

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5504460号
(P5504460)

(45) 発行日 平成26年5月28日 (2014. 5. 28)

(24) 登録日 平成26年3月28日 (2014. 3. 28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/94 (2006. 01)

C O 7 D 239/94 C S P

A 6 1 K 31/517 (2006. 01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 20 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2009-549760 (P2009-549760)	(73) 特許権者	508252745
(86) (22) 出願日	平成20年2月4日 (2008. 2. 4)		上海艾力斯医薬科技有限公司
(65) 公表番号	特表2010-518173 (P2010-518173A)		中華人民共和国上海市張江高科技園區哈雷
(43) 公表日	平成22年5月27日 (2010. 5. 27)		路 1 1 1 8 号 5 楼
(86) 国際出願番号	PCT/CN2008/000318	(74) 代理人	100064746
(87) 国際公開番号	W02008/098485		弁理士 深見 久郎
(87) 国際公開日	平成20年8月21日 (2008. 8. 21)	(74) 代理人	100085132
審査請求日	平成23年1月31日 (2011. 1. 31)		弁理士 森田 俊雄
(31) 優先権主張番号	200710037557. 2	(74) 代理人	100083703
(32) 優先日	平成19年2月14日 (2007. 2. 14)		弁理士 仲村 義平
(33) 優先権主張国	中国 (CN)	(74) 代理人	100096781
			弁理士 堀井 豊
		(74) 代理人	100109162
			弁理士 酒井 將行

最終頁に続く

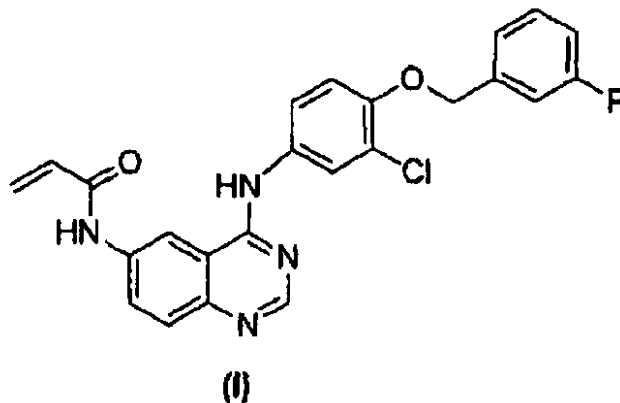
(54) 【発明の名称】 4-フェニルアミノキナゾリン誘導体の塩形態

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物の医薬的に許容できる塩：

【化 1】



【請求項 2】

前記塩は、式 (I) の前記化合物と無機酸もしくは有機酸とから形成される酸付加塩、または式 (I) の前記化合物と無機塩基もしくは有機塩基とから形成される塩基付加塩である、請求項 1 に記載の塩。

【請求項 3】

前記塩は、前記酸付加塩である、請求項 2 に記載の塩。

【請求項 4】

前記酸付加塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、重リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、吉草酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、トルエン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩、バニリン酸塩、マンデル酸塩およびコハク酸塩からなる群から選択される、請求項 3 に記載の塩。

【請求項 5】

前記酸付加塩は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、マロン酸塩および酒石酸塩からなる群から選択される、請求項 4 に記載の塩。

10

【請求項 6】

前記酸付加塩は、塩酸塩または p-トルエンスルホン酸塩である、請求項 5 に記載の塩。

【請求項 7】

前記塩は、塩基付加塩である、請求項 2 に記載の塩。

【請求項 8】

前記塩基付加塩は、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、四級アンモニウムカチオン塩およびアミン塩からなる群から選択される、請求項 7 に記載の塩。

20

【請求項 9】

前記塩基付加塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、テトラメチル四級アンモニウム塩、テトラエチル四級アンモニウム塩、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩およびエチルアミン塩からなる群から選択される、請求項 8 に記載の塩。

【請求項 10】

前記塩基付加塩は、トリエチルアミン塩である、請求項 9 に記載の塩。

【請求項 11】

悪性腫瘍の治療または予防のための、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の塩。

【請求項 12】

30

請求項 1 から 10 のいずれかに記載の前記塩を調製するための方法であって、

(a) 式 (I) の前記化合物を有機溶剤に溶解し、攪拌しながら酸含有溶剤または塩基含有溶剤を滴下して添加するステップと、

(b) その結果得られる混合物を直接にまたは濃縮後にろ過して固体を得、前記固体を水で洗浄し、乾燥させて、前記塩を得るステップとを備える、方法。

【請求項 13】

前記有機溶剤は、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサンおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

40

請求項 1 から 10 のいずれかに記載の前記塩および医薬的に許容できる担体を備える、医薬組成物。

【請求項 15】

付加的な抗腫瘍剤をさらに備える、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

抗腫瘍剤の調製における、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の前記塩の使用。

【請求項 17】

前記腫瘍は、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、結腸癌、すい臓癌および扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

50

非ヒト哺乳動物の悪性腫瘍を治療または予防するための方法であって、

請求項 1 から 10 のいずれかに記載の前記塩の有効量を、前記治療または予防を必要とする非ヒト哺乳動物に投与するステップを備える、方法。

【請求項 19】

前記腫瘍は、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、結腸癌、すい臓癌および扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

付加的な抗腫瘍剤を請求項 1 から 10 のいずれかに記載の前記塩と組合せて、前記治療を必要とする前記非ヒト哺乳動物に同時にまたは経時的に投与するステップをさらに備える、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、4-フェニルアミノキナゾリン誘導体の塩に関する。具体的に、本発明はN- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの塩形態、その調製のための方法、それを備える医薬組成物、ならびに腫瘍の予防および／または治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

癌は、細胞内のシグナル伝達系またはシグナル伝達機構によって媒介される病気の1つと見なされている。細胞の増殖は、細胞が受取る多くの細胞外命令によって指示される。シグナル伝達系の目的は、これらおよび他のシグナルを細胞の表面から受取り、それらを細胞に伝えることである。その後、これらのシグナルは細胞の核小体および骨格に伝達され、遺伝子の転写およびタンパク質合成に作用する。

【0003】

癌の最も一般的な原因は、一連の欠損である。当該欠損は、(変異発生時の)いくつかのタンパク質の欠陥、または細胞内のタンパク質量の調節の欠如であり得、これによっていくつかのタンパク質の生成が過剰または不十分になる。一般に、構造状態は細胞内の深刻な損傷によって誘発され得、したがって増殖のためのシグナルは、実際はこれらのシグナルは存在していないが核小体によって受取られる。そのようなケースの発生は、多くの機構に起因し得る。それらの自己受容体のいくつかの対応する成長因子が適切な方法で細胞によって生成されることもあり、これはいわゆる自己分泌ループ機構である。

【0004】

細胞表面上には多くの受容体が存在する。細胞の成長を正常に調節するためには、成長因子とこれら受容体との相互作用が必要である。しかし、場合によっては、これらの受容体のいずれかが変異または過剰発現することによって異常受容体が生じ、そのため細胞の増殖を制御できなくなり、腫瘍細胞、および最終的に癌がもたらされ得る。

