物からなる群から選択されるタキサンとを組み合わせる併用剤。

## 【請求項 16】

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩である、請求項 15 に記載の併用剤。

10

## 【請求項 17】

癌治療用併用剤である、請求項 15 または 16 に記載の併用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物(以下、「本発明の化合物」と称する場合がある)とタキサンとを組み合わせる併用剤、ならびに当該併用剤を患者に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法、前記併用剤の製造のための本発明の化合物の使用および前記併用剤のための本発明の化合物などに関するものである。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

癌の化学療法剤として従来用いられている物質には、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキサン、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体などがあるが、いずれもその抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

## 【0003】

タキサンとしては、例えば、パクリタキセル(商品名タキソール)およびドセタキセル(商品名タキソテル)などがあげられる。また、ポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物(poliglumex paclitaxel)(商品名オパキシオ)などもタキサンに含まれる。このようなタキサンは、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、胃癌および子宮体癌などの適応で承認または開発されている。また、ベパシズマブとの併用による乳癌、およびカルボプラチンとの併用による卵巣癌、非小細胞肺癌など、タキサンと種々の薬剤との組み合わせによる種々の癌に対する併用療法が承認または開発されている(非特許文献1-3)。

30

## 【0004】

また、VEGFレセプターキナーゼ阻害物質として、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドが知られている(特許文献1-2)。

40

## 【0005】

しかしながら、これらの物質を組み合わせる併用剤がいかなる抗腫瘍効果を示すか否かについては報告されていない。

【非特許文献1】N Engl J Med. 2007;357(26):2666-76.

【非特許文献2】J Clin Oncol. 2003;21(17):3194-200.

【非特許文献3】J Clin Oncol. 2001;19(13):3210-8.

【特許文献1】国際公開第2002/32872号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2005/063713号パンフレット

50

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0006】

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法を見出すことにある。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0007】

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、血管新生阻害物質、例えば4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドは、タキサンと併用することにより、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

## 【0008】

すなわち本発明は、以下に関する。

(1) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせる医薬組成物。

(2) (a) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、含有するキット。

(2') (a) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) タキサンを含む医薬組成物と、含有するキット。

(3) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、タキサンを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

(4) タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

(5) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法。

(6) タキサンと組み合わせる医薬組成物の製造のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(7) タキサンと組み合わせる医薬組成物のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 【0009】

(8) タキサンと組み合わせる癌の治療のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせる癌治療剤。

## 【0010】

(10) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせる肺癌に対する医薬組成物。

(11) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせる肺癌に対する治療剤。

10

20

30

40

50

(12)(a)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有する肺癌に対するキット。

(12')(a)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b)タキサンを含む医薬組成物と、  
を含有する肺癌に対するキット。

10

(13)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、タキサンを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする肺癌に対するキット。

(14)タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む肺癌に対する医薬組成物。

(15)タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む肺癌に対する治療剤。

20

(16)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする肺癌の治療方法。

(17)タキサンと組み合わせてなる肺癌に対する医薬組成物の製造のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(18)タキサンと組み合わせてなる肺癌に対する医薬組成物のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(19)タキサンと組み合わせてなる肺癌の治療のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

30

#### 【0011】

(20)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせてなる非小細胞肺癌に対する医薬組成物。

(21)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせてなる非小細胞肺癌に対する治療剤。

(22)(a)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有する非小細胞肺癌に対するキット。

40

(22')(a)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b)タキサンを含む医薬組成物と、  
を含有する非小細胞肺癌に対するキット。

(23)一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、タキサンを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする非小細胞肺癌に対するキット。

(24)タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(1)

50

で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む非小細胞肺癌に対する医薬組成物。

(25) タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む非小細胞肺癌に対する治療剤。

(26) 一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする非小細胞肺癌の治療方法。

(27) タキサンと組み合わせてなる非小細胞肺癌に対する医薬組成物の製造のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

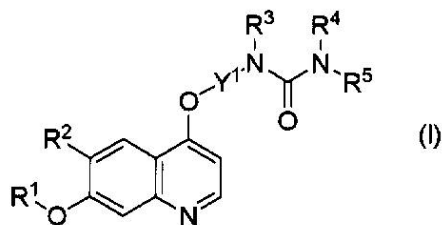
(28) タキサンと組み合わせてなる非小細胞肺癌に対する医薬組成物のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(29) タキサンと組み合わせてなる非小細胞肺癌の治療のための一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0012】

前記一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、以下のとおりである。

【化1】



[式(1)中、 $R^1$ は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 $V^1$ は、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^6-$ で表される基、式 $-SO_2NR^6-$ で表される基、式 $-NR^6SO_2-$ で表される基、式 $-NR^6CO-$ で表される基もしくは式 $-NR^6-$ で表される基を意味する(式中、 $R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $V^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

$R^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$ (式中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有し

10

20

30

40

50

ていてもよいC<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10 アリール基、置換基を有していてもよい5 ~ 10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8 シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する;

Y<sup>1</sup> は、式

【化2】



10

(式中、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 7 アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 7 アルコキシカルボニル基または式 - CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup> (式中、V<sup>d1</sup> および V<sup>d2</sup> は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキル基を意味する。) で表される基を意味する;

20

W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する;

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 7 アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 7 アルコキシカルボニル基を意味する;

R<sup>5</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6 アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6 アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6 アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10 アリール基、置換基を有していてもよい5 ~ 10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する] で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

