

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5939254号
(P5939254)

(45) 発行日 平成28年6月22日(2016.6.22)

(24) 登録日 平成28年5月27日(2016.5.27)

(51) Int. Cl.	F I
C O 7 D 215/22 (2006.01)	C O 7 D 215/22 C S P
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

請求項の数 11 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-528342 (P2013-528342)
 (86) (22) 出願日 平成23年9月9日(2011.9.9)
 (65) 公表番号 特表2013-537197 (P2013-537197A)
 (43) 公表日 平成25年9月30日(2013.9.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/051061
 (87) 国際公開番号 W02012/034055
 (87) 国際公開日 平成24年3月15日(2012.3.15)
 審査請求日 平成26年9月2日(2014.9.2)
 (31) 優先権主張番号 61/381,995
 (32) 優先日 平成22年9月12日(2010.9.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 13/227,866
 (32) 優先日 平成23年9月8日(2011.9.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 510315076
 アドヴェンチュン ラボラトリーズ, エル
 エルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 93
 021, モアパーク, エスティーイー エ
 ー, 887 パトリオット ドライヴ
 (74) 代理人 100091683
 弁理士 ▲吉▼川 俊雄
 (74) 代理人 100179316
 弁理士 市川 寛奈
 (72) 発明者 チェン, グオキン, ポール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 930
 21, ムーアパーク, 13687 ブルー
 リッジ ウェイ

最終頁に続く

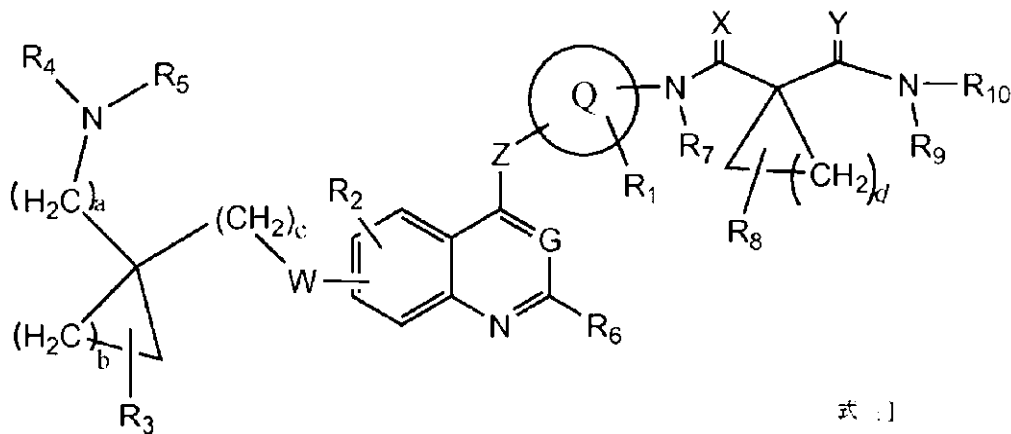
(54) 【発明の名称】 c-Met キナーゼ阻害剤としての化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物

【化1】



式 I

(式中

X 及び Y は O、S から各々独立して選択され;

W 及び Z は O、S 又は CH-R から各々独立して選択され;

G は C-R、C-(CN) 又は N から選択され;

R は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；

R 1、R 2、R 3 及び R 8 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、又は低級アルキニルから各々独立して選択され；

R 4、及び R 5 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、低級アルキル - O C (= O) - 、アリール - O C (= O) - 、低級アルキルアリール - O C (= O) - 、ヘテロシクリル - O C (= O) - 、低級アルキルヘテロシクリル - O C (= O) - 、低級アルキレニルアリール - O C (= O) - 、低級アルキル - C (= O) - 、アリール - C (= O) - 、低級アルキレニルアリール - C (= O) - 、低級アルキル - S O 2 - 、アリール (a r y) - S O 2 - 、低級アルキレニルアリール - S O 2 - 、低級アルキル - N (R) C (= O) - 、アリール - N (R) C (= O) - 、又は低級アルキレニルアリール - N (R) C (= O) - から各々独立して選択され； R 4 及び R 5 は互いに結合してその結合窒素と共に 3 ~ 8 員の飽和又は不飽和環を形成し；

R 6、R 7 及び R 9 は H、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルから選択され；

R 10 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；

a 及び c は 0、1、2、3 又は 4 から各々独立して選択され；

b 及び d は 1、2、3、4 又は 5 から各々独立して選択され；

環 Q は 5 ~ 13 員の単環、二環又は三環部分であり、該部分は飽和でも不飽和でもよく、芳香族でも非芳香族でもよく、並びに O、N 及び S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意選択的に含有してもよい)；

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、(式中

X 及び Y は O から各々独立して選択され；

W 及び Z は O であり；

G は C - R 又は N から選択され；

R は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルから選択され；

R 1、R 2、R 3 及び R 8 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシから各々独立して選択され；

R 4 及び R 5 は H、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキル - O C (= O) - 、アリール - O C (= O) - 、低級アルキルアリール - O C (= O) - 、ヘテロシクリル - O C (= O) - 、低級アルキルヘテロシクリル - O C (= O) - 、低級アルキレニルアリール - O C (= O) - から各々独立して選択され； R 4 及び R 5 は互いに結合してその結合窒素と共に 3 ~ 8 員の飽和又は不飽和環を形成し；好ましくは R 4 及び R 5 は互いに結合してシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し；

R 6、R 7 及び R 9 は H から選択され；

R 10 はアリールであり、フェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択され；

a 及び c は 0、1、2 から各々独立して選択され；

b 及び d は 1、2 又は 3 から各々独立して選択され；

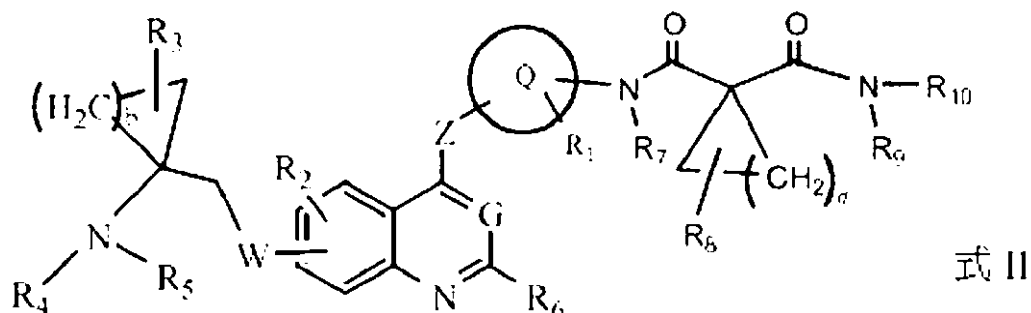
環 Q はアリールであり、フェニル又は置換フェニルから選択される；又は環 Q は O、N 及び S から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 6 員のヘテロ芳香族部分であり、ピリジンである)；

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

式 I I によって表される請求項 1 に記載の化合物

【化 2】



10

(式中

W 及び Z は O であり；

G は C - R、又は N から選択され；

R は H であり；

R 1、R 2、R 3 及び R 8 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシから各々独立して選択され；

R 4 及び R 5 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、低級アルコキシ、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、t - ブチル - OC(=O) -、ベンジル - OC(=O) -、4 - メトキシベンジル - OC(=O) - から各々独立して選択され；

R 6、R 7 及び R 9 は H であり；

R 10 は、フェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択され；

b 及び d は 1、2 又は 3 から選択され；

環 Q はフェニル、置換フェニル又はピリジンから選択される)；

又はその薬学的に許容可能な塩。

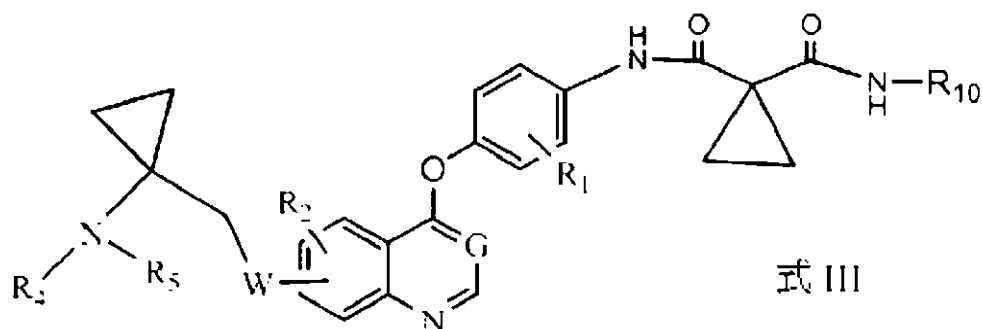
20

30

【請求項 4】

式 I I I によって表される請求項 1 に記載の化合物

【化 3】



40

(式中

W は O であり；

G は C - R、又は N から選択され；

R は H であり；

R 1 及び R 2 は H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシから各々独立して選択され；

R 4 及び R 5 は H、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、

50

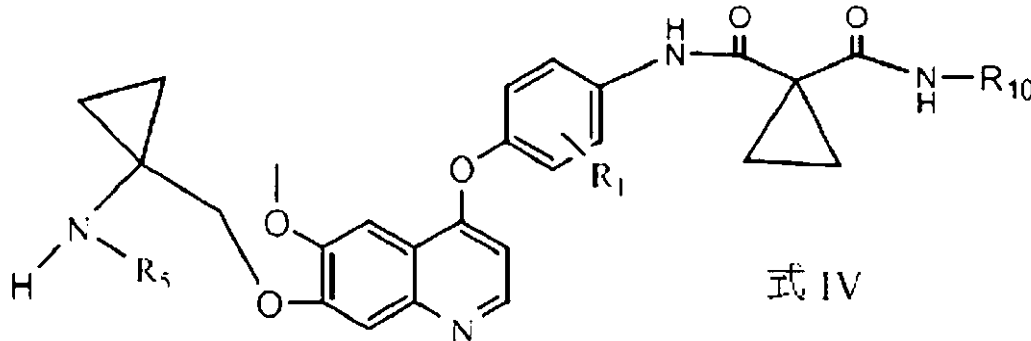
低級アルコキシ、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、*t*-ブチル-OC(=O)-、ベンジル-OC(=O)-、4-メトキシベンジル-OC(=O)-から各々独立して選択され；

R10は、フェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択される)；
又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

式IVによって表される、請求項1に記載の化合物

【化4】



10

(式中

R1は2-F又は3-Fから選択され；

R5はH、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、*t*-ブチル-OC(=O)-、ベンジル-OC(=O)-、4-メトキシベンジル-OC(=O)-から選択され；