【0005】

上皮増殖因子受容体 (EGFR) は、細胞の成長および増殖プロセスにおける重要な駆動因子として同定されている。非小細胞肺癌などの一般的な腫瘍では、上皮増殖因子受容体は、正常範囲をはるかに超えて過剰に発現する。上皮増殖因子受容体ファミリーは、EGFR (Erb-B1)、Erb-B2 (HER-2/neu)、Erb-B3およびErb-B4からなる。上皮増殖因子受容体は、ほとんどの癌、特に結腸癌および乳癌の進行に関連している。当該受容体の過剰発現は、予後不良の乳癌の主要な危険因子として確認されている。また、受容体ファミリーの上記4つのメンバーのすべては、ファミリーの他のメンバーと重合してヘテロダイマーを形成し、シグナル伝達複合体を形成し得ることが確認されている。当該ファミリーの2つ以上のメンバーが悪性細胞内に過剰発現すると、シグナル伝達と協同して起こることになる。

10

20

30

40

50

【0006】

E G F Rは、タンパク質チロシンキナーゼ（P T K）ファミリーに属する。タンパク質チロシンキナーゼは、A T Pのリン酸基の、タンパク質表面上に位置するチロシン残基への移動を触媒する酵素である。タンパク質チロシンキナーゼは、正常な細胞成長に重要な役割を果たす。E G F Rが過剰発現すると、リガンドを有しない受容体の活性化、および一定のタンパク質のリン酸化が引き起こされ得、次に分裂シグナルが与えられる。その結果、E G F Rは自動チロシンキナーゼ作用によって弱いシグナルを過剰に拡大し、これによって過剰な細胞増殖が生じる。

【0007】

異常受容体チロシンキナーゼが癌の原因に重要な影響を及ぼすため、最近の研究の多くは、有望な抗癌剤としての特定のP T K阻害剤に関する。欧州特許出願公開第5 2 0 7 2 2号明細書は、P T K阻害活性を有する、いくつかの4-フェニルアミノ-フタラジノン誘導体を開示している。欧州特許出願公開第5 6 6 2 2 6号明細書は、P T K阻害活性を有する、自身の5位および8位の位置に複数の置換基を有するいくつかの4-フェニルアミノ-フタラジノン誘導体を開示している。欧州特許出願公開第6 3 5 4 9 8号明細書は、7位の位置に1つのハロゲン置換基および6位の位置に複数の置換基を必ず含む、P T K阻害活性を有するいくつかの4-フェニルアミノ-フタラジノン誘導体を開示している。

10

【0008】

国際公開第9 6 / 3 0 3 4 7号パンフレット（中国特許出願CN 9 6 1 0 2 9 9 2）は、一連の4-（置換フェニルアミノ）-キナゾリン誘導体、それらのプロドラッグ、それらの医薬的に許容できる塩、および過度の増殖によって誘発される病気の治療におけるそれらの使用に関する。

20

【0009】

国際公開第9 7 / 3 8 9 8 3号パンフレット（中国特許出願CN 9 7 1 9 4 4 5 8）は、チロシンキナーゼの不可逆性阻害剤としての化合物を提供している。

【0010】

国際公開第9 9 / 3 5 1 4 6号パンフレット（中国特許出願CN 9 9 8 0 3 8 8 7）は、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤としての二環式ヘテロ芳香族化合物を開示している。

30

【0011】

国際公開第0 0 / 0 6 5 5 5号パンフレット（中国特許出願CN 9 9 8 0 8 9 4 9）も、P T K阻害活性を有する置換キナゾリン誘導体に関する。

【0012】

国際公開第2 0 0 6 / 0 7 1 0 1 7号パンフレットも、癌細胞の成長を阻害するいくつかのキナゾリン誘導体について言及している。

【発明の概要】

【0013】

本発明の出願人によって2 0 0 6年1 0月2 0日に出願されたP C T / C N 2 0 0 6 / 0 0 2 7 8 6には、新規の種類4-フェニルアミノキナゾリン誘導体およびP T K阻害剤としてのそれらの使用が記載されており、実施例8で得られる化合物N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドは、ヒト扁平上皮癌細胞A 4 3 1およびヒト乳癌細胞B T - 4 7 4の比較的良好な阻害活性を有することが実験によって証明されている。この化合物はまた、ヌードラットに移植されたヒト扁平上皮癌細胞A 4 3 1に対する顕著な抗腫瘍効果も有する。また、この化合物はE r b - B 2に対して優れた阻害活性を有することもインビトロで証明されている。この文献の内容は、その全体が引用によって本明細書中に組込まれる。

40

【0014】

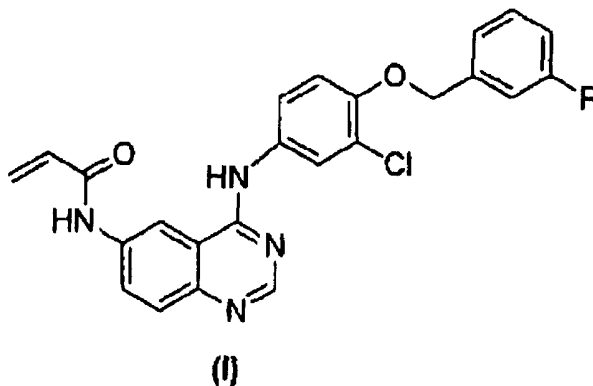
発明の内容

50

本発明によって解決すべき技術的課題は、式（I）のN- {4- [3-クロロ-4-（3-フルオロベンジルオキシ）フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの新規の塩形態、その調製のための方法、それを備える医薬組成物、ならびに腫瘍の予防および／または治療におけるそれらの使用を提供することである。本発明の塩形態は、優れた腫瘍阻害活性、動物体内における良好なバイオアベイラビリティおよび低毒性を有し、抗腫瘍薬物の配合物の調製に好適である。

【0015】

【化1】



【0016】

本発明の第1の局面によると、式（I）の化合物の医薬的に許容できる塩が提供される。本明細書中で用いられるような「医薬的に許容できる塩」という用語は、比較的医薬的に無毒である酸付加塩または塩基付加塩を指す。当該酸付加塩は、式（I）の化合物と好適な無機酸または有機酸とから形成され、たとえば、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩、重リン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トルエン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩、バニリン酸塩、マンデル酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリルスルホン酸塩などを含む。当該塩基付加塩は、式（I）の化合物と好適な無機または有機塩基とから形成され、たとえば、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、テトラメチル第四級アンモニウム塩、テトラエチル第四級アンモニウム塩などの、式（I）の化合物とアルカリ金属、アルカリ土類金属、第四級アンモニウムカチオンとから形成される塩、および、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エチルアミン塩など、特にトリエチルアミン塩である、式（I）の化合物とアンモニア（NH₃）、第一級アミン、第二級アミンまたは第三級アミンとから形成される塩を含むアミン塩、を含む。

【0017】

本発明の好ましい実施形態では、当該塩は無機酸付加塩および有機酸付加塩を含む酸付加塩であり、無機酸付加塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、亜硫酸塩、リン酸塩およびホウ酸塩から選択され得る。有機酸付加塩は、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、吉草酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トルエン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、パモ酸塩、サリチル酸塩、バニリン酸塩、マンデル酸塩およびコハク酸塩から選択され得る。さらに、好ましい酸付加塩は、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、マロン酸塩または酒石酸塩であり、特に塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩または酒石酸塩である。

【0018】

本発明の最も好ましい実施形態では、当該塩は塩酸塩または p-トルエンスルホン酸塩である。

【0019】

本発明の第2の局面によると、本発明の医薬的に許容できる塩を調製するための方法が提供され、当該塩は、好適な酸または塩基を用いて N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドを処理することによって得られ、当該方法は、

(a) N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドを好適な有機溶剤に溶解し、そこに、攪拌しながら関連する酸または関連する塩基を含む溶液を添加するステップと、