30

【0013】

前記タキサンは、例えば、パクリタキセルまたはドセタキセルである。但し、未分化型胃癌に使用するとき、パクリタキセルは除く場合もある。

【0014】

また、本発明は、好ましくは以下に関する。

(1) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる医薬組成物。

40

(2) (a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、

50

またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有するキット。

(2') (a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を含む医薬組成物と、  
を含有するキット。

10

(3) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

(4) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

20

(5) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする癌の治療方法。

(6) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(7) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる医薬組成物のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

30

(8) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる癌の治療のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(9) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる癌治療剤。

40

【0015】

(10) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる肺癌に対する医薬組成物。

(11) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる肺癌に対する治療剤。

50



(12)(a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有する肺癌に対するキット。

(12')(a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と、  
を含有する肺癌に対するキット。

(13) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする肺癌に対するキット。

(14) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む肺癌に対する医薬組成物。

(15) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む肺癌に対する治療剤。

(16) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする肺癌の治療方法。

(17) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる肺癌に対する医薬組成物の製造のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(18) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる肺癌に対する医薬組成物のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(19) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる肺癌の治療のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【0016】

10

20

30

40

50

(20) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる非小細胞肺癌に対する医薬組成物。

(21) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを組み合わせる非小細胞肺癌に対する治療剤。

(22) (a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

10

(b) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有する非小細胞肺癌に対するキット。

(22') (a) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

20

(b) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を含む医薬組成物と、  
を含有する非小細胞肺癌に対するキット。

(23) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とする非小細胞肺癌に対するキット。

30

(24) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む非小細胞肺癌に対する医薬組成物。

(25) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む非小細胞肺癌に対する治療剤。

40

(26) 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物とを患者に同時または別々に有効量投与することを特徴とする非小細胞肺癌の治療方法。

(27) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせる非小細胞肺癌に対する医薬組成物の製造のための4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

50

(28) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる非小細胞肺癌に対する医薬組成物のための4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

(29) パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物と組み合わせてなる非小細胞肺癌の治療のための4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

【発明の効果】

【0017】

本発明により、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキットが提供される。具体的には、本発明により、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせてなる医薬組成物およびキットが提供され、本発明の医薬組成物およびキットは癌の治療に用いることが可能となった。

10

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】図1は、非小細胞肺癌細胞株(A549)皮下移植モデル(in vivo)におけるE7080とドセタキセルとの併用効果を示す。図1において、E7080は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。

20

【図2】図2は、非小細胞肺癌細胞株(A549)皮下移植モデル(in vivo)におけるE7080とドセタキセルとの併用効果を示す。図2において、E7080は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

30

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。本明細書は、本願優先権主張の基礎となる米国仮出願61/024,359号明細書(2008年1月29日出願)の内容を包含する。

【0020】

1. 化合物

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

「ハロゲン原子」の好適な例としては、フッ素原子、塩素原子をあげることができる。

【0021】

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i-プロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基)、2-メチル-2-プロピル基(t-ブチル基)、1-ブチル基(n-ブチル基)、2-ブチル基(s-ブチル基)、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-1-ブチル基、3,3-ジメチル-1-ブチル基

40

50

、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 - エチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基などがあげられる。

「 $C_{1-6}$  アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1 - プロピル基、2 - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、2 - メチル - 2 - プロピル基、1 - ブチル基、2 - ブチル基をあげることができる。

【0022】

本明細書において、「 $C_{1-6}$  アルキレン基」とは、上記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2 - エチレン基、1, 1 - エチレン基、1, 3 - プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

10

【0023】

本明細書において、「 $C_{2-6}$  アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2 ~ 6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基(ビニル基)、1 - プロペニル基、2 - プロペニル基(アリル基)、1 - ブテニル基、2 - ブテニル基、3 - ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

【0024】

本明細書において、「 $C_{2-6}$  アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数が2 ~ 6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1 - プロピニル基、2 - プロピニル基、1 - ブチニル基、2 - ブチニル基、3 - ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

20

【0025】

本明細書において、「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」とは、炭素数が3 ~ 8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビスクロ[2.1.0]ペンチル基、ビスクロ[3.1.0]ヘキシル基、ビスクロ[2.1.1]ヘキシル基、ビスクロ[4.1.0]ヘプチル基、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル基(ノルボルニル基)、ビスクロ[3.3.0]オクチル基、ビスクロ[3.2.1]オクチル基、ビスクロ[2.2.2]オクチル基などがあげられる。

「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができる。

30

【0026】

本明細書において、「 $C_{6-10}$  アリール基」とは、炭素数が6 ~ 10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

「 $C_{6-10}$  アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。

【0027】

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

【0028】

本明細書において、「5 ~ 10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5 ~ 10個であり、環を構成する原子中に1 ~ 5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオ

40

50

キサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

【0029】

「5～10員ヘテロアリアル基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

【0030】

本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (a) 環を構成する原子の数が3～10個であり、
- (b) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- (c) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- (d) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、
- (e) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。

具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキサラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

【0031】

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

【0032】

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基(i-プトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基(t-プトキシ基)、1-プトキシ基(n-プトキシ基)、2-プトキシ基(s-プトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-プトキシ基、3-メチル-1-プトキシ基、2-メチル-2-プトキシ基、3-メチル-2-プトキシ基、2,2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-プトキシ基、3,3-ジメチル-1-プトキシ基、2,2-ジメチル-1-プトキシ基、2-エチル-1-プトキシ基、3,3-ジメチル-2-プトキシ基、2,3-ジメチル-2-プトキシ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の好適な例としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-プトキシ基、2-プトキシ基をあげることができる。

