

(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2016-516074
(P2016-516074A)

(43) 公表日 平成28年6月2日(2016.6.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07H 17/02 (2006.01)	C O 7 H 17/02	4 C O 3 1
C07D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22 C S P	4 C O 5 7
C07D 215/60 (2006.01)	C O 7 D 215/60	4 C O 8 6
C07H 15/203 (2006.01)	C O 7 H 15/203	4 C 2 0 6
A61K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-503412 (P2016-503412)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月17日 (2014. 3. 17)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月7日 (2015. 10. 7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/030524
 (87) 国際公開番号 W02014/145715
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 (31) 優先権主張番号 61/792, 413
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

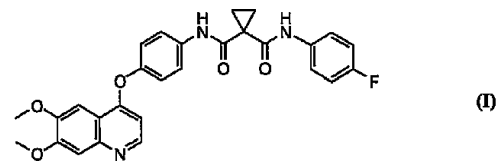
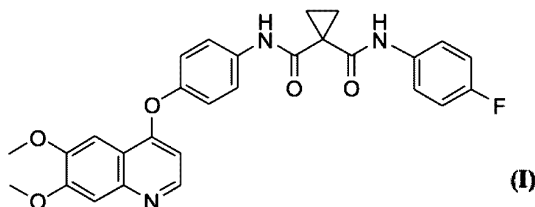
(71) 出願人 506024489
 エグゼリクシス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, イ
 ースト グランド アベニュー 210
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 アフタブ, ダナ ティー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 949
 03, サン ラファエル, タマラック
 ドライブ 736

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N- (4- { [6, 7-ピス (メンチルオキシ) キノリン-4-イル] オキシ} フェニル) -N
 ' - (4-フルオロフェニル) サイクロプロペイン-1, 1-ジカルボキシアミドのメタボライ

(57) 【要約】

本発明は、カボザンチニブのメタボライト (I)、及び
 それの使用に関する。



一つの態様における本発明は、カボザンチニブのメタボ
 ライト、特にヒト・メタボライトに関する。カボザンチ
 ニブのヒト・メタボライトは、本文に説明するものをも
 含んで、投与及び監視に関する臨床プロトコルに従って
 カボザンチニブを摂取または投与した後のヒト対象者の
 体内で形成されたカボザンチニブのメタボライトを含む
 。いくつかのメタボライトは、代謝に関わるチトクロム
 P 4 5 0 及び U G T 酵素を含んで、異なる遺伝子構成
 と種々の酵素の存在及び活性を反映するため、特定の個

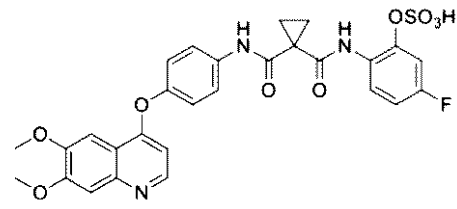
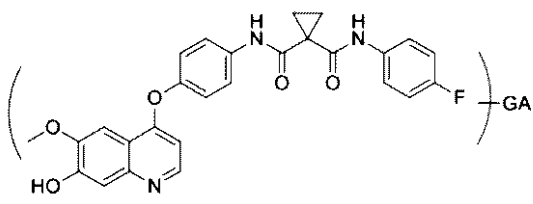
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

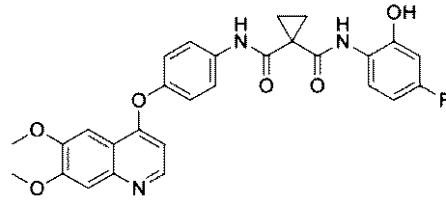
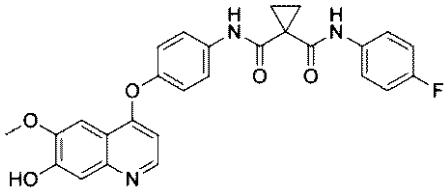
カボザンチニブの単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 2】

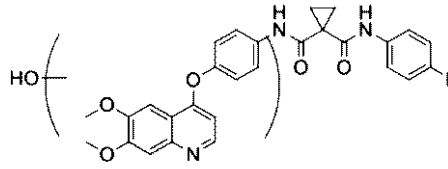
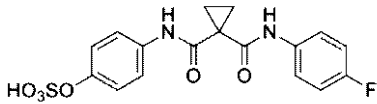
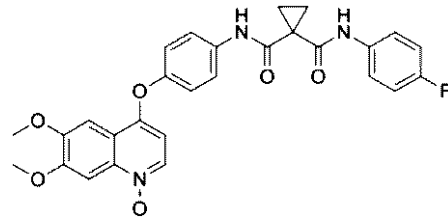
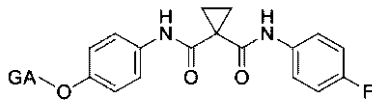
【化 5 2 - 1】



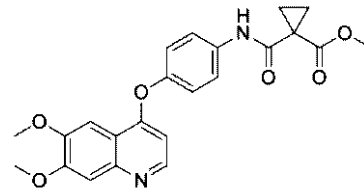
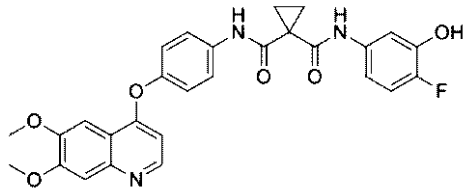
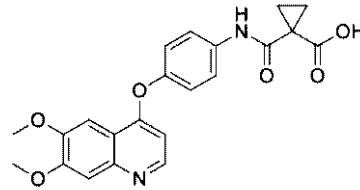
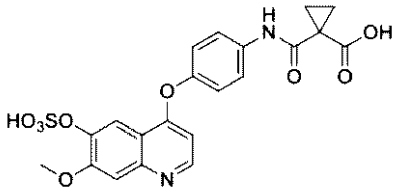
10



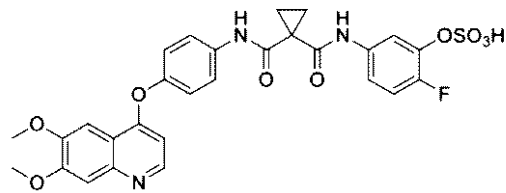
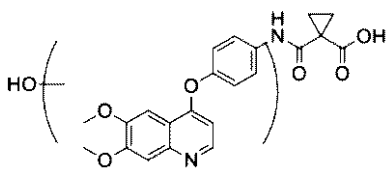
20



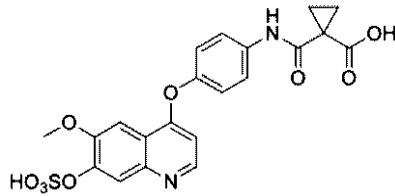
30



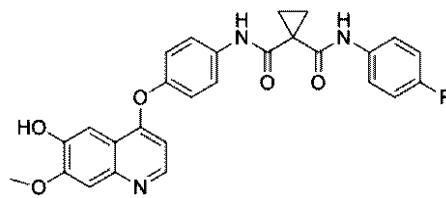
40



【化 5 2 - 2】



及び

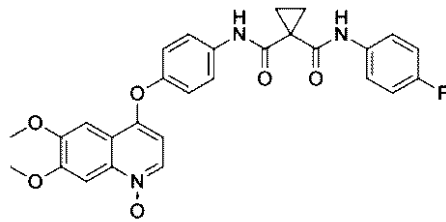
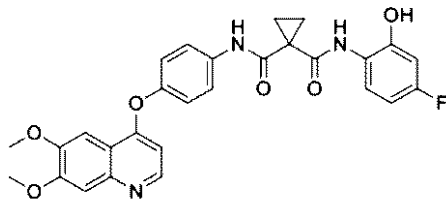
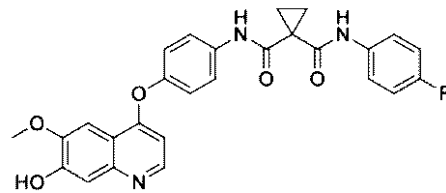
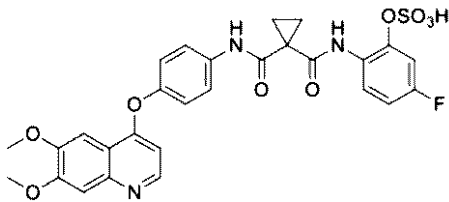


から選択された化合物であって、前記化合物内の G A がグルクロン酸部分である、請求項 1 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

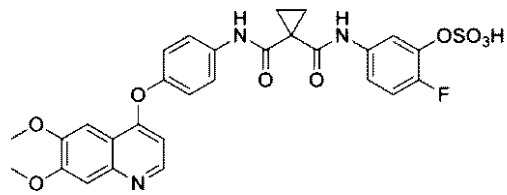
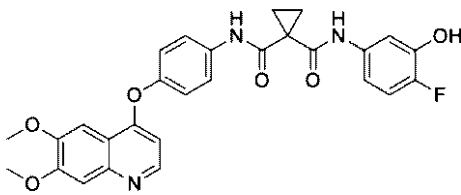
10

【請求項 3】

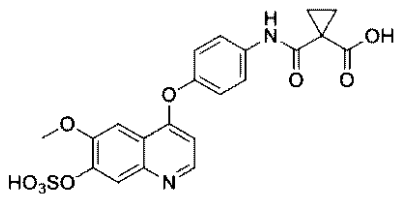
【化 5 3】



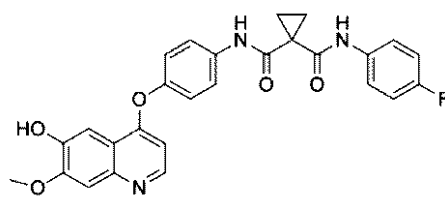
20



30



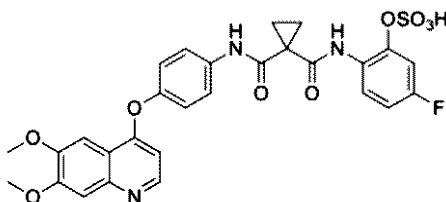
及び



から選択される、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 4】

【化 5 4】

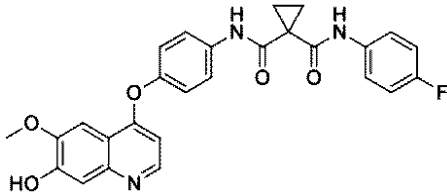


40

である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 5】

【化 5 5】

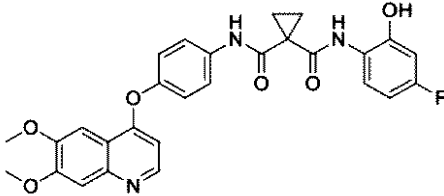


である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 6】

10

【化 5 6】

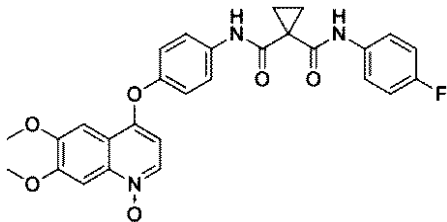


である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 7】

20

【化 5 7】

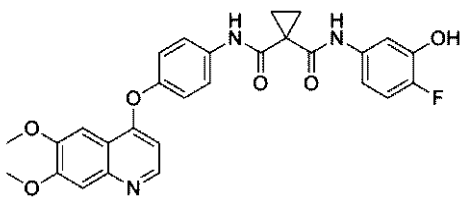


である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 8】

30

【化 5 8】

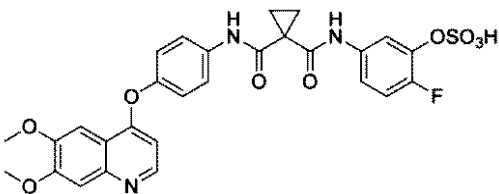


である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 9】

40

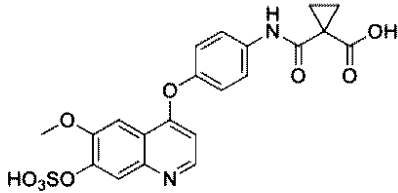
【化 5 9】



である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 10】

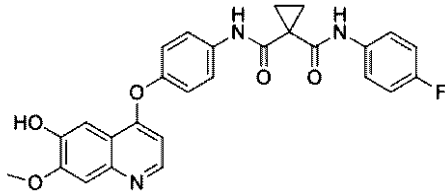
【化 6 0】



である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

【化 6 1】



10

である、請求項 2 の単離メタボライト、または、その医薬的に許容可能な塩。

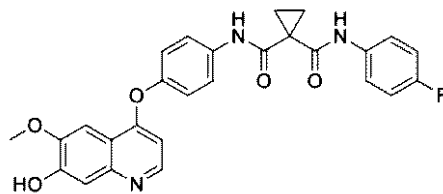
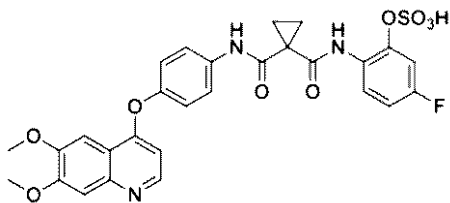
【請求項 1 2】

無統制な、異常な、及び/または不必要な細胞活性に関連する病気あるいは疾患を治療する、疾患の治療方法であって、請求項 1 から 1 1 の化合物またはその医薬的に許容可能な塩を、それを必要とする哺乳動物へ、治療的に有効な量で投与することからなる、前記方法。

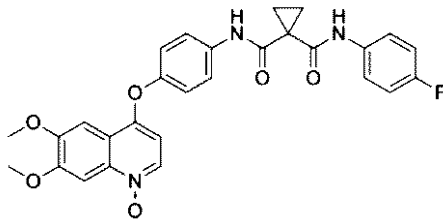
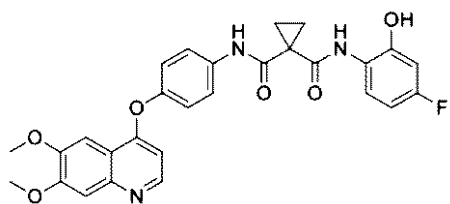
20

【請求項 1 3】

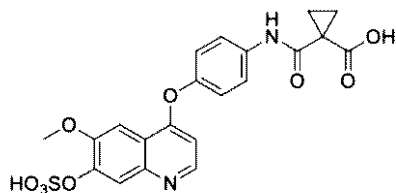
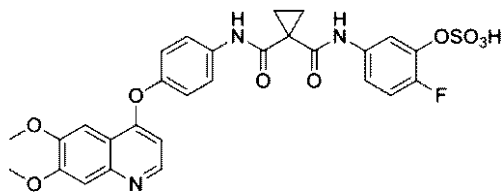
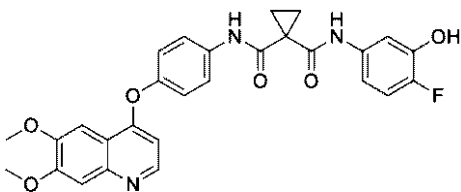
【化 6 2】



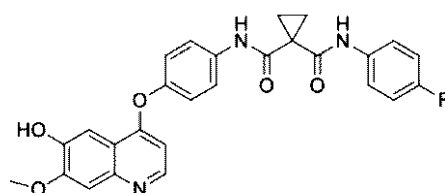
30



40



及び



または、それらの医薬的に許容可能な塩と、少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体からなる、医薬組成物。

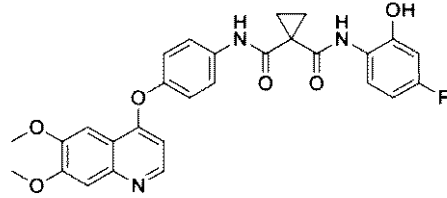
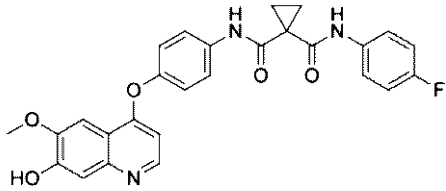
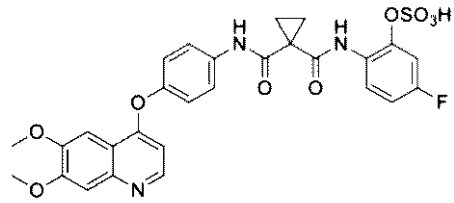
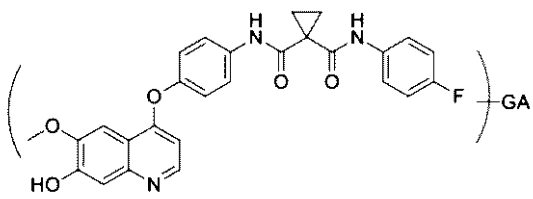
50

【請求項 1 4】

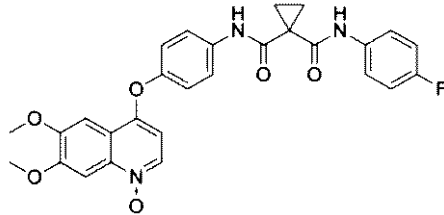
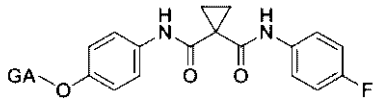
経口投与に適切な、請求項 1 3 の組成物。

【請求項 1 5】

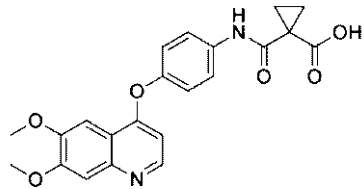
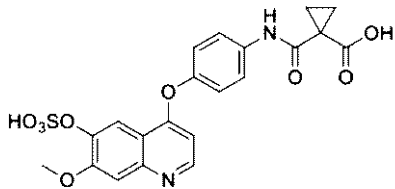
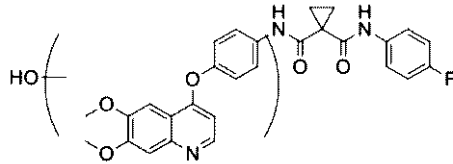
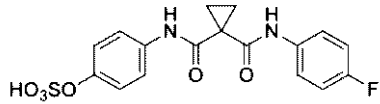
【化 6 3 - 1】



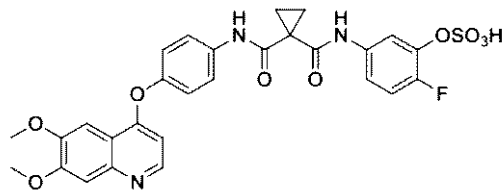
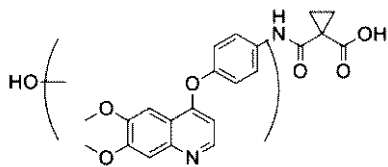
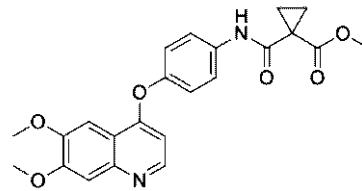
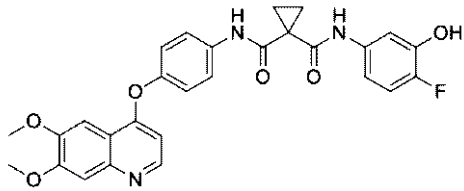
10



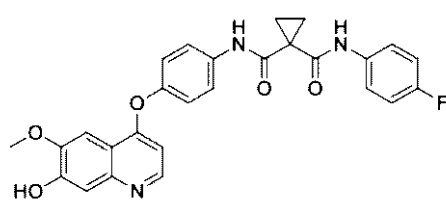
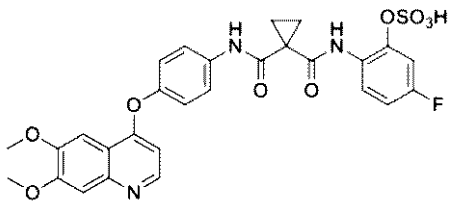
20



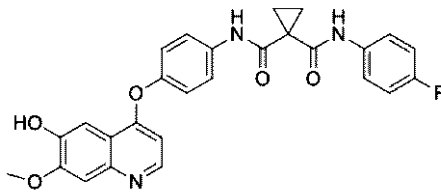
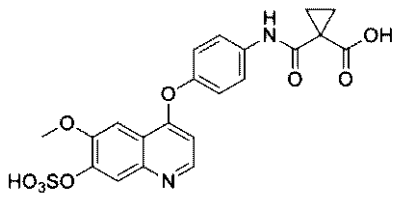
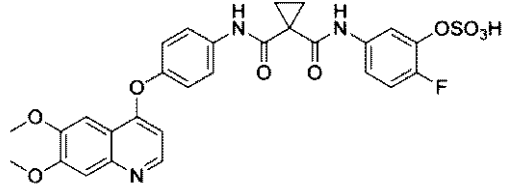
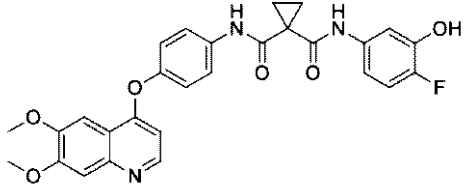
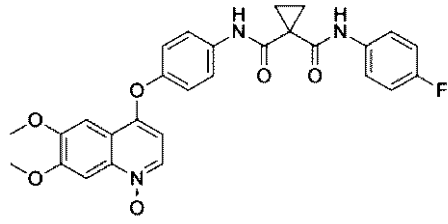
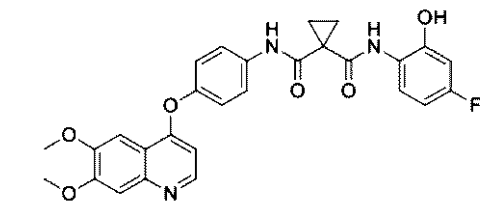
30



40



【化 6 3 - 2】



及び

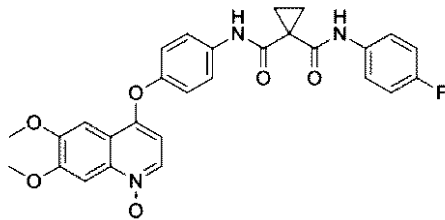
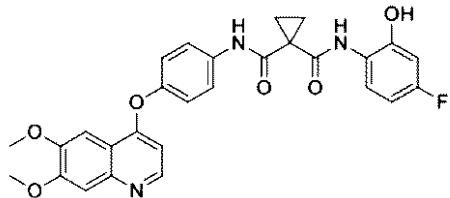
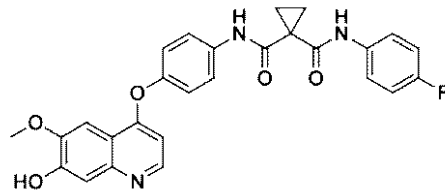
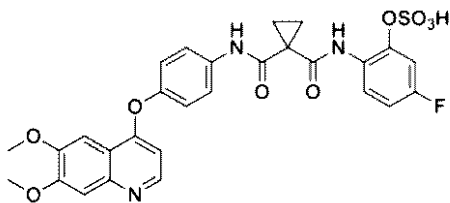
10

20

から選択される化合物であって、前記化合物内の G A がグルクロン酸部分である前記化合物、または、その医薬的に許容可能な塩。

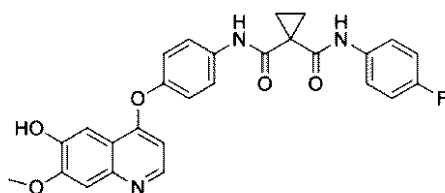
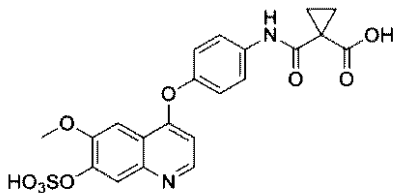
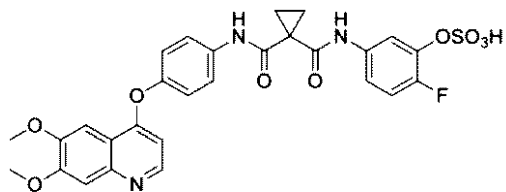
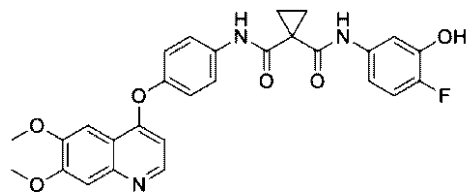
【請求項 1 6】