R10はフェニル、置換フェニル、又はピリジンから選択される)；

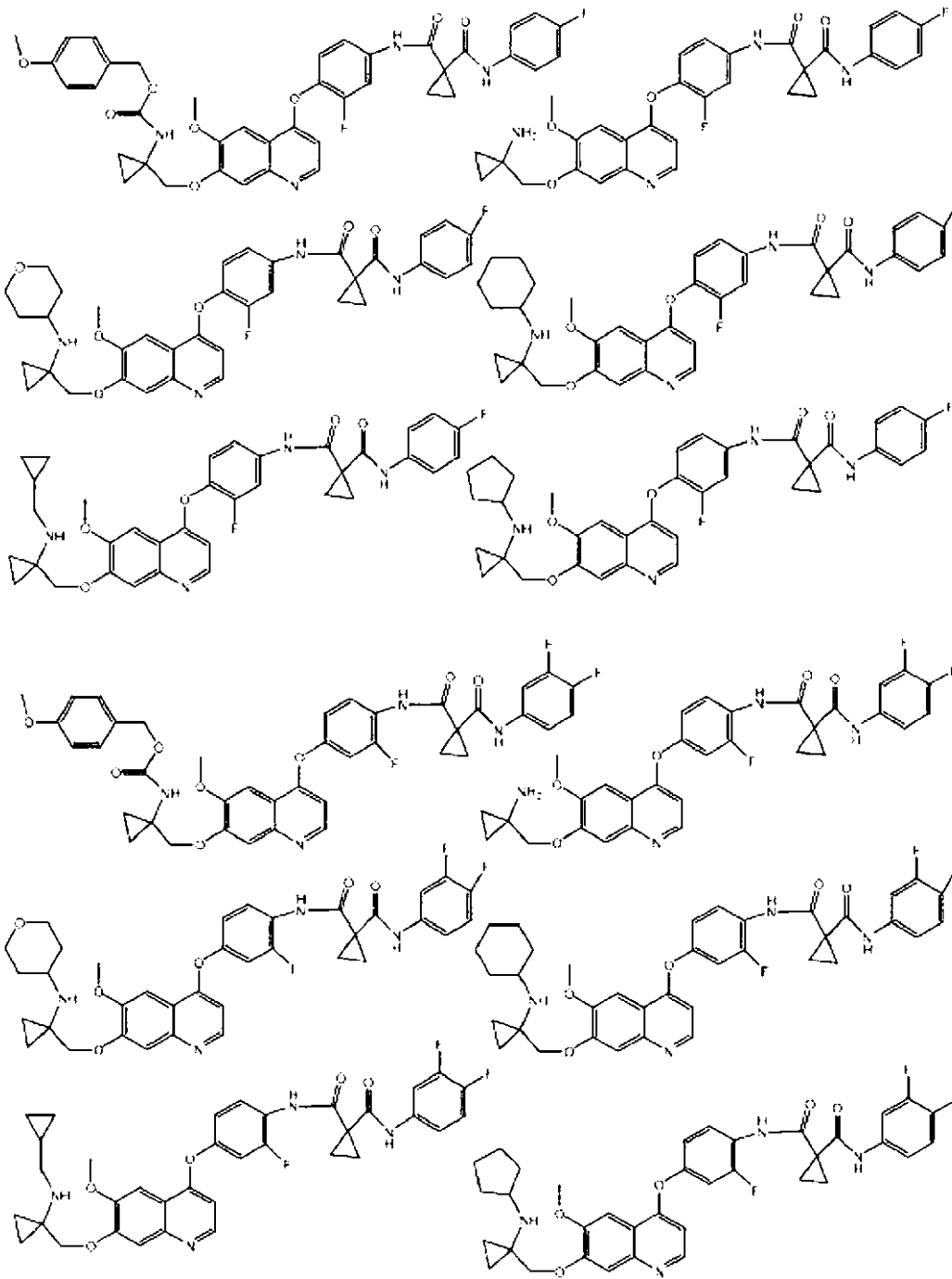
又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