【0033】

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-

10

20

30

40

50

プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2,3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

10

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」の好適な例としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基)、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基)、2-メチル-2-プロピルチオ基(t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s-ブチルチオ基)をあげることができる。

#### 【0034】

本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘブチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビスクロ[2.1.0]ペンチルオキシ基、ビスクロ[3.1.0]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[2.1.1]ヘキシルオキシ基、ビスクロ[4.1.0]ヘブチルオキシ基、ビスクロ[2.2.1]ヘブチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビスクロ[3.3.0]オクチルオキシ基、ビスクロ[3.2.1]オクチルオキシ基、ビスクロ[2.2.2]オクチルオキシ基などがあげられる。

20

「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができる。

#### 【0035】

本明細書において、「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、2,2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシルアミノ基、2-ヘキシルアミノ基、3-ヘキシルアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3,3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2,2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3,3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2,3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげられる。

30

40

#### 【0036】

本明細書において、「ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,

50

N - ジ - n - プロピルアミノ基、N, N - ジ - i - プロピルアミノ基、N, N - ジ - n - ブチルアミノ基、N, N - ジ - i - ブチルアミノ基、N, N - ジ - s - ブチルアミノ基、N, N - ジ - t - ブチルアミノ基、N - エチル - N - メチルアミノ基、N - n - プロピル - N - メチルアミノ基、N - i - プロピル - N - メチルアミノ基、N - n - ブチル - N - メチルアミノ基、N - i - ブチル - N - メチルアミノ基、N - s - ブチル - N - メチルアミノ基、N - t - ブチル - N - メチルアミノ基などがあげられる。

【0037】

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アシル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

10

【0038】

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1 - プロピルオキシカルボニル基、2 - プロピルオキシカルボニル基、2 - メチル - 2 - プロポキシ基、2 - メチル - 2 - プロポキシカルボニル基などがあげられる。

【0039】

本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」ことを意味し、置換基の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシル基、アミノ基、シリル基、メタンスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-7</sub>アシル基またはC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基などをあげることができる。ただし、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基、モノ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ジ - C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>2-7</sub>アシル基およびC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1 ~ 3個の基を有していてもよい。

20

30

<置換基群>

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5 ~ 10員ヘテロアリール基、3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基およびC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基。

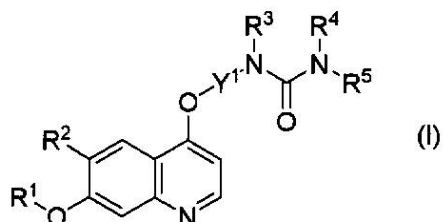
【0040】

(A) 本発明の化合物

40

本発明において、一般式(I)で表される化合物は、以下のとおりである。

【化3】



50

(i) R<sup>1</sup>

R<sup>1</sup>は、式 - V<sup>1</sup> - V<sup>2</sup> - V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 - CONR<sup>6</sup> - で表される基、式 - SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup> - で表される基、式 - NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub> - で表される基、式 - NR<sup>6</sup>CO - で表される基もしくは式 - NR<sup>6</sup> - で表される基を意味する(式中、R<sup>6</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8シクロアルキル基を意味する。)；V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10アリール基、置換基を有していてもよい5 ~ 10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する。

10

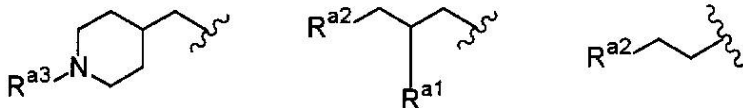
## 【0041】

R<sup>1</sup>の好適な例としては、C<sub>1</sub> - 6アルキル基があげられる。ただし、この場合、R<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub> - 6アルキル基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1</sub> - 6アルコキシ基、アミノ基、モノ - C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ基およびジ - C<sub>1</sub> - 6アルキルアミノ基から選ばれる置換基を有していてもよい。

R<sup>1</sup>のより好適な例としては、メチル基または式

20

## 【化4】



(式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1 - ピロリジニル基、1 - ピペリジニル基、4 - モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)のいずれかで表される基があげられる。

30

R<sup>1</sup>のさらに好適な例としては、メチル基または2 - メトキシエチル基があげられる。

## 【0042】

(ii) R<sup>2</sup>

R<sup>2</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 7アルコキシカルボニル基または式 - CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup> (式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10アリール基、置換基を有していてもよい5 ~ 10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2</sub> - 6アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6</sub> - 10アリール基、置換基を有していてもよい5 ~ 10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub> - 6アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3</sub> - 8シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。

40

## 【0043】

R<sup>2</sup>の好適な例としては、シアノ基または式 - CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup> (式中、V<sup>a11</sup>

50



<sup>1</sup> および  $V^{a12}$  は、前記定義と同じ意味である。) で表される基があげられる。

$R^2$  のより好適な例としては、シアノ基または式 -CONHV<sup>a16</sup> (式中、 $V^{a16}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{a16}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選ばれる置換基を有していてもよい。) で表される基があげられる。

$R^2$  のさらに好適な例としては、式 -CONHV<sup>a17</sup> (式中、 $V^{a17}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