【化 6 4】



30

40



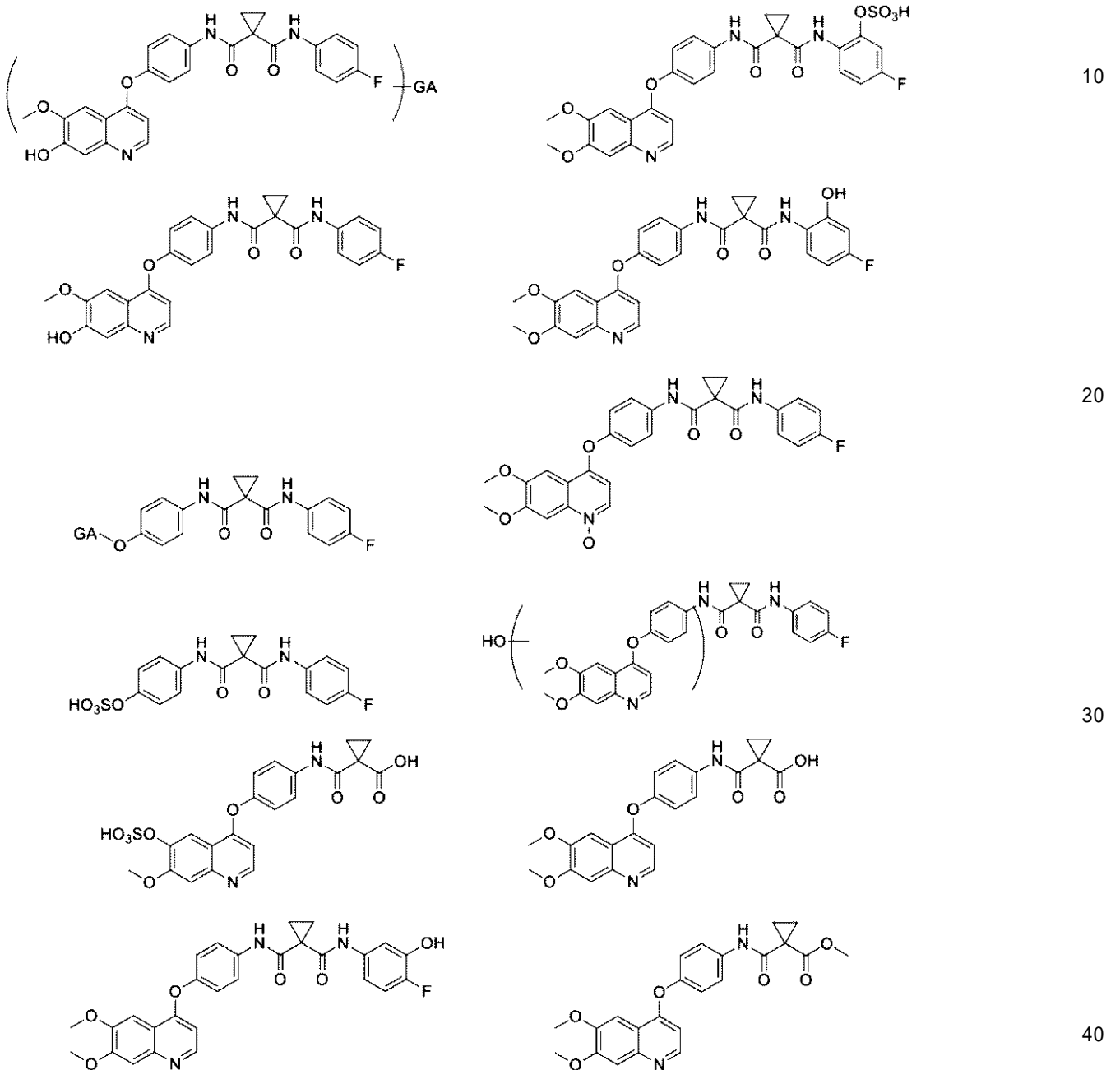
及び

から選択される、請求項 1 5 の化合物、または、その医薬的に許容可能な塩。

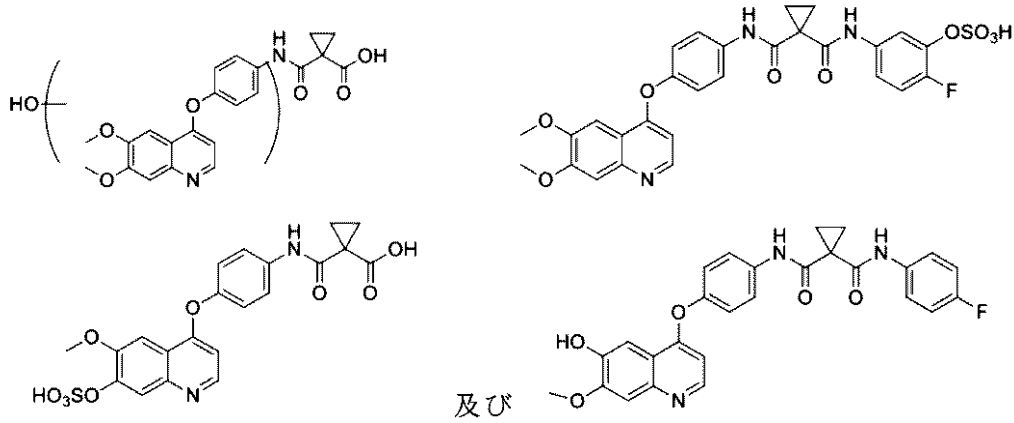
【請求項 1 7】

50

カボザンチニブのメタボライトの識別方法であって、
 カボザンチニブを哺乳動物へ投与すること、
 哺乳動物における前記哺乳動物の組織または体液内の N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メン
 チルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N ' - (4 - フルオロフェニル)
) サイクロプロペイン - 1 , 1 - ジカルボキシアミドのメタボライトのレベルまたは濃度
 を検出あるいは測定することからなり、前記メタボライトが、
 【化 6 5 - 1】



【化 6 5 - 2】



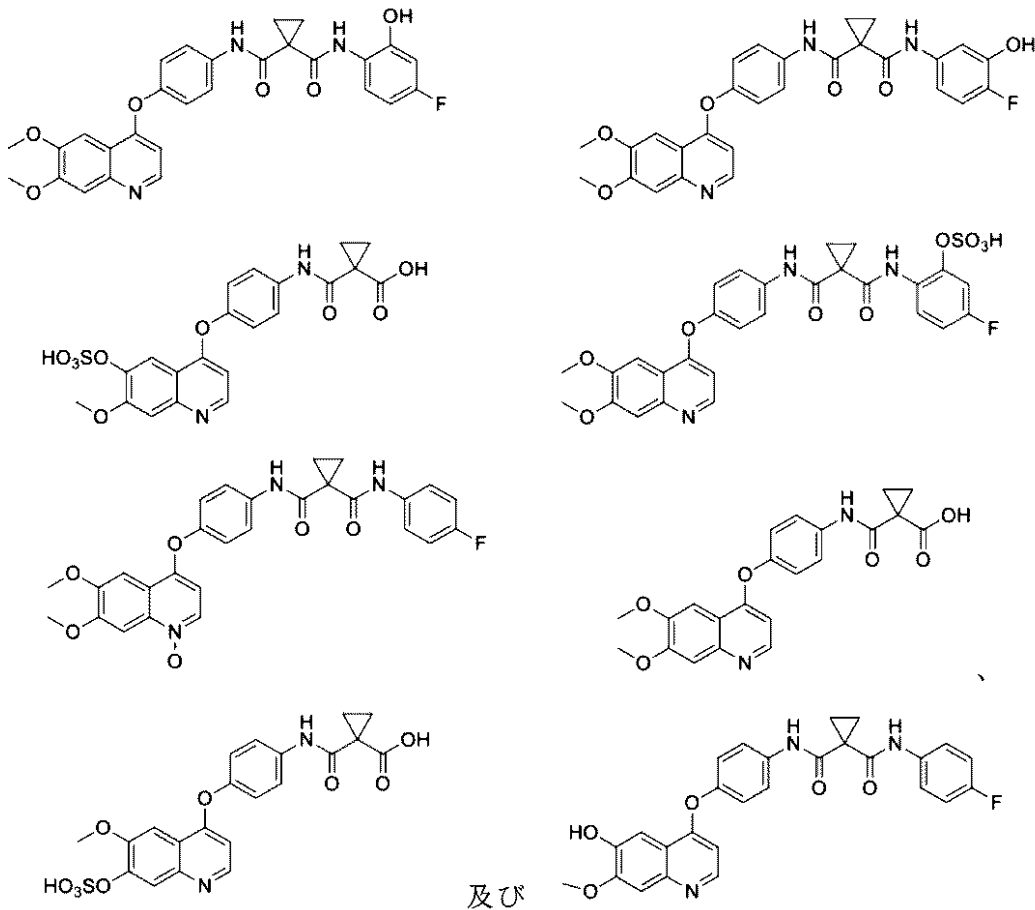
10

からなるグループから選択され、これら化合物内の G A がグルクロン酸部分である、前記識別方法。

【請求項 1 8】

前記メタボライトが、

【化 6 6】



20

30

40

から選択される、請求項 1 7 の方法。

【請求項 1 9】

前記体液が、血漿、胆汁、尿及び糞便からなるグループから選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権の主張

50

本出願は、2013年3月15日に出願された米国特許出願番号第61/792,413号の優先権を主張する。上記出願の全内容は、本文に援用される。

本開示は、N-(4-{[6,7-ビス(メンチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)サイクロプロペイン-1,1-ジカルボキシアミド、c-Met阻害剤のメタボライトに関する。

【背景技術】

【0002】

伝統的に、癌の治療の劇的な向上は、新規メカニズムで作用する治療薬の識別に関連している。癌治療に活用可能な一つのメカニズムは、プロテインキナーゼ活性の調整である。その理由は、プロテインキナーゼ活性化を介しての信号伝達が、腫瘍細胞の特徴の多くの原因となっているからである。プロテインキナーゼ信号伝達は、例えば、甲状腺、胃、頭頸部、肺、胸、前立腺及び結腸直腸における癌だけでなく、脳腫瘍細胞の成長及び増殖においても特異的な関連がある。

10

【0003】

プロテインキナーゼは、レセプター型または非レセプター型に分類できる。レセプター型チロシンキナーゼは、多様な生物活性を有する多数の膜横断レセプターからなる。レセプター型チロシンキナーゼに関する詳細な議論については、P l o w m a n e t a l . , D N & P 7 (6) : 3 3 4 - 3 3 9 , 1 9 9 4 を参照。プロテインキナーゼと、それらのリガンドが、種々の細胞活性で重要な役割を演ずるので、プロテインキナーゼ酵素活性に関する規制排除は、細胞特性の改変、例えば癌に関連する無秩序な細胞増殖などにつながる可能性がある。腫瘍学的徴候に加えて、改変キナーゼ・シグナリングは、例えば、免疫学的疾患、心血管疾患、炎症性疾患及び変性疾患を含む数多くの他の病理学的疾患に関係している。したがって、プロテインキナーゼは、小型分子薬剤を発見するための魅力的なターゲットである。特に抗血管新生及び増殖抑制作用に関する小型分子調整のための魅力的なターゲットとしては、レセプター型チロシンキナーゼ R e t 、 c - M e t 及び V E G F R 2 がある。

20

【0004】

キナーゼ c - M e t は、M e t 、 R o n 及び S e a を含むヘテロ二量体レセプター・チロシンキナーゼ (R T K) のサブファミリーの原型メンバーである。c - M e t のための内在性リガンドは、血管新生の強力な誘発因子の、肝細胞増殖因子 (H G F) である。c - M e t への H G F の結合は、自己リン酸化を介するレセプターの活性化を誘発し、レセプター依存性シグナリングの増加に至るため、細胞の増殖及び侵入を促進する。抗 H G F 抗体または H G F 拮抗剤は、生体内における腫瘍転移を阻止することが示されている (M a u l i k e t a l , C y t o k i n e & G r o w t h F a c t o r R e v i e w s , 2 0 0 2 , 1 3 , 4 1 - 5 9 (サイトカイン及び成長因子のレビュー) を参照) 。 c - M e t 、 V E G F R 2 及び / または R e t の過剰発現は、多種多様な腫瘍タイプ、例えば、胸部、大腸、腎臓、肺、扁平細胞骨髄性白血病、血管腫、黒色腫及び (グリア芽細胞腫、巨細胞グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、オリゴデンドログリア構成要素を有するグリア芽細胞腫を含む) 星状細胞腫瘍で示されている。R e t タンパク質は、チロシンキナーゼ活性のある膜横断レセプターである。R e t は、甲状腺髄様癌のほとんどの家族性形態において突然変異する。これらの変異は、R e t のキナーゼ機能を活性化し、それを発癌性形態へ変換する。

30

40

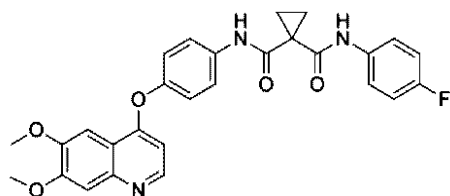
【0005】

したがって、上記説明の R e t 、 c - M e t 及び V E G F R 2 を特に含むキナーゼの信号伝達を特に阻止、規制及び / または調整する小型分子化合物が、異常な細胞増殖及び血管新生に関連する病状を治療あるいは予防するための手段として、特に望ましい。そのような小型分子の一つが、X L 1 8 4 であり、N-(4-{[6,7-ビス(メンチルオキシ)キノリン-4-イル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)サイクロプロペイン-1,1-ジカルボキシアミドとして、また、名称カボザンチニブ (C O M E T R I Q (商標)) などで知られている。これは、カボザンチニブのL-リンゴ酸塩で

50

ある。カボザンチニブは、次の化学構造を持つ。

【化 1】



カボザンチニブは、2012年11月に米国で、進行性転移性甲状腺髄様癌の治療のための認可を受けた。カボザンチニブの他の臨床試験が進行中である。

WO2005/030140は、カボザンチニブの合成（実施例48）を説明し、また、キナーゼの信号伝達を阻止、規制及び/または調整するこの分子の治療活性を開示する（アッセイ、表4、エントリ289）。実施例48は、WO2005/030140の段落[0353]に記載されている。

現在も、カボザンチニブに類似する活性プロフィールを示す化合物を識別する必要はある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2005/030140号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994

【非特許文献2】Maulik et al., Cytokine & Growth Factor Reviews, 2002, 13, 41-59

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

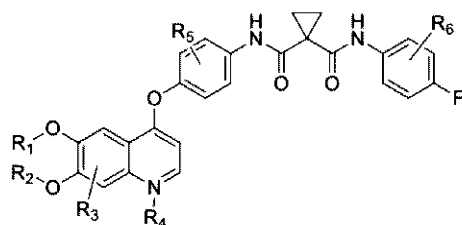
【0008】

本発明は、これらのニーズ及び他のニーズを満たすための、カボザンチニブのメタボライトに関する。

【0009】

この態様の一つの実施形態におけるメタボライトは、式Iaの化合物であり、

【化 2】



I a

次の特質の一つ以上を持つ。

a) R₁ または R₂ の一方が、H、SO₃H またはグルクロン酸部分であり、他方がMeである。

b) R₃ は、OH または OSO₃H である。

c) R₄ は、R₄ が O⁻ である場合に N が N⁺ であるという条件で、O⁻ である。

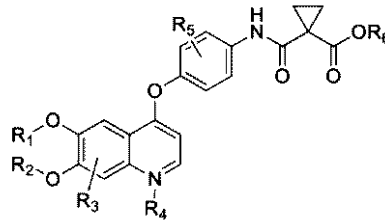
d) R₅ は、OH または OSO₃H である。

e) R₆ は、OH または OSO₃H である。

【0010】

この態様のもう一つの実施形態におけるメタボライトは、式 I b の化合物である。

【化3】



I b

10

式中、

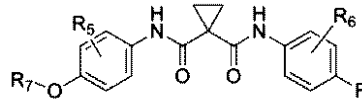
- a) R_1 または R_2 は Me である。あるいは、 R_1 または R_2 の一方が H、 SO_3H あるいはグルクロン酸部分であり、他方が Me である。
- b) R_3 は、H、OH または OSO_3H である。
- c) R_4 は、 R_4 が O^- である場合に N が N^+ であるという条件で、不在であるか、あるいは O^- である。
- d) R_6 は、H または Me である。

【0011】

この態様のもう一つの実施形態におけるメタボライトは、式 I c の化合物である。

20

【化4】



I c

式中、

- a) R_5 は、OH または OSO_3H である。
- b) R_6 は、OH または OSO_3H である。及び
- c) R_7 は、H、 SO_3H またはグルクロン酸部分である。

30

【0012】

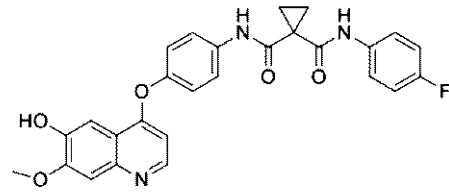
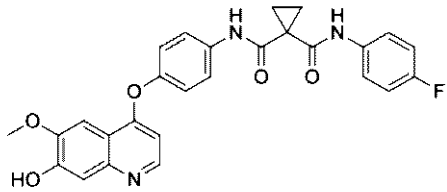
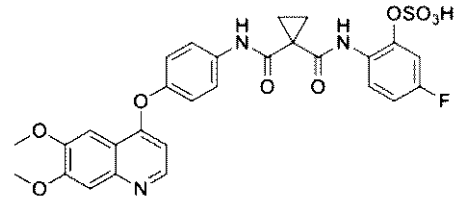
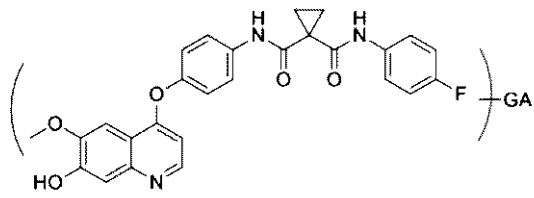
一つの態様において、本発明は、式 I a、I b または I c を持つカボザンチニブの単離メタボライトに関する。

【0013】

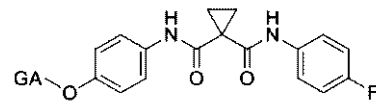
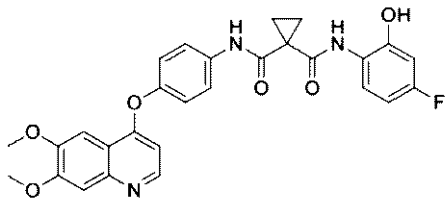
一つの実施形態におけるカボザンチニブのメタボライトは、以下のものから選択される。

。

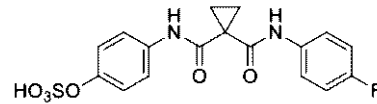
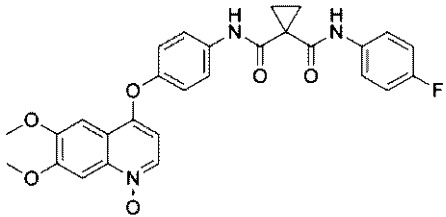
【化 5 - 1】



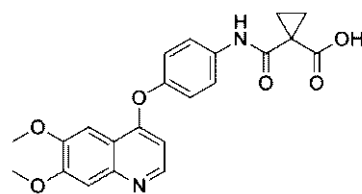
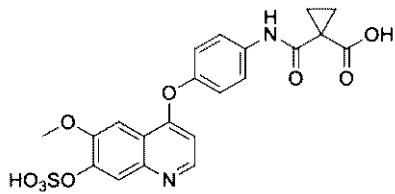
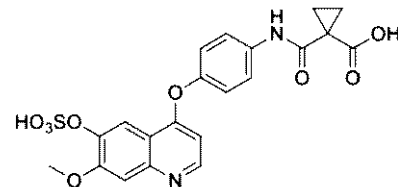
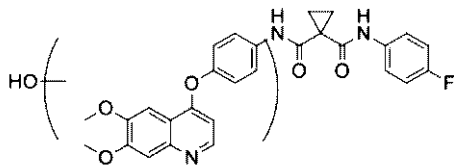
10



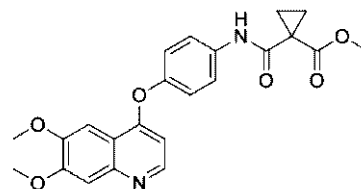
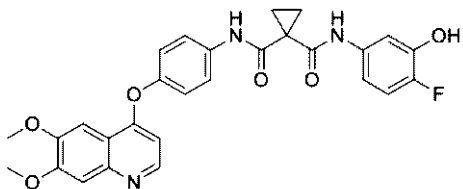
20