(b) その結果得られる混合物を直接にまたは濃縮後にろ過して固体を得、固体を水で洗浄し、乾燥させて、所望の塩を得るステップとを備える。

【0020】

有機溶剤は、たとえば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、およびそれらの混合液から選択され得る。酸は、臭化水素酸、塩酸、硫酸、炭酸、亜硫酸、亜リン酸およびホウ酸などの無機酸、ならびに、酢酸、シュウ酸、マロン酸、吉草酸、オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリル酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酒石酸、安息香酸、乳酸、トルイル酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、パモ酸、サリチル酸、バニリン酸、マンデル酸、コハク酸、グルコン酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸などの有機酸を含む。塩基は、アルカリ金属、アルカリ土類金属もしくは第四級アンモニウム、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミンなどの水酸化物または炭酸塩などの、無機および有機塩基を含む。

【0021】

通常、上述の方法は冷却状態で、室温で、または加熱状態で行なわれ得る。反応温度の選択は異なる塩形成反応に一定の影響を及ぼし得ることは注目に値し、これは当業者にも公知である。本発明に係る塩形成反応の温度は、-10℃から使用溶剤の沸点にまで及び、好ましくは0℃~40℃である。当業者であれば、当該技術における従来の手段によって、特定の塩形成反応の最も好ましい反応温度を容易に決定することができる。

【0022】

1つの実施形態では、本発明は、本発明に係る好ましい塩酸塩を調製するための方法であって、

(a) N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドを、酢酸エチルとトリエチルアミンとの混合液またはテトラヒドロフランとトリエチルアミンとの混合液に溶解し、そこに、攪拌しながらゆっくりと1, 4-ジオキサンを溶媒とする HCl 溶液を滴下して添加し、混合物から固体を沈殿させるステップと、

(b) 攪拌を停止し、固体をろ過によって収集し、固体を水で洗浄し、乾燥させて、N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの塩酸塩を得るステップとを備える方法を提供する。

【0023】

別の実施形態では、本発明は、本発明に係る好ましい p-トルエンスルホン酸塩を調製するための方法であって、

(a) N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドをメタノールとテトラヒドロフランとの混合液に溶解し、そこに、攪拌しながらゆっくりとメタノールとテトラヒドロフランとの混合液を溶媒とする p-トルエンスルホン酸溶液を滴下して添加し、混合物から固体を沈殿させるステップと、

(b) 攪拌を停止し、固体をろ過によって収集し、固体を水で洗浄し、乾燥させて、
N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キ
ナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのp-トルエンスルホン酸塩を得るステップとを
備える方法を提供する。

【0024】

また、N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミ
ノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの酸付加塩は、当該技術におけるアミン
の酸付加塩を調製するための他の公知の方法によっても調製可能である。

【0025】

本発明の第3の局面によると、本発明に係る塩と医薬的に許容できる担体とを備える医
薬組成物が提供される。

【0026】

医薬組成物は、経口、直腸、非経口（たとえば静脈内、筋肉内、もしくは皮下）、また
は局所経路によって哺乳動物（たとえばヒト）に投与され得る。医薬組成物を使用する際
、治療または予防のための本発明の塩の有効量が、そのような治療または予防を必要とす
る哺乳動物（たとえばヒト）に投与される。「治療または予防のための有効量」という用
語は、獣医または臨床医師が求める生物学的または医学的反応を哺乳動物（たとえばヒト
）内に引起すのに十分な活性化化合物の量を指す。通常の医師、獣医および臨床医師は、指
定疾病の治療または予防のための本発明の塩の有効量を容易に決定することができ、これ
は通常、体重1kg当たり1日に0.01~20mgであり、好ましくは体重1kg当たり
1日に0.1~10mgである。より具体的には、体重60kgの人物についての1日
の投与量は通常1~1000mgであり、好ましくは20~500mgである。具体的
な投与量は、年齢、性別、体重および全体的な健康、ならびに治療中の患者の治療を必要と
する正確な状態などの多数の要因に依存し得ることが確かであり、それらのすべては十分に
熟練医師の能力範囲内にある。本明細書中で用いられる「哺乳動物」という用語は、ネ
コ、イヌ、ウサギ、ヤギ、ヒツジ、マウス、ラット、ヒトなどを含むが、これらに限定さ
れない。ヒトが特に好ましい。

【0027】

医薬組成物は、カプセル、錠剤、丸剤、散剤、粒剤、糖衣錠などを含む、経口投与のた
めの固体剤形で処方され得る。そのような固体剤形では、本発明の塩は少なくとも1つの
不活性賦形剤（または担体）と混合され得る。不活性賦形剤（または担体）は、(a) 澱
粉、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤また
は可溶化剤、(b) ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニル
ピロリドン、スクロースまたはアカシアなどの結合剤、(c) グリセロールなどの吸湿剤
、(d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ澱粉またはキャッサバ澱粉、アルギン酸、合
成ケイ酸塩、ポリビニルポリピロリドンおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e) パラ
フィンなどの遅延溶剤、(f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g) セチ
ルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、(h) カオリンなどの
吸収剤、ならびに(i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、
固体ポリエチレングリコール、ドデシル硫酸ナトリウムまたはそれらの混合物などの潤滑
剤を含むが、これらに限定されない。カプセル、錠剤および丸剤は、緩衝剤も含み得る。

【0028】

錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤または粒剤などの固体剤形は、腸溶コーティングまたは
当該技術において周知の他の物質などの、乳白剤を含み得るコーティングおよび殻物質を
用いて調製され得る。また、組成物内の活性化化合物の放出は、消化管のある部分における
遅延型の部分的な放出であり得る。必要であれば、活性化化合物は、上記賦形剤の1つ以上
を用いてマイクロカプセルに包まれた形態で処方され得る。

【0029】

医薬組成物はまた、医薬的に許容できる乳濁液、溶液、懸濁液、シロップまたはチンキ
を含む、経口投与のための液体剤形でも処方され得る。活性化化合物としての本発明の塩を

10

20

30

40

50

除いて、液体剤形は、たとえば水、またはエタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、プロパンジオール、1, 3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド、および油、特に綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、またはそれらの混合液などの、他の溶剤、可溶化剤ならびに乳化剤などの、当該技術において一般的に用いられる不活性希釈剤も含み得る。これらの不活性希釈剤を除いて、組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、調味料および香料などの補助剤も備え得る。

【0030】

本発明の塩が懸濁液中に処方される場合、懸濁液はさらに、エトキシ化イソオクタデカノール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、結晶セルロース、アルミニウムメトキシドおよび寒天、またはそれらの混合物などの懸濁剤も備え得る。

10

【0031】

医薬組成物は、生理的に許容できる無菌水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および無菌注射用溶液もしくは分散液を形成するよう再構築され得る無菌粉末を含む、非経口注入のための剤形で処方され得る。水性および非水担体、希釈剤、溶剤または賦形剤を用いて、無菌水溶液および非水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液を調製することができる。好適な水性および非水担体、希釈剤、溶剤または賦形剤は、水、エタノール、ポリオールおよび好適なそれらの混合物を含む。

【0032】

医薬組成物は、軟膏、クリーム、粉末、パッチ、スプレーおよび吸入剤を含む、局所投与のための剤形で処方され得る。本発明の塩は、必要であれば無菌状態で、生理学的に許容できる担体およびいずれかの防腐剤、緩衝剤、または必要な噴霧剤と混合され得る。