$R^2$  のもっとも好適な例としては、式 -CONHV<sup>a18</sup> (式中、 $V^{a18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) で表される基があげられる。

10

【0044】

(iii)  $Y^1$

$Y^1$  は、式

【化5】



20

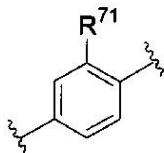
(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式 -CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup> (式中、 $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する； $W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する。

30

【0045】

$Y^1$  の好適な例としては、式

【化6】



40

(式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基があげられる。

【0046】

(iv)  $R^3$  および  $R^4$

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する。

$R^3$  および  $R^4$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

50

## 【 0 0 4 7 】

(v) R<sup>5</sup>

R<sup>5</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R<sup>5</sup>の好適な例としては、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基（ただし、R<sup>5</sup>は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基から選ばれる置換基を有していてもよい）があげられる。

R<sup>5</sup>のより好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

## 【 0 0 4 8 】

また、一般式(1)で表される化合物の好適な例としては、

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア、

N - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( 6 - シアノ - 7 - ( ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ ) フェニル ) - N' - シクロプロピルウレア、

N - ( 4 - ( ( 6 - シアノ - 7 - ( ( ( 2 R ) - 3 - ( ジエチルアミノ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ) オキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア、

N - ( 4 - ( ( 6 - シアノ - 7 - ( ( ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - ピロリジノ ) プロピル ) オキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - シクロプロピル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - ( 2 - フルオロエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - エチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( ( 2 S ) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル ) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( メチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( エチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

10

20

30

40

50

- N 6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - エトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N - ( 2 - フルオロ - 4 - ( ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ ) フェニル ) - N ' - シクロプロピルウレア、
- N 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( 1 - プロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( c i s - 2 - フルオロ - シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - ( 4 - モルホリノ ) エトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( 2 - フルオロエチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - ( ( 2 R ) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( エチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、
- 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - ピロリジノ ) プロポキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 2 R ) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 2 R ) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - ピロリジノ ) プロポキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 1 - ピロリジノ ) プロポキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド、
- N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N - シクロプロピルウレア、

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ( 4 - モルホリノ ) プロポキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N - ( 3 - ( メチルスルホニル ) フェニル ) ウレア、

4 - ( 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 2 - フルオロエチルアミノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - ( 2 - エトキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロ - フェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 2 - シアノエチル ) アミド

10

および

N - ( 4 - ( 6 - ( 2 - シアノエチル ) カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) - N ' - シクロプロピルウレア

を挙げることができる。

【 0 0 4 9 】

さらに、一般式 ( I ) で表される化合物のより好適な例としては、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( エチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20

N 6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( メチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

および

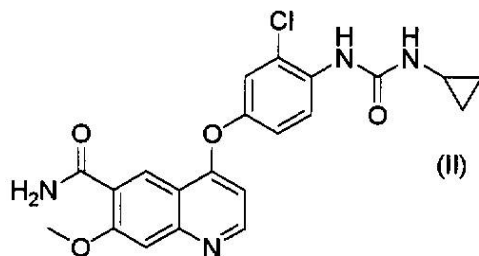
N 6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドを挙げることができる。

【 0 0 5 0 】

また、一般式 ( I ) で表される化合物のさらに好適な例としては、4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド ( 式 ( II ) 参照 ) を挙げることができる。

30

【 化 7 】



40

【 0 0 5 1 】

一般式 ( I ) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の最も好適な例としては、4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドのメタンサルホン酸塩を挙げることができる。

【 0 0 5 2 】

一般式 ( I ) で表される化合物は、公知の方法で製造することができ、例えば、国際公開第 0 2 / 3 2 8 7 2 号パンフレット ( W002/32872 )、および国際公開第 2 0 0 5 / 0 6 3 7 1 3 号パンフレット ( W02005/063713 ) に記載された方法によって製造することがで

50

きる。

【0053】

(B) タキサン

本発明において、タキサンは、例えば、パクリタキセル、ドセタキセルまたはポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物である。タキサンは、好ましくは、パクリタキセルまたはドセタキセルである。

これらのタキサンは、公知の方法で製造できる。

また、これらのタキサンは、市販品を購入することによって入手することもできる。例えば、パクリタキセルは、プリストル・マイヤーズ株式会社からタキソール（登録商標）として市販されている。ドセタキセルは、アベンティス社からタキソテル（登録商標）として市販されている。ポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物は、ポリグルタミン酸で修飾したパクリタキセルであり、Cell Therapeutics社からオパキシオ（OPAXIO）（旧名、ジオタックス（XYOTAX）（登録商標））として米国内で市販されている。

10

【0054】

本発明において、一般式(1)で表される化合物および/またはタキサンは、酸または塩基と薬理的に許容される塩を形成する場合もある。本発明の化合物および/またはタキサンは、これらの薬理的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げることができる。

20

【0055】

また、本発明において、本発明の化合物および/またはタキサンは、一般式(1)で表される化合物および/またはタキサンの溶媒和物および光学異性体が存在する場合には、それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができ、好ましくは水和物を挙げることができる。溶媒は、例えば、水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。

30

さらに、本発明において、本発明の化合物および/またはタキサンは、結晶でも無結晶でもよく、また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよい。

【0056】

また、本発明において、本発明の化合物および/またはタキサンは、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明の化合物および/またはタキサンを生成する化合物をも包含する。