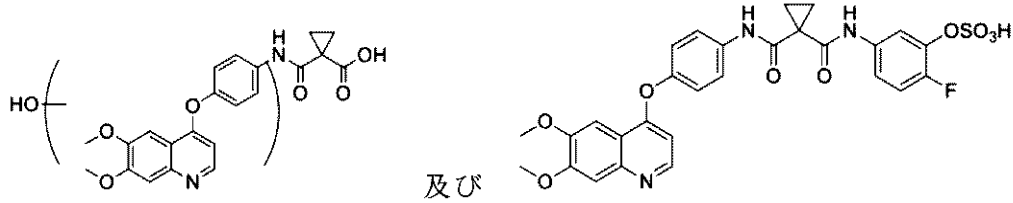
30



40



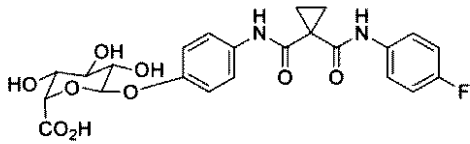
【化5-2】



これらにおけるGAは、例えば、次のようなグルクロン酸部分である。

【化6】

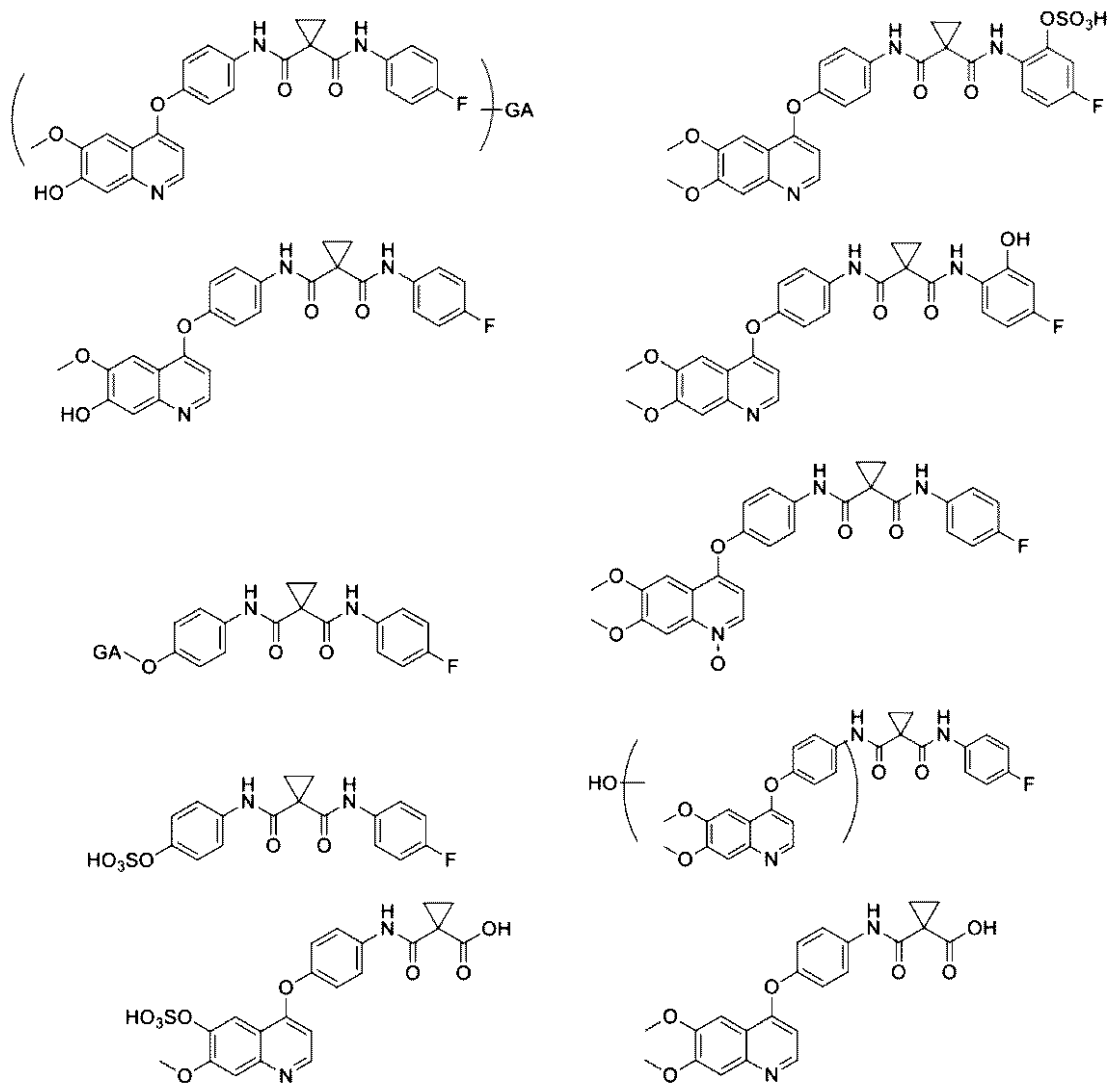
10



【0014】

もう一つの態様における本発明は、以下のものから選択される化合物に関する。

【化7-1】

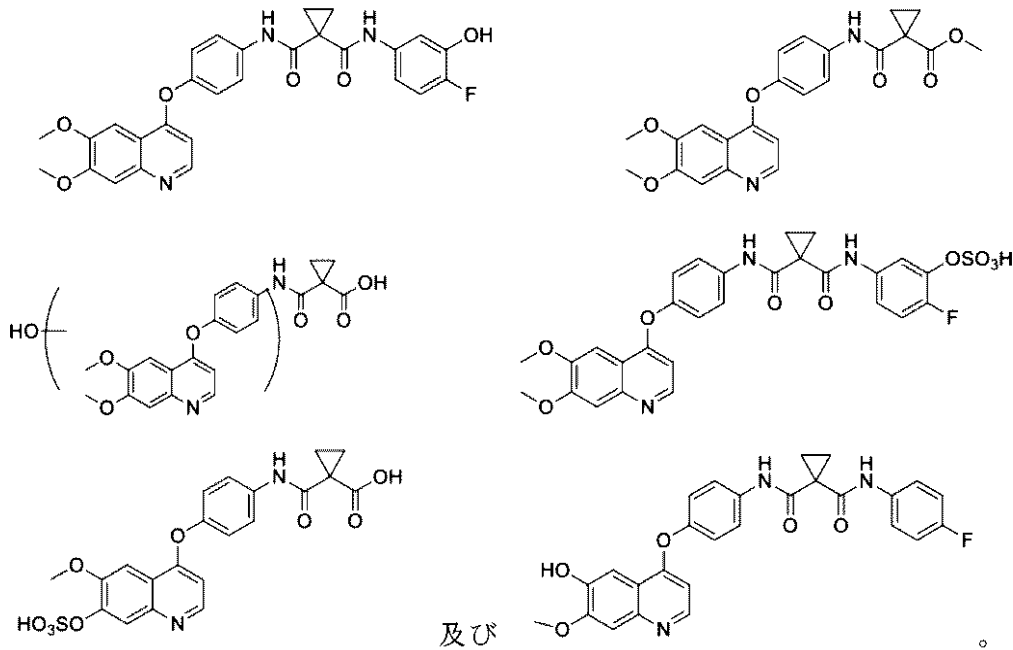


20

30

40

【化 7 - 2】



10

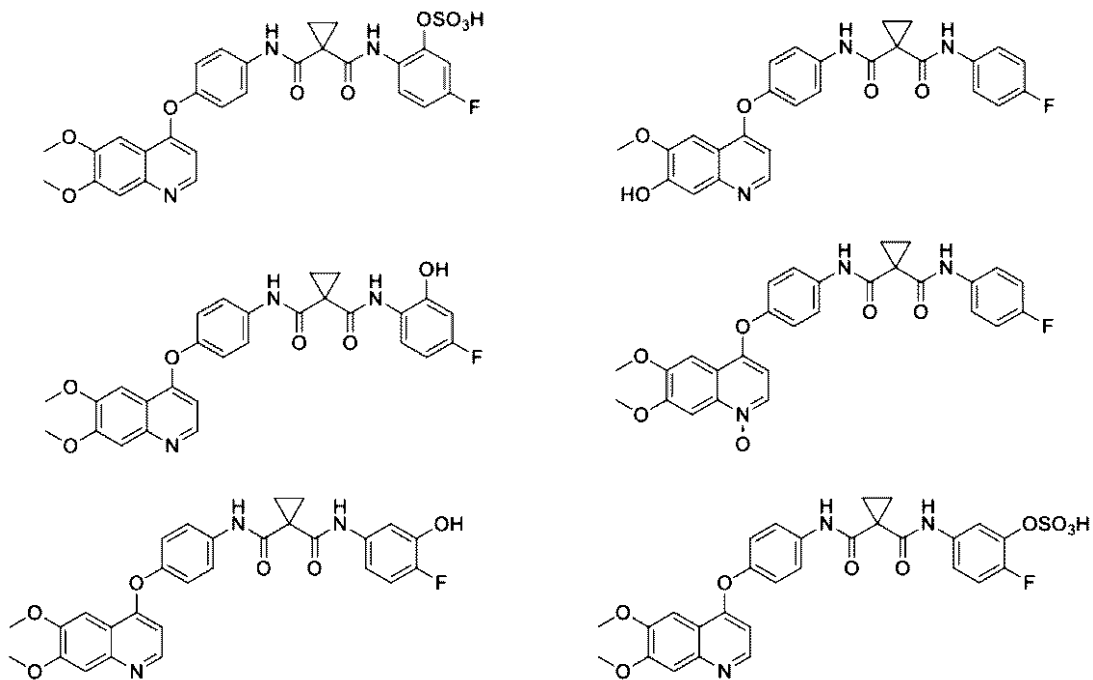
20

これらにおけるGAは、グルクロン酸部分である。

【0015】

もう一つの態様においては、本発明は、無統制な、異常な、及び/または不必要な細胞活性に関連する病気あるいは疾患の治療方法に関する。その方法は、カボザンチニブのメタボライトである化合物を、それを必要とする哺乳動物へ治療的に有効な量で投与することからなる。一つの実施形態におけるメタボライトは、以下のものから選択される。

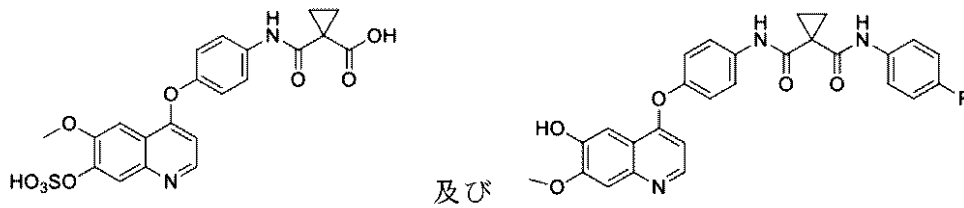
【化 8 - 1】



30

40

【化 8 - 2】



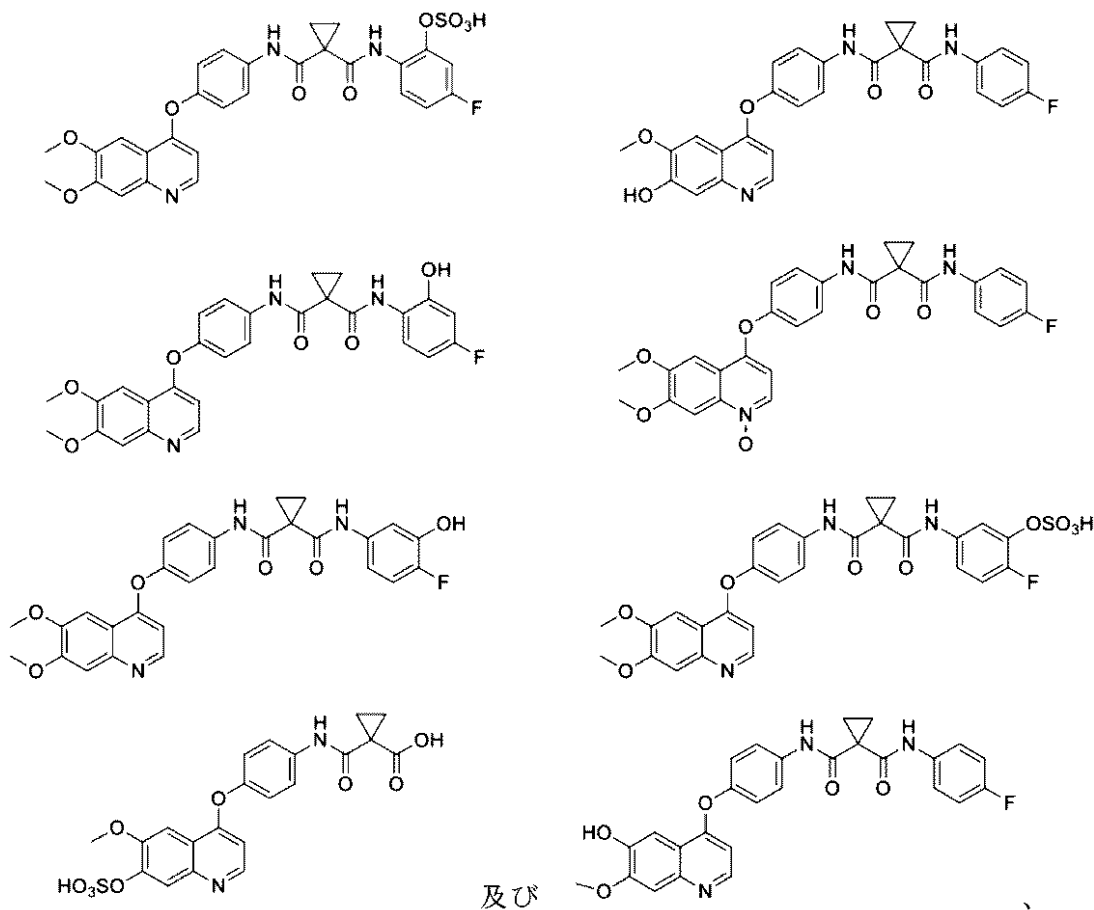
または、それらの医薬的に許容可能な塩。

10

【0016】

もう一つの態様においては、本発明は、カボザンチニブの治療的に活性なメタボライトと少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体からなる医薬組成物に関する。一つの実施形態におけるメタボライトは、以下のものから選択される。

【化 9】



20

30

または、それらの医薬的に許容可能な塩と少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体。

40

【0017】

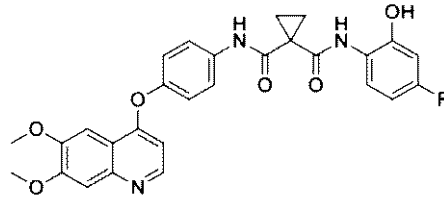
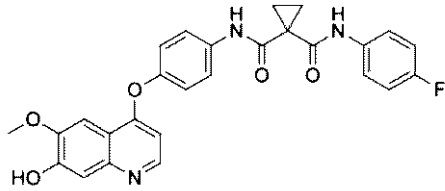
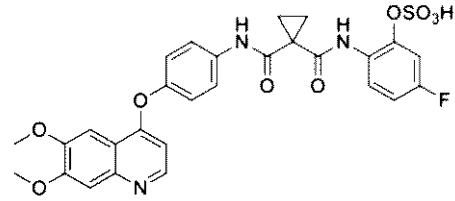
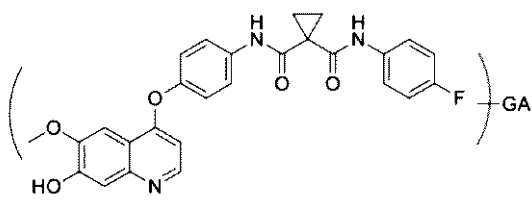
もう一つの態様における本発明は、以下のものからなる、カボザンチニブのメタボライトの識別方法に関する。

カボザンチニブを哺乳動物へ投与すること。

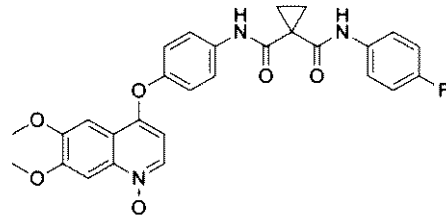
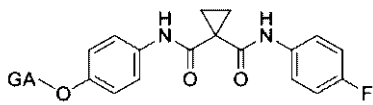
哺乳動物における、哺乳動物の組織または体液におけるカボザンチニブのメタボライトのレベルまたは濃度を検出あるいは測定すること。

この場合、メタボライトは、以下のものからなるグループから選択される。

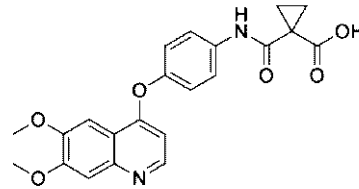
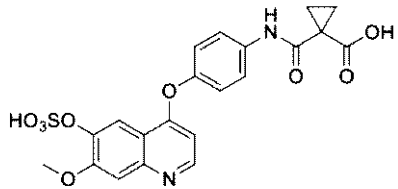
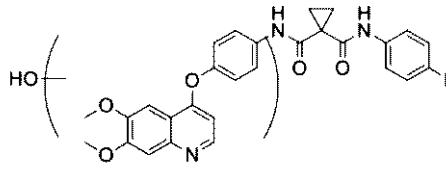
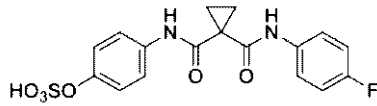
【化 1 0】



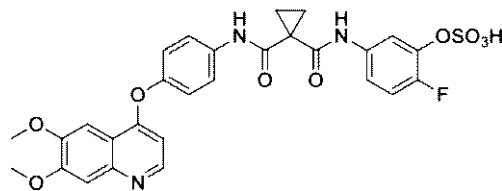
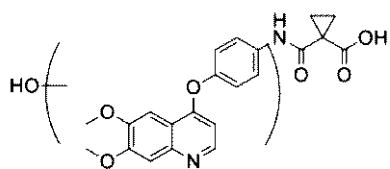
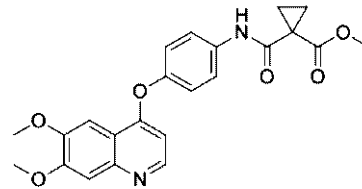
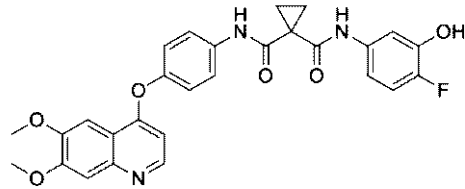
10



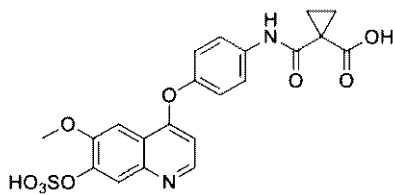
20



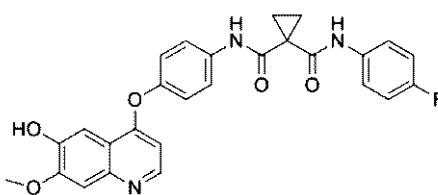
30



40



及び



これらにおける GA は、グルクロン酸部分である。

50

【0018】

上記化合物は、さらに、他の方法、例えば、テスト化合物のキナーゼ阻害力を判定するためのバイオアッセー法に、または関連方法の内部標準として使用されてもよい。

【発明を実施するための形態】

【0019】

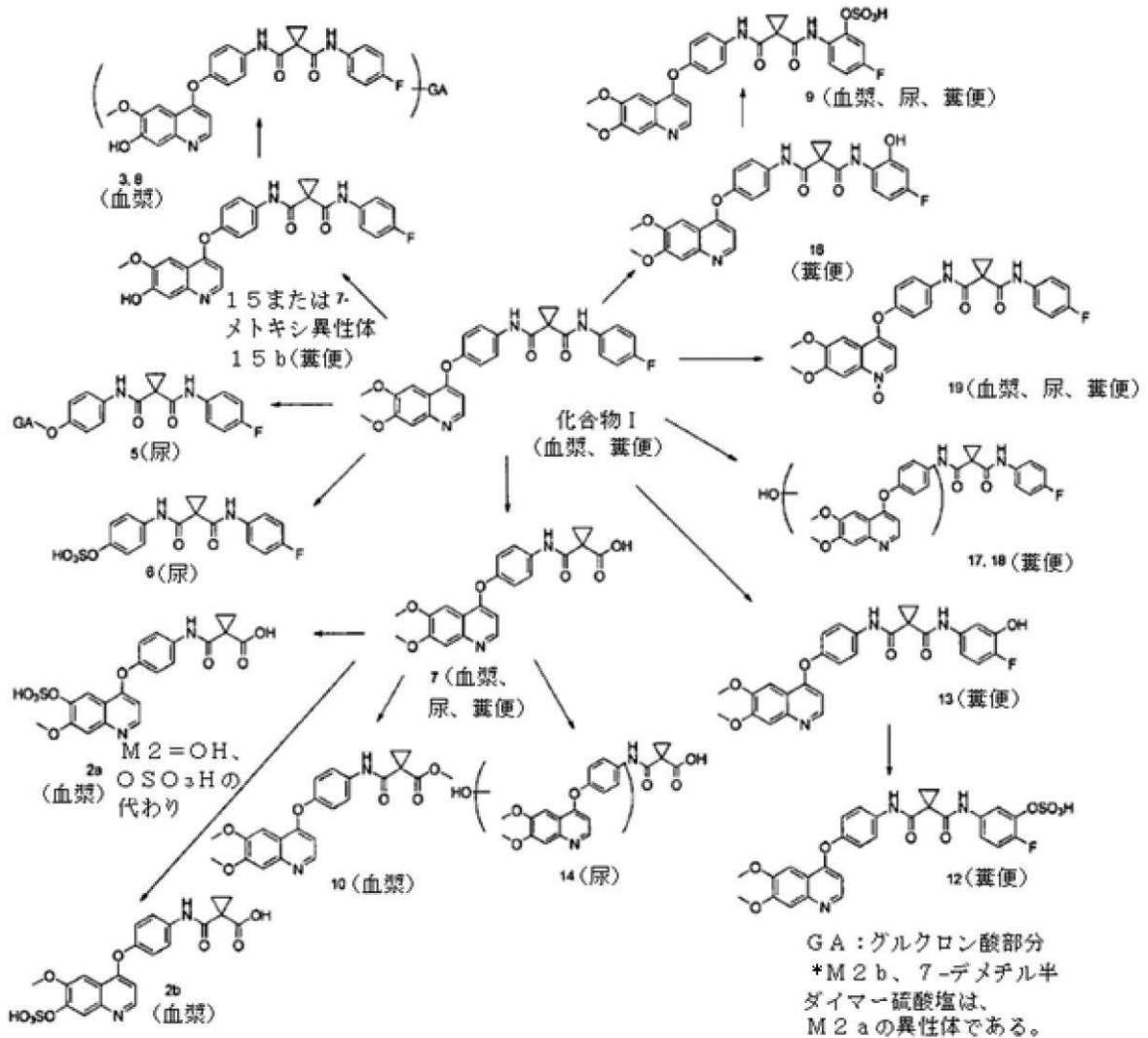
一つの態様における本発明は、カボザンチニブのメタボライト、特にヒト・メタボライトに関する。したがって、それらメタボライトを、以下、「ヒト・メタボライト」と呼ぶ。カボザンチニブのヒト・メタボライトは、本文に説明するものをも含んで、投与及び監視に関する臨床プロトコルに従ってカボザンチニブを摂取または投与した後のヒト対象者の体内で形成されたカボザンチニブのメタボライトを含む。種々の実施形態におけるその用語は、その種が特定のトライアルで検出あるいは分析されるか否かを問わず、生体内で形成された分子種を包含する。いくつかのメタボライトは、代謝に関わるチトクロームP450及びUGT酵素を含んで、異なる遺伝子構成と種々の酵素の存在及び活性を反映するため、特定の個人に特有なものであるということをも想定している。したがって、ヒト・メタボライトは、人体で形成されるすべての、そのようなメタボライトをカバーする。

【0020】

いくつかのヒト・メタボライトを、スキーム1に示す。これらのヒト・メタボライトは、カボザンチニブの臨床試験中に識別されたもので、メタボリックプロファイリングによれば、特にヒト血漿、尿及び糞便から、スキーム1の化合物Iとして現れる。

【化 1 1】

スキーム 1



10

20

30

【 0 0 2 1】

種々の実施形態においては、スキーム 1 に示したものを含んで、カボザンチニブ・メタボライトは、本分野の技術者が利用可能な方法によって、体組織及び体液から単離される、及び/または合成的に調製される。体組織及び体液サンプルに対して種々の分離プロセスを実行可能であり、その後のさらなる分析、例えば、核磁気共鳴、ガス・クロマトグラフィ（GC）、液体クロマトグラフィ（LC）及びマススペクトル分析にサンプルを提供できる。そのようなサンプルにおけるメタボライトは、他のメタボライトのいずれの存在をも本質的に欠いている組成物内に含まれる。メタボライトの存在は、例えば、放射性同位元素からの核崩壊の測定、屈折率の測定、炎電離、磁場における電離及び偏向、紫外線（UV 吸収）等の物理的な方法によって定量化できる。

40

【 0 0 2 2】

種々の実施形態におけるヒト・メタボライトは、純度の程度が相当高い結晶または溶液形態で提供される。比較的純度の高い形態で、例えば、80 パーセント以上、90 パーセント以上、95 パーセント以上または 99 パーセント以上の純度で化合物を調製する有機合成ルートが利用可能である。本質的に純度 100 パーセントの化合物を提供するために、再結晶や他の精製法を実行することもできる。そのような合成方法及び精製技術は、本技術において既知である。

【 0 0 2 3】

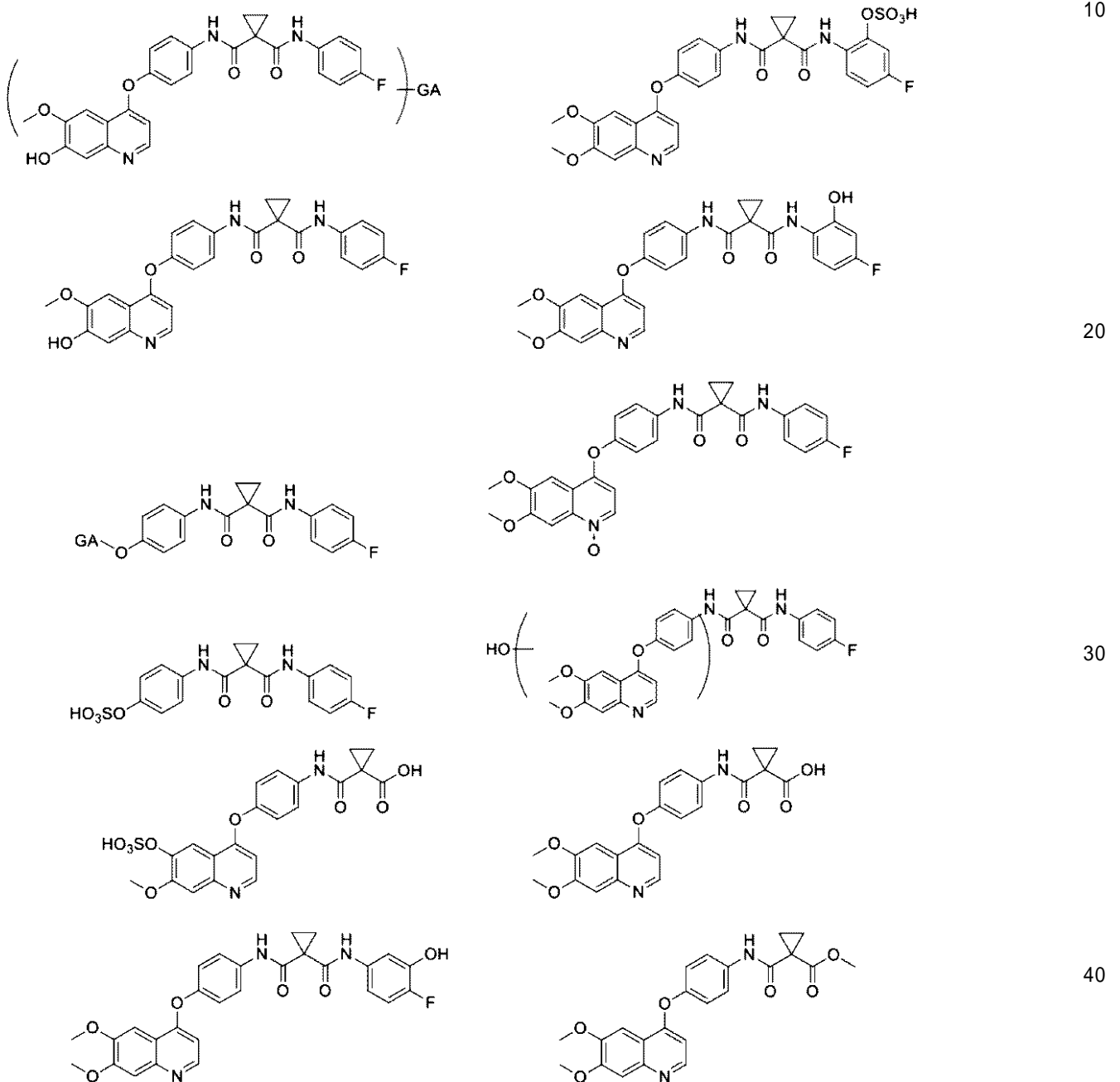
50

種々の実施形態におけるメタボライトは、実質的に純粋な形態で提供される。「実質的に純粋な」は、メタボライトが、FDAの承認を得るのに十分に純粋であり、不純物または他の物質を本質的に全く含まないことを意味する。代替的に、「実質的に純粋な」は、安全性、効果、安定性及び他の望ましい特性に関して、化合物の特性に悪い影響あるいは容認し難い影響を及ぼさない不純物のレベルを意味する。