20

【0033】

別の局面では、本発明の塩は、タンパク質チロシンキナーゼによって媒介される病気の治療または予防のための薬物の調製に用いられ得る。当該病気は腫瘍を含み、特に、乳癌、非小細胞肺癌、卵巣癌、胃癌、結腸癌、膵臓癌、扁平上皮癌などの悪性腫瘍を含む。

【0034】

本発明のさらなる局面によると、哺乳動物の腫瘍の治療および／または予防のための方法であって、治療または予防のための本発明の塩の有効量を、そのような治療または予防を必要とする哺乳動物に投与するステップを備える方法も提供される。

30

【0035】

本発明の塩は単独で、または他の医薬的に許容できる治療薬、特に他の抗腫瘍剤と併用して投与され得る。治療薬は、シスプラチンなどの、DNAの化学構造に影響を及ぼす抗腫瘍剤、核酸の合成に作用するメトトレキサート(MTX)、5-フルオロウラシル(5FU)などの抗腫瘍剤、核酸の転写に作用するアドリアマイシン、エピルビシン、アクラシノマイシン、ミトラマイシンなどの抗腫瘍剤、チューブリンの合成に影響を及ぼすパクリタキセル、ビンORELルビンなどの抗腫瘍剤、アミノグルテチミド、レンタロン、レトロゾール、アナストロゾールなどのアロマターゼ阻害剤、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブなどの細胞シグナル経路の阻害剤を含むが、これらに限定されない。併用される各治療薬は同時にまたは経時的に投与され得、一体型処方または分離型処方のいずれか一方で投与され得る。そのような併用は、本発明の塩と別の活性成分との併用だけでなく、本発明の塩と2つ以上の他の活性成分との併用も含む。

40

【0036】

本発明の主な利点は以下を含む。

(a) 本発明の塩は優れたバイオアベイラビリティを有することがインビボで実験によって証明されている。

【0037】

b) 本発明の塩は優れた抗腫瘍活性を有することが実験によって証明されている。

c) 本発明の塩は毒性が低く安全性プロファイルが高いことがインビボで実験によって証明されている。

50

【0038】

本発明の範囲を制限することを意図しないある実施形態に関連して、本発明を説明する。したがって、以下の実施例は、本発明の実施を例示するためだけのものであると認識すべきである。以下の実施例で使用されるが記載されていない実験方法の特定の条件は、一般に従来の条件に従うか、または製造者によって提案される条件に従う。使用物質は市販されているか、または公知の文献の方法に従って当業者が容易に得ることができる。本明細書中で用いられるように、略語THFはテトラヒドロフランを表わし、EAは酢酸エチルを表わし、DMSOはジメチルスルホキシドを表わし、PVPPはポリビニルピロリドンを表わし、PVPPはポリビニルピロリドンを表わし、igは胃内投与を指し、ivは静脈注射を指す。特に明記しない限り、量およびパーセントは重量で測定される。

10

【0039】

実施例

実施例1：N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド

ステップA：4- [3-クロロ-4- (3-フルオロベンジルオキシ) フェニルアミノ] -6-ニトロキナゾリンの調製

1) 6-ニトロキナゾリン2.85g (15mmol) およびオキシ塩化リン25mlを、還流凝縮器を有する100mlのフラスコに添加し、次に105℃で3時間還流させ、次に150mlの水に注意深く注いだ。うるこ状の固体がゆっくりと沈殿した。固体をろ過によって収集し、乾燥させ、次に収率78%で4-クロロ-6-ニトロキナゾリンであると同定した。

20

【0040】

【数1】

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 9.22(2H, s), 8.74(1H, dd, $J=2.57\text{Hz}$, 9.16Hz), 8.27(1H, d, $J=9.16\text{Hz}$).

【0041】

2) 2-クロロ-4-ニトロフェノール4.65g (26.6mmol)、m-フルオロベンジルブロミド3.31ml (27.0mmol, 1eq)、炭酸カリウム9.4g (54mmol, 2eq)、およびジメチルホルムアミド50mlを、還流凝縮器を有する250mlのフラスコに添加し、次に加熱し、還流させた。反応の4時間後、まだ温かい間に固体をろ過によって除去した。ろ液を室温にまで冷却し、酢酸エチル300mlで希釈し、水で3回洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、固体生成物を得た。当該固体生成物を、還流凝縮器を有する250mlのフラスコ内に配置し、鉄粉4.7g (87mmol)、氷酢酸10mlおよび無水エチルアルコール50mlをそこに添加した。その結果得られた混合物を加熱し、5時間還流させ、室温にまで冷却し、次に水-酢酸エチルの大量の混合溶剤を用いて抽出した。有機層を混合させ、炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製し、収率75%で薄茶色の固体を得、これを4- (3-フルオロベンジルオキシ) -3-クロロアニリンであると同定した。

30

40

【0042】

【数2】

$^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.38-7.29(1H, m), 7.23-7.16(2H, m), 7.04-6.96(1H, m), 6.79-6.74(2H, m), 6.50(1H, dd, $J=2.75\text{Hz}$, 8.61Hz), 5.03(2H, s), 3.50(2H, br).

【0043】

3) 4-クロロ-6-ニトロキナゾリン1.20g (5.7mmol) および4-

50

(3-フルオロベンジルオキシ)-3-クロロアニリン 1.37 g (5.6 mmol) をイソプロパノール 80 mL に溶解し、3 時間還流させた。大量の黄色い固体が沈殿した。固体をろ過によって収集し、pH=8 になるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、真空状態で乾燥させ、黄色い固体 1.62 g (3.75 mmol) を得、これを収率 67% で化合物 4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-6-ニトロキナゾリンであると同定した。

【0044】

【数3】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 11.30(1H, br), 9.54-9.48(1H, m), 8.45-8.41(1H, m), 8.31-8.25(1H, m), 7.98-7.89(1H, m), 7.50-7.47(1H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 7.05-6.96(1H, m), 6.90-6.80(2H, m), 7.74-7.60(2H, m), 4.84(2H, s).

10

【0045】

ステップB: 4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-6-アミノキナゾリンの調製

ステップAの方法に従って調製された化合物 4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-6-ニトロキナゾリン 1.60 g (3.77 mmol)、鉄粉 1.05 g (18.85 mmol、5 eq)、氷酢酸 2 mL、およびメタノール 40 mL を、還流凝縮器を有するフラスコに添加し、85℃の油浴で2.5時間還流させた。鉄粉をろ過によって除去した。ろ液を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム溶液および水で順次洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮し、黄色い粉末 900 mg (2.28 mmol) を得た。当該化合物を、収率 61% で 4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-6-アミノキナゾリンであると同定した。

20

【0046】

【数4】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 9.32(1H, s), 8.31(1H, s), 8.04(1H, d, $J=2.64\text{Hz}$), 7.73(1H, dd, $J=2.64\text{Hz}$, 8.80Hz), 7.54-7.43(2H, m), 7.36-7.28(3H, m), 7.26-7.14(3H, m), 5.57(2H, br), 5.27(2H, s).