【0057】

2. 医薬組成物、キット、癌の治療方法

本発明は、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物（本発明の化合物）と、タキサンとを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療方法等に関するものである。

40

【0058】

本発明において、「組み合わせ」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物（配合剤）としての形態の両方を含む。すなわち、本発明において、「併用」とは、本発明の化合物とタキサンとの投与時期が完全同一であることのみを意味するものではない。1つの投与スケジュールの中に本発明の化合物とタキサンとを投与する態様が含まれている限り、これらを同時にまたは

50

別々に投与する形態は「併用」を意味する。別々に投与する場合、本発明の化合物を先に投与した後にタキサンを投与してもよい。また、タキサンを先に投与した後に本発明の化合物を投与してもよい。

【0059】

本発明の医薬組成物および/またはキットは、癌治療用医薬組成物、癌治療剤および/または癌治療用キットとして使用することができる。

本発明において、癌治療用医薬組成物または癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。特に抗腫瘍剤として使用することが好ましい。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

【0060】

本発明の医薬組成物および/またはキットは、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍（下垂体腺腫、神経腫腫を含む）、頭頸部癌、頸癌、顎癌、上顎癌、顎下腺癌、口腔癌（舌癌、口腔底癌、歯肉癌、頬粘膜癌、硬口蓋癌を含む）、唾液腺癌、舌下腺癌、耳下腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌（上顎洞癌、前頭洞癌、篩骨洞癌、蝶型骨洞癌を含む）、喉頭癌（声門上癌、声門癌、声門下癌を含む）、食道癌、肺癌（気管支原生癌、非小細胞肺癌（肺腺癌、扁平上皮癌、大細胞肺癌を含む）、小細胞肺癌（燕麦細胞型（リンパ球様型）、中間細胞型を含む）、混在小細胞・大細胞肺癌を含む）、乳癌、膵癌（膵管癌を含む）、胃癌（スキルス胃癌、未分化胃癌（低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌を含む）を含む）、胆道癌（胆管癌、胆嚢癌を含む）小腸または十二指腸の癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌、盲腸癌、S状結腸癌、上行結腸癌、横行結腸癌、下行結腸癌を含む）、膀胱癌、腎癌（腎細胞癌を含む）、肝癌（肝細胞癌、肝内胆管癌を含む）、前立腺癌、子宮癌（子宮頸癌、子宮体癌を含む）、卵巣癌、甲状腺癌、咽頭癌（上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌を含む）、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カボジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など）、悪性リンパ腫（ホジキン型リンパ腫、非ホジキン型リンパ腫を含む）、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）および急性リンパ性白血病（ALL）、リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、骨髄異型成症候群などを含む）、皮膚癌（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫、菌状息肉症、セザリー症候群、日光角化症、ボーエン病、パージェット病を含む）およびメラノーマなどを挙げることができる。癌治療剤の対象となる癌種は、好ましくは、乳癌、胃癌、頭頸部癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、子宮体癌肉腫、メラノーマ、皮膚癌および肺癌であり、より好ましくは肺癌であり、さらに好ましくは、非小細胞肺癌である。

但し、一般式(1)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物（本発明の化合物）とパクリタキセルとの組み合わせのときは、未分化型胃癌を除く場合もある。

【0061】

本発明の医薬組成物および/またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。本発明の医薬組成物および/またはキットを使用する場合、本発明の化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤および種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重60 kg）1日あたり0.1～1000 mgまたは0.1～1000 mg、好ましくは0.5～1000 mgまたは0.5～1000 mg、さらに好ましくは1～300 mgまたは1～30 mgであり、これを通常1日1～3回に分けて投与することができる。

【0062】

タキサンは、既知の臨床実践に従って投与することができる。投与量および投与計画は特定の疾病症状および患者の全症状にしたがって変更することができる。年齢、症状また

10

20

30

40

50

は副作用の発現に応じて適宜減量することもできる。本発明の医薬組成物および/またはキットを使用する場合、タキサンは、特に限定されないが、通常成人1日あたり0.01~10000mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1~1000mg/m<sup>2</sup>、さらに好ましくは1~500mg/m<sup>2</sup>であり、これを通常1日1~3回に分けて投与することができる。患者が過度の毒性を経験した場合は、投与量の減少が必要となる。投与量および投与計画は、本発明の併用療法に加えて、1またはそれ以上の追加の化学療法剤が使用される場合に変更してもよい。投与計画は、特定の患者を治療している医師により決定することができる。

【0063】

使用する本発明の化合物の量は、特に限定されず、タキサンとの個々の組み合わせによって異なるが、例えば、タキサンの約0.01~100倍(重量比)である。さらに好ましくは約0.1~10倍(重量比)である。

10

【0064】

より具体的には、本発明の化合物とパクリタキセルとを組み合わせる場合、特に限定されないが、例えば、本発明の化合物の投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.1~10000mg、好ましくは0.5~1000mg、さらに好ましくは1~300mgとし、パクリタキセルの投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.01~10000mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1~1000mg/m<sup>2</sup>、さらに好ましくは1~500mg/m<sup>2</sup>とし、さらに、一般式(I)で表される化合物の投与量を、パクリタキセルの約0.01~100倍(重量比)、好ましくは約0.1~10倍(重量比)となるようにする。