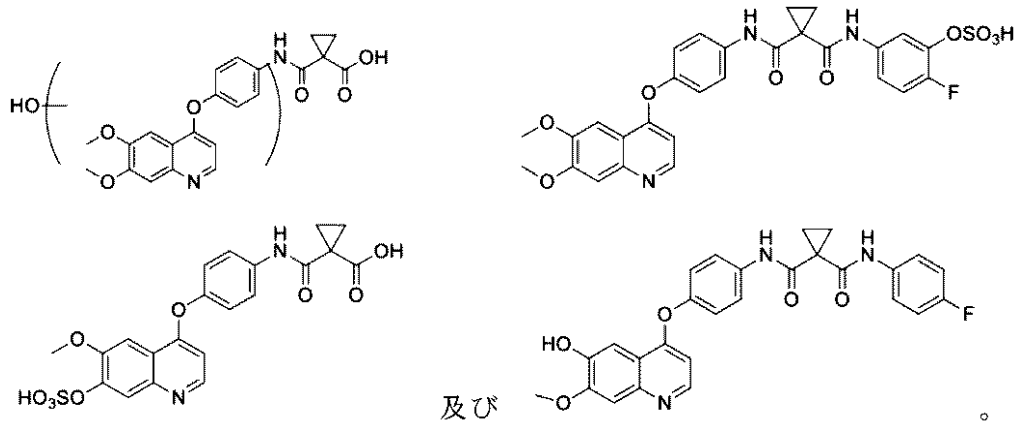
【0024】

一つの実施形態における本発明は、スキーム1に表すような単離メタボライトに関する。この実施形態及び他の実施形態におけるメタボライトは、以下のものから選択される。

【化12-1】



【化 1 2 - 2】



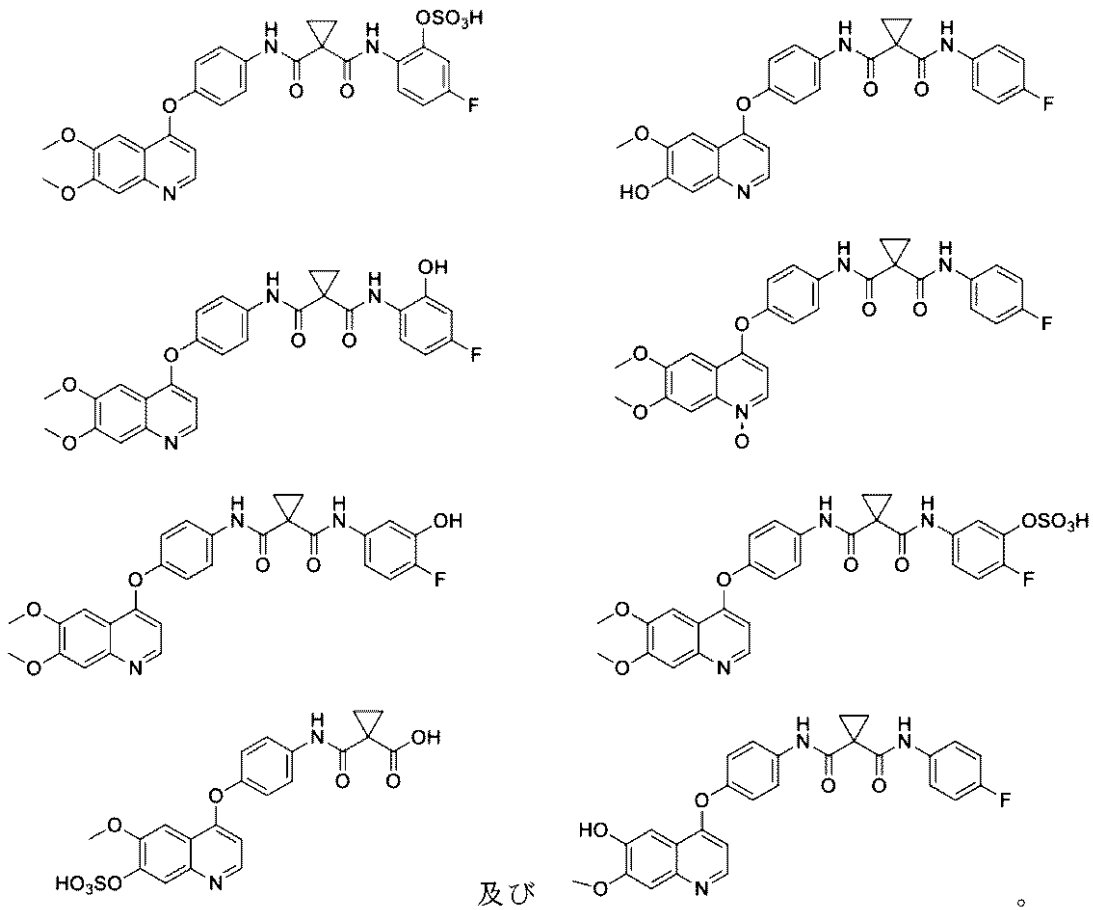
10

これらにおける G A は、グルクロン酸部分である。

【 0 0 2 5】

より詳しくは、メタボライトは、以下のものから選択される。

【化 1 3】



20

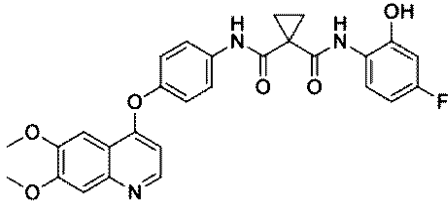
30

40

【 0 0 2 6】

特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化14】



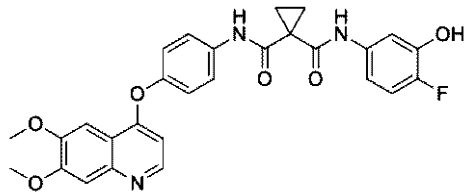
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0027】

10

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化15】



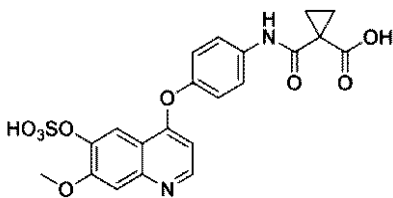
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0028】

20

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化16】



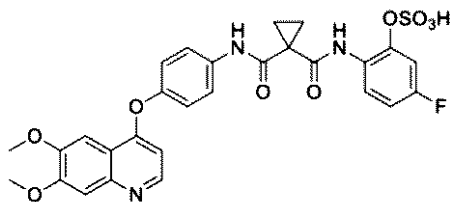
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0029】

30

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化17】



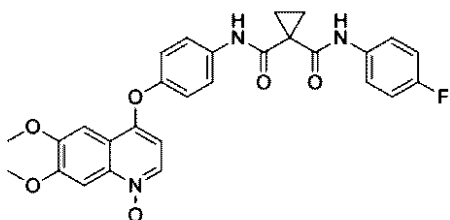
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0030】

40

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化18】



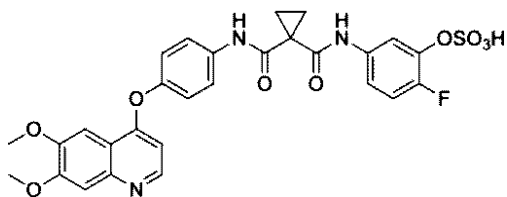
または、その医薬的に許容可能な塩である。

50

【 0 0 3 1 】

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化 1 9】



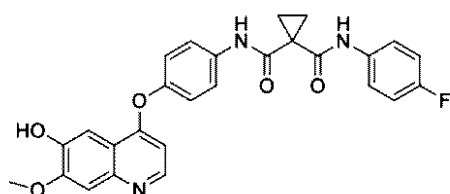
または、その医薬的に許容可能な塩である。

10

【 0 0 3 2 】

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化 2 0】



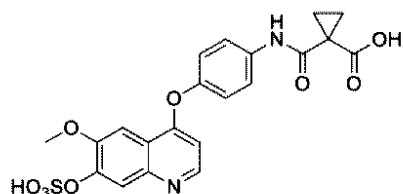
または、その医薬的に許容可能な塩である。

20

【 0 0 3 3 】

もう一つの特定な実施形態における単離メタボライトは、

【化 2 1】



または、その医薬的に許容可能な塩である。

30

【 0 0 3 4 】

本発明の方法は、ヒト等の哺乳動物へカボザンチニブまたはカボザンチニブ・メタボライトを投与すること、及び哺乳動物の組織または体液中のメタボライトの一つの濃度レベルを測定することによって、メタボライトを検出することを含む。体液は、限定せずに、血液血漿、胆汁、尿及び糞便を含み、組織は、限定せずに、肝ミクロソーム、肝細胞及び灌流肝臓を含む。種々の実施形態におけるメタボライトは、組織または体液中のメタボライト検出または定量化を支援するよう、種々の同位元素で同位元素標識される。したがって、メタボライトは、 ^{14}C または ^3H （トリチウム）で標識したものを含み、それらの核崩壊生成物から、特定なメタボライトを検出する、あるいは識別する。メタボライトは、また、 ^{13}C または ^2H （ジユウテリウム）で標識したメタボライトを含み、その化合物の核磁気共鳴や質量分光分析を容易にする。本文中で用いるジユウテリウム標識は、ジユウテリウムで置換されたことを意味し、また、トリチウム標識は、トリチウムで置換されたことを意味する。種々の他の実施形態におけるスキーム 1 に示すような本発明のメタボライトは、また、それらの塩、互変異性体及び（ ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^3H または ^2H を含む）同位元素標識変異体を含む。

40

【 0 0 3 5 】

より詳しくは、一つの実施形態における本発明は、以下のものからなる、カボザンチニブのメタボライトの識別方法を提供する。

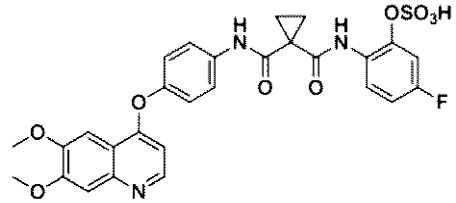
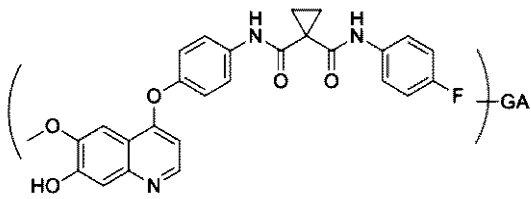
カボザンチニブを哺乳動物へ投与すること。

50

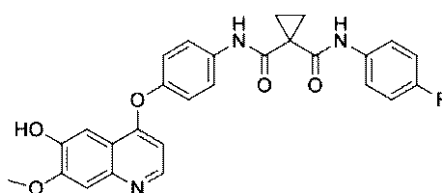
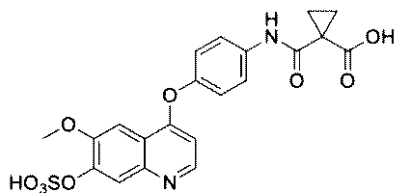
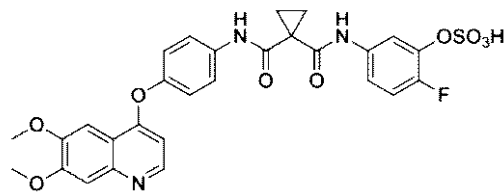
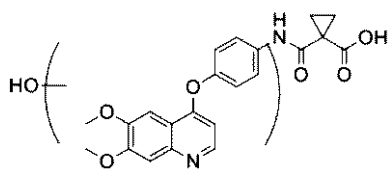
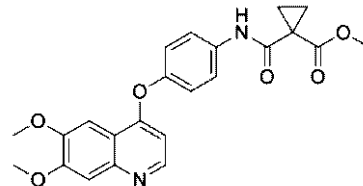
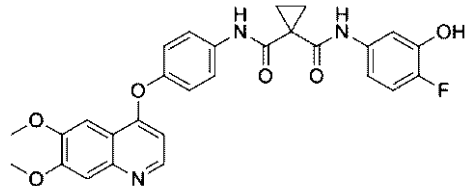
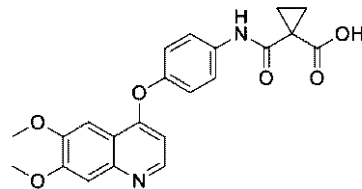
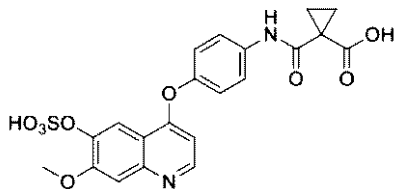
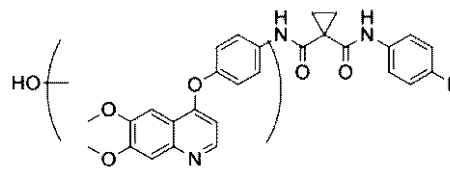
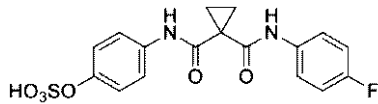
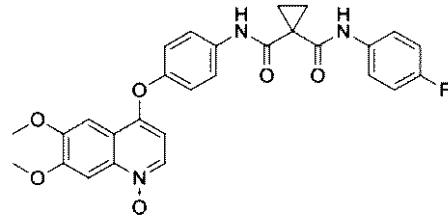
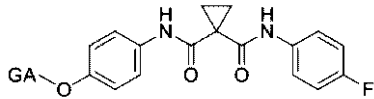
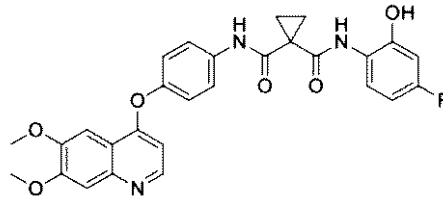
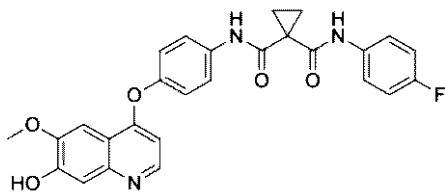
哺乳動物における、哺乳動物の組織または体液におけるカボザンチニブのメタボライトのレベルまたは濃度を検出あるいは測定すること。

この場合、メタボライトは、以下のものからなるグループから選択される。

【化 2 2 - 1】



【化 2 2 - 2】



及び

これらにおける GA は、グルクロン酸部分である。この方法では、体液は、血漿、胆汁、尿及び糞便からなるグループから選択される。これらの方法及び他の方法では、メタボライトは、同位体標識及び HPLC / MS を含む従来 of 解析手法を用いて識別される。

【 0 0 3 6 】

より詳しくは、メタボライトは、以下のものから選択される。

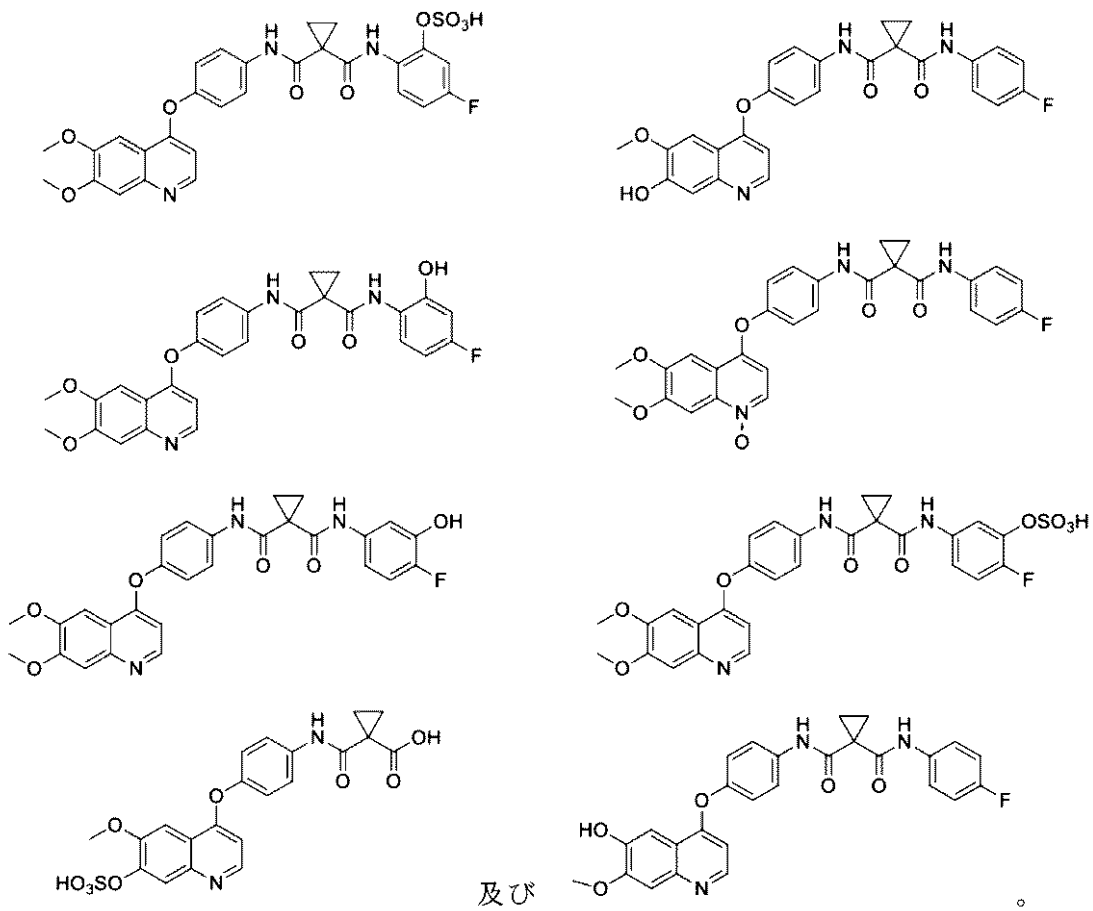
10

20

30

40

【化 2 3】



10

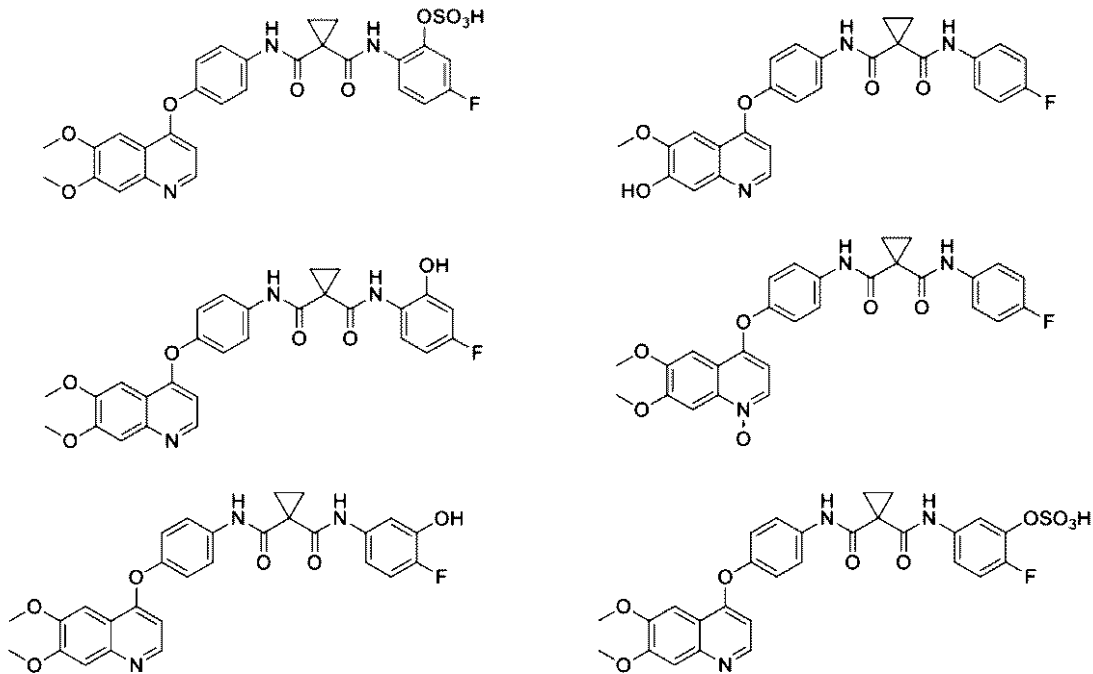
20

【 0 0 3 7】

本発明のもう一つの態様は、キナーゼの生体内活性の調整方法であり、この方法は、対象者へ、以下のものから選択された化合物であるカボザンチニブ・メタボライトを、有効な量投与することからなる。

30

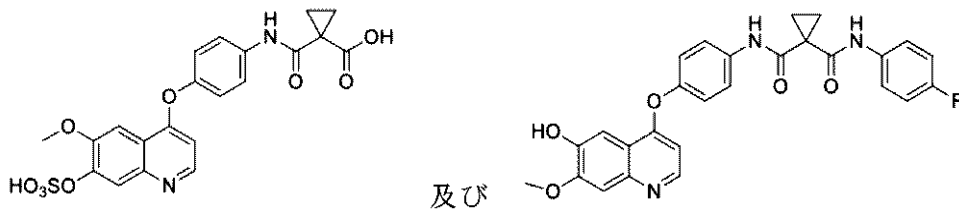
【化 2 4 - 1】



10

20

【化 2 4 - 2】



30

または、そのような化合物からなる医薬組成物。

【0038】

この態様の一つの実施形態におけるキナーゼの生体内活性の調整は、前記キナーゼの抑制からなる。

【0039】

この態様のもう一つの実施形態におけるキナーゼは、c - M e t、R E T、K D R、c - K i t、f l t - 3 及び f l t - 4 の少なくとも一つである。

【0040】

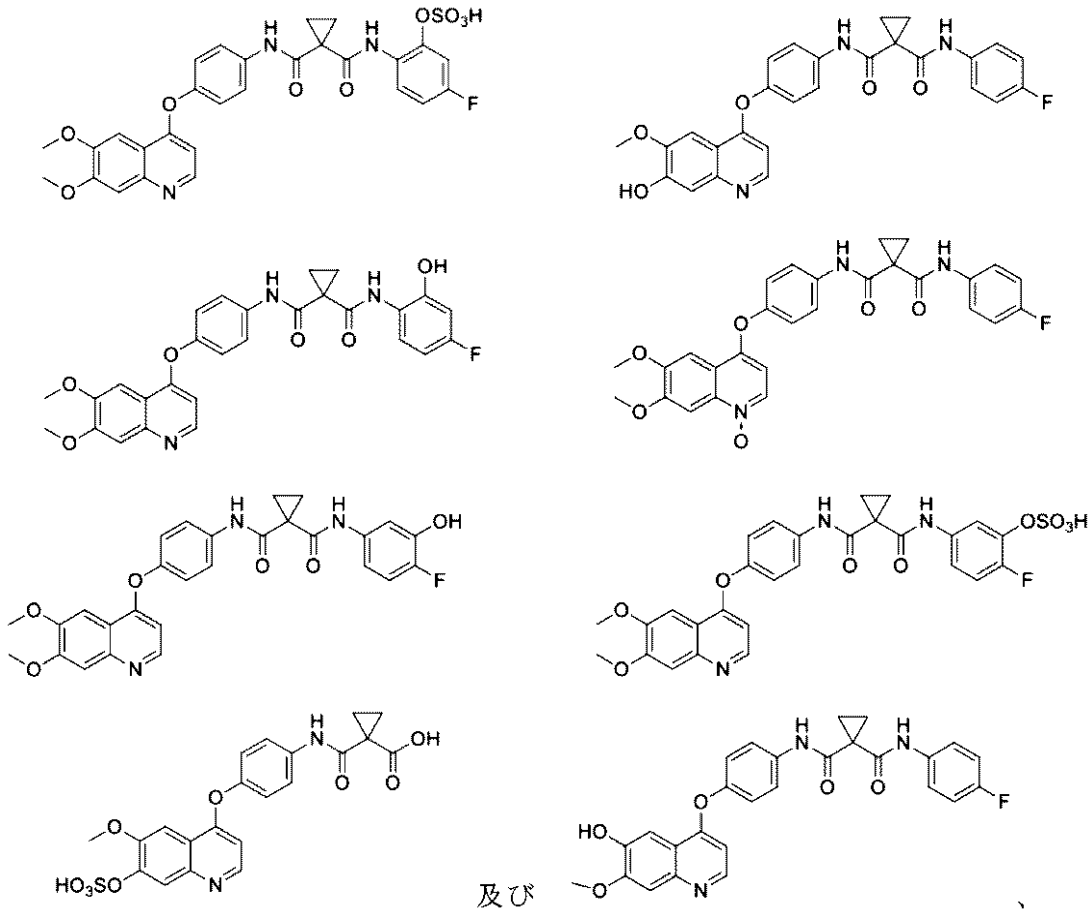
もう一つの実施形態におけるキナーゼは、c - M e t である。

【0041】

本発明のもう一つの態様は、無統制な、異常な、及び/または不必要な細胞活性に関連する病気あるいは疾患の治療方法に関する。この方法は、以下のものから選択された化合物であるカボザンチニブ・メタボライトを、それを必要とする哺乳動物へ、治療的に有効な量投与することからなる。

