

(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2012-526054

(P2012-526054A)

(43) 公表日 平成24年10月25日(2012.10.25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 207/36 (2006.01)	C07D 207/36	4C031
C07D 215/48 (2006.01)	C07D 215/48 CSP	4C034
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/47	4C069
C07D 239/90 (2006.01)	C07D 239/90	4C086
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-508887 (P2012-508887)
 (86) (22) 出願日 平成22年5月4日 (2010.5.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年11月7日 (2011.11.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2010/072417
 (87) 国際公開番号 W02010/127608
 (87) 国際公開日 平成22年11月11日 (2010.11.11)
 (31) 優先権主張番号 200910026748.8
 (32) 優先日 平成21年5月5日 (2009.5.5)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(71) 出願人 511269808
 江▲蘇▼省▲薬▼物研究所有限公司
 JIANGSU PROVINCIAL
 INSTITUTE OF MATERI
 A MEDICA CO., LTD.
 中華人民共和国210009江▲蘇▼省南
 京市▲馬▼家街26号
 No. 26 Majia Street
 Nanjing, Jiangsu 21
 0009 China

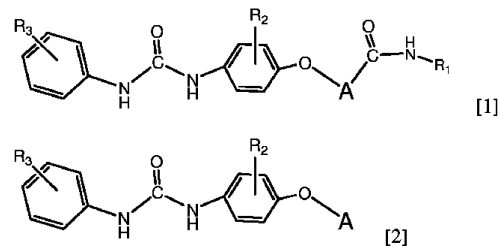
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複素環置換のジフェニル尿素類誘導体及びその用途

(57) 【要約】

本発明は複素環置換のジフェニル尿素類誘導体及びその用途を開示し、一般式 [1] または [2] に示される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、A がモノ置換または多置換のキノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピロールまたはピリミジニルで、前記置換基がハロゲン、C₁₋₅ アルキル基、C₁₋₅ ハロゲン化アルキル基、C₁₋₅ アルコキシ基、C₁₋₅ ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₅ アルキルアミノ、C₁₋₅ ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基で、R₁ がC₁₋₅ アルキル基で、R₂ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの1種または複数種から選ばれ、R₃ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの1種または複数種から選ばれる。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は腫瘍または白血病の治療に用いることができる。

【化1】

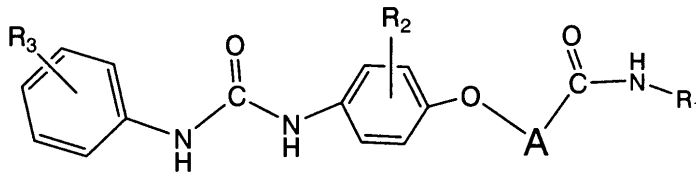


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 [1] または [2] に示される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

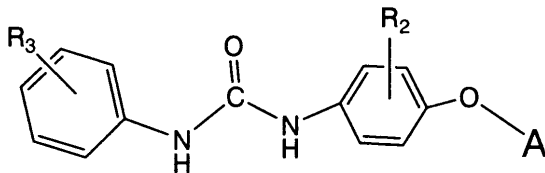
【化 1】



式 [1]

10

【化 2】



式 [2]

20

A がモノ置換または多置換のキノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、前記置換基がハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基であり、

R_1 が C_{1-5} アルキル基であり、

R_2 が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの 1 種または複数種から選ばれ、

R_3 が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの 1 種または複数種から選ばれる、化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2】

A がモノ置換または多置換のキナゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、前記置換基がハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

A がモノ置換または多置換のキナゾリンであり、前記置換基がハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} ハロゲン化アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_1 がメチルまたはエチル、プロピル、イソプロピルである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R_2 が水素、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基または C_{1-5} ハロゲン化アルキル基のうちの 1 種または複数種から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 が H、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチルまたはトリフルオロメチルのうちの 1 種または複数種から選ばれる、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R₃ が水素、ハロゲン、C₁ - 5 アルキル基、C₁ - 5 アルコキシ基または C₁ - 5 ハロゲン化アルキル基のうちの 1 種または複数種から選ばれる、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R₃ が H、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチルまたはトリフルオロメチルのうちの 1 種または複数種から選ばれる、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記塩は、

- a) 無機酸及び有機酸のアルカリ式塩と、
- b) 有機及び無機アルカリの酸性塩と、から選ばれ、

10

前記酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、トルイル酸またはマンデル酸などから選ばれ、

前記陽イオンはアルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、アンモニウム陽イオン、脂肪基で置換されたアンモニウム陽イオンまたは芳香基で置換されたアンモニウム陽イオンから選ばれる、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

前記化合物は、

20

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素、のような N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素と、

30

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素、のような N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素と、

40

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素、

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素、のような N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素と、

50

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素、のような N ' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素と、

N - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニル) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシ基 - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシ基 - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - メチル - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ基 - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - メトキシ基 - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ基 - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、のような置換キノリン誘導体と、

N - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニル) - N ' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - フルオリン - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、

N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、のような置換キナゾリン誘導体と、から選ばれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、腫瘍または白血病の治療薬物方面における用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は複素環置換のジフェニル尿素類誘導体化合物及びその調製方法に係り、また、本発明はさらに複素環置換のジフェニル尿素類誘導体及びその薬学的に許容される塩の、腫瘍、白血病の治療における応用に係る。

【背景技術】

【0002】

腫瘍分子メカニズムに対する更なる理解に伴って、腫瘍分子標的治療に対する研究はすでに大きな進展を遂げた。プロテインキナーゼ阻害薬は最近に研究・開発された標的治療薬物の 1 つであり、細胞内の分子伝達通路を阻害することによって、腫瘍細胞の生存、増殖及び疾病の進行に影響する。R a f / M E K / E R K 信号伝達通路において、R a f キナーゼは大切な役割を發揮している。正常な組織における R a f キナーゼの機能はまだ不明であるが、従来 of 基礎及び臨床研究結果は共に、R a f 遺伝子の上方制御及びそのタンパク質の過剰発現が多種の腎細胞癌、肝細胞癌、メラノーマ及び非小細胞肺癌などを含む実体腫瘍に発生していることを示した。現在、ますます多くの、R a f キナーゼに対する単一のターゲット及び複数のターゲットの治療薬が成功裏に研究開発・臨床に応用されており、例えばソラフェニブ、エルロチニブなどが良好な臨床効果を得、抗腫瘍治療はすでに「分子標的治療」時代に入っている。

【0003】

特許文献 1 は、A 環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する芳香族

10

20

30

40

50

複素環置換のジフェニル尿素類誘導体を開示し、特定の腫瘍を抑制する展望があり、初歩的な薬効実験は、一部の化合物の効果がソラフェニブより優れていることを発見した。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】中国特許出願第200810129360.6号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は従来技術のベースに構造を修飾することによって、薬用価値をより有する芳香族複素環置換のジフェニル尿素類誘導体を提供することにある。本発明はA環に特定の置換基を導入した後、特にキナゾリン、ピロールまたはピリミジニル環に置換基を増加した後、特定腫瘍に対する該類の化合物の抑制活性及び選択性を大幅に向上し、さらに化合物の吸収利用率を向上し、副作用を低減した。

10

【0006】

本発明の更なる目的は前記化合物またはその薬学的に許容される塩の、腫瘍、白血病の治療における応用を提供することにある。

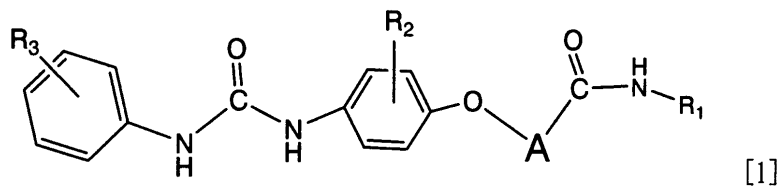
【課題を解決するための手段】

【0007】

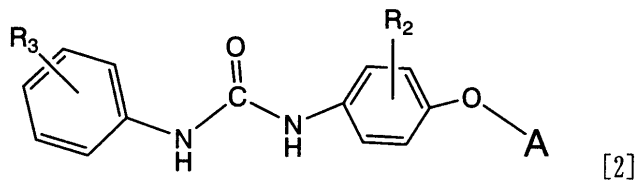
本発明複素環置換のジフェニル尿素類誘導体は式[1]、[2]で示される。

20

【化1】



【化2】



30

【0008】

Aがモノ置換または多置換のキノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、好ましくはモノ置換または多置換のキナゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、より好ましくはモノ置換または多置換のキナゾリンであり、前記置換基がハロゲン、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルキルアミノ、ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基であり、好ましくはハロゲン、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅ハロゲン化アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅ハロゲン化アルコキシ基、C₁₋₅アルキルアミノ、C₁₋₅ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基で、より好ましくはハロゲン、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅ハロゲン化アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅ハロゲン化アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基であり、さらに好ましくはハロゲン、アミノ基、C₁₋₅アルキル基またはC₁₋₃アルコキシ基であり、本発明は特にCl、Br、F、アミノ基、メトキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基またはターシャリブチル基が好ましい。

40

【0009】

R₁がアルキル基であり、より好ましくはC₁₋₅アルキル基であり、最も好ましくは

50

メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基である。

【0010】

R₂ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうち1種または複数種から選ばれ、好ましくは水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅ハロゲン化アルキル基またはC₁₋₅ハロゲン化アルコキシ基のうち1種または複数種から選ばれ、最も好ましくはH、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ターシャリブチル基またはトリフルオロメチルのうちの1種または複数種から選ばれる。

10

【0011】

R₃ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうち1種または複数種から選ばれ、好ましくは水素、ハロゲン、C₁₋₅アルキル基、C₁₋₅アルコキシ基、C₁₋₅ハロゲン化アルキル基またはC₁₋₅ハロゲン化アルコキシ基のうち1種または複数種から選ばれ、最も好ましくはH、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ターシャリブチル基またはトリフルオロメチルのうちの1種または複数種から選ばれる。

【0012】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩であって、前記塩は、

- a) 無機酸及び有機酸のアルカリ式塩と、
- b) 有機及び無機アルカリの酸性塩と、から選ばれ、

20

前記酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、トルイル酸またはマンデル酸などから選ばれ、

前記陽イオンはアルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、アンモニウム陽イオン、脂肪基で置換されたアンモニウム陽イオンまたは芳香基で置換されたアンモニウム陽イオンから選ばれる。

【0013】

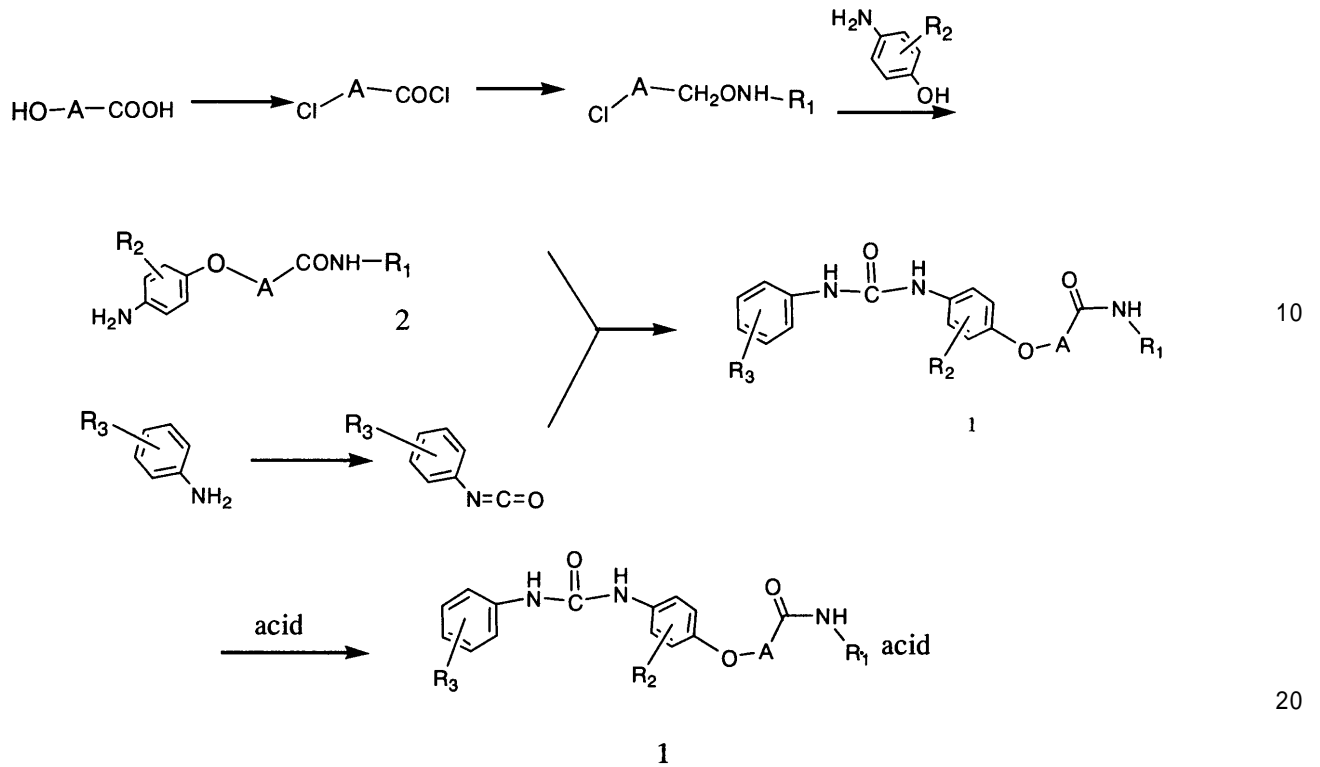
30

[式1の化合物の調製]

方法1 置換複素環-2-カルボン酸を初期原料とし、酸クロリド化、アミンのアルキル化、2ステップ縮合及び塩形成反応を経て目標化合物を得る。経路は下記式の通りである。