【0065】

20

また、本発明の化合物とドセタキセルとを組み合わせる場合、特に限定されないが、例えば、本発明の化合物の投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.1~10000mg、好ましくは0.1~1000mg、さらに好ましくは1~300mgとし、ドセタキセルの投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.01~10000mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1~1000mg/m<sup>2</sup>、さらに好ましくは1~500mg/m<sup>2</sup>とし、さらに、一般式(I)で表される化合物の投与量を、ドセタキセルの約0.01~100倍(重量比)、好ましくは約0.1~10倍(重量比)となるようにする。

【0066】

なお、本発明の化合物とポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物を組み合わせる場合、特に限定されないが、例えば、本発明の化合物の投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.1~10000mg、好ましくは0.1~1000mg、さらに好ましくは1~300mgとし、ポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物の投与量を、成人(体重60kg)1日あたり、0.01~10000mg/m<sup>2</sup>、好ましくは0.1~1000mg/m<sup>2</sup>、さらに好ましくは1~500mg/m<sup>2</sup>とし、さらに、一般式(I)で表される化合物の投与量を、ポリグルタミン酸のパクリタキセル結合物の約0.01~100倍(重量比)、好ましくは約0.1~10倍(重量比)となるようにする。

30

【0067】

本発明の医薬組成物は、経口用固形製剤、注射剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれる本発明の化合物およびタキサンは、それぞれ経口用固形製剤、注射剤などの製剤にすることができる。

40

本発明のキットに含まれる製剤は、本発明の化合物および/またはタキサンを含む限り、その剤形は特に限定されない。

【0068】

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。

【0069】

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒド

50

ロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

【0070】

注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

【0071】

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

【0072】

本発明のキットにおいて、本発明の化合物を含んでなる製剤とタキサンとを含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよい。また、上記製剤の投与の順序は特に限定されるものではなく、同時に投与されてもよいし、いずれか一方を先に、他方を後に別々に投与することができる。

【0073】

本発明の医薬組成物および/またはキットは、上記の本発明の化合物およびタキサンの他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、物質を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

【0074】

また、本発明のキットは、(a)本発明の化合物とタキサンとを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、(b)本発明の化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。また、(a')本発明の化合物とタキサンとを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、(b')タキサンを含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットとして有用である。本発明の化合物を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

【0075】

さらに、本発明には、タキサンと組み合わせてなる医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

また、本発明には、タキサンと組み合わせてなる医薬組成物のための本発明の化合物も含まれる。上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。また、本発明には、タキサンと組み合わせてなる、癌の予防または治療のための本発明の化合物も含まれる。本発明の化合物およびタキサンの投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記

10

20

30

40

50



本発明の医薬組成物および/またはキットの記載を参照することができる。

また、本発明は、本発明の化合物とタキサンとを同時または別々に患者に投与する癌の予防または治療方法をも含むものである。本発明の癌の予防または治療方法において、本発明の化合物およびタキサンの投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物および/またはキットの記載を参照することができる。

【0076】

さらに、本発明は、タキサンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする本発明の化合物を含む医薬組成物をも含むものである。本発明の医薬組成物において、本発明の化合物およびタキサンの投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物および/またはキットの記載を参照することができる。

10

【実施例】

【0077】

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

【0078】

[実施例1]非小細胞肺癌細胞株(A549)皮下移植モデル(in vivo)におけるE7080とドセタキセルとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株A549(大日本住友製薬株式会社より購入)を、37℃の温度の下、5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640(10% FBS含)で約80%コンフルレントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 $1 \times 10^8$  cells/mLの細胞懸濁液を調製し、更に等量のマトリゲルを加えて $5 \times 10^7$  cells/mL細胞懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を0.1 mLずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植14日目より、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(以下、「E7080」ともいう)を10または30 mg/kg、1日1回、4週間、経口で、ドセタキセルを15 mg/kg、4日毎に3回のスケジュールで静脈内に、単剤あるいは併用で投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパー(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

20

腫瘍体積TV(Tumor Volume) = 腫瘍長径(mm) × 腫瘍短径<sup>2</sup>(mm<sup>2</sup>) / 2

腫瘍体積比RTV(Relative Tumor Volume) = 測定日の腫瘍体積 / 投与開始日の腫瘍体積

併用群において、two-way ANOVA 解析で統計的有意な相互作用が認められた場合に、相乗効果ありと判定した。また、相乗効果まで認められなくとも、E7080とドセタキセルをそれぞれ単独で投与した時と比べて高い抗腫瘍効果が認められた場合、相加効果ありと判定した。

30

【0079】

その結果、E7080は、ドセタキセルと併用することにより、相加効果(sub-additive)が認められ、E7080またはドセタキセル単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した(表1, 2および図1, 2)。すなわち、E7080をドセタキセルと併用することにより、ドセタキセル単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた(表1, 2および図1, 2)。

【0080】

【表 1】

化合物投与	Day29 における 腫瘍体積比 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	8.90 ± 2.58	
E7080 10 mg/kg	1.47 ± 0.16	
ドセタキセル 15 mg/kg	1.48 ± 0.29	
E7080 10 mg/kg + ドセタキセル 15 mg/kg	0.53 ± 0.10	p=0.00017 相加効果 (sub-additive)

10

【表 2】

化合物投与	Day29 における 腫瘍体積比 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	8.90 ± 2.58	
E7080 30 mg/kg	1.14 ± 0.30	
ドセタキセル 15 mg/kg	1.48 ± 0.29	
E7080 30 mg/kg + ドセタキセル 15 mg/kg	0.49 ± 0.16	p=0.00027 相加効果 (sub-additive)