30

【0047】

ステップC: N-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミドの調製

ステップBに従って得られた化合物 4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-6-アミノキナゾリン 1.2 g (3.04 mmol)、トリエチルアミン 0.6 mL (4.58 mmol、1.5 eq)、アクリルクロリド 0.28 mL (3.33 mmol、1.1 eq)、および THF 40 mL を氷浴内のフラスコに添加した。温度はゆっくりと室温にまで上昇した。反応を3時間後に停止した。固体をろ過によって収集し、水で中性になるまで洗浄し、乾燥させ、黄色い固体 1.0 g (2.23 mmol) を得、これを収率 67% で N-{4-[3-クロロ-4-(3-フルオロベンジルオキシ)フェニルアミノ]-キナゾリン-6-イル}-アクリルアミドであると同定した。MS: 449. mp: 222-225℃。

40

【0048】

【数 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.75(1H, s), 8.60-8.52(2H, m), 7.81(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.69(2H, s), 7.54(1H, dd, $J=2.56\text{Hz}$, 8.92Hz), 7.30-7.22(2H, m), 7.18-7.08(2H, m), 6.96-6.86(2H, m), 6.37(2H, d, $J=5.86\text{Hz}$), 5.67(1H, t, $J=5.86\text{Hz}$), 5.06(2H, s)。

【0049】

実施例 2: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの塩酸塩

10

実施例 1 に従って調製された化合物 N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド 1.0 g (2.23 mmol) を、酢酸エチルとトリエチルアミンとの混合液 ($\text{EA}/\text{Et}_3\text{N}=40/1$) 20 mL に溶解した。溶液を氷水浴内で攪拌し、そこに、1, 4-ジオキサンを溶媒とする 2 mL の HCl 溶液 (4 mol/L) をゆっくりと滴下して添加した。何らかの黄色い固体が沈殿し、攪拌を 45 分後に停止した。固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、ケリーグリーン (明るい黄緑色) の固体 530 mg (1.09 mmol) を得、これを収率 49% で N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの塩酸塩であると

20

【0050】

【数 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.91(1H, s), 8.76-8.69(2H, m), 8.01(1H, d), 7.83(2H, s), 7.68(1H, dd), 7.46-7.33(2H, m), 7.34-7.29(2H, m), 7.23-7.18(2H, m), 6.51(2H, d), 6.28(1H, t), 5.61(2H, s)。

30

【0051】

N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの所望の塩酸塩は、以下の方法によっても調製可能である。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド 1.0 g (2.23 mmol) を、テトラヒドロフランとトリエチルアミンとの混合液 ($\text{THF}/\text{Et}_3\text{N}=40/1$) 20 mL に溶解した。溶液を氷水浴内で攪拌し、そこに、1, 4-ジオキサンを溶媒とする 2 mL の濃縮 HCl 溶液 (4 N) をゆっくりと滴下して添加した。何らかの黄色い固体が沈殿し、攪拌を 45 分後に停止した。固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、収率 34% で N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの塩酸塩 370 mg (0.76 mmol) を得た。

40

【0052】

実施例 3: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの硫酸塩

実施例 2 で説明した方法に従って、1, 4-ジオキサンを溶媒とする HCl 溶液 (4 mol/L) の代わりに 1, 4-ジオキサンを溶媒とする硫酸溶液 (2 mol/L) を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの硫酸塩が得られた。

【0053】

50

【数 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.99(1H, s), 8.82-8.76(2H, m), 8.10(1H, d), 7.90(2H, s), 7.74(1H, dd), 7.53-7.40(2H, m), 7.42-7.37(2H, m), 7.31-7.26(2H, m), 6.60(2H, d), 6.35(1H, t), 5.70(2H, s)。

【0054】

実施例 4: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのリン酸塩 10

実施例 2 で説明した方法に従って、1, 4-ジオキサンを溶媒とする HCl 溶液 (4 mol/L) の代わりに、1, 4-ジオキサンを溶媒とするリン酸溶液 (2 mol/L) を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのリン酸塩が得られた。

【0055】

【数 8】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.95(1H, s), 8.78-8.72(2H, m), 8.07(1H, d), 7.86(2H, s), 7.70(1H, dd), 7.50-7.36(2H, m), 7.38-7.33(2H, m), 7.27-7.22(2H, m), 6.56(2H, d), 6.30(1H, t), 5.64(2H, s)。

20

【0056】

実施例 5: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの炭酸塩

実施例 2 で説明した方法に従って、1, 4-ジオキサンを溶媒とする HCl 溶液 (4 mol/L) の代わりに、1, 4-ジオキサンを溶媒とする炭酸溶液 (2 mol/L) を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの炭酸塩が得られた。

30

【0057】

【数 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.97(1H, s), 8.90-8.74(2H, m), 8.09(1H, d), 7.87(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.52-7.38(2H, m), 7.40-7.35(2H, m), 7.29-7.24(2H, m), 6.58(2H, d), 6.32(1H, t), 5.66(2H, s)。

40

【0058】

実施例 6: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの p-トルエンスルホン酸塩

実施例 1 に従って調製された化合物 N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニル アミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド 3 g (6.68 mmol) を、テトラヒドロフランとメタノールとの混合液 (THF/CH₃OH = 1/1) に溶解し、メタノールとテトラヒドロフランとの混合液 (THF/CH₃OH = 1/1, 24 mL) を溶媒とする p-トルエンスルホン酸 (6 eq, 7.62 g) 溶液を滴下してゆっくりと系に添加し、その後、大量の黄色い固体が沈殿した。固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、真空状態で乾燥させ、ケリーグリーン (明るい黄緑色) の固体 50

2.93 mg (4.72 mmol) を得、これを収率70%でN- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのp-トルエンスルホン酸塩であると同定した。

【0059】

元素分析 (C₃₁H₂₆ClFN₄O₅S) :

計算値 : C : 59.95%、H : 4.22%、N : 9.02%、S : 5.16%

測定値 : C : 60.01%、H : 4.22%、N : 8.99%、S : 5.13%

【0060】

【数10】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃+DMSO): δ 10.78(1H, s), 9.07(1H, s), 8.89(1H, s), 8.06-8.04(1H, d), 7.88-7.84(2H, t), 7.59-7.57(1H, d), 7.50-7.44(3H, dd), 7.35-7.30(3H, m), 7.21-7.16(1H, t), 7.10-7.08(2H, d), 6.54-6.48(1H, dd), 6.38-6.34(1H, d), 5.90-5.87(2H, d), 2.26(3H, s)。

10

【0061】

N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの所望のp-トルエンスルホン酸は、以下の方法に従って調製することも可能である。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド 3 g (6.68 mmol) を、テトラヒドロフランとメタノールとの混合液 (THF/CH₃OH = 2/1, 30 mL) に溶解した。メタノールとテトラヒドロフランとの混合液 (THF/CH₃OH = 1/1, 24 mL) を溶媒とするp-トルエンスルホン酸 (1 eq, 1.27 g) 溶液を滴下してゆっくりと系に添加し、その後、大量の黄色い固体が沈殿した。固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、真空状態で乾燥させ、収率63%でN- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのp-トルエンスルホン酸塩 2.6 g (4.19 mmol) を得た。

20

30

【0062】

実施例7 : N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのメタンスルホン酸塩

実施例6で説明した方法に従って、p-トルエンスルホン酸の代わりにメタンスルホン酸 (6 eq, 4.25 g) を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのメタンスルホン酸塩が得られた。

【0063】

【数11】

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃+DMSO): δ 9.05(1H, s), 8.95-8.79(2H, m), 8.15(1H, d), 7.93(2H, s), 7.77(1H, dd), 7.57-7.43(2H, m), 7.45-7.40(2H, m), 7.34-7.29(2H, m), 6.63(2H, d), 6.37(1H, t), 5.71(2H, s), 2.87(3H, s)。

40

【0064】

実施例8 : N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの安息香酸塩

実施例6で説明した方法に従って、p-トルエンスルホン酸の代わりに安息香酸 (6 e

50

q、4.76 g)を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドの安息香酸塩が得られた。

【0065】

【数12】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 10.70(1H, s), 8.98(1H, s), 8.80(1H, s), 7.08-7.00(1H, d), 7.81-7.76(2H, t), 7.51-7.49(1H, d), 7.42-7.36(3H, dd), 7.27-7.22(3H, m), 7.14-7.08(1H, t), 7.02-7.00(2H, d), 6.48-6.40(1H, dd), 6.30-6.26(1H, d), 5.82-5.80(2H, d), 2.40(3H, s).