【0014】

【化3】

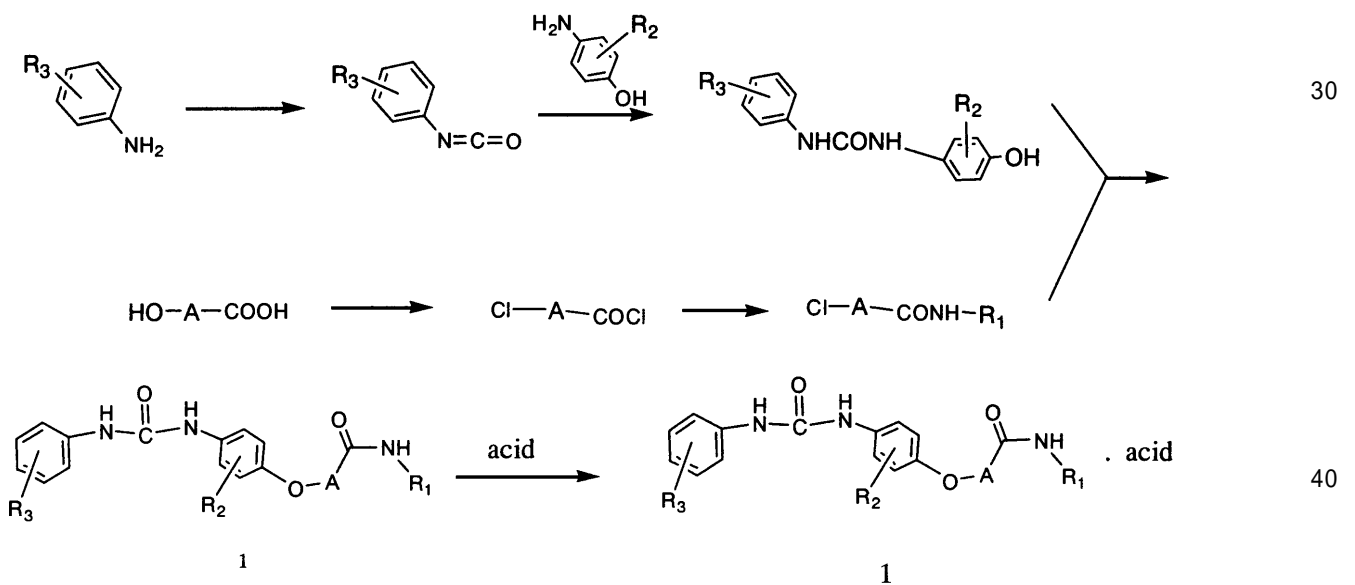


【0015】

方法2 置換複素環-2-カルボン酸を初期原料とし、酸クロリド化、アミンのアルキル化、縮合及び塩形成を経て目標化合物を得る。経路は下記式の通りである。

【0016】

【化4】



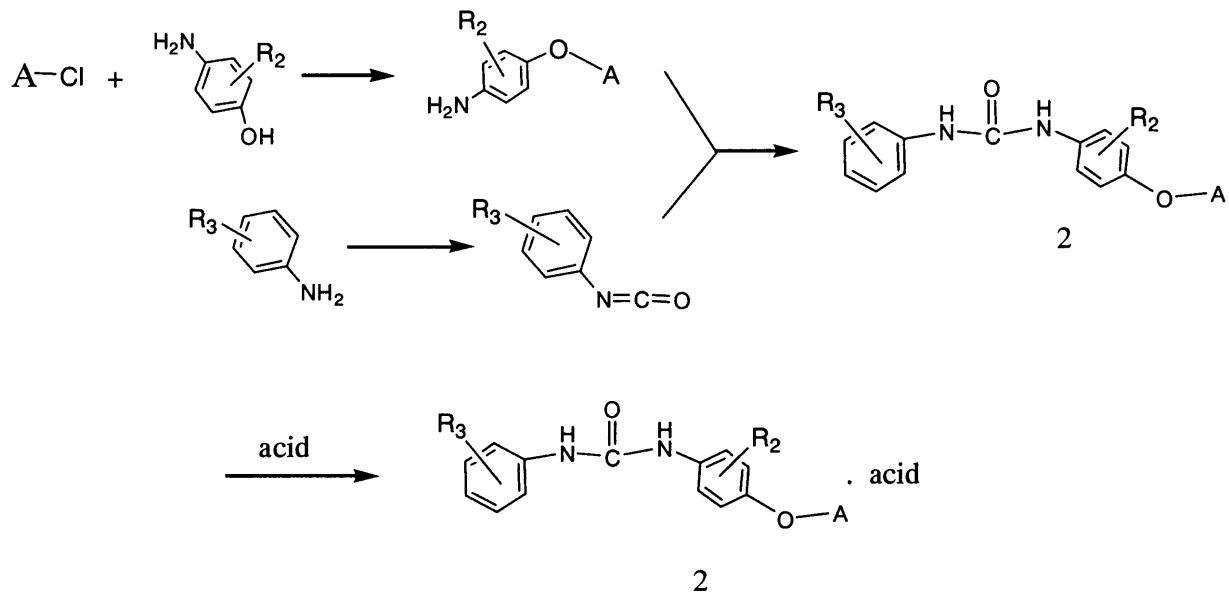
【0017】

[式2の化合物の調製]

ハロゲン置換の複素環を初期原料とし、2ステップ縮合反応及び塩形成反応を経て目標化合物を得る。経路は下記式の通りである。

【0018】

【化5】



10

【0019】

前記各の反応経路における置換基 A、R₁、R₂ 及び R₃ の含意は前記に記載されるものと同様である。

20

【発明の効果】

【0020】

本発明の前記種類の誘導体は raf キナーゼ抑制活性を有する。このような種類の化合物の作用メカニズムは、raf キナーゼを抑制することによって、腫瘍細胞の ras 蛋白信号の伝達カスケードを中断し、腫瘍細胞の生存、増殖及び疾病の進行に影響し、それによって、悪性腫瘍（例えば膀胱癌、肺癌、膵臓癌）、骨髄病（例えば骨髄性白血病）、または腺腫（例えば結腸絨毛腺腫）などのような充実性腫瘍の成長を抑制する。

【0021】

実験結果は、本発明の、A 環に特定の置換基を導入した後の化合物は、従来に開示された A 環に置換基を有せずまたはアミノカルボニルのみを有する化合物より、より強い抗腫瘍活性を有し、腫瘍細胞の転移及び腫瘍新生血管の生成方面における効果がより顕著で、明らかに Sorafenib より強いことを示し、正常ヒト臍帯静脈内皮細胞に対して CCK8 測定は、該化合物の一部は正常の人体細胞例えば内皮細胞に対する毒性が大きくなり、比較的 safety であるが、腫瘍の新生血管の生成を抑制することによって抗腫瘍の活性を達成できることを発見し、体内裸マウス移植実験は、本発明の化合物はヒトの肝癌及び腎癌に対しても抑制作用を有し、且つ効果が Sorafenib より強く、また肺癌に対する治療効果がより顕著であり、その治療効果が陽性対照薬物 Sorafenib を顕著に超えていることを証明した。試験結果は、本発明の化合物またはその薬学的に許容できる塩は腫瘍または白血病の治療薬物に応用、特に肺癌の治療薬物に応用することができることを証明した。

30

40

【発明を実施するための形態】

【0022】

融点は電熱融点装置で測定され、温度計は校正されなかった。元素分析装置は Foss-Heraeus 型で、質量スペクトルはエレクトロスプレー質量スペクトルを採用する。

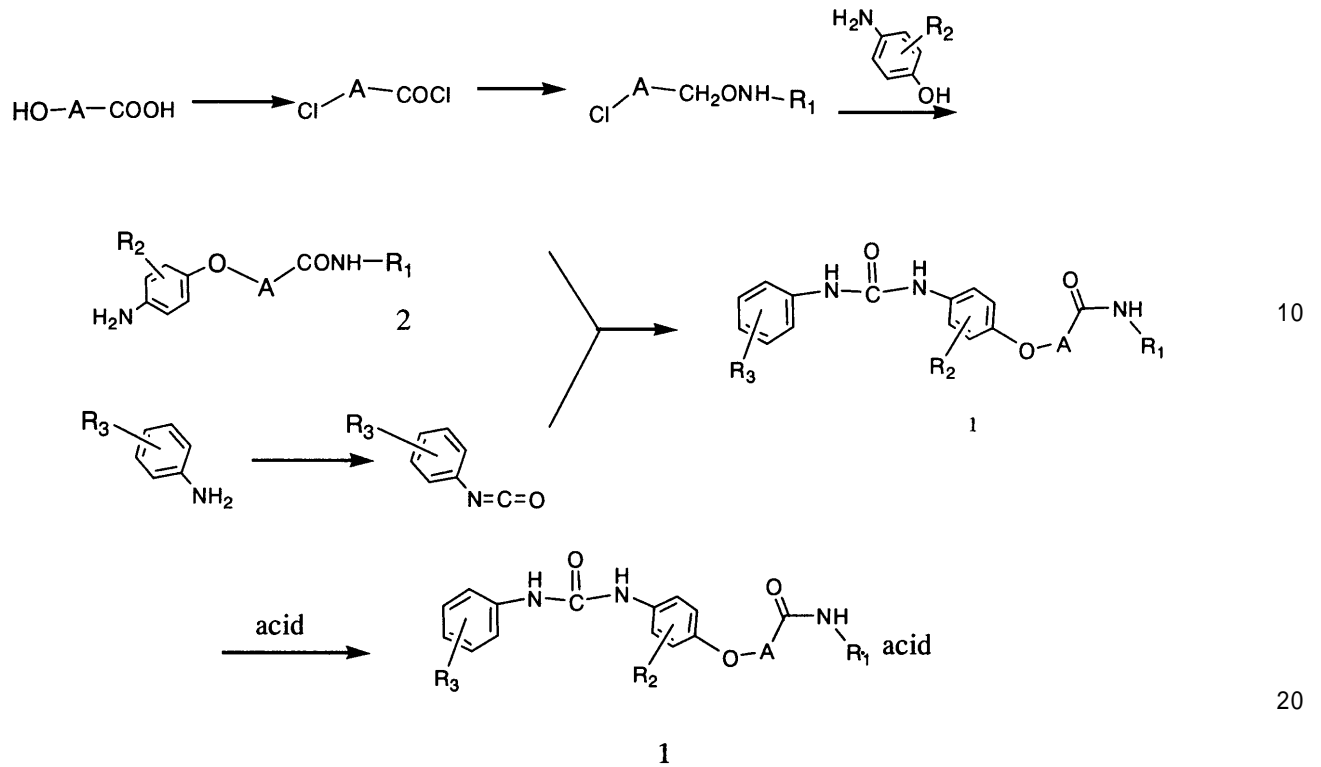
【0023】

A 方法 1 に基づき、式 1 を有する芳香族複素環置換のジフェニル尿素類誘導体を調製する。

【0024】

50

【化 6】



【実施例】

【0025】

実施例 1 4-クロロ-6-メトキシキノリン-2-カルボニルクロリドの調製

三角フラスコ内で4-ヒドロキシル-6-メトキシ-2-キノリンカルボン酸 50 g、塩化チオニル 100 ml を 17 h 加熱還流反応して、反応を終了する。濾液にトルエンを加えて減圧濃縮を行い、黄色固体、即ち4-クロロ-6-メトキシキノリン-2-カルボニルクロリドを得る。

【0026】

実施例 2 4-クロロ-7-フルオロキナゾリン-2-カルボニルクロリドの調製

実施例 1 の方法を参照して4-ヒドロキシル-7-フルオリン-2-キナゾリンカルボン酸によって調製される。

【0027】

実施例 3 4-メトキシ-5-クロロピリミジン-2-カルボニルクロリドの調製

実施例 1 の方法を参照して4-メトキシ-5-ヒドロキシル-2-ピリミジンカルボン酸によって調製される。

【0028】

実施例 4 4-クロロ-7-アミノ-イソキノリン-2-カルボニルクロリドの調製

実施例 1 の方法を参照して4-ヒドロキシル-7-アミノ-2-キナゾリンカルボン酸によって調製される。

【0029】

実施例 5 5-メチル-4-クロロピロロ-2-カルボニルクロリドの調製

実施例 1 の方法を参照して5-メチル-4-ヒドロキシル-2-ピロールカルボン酸によって調製される。

【0030】

実施例 6 4-クロロ-6-メトキシ-N-メチル-2-キノリンカルボアミドの調製

0 下で4-クロロ-6-メトキシキノリン-2-カルボニルクロリド 10 g (実施例 1 で調製された) を 2 M メチルアミンエタノール溶液 200 ml と 36 h 反応させて反応を終了する。溶剤を減圧蒸去し、残留物に水を加えて均一に攪拌する。酢酸エステルを加

えて抽出を行い、酢酸エステル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥を行い、酢酸エステル層を減圧蒸去し、4 - クロロ - 6 - メトキシ - N - メチル - 2 - キノリンカルボアミド 9 g を得る。

【0031】

実施例 7 4 - クロロ - 7 - フルオリン - N - メチル - 2 - キナゾリンカルボアミドの調製

実施例 6 の方法を参照して 4 - クロロ - 7 - フルオロキナゾリン - 2 - カルボニルクロリドによって調製される。

【0032】

実施例 8 4 - メトキシ - 5 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンカルボアミドの調製

実施例 6 の方法を参照して 4 - メトキシ - 5 - クロロピリミジン - 2 - カルボニルクロリドによって調製される。

【0033】

実施例 9 4 - クロロ - 7 - アミノ - N - メチル - 2 - イソキノリンカルボアミドの調製

実施例 6 の方法を参照して 4 - クロロ - 7 - アミノイソキノリン - 2 - カルボニルクロリドによって調製される。

【0034】

実施例 10 5 - メチル - 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピロールカルボアミドの調製
実施例 6 の方法を参照して 5 - メチル - 4 - クロロピロロ - 2 - カルボニルクロリドによって調製される。

【0035】

実施例 11 4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリンの調製

4 - クロロ - 6 - メトキシ - N - メチル - 2 - キノリンカルボアミド (実施例 6 で調製された) 10 g を DMF に溶かして、カリウム tert - ブタノラート 20 g 及び 4 - アミノフェノール 10 g を加え、窒素ガスの保護下で内温を 70 に維持して 8 h 反応する。反応終了後、反応液を 250 ml 酢酸エステル及び 250 ml 飽和食塩水に注入し、攪拌して均一にさせ、分液する。水層はさらに酢酸エステルで抽出する。

【0036】

酢酸エステル層は飽和食塩水を加えて洗浄を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を減圧蒸去して、4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリン 6 g を得る。

【0037】

実施例 12 4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンの調製

実施例 11 の方法を参照して 4 - クロロ - 7 - フルオリン - N - メチル - 2 - キナゾリンカルボアミドによって調製される。

【0038】

実施例 13 4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンの調製

実施例 11 の方法を参照して 4 - メトキシ - 5 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンカルボアミドによって調製される。

【0039】

実施例 14 4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリンの調製

実施例 11 の方法を参照して 4 - クロロ - 7 - アミノ - N - メチル - 2 - イソキノリンカルボアミドによって調製される。

【0040】

10

20

30

40

50

実施例 15 4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリンの調製

実施例 11の方法を参照して5 - メチル - 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピロールカルボアミドによって調製される。

【 0 0 4 1 】

実施例 16 イソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルの調製

4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) アニリン 20 g をフェニル 100 ml と混合して、ジホスゲン 20 g を加えて、12 h 還流する。反応液にトルエンを加えて、溶剤を減圧蒸去して、製品イソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルを得る。

【 0 0 4 2 】

実施例 17 イソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルの調製

実施例 16の方法を参照して4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンによって調製される。

【 0 0 4 3 】

実施例 18 イソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルの調製

実施例 16の方法を参照して4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) アニリンによって調製される。

【 0 0 4 4 】

実施例 19 化合物 1 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリン 7 g (実施例 11 で調製された) をイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステル 5 g (実施例 16 で調製された) 及びジクロロメタン 50 ml と室温で攪拌して 24 h 反応して、結晶を析出させ、真空ろ過して収集を行い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【 0 0 4 5 】

実施例 20 化合物 2 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【 0 0 4 6 】

実施例 21 化合物 3 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【 0 0 4 7 】

実施例 22 化合物 4 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリン (実施例 12 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカ

10

20

30

40

50

ルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【0048】

実施例 23 化合物 5 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【0049】

実施例 24 化合物 6 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

10

【0050】

実施例 25 化合物 7 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリン (実施例 13 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

20

【0051】

実施例 26 化合物 8 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【0052】

実施例 27 化合物 9 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

30

【0053】

実施例 28 化合物 10 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリン (実施例 14 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

40

【0054】

実施例 29 化合物 11 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - イソキノリンオキシ) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 19 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

50

【 0 0 5 5 】

実施例 3 0 化合物 1 2 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - イソキノリンオキシ) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 1 9 の方法に基づいて反応させ、 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【 0 0 5 6 】

実施例 3 1 化合物 1 3 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリン (実施例 1 5 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 1 9 の方法に基づいて反応させ、 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

10

【 0 0 5 7 】

実施例 3 2 化合物 1 4 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 1 9 の方法に基づいて反応させ、 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

20

【 0 0 5 8 】

実施例 3 3 化合物 1 5 の合成

4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとを実施例 1 9 の方法に基づいて反応させ、 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を得る。

【 0 0 5 9 】

実施例 3 4 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素・メタンスルホン酸塩の合成

30

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素遊離アルカリ 1 0 g を 3 0 0 m l エーテルに溶かして、室温下で pH = 2 までにメタンスルホン酸 / エタノール溶液を滴下し、白色結晶を析出させ、真空ろ過して収集を行い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素・メタンスルホン酸塩を得る。

【 0 0 6 0 】

実施例 3 5 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素の薬学的に許容される塩の合成

40

実施例 3 4 の方法を参照してトリフルオロメタンスルホン酸 / エタノール溶液、ベンゼンスルホン酸 / エタノール溶液、p - トルエンスルホン酸 / エタノール溶液、1 - ナフタレンスルホン酸 / エタノール溶液、2 - ナフタレンスルホン酸 / エタノール溶液、酢酸 / エタノール溶液、トリフルオロ酢酸 / エタノール溶液、リンゴ酸 / エタノール溶液、酒石酸 / エタノール溶液、クエン酸 / エタノール溶液、乳酸 / エタノール溶液、シュウ酸 / エタノール溶液、琥珀酸 / エタノール溶液、フマル酸 / エタノール溶液、マレイン酸 / エタノール溶液、安息香酸 / エタノール溶液、サリチル酸 / エタノール溶液、トルイル酸 / エ

50

タノール溶液またはマンデル酸ノエタノール溶液を滴下することによって、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素のトリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、トルイル酸またはマンデル酸塩を合成する。

【0061】

化合物2~15の薬学的に許容される塩も前記方法に基づいて合成されることができ

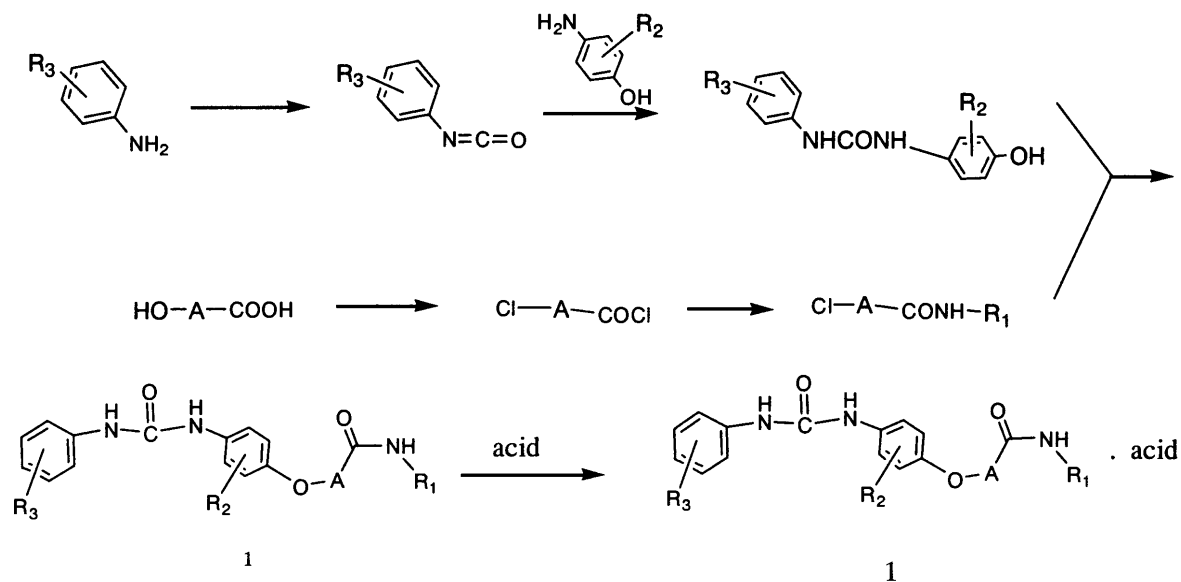
10

【0062】

B方法2に基づき、式1を有する芳香族複素環置換のジフェニル尿素類誘導体を調製する。

【0063】

【化7】



20

30

【0064】

実施例36 N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)尿素の合成

イソシアン酸4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルエステル(実施例16で調製された)20gを15gの4-アミノフェノール及びジクロロメタン500mlと室温下で攪拌して2h反応して、結晶を析出させ、真空ろ過して結晶を収集し、且つジクロロメタンで洗浄を行い、N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)尿素を得る。

【0065】

実施例37 N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)尿素の合成

実施例36を参照してイソシアン酸4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニルエステル(実施例17で調製された)によって調製される。

40

【0066】

実施例38 N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-ヒドロキシフェニル)尿素の合成

実施例36を参照してイソシアン酸4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニルエステル(実施例18で調製された)によって調製される。

【0067】

50

実施例 39 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素 (化合物 1) の合成

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素 10 g (実施例 36 で調製された) を 4 - クロロ - 6 - メトキシ - N - メチル - 2 - キノリンカルボアミド 8 . 2 g (実施例 6 で調製された) 及びジクロロメタン 500 ml と室温下で攪拌して 24 h 反応して、結晶を析出させ、真空ろ過して収集を行い、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素 12 g を得る。

10

【 0068 】

実施例 40 化合物 2 の合成

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - クロロ - 6 - メトキシ - N - メチル - 2 - キノリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

【 0069 】

実施例 41 化合物 3 の合成

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - クロロ - 6 - メトキシ - N - メチル - 2 - キノリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

20

【 0070 】

実施例 42 化合物 4 の合成

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - クロロ - 7 - フルオリン - N - メチル - 2 - キナゾリンカルボアミド (実施例 7 で調製された) とを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

30

【 0071 】

実施例 43 化合物 5 の合成

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - クロロ - 7 - フルオリン - N - メチル - 2 - キナゾリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

【 0072 】

実施例 44 化合物 6 の合成

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - クロロ - 7 - フルオリン - N - メチル - 2 - キナゾリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

40

【 0073 】

実施例 45 化合物 7 の合成

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 4 - メトキシ - 5 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンカルボアミ

50

ド（実施例 8 で調製された）とを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

【0074】

実施例 46 化合物 8 の合成

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 4 - メトキシ - 5 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

10

【0075】

実施例 47 化合物 9 の合成

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピリミジンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

【0076】

実施例 48 化合物 10 の合成

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 4 - クロロ - 7 - アミノ - N - メチル - 2 - イソキノリンカルボアミド（実施例 9 で調製された）とを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

20

。

【0077】

実施例 49 化合物 11 の合成

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 4 - クロロ - 7 - アミノ - N - メチル - 2 - イソキノリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

30

【0078】

実施例 50 化合物 12 の合成

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 4 - クロロ - 7 - アミノ - N - メチル - 2 - イソキノリンカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

40

【0079】

実施例 51 化合物 13 の合成

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 2 - メチル - 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピロールカルボアミド（実施例 10 で調製された）とを実施例 39 の方法に基づいて反応して、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (2 - メチル - ピロールオキシ))フェニル基)尿素を調製する。

【0080】

実施例 52 化合物 14 の合成

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - ヒドロキシフェニル)尿素と 2 - メチル - 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピロールカルボアミ

50

ドとを実施例 39 の方法に基づいて反応させ、N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

【 0 0 8 1 】

実施例 5 3 化合物 1 5 の合成

N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - ヒドロキシフェニル) 尿素と 2 - メチル - 4 - クロロ - N - メチル - 2 - ピロールカルボアミドとを実施例 39 の方法に基づいて反応して、N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (2 - (N - メチルアミノカルボニル) - 4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を調製する。

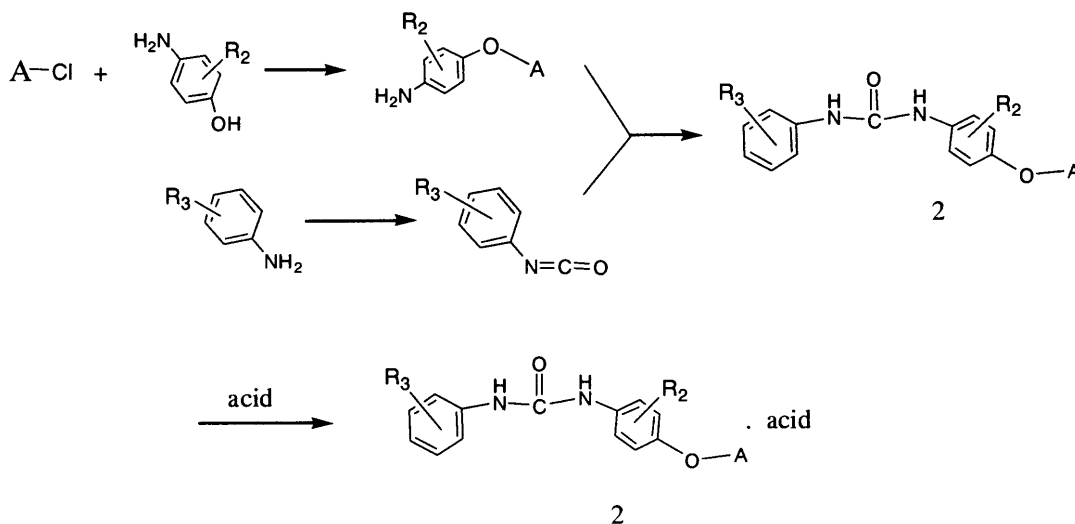
10

【 0 0 8 2 】

C 方法 3 に基づき、式 2 を有する芳香族複素環置換のジフェニル尿素類誘導体を調製する。

【 0 0 8 3 】

【 化 8 】



【 0 0 8 4 】

実施例 5 4 4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリンの調製

4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン 8 g を DMF に溶かして、カリウム tert - ブタノラート 20 g 及び 4 - アミノフェノール 10 g を加え、窒素ガスの保護下で内温 70 に維持して 8 h 反応する。反応終了後、反応液を 250 ml 酢酸エステル及び 250 ml 飽和食塩水に注入し、攪拌して均一にさせ、分液する。水層はさらに酢酸エステルで抽出する。

【 0 0 8 5 】

酢酸エステル層は飽和食塩水を加えて洗浄を行い、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶剤を減圧蒸去して、4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリン 6 g を得る。

40

【 0 0 8 6 】

実施例 5 5 4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンの調製

実施例 5 4 の方法を参照して 4 - クロロキナゾリンによって調製される。

【 0 0 8 7 】

実施例 5 6 4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンの調製

実施例 5 4 の方法を参照して 5 - クロロ - 4 - メトキシピリミジンによって調製される。

【 0 0 8 8 】

実施例 5 7 4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリンの調製

実施例 5 4 の方法を参照して 4 - クロロ - 7 - アミノイソキノリンによって調製される

50

。

【0089】

実施例58 4 - (4 - (2 - アミノ - ピロールオキシ)) アニリンの調製

実施例54の方法を参照して4 - クロロ - 2 - メチルピロールによって調製される。

【0090】

実施例59 4 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) アニリンの調製

実施例54の方法を参照して4 - クロロ - 6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリンによって調製される。

【0091】

実施例60 4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) アニリンの調製

実施例54の方法を参照して4 - クロロ - 6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンによって調製される。

【0092】

実施例61 イソシアン酸4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステルの合成

ジホスゲン100mlを4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)アニリン20と混合して、12h還流する。反応液にトルエンを加え、溶剤を減圧蒸去して、製品イソシアン酸4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステルを得る。

【0093】

実施例62 イソシアン酸4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステルの合成

実施例61の方法を参照して4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンによって調製される。

【0094】

実施例63 イソシアン酸4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステルの合成

実施例61の方法を参照して4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)アニリンによって調製される。

【0095】

実施例64 イソシアン酸4 - クロロ - 3 - エチルフェニルエステルの合成

実施例61の方法を参照して4 - クロロ - 3 - エチルアニリンによって調製される。

【0096】

実施例65 イソシアン酸4 - エチル - 3 - トリフルオロメチルの合成

実施例61の方法を参照して4 - エチル - 3 - トリフルオロメチルアニリンによって調製される。

【0097】

実施例66 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (4 - キノリニルオキシ)フェニル基)尿素(化合物16)の合成

4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))アニリン4 - (4 - キノリニルオキシ)アニリン7g(実施例54で調製された)をイソシアン酸4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステル5g(実施例61で調製された)及びジクロロメタン50mlと室温で攪拌して24h反応し、結晶を析出させ、真空ろ過して収集を行い、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素を得る。

【0098】

実施例67 化合物17の合成

(4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ))アニリンとイソシアン酸4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル)フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいて

10

20

30

40

50

N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 0 9 9 】

実施例 6 8 化合物 1 8 の合成

(4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 0 】

実施例 6 9 化合物 1 9 の合成

4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリン (実施例 5 5 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 1 】

実施例 7 0 化合物 2 0 の合成

4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 2 】

実施例 7 1 化合物 2 1 の合成

4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 3 】

実施例 7 2 化合物 2 2 の合成

4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリン (実施例 5 6 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 4 】

実施例 7 3 化合物 2 3 の合成

4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 5 】

実施例 7 4 化合物 2 4 の合成

4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) アニリンとイソシアン酸 4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 0 6 】

実施例 7 5 化合物 2 5 の合成

4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリン (実施例 5 7 で調製された) とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例 6 6 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する

10

20

30

40

50

。

【0107】

実施例76 化合物26の合成

4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいてN - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【0108】

実施例77 化合物27の合成

4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) アニリンとイソシアン酸4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいてN - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - アミノ - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

10

【0109】

実施例78 化合物28の合成

4 - (4 - (2 - アミノ - ピロールオキシ)) アニリン (実施例58で調製された) とイソシアン酸4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいてN - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

20

【0110】

実施例79 化合物29の合成

4 - (4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリンとイソシアン酸4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいてN - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【0111】

実施例80 化合物30の合成

4 - (4 - (5 - メチル - ピロールオキシ)) アニリンとイソシアン酸4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルエステルとから実施例66の方法に基づいてN - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

30

【0112】

実施例81 化合物31の合成

4 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) アニリン (実施例59で調製された) とイソシアン酸4 - フルオリン - 3 - エチルフェニルエステル (実施例64で調製された) とから実施例66の方法に基づいてN - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニル) - N' - (4 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【0113】