20

30

## 【0081】

表 1 および 2 は、A549 皮下移植モデルにおける、E7080の単独投与、ドセタキセルの単独投与、およびE7080とドセタキセルとの併用投与の抗腫瘍効果を示す。投与開始日をday 1とした。

以上の結果から、E7080とドセタキセルとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

## 【0082】

## [参考例]

一般式(1)で表される化合物の一つである4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの製剤の製造法を以下に参考例として記載する。

(医薬組成物の製造)

(1) 1mg錠

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド メタンスルホン酸塩の結晶(C)(以下、「結晶(C)」と称する場合がある。なお、結晶(C)は、W02005/063713の実施例7に記載の方法に従って製造したものである。) 24gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL(登録商標)200、日本アエロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 123

40

50

6 g、結晶セルロース（賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社）720 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社）72 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）120 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）36 gを20 Lタンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量100 mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライエロー（OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社）水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量105 mgのコーティング錠を得た。

10

（2）10 mg錠

結晶（C）60 gと無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名AEROSIL（登録商標）200、日本アエロジル株式会社）192 gを20 Lスーパーミキサーで混合後、さらにD-マンニトール（賦形剤、東和化成工業株式会社）1200 g、結晶セルロース（賦形剤、商品名アビセルPH101、旭化成工業株式会社）720 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社）72 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）120 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）36 gを20 Lタンブラーミキサーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400 mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライエロー（OPADRY 03F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社）水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質量411 mgのコーティング錠を得た。

20

（3）100 mg錠

結晶（C）31.4 gと無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名AEROSIL（登録商標）200、日本アエロジル株式会社）4 gを1 Lスーパーミキサーで混合後、さらに、無水リン酸水素カルシウム（賦形剤、協和化学工業株式会社）40.1 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（崩壊剤、商品名L-HPC（LH-21）、信越化学工業株式会社）10 g、ヒドロキシプロピルセルロース（結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社）3 gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶（C）を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機（60）で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、顆粒を得た。この顆粒とともに、クロスカルメロースナトリウム（崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.）10 g、フマル酸ステアリルナトリウム（滑沢剤、JRS Pharma LP）1.5 gを混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質量400 mgの錠剤を得た。