以下からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物

20

【化 5】

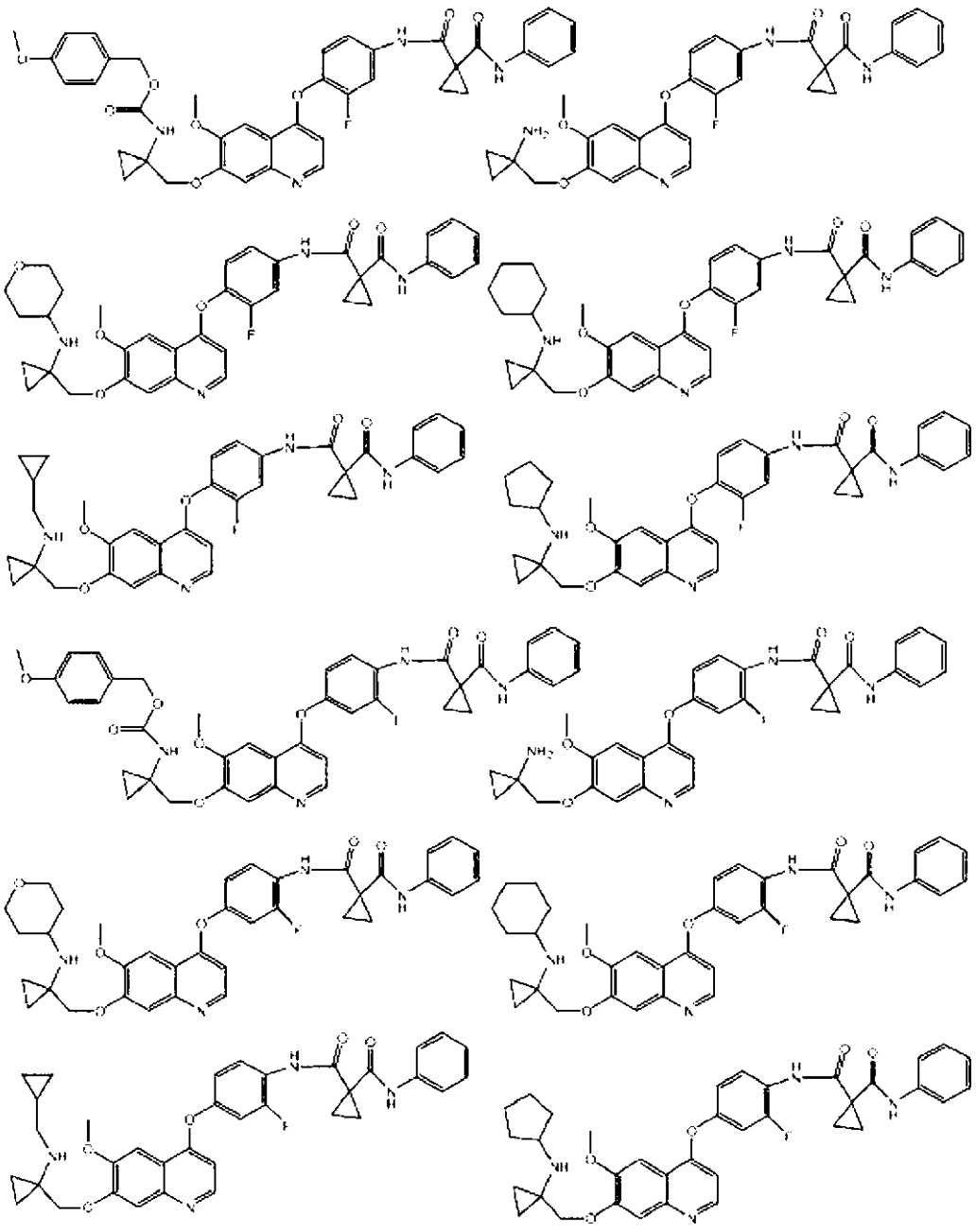


10

20

30

【化 6】

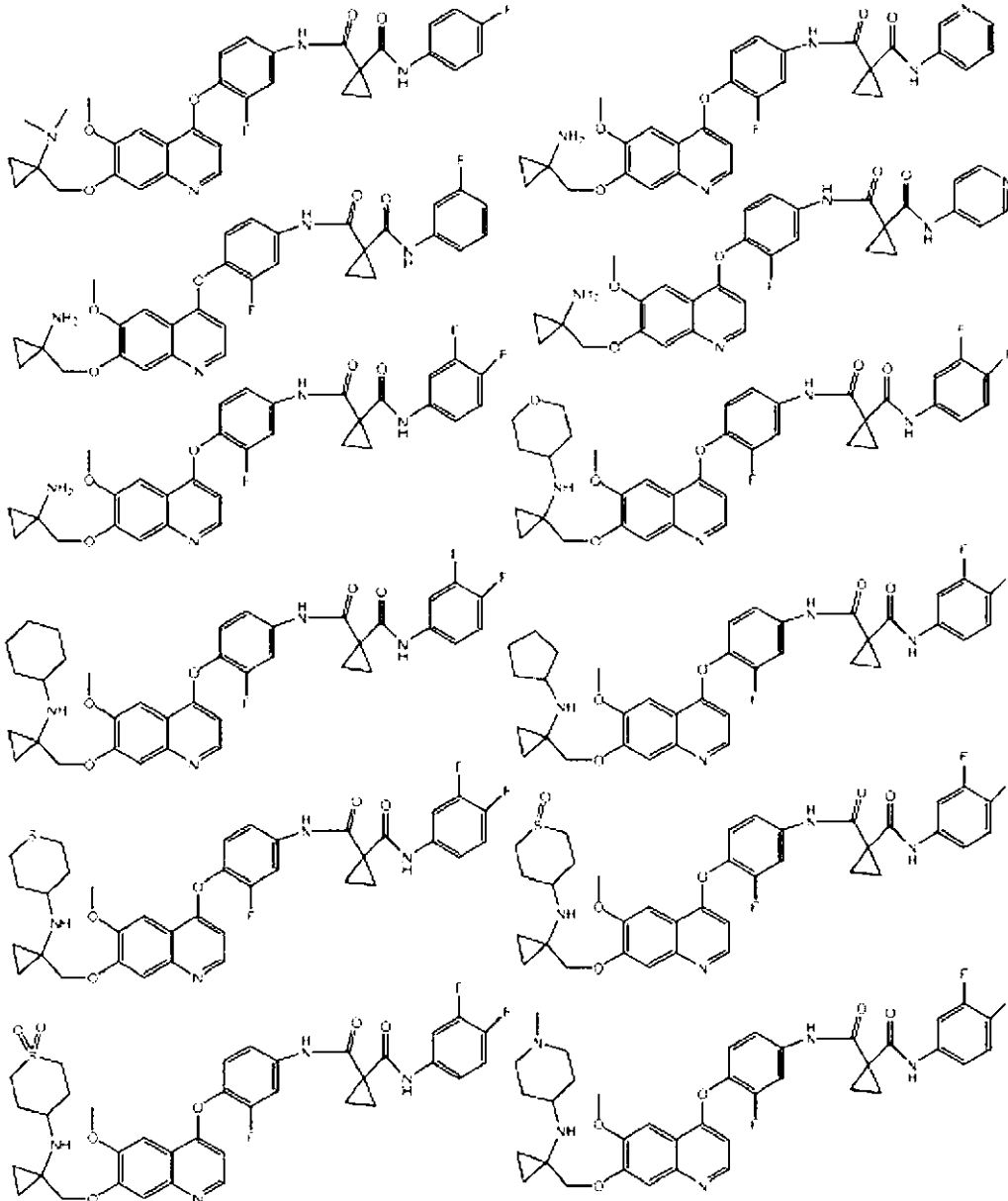


10

20

30

【化7】

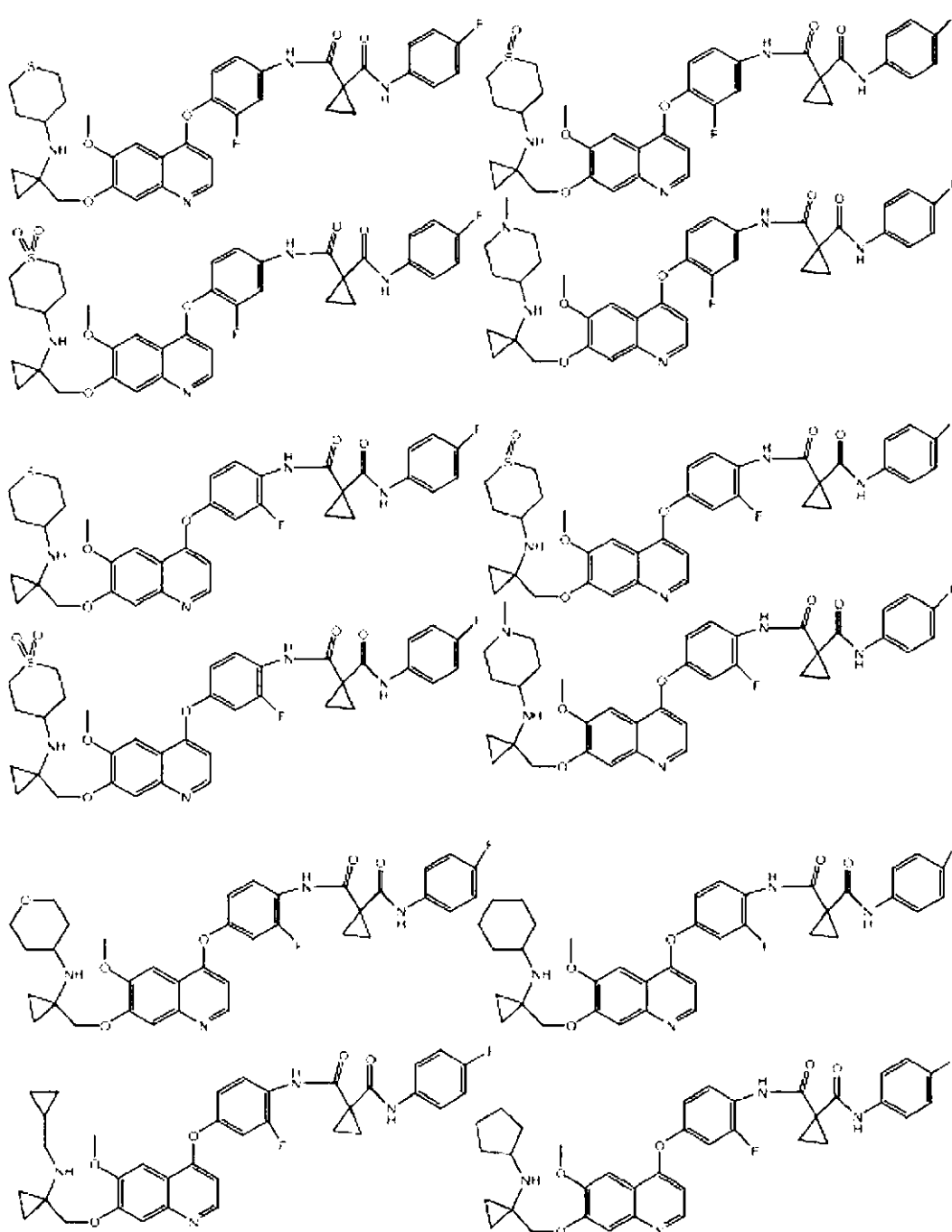


10

20

30

【化 8】



10

20

30

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

以下からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物： 4 - メトキシベンジル - 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボキサミド) フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロピルカルバメート

40

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) -

50

6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (4 - (1 - (3, 4 - ジフルオロフェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメート

10

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)シクロプロピル)メトキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

20

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (4 - (1 - (フェニルカルバモイル)シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ)メチル)シクロプロピルカルバメート

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

30

N - (フェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ)シクロプロピル) - メトキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

40

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ)シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル)シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

薬学的に許容可能な塩が HCl 塩又は酒石酸塩である、請求項 1 ~ 7 のうちいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 8 のうちいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項10】

新生物性若しくは増殖性若しくは炎症性疾患、又は移植障害、特に過剰な又は不適切なチロシンキナーゼによって引き起こされるものの治療に使用するための、請求項1～8のうちいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

新生物性若しくは増殖性若しくは炎症性疾患、又は移植障害、特に過剰な又は不適切なチロシンキナーゼによって引き起こされるものの治療に使用するための薬物の製造における、請求項1～8のうちいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本出願は、2010年9月12日に出願された米国仮出願番号第61/381995号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、c-Metのような成長因子受容体のタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害と関連する疾患状態を治療するための化合物、その調製方法、該化合物を有効成分として含有する医薬組成物、方法、それによって該化合物を抗癌剤として有用ならしめること、ヒトのような温血動物においてチロシンキナーゼ減少効果の阻害産出に用いられる薬物としてのその使用に関する。

【背景技術】

20

【0003】

受容体チロシンキナーゼは、細胞膜に広がる巨大な酵素で、細胞外成長因子結合ドメイン、膜貫通ドメイン、及びキナーゼとして働いてタンパク質中の特異なチロシン残基をリン酸化し、それ故細胞増殖に影響する細胞内部分を有する。チロシンキナーゼは成長因子受容体（例えば、EGFR、PDGFR、FGFR及びerbB2）又は非受容体（例えば、c-src及びbcrr-abl）キナーゼとして分類できる。かかるキナーゼは乳癌、結腸癌、直腸癌又は胃癌のような胃腸癌、白血病、及び卵巣癌、気管支癌又は膀胱癌のような一般的なヒトの癌において異常発現されることがある。異常なerbB2活性は、乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、胃癌及び結腸癌に關与する。

【0004】

30

キナーゼc-Metは、Met、Ron及びSeaを包含するヘテロ二量体受容体チロシンキナーゼ(RTK)のサブファミリーの原型メンバーである。c-Metの抗血管新生及び抗増殖活性は魅力的なターゲットとなっている。c-Metの内因性リガンドは肝細胞増殖因子(HGF)で、これは生体外でのコロニー形成攪乱能力から、錯乱因子(SF)としても知られる。HGFは、正常及び新生細胞において受容体依存性シグナル伝達の増大を生じる自己リン酸化を介した受容体の活性化を誘発することが知られる誘導サイトカインである（非特許文献1、非特許文献2及び非特許文献3）。抗HGF抗体又はHGF拮抗物質も腫瘍転移の阻害が明らかにされている。

【0005】

40

正常血管新生は胚発生、創傷治癒及び雌の生殖機能の複数要素などの種々のプロセスにおいて重要な役割を果たす。望ましくない又は病理的血管新生は、糖尿病性網膜症、乾癬、癌、関節リウマチ、アテロームなどの疾患状態に関連する。腫瘍血管新生、新たな血管の形成及びその透過性は（腫瘍に誘発される）血管内皮細胞増殖因子(VEGF)によって主に調節され、これは少なくとも次の2つの異なる受容体を介して作用する：VEGF-R1(Flt-1)；及びVEGF-R2(KDR、Flk-1)。VEGF-KDR受容体は血管内皮細胞にきわめて特異的である（非特許文献4及び非特許文献5）。

【0006】

本発明は、癌、糖尿病、乾癬、関節リウマチ、カボジ、血管腫、急性及び慢性腎症、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過度の癬痕形成及び癒着、リンパ浮腫、子宮内膜症、機能性子宮出血及び網膜血管増殖を伴う眼疾患のような、細胞増殖、血管新

50

生及び/又はその他のシグナル伝達経路に関連する疾患状態の治療における有用な特性である、c-Met及びVEGF並びにキナーゼのその他のシグナル伝達の効果を驚くほど阻害する化合物の発見に基づく。

【0007】

下記の式Iの化合物は、有利な薬理学的特性を有し、c-Met、VEGFR、EGFR、c-kit、PDGF、FGF、SRC、Ron、Tie2などのようなタンパク質チロシンキナーゼの活性を阻害する新たな分類の化合物であることが見いだされた。当該化合物はタンパク質チロシンキナーゼの不可逆的阻害剤でもある可能性がある。

【0008】

本発明の化合物に構造が類似した化合物の例は、以下の文献に開示されている：特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開第2005117867号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2006108059号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2007035428号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2007054831号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2008041053号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2008112408号パンフレット

20

【特許文献7】国際公開第2010045095号パンフレット

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Sonnenberg et al., J. Cell Biol. 123: 223-235, 1993

【非特許文献2】Matsumoto et al., Crit. Rev. Oncog. 3: 27-54, 1992

【非特許文献3】Stoker et al., Nature 327: 239-242, 1987

【非特許文献4】Endocr. Rev. 1992, 13, 18

30

【非特許文献5】FASEB J. 1999, 13, 9

【発明の概要】

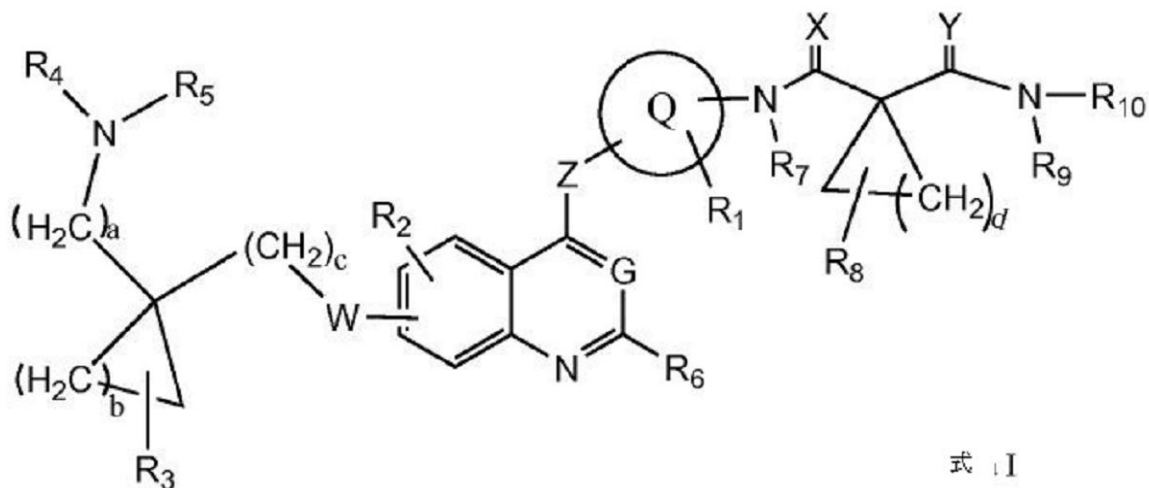
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、式Iの化合物

【0012】

【化1】



40

式 I

50

(式中

X及びYはO、Sから各々独立して選択され；

W及びZはO、S、N-R又はCH-Rから各々独立して選択され；

GはC-R、C-(CN)又はNから選択され；

RはH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；

R₁、R₂、R₃及びR₈は、H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、又は低級アルキニルから各々独立して選択され；

R₄、及びR₅はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、低級アルキル-OC(=O)-、アリール-OC(=O)-、低級アルキルアリール-OC(=O)-、ヘテロシクリル-OC(=O)-、低級アルキルヘテロシクリル-OC(=O)-、低級アルキレニルアリール-OC(=O)-、低級アルキル-C(=O)-、アリール-C(=O)-、低級アルキレニルアリール-C(=O)-、低級アルキル-SO₂-、アリール(ary)-SO₂-、低級アルキレニルアリール-SO₂-、低級アルキル-N(R)C(=O)-、アリール-N(R)C(=O)-、又は低級アルキレニルアリール-N(R)C(=O)-から各々独立して選択され；R₄及びR₅は互いに結合してその結合窒素と共に3~8員の飽和又は不飽和環を形成し；

R₆、R₇及びR₉はH、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルから選択され；

R₁₀はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；

a及びcは0、1、2、3又は4から各々独立して選択され；

b及びdは1、2、3、4又は5から各々独立して選択され；

環Qは、5~13員の単環、二環又は三環部分であり、該部分は飽和でも不飽和でもよく、芳香族でも非芳香族でもよく、O、N及びSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を任意選択的に含有してもよい)；

又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、c-Met及びVEGFのようなタンパク質チロシンキナーゼを阻害できる新規化合物、及び過剰又は不適切な血管新生によって引き起こされる新生物性又は増殖性又は慢性炎症性又は血管新生性疾患の治療において、それを必要とする哺乳動物でc-Met又は血管新生を阻害するための前記化合物の使用に関する。

【0014】

式(I)の化合物において

X及びYはO、Sから各々独立して選択され；好ましくは、X及びYはOであり；

W及びZはO、S、N-R又はCH-Rから各々独立して選択され；好ましくは、W及びZはO又はN-Rから選択され；

GはC-R、C-(CN)又はNから選択され；好ましくは、C-R又はNから選択され；

RはH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、低級アルキルア

10

20

30

40

50

リール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；好ましくはH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルから選択され；

R₁、R₂、R₃及びR₈は、H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、又は低級アルキニルから各々独立して選択され；好ましくは、H、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシから選択され；