実施例82 化合物32の合成

4 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) アニリン (実施例59で調製された) とイソシアン酸4 - エチル - 3 - トリフルオロメチル (実施例65で調製された) とから実施例66の方法に基づいてN - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (6 - メトキシ - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

40

【0114】

実施例83 化合物33の合成

4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) アニリン (実施例60で調製された) とイソシアン酸4 - クロロ - 3 - エチルフェニルエステル (実施例64で調製された) とから実施例66の方法に基づいてN - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニ

50

ル) - N' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ))フェニル基)尿素を合成する。

【0115】

実施例84 化合物34の合成

4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ))アニリン(実施例60で調製された)とイソシアン酸4 - エチル - 3 - トリフルオロメチル(実施例65で調製された)とから実施例66の方法に基づいてN - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル基) - N' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ))フェニル基)尿素を合成する。

【0116】

実施例85 4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン - 2 - カルボニルクロリドの調製

実施例1の方法を参照して4 - ヒドロキシ - 7 - ニトロ - 2 - キノリンカルボン酸によって調製される。

【0117】

実施例86 4 - クロロ - 7 - トリフルオロメチルキナゾリン - 2 - カルボニルクロリドの調製

実施例1の方法を参照して4 - ヒドロキシ - 7 - トリフルオロメチル - 2 - キナゾリンカルボン酸によって調製される。

【0118】

実施例87 4 - クロロ - 7 - ニトロ - N - エチル - 2 - キノリンカルボアミドの調製

実施例6の方法を参照して4 - クロロ - 7 - ニトロキノリン - 2 - キノリンカルボン酸(実施例85で調製された)と2 Mエチルアミノエタノール溶液とから調製される。

【0119】

実施例88 4 - クロロ - 7 - トリフルオロメチル - N - プロピル - 2 - キナゾリンカルボアミドの調製

実施例6の方法を参照して4 - クロロ - 7 - トリフルオロメチルキナゾリン - 2 - カルボニルクロリド(実施例86で調製された)と2 Mプロピルアミノエタノール溶液とから調製される。

【0120】

実施例89 2 - メチル - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロキノリニルオキシ))アニリンの調製

実施例11の方法を参照して4 - クロロ - 7 - ニトロ - N - エチル - 2 - キノリンカルボアミド(実施例87で調製された)と3 - メチル - 4 - アミノフェノールとを反応させて調製される。

【0121】

実施例90 2 - メトキシ - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロキノリニルオキシ))アニリンの調製

実施例11の方法を参照して4 - クロロ - 7 - ニトロ - N - エチル - 2 - キノリンカルボアミド(実施例87で調製された)と3 - メトキシ - 4 - アミノフェノールとを反応させて調製される。

【0122】

実施例91 2 - フルオリン - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ))アニリンの調製

実施例11の方法を参照して4 - クロロ - 7 - トリフルオロメチル - N - プロピル - 2 - キナゾリンカルボアミド(実施例88で調製された)と3 - フルオリン - 4 - アミノフェノールとを反応させて調製される。

【0123】

実施例92 2 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ))アニリンの調製

実施例11の方法を参照して4 - クロロ - 7 - トリフルオロメチル - N - プロピル - 2 -

10

20

30

40

50

キナゾリンカルボアミド（実施例 88 で調製された）と 4 - アミノ - 3 - トリフルオロメチルフェノールとを反応させて調製される。

【 0 1 2 4 】

実施例 93 イソシアン酸 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルエステルの合成

実施例 61 の方法を参照して 4 - クロロ - 3 - メトキシアニリンによって調製される。

【 0 1 2 5 】

実施例 94 化合物 35 の調製

2 - メチル - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロキノリニルオキシ)) アニリン（実施例 89 で調製された）とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルエステル（実施例 93 で調製された）とから実施例 19 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - メチル - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

10

【 0 1 2 6 】

実施例 95 化合物 36 の調製

2 - メトキシ - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロキノリニルオキシ)) アニリン（実施例 90 で調製された）とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルエステル（実施例 93 で調製された）とから実施例 19 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - メトキシ - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

20

【 0 1 2 7 】

実施例 96 化合物 37 の調製

2 - フルオリン - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) アニリン（実施例 91 で調製された）とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルエステル（実施例 93 で調製された）とから実施例 19 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - フルオリン - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

30

【 0 1 2 8 】

実施例 97 化合物 38 の調製

2 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) アニリン（実施例 92 で調製された）とイソシアン酸 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニルエステル（実施例 93 で調製された）とから実施例 19 の方法に基づいて N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N ' - (2 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素を合成する。

【 0 1 2 9 】

実施例 98 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素・メタンスルホン酸塩の合成

40

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素遊離アルカリ 10 g を 300 ml エーテルに溶かし、室温下で pH = 2 までにメタンスルホン酸 / エタノール溶液を滴下し、白色結晶を析出させ、真空ろ過して収集を行って、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素・メタンスルホン酸塩を得る。

【 0 1 3 0 】

実施例 99 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N ' - (4 - (4 - (6 - メトキシキノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素・薬学的に許容される

50

塩の合成

実施例 85 の方法を参照してトリフルオロメタンスルホン酸 / エタノール溶液、ベンゼンスルホン酸 / エタノール溶液、p - トルエンスルホン酸 / エタノール溶液、1 - ナフタレンスルホン酸 / エタノール溶液、2 - ナフタレンスルホン酸 / エタノール溶液、酢酸 / エタノール溶液、トリフルオロ酢酸 / エタノール溶液、リンゴ酸 / エタノール溶液、酒石酸 / エタノール溶液、クエン酸 / エタノール溶液、乳酸 / エタノール溶液、シュウ酸 / エタノール溶液、琥珀酸 / エタノール溶液、フマル酸 / エタノール溶液、マレイン酸 / エタノール溶液、安息香酸 / エタノール溶液、サリチル酸 / エタノール溶液、トルイル酸 / エタノール溶液またはマンデル酸 / エタノール溶液を滴下することによって、N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素のトリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、1 - ナフタレンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、トルイル酸またはマンデル酸塩を合成する。

10

【0131】

化合物 17 ~ 38 の薬学的に許容される塩も前記方法に基づいて合成されることができ

【0132】

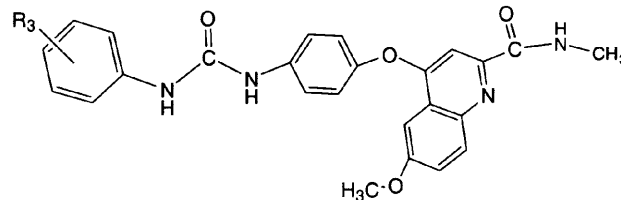
表 1 ~ 14 内の化合物は前記実施例に記載される方法に基づいて調製される。特徴は表を参照する。

20

【0133】

表 1 置換キノリン類誘導体

【表 1】



A = キノリン基 (置換基は 6 - メトキシである) $R_1 =$ メチル, $R_2 =$ 水素

化合物番号	R_3	元素分析	名称	質量スペクトル M+1
1	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 57.3 H: 3.8 N: 10.3	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	545.5
2	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 59.2 H: 3.9 N: 10.5	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	529
3	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 53.0 H: 3.31 N: 9.38	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	590

30

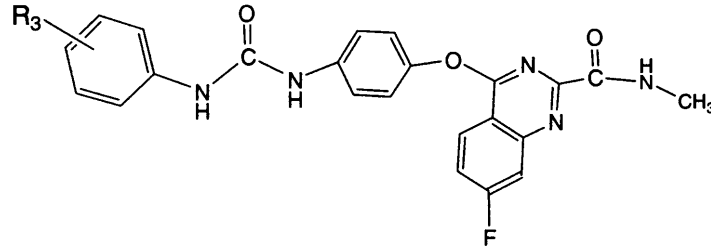
40

【0134】

表 2 置換キナゾリン類誘導体

50

【表 2】



A=キナゾリン基（置換基は7-フルオリンである） R₁ =メチル、R₂ =水素

化合物番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペクトル M+1
4	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 54.1 H: 3.11 N: 13.0	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	534.5
5	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 55.5 H: 3.30 N: 13.4	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	518
6	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 49.7 H: 2.91 N: 12.2	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	579

10

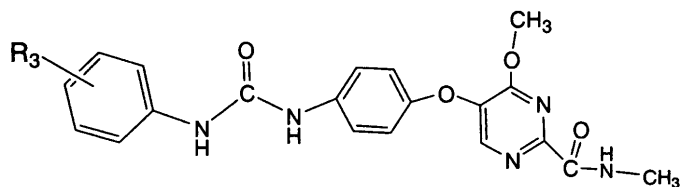
20

30

【0135】

表 3 置換ピリミジニル類誘導体

【表 3】



A=ピリミジニル (置換基は4-メトキシである) R_1 =メチル、 R_2 =水素

化合物 番号	R_3	元素分析	名称	質量ス ペクト ル m/e
7	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 50.9 H: 3.48 N: 14.0	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素	496.5
8	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 52.5 H: 3.67 N: 14.5	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素	480
9	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 46.8 H: 3.00 N: 13.1	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)尿素	541

10

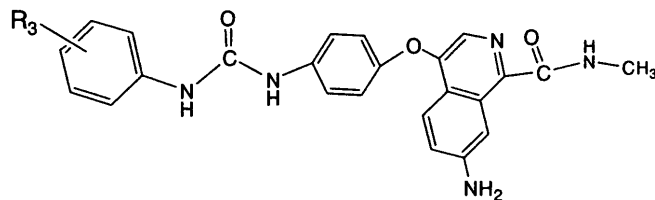
20

【0136】

表 4 置換イソキノリン類誘導体

30

【表 4】



A=イソキノリン（置換基は7-アミノである） R₁ =メチル、R₂ =水素

化合物 番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペ クトル m/e
10	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 56.5 H: 3.70 N: 13.2	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-アミノ-イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	530.5
11	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 58.5 H: 3.81 N: 13.8	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-アミノ-イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	514
12	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 52.4 H: 3.44 N: 12.4	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(7-アミノ-イソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	574

10

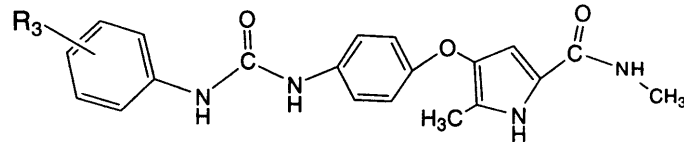
20

【0137】

表 5 置換ピロール類誘導体

30

【表5】



A = ピロール (置換基は5-メチルである) $R_1 =$ メチル、 $R_2 =$ 水素

化合物番号	R_3	元素分析	名称	質量スペクトル m/e
13	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 54.1 H: 4.01 N: 12.2	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(5-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	467.5
14	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 55.8 H: 4.02 N: 12.6	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(5-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	451
15	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 49.5 H: 3.70 N: 11.0	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(5-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	511

10

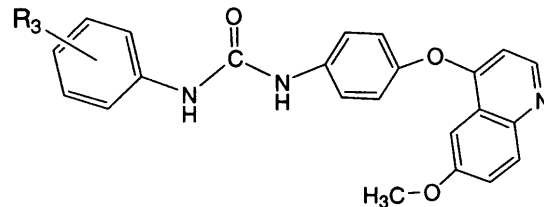
20

【0138】

表6 置換キノリン類誘導体

30

【表 6】



A=キノリン（置換基は6-メトキシである）、R₂ =水素

化合物番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペクトル m/e
16	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 59.2 H: 3.70 N: 8.77	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	488.5
17	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 61.3 H: 3.81 N: 8.80	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	472
18	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 54.0 H: 3.40 N: 7.79	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	532

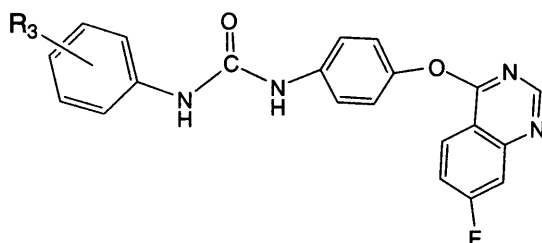
10

20

【0139】

表 7 置換キナゾリン類誘導体

【表 7】



A=キナゾリン（置換基は7-フルオリンである）、R₂=水素

化合物番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペクトル m/e
19	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 55.5 H: 2.91 N: 11.6	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	477.5
20	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 57.7 H: 2.75 N: 12.2	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	461
21	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 50.5 H: 2.71 N: 10.8	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-フルオロキナゾリンオキシ))フェニル基)尿素	522

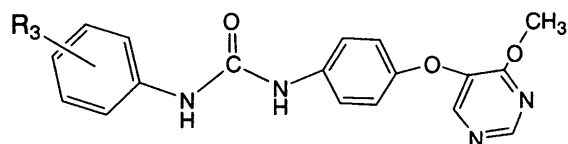
10

20

【0140】

表 8 置換ピリミジニル類誘導体

【表 8】



A=ピリミジニル（置換基は4-メトキシである）、R₂ =水素

化合物番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペクトル m/e
22	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 52.1 H: 3.30 N: 12.8	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)	439.5
23	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 54.2 H: 3.38 N: 13.3	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)	423
24	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 47.2 H: 2.99 N: 11.4	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(5-(4-メトキシピリミジンオキシ))フェニル基)	484

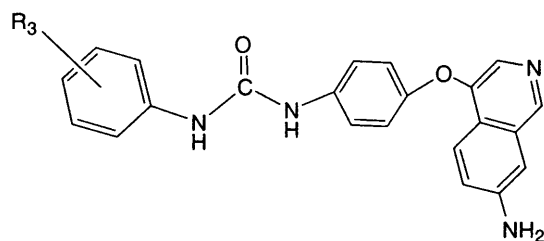
10

20

【0141】

表 9 置換イソキノリン類誘導体

【表 9】



A=イソキノリン（置換基は7-アミノである）、R₂=水素

化合物 番号	R ₃	元素分析 (%)	名称	質量スペ クトル m/e
25	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 58.4 H: 3.38 N: 11.81	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-アミノイソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	473.5
26	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 60.7 H: 3.70 N: 13.5	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-アミノイソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	457
27	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 53.5 H: 3.40 N: 10.7	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(7-アミノイソキノリンオキシ))フェニル基)尿素	518

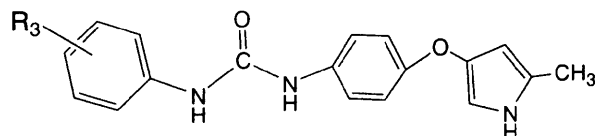
10

20

【0142】

表10 置換ピロール類誘導体

【表 10】



A=ピロール（置換基は2-メチルである）、R₂=水素

化合物 番号	R ₃	元素分析 (%)	名称	質量ス ペクト ル m/e
28	4-クロロ-3-トリフルオロメチル	C: 55.7 H: 3.75 N: 10.4	N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(2-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	410.5
29	4-フルオリン-3-トリフルオロメチル	C: 58.2 H: 4.01 N%: 10.5	N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(2-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	395
30	4-ブロム-3-トリフルオロメチル	C: 50.3 H: 3.49 N: 9.41	N-(4-ブロム-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-(2-メチルピロールオキシ))フェニル基)尿素	455