30

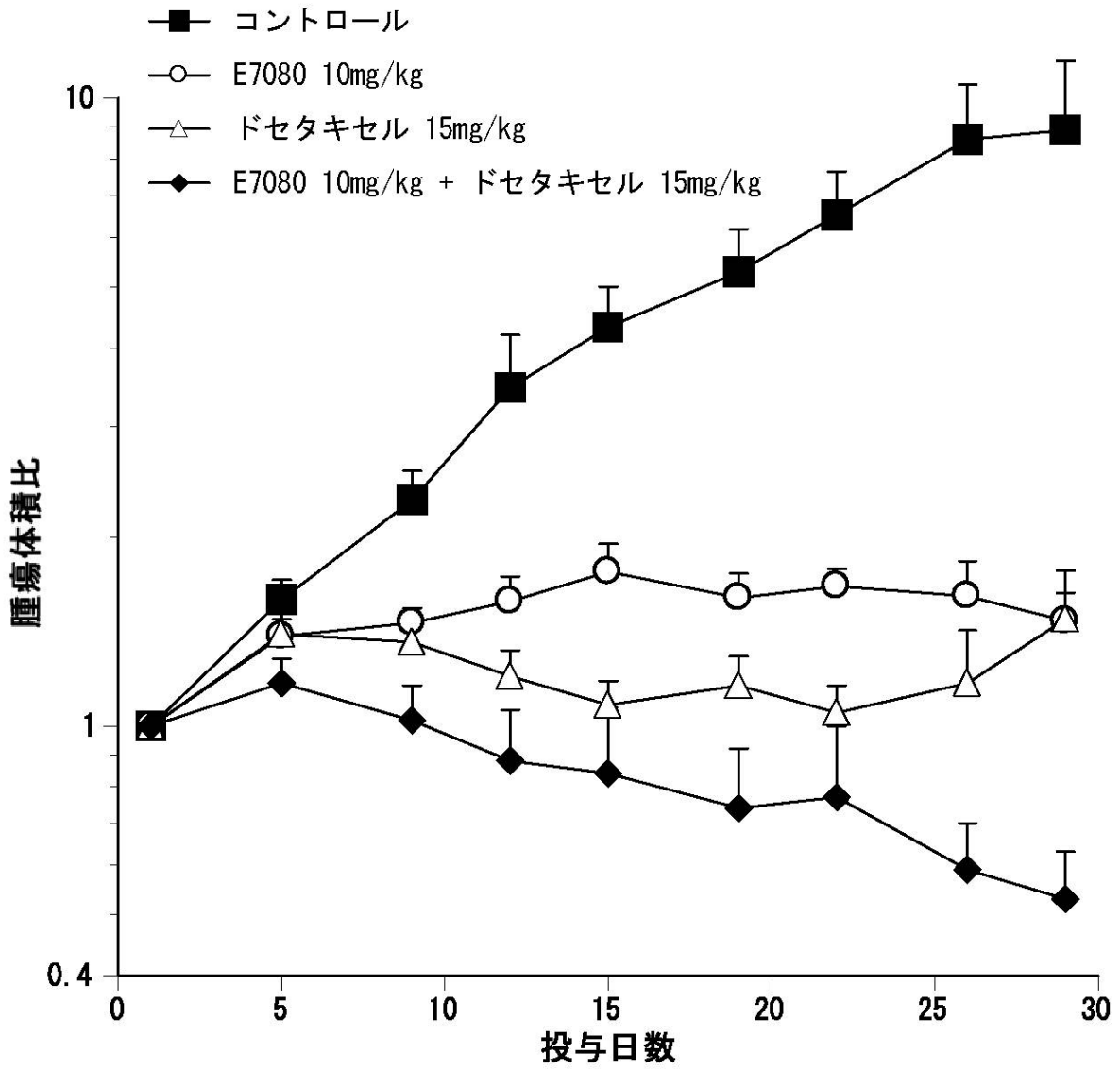
【産業上の利用可能性】

【0083】

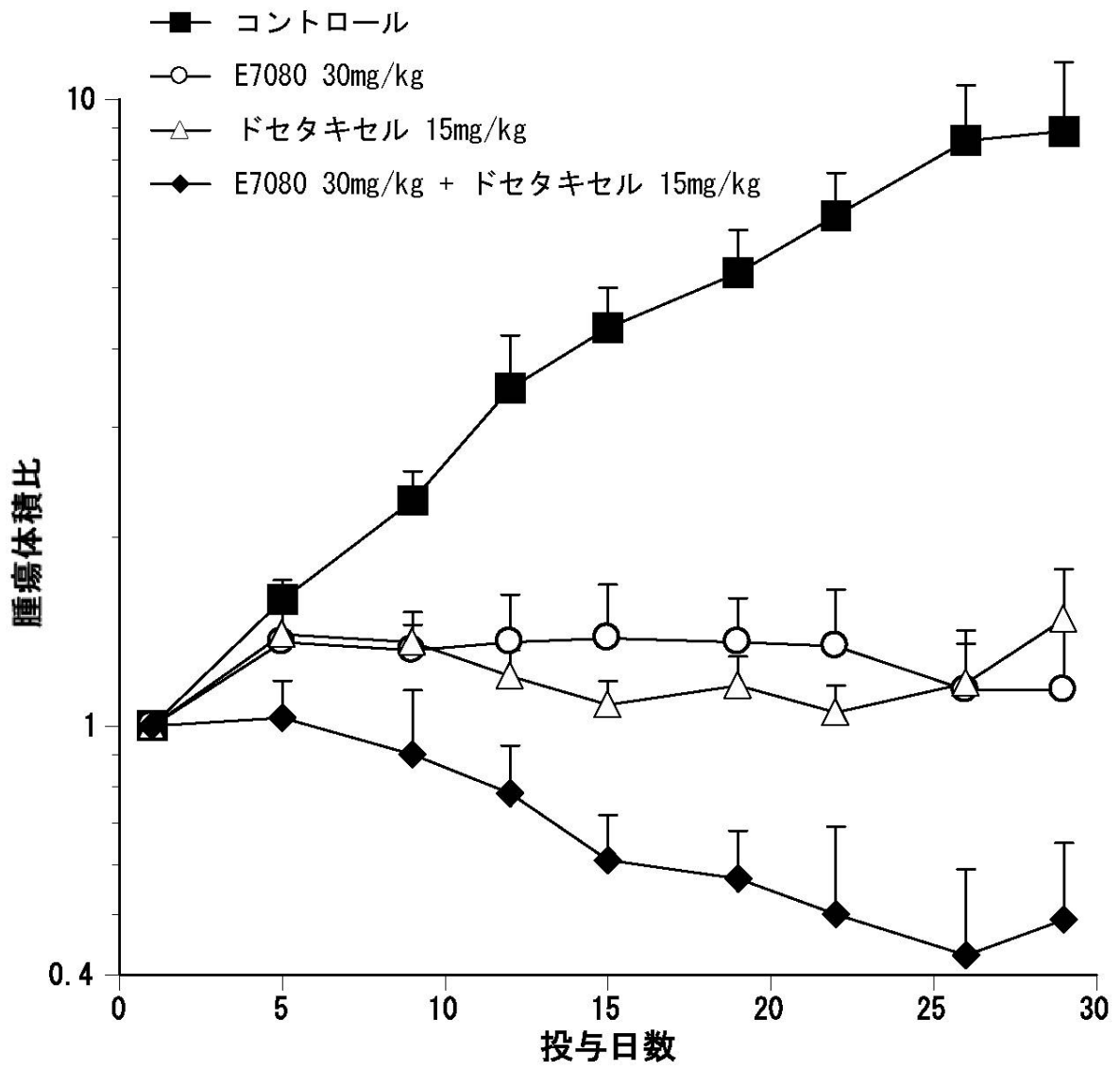
本発明により、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキットが提供される。具体的には、本発明により、一般式（I）で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、タキサンとを組み合わせることを特徴とする医薬組成物および/またはキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

40

【図1】



【図2】



---

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2007/015578(WO, A1)

特開2005-272474(JP, A)

INT.J.CANCER, 2008年, VOL.122, P.664-671, PUBLISHED ONLINE 17 OCT. 2007

肺癌, 2006年, VOL.46, P.283-288

肺癌, 2006年, VOL.46, P.277-281

日本癌学会総会記事, 2002年, VOL.61, P.443 1374欄

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/47

A61K 31/337

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)