R₄、及びR₅はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、シクロアルケニル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アリーール、低級アルキルアリーール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、低級アルキル - OC(=O) - 、アリーール - OC(=O) - 、低級アルキルアリーール - OC(=O) - 、ヘテロシクリル - OC(=O) - 、低級アルキルヘテロシクリル - OC(=O) - 、低級アルキレニルアリーール - OC(=O) - 、低級アルキル - C(=O) - 、アリーール - C(=O) - 、低級アルキレニルアリーール - C(=O) - 、低級アルキル - SO₂ - 、アリーール(ary) - SO₂ - 、低級アルキレニルアリーール - SO₂ - 、低級アルキル - N(R)C(=O) - 、アリーール - N(R)C(=O) - 、又は低級アルキレニルアリーール - N(R)C(=O) - から各々独立して選択され；好ましくは、H、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、低級アルコキシ、低級アルキル - OC(=O) - 、アリーール - OC(=O) - 、低級アルキルアリーール - OC(=O) - 、ヘテロシクリル - OC(=O) - 、低級アルキルヘテロシクリル - OC(=O) - 、低級アルキレニルアリーール - OC(=O) - から選択され；R₄及びR₅は、互いに結合してその結合窒素と共に3～8員の飽和又は不飽和環を形成し；好ましくは、R₄及びR₅は互いに結合してシクロアルキル又はヘテロシクリルを形成し；

R₆、R₇及びR₉はH、ハロゲン低級アルキル、低級アルキルから選択され；好ましくはHであり；

R₁₀はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシアルコキシ、低級アルケニル、低級アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシアミノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーール、低級アルキルアリーール、ヘテロシクリル又は低級アルキルヘテロシクリルから選択され；好ましくはアリーールであり、さらに好ましくはフェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択され；

a及びcは0、1、2、3又は4から各々独立して選択され；好ましくは0、1又は2から選択され；

b及びdは1、2、3、4又は5から各々独立して選択され；好ましくは1、2又は3から選択され；

環Qは、5～13員の単環、二環又は三環部分であり、該部分は飽和でも不飽和でもよく、芳香族でも非芳香族でもよく、O、N及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を任意選択的に含有してもよく；好ましくは、環Qはアリーールであり、さらに好ましくはフェニル又は置換フェニルから選択され；又は環QはO、N及びSから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員のヘテロ芳香族部分であり、好ましくはピリジンである；

又はその薬学的に許容可能な塩。

【0015】

用語「ハロゲン」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード、例えばフルオロ及びクロロを包含する。

【0016】

用語「ハロゲン低級アルキル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、1～6個のハロゲンで置換されたアルキル、例えばトリフルオロメチルを包含する。

【0017】

用語「低級アルキル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、メチル、エチル、

10

20

30

40

50

n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチルなどを包含するがこれらに限定されない直鎖又は分枝部分を有する 1 ~ 6 個の飽和一価炭化水素ラジカルを包含する。

【 0 0 1 8 】

用語「低級アルケニル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有する上記の定義による低級アルキル基、例えば - C H ₂ - C H = C H ₂ を包含する。

【 0 0 1 9 】

用語「低級アルキニル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有する上記の定義による低級アルキル基、例えば - C H ₂ - C C H を包含する。

10

【 0 0 2 0 】

用語「低級アルコキシ」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、- O - 低級アルキル基（ここで低級アルキルは上記の定義による）、例えばメトキシ及びエトキシを包含する。

【 0 0 2 1 】

用語「低級アルコキシアルコキシ」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、- O - 低級アルキル - O - 低級アルキル基（ここで低級アルキルは上記の定義による）、例えば - O C H ₂ C H ₂ O C H ₃ を包含する。

【 0 0 2 2 】

用語「低級アルキレニル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、1 ~ 6 の飽和 - C H ₂ - ラジカルを包含する。

20

【 0 0 2 3 】

用語「アミノ」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、- N H ₂ 基、- N H - 低級アルキル基、又は - N (低級アルキル)₂ 基（ここで低級アルキルは上記の定義による）、例えばメチルアミノ及びジメチルアミノを包含する。

【 0 0 2 4 】

用語「アルキルアミノ」(alkylamino) は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、低級アルキル - N H ₂ 基、- 低級アルキル - N H - 低級アルキル基、又は - 低級アルキル - N (低級アルキル)₂ 基（ここで低級アルキルは上記の定義による）、例えば - C H ₂ C H ₂ N H C H ₃ を包含する。

30

【 0 0 2 5 】

用語「アルコキシアミノ」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、- O - 低級アルキル - N H ₂ 基、- O - 低級アルキル - N H - 低級アルキル基、又は - O - 低級アルキル - N (低級アルキル)₂ 基（ここで低級アルキルは上記の定義による）、例えば - O C H ₂ C H ₂ N H C H ₃ を包含する。

【 0 0 2 6 】

用語「アリール」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、芳香族炭化水素から 1 個の水素を除去することによって得られる有機ラジカル、例えばフェニル又はナフチル、好ましくはフェニルであって、非置換であるか又はハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シアノ、低級アルキルシアノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノ、カルバモイル、カルバメート(cabamate)、ウレイド、メルカプト、スルホ、低級アルキルスルフィニル(lower alkylsulfanyl)、低級アルカンスルホニル、スルホンアミドから選択される 1 又は 2 個の置換基によって置換されており；アリールは、飽和環又は部分飽和環などの脂肪族環と縮合した 1 個の芳香族環、例えば、テトラヒドロナフチルを包含する。

40

【 0 0 2 7 】

用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用するとき、特記のない限り、各環に好適には最大 4 個のヘテロ原子を含有する非芳香族の飽和又は部分飽和の単一環及び縮合環を包含

50

し、前記ヘテロ原子の各々は、O、N、及びSから独立に選択され、当該環は非置換でも、例えば最大3個の置換基で独立に置換されていてもよい。各複素環は、公的には、4～7個、好ましくは5又は6個の環原子を有する。縮合複素環系は炭素環を包含してもよく、複素環（部分飽和又は飽和でもよい）を1個だけ包含する必要がある。ヘテロシクリルは、O、N、及びSから各々選択される最大4個、好ましくは1又は2個のヘテロ原子を含む単環、二環、及び三環のヘテロ芳香族環系を含む。各環は、4～7個、好ましくは5又は6個の環原子を有していてもよい。二環系又は三環系は炭素環を包含してもよい。炭素環は、シクロアルキル、シクロアルケニル又はアリール環を包含する。ヘテロシクリル基の例としては、これらに限定されないが、次のものが挙げられる：アゼチジン、ピロリジン、ピロリジオン、ペペリジン、ペペリジノン、ペペラジン、モルホリン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン及びヒダントイン、ピロール、インドール、ピラゾール、インダゾール、トリゾール、ベンゾトリゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、チオフエン、ベンゾチオフエン、チオゾール、ベンゾチオゾール、フラン、ベンゾフラン、オキサゾール、ベンゾオキサゾール（bezoazole）、イソオキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、トリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、インドリン、インドリノン、ベンゾテトラヒドロフラン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、メチレン-ジオキシフェニル。複素環は任意選択的に置換されていてもよく、置換基は、アリールの置換基として上で定義した基から選択されてもよい。

10

【0028】

20

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを包含するがこれらに限定されない、3～8個の環炭素原子を有する環式ラジカルを包含する。シクロアルキル基は、任意選択的に1回又は複数回置換されてもよく、置換基は、アリールの置換基として上で定義した基、好ましくは、ハロゲン、低級アルキルから選択されてもよい。

【0029】

用語「低級アルキルシクロアルキル」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、-低級アルキル-シクロアルキル基を包含し、ここで低級アルキル及びシクロアルキルは上記の定義による。

【0030】

30

用語「シクロアルケニル」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する上記の定義によるシクロアルキル基を包含する。

【0031】

用語「低級アルキルアリール」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、-低級アルキル-アリール基を包含し、ここで低級アルキル及びアリールは上記の定義による。

【0032】

用語「低級アルキルヘテロシクリル」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、-低級アルキル-ヘテロシクリル基を包含し、ここで低級アルキル及びヘテロシクリルは上記の定義による。

【0033】

40

用語「低級アルキレニルアリール」は、本明細書で使用する時、特記のない限り、-低級アルキレニルアリール基を包含し、ここでアリール及び低級アルキレニルは上記の定義による。

【0034】

ほとんどのインピトロチロシンキナーゼ阻害活性は、ミリポア社（Millipore Ltd）のキナーゼパネルスクリーニングを用いて試験できる。

【0035】

実施例に記載の化合物は、c-Met及びいくつかの腫瘍細胞系に対して以下の阻害活性を有する。

【0036】

50

【表 1】

実施例	C-Met阻害	SHG44	A549	PC-3M
	活性% (0.3 μM)	IC50 μM	IC50 μM	IC50 μM
1	100	5.74	3.32	35.59
2	70	0.991	0.732	55.18
3	40	0.119	0.0407	4.89
4	80	1.41	0.549	12.54
5	40	0.446	0.329	50.69
6	50	0.174	0.954	10.03
7	100	39.08	35.99	51.03
8	70	0.265	1.36	2.48
9	90	2.18	2.22	6.02
10	90	4.09	4.24	19.13
11	40	0.589	0.0659	16.14
12	50	0.258	4.95	6.81
13	100	25.99	45.44	53.17
14	80	1.41	0.549	12.54

10

20

【0037】

動物の抗腫瘍活性試験は、種々の癌異種移植モデルによって実施できる。

【0038】

式Iの化合物は、単独で又は1つ以上の他の治療剤との組み合わせで投与することができ、該治療剤としては、これらに限定されるものではないが、17a-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイブリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が挙げられる。好適なEGFR阻害剤としては、ゲフィチニブ、エルロチニブ、及びセツキシマブが挙げられる。Pan Her阻害剤としては、カネルチニブ、EKB-569、及びGW-572016が挙げられる。VEGF阻害剤、例えばアバスチン、ZD6474及びSU6668、パタラニブ、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632及びCEP-7055。Src阻害剤並びにカソデックス@（ピカルタミド、アストラゼネカ）、タモキシフェン、MEK-1キナーゼ阻害剤、MAPKキナーゼ阻害剤、PI3阻害剤、及びイマチニブのようなPDGF阻害剤も挙げられる。IGF1R阻害剤、非受容体及び受容体チロシンキナーゼの阻害剤、並びにインテグリンシグナル伝達の阻害剤も挙げられる。抗血管新生薬及び固形腫瘍への血流を遮断することで癌細胞を栄養不足による静止状態にする血流遮断剤も包含される。さらなる細胞毒性薬としては、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、イダトレキセート、トリメトレキセート、ダカルバジン、L-アルパラギナーゼ、カンプトセシン、トポテカン、ピカルタミド、フルタミド、ロイブリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、及びインターロイキンが挙げられる。さらなる抗癌剤としては、微小管安定化剤、例えばパクリタキセル、ドセタキセル、09/712,352(2000年11月14日出願)、C-4メチルカーボネートパクリタキセル、エポチロンA、エポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デソキシエポチロンA、デソキシエポチロン及び微小管破壊剤が挙げられる。さらに、CDK阻害剤、抗増殖細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン；抗腫瘍酵素；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；シスプラチン及びカルボプラチンのようなプラチナ配位錯体

30

40

50

；生体応答調節剤；成長阻害剤；抗ホルモン治療剤；ロイコボリン；テガフル；並びに造血成長因子も好適である。去勢は、アンドロゲン依存性癌腫を非増殖性とするもので、これも利用できる。可能な併用療法は、固定併用剤又は本発明の化合物及び1つ以上の他の治療剤の時差的投与若しくは互いに独立に与えられる投与、又は固定併用剤及び1つ以上の他の治療剤の併用投与という形態をとる。

【0039】

式Iの化合物は、これ以外に又はこれに加えて、特に腫瘍療法のために、化学療法、放射線療法、外科的介入、又はこれらの組合せと組み合わせて投与することができる。長期療法は、上記のように、他の治療戦略との関連において補助療法と同様に可能である。他の可能な治療は、腫瘍退縮後の患者の状態を維持する療法、又は例えばリスクのある患者における化学的予防療法である。式Iの化合物は、以下を包含するがこれらに限定されない種々の癌の治療に有用である：(a) 癌腫、例えば膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、例えば小細胞肺癌、食道癌、胆嚢癌、卵巣癌、膵臓癌、胃癌、子宮頸癌、甲状腺癌、前立腺癌及び皮膚癌、例えば扁平上皮癌；(b) リンパ系の造血器腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫及びパーキットリンパ腫；(c) 骨髄系の造血器腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、脊髄形成異常性症候群及び前骨髄球性白血病；(d) 間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫及び横紋筋肉腫；(e) 中枢及び末梢神経系の腫瘍、例えば星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及びシュワン腫；及び(f) その他の腫瘍、例えば黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、甲状腺濾胞癌若しくはカポジ肉腫。