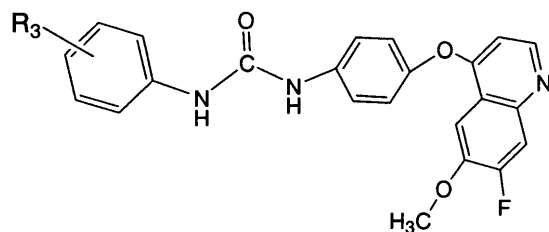
10

20

【0143】

表 11 多置換キノリン類誘導体

【表 1 1】



A=キノリン（置換基は6-メトキシ-7-フルオリンである）、R₂=水素

化合物 番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペ クトル m/e
31	4-クロロ-3-エ チル	C: 64.6 H: 4.71 N: 9.20	N-(4-クロロ-3- (エチルフェニル)-N'- (4-(4-(6-メトキシ -7-フルオリン-キノリ ニルオキシ))フェニル基) 尿素	466.5
32	4-エチル-3-トリ フルオロメチル	C: 62.7 H: 4.36 N: 8.22	N-(4-エチル-3- (トリフルオロメチル)フェ ニル基)-N'-(4-(4- (6-メトキシ-7-フル オリン-キノリニルオキシ))フェニル基)尿素	501.5

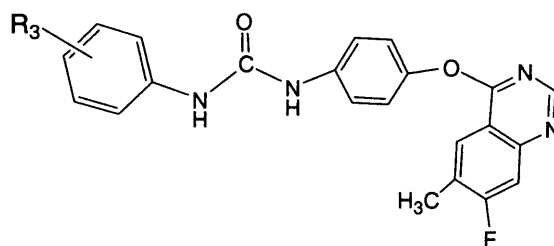
10

20

【0 1 4 4】

表 1 2 多置換キナゾリン類誘導体

【表 1 2】



A = キナゾリン (置換基は6-メチル-7-フルオリンである)、R₂ = 水素

化合物 番号	R ₃	元素分析	名称	質量スペ クトル m/e
33	4-クロロ-3-エ チル	C: 64.1 H: 4.70 N: 12.3	N-(4-クロロ-3- (エチルフェニル)-N'- (4-(4-(6-メチル- 7-フルオリン-キナゾリ ンオキシ))フェニル基)尿 素	451.5
34	4-エチル-3-トリ フルオロメチル	C: 61.8 H: 4.01 N: 11.38	N-(4-エチル-3- (トリフルオロメチル)フェ ニル基)-N'-(4-(4- (6-メチル-7-フルオ リン-キナゾリンオキシ)) フェニル基)尿 素	485

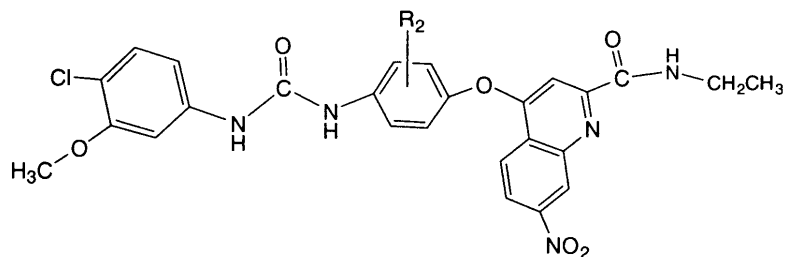
10

20

【0 1 4 5】

表 1 3 置換キノリン類誘導体

【表 1 3】



A=キノリン（置換基は7-ニトロである） R₁ =エチル、R₂ =4-クロロ-3-メトキシ

化合物番号	R ₂	元素分析	名称	質量スペクトル m/e
35	2-メチル	C: 59.1 H: 4.32 N: 12.5	N-(4-クロロ-3-(メトキシフェニル)-N'-(2-メチル-(2-(N-エチルアミノカルボニル)-4-(7-ニトロキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	550.5
36	2-メトキシ	C: 57.2 H: 4.36 N: 12.2	N-(4-クロロ-3-(メトキシフェニル)-N'-(2-メチル-(2-(N-エチルアミノカルボニル)-4-(7-ニトロキノリニルオキシ))フェニル基)尿素	566.5

10

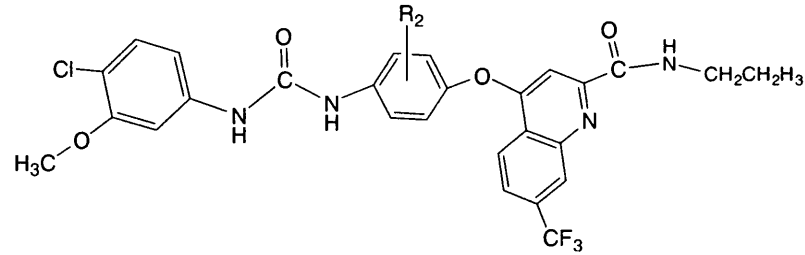
20

【0146】

表 1 4 置換キナゾリン類誘導体

30

【表 1 4】



A=キナゾリン（置換基は7-トリフルオロメチルである） R₁ =プロピル、R₂ =
4-クロロ-3-メトキシ

化合物 番号	R ₂	元素分析	名称	質量スペ クトル m/e
37	2-フルオリ ン	C: 56.1 H: 4.17 N: 9.72	N-(4-クロロ-3-メトキシ フェニル)-N'-(2-フルオリ ン-4-(2-(N-プロピルアミノカ ルボニル)-4-(7-トリフルオロ メチルキナゾリンオキシ))フェニル 基)尿素	579.5
38	2-トリフル オロメチル	C: 53.4 H: 3.91 N: 8.58	N-(4-クロロ-3-メトキシフ ェニル)-N'-(2-トリフルオロ メチル-4-(2-(N-プロピルア ミノカルボニル)-4-(7-トリフ ルオロメチルキナゾリンオキシ))フェ ニル基)尿素	629.5

【0147】

腫瘍抑制活性の測定

1. rafキナーゼに対する本発明の化合物の抑制活性

[試験方法]

化学発光分析法 Raf-1阻害剤スクリーニング

[機器]

western blot 電気泳動装置 振盪機ゾーン

[試験材料]

Raf-1(truncated)、Magnesium/ATP Cocktail
、MEK1 unactive

[試験サンプル]

化合物 1 ~ 38

[陽性対照薬]

ソラフェニブ

【数 1】

$$\text{抑制率\%} = \frac{\text{陰性対照群グレースケール値} - \text{薬添加群グレースケール値}}{\text{陰性対照群グレースケール値}} \times 100\%$$

[結果]

表 1 3 rafキナーゼに対する化合物 1 ~ 16 及び陽性対照薬の抑制

【表 15】

化合物番号	終濃度1.0* 10 ⁻⁵ mol/m l	抑制率%	活性	化合物番号	終濃度1.0* 10 ⁻⁵ mol/m l	抑制率%	活性
1	1	75.0	+	9	1	99.2	+
2	1	61.1	+	10	1	3.5	
3	1	56.3	+	11	1	11.2	
4	1	82.2	+	12	1	12.1	
5	1	98.9	+	13	1	55.0	+
6	1	80.1	+	14	1	41.3	
7	1	99.1	+	15	1	35.5	
8	1	44.5		16	1	62.1	+
陽性対照薬	1	85.7	+				

10

20

【0148】

表 14 raf キナーゼに対する化合物 17 ~ 38 及び陽性対照薬の抑制

【表 16】

化合物番号	終濃度1.0* 10 ⁻⁵ mol/m l	抑制率%	活性	化合物番号	終濃度1.0* 10 ⁻⁵ mol/m l	抑制率%	活性
17	1	58.2	+	28	1	33.5	
18	1	34.4		29	1	85.3	+
19	1	93.5	+	30	1	16.8	
20	1	87.7	+	31	1	89.4	+
21	1	98.9	+	32	1	90.5	+
22	1	88.1	+	33	1	92.3	+
23	1	89.9	+	34	1	96.2	+
24	1	91.3	+	35	1	45.3	
25	1	11.5		36	1	81.2	+
26	1	15.3		37	1	81.5	+
27	1	8.8		38	1	88.1	+
陽性対照薬	1	85.7	+				

10

20

30

【0149】

rafキナーゼに対する化合物の抑制活性測定結果は、rafキナーゼに対する本発明の化合物の抑制活性は陽性対照薬ソラフェニブより優れているかまたは相当することを示した。試験結果は、このような種類の化合物はrafキナーゼを抑制することによって、腫瘍細胞のras蛋白信号の伝達カスケードを中断し、腫瘍細胞の生存、増殖及び疾病の発展を影響し、腫瘍及び白血病の治療に用いられる潜在力を有することを証明した。

40

【0150】

2. マウスS180の肉腫に対する本発明の化合物の実験治療作用

[試験材料]

試験動物： ICRマウス、18 - 25g

腫瘍型： 中国科学院上海薬物研究所により提供されるマウスS180肉腫

陽性対照薬： ソラフェニブ

試験サンプル： 化合物1 ~ 38

[試験方法]

18 ~ 25gのメスICRマウス及び成長良好の7 ~ 11日のマウス肉腫S180腫瘍型を選択して、ICRマウスの右側腋部の皮下に接種する。接種24h後ランダムに籠を分け、60mg/kg薬剤経口投与し、9日投与する。10日目に動物を殺し、体重、腫瘍重を

50

量り、各群の平均腫瘍重量を計算し、下記の公式に基づいて腫瘍抑制率を算出して且つT検定を行う。

【数 2】

$$\text{腫瘍生長抑制率} = \frac{\text{ブランク対照群平均腫瘍重量} - \text{治療群平均腫瘍重量}}{\text{ブランク対照群平均腫瘍重量}} \times 100\%$$

[測定結果]

表 1 5 マウス S 1 8 0 肉腫に対する化合物 1 ~ 3 及びソラフェニブの腫瘍成長抑制率

【表 1 7】

10

群別	量	投与 方式	動物個数		体重 (g)		腫瘍重量 x±SD (g)	腫瘍重量 抑制率 (%)	P 値
			開始	最後	開始	最後			
生理塩水	0.4ml/個	ig	20	20	18.9±	22.0±3.4	1.61±		
					1.5		0.36		
S o r a	60mg/kg	ig	10	10	18.8±	21.7±2.4	0.71±	55.9	<0.05
					1.2		0.30		
化合物 1	60mg/kg	ig	10	10	18.7±	22.3±1.3	0.99±	38.5	<0.05
					1.9		0.20		
化合物 2	60mg/kg	ig	10	10	18.9±	20.9±2.3	0.87±	46.0	<0.05
					1.7		0.24		
化合物 3	60mg/kg	ig	10	10	18.0±	20.2±2.5	0.75±	53.4	<0.05
					1.1		0.36		

20

【0 1 5 1】

表 1 6 マウス S 1 8 0 肉腫の成長抑制に対する化合物 1 ~ 1 2 及びソラフェニブの腫瘍抑制率 (%)

【表 1 8】

30

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	ソラフ エニブ
マウ ス S 1 8 0 肉 腫	38.5	24.1	53.4	50.1	49.3	51.2	21.5	58.2	55.9	55.2	54.2	45.7	55.9%

【0 1 5 2】

40

表 1 7 マウス S 1 8 0 肉腫の成長抑制に対する化合物 1 3 ~ 2 6 及びソラフェニブの腫瘍抑制率 (%)

【表 19】

	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
マウス S180 肉腫	21.2	18.2	56.7	33.6	44.2	35.7	50.8	54.6	59.7	52.1	51.5	54.6	55.8	7.6

【0153】

10

表 18 マウス S180 肉腫の成長抑制に対する化合物 27 ~ 38 及びソラフェニブの腫瘍抑制率 (%)

【表 20】

	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
マウス S180 肉腫	55.1	11.5	14.2	55.2	50.3	49.8	55.3	52.6	55.8	55.1	24.1	59.2

20

【0154】

3. ヒト結腸癌 HT-29 裸マウス移植腫瘍に対する本発明の化合物の実験治療作用

[試験材料]

試験動物： メス BALB/cA 裸マウス、日齢 35 ~ 40 日、体重 18 ~ 22 g

腫瘍型： ヒト結腸癌 HT-29 裸マウス移植腫瘍、ヒト結腸癌 HT-29 細胞を裸マウスの皮下に接種することによって形成される。

陽性対照薬： ソラフェニブ

試験サンプル： 化合物 1 - 38

[試験方法]

成長期の腫瘍組織を取って、約 1.5 mm³ に切断し、無菌条件下で、裸マウスの右側の腋部皮下に接種する。裸マウス移植腫瘍はノギスで移植腫瘍の直径を測定し、腫瘍が 100 ~ 300 mm³ まで成長した後動物をランダムに群を分ける。腫瘍直径を測定する方法によって試験対象動物の抗腫瘍効能を動態に観察する。腫瘍直径の測定回数は週に 3 回で、毎回の測定と同時にさらにマウスの重量を測る。ソラフェニブ及び試験対象薬品は胃管を用いて 60 mg/kg、連続 9 回強制に投与する。溶剤は対照に胃管を用いて連続 9 回強制に投与する。陰性対照群は等量の CONTROL を同時に投与する。

30

【0155】

腫瘍体積 (tumor volume、TV)、計算公式： $TV = 1/2 \times a \times b^2$ 、a、b はそれぞれ長及び幅を示す。

【0156】

40

相対腫瘍体積 (relative tumor volume、RTV)、計算公式： $RTV = TV_t / TV_0$ 、 TV_0 は籠を分けて投与する時 (即ち d_0) の腫瘍体積であり、 TV_t は毎回の測定時の腫瘍体積である。

【0157】

相対腫瘍増殖率 T/C (%)、計算公式は、

$$T/C (\%) = \frac{T_{RTV}}{C_{RTV}} \times 100$$

T_{RTV} : 治療群 RTV ; C_{RTV} : 陰性対照群 RTV。

試験結果は相対腫瘍増殖率 T/C (%) を抗腫瘍活性の評価指標とする。

50

【表 2 1】

体内抗腫瘍活性評価	
T/C%	評 価
≥60	(-) 無活
60-50	(+/-) 辺縁活性
50-40	(+) 中等強度活性
40-10	(++) 高強度活性
≤10	(+++) 特強活性

10

【 0 1 5 8 】

[測定結果]

表 1 9 ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 1 ~ 3 及びソラフェニブの実験治療

【表 2 2】

群別	量 mg/kg	動物個		体重(g)		TV		RTV	T/C (%)	
		数	開 始	最 後	d0	d13	d0			d13
control		6	6	18.8±1.1	19.6±0.9	133±60	626±226	5.07±1.39		
溶剤対照		6	6	19.7±0.6	20.8±0.8	133±32	547±172	4.15±0.93	81.85	
ソラフェ ニブ	60	6	6	19.9±1.1	20.4±1.4	133±33	308±86	2.36±0.57	46.48**	
化合物 1	60	6	6	19.5±1.0	20.5±1.1	128±34	359±108	2.81±1.05	55.42**	
化合物 2	60	6	6	19.9±0.8	21.0±0.8	133±23	265±100	2.00±0.41	39.45**	
化合物 3	60	6	6	19.1±1.0	19.7±1.4	133±18	322±129	2.40±0.67	47.34**	