40

【化 2 5】



10

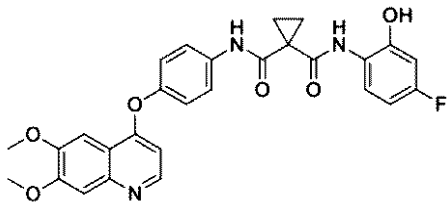
20

または、そのような化合物からなる医薬組成物。

【 0 0 4 2】

特定な実施形態における化合物は、

【化 2 6】



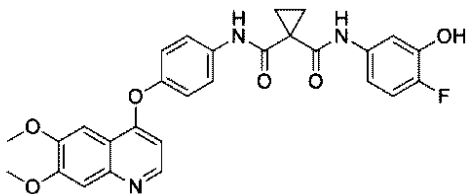
30

または、その医薬的に許容可能な塩である。

【 0 0 4 3】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

【化 2 7】



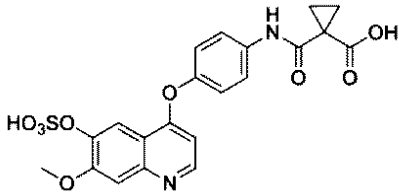
40

または、その医薬的に許容可能な塩である。

【 0 0 4 4】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

【化 2 8】



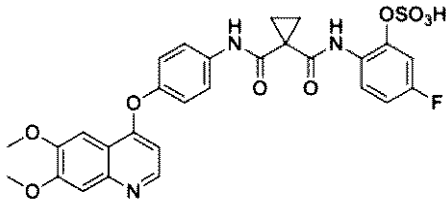
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0045】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

10

【化 2 9】



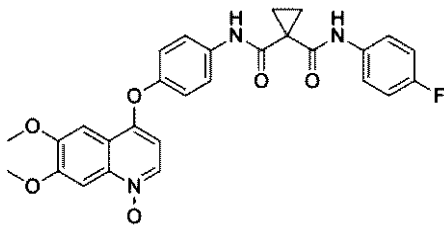
または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0046】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

20

【化 3 0】



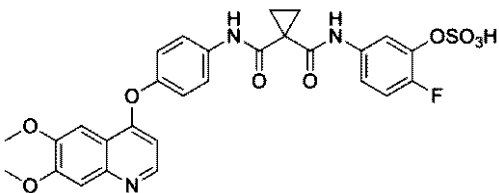
または、その医薬的に許容可能な塩である。

30

【0047】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

【化 3 1】



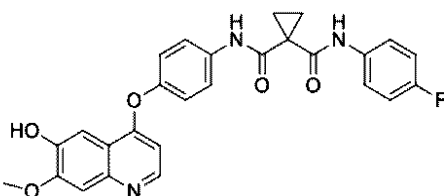
40

または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0048】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

【化 3 2】



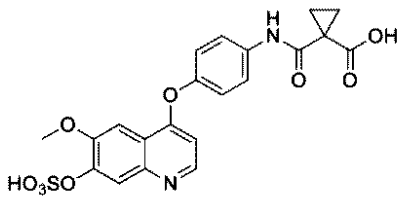
50

または、その医薬的に許容可能な塩である。

【0049】

もう一つの特定な実施形態における化合物は、

【化33】



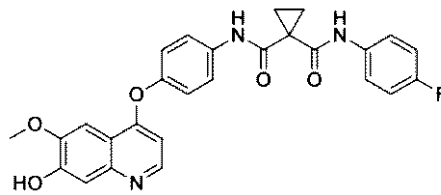
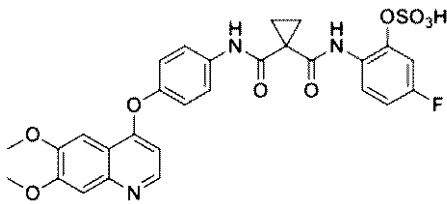
10

または、その医薬的に許容可能な塩である。

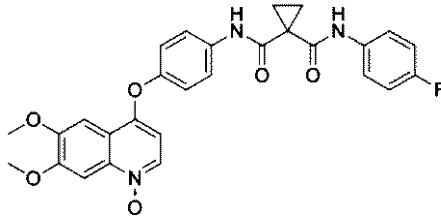
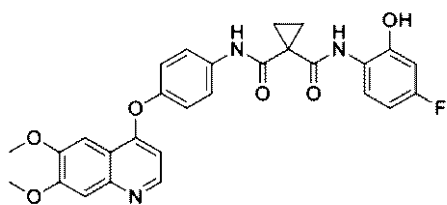
【0050】

もう一つの態様においては、本発明は、c-Met、KDR、RET、c-Kit、flt-3及びflt-4から選択されたキナーゼの活性調節因子のスクリーニング方法に関する。この方法は、

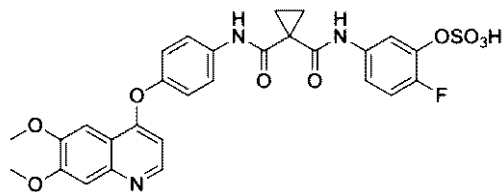
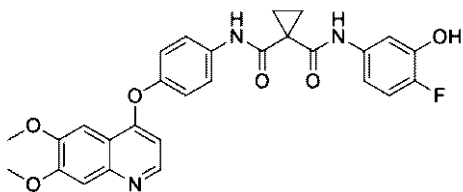
【化34-1】



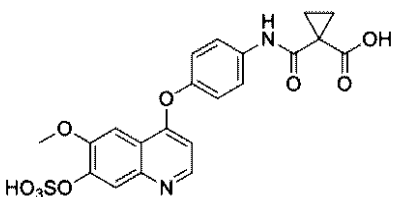
20



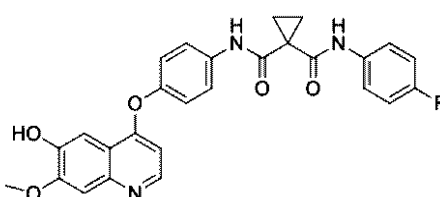
30



【化34-2】



及び



40

から選択された化合物であるカボザンチニブ・メタボライトと、少なくとも一つの候補剤を組み合わせること、及び、前記キナーゼの活性に対する候補剤の影響を測定することからなる。

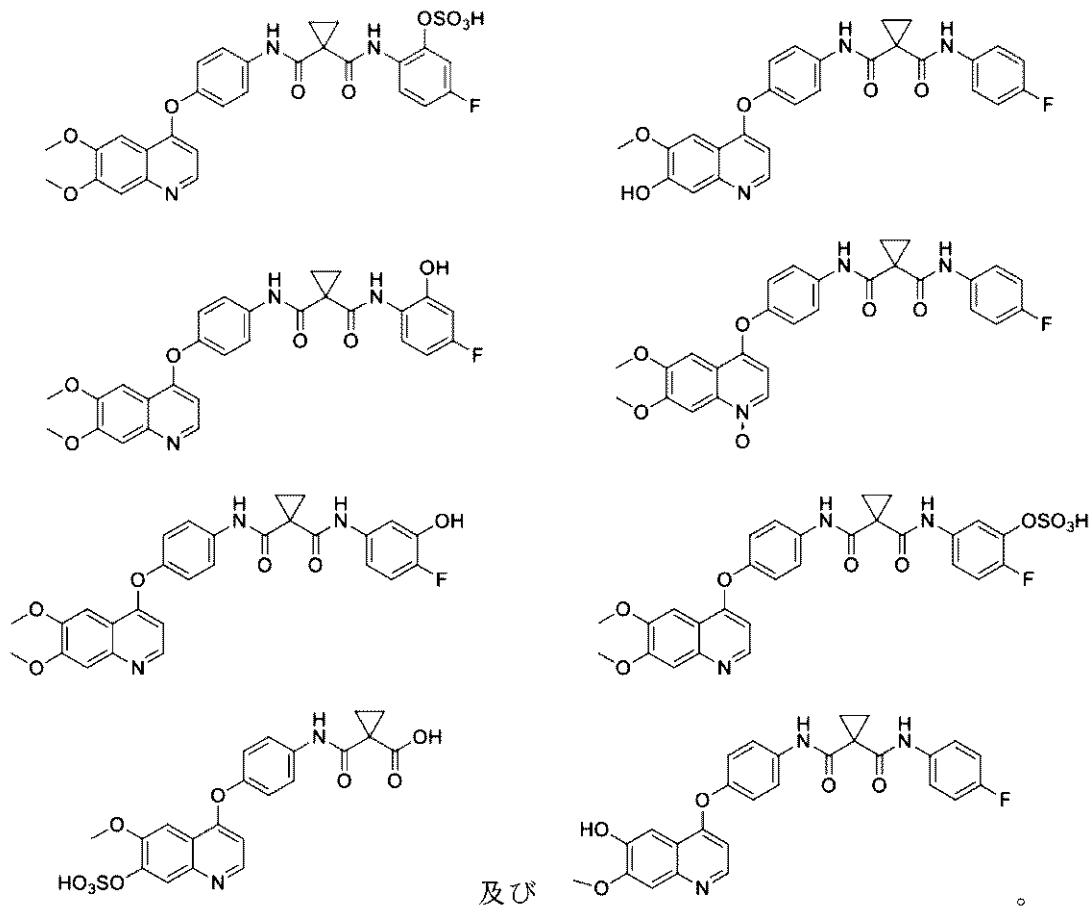
【0051】

本発明のもう一つの態様は、細胞内における増殖活性の阻止方法に関する。この方法は、一つの細胞または複数の細胞へ、化合物からなる組成物を、有効な量投与することから

50

なる。その化合物は、以下のものから選択されたカボザンチニブ・メタボライトである。

【化 3 5】



10

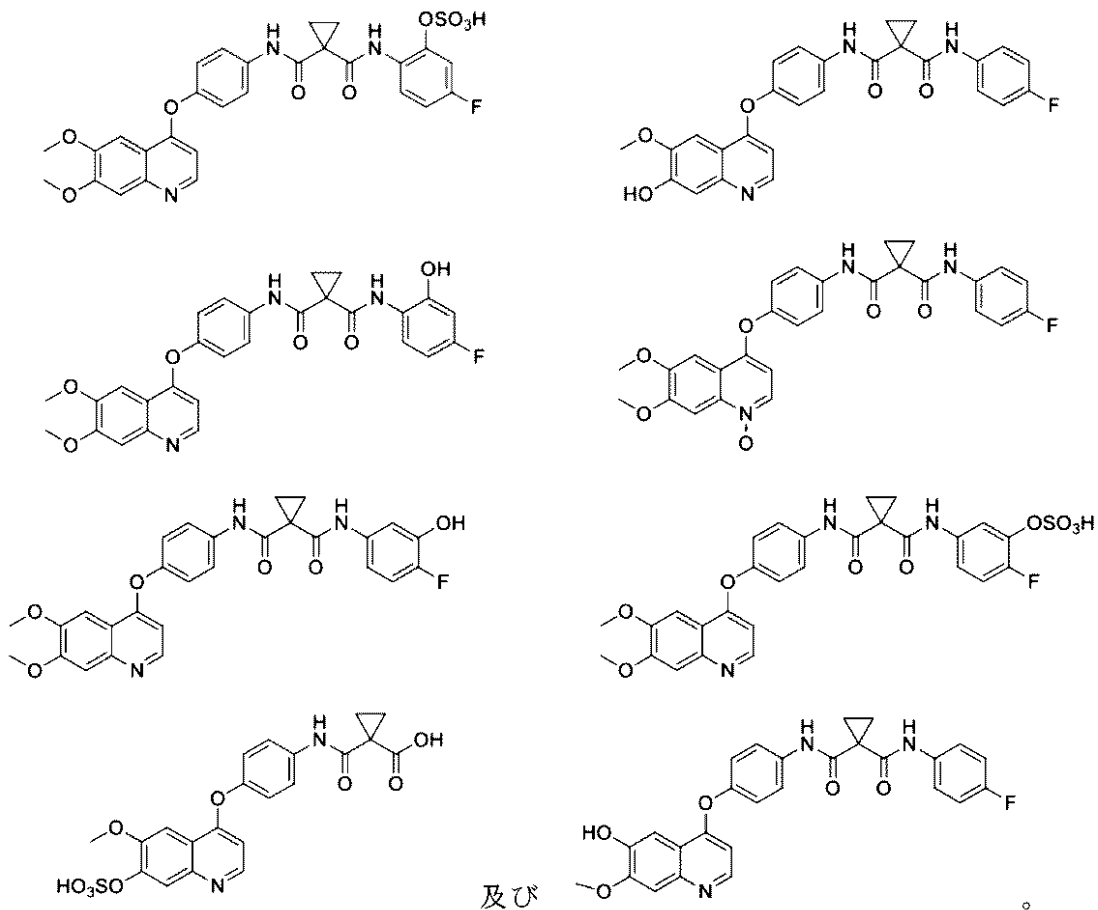
20

30

【 0 0 5 2】

本発明のもう一つの態様は、c - Met、KDR、RET、c - Kit、flt - 3 及び flt - 4 から選択されたキナーゼの活性調節因子のスクリーニング方法である。この方法は、化合物と少なくとも一つの候補剤を組み合わせること、及び前記キナーゼの活性に対する候補剤の影響を測定することからなる。この場合の化合物は、以下のものから選択されたカボザンチニブ・メタボライトである。

【化 3 6】



10

20

【0053】

c-MET または他のキナーゼに対して阻害力を示す上記の単離メタボライトは、ヒトまたは他の哺乳動物への投与に適切な剤形へ調製できる。いくつかの実施形態におけるメタボライトは、従来の療法あるいはカボザンチニブによる療法に比べ、好適な毒性プロファイルを示してもよい。

30

【0054】

c-MET の阻害剤として、いくつかの実施形態におけるメタボライトは、癌を治療するために用いられる。「癌」は、胸部、大腸、腎臓、肺、扁平細胞骨髄性白血病、血管腫、黒色腫、星細胞腫及びグリア芽細胞腫を含む腫瘍タイプであり、また、下記の他の細胞増殖病状を含むが、これらに限らない。心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫及び奇形腫。肺：気管支癌（扁平細胞、未分化型小細胞、未分化型大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性腫様過誤腫、イネソテリオーマ。胃腸：食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫、ピポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）。尿生殖路：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍 [腎芽細胞腫]）、リンパ腫、白血病、腎細胞癌）、膀胱及び尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）前立腺（腺癌、肉腫、前立腺の小細胞癌）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛膜癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）。肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞性腺腫、血管腫。骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫及び巨細胞腫。神経系：頭蓋（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色

40

50

腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳(星細胞腫、髄芽細胞腫、膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形神経膠芽腫、希突起膠細胞腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、)脊髄神経線維腫、髄膜腫、膠腫、肉腫。婦人科:子宮(子宮内膜癌)、子宮頸管(子宮頸癌、腫瘍前頸部異形成)卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌]、顆粒層・卵胞膜細胞腫瘍、セルトリ・ライデック細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、陰門(扁平上皮癌、上皮内癌腫、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌)。血液学的:血液(骨髄性白血病[急性及び慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫]。皮膚:悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、ほくろ形成異常母斑症、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬。副腎:神経芽細胞腫、及び甲状腺髄様癌を含む甲状腺癌。したがって、本文の用語「癌性細胞」は、上記症状のいずれか一つに冒された細胞を含む。

10

【0055】

一つの実施形態における癌は、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、甲状腺髄様癌、肝癌、胃腸癌、膵癌、骨癌、血液癌、皮膚癌、腎臓癌、乳癌、大腸癌及び卵管癌から選択される。

【0056】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、卵巣癌である。

【0057】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、前立腺癌である。

20

【0058】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、肺癌である。

【0059】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、甲状腺髄様癌である。

【0060】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、肝癌である。

【0061】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、胃腸癌である。

【0062】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、膵癌である。

30

【0063】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、骨癌である。

【0064】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、血液癌である。

【0065】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、皮膚癌である。

【0066】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、腎臓癌である。

【0067】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、乳癌である。

40

【0068】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、大腸癌である。

【0069】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、卵管癌である。

【0070】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、肝癌であり、この肝癌は、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫または血管腫である。

【0071】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、胃腸癌であり、この胃腸癌は、扁平上皮癌、腺癌または平滑筋肉腫である食道癌、癌腫またはリンパ腫である胃癌、管状腺癌

50

、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫またはピポーマである膵臓癌、腺癌、リンパ腫、類癌腫、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫である小腸癌、または腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫または平滑筋腫である大腸癌である。

【0072】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、膵臓癌であり、この膵臓癌は、管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、類癌腫またはピポーマである。

【0073】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、骨癌であり、この骨癌は、骨肉腫、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性細網肉腫、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨外骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫または類骨骨腫である。

10

【0074】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、血液癌であり、この血液癌は、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫または骨髄異形成症候群である。

【0075】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、皮膚癌であり、この皮膚癌は、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌またはカポジ肉腫である。

【0076】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、腎腫瘍または腎細胞癌である。

20

【0077】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、乳癌である。

【0078】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、大腸癌腫瘍である。

【0079】

もう一つの実施形態における病気あるいは疾患は、卵管癌腫である。

【0080】

代替的に、または追加的に、メタボライトは、例えば、副作用、毒性、代謝、摂取、生体利用性、及び排泄ルート等の非薬理学的影響を研究する目的で、上述の病状の全くない対象者または試験動物へ投与される。

30

【0081】

種々の実施形態におけるメタボライトは、経口、直腸、鼻腔内、肺内（例えば、吸入によって）、または非経口投与（例えば、皮内、経皮、皮下、筋肉内あるいは静脈内）ルートを含む適切なルートによって投与される。経口投与は、いくつかの実施形態において好適である。投薬は、食物の有無に関わらず、すなわち断食または非絶食状態で可能である。剤形の非限定的な例は、非被覆あるいは被覆錠剤、カプセル、粉末、顆粒、坐薬、溶液、軟膏、クリーム及びスプレーを含む。

【0082】

経口投与に適切な本発明の調合物は、各々が所定量の有効成分を含む例えば、カプセル、カシェ剤または錠剤などの別々のユニットとして、粉末または顆粒として、水性液体または非水溶液体の溶液あるいは懸濁液として、または水中油型液体エマルジョン、あるいは油中水型液体エマルジョンとして調製される。活性成分はまた大形丸剤、舐剤あるいはペーストとしても提供できる。

40

【0083】

錠剤は、オブションとして一つ以上の副成分を含んで、圧縮または成形によって形成される。圧縮錠剤は、例えば、粉末または顆粒などの流動性形態の有効成分を適切な機械内で圧縮することによって調製されてもよい。また、オブションとして、結合剤、潤滑剤、不活性希釈液、防腐剤、界面活性剤または分散剤と混合されてもよい。成形錠剤は、不活性希釈液で湿らせた粉末状活性成分の混合物を、適切な機械内で成形することによって形

50

成されてもよい。錠剤は、オプシオンとして被覆してもよいし、切り目を入れてもよい。また、オプシオンとして、有効成分の緩効性または放出制御を提供するように調製される。一つの実施形態における薬剤の酸加水分解は、腸溶剤皮の使用によって回避される。

【0084】

腸溶剤皮は、本発明の化合物を保護する手段であり、本発明の化合物へ、胃腸管の一部、典型的に上部消化管、特に胃及び食道がさらされることを回避する。このようにすれば、胃粘膜組織は、吐き気などの副作用を起こす本発明の化合物へさらされることから保護される。また、代替的に、本発明の化合物は、胃腸管の一つ以上の箇所、典型的に上部消化管に存在する状況から保護される。

【0085】

口腔内への局所投与に適切な調合物は、有効成分を風味ベース、通常、ショ糖及びアカシアまたはトラガカンタに入れたトローチ剤、有効成分を不活性ベース、例えばゼラチン及びグリセリンまたはショ糖及びアカシア等に入れたパステル、及び有効成分を適切な液体担体に含ませた口内洗浄剤を含む。

【0086】

直腸投与のための調合物は、例えばカカオバターまたはサリチラートを含む適切なベースを有する坐薬としてもよい。

【0087】

有効成分を単独で投与することも可能であるが、医薬調合物とすることが好ましい。動物及びヒト両方への使用のための調合物は、上記定義のように、少なくとも一つの有効成分と、一つ以上の許容可能な担体とから、また、オプシオンとして他の薬剤成分からなる。担体は、調合物の他の成分と共存し、投与を受けた者へ生理的に無害である、という点で「許容可能」でなければならない。

【0088】

種々の実施形態における化合物は、担体系内に調製される。そのような担体系は、既知であり、結合剤、充填剤、防腐剤、崩壊剤、流量調整剤、可塑剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、潤滑剤、溶剤、放出遅延剤（腸溶剤皮を含む）、抗酸化剤及び噴霧剤ガスを含む。特にヒトへの投与のために調製される場合、活性剤は、少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体と組み合わせることが好ましい。そのような担体は、既知であり、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール及びN-ビニルピロリドン・ポリマーを含むが、これらに限定されるものではない。投与形態は、剤形の0.1%から約90重量%までを形成する治療的に有効な量の化合物からなる。

【0089】

本発明の化合物は、従来の方法で選択される従来の担体及び賦形剤で調製される。錠剤は、賦形剤、滑走剤、充填剤、結合剤などを含む。水性調合物は、無菌形態で調製され、経口投与ではない他の様式の送達を意図する場合、概して等張性がある。すべての調合物は、オプシオンとして、「医薬賦形剤のハンドブック」(1986)に記載されているような賦形剤を含む。賦形剤は、アスコルビン酸と他の抗酸化剤、EDTA等のキレート剤、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース等の炭水化物、ステアリン酸などを含む。

【0090】

調合物は、前述の投与ルートに適切なものを含む。調合物は、好都合にユニット剤形に形成され、薬学における周知の方法で調製されてもよい。技術及び調合物は、概してレミントンの製薬学(Mack Publishing Co., Easton, Pa.)に記載されている。そのような方法は、有効成分を、一つ以上の副成分からなる担体と混合するステップを含む。概して、調合物は、液体担体または微粉化固体担体、あるいは、それら両方を有効成分と一緒に緊密に混合させることによって調製され、それから、必要に応じて、製品へと成形加工される。

【0091】

特定な実施形態において、本発明は、

10

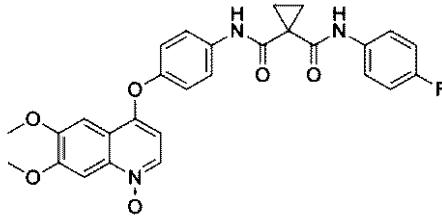
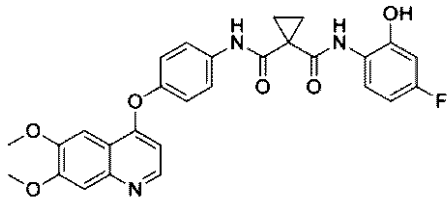
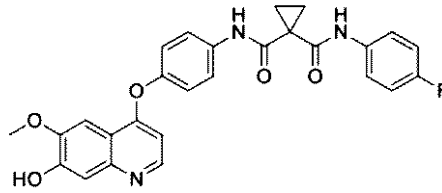
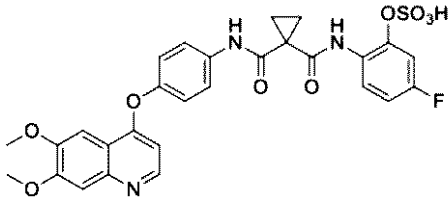
20

30

40

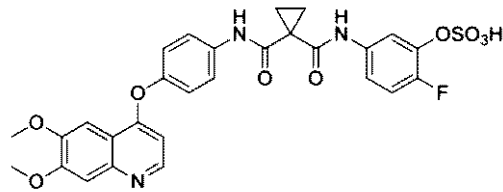
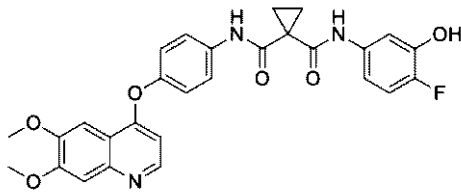
50

【化 3 7 - 1】

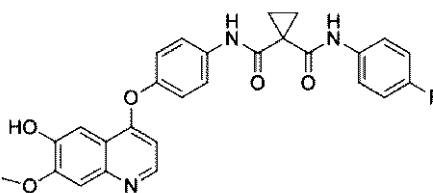
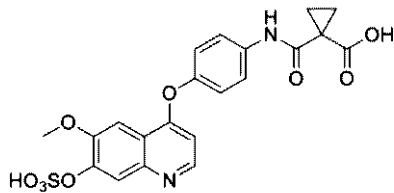


10

【化 3 7 - 2】



20



及び

30

から選択された化合物、または、その医薬的に許容可能な塩であるカボザンチニブ・メタボライト、及び、少なくとも一つの医薬的に許容可能な担体からなる医薬組成物を提供する。