10

【0066】

実施例9: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのサリチル酸塩

実施例6で説明した方法に従って、p-トルエンスルホン酸の代わりにサリチル酸 (6eq、5.39 g) を使用した。N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのサリチル酸塩が得られた。

20

【0067】

元素分析 ($\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_5$) :

計算値: C: 64.43%, H: 4.12%, N: 9.54%

測定値: C: 64.48%, H: 4.12%, N: 9.52%

【0068】

【数13】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 10.70(1H, s), 8.98(1H, s), 8.80(1H, s), 7.08-7.00(1H, d), 7.81-7.76(2H, t), 7.51-7.49(1H, d), 7.42-7.36(3H, dd), 7.27-7.22(3H, m), 7.14-7.08(1H, t), 7.02-7.00(2H, d), 6.48-6.40(1H, dd), 6.30-6.26(1H, d), 5.82-5.80(2H, d), 2.40(3H, s).

30

【0069】

実施例10: N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのシュウ酸塩

実施例1に従って調製された化合物N- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミド1.0 g (2.23 mmol) をメタノール20 mLに溶解し、氷水浴内で攪拌した。メタノールを溶媒とするシュウ酸 (990 mg) 溶液2 mLを滴下してゆっくりと系に添加し、大量の黄色い固体が沈殿した。攪拌を45分後に停止した。固体をろ過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させ、ケリーグリーン (明るい黄緑色) の固体530 mg (0.98 mmol) を得、これを収率44%でN- {4- [3-クロロ-4- (3-フルオロ-ベンジルオキシ) フェニルアミノ] -キナゾリン-6-イル} -アクリルアミドのシュウ酸塩であると同定した。MS: 449。mp: 235-256°C。

40

【0070】

【数 1 4】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 9.11(1H, s), 8.76-8.64(2H, m), 8.01(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.90(2H, s), 7.71(1H, dd, $J=2.56\text{Hz}$, 8.92Hz), 7.52-7.41(2H, m), 7.33-7.26(2H, m), 7.12-7.05(2H, m), 6.54(2H, d), 6.12(1H, t), 5.56(2H, s), 2.98(6H, s).

【0 0 7 1】

実施例 11 : N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの酢酸塩 10

実施例 10 で説明した方法に従って、シュウ酸の代わりに酢酸 (6 6 0 m g) を使用した。N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの酢酸塩が得られた。

【0 0 7 2】

【数 1 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.97(1H, s), 8.90-8.74(2H, m), 8.09(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.87(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.52-7.38(2H, m), 7.40-7.35(2H, m), 7.29-7.24(2H, m), 6.58(2H, d), 6.32(1H, t), 5.66(2H, s), 2.10(3H, s). 20

【0 0 7 3】

実施例 12 : N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの吉草酸塩

実施例 10 で説明した方法に従って、シュウ酸の代わりに吉草酸 (1 . 1 2 g) を使用した。N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドの吉草酸塩が得られた。

【0 0 7 4】

【数 1 6】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.97(1H, s), 8.90-8.74(2H, m), 8.09(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.87(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.52-7.38(2H, m), 7.40-7.35(2H, m), 7.29-7.24(2H, m), 6.58(2H, d), 6.32(1H, t), 5.66(2H, s), 2.28(3H, t), 1.60(2H, m), 1.38(2H, m), 1.00(3H, t). 30

【0 0 7 5】

実施例 13 : N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドのマロン酸塩 40

実施例 10 で説明した方法に従って、シュウ酸の代わりにマロン酸 (1 . 1 4 g) を使用した。N- { 4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - ベンジルオキシ) フェニルアミノ] - キナゾリン - 6 - イル } - アクリルアミドのマロン酸塩が得られた。

【0 0 7 6】

【数 1 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.97(1H, s), 8.90-8.74(2H, m), 8.09(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.87(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.52-7.38(2H, m), 7.40-7.35(2H, m), 7.29-7.24(2H, m), 6.58(2H, d), 6.32(1H, t), 5.66(2H, s), 3.27(2H, s)。

【0 0 7 7】

実施例 1 4 : $\text{N}-\{4-[3\text{-クロロ}-4-(3\text{-フルオロ}-\text{ベンジルオキシ})\text{フェニルアミノ}]\text{-キナゾリン}-6\text{-イル}\}$ - アクリルアミドの酒石酸塩 10

実施例 1 0 で説明した方法に従って、シュウ酸の代わりに酒石酸 (1.65 g) を使用した。 $\text{N}-\{4-[3\text{-クロロ}-4-(3\text{-フルオロ}-\text{ベンジルオキシ})\text{フェニルアミノ}]\text{-キナゾリン}-6\text{-イル}\}$ - アクリルアミドの酒石酸塩が得られた。

【0 0 7 8】

元素分析 ($\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClFN}_4\text{O}_3$) :

計算値 : C : 56.15%, H : 4.04%, N : 9.35%

測定値 : C : 56.19%, H : 4.04%, N : 9.33%

【0 0 7 9】

【数 1 8】

20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 8.97(1H, s), 8.90-8.74(2H, m), 8.09(1H, d, $J=2.44\text{Hz}$), 7.87(2H, s), 7.72(1H, dd), 7.52-7.38(2H, m), 7.40-7.35(2H, m), 7.29-7.24(2H, m), 6.58(2H, d), 6.32(1H, t), 5.66(2H, s), 4.55(2H, s)。

【0 0 8 0】

実施例 1 5 : $\text{N}-\{4-[3\text{-クロロ}-4-(3\text{-フルオロ}-\text{ベンジルオキシ})\text{フェニルアミノ}]\text{-キナゾリン}-6\text{-イル}\}$ - アクリルアミドのトリエチルアミン塩 30

実施例 1 に従って調製された化合物 $\text{N}-\{4-[3\text{-クロロ}-4-(3\text{-フルオロ}-\text{ベンジルオキシ})\text{フェニルアミノ}]\text{-キナゾリン}-6\text{-イル}\}$ - アクリルアミド 1.0 g (2.23 mmol) をメタノール 20 mL に懸濁し、気温 35℃ で攪拌した。攪拌しながらトリエチルアミン 2.3 mL を滴下してゆっくりと系に添加し、懸濁液は徐々に透明になった。攪拌を 45 分後に停止し、その結果得られた混合物を濃縮し、水で洗浄し、乾燥させ、ケリーグリーン (明るい黄緑色) の固体 530 mg (0.96 mmol) を得、これを収率 43% で $\text{N}-\{4-[3\text{-クロロ}-4-(3\text{-フルオロ}-\text{ベンジルオキシ})\text{フェニルアミノ}]\text{-キナゾリン}-6\text{-イル}\}$ - アクリルアミドのトリエチルアミン塩であると同定した。MS : 449。

【0 0 8 1】

40

【数 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3+\text{DMSO}$): δ 10.59(1H, s), 10.07(1H, s), 8.80(1H, s), 8.58(1H, s), 7.95-7.89(2H, m), 7.79-7.75(1H, d), 7.67-7.63(1H, dd), 7.49-7.42(2H, s), 7.33-7.23(3H, m), 7.19-7.13(1H, m), 7.12-7.07(2H, dm), 6.58-6.42(1H, m), 6.38-6.35(1H, d), 5.84(1H, t), 5.21(2H, s), 1.20-1.10(9H, m)。