20

30

【 0 1 5 9 】

表 2 0 ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 1 ~ 1 0 及びソラフェニブの相対腫瘍増殖率 T / C (%)

【表 2 3】

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ソラ フェ ニブ
ヒト結 腸癌H T-2 9裸マ ウス移 植腫瘍	55.42	39.45	47.34	33.15	38.24	39.58	40.1	37.6	35.2	78.9	46.48

40

50

【 0 1 6 0 】

表 2 1 ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 1 1 ~ 2 0 及びソラフェニブの相対腫瘍増殖率 T / C (%)

【表 2 4】

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍	81.2	80.5	81.2	40.1	85.2	55.2	54.7	40.2	39.4	40.1

10

【 0 1 6 1 】

表 2 2 ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 2 1 ~ 3 0 及びソラフェニブの相対腫瘍増殖率 T / C (%)

【表 2 5】

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍	38.7	41.2	39.7	37.8	79.5	41.1	80.3	39.1	78.3	79.5

20

【 0 1 6 2 】

表 2 3 ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 3 1 ~ 3 8 及びソラフェニブの相対腫瘍増殖率 T / C (%)

【表 2 6】

	31	32	33	34	35	36	37	38
ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍	50.3	46.2	39.9	45.9	51.2	41.5	39.5	41.2

30

40

【 0 1 6 3 】

前記体内外の癌抑制試験結果は、該種類の誘導体はマウス S 1 8 0 肉腫、ヒト結腸癌 H T - 2 9 裸マウス移植腫瘍に対する抑制作用は陽性対照薬ソラフェニブより優れるかまたは相当することを示した。試験結果は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は腫瘍または白血病の薬物治療に用いられることができることを証明した。

【 0 1 6 4 】

以下は本発明の化合物の効果を検証するように、本発明の化合物と、陽性薬対照薬ソラフェニブ及び A 環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物 A '、 B '、 C ' とを、ヒト肺癌細胞株 A 5 4 9、ヒト高転移肺癌細胞 9 5 D、肺癌細胞 A

50

549、ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC 細胞成長及び管腔形成、裸マウスヒト肺癌 A549 移植モデル、裸マウスヒト肝癌細胞 bel-7402 移植腫瘍モデル、裸マウス腎癌細胞株 GCR-1 移植腫瘍モデルに対して、それぞれ薬効学実験を行う。

【0165】

ソラフェニブは以下 Sorafenib と略書きし、化合物 A'、B'、C' はそれぞれ特許文献 1 の方法に基づいて調製され、共に A 環に置換基を有さない化合物であり、A' は N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-キナゾリンオキシ)フェニル基)尿素で、B' は N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-ピリミジンオキシ)フェニル基)尿素で、C' は N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(4-ピロールオキシ)フェニル基)尿素である。

10

【0166】

4. テトラゾリウム還元法 (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide assay、MTT) で、化合物の、ヒト肺癌細胞株 A549 の成長に対する抑制作用を測定する。

[実験材料] MTT 作動溶液、10% ウシ胎児血清を含有する F12 培地、連続サンプル注入装置

[試験対象化合物] 化合物 1~38

[陽性薬対照薬] ソラフェニブ A 環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物 A'、B'、C'

20

抑制率計算方法：

【数 3】

(対照孔相対 OD 値 - 薬剤感受孔相対 OD 値)

$$\text{細胞増殖率\%} = 1 - \frac{\text{対照孔相対 OD 値} - \text{薬剤感受孔相対 OD 値}}{\text{対照孔相対 OD 値}} \times 100\%$$

【0167】

対照孔相対 OD 値 = 対照孔 OD 値 - ブランク孔 OD 値

30

薬剤感受孔相対 OD 値 = 薬剤感受孔 OD 値 - ブランク孔 OD 値

[スクリーニング結果]

表 24 ヒト肺癌細胞 A549 の成長に対する化合物 1~18 の抑制作用

【表 2 7】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
1		1	50.20% +
2		1	61.11% ++
3		1	69.67% ++
4		1	91.12% +++
5		1	93.50% +++
6		1	92.50% +++
7		1	45.30% +
8		1	60.67% ++
9		1	61.54% ++
10		1	74.50% ++
11		1	69.20% ++
12		1	42.31% +
13		1	64.23% ++
14		1	67.25% ++
15		1	72.17% ++
16		1	89.71% +++
17		1	88.52% +++
18		1	90.71% +++

10

20

【0168】

表 2 5 ヒト肺癌細胞株 A 5 4 9 の成長に対する化合物 1 9 ~ 3 8 の抑制作用

【表 2 8】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/ml	抑制率	活性
19	1	91.23%	+++
20	1	88.32%	+++
21	1	89.21%	+++
22	1	82.49%	+++
23	1	55.41%	+
24	1	86.32%	+++
25	1	63.26%	+
26	1	55.50%	+
27	1	64.71%	+
28	1	88.52%	+++
29	1	86.42%	+++
30	1	85.47%	+++
31	1	46.78%	+
32	1	45.76%	+
33	1	57.53%	+
34	1	59.52%	+
35	1	55.74%	+
36	1	72.45%	++
37	1	71.65%	++
38	1	74.56%	++
陽性Sorafenib	1	54.60%	+
化合物A'	1	58.51%	+
化合物B'	1	61.62%	+
化合物C'	1	62.25%	+

10

20

30

【0169】

5. ヒト高転移肺癌細胞95Dの遷移に対する化合物の抑制作用

[実験材料] Boyden Chamber Transwell小室(孔径 $8\mu\text{m}$)、ヒト高転移肺癌細胞95D細胞株、10%ウシ胎児血清含有の1640培地、血清不含1640培地。

[試験対象化合物] 化合物1~38

[陽性薬対照薬] ソラフェニブ A環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物A'、B'、C'

抑制率計算方法:

40

【数4】

(薬剤未添加小室遷移細胞数 - 薬剤添加小室遷移細胞数)

$$\text{細胞遷移抑制率}\% = \frac{\text{薬剤未添加小室遷移細胞数} - \text{薬剤添加小室遷移細胞数}}{\text{薬剤未添加小室遷移細胞数}} \times 100\%$$

【0170】

[スクリーニング結果]

表26 ヒト高転移肺癌95D細胞株の遷移に対する化合物1~18の抑制作用

【表 29】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
1	1	80.21%	++
2	1	85.17%	+++
3	1	96.64%	+++
4	1	96.38%	+++
5	1	97.51%	+++
6	1	93.71%	+++
7	1	89.34%	+++
8	1	89.56%	+++
9	1	91.42%	+++
10	1	61.43%	+
11	1	78.66%	++
12	1	66.79%	++
13	1	65.45%	++
14	1	57.57%	+
15	1	63.68%	+
16	1	89.31%	+++
17	1	90.52%	+++
18	1	93.73%	+++

10

20

【0171】

表 27 ヒト高転移肺癌 95D 細胞株の遷移に対する化合物 19 ~ 38 の抑制作用

【表 3 0】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
19	1	90.21%	+++
20	1	89.12%	+++
21	1	88.76%	+++
22	1	88.77%	+++
23	1	85.53%	+++
24	1	85.48%	+++
25	1	59.76%	+
26	1	60.52%	+
27	1	59.77%	+
28	1	70.53%	+
29	1	61.44%	+
30	1	69.62%	++
31	1	76.18%	++
32	1	66.92%	++
33	1	77.52%	++
34	1	63.65%	+
35	1	68.47%	++
36	1	84.59%	+++
37	1	79.25%	+
38	1	80.53%	+
陽性Sorafenib	1	62.3 2%	+
化合物A'	1	63.51%	+
化合物B'	1	61.60%	+
化合物C'	1	63.20%	++

10

20

30

【 0 1 7 2 】

6 . 肺癌細胞 A 5 4 9 の付着能力に対する試験化合物の影響

[実験材料] ゼラチン、CCK8、ポリ-L-リシン(PLL)、A549細胞株、10%ウシ胎児血清含有の1640培地

[試験対象化合物] 試験化合物1~38

[陽性薬対照薬] ソラフェニブ A環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物A'、B'、C'

【 0 1 7 3 】

[スクリーニング結果]

抑制率計算方法：

【 数 5 】

$$\text{細胞付着抑制率} \% = \frac{\text{薬剤未添加細胞薬剤添加細胞群 (ゼラチン付着OD/PLL付着OD値)} - \text{薬剤添加細胞群 (ゼラチン付着OD/PLL付着OD値)}}{\text{薬剤未添加細胞薬剤添加細胞群 (ゼラチン付着OD/PLL付着OD値)}} \times 100$$

40

【 0 1 7 4 】

50

表 2 8 肺癌細胞 A 5 4 9 の付着能力に対する化合物 1 ~ 1 8 の抑制作用
【表 3 1】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
1	1	60.22%	+
2	1	75.15%	++
3	1	79.66%	++
4	1	89.71%	+++
5	1	87.58%	+++
6	1	93.59%	+++
7	1	68.34%	++
8	1	61.56%	+
9	1	85.32%	+++
10	1	64.57%	+
11	1	59.63%	+
12	1	62.30%	+
13	1	63.39%	+
14	1	67.51%	++
15	1	68.63%	++
16	1	90.77%	+++
17	1	97.50%	+++
18	1	93.72%	+++

10

20

【 0 1 7 5 】

表 2 9 肺癌細胞 A 5 4 9 の付着能力に対する化合物 1 9 ~ 3 8 の抑制作用

【表 3 2】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
19		1 90.28%	+++
20		1 95.31%	+++
21		1 90.22%	+++
22		1 72.44%	++
23		1 77.56%	++
24		1 73.30%	++
25		1 63.51%	+
26		1 68.57%	++
27		1 94.77%	+++
28		1 90.53%	+++
29		1 91.40%	+++
30		1 92.44%	+++
31		1 66.77%	++
32		1 64.73%	+
33		1 77.59%	++
34		1 76.54%	++
35		1 75.72%	++
36		1 74.50%	++
37		1 71.74%	++
38		1 75.53%	++
陽性Sorafenib		1 72.66%	++
化合物A'		1 71.55%	++
化合物B'		1 69.26%	++
化合物C'		1 68.62%	++

10

20

【0176】

30

7. ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の細胞成長に対する化合物の影響を CCK8 法で測定する。

[実験材料] CCK8、ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC 細胞、10%ウシ胎児血清含有の 1640 培地

[試験対象化合物] 試験化合物 1 ~ 38

[陽性薬対照薬] ソラフェニブ A環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物 A'、B'、C'

[スクリーニング結果]

【数 6】

40

$$\text{細胞増殖率\%} = 1 - \frac{(\text{対照孔相対OD値} - \text{薬剤感受孔相対OD値})}{\text{対照孔相対OD値}} \times 100\%$$

対照孔相対OD値 = 対照孔OD値 - ブランク孔OD値

薬剤感受孔相対OD値 = 薬剤感受孔OD値 - ブランク孔OD値

【0177】

表 30 ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の成長に対する化合物 1 ~ 18 の抑制作用

【表 3 3】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
1		1	9.20%
2		1	13.11%
3		1	27.67%
4		1	5.12%
5		1	8.50%
6		1	7.50%
7		1	8.30%
8		1	13.67%
9		1	11.54%
10		1	14.50%
11		1	29.20%
12		1	12.31%
13		1	24.23%
14		1	17.25%
15		1	38.17%
16		1	10.71%
17		1	13.52%
18		1	5.71%

10

20

【0178】

表 3 1 ヒト臍帯静脈内皮細胞 H U V E C の成長に対する化合物 1 9 ~ 3 8 の抑制作用

【表 3 4】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
	19	1	5.23%
	20	1	7.32%
	21	1	11.21%
	22	1	12.49%
	23	1	17.41%
	24	1	13.32%
	25	1	23.26%
	26	1	32.50%
	27	1	24.73%
	28	1	20.55%
	29	1	21.40%
	30	1	25.46%
	31	1	26.70%
	32	1	24.77%
	33	1	17.50%
	34	1	19.52%
	35	1	5.74%
	36	1	12.45%
	37	1	19.65%
	38	1	14.56%
陽性Sorafenib		1	22.61%
化合物A'		1	23.11%
化合物B'		1	31.64%
化合物C'		1	22.27%

10

20

【0179】

8. ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の管腔形成に対する化合物の抑制作用

30

[実験原理] ヒト臍帯静脈内皮細胞は Matrigel に血管の管腔を自ら形成する能力を有し、体内の血管形成過程を模擬することができる。我々は Matrigel 方法を用いて、ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の管腔形成能力に対する化合物の影響を考察した。

[実験材料] 初代分離に得られた HUVEC、37、5% CO₂ 条件下でルーチン培養、3~5代の細胞を取って実験を行い、Matrigel ジェル、細胞培地 M199

[試験対象化合物] 試験化合物 1~38

[陽性薬対照薬] ソラフェニブ A環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物 A'、B'、C'

[スクリーニング結果] 抑制率計算方法：

40

【数7】

(薬剤未添加管腔長さ総和 - 薬剤添加後管腔長さ総和)

$$\text{管腔形成抑制\%} = \frac{\text{薬剤未添加管腔長さ総和} - \text{薬剤添加後管腔長さ総和}}{\text{薬剤未添加管腔長さ総和}} \times 100\%$$

【0180】

表 3 2 ヒト臍帯静脈内皮細胞 HUVEC の管腔形成能力に対する化合物 1~18 の影響

【表 3 5】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
1		1 72.22%	++
2		1 75.14%	++
3		1 76.61%	++
4		1 86.77%	+++
5		1 87.50%	+++
6		1 90.55%	+++
7		1 60.34%	+
8		1 78.59%	++
9		1 91.45%	+++
10		1 50.34%	+
11		1 79.63%	++
12		1 52.37%	+
13		1 53.36%	+
14		1 67.53%	++
15		1 68.64%	++
16		1 80.79%	++
17		1 67.50%	++
18		1 63.71%	+

10

20

【 0 1 8 1 】

表 3 3 ヒト臍帯静脈内皮細胞 H U V E C の管腔形成能力に対する化合物 1 9 ~ 3 8 の影響

【表 3 6】

化合物番号	終濃度 1.0×10^{-5} mol/L	抑制率	活性
19		1 89.22%	+++
20		1 88.54%	+++
21		1 89.47%	+++
22		1 86.72%	+++
23		1 97.56%	+++
24		1 93.78%	+++
25		1 79.79%	++
26		1 70.53%	++
27		1 89.75%	+++
28		1 89.52%	+++
29		1 86.43%	+++
30		1 90.66%	+++
31		1 66.77%	++
32		1 54.74%	+
33		1 67.51%	++
34		1 66.52%	++
35		1 65.70%	++
36		1 64.50%	+
37		1 71.72%	++
38		1 65.55%	++
陽性Sorafenib		1 55.60%	++
化合物A'		1 60.51%	++
化合物B'		1 61.62%	++
化合物C'		1 60.50%	++