10

20

【0040】

本発明の化合物は、ヒトを管理するためだけでなく、他の温血動物、例えば、商業的に有用な動物を治療するためのものでもある。このような化合物は、他の化合物との比較を可能にするために、上記の試験系の参照標準として使用することもできる。

【0041】

塩は、特に、式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩である。好適な薬学的に許容可能な塩は当業者に明らかであり、これには、*J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19に記載されている塩、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸又はリン酸；及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸で形成される酸付加塩が包含される。他の塩を、例えば、式(I)の化合物の単離又は精製において使用してもよく、これらも本発明の範囲内に含まれる。

30

【0042】

本発明の化合物は、結晶でも非結晶の形態でもよく、結晶の場合、任意選択的に水和又は溶媒和されていてもよい。本発明は、化学量論的水和物及び可変量の水を含有する化合物をその範囲に包含する。

【0043】

本発明は、エナンチオマー及びその混合物、例えば、ラセミ化合物を包含する式(I)の化合物の立体異性体及び幾何異性体を包含するすべての異性体形態に及ぶ。異なる異性体形態を従来方法によって互いに分離又は分割してもよく、あるいは任意の所与の異性体を、従来合成方法によって、又は立体特異的合成若しくは不斉合成によって得てもよい。

40

【0044】

当業者は、式Iにより包含される化合物の無毒の薬学的に許容可能なプロドラッグを調製するために使用できる種々の合成方法を認識するであろう。当業者は、本発明の化合物の溶媒和物を調製するために使用できる、水、エタノール、鉱油、植物油、及びジメチルスルホキシドのような多種多様な無毒の薬学的に許容可能な溶媒を認識するであろう。

【0045】

一般式Iの化合物は、従来無毒の薬学的に許容可能な担体、補助剤、及びビヒクルを含有する投薬単位処方として、経口的、局所的、非経口的に、吸入若しくはスプレーにより

50

、又は直腸に投与されてもよい。丸薬、カプセル、エリキシル、シロップ、ロゼンジ、トローチなどの形態での経口投与が特に好ましい。本明細書で使用するとき、非経口という用語には、皮下注射、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄内、髄腔内への注射又は同様の注射若しくは注入技術が包含される。さらに、一般式 I の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む製剤処方提供される。1つ以上の一般式 I の化合物が、1つ以上の無毒の薬学的に許容可能な体及び/又は希釈剤及び/又は補助剤、並びに所望の場合には他の活性成分とともに存在していてもよい。一般式 I の化合物を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性若しくは油性懸濁液、分散性の粉末若しくは顆粒、エマルジョン、硬質若しくは軟質カプセル、又はシロップ若しくはエリキシルのような、経口使用に好適な形とすることができる。

10

【0046】

経口使用を意図する組成物は、当該技術分野で既知の医薬組成物製造のための方法に従って調製することができ、このような組成物は、医薬品として見た目も味も良い処方を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び防腐剤からなる群より選択される1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に好適な無毒の薬学的に許容可能な賦形剤と混合された活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；顆粒化剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム、並びに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってもよい。錠剤はコーティングされていなくてもよく、又は消化管での崩壊及び吸収を遅らせ、それによって長期間にわたる持続的作用が得られるよう、公知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を使用することができる。

20

【0047】

経口使用のための処方、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水若しくは油媒体、例えば、ラッカセイ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして存在してもよい。

【0048】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合された活性材料を含有する。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然ホスファチド、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシルから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシル無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであってもよい。水性懸濁液は、1つ以上の防腐剤、例えば、p - ヒドロキシ安息香酸エチル又は p - ヒドロキシ安息香酸 n - プロピル、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及び1つ以上の甘味剤、例えば、スクロース又はサッカリンも含有してもよい。

30

40

【0049】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、若しくはヤシ油中、又は流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有してもよい。味のよい経口製剤を提供するために、上述のような甘味剤、及び香味剤を添加してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化防止剤を添加することによって保存されてもよい。

【0050】

50

水の添加による水性懸濁液の調製に好適な分散性の粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の防腐剤と混合された活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に上述したものによって例示される。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、香味剤、及び着色剤も存在してもよい。

【0051】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油若しくはラッカセイ油、又は鉱油、例えば、流動パラフィン又はこれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、天然ゴム、例えば、アラビアゴム若しくはトラガカントゴム、天然ホスファチド、例えば、大豆、レシチン、並びに脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導されるエステル若しくは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、並びに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってもよい。エマルションは、甘味剤及び香味剤も含有してもよい。

10

【0052】

シロップ及びエリキシルは、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースとともに処方されてもよい。このような処方は、鎮痛薬、防腐剤並びに香味及び着色剤も含有してもよい。

【0053】

化合物は、薬物の直腸投与又は膣投与のための坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが、直腸又は膣温度では液体となり、そのため直腸又は膣内で融解して薬物を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料としては、カカオバター及びポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0054】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液の形態であってもよい。当該懸濁液は、上述した好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を用いて公知技術に従って処方することができる。無菌注射用製剤は、例えば、1,3-ブタンジオール溶液のような、非経口的に許容される無毒の希釈剤又は溶媒を用いた無菌の注射可能な溶液又は懸濁液とすることができる。使用してもよい許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は、従来から、溶媒又は懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを包含する任意の無刺激性の不揮発性油を使用してもよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射剤の調製に使用されている。

30

【0055】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法を用いて経皮投与することもできる（例えば：Chien; "transdermal Controlled Systemic Medications"; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lippert et al. 国際公開第94/04157号パンフレット(1994年3月3日)参照)。

【0056】

一般式Iの化合物は、滅菌媒体中で非経口投与されてもよい。使用するビヒクル及び濃度によるが、薬物をビヒクルに懸濁又は溶解させることができる。有利なことに、局所麻酔剤、防腐剤及び緩衝剤のような補助剤をビヒクルに溶解することができる。

40

【0057】

ヒト以外の動物に投与するために、組成物を動物の飼料又は飲料水に添加してもよい。これらの動物飼料用及び動物飲料水用の組成物を、動物がその食餌とともに適量の組成物を摂取するように配合するのが好都合であろう。組成物を飼料又は飲料水への添加用プレミックスとして提供することも好都合であろう。

【0058】

式Iの化合物に関して本明細書に開示される全ての使用レジメンについて、1日当たりの

50

経口投与量レジメンは、好ましくは、 $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ 全体重であろう。静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、及び非経口注射などの注射、並びに注入技術の使用による投与のための1日投与量は、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ 全体重であろう。1日当たりの直腸投与量レジメンは、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ 全体重であろう。1日当たりの腔投与量レジメンは、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ 全体重であろう。1日当たりの局所投与量レジメンは、好ましくは、 $0.01 \sim 200 \text{ mg}$ を1日に1～4回の投与であろう。経皮濃度は、好ましくは、 $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ の1日用量を維持するのに必要とされる濃度であろう。1日当たりの吸入投与量レジメンは、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{ mg/Kg}$ 全体重であろう。

【0059】

しかしながら、任意の特定の患者についての具体的な用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、年齢、体重、全身健康、性別、食餌、投与の時間、投与経路、排泄速度、薬物の組合せ、及び治療を受けている特定の疾患の重症度を包含する種々の要因によって決まることが理解されるであろう。

【0060】

本発明の好ましい化合物は特定の薬理学的特性を有する。このような特性としては、経口バイオアベイラビリティ、低毒性、低血清タンパク質結合並びに望ましいインビトロ及びインビボ半減期が挙げられるが、これらに限定されない。バイオアベイラビリティを予測するために使用されるアッセイは、ヒト腸細胞単層、例えばCaco-2細胞単層を横断する輸送を包含する。培養肝細胞に対する毒性を使用して、化合物の毒性を予測することができる。血清タンパク質結合は、アルブミン結合アッセイから予測することができる。化合物の半減期は、化合物の投与頻度に反比例する。化合物のインビトロ半減期は、ミクロソーム半減期のアッセイから予測することができる。

【0061】

本発明の調製の代表的な実例をスキームI～スキームIIに示す。当業者は、本発明によって包含される化合物を生成するために、出発材料を変えることができ、追加の工程を利用することができることを理解するであろう。