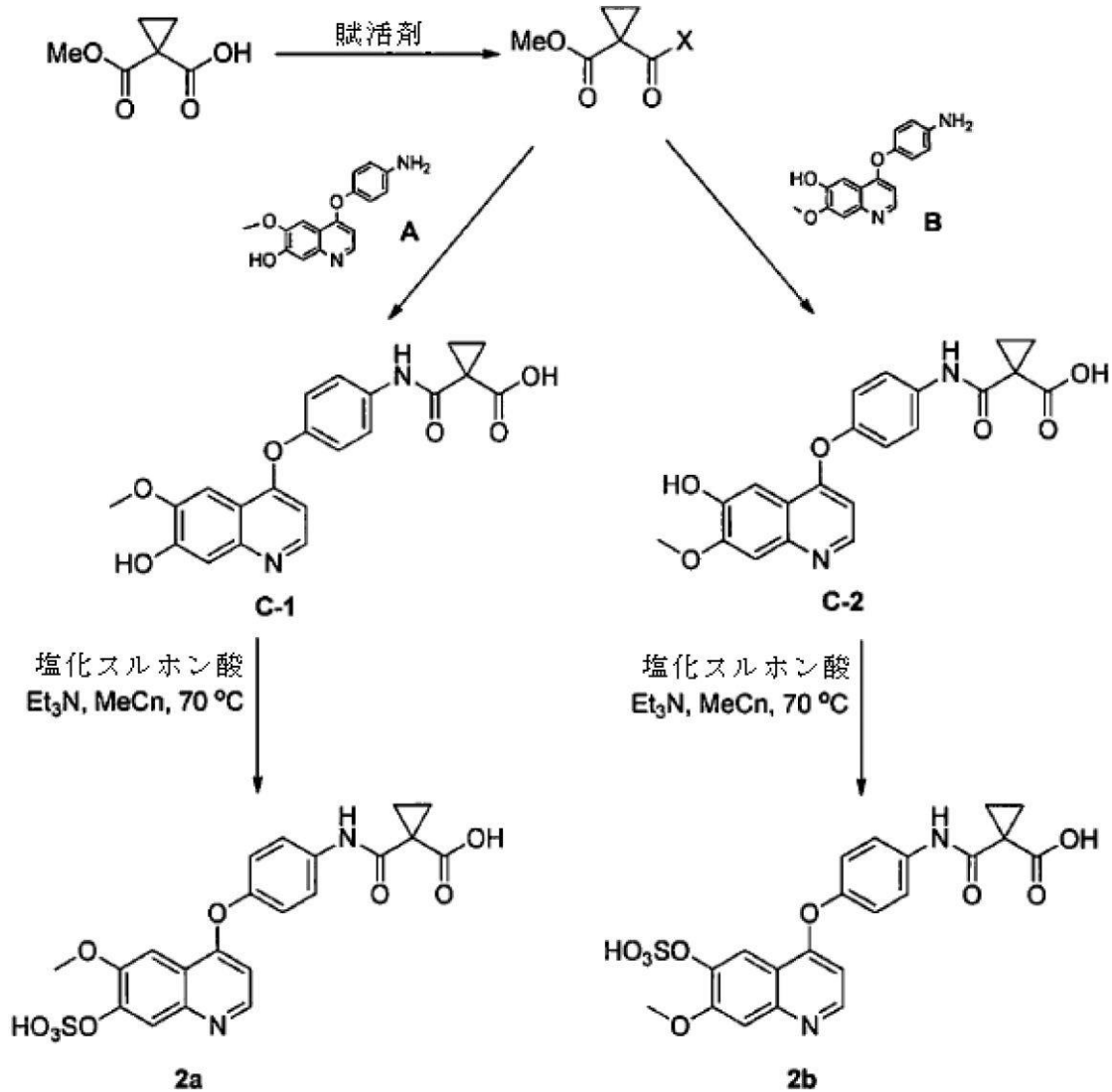
【0092】

本文に開示の化合物は、技術者に利用可能な方法に従って形成できる。例えば、スキーム 2 に説明するが、対応するアミン及びカルボン酸からフェノール C - 1 及び C - 2 を形成するのに、ペプチド化学を用いることができる。そのような変形を達成するために、種々のプロセス及び試薬が利用可能であり、例えば、Tetrahedron 61 (2005) 10827 - 10852 に説明がある。代表的な実施例をスキーム 2 に示す。この実施例の賦活剤は、塩化チオニル、塩化オキサリル等である。対応する酸塩化物は、各々、化合物 A または B と反応して、フェノール C - 1 または C - 2 を提供する。トリエチルアミン、アルカリ金属水酸化物などの塩基の存在下における、塩化スルホン酸または三酸化硫黄 - トリメチルアミン錯体などの硫化剤によるフェノール C - 1 または C - 2 の後続反応は、各々、対応する硫酸水素塩 2 b または 2 a を提供できる。

40

【化 3 8】

スキーム 2



10

20

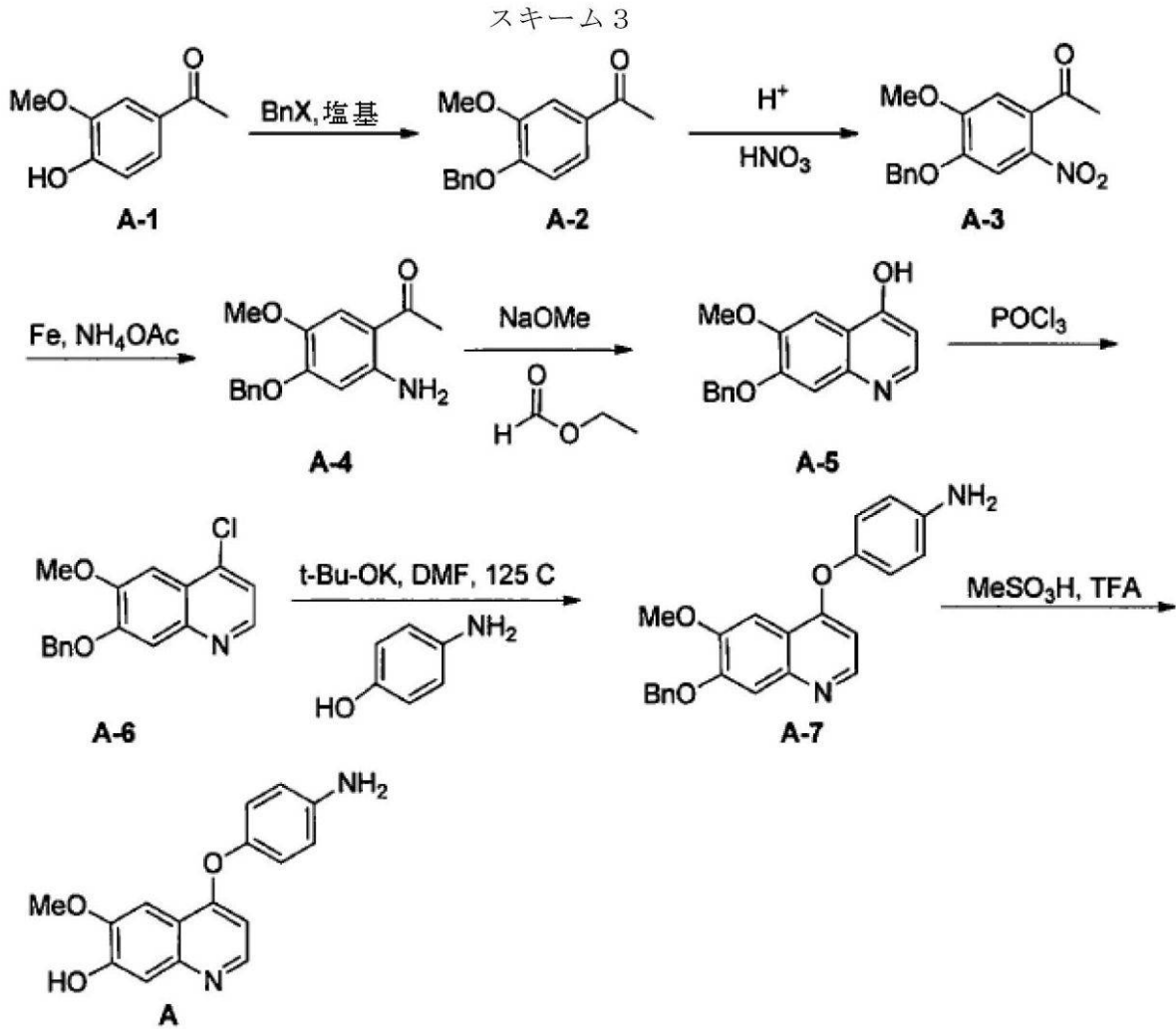
30

40

【 0 0 9 3】

化合物 A は、スキーム 3 によって調製した。ベンジルハライド等を用いる A - 1 のベンジル化は、ベンジル保護 A - 2 を提供する。硝酸及び硫酸の混合物を用いる A - 2 のニトロ化は、A - 3 を提供する。A - 3 内のニトロ基のアミン A - 4 への還元は、標準ニトロ還元条件、例えば鉄及び酢酸アンモニウムを用いて達成してもよい。蟻酸エチル及び、ナトリウムメトキシド等のアルコキシドによる A - 4 の環化は、A - 5 を提供する。A - 5 のオキシ塩化燐を用いる対応塩化物への変換は、A - 6 を提供する。4 アミノ・フェノールとの A - 6 の反応は、A - 7 を提供する。これは、メタンスルホン酸で脱保護され、化合物 A を提供する。

【化 3 9】

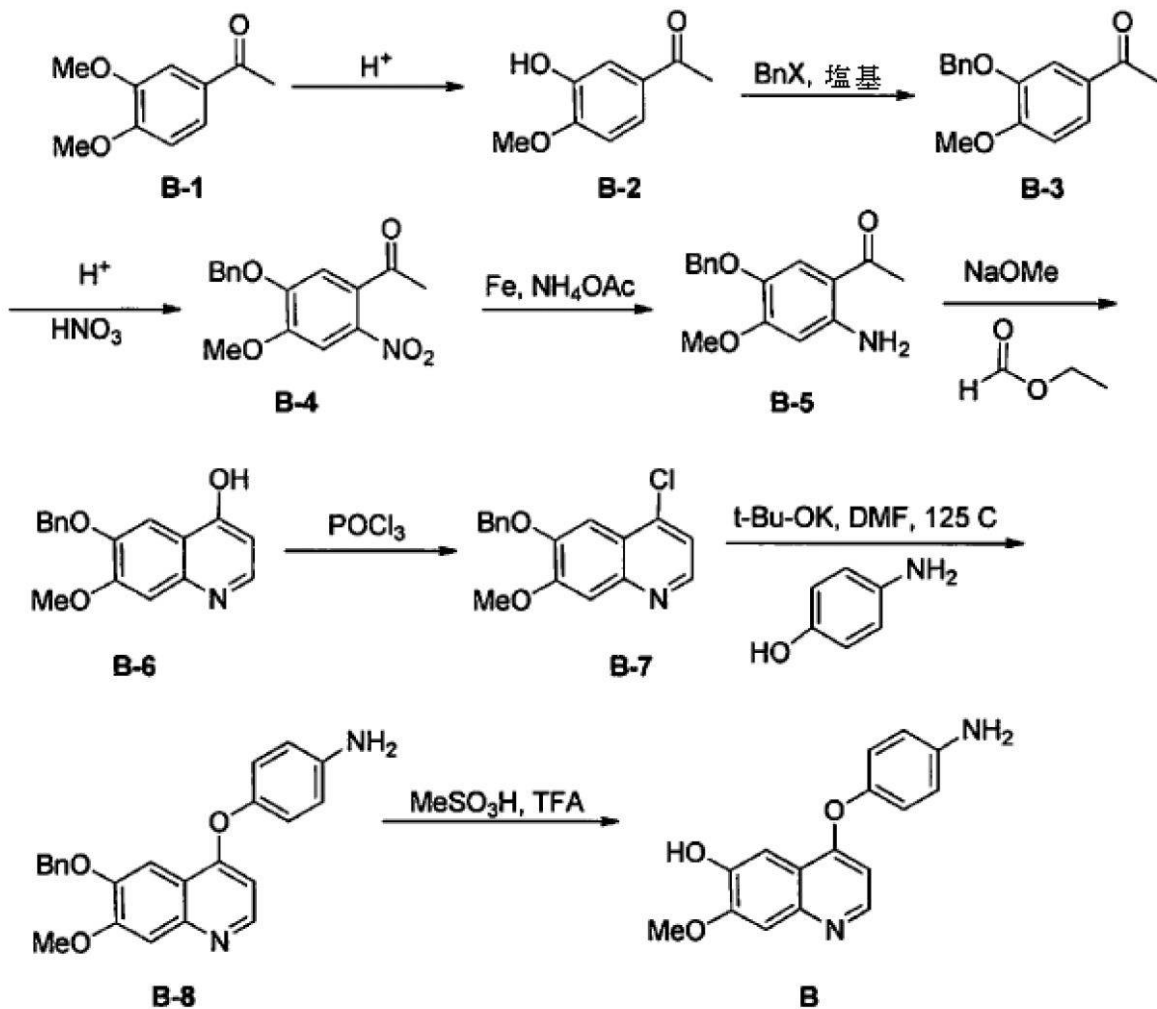


【 0 0 9 4】

同様に、化合物 B はスキーム 4 によって調製した。B - 1 の脱メチル化は、B - 2 を提供する。ベンジルハライド B n X (X は B r、C l または I 等) を用いる B - 2 のベンジル化は、ベンジル保護 B - 3 を提供する。硝酸及び硫酸の混合物を用いる B - 3 のニトロ化は、B - 4 を提供する。B - 4 内のニトロ基のアミン B - 5 への還元は、標準ニトロ還元条件、例えば鉄及び酢酸アンモニウムを用いて達成してもよい。蟻酸エチル及び、ナトリウムメトキシド等のアルコキシドによる B - 5 の環化は、B - 6 を提供する。B - 6 のオキシ塩化燐を用いる対応塩化物への変換は、B - 7 を提供する。4 アミノ・フェノールとの B - 7 の反応は、B - 8 を提供する。これは、化合物 B を提供するよう、メタンスルホン酸で脱保護された。

【化 4 0】

スキーム 4



10

20

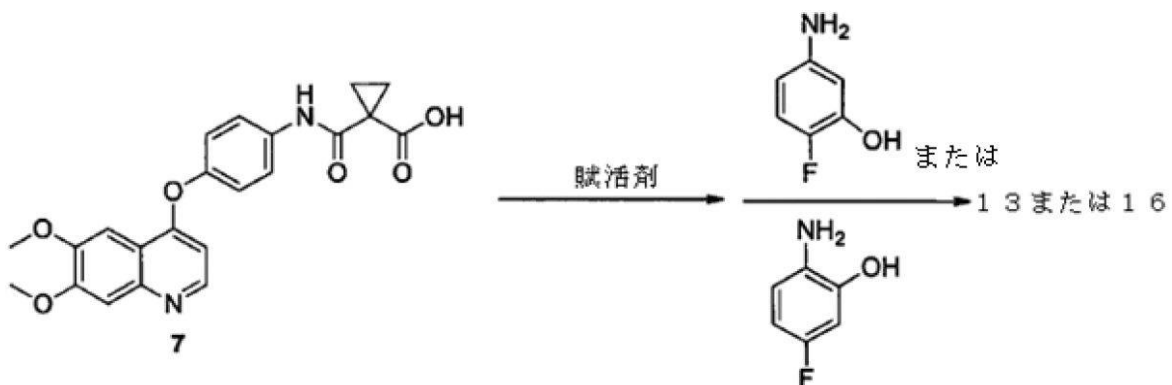
【 0 0 9 5】

30

フェノール 13 及び 16 は、化合物 7 から同様に調製できる。その合成に関しては、W O 2 0 0 5 / 0 3 0 1 4 0 に実施例 7 3 として開示されている。したがって、スキーム 5 においては、2 - アミノ - 5 - フルオロフェノール (C A S 登録番号 5 3 9 8 1 - 2 4 - 1) との 7 のカップリングは、13 を提供する。5 - アミノ - 2 - フルオロフェノール (C A S 登録番号 1 0 0 3 6 7 - 4 8 - 4) との 7 のカップリングは、16 を提供する。

【化 4 1】

スキーム 5



40

【 0 0 9 6】

50

フェノール 13 及び 16 は、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の強力な水

酸化物の存在下で、三酸化硫黄トリメチルアミン錯体などの硫化剤を用いる、あるいはトリエチルアミン等のアミン塩基の存在下で塩化スルホン酸を用いることで、スキーム 1 に示す対応硫酸塩 9 及び 12 へ容易に変換できる。

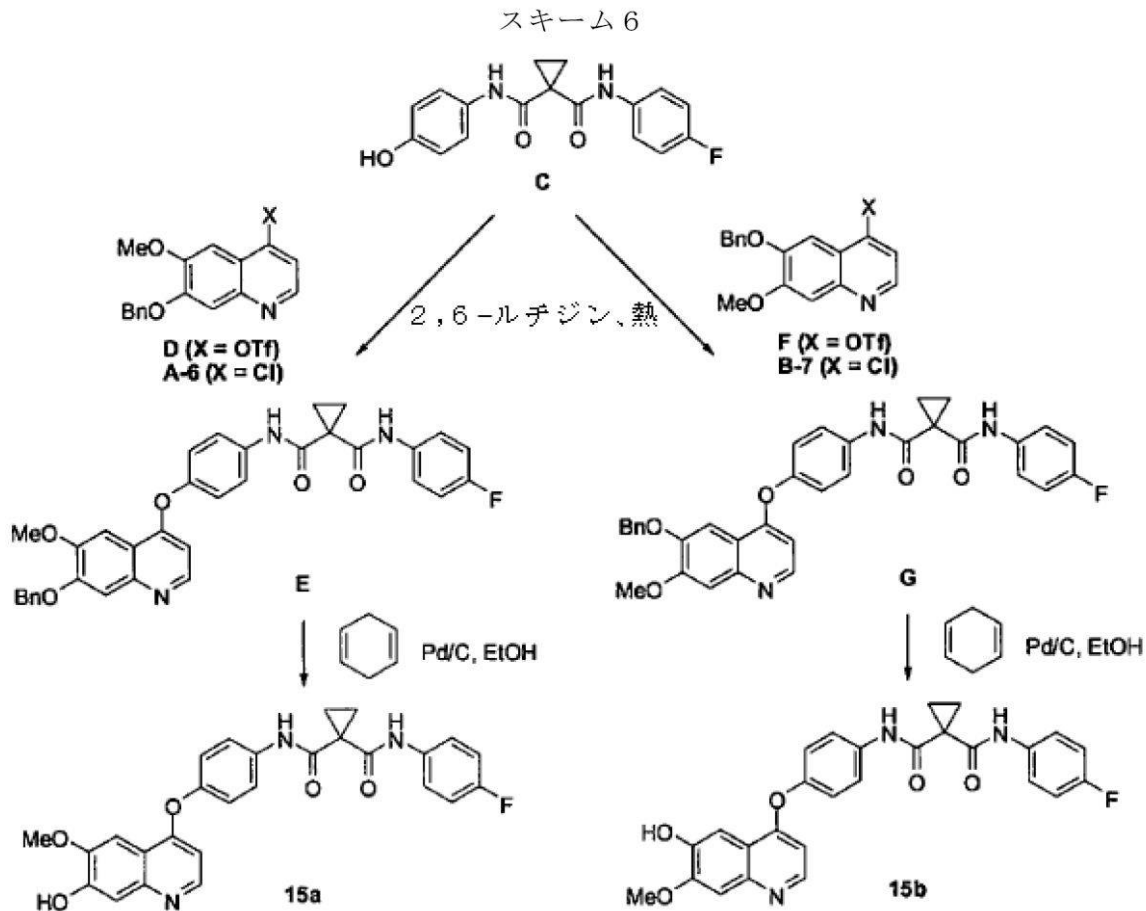
【0097】

フェノール 15a 及び 15b は、WO2005/030140 に、実施例 43 を調整するために開示されたと類似の方法を使用することによって調製できる。これより、スキーム 6 においては、トリフレート D (WO2005/030140 の実施例 33) または塩化物 A-6 (WO2005/030140 の実施例 32) とのフェノール C (WO2005/030140 の実施例 38) のカップリングは、E を提供する。これは、それから、Pd 触媒水素化分解条件下で脱保護され、化合物 15 を生ずる。同様に、トリフレート F または塩化物 B-7 とのフェノール C の反応は、G を提供する。これは、O-ベンジル脱保護を受け、化合物 15b を提供する。

10

20

30



【0098】

N-オキシド 19 は、カボザンチニブの、過氧化物、過酸などの酸化剤との反応によって調製できる。一つの実施形態における酸化剤は、過ホウ酸ナトリウム四水和物である。

40

【0099】

以下の非限定的な実施例は、本発明を説明することを意図している。

【実施例】

【0100】

カボザンチニブ・メタボライトの識別。

この試験の目的は、ヒト血漿、尿及び糞便内のカボザンチニブのメタボライトを捉えて識別することであった。血漿、尿及び糞便サンプルは、健康な男性対象者における、 $[^{14}\text{C}]$ カボザンチニブ ($100\ \mu\text{Ci}$) を含むカボザンチニブ (L-リング酸塩) の単一 $175\ \text{mg}$ 経口投与後の、カボザンチニブの質量バランス試験から採集した。

試験デザインと、血漿、尿及び糞便の採取。

50

【0101】

8人の男性対象者が試験に参加し、各対象者は、 $[^{14}\text{C}]$ -カボザンチニブ(100 μCi)を含む175mgのカボザンチニブ(L-リンゴ酸塩)の単一経口投与を受けた。メタボライト・プロファイリングのために、8人の対象者から血漿、尿及び糞便サンプルを採集した。

血漿サンプルは、投与前、及び投与後の0.5、1、2、3、4、5、8、14、24、72、168、336、504及び648時間に採集した。尿サンプルは、投与前、投与後の0から8時間、8から24時間、24時間間隔で480時間まで、及び、48時間を超える間隔で投与後504から1152時間までのものを採集した。糞便サンプルは、投与前、24時間間隔で投与後480時間まで、及び、48時間を超える間隔で投与後504から1152時間までのものを採集した。すべてのサンプルはQPSSL C(ニューアーク、DE)へ送り、-70で保管した。十分なレベルの放射能を持つサンプルに対するメタボライト・プロファイリング及び識別のために、放射性流通検出器(RFD)に結合したHPLC/タンデムMSを使用した。

【0102】

十分なレベルの放射能を持つ血漿サンプルの放射性定量化のために、HPLC分取後にTopCount NXT(商標)での計数を行った。この試験では、カボザンチニブとそのメタボライトとを分離するために、三つの(3)HPLC法を用いた。HPLC法1は、異なる時点の、プールした尿及び糞便サンプルと個々の血漿サンプルの分析のために用いた。HPLC法2は、カボザンチニブ硫酸塩と共溶出可能なメタボライトを捜すための薬剤対薬剤相互作用試験からの血漿サンプルの分析に用いた。HPLC法3は、プールした血漿サンプルに対して用いた。

【0103】

カボザンチニブ及びメタボライトに関して、6人の対象者からの血漿、尿及び糞便に対する選択サンプルを分析し、報告した。

【0104】

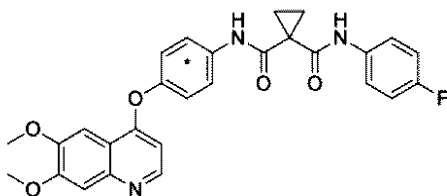
2人の対象者からのサンプルは、調査試験に用いた。

テスト品。

【0105】

この試験のテスト品は、 $[^{14}\text{C}]$ カボザンチニブ及びカボザンチニブの混合物であった。星印は、 $[^{14}\text{C}]$ 標識の位置を示す。 $[^{14}\text{C}]$ 標識カボザンチニブは、WO2005/030140に説明のように調製した。ただし、標識のない4-アミノフェノールの代わりに、 $[^{14}\text{C}]$ 標識4-アミノフェノールを用いた。 $[^{14}\text{C}]$ 標識4-アミノフェノールは、例えば、ハルトマン・アナリティック、アメリカン放射性標識ケミカルズまたはフィッシャー・サイエンティフィックから、塩酸塩として市販されている。

【化43】



一般的な化学薬品及び標準品。

【0106】

蟻酸及び酢酸アンモニウムは、シグマアルドリッチ・ケミカル社(セントルイス、MO)から得た。アセトニトリル(B&Jブランド、微量のアルデヒド及びケトンに感度がある適用のために、カルボニルを含まない)、水(B&Jブランド、GC、HPLC及び分光測光法のために)、及びメタノール(HPLCグレード)は、フィッシャー・サイエンティフィック(ピッツバーグ、PA)から購入した。タイプI水は、Elgas t a t U

HQ PS 浄水システムを用いて生成した。非放射性標識メタボライト標準（フルオロアニリン切断生成物、カボザンチニブ硫酸塩及びカボザンチニブN - オキシド）は、エグゼリシス社（Exelixis, Inc.）が提供した。

生体サンプル収集。

【0107】

血漿、尿及び糞便サンプルは、健康な男性対象者における、 $[^{14}\text{C}]$ カボザンチニブ（ $100\ \mu\text{Ci}$ ）を含むカボザンチニブ（L-リンゴ酸塩）の単一 $175\ \text{mg}$ 経口投与後の、カボザンチニブの質量バランス試験から採集した。サンプルは、ドライアイスに付けて、セレリオン（リンカーン、NE）からQPSSL C（ニューアーク、DE）へ輸送し、分析まで、 -70°C で保存した。メタボライト・プロファイリング、識別及び放射性定