10

20

【0182】

9. 裸マウスヒト肺癌 A549 細胞移植モデルに対する試験化合物の腫瘍抑制率

[実験動物] メスBALB/c A裸マウス、日齢35~40日、体重18~22g、各群の動物数は、陰性対照群12匹、薬剤投与群6匹である。

[試験方法] 成長期の腫瘍組織を取って、約 1.5 mm^3 に切断し、無菌条件下で、裸マウスの右側の腋部皮下に接種する。裸マウス移植腫瘍はノギスで移植腫瘍の直径を測定し、腫瘍が $100 \sim 300 \text{ mm}^3$ まで成長した後動物をランダムに群を分ける。腫瘍直径を測定する方法によって試験対象動物の抗腫瘍効能を動態に観察する。腫瘍直径の測定回数は週に3回で、毎回の測定と同時にさらにマウスの重量を測る。化合物の投与量はそれぞれ 60 mg/kg であり、週に6回、総計3週投与する。ソラフェニブは経口投与し、投与量は 60 mg/kg であり、週に6回、総計3週投与する。陰性対照群は等量の生理塩水を同時に投与する。投与終了後1週観察する。

[測定指標及び計算方法]

(1) 腫瘍体積 (tumor volume 、 TV)、

計算公式：

$$TV = 1/2 \times a \times b^2$$

a、bはそれぞれ長さ及び幅を示す。

(2) 相対腫瘍体積 (relative tumor volume 、 RTV)、

計算公式：

$$RTV = TV_t / TV_0。$$

TV_0 は籠を分けて投与する時 (即ち d_0) の腫瘍体積であり、 TV_t は毎回の測定時の腫瘍体積である。

(3) 相対腫瘍増殖率 T/C (%)、

30

40

50

計算公式：

$$T / C (\%) = \frac{T_{R T V}}{C_{R T V}} \times 100$$

$T_{R T V}$ ：治療群 R T V； $C_{R T V}$ ：陰性対照群 R T V。

試験結果は相対腫瘍増殖率 T / C (%) を抗腫瘍活性の評価指標とする。

[スクリーニング結果] 実験において化合物及び S o r a f e n i b 群は共に動物死亡の現象が発生せず、毒性が低い。

【 0 1 8 3 】

表 3 4 肺癌細胞 A 5 4 9 裸マウス移植腫瘍に対する化合物及び S o r a f e n i b の 10
相対腫瘍増殖率 T / C (%)

【表 3 7】

肺癌細胞A549裸マウス移植腫瘍に対する化合物1~10及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ヒト肺癌A549裸マウス移植腫瘍	38.7	35.3	37.2	12.3	11.6	15.9	39.3	30.5	38.7	30.1
肺癌細胞A549裸マウス移植腫瘍に対する化合物11~20及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ヒト肺癌A549裸マウス移植腫瘍	43.7	36.3	38.4	32.2	38.7	9.9	7.3	12.5	7.7	12.1
肺癌細胞A549裸マウス移植腫瘍に対する化合物21~30及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ヒト肺癌A549裸マウス移植腫瘍	13.7	15.3	17.1	15.6	39.4	33.1	36.3	13.6	14.7	13.1
肺癌細胞A549裸マウス移植腫瘍に対する化合物31~38及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	31	32	33	34	35	36	37	38	Sorafenib	
ヒト肺癌A549裸マウス移植腫瘍	38.7	35.3	37.5	22.3	23.6	37.9	38.3	36.5	41.8	
ヒト肺癌A549裸マウス移植腫瘍	化合物A'	化合物B'	化合物C'							
	43.2	40.4	36.6							

10

20

30

40

【0184】

10. 裸マウスヒト肝癌細胞bel-7402移植腫瘍モデルに対する試験化合物の腫瘍抑制率

【実験動物】 メスBALB/cA裸マウス、日齢35~40日、体重18~22g、各群の動物数は、陰性対照群12匹、薬剤投与群6匹である。

【試験方法】 成長期の腫瘍組織を取って、約1.5mm³に切断し、無菌条件下で、裸マウスの右側の腋部皮下に接種する。裸マウス移植腫瘍はノギスで移植腫瘍の直径を測定し、腫瘍が100~300mm³まで成長した後動物をランダムに群を分ける。腫瘍直径を測定する方法によって試験対象動物の抗腫瘍効能を動態に観察する。腫瘍直径の測定回

50

数は週に3回で、毎回の測定と同時にさらにマウスの重量を測る。化合物の投与量はそれぞれ60 mg / kgであり、週に6回、総計3週投与する。ソラフェニブは経口投与し、投与量は60 mg / kgであり、週に6回、総計3週投与する。陰性対照群は等量の生理塩水を同時に投与する。投与終了後1週観察する。

[測定指標及び計算方法]

(1) 腫瘍体積 (tumor volume、TV)、

計算公式：

$$TV = 1/2 \times a \times b^2$$

a、bはそれぞれ長さ及び幅を示す。

(2) 相対腫瘍体積 (relative tumor volume、RTV)、

計算公式：

$$RTV = TV_t / TV_0。$$

TV₀は籠を分けて投与する時(即ちd₀)の腫瘍体積であり、TV_tは毎回の測定時の腫瘍体積である。

(3) 相対腫瘍増殖率 T / C (%)、

計算公式は、

$$T / C (\%) = \frac{T_{RTV}}{C_{RTV}} \times 100$$

T_{RTV} : 治療群 RTV ; C_{RTV} : 陰性対照群 RTV。

試験結果は相対腫瘍増殖率 T / C (%) を抗腫瘍活性の評価指標とする。

[スクリーニング結果] 実験において化合物及び Sorafenib 群は共に動物死亡の現象が発生せず、毒性が低い。

【0185】

表35 肝癌 bel-7402 裸マウス移植腫瘍に対する化合物及び Sorafenib の相対腫瘍増殖率 T / C (%)

10

20

【表 3 8】

肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 1 ~ 1 0 及び S o r a f e n i b の 相対腫瘍増殖率 T / C (%)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ヒト肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍	33.7	35.4	30.1	15.3	15.7	19.5	34.2	30.6	36.8	28.1
肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 1 1 ~ 2 0 及び S o r a f e n i b の 相対腫瘍増殖率 T / C (%)										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ヒト肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍	23.7	31.6	29.8	36.1	33.6	14.9	12.5	12.7	16.3	17.2
肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 2 1 ~ 3 0 及び S o r a f e n i b の 相対腫瘍増殖率 T / C (%)										
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ヒト肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍	16.4	15.3	17.7	16.8	29.1	36.1	29.2	17.5	16.2	16.1
肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍に対する化合物 3 1 ~ 3 8 及び S o r a f e n i b の 相対腫瘍増殖率 T / C (%)										
	31	32	33	34	35	36	37	38	Sorafenib	
ヒト肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍	33.4	31.4	32.7	31.5	34.5	37.9	36.3	31.5	35.9	
	A'	B'	C'							
ヒト肝癌 b e l - 7 4 0 2 裸マウス移植腫瘍	37.2	30.4	32.6							

10

20

30

【 0 1 8 6 】

1 1 . 裸マウス腎癌細胞株 G C R - 1 移植腫瘍モデルに対する薬物の腫瘍抑制率

[実験動物] メス B A L B / c A 裸マウス、日齢 3 5 ~ 4 0 日、体重 1 8 ~ 2 2 g 、各群の動物数は、陰性対照群 1 2 匹、薬剤投与群 6 匹である。

[試験方法] 成長期の腫瘍組織を取って、約 1 . 5 m m ³ に切断し、無菌条件下で、裸マウスの右側の腋部皮下に接種する。裸マウス移植腫瘍はノギスで移植腫瘍の直径を測定し、腫瘍が 1 0 0 ~ 3 0 0 m m ³ まで成長した後動物をランダムに群を分ける。腫瘍直径を測定する方法によって試験対象動物の抗腫瘍効能を動態に観察する。腫瘍直径の測定回数は週に 3 回で、毎回の測定と同時にさらにマウスの重量を測る。薬物の投与量はそれぞれ 6 0 m g / k g であり、週に 6 回、総計 3 週投与する。ソラフェニブは経口投与し、投与量は 6 0 m g / k g であり、週に 6 回、総計 3 週投与する。陰性対照群は等量の生理塩水を同時に投与する。投与終了後 1 週観察する。

[測定指標及び計算方法]

40

50

(1) 腫瘍体積 (tumor volume、TV)、

計算公式：

$$TV = 1/2 \times a \times b^2$$

a、bはそれぞれ長さ及び幅を示す。

(2) 相対腫瘍体積 (relative tumor volume、RTV)、

計算公式：

$$RTV = TV_t / TV_0。$$

TV₀は籠を分けて投与する時(即ちd₀)の腫瘍体積であり、TV_tは毎回の測定時の腫瘍体積である。

(3) 相対腫瘍増殖率 T/C (%)、

計算公式は、

$$T/C(\%) = \frac{T_{RTV}}{C_{RTV}} \times 100$$

T_{RTV}：治療群 RTV；C_{RTV}：陰性対照群 RTV。

試験結果は相対腫瘍増殖率 T/C (%) を抗腫瘍活性の評価指標とする。

【スクリーニング結果】 実験において化合物及び Sorafenib 群は共に動物死亡の現象が発生せず、毒性が低い。

【0187】

表36 ヒト腎癌 GCR-1細胞裸マウス移植腫瘍に対する化合物及び Sorafenib の相対腫瘍増殖率 T/C (%)

10

20

【表 3 9】

肺癌細胞A549裸マウス移植腫瘍に対する化合物1~10及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ヒト腎癌 GCR- 1細胞裸 マウス移 植腫瘍	30.5	23.2	31.3	9.6	11.2	12.5	21.2	29.1	28.3	27.1
ヒト腎癌GCR-1細胞裸マウス移植腫瘍に対する化合物11~20及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
ヒト腎癌 GCR- 1細胞裸 マウス移 植腫瘍	32.1	20.5	28.3	31.1	22.5	9.9	11.1	12.3	13.2	13.1
ヒト腎癌GCR-1細胞裸マウス移植腫瘍に対する化合物21~30及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
ヒト腎癌 GCR- 1細胞裸 マウス移 植腫瘍	7.8	8.1	9.1	10.8	31.2	24.2	26.2	11.4	12.8	10.2
ヒト腎癌GCR-1細胞裸マウス移植腫瘍に対する化合物31~38及びSorafenibの相対腫瘍増殖率T/C (%)										
	31	32	33	34	35	36	37	38	Sorafenib	
ヒト腎癌 GCR- 1細胞裸 マウス移 植腫瘍	31.4	32.5	33.4	36.1	32.3	25.9	32.3	20.5	33.9	
	A'	B'	C'							
ヒト肝癌 bel- 7402 裸マウス 移植腫瘍	34.2	30.4	35.6							

10

20

30

40

【0188】

実験結果に基づいて分かるように、A環に特性の置換基を導入した後の化合物はその前の置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物と比べ、より強い抗腫瘍活性を有し、特に4# - 6#、16# - 18#、19# - 24#、28# - 30#化合物の抗腫瘍活性が強く、陽性対照Sorafenibよりも強く、肝腫瘍細胞の転移及び肝腫瘍新生血管の生成方面における効果は特に顕著であり、Sorafenibより明ら

50

かに強く、正常ヒト臍帯静脈内皮細胞に対する C C K 8 測定は、該類の一部の化合物は正常の人体細胞例えば内皮細胞に対する毒性が大きくなり、比較的 safety 信頼であるが、腫瘍新生血管の生成を抑制することによって抗腫瘍の活性を達することができることを発見した。体内裸マウス移植実験は、4 # - 6 #、16 # - 18 #、19 # - 24 #、28 # - 30 # 化合物はヒトの肝癌及び腎癌に対しても抑制作用を有し、且つ効果が S o r a f e n i b より強いが、肺癌に対する治療効果が非常に顕著であり、治療効果が陽性対照薬物 S o r a f e n i b を顕著に超えていることを証明し、これは 1 つの意外な収穫である。

【0189】

以上の結果は、A 環に特性の置換基を導入した化合物はその前に発見された A 環に置換基を有さないかまたはアミノカルボニルのみを有する化合物と比べ、より多くの優勢を持っており、該類の新化合物は腫瘍の治療においてより広大な展望を有することを示した。

10

【手続補正書】

【提出日】平成23年11月7日(2011.11.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

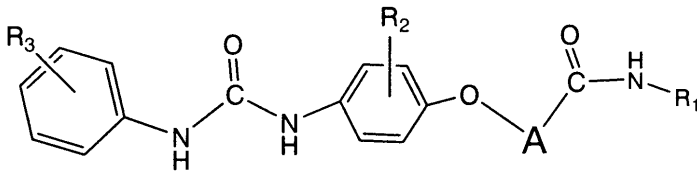
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

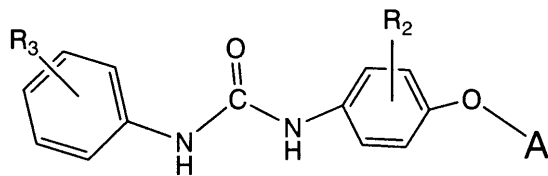
一般式 [1] または [2] に示される化合物またはその薬学的に許容される塩であって

【化1】



式 [1]

【化2】



式 [2]

A がモノ置換または多置換のキノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、前記置換基がハロゲン、C₁-5 アルキル基、C₁-5 ハロゲン化アルキル基、C₁-5 アルコキシ基、C₁-5 ハロゲン化アルコキシ基、C₁-5 アルキルアミノ、C₁-5 ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基であり、

R₁ が C₁-5 アルキル基であり、

R₂ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの 1 種または複数種から選ばれ、

R₃ が水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルキル基またはハロゲン化アルコキシ基のうちの 1 種または複数種から選ばれる、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

A がモノ置換または多置換のキノゾリン、ピロールまたはピリミジニルであり、前記置換基がハロゲン、C₁-5 アルキル基、C₁-5 ハロゲン化アルキル基、C₁-5 アルコ

キシ基、 C_{1-5} ハロゲン化アルコキシ基、 C_{1-5} アルキルアミノ、 C_{1-5} ハロゲン化アルキルアミノ、アミノ基またはニトロ基である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

Aがモノ置換または多置換のキナゾリンであり、前記置換基がハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} ハロゲン化アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基、 C_{1-5} ハロゲン化アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基である、請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R_1 がメチルまたはエチル、プロピル、イソプロピルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_2 が水素、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基または C_{1-5} ハロゲン化アルキル基のうちの1種または複数種から選ばれる、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R_2 がH、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチルまたはトリフルオロメチルのうちの1種または複数種から選ばれる、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R_3 が水素、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル基、 C_{1-5} アルコキシ基または C_{1-5} ハロゲン化アルキル基のうちの1種または複数種から選ばれる、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R_3 がH、Cl、Br、F、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ターシャリブチルまたはトリフルオロメチルのうちの1種または複数種から選ばれる、請求項7に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

前記塩は、

- a) 無機酸及び有機酸のアルカリ式塩と、
- b) 有機及び無機アルカリの酸性塩と、から選ばれ、

前記酸は塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、1-ナフタレンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、シュウ酸、琥珀酸、フマル酸、マレイン酸、安息香酸、サリチル酸、トルイル酸またはマンデル酸から選ばれ、

前記アルカリ式塩及び前記酸性塩における陽イオンは、アルカリ金属陽イオン、アルカリ土類金属陽イオン、アンモニウム陽イオン、脂肪基で置換されたアンモニウム陽イオンまたは芳香基で置換されたアンモニウム陽イオンから選ばれる、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