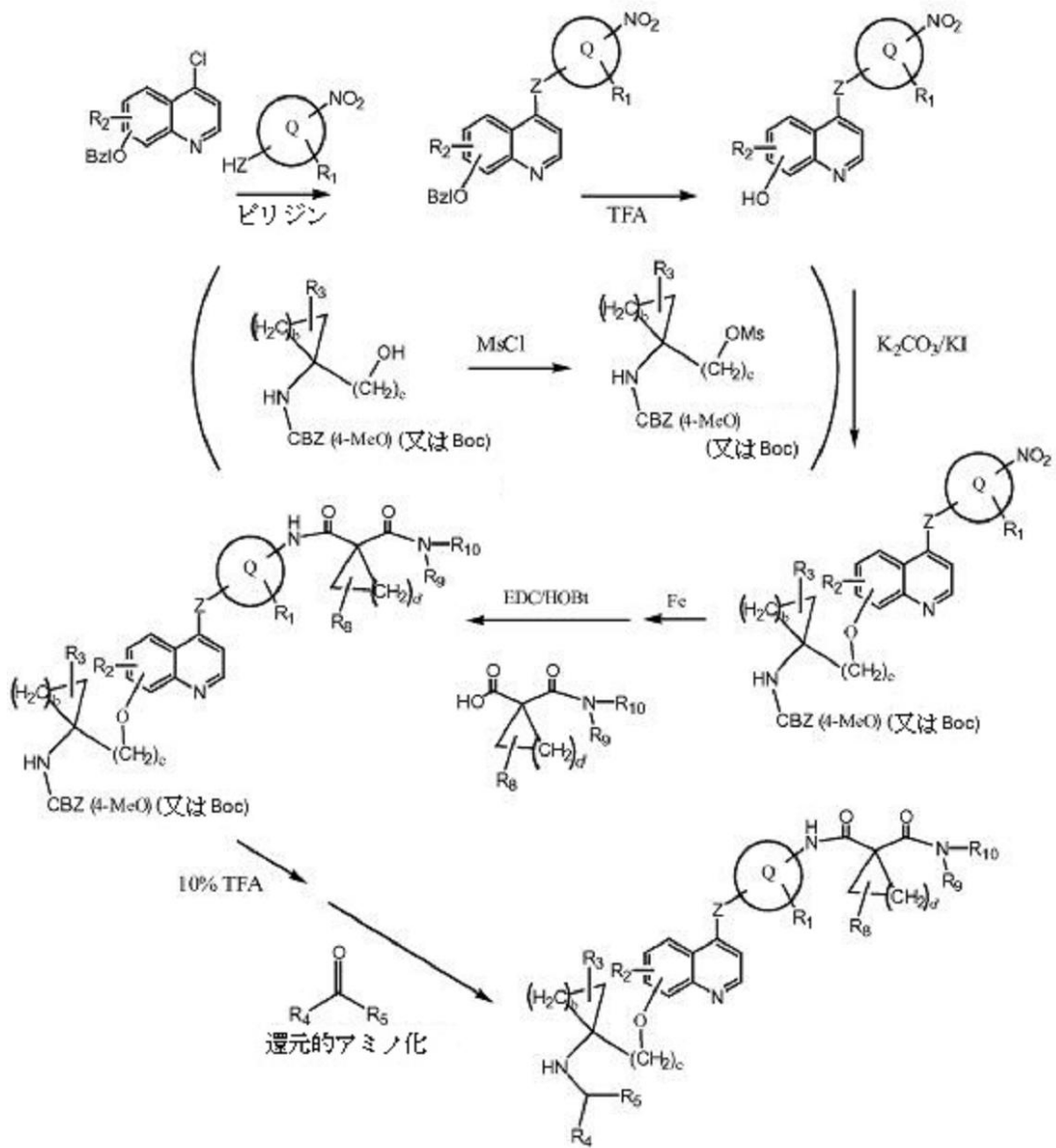
【0062】

10

20

【化2】

スキームI



10

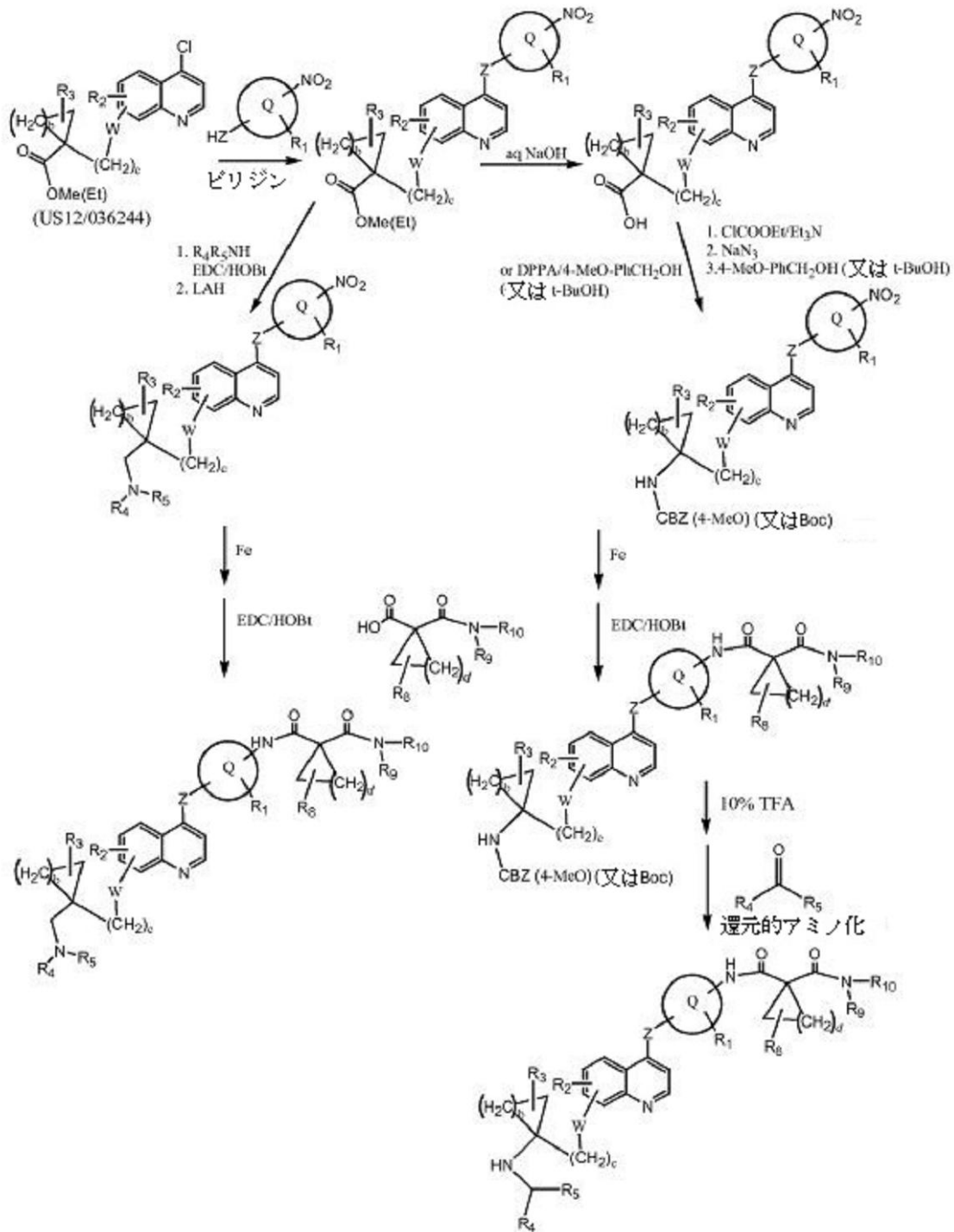
20

30

【0063】

【化3】

スキーム II



10

20

30

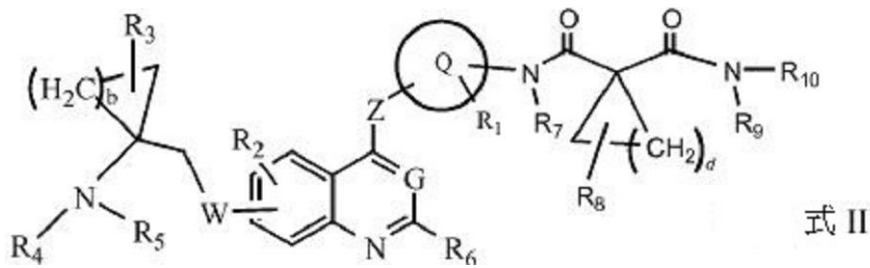
40

【0064】

限定するものではないが、次の式IIの例は、スキームI～スキームIIに記載された方法に従って同様に調製することができる。

【0065】

【化4】



式 II

(式中、

W及びZはO、又はN - Rから各々独立して選択され；

GはC - R、又はNから選択され；

RはHであり；

R₁、R₂、R₃及びR₈はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシから各々独立して選択され；R₄及びR₅はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、低級アルコキシ、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、t - ブチル - OC(=O) - 、ベンジル - OC(=O) - 、4 - メトキシベンジル - OC(=O) - から各々独立して選択され；R₆、R₇及びR₉はHであり；R₁₀はフェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択され；

b及びdは1、2又は3から選択され；

環Qはフェニル、置換フェニル又はピリジンから選択される)；

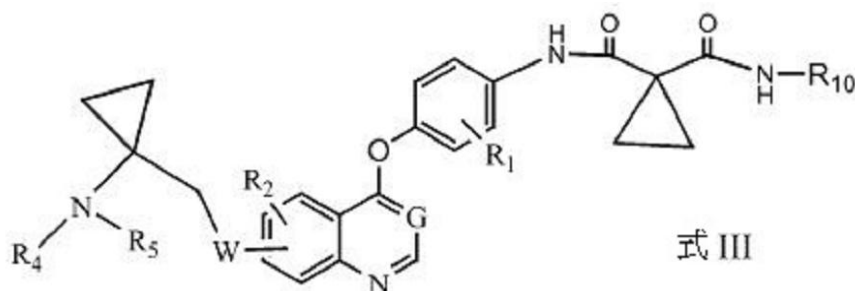
又はその薬学的に許容可能な塩。

【0066】

限定するものではないが、次の式IIIの例も、スキームI ~ スキームIIに記載された方法に従って同様に調製することができる。

【0067】

【化5】



式 III

(式中、

WはO、又はN - Rから選択され；

GはC - R、又はNから選択され；

RはHであり；

R₁及びR₂はH、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシから各々独立して選択され；R₄及びR₅はH、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、低級アルコキシ、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、t - ブチル - OC(=O) - 、ベンジル - OC(=O) - 、4 - メトキシベンジル - OC(=O) - から各々独立して選択され；R₁₀はフェニル、置換フェニル、又はヘテロシクリルから選択される)；

又はその薬学的に許容可能な塩。

【0068】

10

20

30

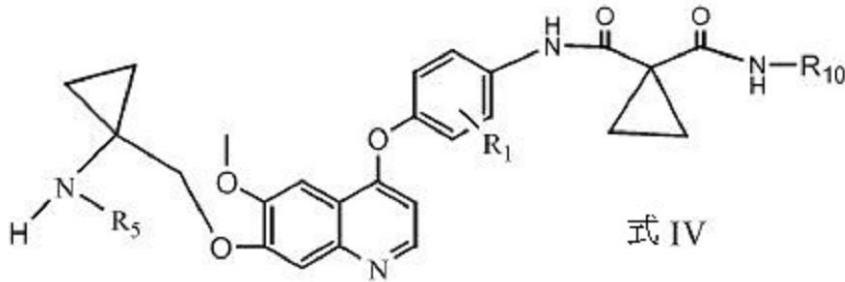
40

50

限定するものではないが、次の式IVの例も、スキームI～スキームIIに記載された方法に従って同様に調製することができる。

【0069】

【化6】



10

(式中、

R_1 は 2 - F 又は 3 - F から選択され；

R_5 は H、ハロゲン低級アルキル、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルシクロアルキル、アリール、低級アルキルアリール、ヘテロシクリル、低級アルキルヘテロシクリル、*t*-ブチル - OC(=O) - 、ベンジル - OC(=O) - 、4 - メトキシベンジル - OC(=O) - から選択され；