【0 0 8 2】

実施例 1 6 : 溶解度試験

50

溶解度を測定するための従来の方法に従って、室温で、適量の被検化合物を水 15 mL 中に配置した。次に、十分に攪拌することによって化合物を溶解した。溶液を 3 時間室温に置いた。次に、透明な飽和上澄み部 10 mL を、ピペットを用いて秤量瓶内に移した。溶剤を加熱によって蒸発させ、残渣を乾燥させて重みづけし、溶質の塊である残渣の塊を得た。計算後、式 (I) の化合物およびその塩の水に対する溶解度を得ることができる。被検化合物のメタノールに対する溶解度も同様に測定した。その結果を以下に示す。

【0083】

【表 1】

化合物	水に対する 溶解度 (／mL)	メタノールに 対する溶解度 (／mL)
式 (I) の化合物	<10ng	<1mg
塩酸塩	>5 μ g	>5mg
硫酸塩	>5 μ g	>5mg
p-トルエンスルホン酸塩	>7 μ g	>7mg
メタンスルホン酸塩	>5 μ g	>5mg
シュウ酸塩	>5 μ g	>5mg
酒石酸塩	>7 μ g	>7mg
トリエチルアミン塩	>5 μ g	>5mg

【0084】

実施例 17：SD ラット（スプライングドローリーラット）の薬物吸収の測定

胃内投与（i g）：24 匹の健康な、オスの、体重 200～250 g の SD ラットを任意に 3 つのグループに分け、実施例 1 に従って調製された化合物（21.68 mg/kg）、その塩酸塩（23.42 mg/kg）または p-トルエンスルホン酸塩（30 mg/kg）を強制経口投与で個別に投与した。血液試料を、投与の 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、7.0、9.0、12 および 24 時間後に収集し、次にそれぞれ遠心分離して血漿を得た。血漿中の薬物濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計によって測定し、濃度－時間曲線が得られた。

【0085】

主要な薬物動態パラメータが以下の表に示された。

【0086】

【表 2】

化合物	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
式 (I) の化合物	21.68	0.75	32	106	1.81
塩酸塩	23.42	2.25	289	1038	1.27
p-トルエンスルホン酸塩	30	3.38	333	1235	1.22

【0087】

静脈注射（i v）による投与：8匹の健康な、オスの、体重200～250gのSDラットに、式（I）の化合物のp-トルエンスルホン酸塩を投与した。血液試料を、投与の5分、15分、0.5、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、7.0時間後に収集し、次にそれぞれ遠心分離して血漿を得た。血漿中の薬物濃度を液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計によって測定し、濃度－時間曲線が得られた。

【0088】

主要な薬物動態パラメータが以下の表に示された。

【0089】

【表3】

10

化合物	投与量 (mg/kg)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	T _{1/2} (h)
p-トルエンスルホン酸塩	5	0.083	1745	1860	1.55

【0090】

投与量によって見直し、AUC_{0-t}によって計算すると、実施例1の化合物のigによる絶対バイオアベイラビリティは0.95%であり、化合物の塩酸塩のigによる絶対バイオアベイラビリティは9.30%であり、化合物のp-トルエンスルホン酸塩のigによる絶対バイオアベイラビリティは11.07%であった。

20

【0091】

実施例18：EGFRチロシンキナーゼに対する阻害効果の測定

EGFRチロシンキナーゼ反応基板ポリ（Glu、Tyr）4：1でコーティングされたプレートをT-PBSで3回洗浄し、温度37℃のオープン内で乾燥させた。すべてのウェルに、反応緩衝剤で希釈されたATP溶液、勾配濃度を有する被検化合物、および被検チロシンキナーゼを連続して添加して、反応を開始した。プレートを温度37℃で1時間加振機内でインキュベートし、次にT-PBS（pH7.4のツイーン0.05%を含むリン酸緩衝剤）で3回洗浄した。抗体PY99を添加し、反応を37℃で1時間維持した。プレートをT-PBSで3回洗浄し、次にHRP標識されたヤギ抗マウスIgGを添加し、37℃で1時間インキュベートした。OPD（o-フェニレンジアミン）の比色溶液を添加し、混合液を暗所で室温で1-10分間反応させた。2MのH₂SO₄を添加することによって反応を終了させた。波長492nmにおけるOD値を、VersaMax（商標）マイクロプレートリーダー（米国MDC社）を用いて計測した。EGFRチロシンキナーゼに対する試料の阻害効果を、以下の式によって測定した。

30

【0092】

阻害% = [1 - (被検化合物のOD値 - 酵素なしのコントロールのOD値) / (ネガティブコントロールのOD値 - 酵素なしのコントロールのOD値)] × 100%

この結果、式（I）の化合物の塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩および酒石酸塩は、EGFRチロシンキナーゼの優れた阻害活性を有することが示された。

40

【0093】

実施例19：腫瘍細胞株の増殖の阻害の測定

実施例1で得られた式（I）の化合物のp-トルエンスルホン酸塩または塩酸塩を、5つの濃度勾配に調製した。生細胞テトラゾリウム（3-（4，5-ジメチルチアヒアゾロ-2-イル）-3，5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド，MTT）法に従って、対数増殖期間におけるヒト扁平上皮癌細胞A431およびヒト乳癌細胞BT-474（1×10⁵）を96ウェルプレートにそれぞれ接種し、24時間インキュベートし、次に、濃度の異なる被検化合物の溶液を添加し、各濃度に3つのウェルをあてがった。DMSO溶

50

剤コントロールウェルおよびブランクウェルをプレート内に設定した。37℃で72時間化合物で処理した後、MTT溶液（Sigma、米国ミズーリ州セントルイス）20μLをすべてのウェルに添加した。インキュベーションを4時間継続し、3倍膨張溶液（10% SDS-5%のイソブチルアルコール-0.01mol/LのHCl）50μLを添加した。プレートを一晩中インキュベータ内に置いた。OD値を、波長570nmでマイクロプレートリーダーによって計測した。細胞の成長に対する化合物の阻害効果は、以下の式によって測定可能である。

【0094】

阻害(%) = (溶剤コントロールのOD値 - 被検化合物のOD値) / 溶剤コントロールのOD値 × 100%

IC₅₀値は、ロジット法に従って計算した。

【0095】

この結果、ヒト扁平上皮癌細胞A431およびヒト乳癌細胞BT-474に対する式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩のIC₅₀値は、それぞれ0.73μMおよび0.42μMであった。ヒト扁平上皮癌細胞A431およびヒト乳癌細胞BT-474に対する式(I)の化合物の塩酸塩のIC₅₀値は、それぞれ0.84μMおよび0.46μMであった。

【0096】

実施例20

1. BALB/cヌードラットに移植されたヒト扁平上皮癌A431に対する抗腫瘍効果の測定

よく発達した固形腫瘍A431を選択し、2-3mm³の均一サイズのいくつかの小片に切開し、トロカールを用いて、1つの小片をBALB/cヌードラットの各々の右の腋窩に皮下接種した。接種から7日後に、ラットを任意にグループ分けし、13日間連続して強制経口投与によって化合物を投与した。4日ごとに、ノギスを用いて腫瘍の長径(a)および短径(b)を計測した。式 $V = ab^2/2$ に従って、腫瘍体積(mm³)を計算することができた。被検動物を接種から23日後に首から切断して殺し、解剖し、腫瘍を得た。腫瘍の重さを計り、被検化合物の阻害効果を求めた。