10

量化に、6人の対象者からのサンプルを用いた。2人の対象者からの血漿サンプルは、共溶出性メタボライトの調査の一部として、ブリッジング試験のみに使用した。

ヒト血漿サンプルの準備及び放射性回収。

【0108】

メタボライト・プロファイリング、識別及び放射性定量化のために、6人の対象者に対して、投与後0.5、1、2、3、4、5、8、14、24、72、168及び336時間に採集した個々の放射性標識血漿サンプルを処理し、分析した。共溶出性メタボライトの調査のためには、投与前、投与後1から7、8から96、及び120から336時間の、6人の対象者の非放射性標識血漿サンプルをプールし、処理し、そして分析した。非放射性標識から、ヒト質量バランス試験からの放射性標識血漿サンプルへ、メタボライト・

20

データの橋渡しをするために、ハミルトン・プーリング法を用いて、6人の対象者の各人の投与後0から168時間の $[^{14}\text{C}]$ 血漿サンプルをプールし、処理し、そして放射性定量化によって分析した。2人の対象者からの投与後1から168時間の $[^{14}\text{C}]$ 血漿サンプルを（等量）プールし、処理し、そして分析した。

【0109】

血漿抽出及び回収のための最初の方法。

1人の対象者からの二つの血漿サンプル（投与後4及び72時間）を、最初の抽出及び回収分析に用いた。質量バランス試験の各血漿サンプルに対する総放射能は、エグゼリシス社が提供したもので、それを100%と定義した。バイオ・フードの下でサンプルを解凍した後、各血漿サンプルの二つの0.5 mLアリクォットを、3量（1.5 mL）のMeOH:ACN（20:80、v/v）へ加え、（5分間）攪拌した。混合物を2000 rpmで10分間遠心分離し、上澄みを清潔なチューブへ移した。二つの追加の、3量のMeOH:CAN（20:80、v/v）で、ペレットを抽出した。混合物を遠心分離し、上澄みを結合させた。2900 TR液体シンチレーション・カウンター（LSC）（パッカード・インスツルメンツ、メリディアン、CT）で、アリクォットを分析した。抽出回収は、以下のように計算した。

30

$$\text{抽出回収}(\%) = (\text{上澄み中のDPM} / \text{血漿サンプル中のDPM}) \times 100$$

【0110】

抽出からの上澄みは、周囲水槽内の窒素流下で蒸発乾燥させた。残留物を、それから、0.35から0.5 mLのMeOH:ACN:水（10:20:70、v/v/v）で再構成した。再構成されたサンプルは、15,000 rpmで10分間遠心分離し、アリクォットを、再構成回収のためにLSCによって分析した。

40

$$\text{再構成回収}(\%) = (\text{再構成溶液中のDPM} / \text{上澄み中のDPM}) \times 100$$

血漿サンプルの準備。

【0111】

同じ方法を採用し、サンプルの利用可能な量と放射能レベルに応じて1.0から2 mLの血漿サンプルを使用して、放射性標識及び非放射性標識血漿サンプルを抽出した。上澄みは、周囲水槽内の窒素流下で蒸発乾燥させ、残留物を、0.35から0.5 mLのMeOH:ACN:水（10:20:70、v/v/v）で再構成した。再構成サンプルを、15,000 rpmで10分間遠心分離した。分析のために、上澄みのアリクォットをH

50

PLCシステムへ注入した。

人尿サンプルの準備及び放射性回収。

【0112】

1人の対象者から（投与後0から72、168から192及び312から336時間に）プールした尿サンプルを、3組（各々4mL）で凍結乾燥し、残留物を、1mLの水：ACN：FA（80：20：0.1、v/v/v）中で再構成した。プール尿及び再構成溶液中の放射能を、LSCを用いて計数し、再構成回収を計算した。メタボライト・プロファイリング、識別及び放射性定量化のために、6人の対象者の各人からの投与前及び三つのプール尿サンプル（投与後0から72時間、168から192時間及び312から336時間）を分析した。各プール尿サンプルは凍結乾燥し、残留物を、水：ACN：FA（80：20：0.1、v/v/v）で再構成し、そして再構成サンプルを分析前に10分間、15,000rpmで遠心分離した。

10

人尿サンプルの準備及び放射性回収。

【0113】

糞便サンプルの抽出回収を評価するために、バイオ・フードの下で、1人の対象者から二つの糞便ホモジェネート・サンプルを解凍した。抽出のために、約5.5から6gの糞便ホモジェネートを正確に計量した。糞便ホモジェネートに15mLのACN：MeOH（80：20）を加えた。混合物を3分間攪拌し、10分間3000rpmで遠心分離した。上澄みは、清潔なチューブへ移した。抽出プロシージャを、さらに2回繰り返した。すべての三つの抽出からの上澄みを結合させた。混合上澄みの放射能をLSCによって測定した。抽出回収を、次の式を用いて計算した。

20

抽出回収（%）=（上澄み内のDPM / 糞便ホモジェネート内のDPM）× 100

【0114】

上澄みを、周囲温度の窒素流の下で濃縮し、残留物を、MeOH：ACN：水（10：20：70）で再構成した。再構成回収のために、再構成溶液のアリクォットをLSCで計数した。

再構成回収（%）=（再構成溶液内のDPM / 上澄み内のDPM）× 100

総合回収（%）= 抽出回収（%）× 再構成回収（%） / 100

【0115】

メタボライト・プロファイリング、識別及び放射性定量化のために、6人の対象者の各人から投与前及び三つのプール糞便サンプル（投与後0から72、168から192及び312から336時間）を、抽出回収に関するものと同じプロシージャを用いて抽出した。上澄みを、窒素流の下で乾燥させ、残留物を、水：ACN：FA（80：20：0.1、v/v/v）で再構成した。再構成サンプルは、分析前に、15,000rpmで10分間遠心分離した。

30

HPLCコラム回収。

【0116】

HPLC法1を用いることで、すべての放射性構成要素がコラムから効果的に溶出されることを示すために、HPLCコラム回収を実行した。尿サンプル（対象者1042、投与後24から48時間）のアリクォットを、HPLCシステムへ、コラムのある状態またはコラムのない状態で注入し、0から30分の溶離液を、清潔な50mL遠心分離管へ採集した。収集後、各々の注入からの溶離液の重量を測定した。LSCを用いて、2セットのアリクォット（1mL）を計数した。装着コラムの有無に関わらず、収集した溶離液に含まれる総放射能を計算するために、カウントの平均値を用いた。

40

コラム回収（%）=（コラムあり溶離液中のDPM / コラム無し溶離液中のDPM）× 100

【0117】

HPLC法3は、プールされた血漿のみに用いた。利用可能なサンプル量に限りがあるため、コラム回収は実行しなかった。

HPLC / MS / RFD及びHPLC放射性分析システム。

50

【0118】

メタボライト・プロファイリング及び識別のためのシステム（HPLC/MS/RFD）は、HTC PALオートサンプラー、サーベイヤーHPLCポンプ、LTQリニア・イオントラップ質量スペクトロメータ及び - RAMモデル3 RFDから構成された。質量分析及びRFDによって取得したデータは、各々、エクスキャリバー及びローラ・ライト3ソフトウェアによって処理した。HPLC溶離液は、RFDと質量スペクトロメータとの間で、3対1の比率で分けた。以下は、HPLC、質量スペクトロメータ及びRFDに対する条件の要約である。

【化44-1】

HPLC/MS/RFD法1

HPLC	サーベイヤーHPLCポンプ
* コラム・タイプ	フェノミネクス・シネルギ・ポーラRP、 4.6 x 250 mm、4 μ m
* 流動相	A : 0.1%のFAを含むH ₂ O B : 0.1%のFAを含むACN

【化44-2】

* 勾配プログラム	時間 (分)	A %	B %	
	0	80	20	
	2	80	20	
	22	30	70	
	23	5	95	
	27	5	95	
	28	80	20	
	34	80	20	10
* 流速	800 μ l / 分			
* 分析時間	34分			
質量分析:	サーモ・フィニガンLTQリニア・イオントラップ			
* シース・ガス流速	50ユニット			
* 補助ガス流速	20ユニット			
* スweep・ガス流速	10ユニット			
* イオン・スプレー電圧	ESI+に対して5kV、ESI-に対して4.3kV			
* 毛管温度	300°C			
* 毛管電圧	ESI+に対して22V、ESI-に対して-9V			20
* チューブ・レンズ電圧	ESI+に対して80V、ESI-に対して-96V			
* イオン化モード	ESI+、ESI-			
放射性流通検出器:	β -RAMモデル3			
* 放射性核種	^{14}C			
* 細胞体積	400 μ l			
* シンチレーション・カクテル	アルティマ-F10M、パーキンエルマー			
* カクテル/HPLC流量比	3:1			
HPLC/MS法2				
HPLC	サーベイヤーHPLCポンプ			30
* コラム・タイプ	フェノメクス・シネルギ・ポーラRP、 4.6 x 250mm、4 μ m			
* 流動相	A: 0.1%のFAを含むH ₂ O B: 0.1%のFAを含むACN			
* 勾配プログラム	時間 (分)	A %	B %	
	0	80	20	
	2	80	20	
	40	35	65	
	42	5	95	
	47	5	95	40
	48	80	20	
	55	80	20	
* 流速	800 μ L / 分			
* 分析時間	55分			
質量分析:	サーモ・フィニガンLTQリニア・イオントラップ			
* シース・ガス流速	50ユニット			

【化44-3】

* 補助ガス流速	20ユニット
* スイープ・ガス流速	10ユニット
* イオン・スプレー電圧	5 kV
* 毛管温度	300°C
* 毛管電圧	22 V
* チューブ・レンズ電圧	80 V
* イオン化モード	ESI+

HPLC/MS法3

10

HPLC

サーベイヤーHPLCポンプ

* コラム・タイプ	ウォーターズXブリッジ・フェニル、 4.6×150mm、3.5µm		
* 流動相	A: 0.1%のFAを含むH ₂ O B: 0.15%のFAを含むACN		
* 勾配プログラム	時間 (分)	A%	B%

0	80	20
2	80	20
40	30	70
42	5	95
47	5	95
48	80	20
55	80	20

20

* 流速	800 µL/分
* 分析時間	55分

質量分析:

サーモ・フィニガンLTQリニア・イオントラップ

* シース・ガス流速	50ユニット
* 補助ガス流速	20ユニット
* スイープ・ガス流速	10ユニット
* イオン・スプレー電圧	5 kV
* 毛管温度	300°C
* 毛管電圧	22 V
* チューブ・レンズ電圧	80 V
* イオン化モード	ESI+

30

【0119】

高解像度MSのためのHPLC-MSシステムは、ミクロム・バイオリソーセズ・パラダイムMS4B・HPLC及びサーモLTQオービトラップ・ディスクバリ-質量スペクトロメータから構成された。クロマトグラフィの条件とイオン源パラメータは、LTQシステムのためのHPLC法1と同じだった。データは、質量中心モードにおいて30000の解像度で取得した。

40

【0120】

血漿サンプルの放射性定量化には、HPLC/トップ・カウントNXT(商標)システムを用いた。システムは、HTC PALオートサンプラー、二つの島津HPLCポンプ及びフォックシーJrフラクション・コレクター(Iscos社、リンカーン、NE)から構成された。ルーマ・プレート(商標)96-ウエルプレート内に採集したHPLCフラクションは、EZ-2プラスパーソナル蒸発器(ジェネバック、ヴァレー・コテージ、ニューヨーク)を用いて乾燥し、乾燥サンプルを、トップ・カウントNXT(商標)マイク

50

ロプレート・シンチレーション&ルミネセンス・カウンター（パーキンエルマー（登録商標））で計数した。データは、プロFSA（パーキンエルマー（登録商標））ソフトウェアを用いて処理した。HPLC法は、前述のものと同じであった。

メタボライト識別。

【0121】

次のプロセスによって、マトリックス内の総放射能の5%またはトータルAUCの5%を超えるメタボライトを識別した。エグゼリシス社によって提供されたカボザンチニブとそのメタボライト標準の質量スペクトル（MS、MS/MS及びMS/MS/MS）を、イオンラップ質量スペクトロメータで取得し、主要なフラグメント・パターンを提案した。これらメタボライトの識別は、質量スペクトル（MS及びMS/MS）と持続時間を標準品に照合することによって検証した。他の未知のメタボライトに対しては、LC/MSクロマトグラムを、LC放射性クロマトグラムで見られるものと同じ持続時間で、フル・スキャン・ポジティブ及びネガティブ・イオン化モードで作動させて、分子イオンを捜した。それから、対応する分子イオンに対して、生成イオン質量スペクトル及び高解像度質量スペクトルを取得した。推定メタボライト構造は、それらの質量フラグメント・パターン分析に基づいて提案したものである。

10

カボザンチニブとそのメタボライトの定量化。

【0122】

異なる時点または時間間隔における各マトリックスからの、プール・サンプルあるいは個々のサンプルのカボザンチニブとそのメタボライトの定量化は、それらの放射性クロマトグラムで発見された対応ピークの統合に基づいて行った。血漿サンプルについては、各時点の各々のピークに対するサンプルの総放射能パーセンテージを計算し、ng/mLに変換した。

20

【0123】

血漿内のカボザンチニブとそのメタボライトの定量化：

$$\text{ng/mL} = (\text{総放射能に対する}\%) \times (\text{時点でのトータル同等量 ng/mL}) / 100$$

【0124】

トータル同等量 ng/mLの値は、ヒト質量バランス試験の結果から得た。

【0125】

プール尿サンプルについては、各々のピークに対するプール・サンプルにおける総放射能パーセンテージを、プール・サンプルのトータル非親%として計算した。

30

$$\text{プール・サンプルのトータル非親}\% = (\text{ピークの総放射能} / \text{非親ピークの総放射能}) \times 100$$

【0126】

プール糞便サンプルについては、各々のピークに対するプール・サンプルの総放射能パーセンテージを、プール・サンプルにおけるトータル非親プラス親パーセンテージとして計算した。

$$\text{プール・サンプルにおけるトータル非親プラス親の}\% = (\text{ピークの総放射能} / \text{親及び非親ピークの総放射能}) \times 100$$

【0127】

各々のピークに対するプール・サンプルの総放射能パーセンテージを、プール・サンプルにおける親のパーセンテージに変換した。

40

$$\text{プール・サンプルの親}\% = (\text{ピークの総放射能} / \text{親ピークの総放射能}) \times 100$$

【0128】

放射能検出器に対する定量化の限度は、放射性クロマトグラムの信号対ノイズ比（3対1）として定義した。トップ・カウント及び - RAM放射性流通検出器に対する定量化の下限は、各々、10及び500 dpmであった。

結果及び考察。

放射性回収。

【0129】

50

最初の抽出回収は、3度抽出の3量のMeOH:ACN(20:80)と一緒に、投与後4時間及び72時間における1人の対象者からの血漿サンプルを用いて測定した。4及び72時間のサンプルからの放射能の平均抽出回収は、各々、98.43%と94.99%であった。乾燥及びMeOH:ACN溶液への再構成後の再構成回収は、各々、92.73%及び85.90%であった。総合回収は、各々、91.27%及び81.60%であった。

【0130】

対象者からの投与後0から8、24から48、72から96及び120から144時間のサンプルを用いて測定した尿遠心分離回収は、102%と104%の間であった。凍結乾燥後の尿再構成回収は、対象者からのプール・サンプルを用いて、94.7%であった。

10

【0131】

投与後0から48時間のプール糞便サンプルについては、抽出、再構成及び総合回収は、各々、98.48%、88.80%及び87.37%であった。投与後120から168時間のプール糞便サンプルについては、抽出、再構成及び総合回収は、各々、85.85%、87.69%及び75.24%であった。

【0132】

尿サンプルに対するHPLCコラムからの放射能回収は、97.05%であった。

【0133】

回収を解明するための血漿、尿及び糞便の放射性定量化には、補正係数は全く適用しなかった。

20

メタボライト・プロファイリング。

【0134】

対象者においては、カボザンチニブ、化合物9(カボザンチニブ硫酸塩)及び化合物19(カボザンチニブN-オキシド)が、放射性クロマトグラムでの主要なピークであった。投与後72時間後の血漿サンプルでは、化合物2(脱メチル化及び硫酸化フルオロアニリン切断生成物)が主要なメタボライトであった。メタボライト化合物7(フルオロアニリン切断生成物)は、マイナー・ピークの一つであった。HPLC法1を用いることによって、メタボライト化合物7、3(デメチルカボザンチニブグルクロニドB)、9及び10(フルオロアニリン切断生成物のメチルエステル)が共溶出された。

30

【0135】

代表的なヒト尿メタボライト・プロフィール、投与後0から72時間、144から192時間及び288から336時間のヒト尿サンプルの(HPLC法1を用いる)放射性クロマトグラムを、対象者から採集した。メタボライト化合物6は、投与後0から72時間、144から192時間及び288から336時間のプール尿サンプルにおける主要なメタボライトであった。化合物6に加えて、メタボライト化合物1、4、5、7及び19が、投与後0から72時間のプール・サンプルに観察された。メタボライト化合物1、4、5及び7が、投与後144から192時間のプール・サンプルに観察された。メタボライト化合物1及び5が、投与後288及び336時間のプール・サンプルで検出された。親化合物カボザンチニブは、尿サンプルには観察されなかった。

40

【0136】

代表的なヒト糞便メタボライト・プロフィール、投与後0から72時間、144から192時間、及び288から336時間のヒト糞便サンプルの(HPLC法1を用いる)放射性クロマトグラム。親カボザンチニブ及びメタボライト化合物4、7、11及び15(化合物16を含む)が、投与後0から72時間のプール・サンプルで観察された。メタボライト化合物4、7、11、15、16及び18が、投与後144から192時間のプール・サンプルで観察された。メタボライト化合物4及び11が、投与後288から336時間のプール・サンプルで観察された。

HPLC/MS分析を用いるメタボライト識別。

【0137】

50

HPLC法1を用いる標準物質のHPLC/MS分析は、カボザンチニブ、フルオロアニリン切断生成物（化合物7）、硫酸塩（化合物9）及びN-オキシド（化合物19）の持続時間が、各々、20.3、14.4、16.5及び23.1分であることを示した。

【0138】

次に、血漿、尿及び糞便サンプルをHPLC/MSによって分析し、化合物を、それらのプロトン化分子イオンとフラグメンテーション・パターンに基づき識別した。

ヒト血漿におけるカボザンチニブとそのメタボライトに関するメタボライト識別。

【0139】

XICにおける約19.1分でのピークの質量スペクトルは、 m/z 502のプロトン化分子イオンを示した。その生成物イオン・スペクトルは、 m/z 391、323及び297に主要フラグメントを示した。このことは、カボザンチニブ標準のものの一貫している。MSデータを、表1及び2にまとめる。

10

【表1-1】

表1。[^{14}C]カボザンチニブの単一経口投与からのサンプルにおけるメタボライトのHPLC放射性クロマトグラム持続時間。

化合物	HPLC法	持続時間（分）
標準		
7	1	14.13
9	1	16.45
I	1	20.26
19	1	23.06
血漿		

20

【表 1 - 2】

1	1	4. 1 3	
2 a / 2 b	1	9. 3 3	
4	1	1 1. 8 7	
5	1	1 2. 8 0	
6	1	1 3. 4 7	
7	1	1 4. 1 3	
9	1	1 4. 6 7	
I	1	1 8. 6 7	10
1 9	1	2 3. 4 7	
尿			
1	1	4. 1 3	
4	1	1 1. 8 7	
5	1	1 2. 8 0	
6	1	1 3. 4 7	
7	1	1 4. 1 3	
1 9	1	2 3. 4 7	20
糞便			
4	1	1 2. 6 7	
7	1	1 3. 4 7	
1 1	1	1 6. 0 7	
1 5	1	1 7. 8 7	
I	1	1 9. 6 0	
1 8	1	2 1. 0 3	
		ハミルトン・プール・サンプル	
		血漿	30
9	3	1 7. 3 6	
7	3	1 9. 3 2	
8	3	1 9. 3 2 (シヨルダー)	
1 9	3	2 5. 2 0	
I	3	3 7. 5 2	

【表 2 - 1】

表 2。HPLCを用いた、メタボライトに対するMSデータ。

化合物	HPLC法	HPLC持続時間	MS (m/z)
1	1	19.10	502
19	1	21.85	518
9	1	15.29	518 (598でのm/z分子イオンm/zからのSO ₃ の損失)
7	1	13.36	409
2a	1	10.70 (2a)	473, 395 (473でのm/z分子イオンm/zからのSO ₃ の損失)
3	2	15.87	488
8	2	19.43	488

10

【表 2 - 2】

10	2	33.56	423
5	1	13.00	489
6	1	13.39	393
15	1	17.60	488
16	1	17.60	518
13	1	16.45	518
12	1	16.45	518
17	1	18.43	518

20

カボザンチニブ・メタボライトのキナーゼ活性。

キナーゼ希釈。

【0140】

キナーゼ活性は、プロトコル・ガイド・ボリューム57、キナーゼ・プロフィール・サービス・アッセイ・プロトコルに従って、EMDミリポアによって測定し、プロファイルした。結果を、以下の表3にまとめる。抑制を、次のキーでIC₅₀として示す。A = 50 nM未満のIC₅₀、B = 50 nMよりも大きい500 nM未満のIC₅₀、C = 500 nMよりも大きい5000 nM未満のIC₅₀、及びD = 5,000 nMよりも大きいIC₅₀。キナゾリンまたはキノリンについての官能性に依りて、本発明の模範的な化合物は、c-Met、KDR、c-Kit、flt-3及びflt-4のいずれかに対する選択性を示す。表3のリスト中の酵素の略語には、以下の定義がある。c-Metは、肝細胞増殖因子レセプター・キナーゼを指す。RETは、RET癌原遺伝子キナーゼを指す。KDRは、キナーゼ・インサート・ドメイン・レセプター・チロシンキナーゼを指す。flt-1アルファ、flt-3及びflt-4は、レセプター・チロシンキナーゼのFLK系統群の代表であるfmsのようなチロシンキナーゼを指す。オーロラB MPは、オーロラBキナーゼを指す。IC₅₀値の代わりにパーセンテージがリストされている場合は、1 μMでのパーセント抑制を示す。表内の空のセルは、データ不足であることのみを示す。

30

40

【表 3 - 1】

表 3。キナーゼ活性

化合物 ID	分子構造	c-Met 標準 (IC50) (nM)	RET 標準 (IC50) (nM)	KDR 標準 (IC50) (nM)	Flt-1 アルフア (IC50) (nM)	Flt-3 標準 (IC50) (nM)	Flt-4 標準 (IC50) (nM)	オーロラ B MP 標準 (IC50) (nM)
カボザンチニ		A	A	A	A	A	A	
16		A	A	A	C	A		B
13		A		A	C	A		B
2a		≥ 50% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM	≥ 25% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM
2b								

10

【表 3 - 2】

9	≥ 75% @ 1 μM	≥ 75% @ 1 μM	≤ 25% @ 1 μM	≥ 50% @ 1 μM	≥ 50% @ 1 μM	≥ 75% @ 1 μM	≥ 75% @ 1 μM
19	B		B		C		C
7	D		D		C		C

20

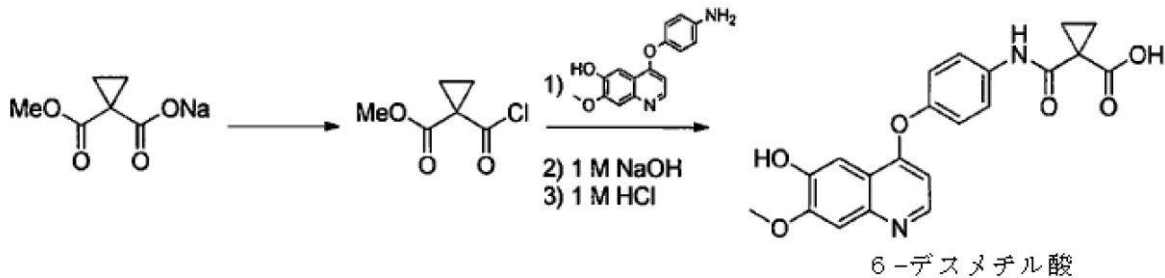
メタボライト合成と構造データ。

【0141】

6-デスメチル酸。

【化 45】

30



【0142】

40

ベッセル内に、スキーム 4 によって調製した 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - オール (15 . 0 g、53 . 3 mモル) と炭酸カリウム (29 . 5 g、213 . 3 mモル、4 当量) を、20 で、THF (210 mL、14 vol) 及び水 (90 mL、6 vol) 中に懸濁した。別個のベッセル内に、ナトリウム 1 - (メトキシカルボニル) シクロプロパンカルボキシレート (17 . 71 g、106 . 6 mモル、2 当量) を、THF (90 mL、6 vol) 中に懸濁した。DMF (120 μL、3 モル %) を加え、15 未満へ冷却した。塩化オキサリル (9 . 34 mL、106 . 6 mモル、2 当量) を 90 分に渡って加え、反応を 10 から 15 で 2 時間エージングした。酸塩化物スラリーを、20 から 25 で 2 時間に渡ってカボザンチニブ懸濁液へ加え、少なくとも 3 時間エージングした。その結果、HPLC 分析は、モノ及びビスカルボニル化合物の混