前記化合物は、

N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素、

N-(4-フルオリン-3-(トリフルオロメチル)フェニル基)-N'-(4-(2-(N-メチルアミノカルボニル)-4-(6-メトキシキノリニルオキシ))フェニル基)尿素、及び、

6 - メトキシキノリニルオキシ) フェニル基) 尿素と、
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる N' - (4 - (4 - (7 - フルオロキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素と、
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる N' - (4 - (5 - (4 - メトキシピリミジンオキシ)) フェニル基) 尿素と、
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - アミノ基 - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - アミノ基 - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (7 - アミノ基 - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる N' - (4 - (4 - (7 - アミノ基 - イソキノリンオキシ)) フェニル基) 尿素と、
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - フルオリン - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - ブロム - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる N' - (4 - (4 - (2 - メチル - ピロールオキシ)) フェニル基) 尿素と、
 N - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニル) - N' - (4 - (4 - (6 - メトキシ基 - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (6 - メトキシ基 - 7 - フルオリン - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N' - (2 - メチル - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ基 - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N' - (2 - メトキシ基 - 4 - (2 - (N - エチルアミノカルボニル) - 4 - (7 - ニトロ基 - キノリニルオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる置換キノリン誘導体と、
 N - (4 - クロロ - 3 - エチルフェニル) - N' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - エチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル基) - N' - (4 - (4 - (6 - メチル - 7 - フルオリン - キナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、
 N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N' - (2 - フルオリン - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素、及び、
 N - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル) - N' - (2 - トリフルオロメチル - 4 - (2 - (N - プロピルアミノカルボニル) - 4 - (7 - トリフルオロメチルキナゾリンオキシ)) フェニル基) 尿素から選ばれる置換キナゾリン誘導体と、から選ばれる、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、腫瘍または白血病を治療するための医薬組成物。

【 国际調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2010/072417
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
See 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,A61K,A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN: acardite, quinoline, isoquinoline, quinazoline, pyrrole, pyrimidine, tumors, kinase, leukemia		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN1344254A(KIRIN BREWERY), 10.Apr.2002(10.04.2002), see examples 14,19,22,24-26,30-32,36-37,39-43,46,49,61,72-75,85-86,94-96,101, 104-106,115.	1-11
X	CN1478078A(EISAI CO., LTD., JAPAN), 25.Feb.2004(25.02.2004), see preparation example 574-2, examples 60,264,268,476,538,551,553,557-558	1-11
X	CN1656073A(NOVARTIS AG), 17.Aug. 2005(17.08.2005), see examples 21, 56-57,59-67,72,76-78,80-82,84, 88(a-c,i-k), 91(d), 97-99, 100(a-b,d,f-g), 111-121, 140,144,148-151, 153(o-r,u), 156	1-11
X	EP0860433A1(KIRIN BEER KABASHIKI KAISHA), 26.Aug. 1998 (26.08.1998), see compounds 43-45,47,51-60,165-167,188,198,223,225-227, 229-230,234-237, 241-243,254-268,271-273,277,99-103,107-116,131 in table 1.	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "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 26. Jul. 2010(26.07.2010)	Date of mailing of the international search report 19 Aug. 2010 (19.08.2010)	
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 HUANG Chaofeng Telephone No. (86-10)62084370	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/072417

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN101372475A(NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY), 25.Feb.2009 (25.02.2009), see full document, especially claims 1-7.	1-11
PX	CN101671301A(JIANGSU PROVINCIAL INSTITUTE OF MATERIA MEDICA CO., LTD.), 17.Mar. 2010(17.03.2010), the whole document, especially claims 1-11	1-11
PX	Bong Soo Nam et al, Aminoquinoline derivatives with antiproliferative a melanoma cell line ctivity against, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, vol. 19, No. 13, page 3517-3520, compound 1a in table 1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/072417

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
CN1344254A	10.04.2002	WO0043366A	27.07.2000		
		CA2361057A	27.07.2000		
		AU3074800A	07.08.2000		
		NO20012617A	14.09.2001		
		BR0007656A	30.10.2001		
		EP1153920A	14.11.2001		
		TR200102090T	21.01.2002		
		PL349036A	01.07.2002		
		HU0105133A	29.07.2002		
		NZ513006A	31.10.2003		
		AT253051T	15.11.2003		
		AU771504B	35.03.2004		
		JP3519368B2	12.04.2004		
		ES2208261T	16.06.2004		
		DE60006216T	15.07.2004		
		US6797823B1	28.09.2004		
		TW229667B	21.03.2005		
		HK1043792A	30.06.2005		
		CN1478078A	25.02.2004	WO0232872A	25.04.2002
				CA2426461A	25.04.2002
AU9598601A	29.04.2002				
NO20031731A	19.06.2002				
NO20074657A	19.06.2003				
MXPA03003362A	01.08.2003				
HU0302603A	28.11.2003				
US2004053908A	18.03.2004				
EP1415987A	06.05.2004				
EP1506962A	16.02.2005				
NZ525324A	24.03.2005				
JP2005272474A	06.10.2005				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/072417

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		JP3712393B2	02.11.2005
		KR20050108426A	16.11.2005
		AT355275T	15.03.2006
		US2006160832A	20.07.2006
		AU2001295986B	17.08.2006
		EP1777218A1	25.04.2007
		PT1415987E	31.05.2007
		DK1415987T	02.07.2007
		CN101024627A	29.08.2007
		ES2282299T	16.10.2007
		DE60126997T	25.10.2007
		AT399766T	15.07.2008
		AT419239T	15.01.2009
		ES2318649T	01.05.2009
		JP2009215313A	24.09.2009
CN1656073A	17.08.2005	WO03099771A	04.12.2003
		CA2484288A	04.12.2003
		AU2003242591A	12.12.2003
		NO20045521A	17.12.2004
		BR0311313A	15.02.2005
		EP1511730A	09.03.2005
		MXPA04011789A	31.03.2005
		PL372426A	25.07.2005
		JP2005527622T	15.09.2005
		US2006128734A	15.06.2006
		NZ536781A	21.12.2007
		AT417037T	15.12.2008
		PT1511730E	18.02.2009
		ES2318158T	01.05.2009
EP0860433A	26.08.1998	WO9717329A	15.05.1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2010/072417

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU7340096A	29.05.1997
		US6143764A	07.11.2000
		TW483891B	21.04.2002
		JP4009681B2	21.11.2007
CN101372475A	25.02.2009	None	
CN101671301A	17.03.2010	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/072417

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/48(2006.01)i
C07D 239/90(2006.01)n
C07D 239/52(2006.01)n
C07D 217/26(2006.01)n
C07D 207/36(2006.01)n
C07D 215/22(2006.01)n
C07D 217/24(2006.01)n
A61K 31/47(2006.01)n
A61K 31/517(2006.01)n
A61K 31/505(2006.01)n
A61K 31/472(2006.01)n
A61K 31/40(2006.01)n
A61P 35/00(2006.01)n
A61P 35/02(2006.01)n

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2010/072417
A. 主题的分类		
参见附加页		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
IPC: C07D,A61K,A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
CPRS; CNKI; WPI; EPODOC; STN; 二苯脲, 唑啉, 异唑啉, 唑啉, 吡咯, 嘧啶, Raf, 激酶, 肿瘤, 白血病, acardite, quinoline, isoquinoline, quinazoline, pyrrole, pyrimidine, tumors, kinase, leukemia		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN1344254A(麒麟麦酒株式会社), 10.04 月 2002(10.04.2002), 参见实施例 14,19,22,24-26,30-32,36-37,39-43,46,49,61,72-75,85-86,94-96,101,104-106,115.	1-11
X	CN1478078A(卫材株式会社), 25.02 月 2004(25.02.2004), 参见制备例 574-2, 实施例 60,264,268,476,538,551,553,557-558.	1-11
X	CN1656073A(诺瓦提斯公司), 17.08 月 2005(17.08.2005), 参见实施例 21, 56-57,59-67,72,76-78,80-82,84, 88(a-c,i-k), 91(d), 97-99, 100(a-b,d,f-g), 111-121, 140,144,148-151, 153(o-r,u), 156.	1-11
X	EP0860433A1(KIRIN BEER KABASHIKI KAISHA), 26.08 月 1998 (26.08.1998), 参见表 1 化合物 43-45,47,51-60,165-167,188,198,223,225-227, 229-230,234-237,241-243,254-268,271-273,277,99-103,107-116,131.	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件		“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
国际检索实际完成的日期 26.07 月 2010(26.07.2010)		国际检索报告邮寄日期 19.8 月 2010 (19.08.2010)
ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451		授权官员 黄超峰 电话号码: (86-10) 62084370

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2010/072417

C(续). 相关文件		
类 型	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN101372475A(南京工业大学), 25.02 月 2009(25.02.2009), 全文, 特别是权利要求 1-7	1-11
PX	CN101671301A(江苏省药物研究所有限公司), 17.03 月 2010(17.03.2010), 全文, 特别是权利要求 1-11	1-11
PX	Bong Soo Nam 等, Aminoquinoline derivatives with antiproliferative activity against melanoma cell line, <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 2009 年, 第 19 卷, 第 13 期, 第 3517-3520 页, 表 1 化合物 1a	1-11

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2010/072417			
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期		
CN1344254A	10.04.2002	WO0043366A	27.07.2000		
		CA2361057A	27.07.2000		
		AU3074800A	07.08.2000		
		NO20012617A	14.09.2001		
		BR0007656A	30.10.2001		
		EP1153920A	14.11.2001		
		TR200102090T	21.01.2002		
		PL349036A	01.07.2002		
		HU0105133A	29.07.2002		
		NZ513006A	31.10.2003		
		AT253051T	15.11.2003		
		AU771504B	35.03.2004		
		JP3519368B2	12.04.2004		
		ES2208261T	16.06.2004		
		DE60006216T	15.07.2004		
		US6797823B1	28.09.2004		
		TW229667B	21.03.2005		
		HK1043792A	30.06.2005		
		CN1478078A	25.02.2004	WO0232872A	25.04.2002
				CA2426461A	25.04.2002
AU9598601A	29.04.2002				
NO20031731A	19.06.2002				
NO20074657A	19.06.2003				
MXPA03003362A	01.08.2003				
HU0302603A	28.11.2003				
US2004053908A	18.03.2004				
EP1415987A	06.05.2004				
EP1506962A	16.02.2005				
NZ525324A	24.03.2005				
JP2005272474A	06.10.2005				
JP3712393B2	02.11.2005				
KR20050108426A	16.11.2005				
AT355275T	15.03.2006				
US2006160832A	20.07.2006				
AU2001295986B	17.08.2006				
EP1777218A1	25.04.2007				
PT1415987E	31.05.2007				
DK1415987T	02.07.2007				

国际检索报告 关于同族专利的信息		国际申请号 PCT/CN2010/072417	
检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1656073A	17.08.2005	CN101024627A	29.08.2007
		ES2282299T	16.10.2007
		DE60126997T	25.10.2007
		AT399766T	15.07.2008
		AT419239T	15.01.2009
		ES2318649T	01.05.2009
		JP2009215313A	24.09.2009
		WO03099771A	04.12.2003
		CA2484288A	04.12.2003
		AU2003242591A	12.12.2003
		NO20045521A	17.12.2004
		BR0311313A	15.02.2005
		EP1511730A	09.03.2005
		MXPA04011789A	31.03.2005
		PL372426A	25.07.2005
		JP2005527622T	15.09.2005
		US2006128734A	15.06.2006
EP0860433A	26.08.1998	NZ536781A	21.12.2007
		AT417037T	15.12.2008
		PT1511730E	18.02.2009
		ES2318158T	01.05.2009
		WO9717329A	15.05.1997
		AU7340096A	29.05.1997
		US6143764A	07.11.2000
CN101372475A	25.02.2009	TW483891B	21.04.2002
		JP4009681B2	21.11.2007
CN101671301A	17.03.2010	无	
		无	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2010/072417

主题的分类

C07D 215/48(2006.01)i
C07D 239/90(2006.01)n
C07D 239/52(2006.01)n
C07D 217/26(2006.01)n
C07D 207/36(2006.01)n
C07D 215/22(2006.01)n
C07D 217/24(2006.01)n
A61K 31/47(2006.01)n
A61K 31/517(2006.01)n
A61K 31/505(2006.01)n
A61K 31/472(2006.01)n
A61K 31/40(2006.01)n
A61P 35/00(2006.01)n
A61P 35/02(2006.01)n

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 239/557 (2006.01)	C 0 7 D 239/54	A
A 6 1 K 31/505 (2006.01)	A 6 1 K 31/505	
C 0 7 D 217/26 (2006.01)	C 0 7 D 217/26	
A 6 1 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 215/22 (2006.01)	C 0 7 D 215/22	
C 0 7 D 239/88 (2006.01)	C 0 7 D 239/88	
C 0 7 D 239/54 (2006.01)	C 0 7 D 239/54	Z
C 0 7 D 217/24 (2006.01)	C 0 7 D 217/24	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), 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, S E, 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, 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, I L, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(71) 出願人 511269819

南京 綠 叶 思 科 藥 業 有 限 公 司

NANJING LUYESIKE PHARMACEUTICAL CO., LTD.

中華人民共和國 2 1 0 0 6 1 江 蘇 省 南 京 市 南 京 高 新 技 術 產 業 開 發 區 高 新 路 3 0 号

No. 30 Gaoxin Road, Nanjing New & High Technology Industry Development Zone Nanjing, Jiangsu 210061 CHINA

(74) 代理人 100105050

弁 理 士 鷺 田 公 一

(72) 発明者 張 愛 華

中華人民共和國 2 1 0 0 0 9 江 蘇 省 南 京 市 馬 家 街 2 6 号

(72) 発明者 袁 勝 涛

中華人民共和國 2 1 0 0 0 9 江 蘇 省 南 京 市 馬 家 街 2 6 号

(72) 発明者 程 光

中華人民共和國 2 1 0 0 6 1 江 蘇 省 南 京 市 南 京 高 新 技 術 產 業 開 發 區 高 新 路 3 0 号

(72) 発明者 沈 義 鵬

中華人民共和國 2 1 0 0 0 9 江 蘇 省 南 京 市 馬 家 街 2 6 号

(72) 発明者 紀 安 成

中華人民共和國 2 1 0 0 0 9 江 蘇 省 南 京 市 馬 家 街 2 6 号

F ターム(参考) 4C031 EA17 MA01

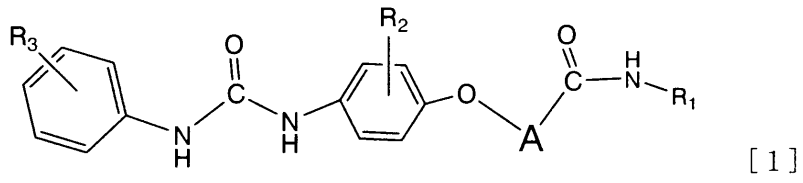
4C034 AM20 AN10

4C069 AC07 BA01 BC05 BD05

4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC28 BC29 BC30 BC42 BC46 MA01

MA04 NA14 ZB26 ZB27

【要約の続き】



【化2】