【0097】

この結果が以下の表に示され、これは、式(I)の化合物のp-トルエンスルホン酸塩が腫瘍に対するかなりの阻害効果を有することを示した。

【0098】

【表4】

群	投与量 (mg/kg)	投与イオン 経路	動物の数		動物の体重 (g) (腫瘍なし)	腫瘍の重量 (g) $\bar{x} \pm SD$	腫瘍に対する 阻害%
			開始	終了			
溶剤コントロール	25mL/kg	ig	7	7	22.40±2.81	1.13±0.18	0
p-トルエン スルホン酸塩	25	ig	5	5	21.58±2.18	0.79±0.20	29.99
	50	ig	5	5	22.05±1.59	0.71±0.20	37.15
	100	ig	5	5	22.35±1.92	0.58±0.21	48.65

【0099】

2. BALB/cヌードラットに移植されたヒト卵巣癌SKOV-3に対する抗腫瘍効果の測定

活発な成長期間における腫瘍SKOV-3を選択し、約1.5mm³の均一サイズのいくつかの小片に切開し、無菌状態でトロカールを用いてBALB/cヌードラットの右の腋窩に皮下接種した。移植した腫瘍の直径をノギスを用いて測定した。腫瘍が80-100mm³のサイズに達したとき、動物を任意にグループ分けした。被検化合物を受け

るグループの被検動物に、3週間連続して1日1回強制経口投与によって化合物を投与した。ポジティブコントロール薬MMC（マイトマイシン）を、5mg/kgの投与量で第1日目に1度、静脈注射によって投与した。ネガティブコントロールグループに、ラット1匹あたり0.2mLの投与量で0.5%CMC-Na（カルボキシメチルセルロースナトリウム）を投与した。腫瘍の長径（a）および短径（b）を毎週2回測定し、同時にラットの体重も計った。式 $V = ab^2/2$ に従って、腫瘍体積（mm³）を計算することができ、これに基づいて相対的な腫瘍体積（RTV）を測定した（式： $RTV = V_t/V_0$ であり、 V_0 は、グループ分け時（すなわち d_0 ）に計測した腫瘍体積を表わし、 V_t は毎回計測した腫瘍体積を表わす）。ここで、相対的な腫瘍増殖率T/C（%）を選択して抗腫瘍活性を評価したが、これは以下の式に従って計算することができる。

【0100】

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

T_{RTV} ：被検化合物を受けるグループのRTV； C_{RTV} ：ネガティブコントロールグループのRTV

有効度を評価するための基準： $T/C(\%) > 60\%$ は効果的でないことを意味し、 $T/C(\%) \leq 60\%$ は効果的であることを意味する。

【0101】

この結果が以下の表に示され、これは、式（I）の化合物のp-トルエンスルホン酸塩が顕著な腫瘍阻害効果を有することを示す。

【0102】

【表5】

群	投与量、 投与経路		動物の数		腫瘍の体積 (mm ³)		RTV	T/C (%)
			開始	終了	V_0	V_{21}		
0.5%CMC-Na	ラット1匹当たり0.2mL	ig	12	12	85±35	638±339	9.6±5.4	
MMC	5mg/kg	iv	6	6	83±13	258±77	3.1±0.5	32.0
p-トルエンスルホン酸塩	200mg/kg	ig	6	6	86±13	303±72	3.5±0.8	36.9
p-トルエンスルホン酸塩	100mg/kg	ig	6	6	87±41	345±88	4.3±1.3	45.0
p-トルエンスルホン酸塩	50mg/kg	ig	6	6	79±28	421±89	5.1±1.7	53.0

V_0 は投与前の腫瘍体積を表し、 V_{21} は3週間の連続投与後の腫瘍体積を表す

【0103】

実施例21：長期投与の毒性

130匹の健康な、オスの、体重200～250gのSDラットを任意に26個のグループに分け、4週間連続して強制経口投与によって、式（I）の化合物の塩酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩または酒石酸塩を個別に投与した。投与量がそれぞれ20、50、100、500および800mg（体重1kgおよび1日当たり）の5つの試験グループおよび溶剤コントロールグループが設定された。投与から4週間後の結果によると、投与量がそれぞれ20、50、100、500および800mg（体重1kgおよび1日当たり）の5つの試験グループのラットには、肉体的な徴候、外見、挙動、活動または排泄物の形状に何ら異常は見られないことが示された。当該ラットのご飯摂取量は通常であり、ラットの体重および体重増加は統計学的相違点はなく基本的にコントロールグループと同様であった。試験グループの血液学、血液生化学、心拍動記録、体温および尿の検査結果はコントロールグループの検査結果と同様であり、それらの変動は正常範囲内にあり、これは、式（I）の化合物の塩形態が低毒性および安全性を有することを示している。

【0104】

実施例 22：医薬組成物

N－{4－[3－クロロ－4－(3－フルオロ－ベンジルオキシ)フェニルアミノ]－キナゾリン－6－イル}－アクリルアミドの塩酸塩を含むカプセルを、以下の成分から調製した。

【0105】

式 (I) の化合物の塩酸塩	15 g
澱粉	15 g
ラクトース	30 g
PVP P	2.5 g
PVP	2.5 g
タルクパウダー	3 g
ドデシル硫酸ナトリウム	4 g

10

従来の方法に従って、式 (I) の化合物の塩酸塩および澱粉を混合し、ふるいにかけ、次に上記の他の成分と均一に混合し、一般的なゼラチンカプセルに充填した。

【0106】

実施例 23：医薬組成物

N－{4－[3－クロロ－4－(3－フルオロ－ベンジルオキシ)フェニルアミノ]－キナゾリン－6－イル}－アクリルアミドの p－トルエンスルホン酸塩を含む錠剤を、以下の成分から調製した。

【0107】

式 (I) の化合物の p－トルエンスルホン酸塩	20 g
澱粉	20 g
ラクトース	40 g
PVP P	3 g
PVP	3 g
タルクパウダー	1.6 g
ドデシル硫酸ナトリウム	5 g

20

従来の方法に従って、式 (I) の化合物の p－トルエンスルホン酸塩および澱粉を混合し、ふるいにかけ、次に上記の他の成分と均一に混合し、直接的に錠剤に圧入した。

【0108】

本願全体にわたって言及されたすべての文献は、その各々が個別に援用されるように、本明細書中に引用によってその全体が援用される。また、上記の教示内容に鑑みて、当業者であれば本発明にさまざまな変更および修正を加えることが可能であり、それらの同等物は依然として、添付の本願の請求項によって定義される本発明の範囲内にいることが認識されるであろう。

30

フロントページの続き

(74)代理人 100111246

弁理士 荒川 伸夫

(74)代理人 100124523

弁理士 佐々木 真人

(72)発明者 郭 建 輝

中華人民共和国上海市張江高科技園區哈雷路1118号5楼

(72)発明者 姜 勇

中華人民共和国上海市張江高科技園區哈雷路1118号5楼

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特表2009-525956 (JP, A)

国際公開第2006/071017 (WO, A1)

特表2002-500225 (JP, A)

国際公開第1999/035132 (WO, A1)

特表平10-505600 (JP, A)

TSOU, H. et al, 6-Substituted-4-(3-bromophenylamino)quinazolines as Putative Irreversible Inhibitors of the Epiderma, Journal of Medicinal Chemistry, 2001年, Vol.44, No. 17, p.2719-2734

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY (STN)