R_{10} はフェニル、置換フェニル、又はピリジンから選択される)；

又はその薬学的に許容可能な塩。

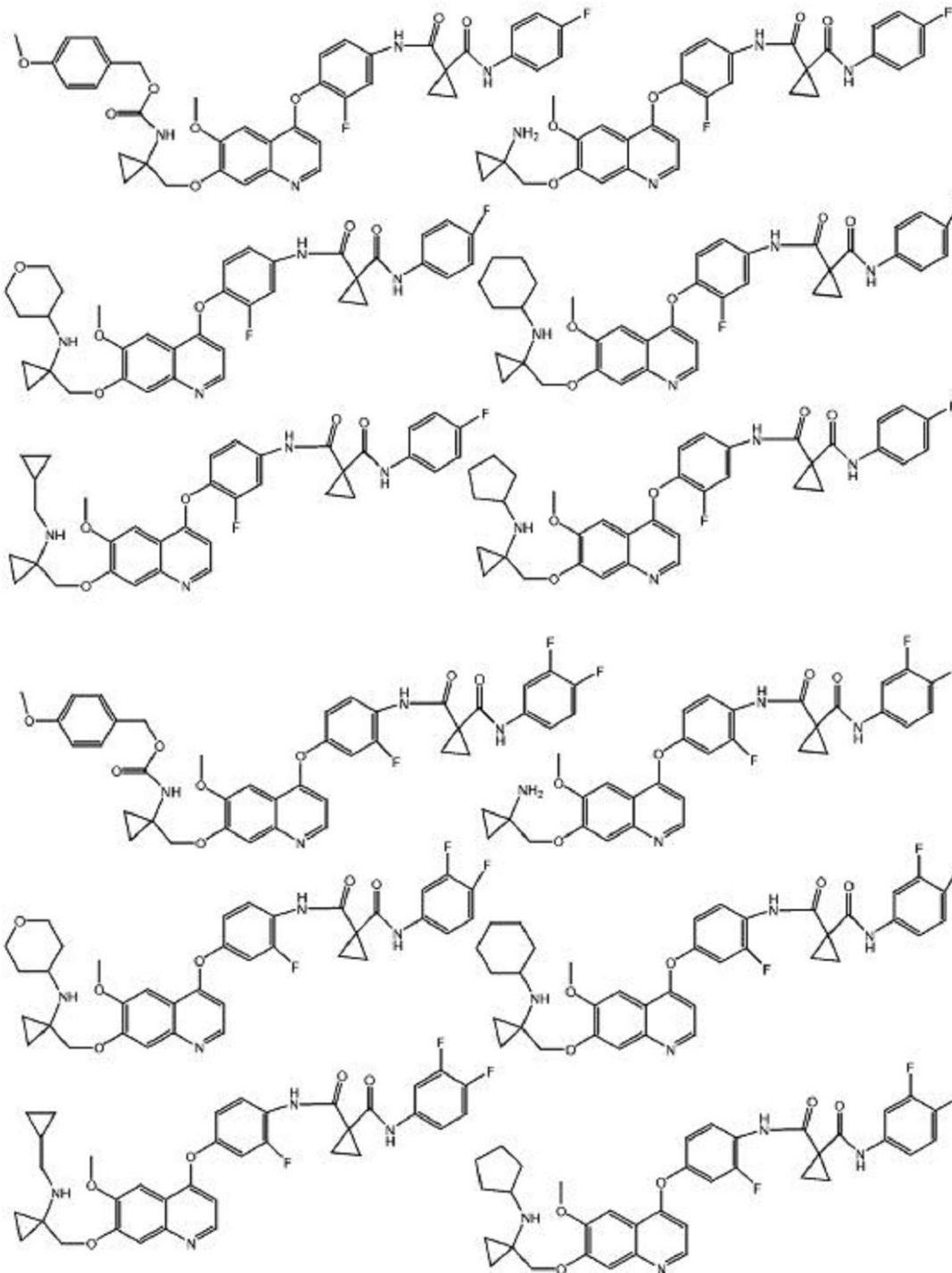
20

【0070】

限定するものではないが、次の例も、スキームI～スキームIIに記載された方法に従って同様に調製することができる。

【0071】

【化7】



10

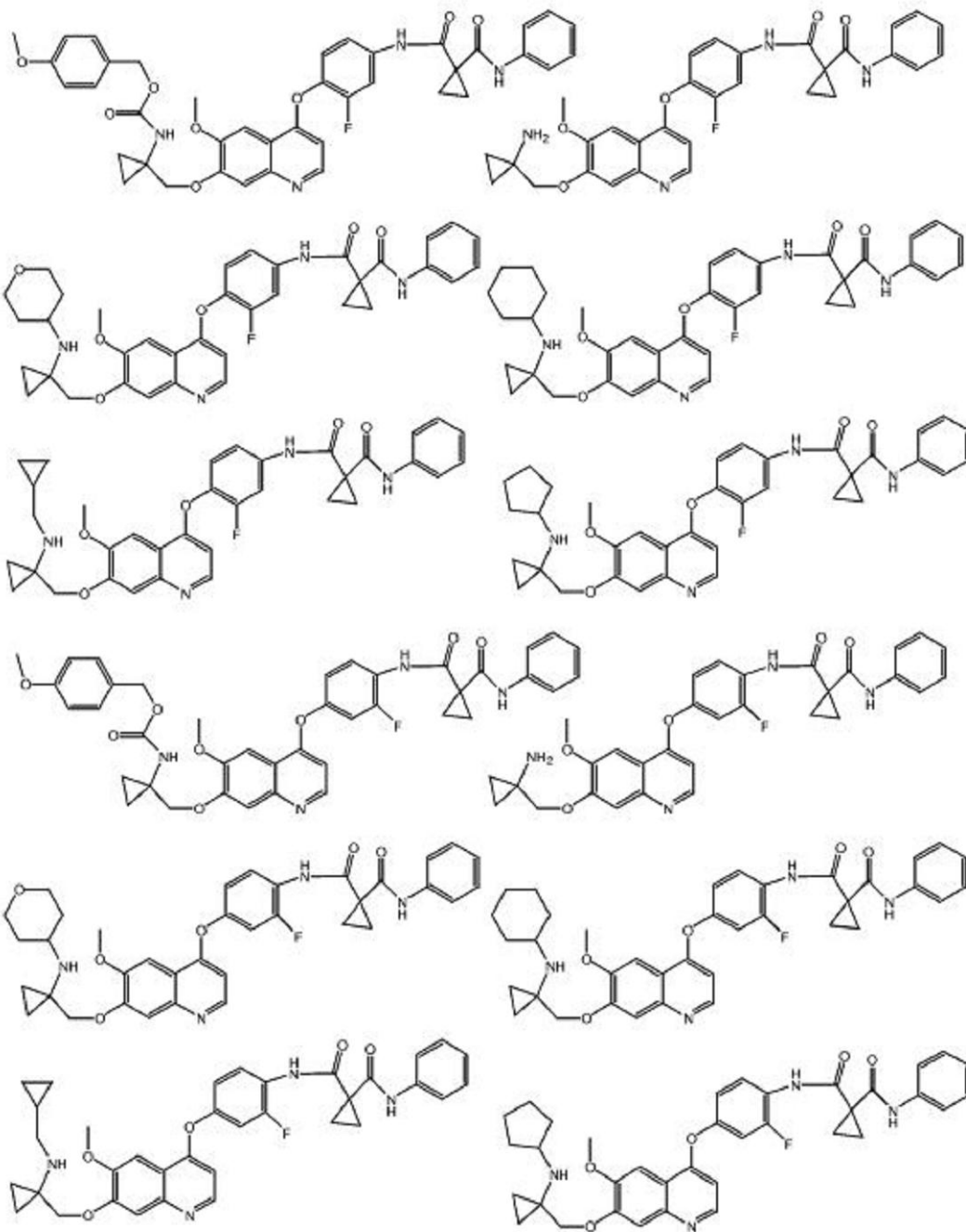
20

30

40

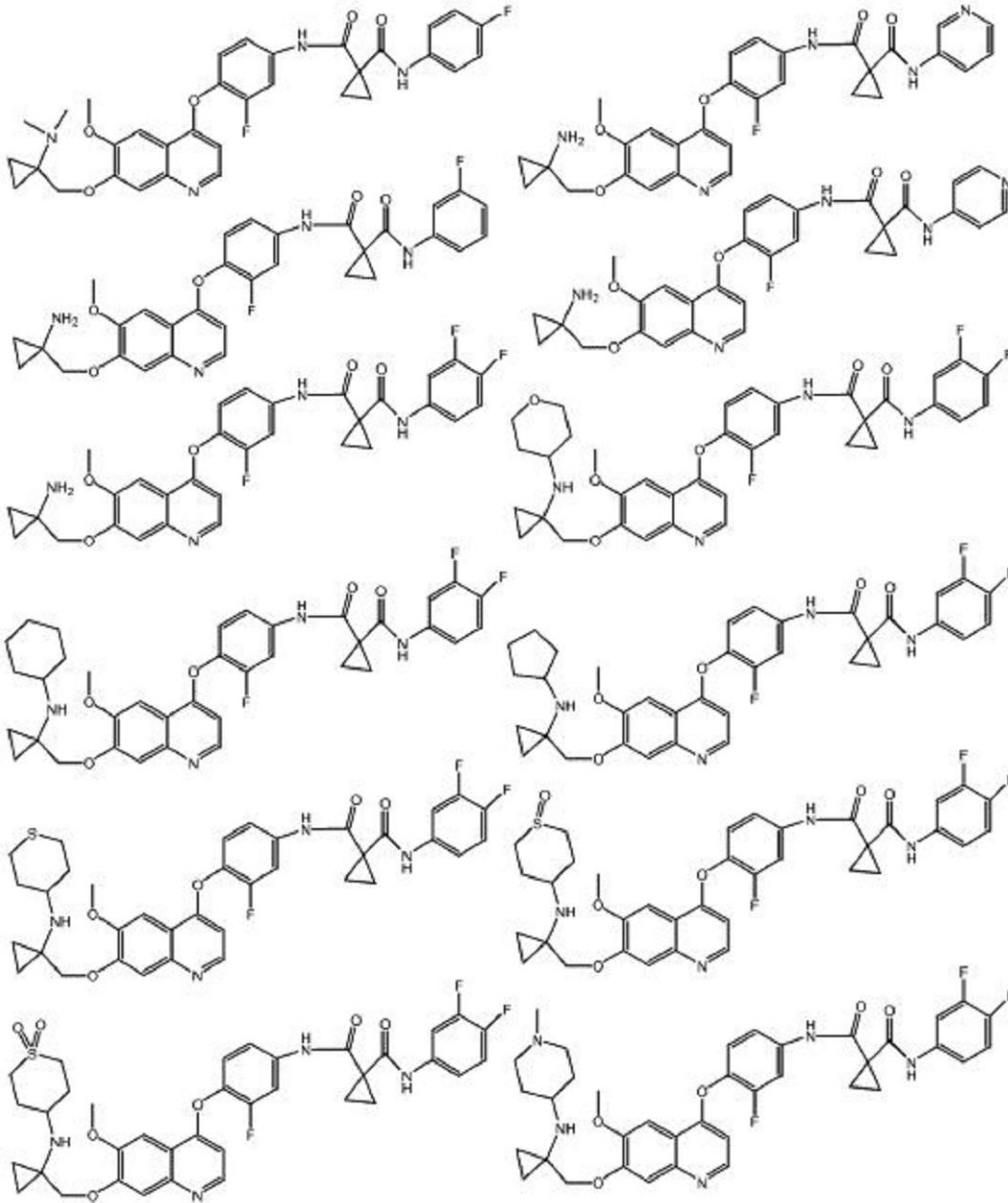
【0072】

【化 8】



【 0 0 7 3 】

【化9】



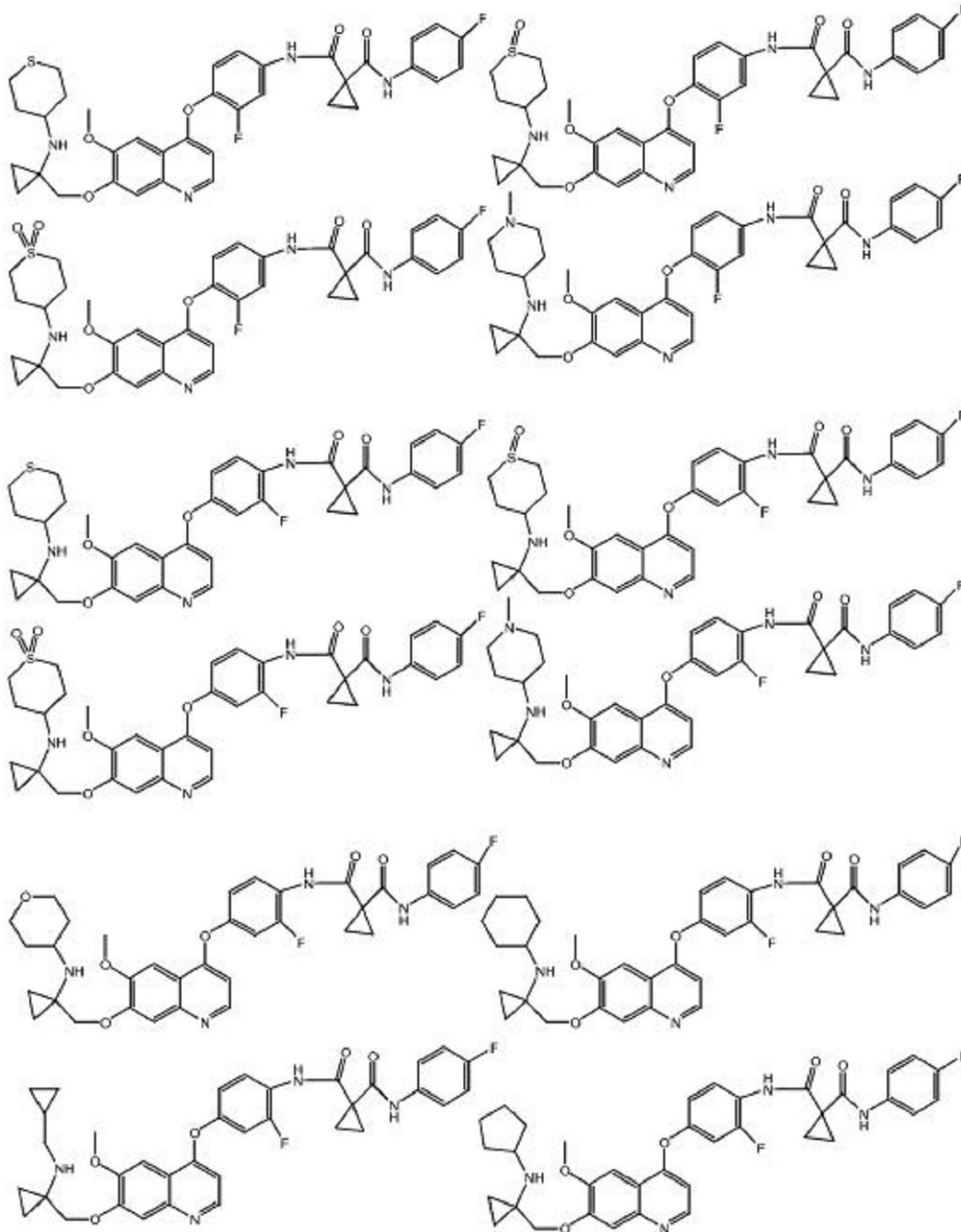
10

20

30

【0074】

【化10】



又はその薬学的に許容可能な塩。

【0075】

場合によっては、上記の変換のいくつかを達成するために、特定の反応性官能基の保護が必要となる場合がある。一般に、このような保護基の必要性は、このような基を付加及び除去するのに必要な条件と共に、有機合成分野の当業者に明らかであろう。当業者は、特定の例において、上記の変換のいくつかを達成するために、様々な溶媒又は試薬を利用する必要があることを理解するであろう。