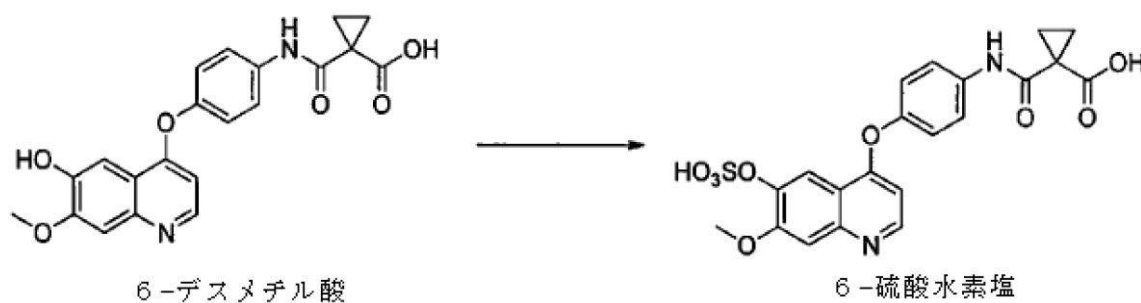
50

合物への99%を超える変換を示した。反応混合物をセライト（登録商標）で濾過し、THF（30 mL、2 vol）で洗浄し、層を分離させた。1 MのNaOH（150 mL、10 vol）上側THF層へ加え、混合物を40 で1時間加熱した。その結果、HPLC分析は、99%を超えるケン化物を示した。混合物を25 へ冷却し、そして上側THF層を除去した。水性層を1 MのHClでpH3から4へ酸性化させて生成物を沈殿させてから、1時間エージングした。沈殿物を濾過し、水（90 mL、6 vol）で洗浄し、50 で窒素放出しながら（20 psigを超える）真空下で乾燥させ、灰色から褐色の粉を得た。¹H-NMR（DMSO-d₆、400 MHz） 10.8 - 11.0 (br s、1 H)、10.7 (s、1 H)、8.65 (d、J = 6.9 Hz、1 H)、7.81 (d、J = 9.3 Hz、2 H)、7.67 (s、1 H)、7.58 (s、1 H)、7.32 (d、J = 9.3 Hz、2 H)、6.69 (d、J = 6.9 Hz、1 H)、4.01 (s、3 H)、2.48 - 2.53 (m、4 H)。MS (ESI-) m/z 393 [M-H]⁻。

【0143】

6-硫酸水素塩 6-デスマチル酸

【化46】



【0144】

6-デスマチル酸（120 mg、0.30 mモル）、水酸化カリウム（118 mg、2.1 mモル、7当量）及び三酸化硫黄トリメチルアミン錯体（292 mg、2.1 mモル、7当量）を、水（3 mL、25 vol）中に溶解し、2時間70 へ加熱した。その結果、HPLCによる分析は、99%を超える変換を示した。それから、反応混合物を氷浴で冷却し1 NのH₂SO₄水溶液を滴下して約pH1へ酸性化させた。スラリーは、25 で1時間エージングし、フィルターを通し、水（3 mL、25 vol）で洗浄し、そして脱液させた。それから、湿った塊をアセトン（3 mL、25 vol）で洗浄し、24時間窒素を放出しながら35 の（20 psigを超える）真空下で乾燥させ、ベージュ色の粉を得た。

【0145】

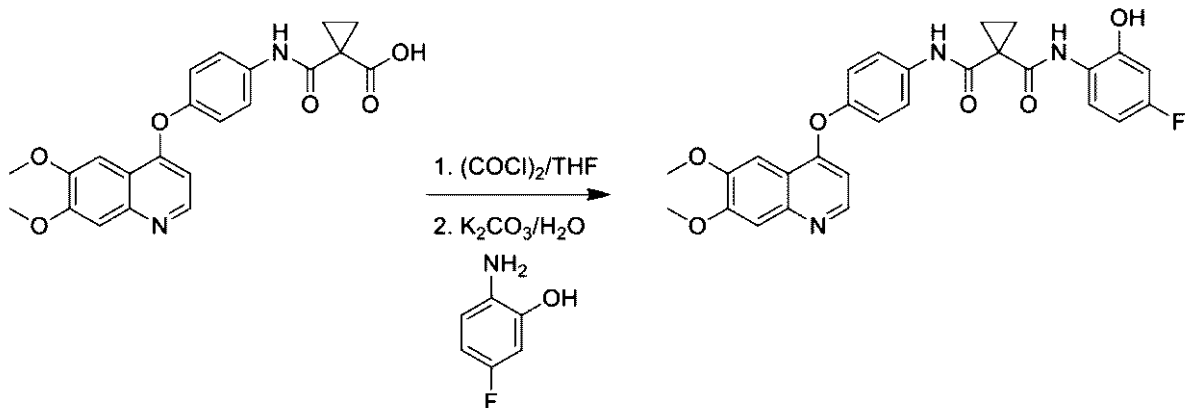
代替的に、6-デスマチル酸（120 mg、0.30 mモル）を、MeCN（50 vol、6 mL）中に懸濁させ、トリエチルアミン（1.27 mL、9.12 mモル、30当量）を加えてから、氷浴で冷却した。塩化スルホン酸（101 μL、1.52 mモル、5当量）を滴下して加え、それから、反応を1時間70 へ加熱した。その結果、HPLCによる分析は、98パーセントを超える変換を示した。それから、反応混合物を氷浴で2時間冷却し、沈殿物を形成させた。沈殿物は、冷たいMeCN（50 vol）でリンスしながら、濾過で除去した。それから、そのMeCN溶液を、約20 vol（約2 mL）へ濃縮し、100 volの1 NのHClで反応を停止させ、氷浴で冷却して微細沈殿物を得た。それを濾過し、50 volの水と50 volのアセトンで洗浄し、24時間窒素を放出しながら35 の（20 psigを超える）真空下で乾燥させ、ベージュ色の粉を得た。¹H-NMR（DMSO-d₆、400 MHz） 10.8 (s、1 H)、8.83 (d、J = 5.9 Hz、1 H)、8.5 (s、1 H)、7.85 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、7.52 (s、1 H)、7.40 (d、J = 8.5 Hz、2 H)、6.84 (d、

J = 5.9 Hz、1 H)、4.04 (s、3 H)、3.20 - 3.70 (br s、1 H)、1.39 - 1.48 (br s、4 H)。MS (ESI-) m/z 473 [M - H]⁻、236。

【0146】

オルト - ヒドロキシ - カボザンチニブ

【化47】



10

【0147】

フラスコに、カルボン酸 (0.84 g、2.1 mmol)、THF (1.2 mL) 及び DMF (5 μL) を充填し、15 °C へ冷却した。このスラリーへ約 20 分に渡って、塩化オキサリル (0.17 mL、2.1 mmol) を滴下して加えた。2 時間後、その酸塩化物スラリーを、約 15 分に渡って、アニリン (0.2 g、1.6 mmol)、THF (2.8 mL) 中の炭酸カリウム (0.63 g、4.6 mmol) 及び水 (1 mL) の攪拌懸濁液を含むもう一つのベッセルへ加えた。3 時間後、HPLC 分析は、生成物への完全な変換を示した。攪拌を停止し、下側水性層を除去し、水 (30 mL) を加えて生成物を沈殿させた。それから、生成物を濾過によって採集し、1:1 の THF 水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄し、青白い灰色の固体を得た。それから、それを、流動相としてメタノール/ジクロロメタンを用いるシリカ・ジェル上でのフラッシュクロマトグラフィによってさらに精製した。

20

30

【0148】

代替的に、アセトニトリル (100 mL) 内のカルボン酸 (4.08 g、10 mmol)、アニリン (1.52 g、12 mmol) 及びトリエチルアミン (2.7 mL、20 mmol) の懸濁液を、EDAC (2.30 g、12 mmol) 及び HOBt (0.5 g、3 mmol) で処理した。そのスラリーを、室温で一晩中攪拌し、反応進展を HPLC によって監視した。反応の終了時に、150 mL の水を加え、沈殿物を濾過によって採集し、水で洗浄してから、フラッシュクロマトグラフィによって精製した。¹H-NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 10.46 (br s、1 H)、10.29 (br s、1 H)、10.0 (br s、1 H)、8.47 (d、1 H)、7.92 (dd、1 H)、7.73 (dd、2 H)、7.51 (s、1 H)、7.40 (s、1 H)、7.28 (dd、2 H)、6.68 (dd、1 H)、6.62 (dt、1 H)、6.45 (d、1 H)、3.95 (s、3 H)、3.94 (s、3 H)、1.60 - 1.55 (m、4 H)。¹³C-NMR (DMSO-d₆、100 MHz) 169.82、167.67、159.91、157.51、152.58、149.97、149.35、149.09、148.98、148.86、146.49、135.72、123.00、122.97、122.91、122.43、121.30、115.17、107.86、105.10、104.87、103.16、102.43、102.19、99.08、55.74、55.71、55.66、30.02、16.51。

40

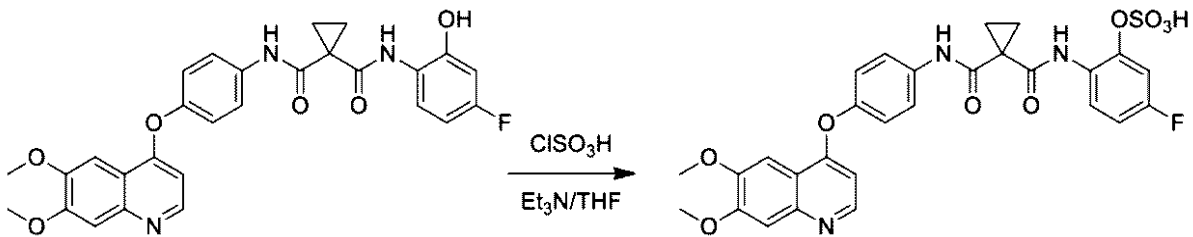
MS (APCI+) m/z 518.3 [M + H]⁺、500.3。

【0149】

50

カボザンチニブ - ヒドロキシ硫酸塩。

【化 4 8】

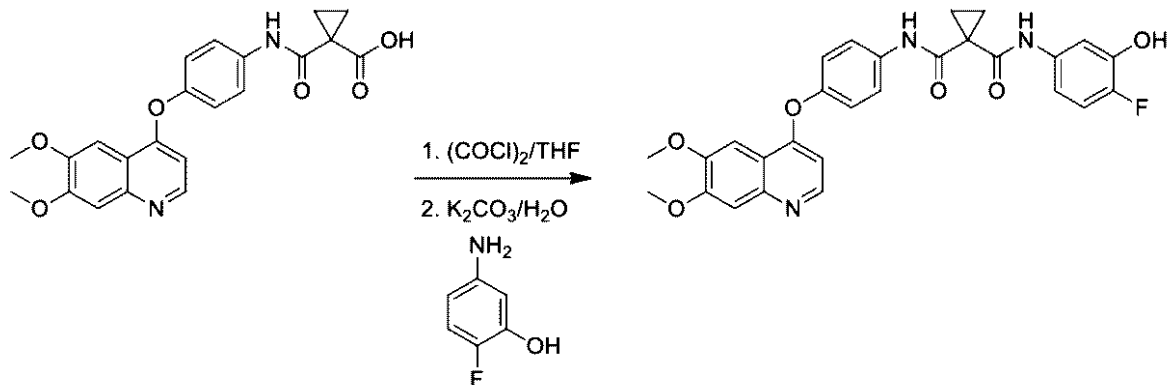


【 0 1 5 0】

THF (20 mL) 中のヒドロキシ - カボザンチニブ (0.95 g、1.9 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (5 mL、36 mmol) を加え、5 未満へ冷却した。塩化スルホン酸 (1 mL、15 mmol) を、約 15 分に渡って、温度が 10 未満に留まるよう滴下しながら加えた。室温で一晩中攪拌した後の HPLC 分析は、出発物質が約 5 パーセント残留していることを示した。反応混合物は、1 N の HCl (25 mL) 水溶液で処理した。沈殿物を濾過によって採集し、水 (4 x 25 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させてオフホワイトの固体 (937 mg、82 パーセント粗産物) を得た。AN - HPLC による分析は、生成物が 90.8% 純粋であり、主要な不純物が出発物質であることを示した。生成物は、水性酢酸アンモニウム / アセトニトリル流動相システムを用いる C18 コラム上での調製用 HPLC によって、99 パーセントを超える (AN - HPLC) 程度に精製された。¹H - NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 10.39 (s、1 H)、9.69 (s、1 H)、8.81 (d、1 H)、7.95 (dd、1 H)、7.85 (d、2 H)、7.77 (s、1 H)、7.51 (s、1 H)、7.11 (s、1 H)、7.08 (dd、1 H)、6.93 (dd、1 H)、6.45 (d、1 H)、4.05 (s、3 H)、4.04 (s、3 H)、1.53 (s、4 H)。MS (ESI -) m/z 596.0 [M - H]⁻。

【化 4 9】

メタ-ヒドロキシ-カボザンチニブ。



【 0 1 5 1】

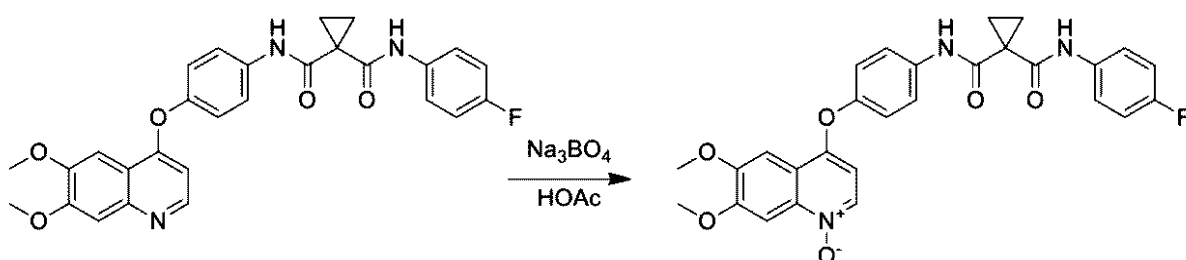
フラスコに、カルボン酸 (0.84 g、2.1 mmol)、THF (1.2 mL) 及び DMF (5 μL) を充填し、15 へ冷却した。このスラリーへ、塩化オキサリル (0.17 mL、2.1 mmol) を、約 20 分に渡って、滴下して加えた。2 時間後、その酸塩化物スラリーを、約 15 分に渡って、アニリン (0.2 g、1.6 mmol)、THF (2.8 mL) 中の炭酸カリウム (0.63 g、4.6 mmol) 及び水 (1 mL) の攪拌懸濁液を含むもう一つのベッセルへ加えた。90 分後の HPLC 分析は、生成物への完全な変換を示した。攪拌を停止し、下側水性層を除去してエチルアセテート (15 mL) で抽出した。有機層を結合させ、無水 MgSO₄ の上で乾燥し、フィルターを通して濃縮させて茶色の固体を得た。それから、その固体を、流動相としてエチルアセテート / ヘプタンを用いるシリカ・ジェル上でのフラッシュクロマトグラフィによってさらに精製した。¹H -

NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) 10.15 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.46 (br s, 4H). ^{13}C NMR (DMSO - d_6 , 100 MHz) 168.27, 167.95, 160.02, 152.56, 149.48, 149.33, 148.86, 148.56, 146.46, 146.21, 144.52, 144.39, 136.45, 135.33, 135.31, 122.23, 121.22, 115.63, 115.44, 115.15, 111.29, 111.23, 110.26, 107.85, 103.04, 99.08, 55.73, 55.71, 31.66, 15.40. MS (APCI+) m/z 518.3 [M+H]⁺, 502.3.

【0152】

カボザンチニブN - オキシド。

【化50】



【0153】

フラスコに、カボザンチニブ (3.21 g, 6.4 mmol)、酢酸 (32.1 mL) 及び過ホウ酸ナトリウム四水和物 (1.98 g, 12.8 mmol) を充填し、65 °C に加熱し、一晩中、攪拌した。24時間後のHPLC分析は、約38 : 62の出発物質 : 生成物を示した。さらに酸化性物質 (1.98 g, 12.8 mmol) を加え、一晩中、加熱を続けた。真空下で溶剤を除去し、残留物を、ジクロロメタン - メタノール勾配 (10%のメタノール - ジクロロメタンへのジクロロメタン) を用いるフラッシュクロマトグラフィによって精製し、0.95 gの生成物を白い固体として得た。 1H - NMR (DMSO - d_6 , 400 MHz) 10.20 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.47 (br s, 4H). ^{13}C NMR (DMSO - d_6 , 100 MHz) 172.11, 168.18, 168.13, 159.49, 157.09, 153.34, 150.72, 150.57, 149.98, 137.41, 136.32, 135.24, 135.21, 134.06, 122.44, 122.36, 122.19, 120.65, 117.23, 11.17, 114.95, 104.37, 100.34, 99.12, 56.09, 56.03, 31.59, 15.42. MS (APCI+) m/z 518.3 [M+H]⁺.

【0154】

1 - [4 - (6, 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) フェニルカルバモイル] シクロプロパンカルボン酸

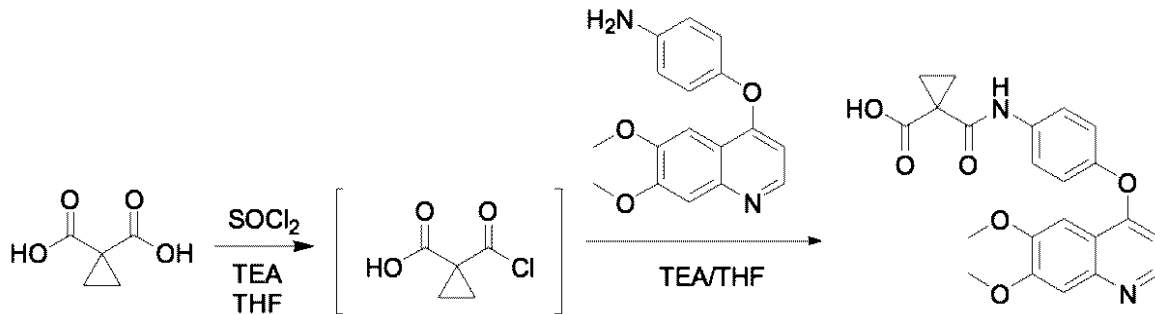
10

20

30

40

【化 5 1】



10

【 0 1 5 5】

THF (3.5 mL) 中のシクロプロピルジカルボン酸 (449 mg、3.45 mmol) に、TEA (485 μL 、3.45 mmol) を加えた。その溶液を、室温の窒素雰囲気下で40分間攪拌してから、塩化チオニル (250 μL 、3.44 mmol) を加えた。反応を、一酸塩化物の形成について、LCMSによって監視した (MeOHでサンプルを反応停止させて、対応するモノメチルエステルを探した)。室温で3時間攪拌後、4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニルアミン (1.02 g、3.44 mmol) を固体として加え、その後、さらにTHF (1.5 mL) を加えた。反応は、室温で16時間、起こり続けた。生じた濃いスラリーを、EtOAc (10 mL) で希釈し、1NのNaOHで抽出した。二相スラリーを濾過し、その水相を、濃縮HClで約pH 6へ酸性化させ、そして濾過した。両方の固体を結合し、EtOAcで洗浄してから、真空下で乾燥した。所望の生成物、1-[4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニルカルバモイル]-シクロプロパンカルボン酸 (962 mg、68.7パーセントの収率、97パーセントの純度) を、白い固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$): 7.97 (d, 1H)、7.18 (d, 2H)、6.76 (m, 4H)、6.08 (d, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、1.15 (d, 4H)。

20

【 0 1 5 6】

前述の開示は、明瞭さ及び理解を目的として、図及び実施例によって詳細に説明したものである。本発明を、種々の、特異的な好適実施形態及び技術に関して説明した。しかしながら、本発明の精神及び範囲を超えることなく、多くのバリエーション及び改良が可能であると理解すべきである。添付の請求項の範囲内で変更や修正が実践できることは、当業者には明白である。したがって、上記説明は、説明目的のものであり、制限するものではないことを理解すべきである。本発明の範囲は、上記説明によってではなく、次の添付請求項によって定まり、請求項の権利が及ぶ等価技術範囲をも含むものである。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/030524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D215/22 C07C305/24 C07C233/60 A61K31/47 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/030140 A2 (EXELIXIS INC [US]; BANNEN LYNNE CANNE [US]; CHAN DIVA SZE-MING [US]; C) 7 April 2005 (2005-04-07) cited in the application Table 4, entry 289; paragraph [0353]; claims; examples 48,73,104 -----	1,2,12, 15,17-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "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		Date of mailing of the international search report
9 July 2014		17/07/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/030524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030140 A2	07-04-2005	AT 517091 T	15-08-2011
		AT 520403 T	15-09-2011
		AT 532782 T	15-11-2011
		AU 2004275842 A1	07-04-2005
		AU 2010204459 A1	19-08-2010
		AU 2010204461 A1	19-08-2010
		CA 2537812 A1	07-04-2005
		CA 2744997 A1	07-04-2005
		DK 2210607 T3	12-12-2011
		DK 2213661 T3	19-09-2011
		DK 2392564 T3	13-01-2014
		DK 2392565 T3	05-05-2014
		EP 1673085 A2	28-06-2006
		EP 2210607 A1	28-07-2010
		EP 2213661 A1	04-08-2010
		EP 2392564 A1	07-12-2011
		EP 2392565 A1	07-12-2011
		EP 2409704 A2	25-01-2012
		EP 2609919 A2	03-07-2013
		EP 2612853 A1	10-07-2013
		ES 2369652 T3	02-12-2011
		ES 2371383 T3	30-12-2011
		ES 2436888 T3	07-01-2014
		ES 2466818 T3	11-06-2014
		HK 1141799 A1	23-03-2012
		HK 1143068 A1	18-05-2012
		HK 1164312 A1	04-07-2014
		HR P20110707 T1	31-10-2011
		HR P20110810 T1	31-12-2011
		HR P20140012 T1	14-02-2014
		JP 4638436 B2	23-02-2011
		JP 5185331 B2	17-04-2013
		JP 5185332 B2	17-04-2013
		JP 5325172 B2	23-10-2013
		JP 5325173 B2	23-10-2013
		JP 2007506777 A	22-03-2007
		JP 2010235631 A	21-10-2010
		JP 2010235632 A	21-10-2010
		JP 2010265302 A	25-11-2010
		JP 2010280674 A	16-12-2010
		JP 2011042686 A	03-03-2011
		JP 2014055190 A	27-03-2014
		JP 2014055191 A	27-03-2014
		JP 2014074059 A	24-04-2014
		PL 2210607 T3	31-01-2012
		PT 2210607 E	31-01-2012
		PT 2213661 E	15-12-2011
		SI 2210607 T1	30-11-2011
		SI 2213661 T1	30-11-2011
		SI 2392564 T1	28-02-2014
		SI 2392565 T1	30-05-2014
		US 2007054928 A1	08-03-2007
US 2007225307 A1	27-09-2007		
US 2007244116 A1	18-10-2007		
US 2009105299 A1	23-04-2009		
US 2009170896 A1	02-07-2009		
US 2011077233 A1	31-03-2011		
US 2012022065 A1	26-01-2012		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/030524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2012184523 A1	19-07-2012
		US 2013252940 A1	26-09-2013
		US 2014155396 A1	05-06-2014
		WO 2005030140 A2	07-04-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/7024 (2006.01)	A 6 1 K 31/7024	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/185	

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

(72) 発明者 ナガナサン, スリラム
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 3, サン ホセ, キュリー ドライブ 5 9 9

(72) 発明者 シュー, ウェイ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 2 6, ダンヴィル, グラスゴー サークル 3 2 7

(72) 発明者 レイシー, スティーブン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, アラゴン ブルバード 1 7

(72) 発明者 グウエン, リン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 3 4, サンフランシスコ, イースト クリスタル
 コーブ テラス 2 0 0

F ターム(参考) 4C031 EA17 QA04
 4C057 BB02 JJ23 KK01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 EA03 MA01 MA04 NA14 ZB26
 4C206 AA01 AA02 AA03 JA02 MA01 MA04 NA14 ZB26

(54) 【発明の名称】 N - (4 - { [6 , 7 - ビス (メンチルオキシ) キノリン - 4 - イル] オキシ } フェニル) - N
 ' - (4 - フルオロフェニル) サイクロプロペイン - 1 , 1 - ジカルボキシアミドのメタボライ
 ト

【要約の続き】

人に特有なものであるということをも想定している。