【0076】

特許を含む、全ての論文及び参考文献の本出願における開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0077】

本発明を以下の実施例でさらに説明するが、これらの実施例は、範囲又は精神において、本発明をそこに記載の特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。

10

20

30

40

50

【0078】

出発材料及び各種中間体は、商業的供給源から入手するか、市販の有機化合物から調製するか、又は周知の合成方法を用いて調製することができる。

【0079】

本発明の中間体の代表的な調製方法を以下の実施例で示す。

【0080】

次の略語を使用し、他のものは全て標準的な化学式表示である。

EtOH: エタノール、MeOH: メタノール、RT: 室温、DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン、DCM: ジクロロメタン、DMF: N, N - ジメチルホルムアミド、EtOAc: 酢酸エチル、HOBt: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、EDC: 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩、MsCl: 塩化メタンスルホニル、eq: 当量、g: グラム、mg: ミリグラム、ml: ミリリットル。

10

【実施例1】

【0081】

4 - メトキシベンジル - 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボキサミド) - フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロピルカルバメート

【0082】

メチル 1 - ((4 - クロロ - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロパン - カルボキシレート (29 . 2 g、US 1 2 0 3 6 2 4 4) 及び 2 - フルオロ (f l u r o) - 4 - ニトロフェノール (2 0 . 5 m g) のピリジン (5 0 m l) 中混合物を 1 1 0 ° C で 4 時間加熱し、冷却した。該反応を蒸発処理し、水 (3 0 0 m l) を添加してさらに 2 0 分間超音波処理した。固体を濾過し、水、続いてアセトンで洗浄して、生成物をメチル 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロパンカルボキシレート (3 2 g) として得た。この生成物 (3 . 9 g) を LiOH (0 . 8 2 g) と THF / H₂O (4 0 m l / 2 0 m l) 中で混合し、該混合物を 4 時間還流した。該溶液を蒸発処理し、AcOH で酸性化した。沈殿物を濾過し、水、続いてアセトンで洗浄して、生成物を 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロパンカルボン酸として得た。この酸 (1 g) を DIPEA (0 . 5 3 m l) とアセトン (5 0 m l) 中で混合し、0 ° にて冷却した。該反応混合物にイソブチルクロロホルメートをゆっくりと添加し、さらに 0 ° にて 1 時間攪拌した。反応に NaN₃ (1 . 5 2 g) の水 (2 m l) 溶液を添加し、さらに 0 ° で 2 時間攪拌した。反応に EtOAc (1 0 0 m l) を添加し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶液を約 1 0 m l まで蒸発し、トルエン (7 0 m l) を添加した後、4 - メトキシベンジルアルコールを添加した。該溶液を 4 時間還流し、冷却し、EtOAc (5 0 m l) 及び水 (5 0 m l) を添加して、さらに EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶液を蒸発処理し、シリカゲルカラムを用いて精製し、Fe 粉末 (1 g) 及び NH₄Cl (1 0 0 m g) と EtOH / H₂O (2 0 m l、1 6 m l / 4 m l) 中で混合された 4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) - メチル) シクロプロピル - カルバメート (8 5 0 m g) を得た。溶液を 2 時間還流し、セライトを通して濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を蒸発処理し、水及び DCM で分配し、水層をさらに DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。該溶液を蒸発処理して、さらなる精製なく次の工程に使用するための 4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロピルカルバメート (6 5 0 m g) を得た。

20

30

40

【0083】

1 - (メトキシカルボニル) シクロプロパンカルボン酸 (4 . 2 g) 及び 4 - フルオロア

50

ニリン (3.3 g) の DCM (40 ml) 中混合物に、EDC (7.4 g) 及び HOBt (4 g) を添加し、反応を RT にて 4 時間攪拌し、1 N HCl、NaHCO₃ 溶液、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶液を蒸発処理し、残渣を NaOH (3.2 g) 及び MeOH/H₂O (60 ml / 6 ml) と混合した。混合物を 30 分間還流した後、蒸発処理した。残渣を 4 N HCl で酸性化し、沈殿を濾過した。濾過ケーキを水、続いて冷 EtOH で洗浄し、生成物を 1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸 2.8 g として得た。この生成物 (1.8 g) を DCM (30 ml) 及び 2 滴の DMF と混合した。塩化オキサリル (1.2 ml) を前記溶液に添加し、反応を 1 時間還流した。溶媒を除去した後、DCM (20 ml) 及び DIPEA (1.3 ml) を添加した。上記溶液に 4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (2 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) - メチル) シクロプロピルカルバメート (1.5 g) を添加し、反応を RT にて 4 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (30 ml) 及び DCM (80 ml) を前記反応に添加し、該溶液をさらに DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。溶液を蒸発処理し、シリカゲルカラムで精製して表題の化合物 2.1 グラムを得た。質量: (M + 1)、739。

10

【実施例 2】

【0084】

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

20

【0085】

実施例 1 (2.1 g) の生成物を 10% TFA / DCM (50 ml) と混合し 0 にて 2 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ (80 ml) を該溶液に 0 にて添加し、該溶液をさらに EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。該溶液を蒸発処理して、さらなる精製なく次の工程に使用するための表題化合物を得た。質量: (M + 1)、575。

【実施例 3】

【0086】

N - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) シクロプロピル)メトキシ)キノリン - 4 - イルオキシ)フェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

30

【0087】

実施例 2 (200 mg) の生成物をテトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オン (45 mg)、NaHB(OAc)₃ (96 mg) 及び HOAc (42 mg) と DCM (5 ml) 中で混合した。反応混合物を 30 にて一晩攪拌した。飽和 NaHCO₃ (20 ml) を該反応に添加し、該溶液をさらに EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合わせたものを水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥した。該溶液を蒸発処理し、分取用 TLC プレートで精製して、表題化合物を得た。質量: (M + 1)、659。

【実施例 4】

【0088】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ) シクロプロピル)メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1, 1 - ジカルボキサミド

40

【0089】

表題化合物を、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンの代わりにシクロヘキサノンを使用することによって、実施例 3 と同様の方法で調製した。質量: (M + 1)、657。

【実施例 5】

【0090】

50

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【 0 0 9 1 】

表題化合物を、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンの代わりにシクロプロパンカルバルデヒドを使用することによって、実施例 3 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 2 9 。

【 実施例 6 】

【 0 0 9 2 】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - 10
メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - N - (4 - フルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【 0 0 9 3 】

表題化合物を、テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - オンの代わりにシクロペンタノンを使用することによって、実施例 3 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 4 3 。

【 実施例 7 】

【 0 0 9 4 】

4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (4 - (1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルカルバモ 20
イル) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロピルカルバメート

【 0 0 9 5 】

表題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸の代わりに 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボン酸を使用することによって、実施例 1 と同様の方法で調製した。2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールの代わりに 3 - フルオロ - 4 - ニトロフェノールを使用した。質量 : (M + 1) 、 7 5 7 。

【 実施例 8 】

【 0 0 9 6 】

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シク 30
ロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【 0 0 9 7 】

表題化合物を、実施例 1 の生成物の代わりに実施例 7 の生成物を使用することによって、実施例 2 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 5 9 3 。

【 実施例 9 】

【 0 0 9 8 】

N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) - シクロプロピル) メトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【 0 0 9 9 】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 8 の生成物を使用することによって、実施例 3 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 7 7 。

【 実施例 1 0 】

【 0 1 0 0 】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - 40
メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【 0 1 0 1 】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 8 の生成物を使用することによって、実施例 4 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 7 5 。

【実施例 11】

【0102】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【0103】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 8 の生成物を使用することによって、実施例 5 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 4 7 。

【実施例 12】

【0104】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

10

【0105】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 8 の生成物を使用することによって、実施例 6 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 6 1 。

【実施例 13】

【0106】

4 - メトキシベンジル 1 - ((4 - (4 - (1 - (フェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フルオロ - フェノキシ) - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ) メチル) シクロプロピルカルバメート

20

【0107】

表題化合物を、1 - (4 - フルオロフェニルカルバモイル) - シクロプロパンカルボン酸の代わりに 1 - (フェニルカルバモイル) シクロプロパンカルボン酸を使用することによって、実施例 1 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 7 2 1 。

【実施例 14】

【0108】

N - (4 - (7 - ((1 - アミノシクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

30

【0109】

表題化合物を、実施例 1 の生成物の代わりに実施例 13 の生成物を使用することによって、実施例 2 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 5 5 7 。

【実施例 15】

【0110】

N - (フェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ) シクロプロピル) - メトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【0111】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 14 の生成物を使用することによって、実施例 3 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 4 1 。

40

【実施例 16】

【0112】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロヘキシルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【0113】

表題化合物を、実施例 2 の生成物の代わりに実施例 14 の生成物を使用することによって、実施例 4 と同様の方法で調製した。質量 : (M + 1) 、 6 3 9 。

【実施例 17】

50

【0114】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロプロピルメチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【0115】

表題化合物を、実施例2の生成物の代わりに実施例14の生成物を使用することによって、実施例5と同様の方法で調製した。質量：(M+1)、611。

【実施例18】

【0116】

N - (4 - (7 - ((1 - (シクロペンチルアミノ) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - 10
メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) - N - (フェニル) シクロプロパン - 1 , 1 - ジカルボキサミド

【0117】

表題化合物を、実施例2の生成物の代わりに実施例14の生成物を使用することによって、実施例6と同様の方法で調製した。質量：(M+1)、625。

【0118】

塩生成の実施例：

実施例1～18から1つの化合物(100mg)をEtOAc(1ml)に溶解し、該溶液に2N HCl/エーテル溶液(0.5ml)を添加した。溶液を蒸発して、オフホワイトの固体をそのHCl塩として得た。 20

【0119】

実施例1～18から1つの化合物(100mg)をEtOH(1ml)と混合し、該混合物に酒石酸(80mg)を添加した。反応を30分間還流し、室温にて冷却した。沈殿を濾過し、酒石酸塩を得た。

【0120】

その他の薬学的に許容可能な塩、例えば、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸；又はコハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸(citric)、安息香酸、p-トルエンシルホン酸、メタンルスホン酸、ナフタレンスルホン酸の塩を同様の方法で調製することができる。EtOH、MeOH又はイソプロパノール並びにその他の薬学的に許容可能な溶媒を用いて、より高い温度で調製することができる。 30

【0121】

処方の実施例：

以下は処方の実施例であるが、これらは純粋に例示的なものであり、いかなる形でも制限的なものとして解釈されるべきでない。

【0122】

処方例1：

1カプセルが以下を含有する：

実施例1～18から1つの化合物 100.0mg
トウモロコシデンプン 23.0mg
カルシウムカルボキシメチルセルロース 22.5mg 40
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.0mg
ステアリン酸マグネシウム 1.5mg
150.0mg

【0123】

処方例2：

溶液が以下を含有する：

実施例1～18から1つの化合物 1～10g
酢酸又は水酸化ナトリウム 0.5～1g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル 0.1g
精製水 88.9～98.4g 50

100.0g

【0124】

処方例3：

飼料混合用粉末が以下を含有する：

実施例1～18から1つの化合物 1～10g

トウモロコシデンプン 98.5～89.5g

軽質無水ケイ酸 0.5g

100.0g

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2010-521473(JP,A)
特表2010-521474(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0093727(US,A1)
特表2007-506777(JP,A)
米国特許出願公開第2009/0170896(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
CAplus/REGISTRY(STN)