

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009 年 5 月 14 日 (14.05.2009)

PCT

(10)  
WO 2009/060945 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 215/48 (2006 01) A61K 31/47 (2006 01)  
A61K 31/282 (2006 01) A61P 35/00 (2006 01)
- (74) 代理人: 小林 浩 , 外 (KOBAYASHI, Hiroshi et al.), 〒  
1040028 東京都中央区八重洲二丁目 8 番 7 号 福岡ビ  
ル 9 階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/070321
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, C~~o~~, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, D~~o~~, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, ~~o~~M, PG, PH, PL, PT, R~~o~~, RS, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW
- (22) 国際出願日: 2008 年 11 月 7 日 (07 11 2008)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権子ータ:  
60/986,641 2007 年 11 月 9 日 (09 11 2007) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会  
社 (EISAI R & D MANAGEMENT CO., LTD.) [JP/JP],  
〒1128088 東京都文京区小石川四丁目 6 番 10 号  
Tokyo (JP)
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), -X- ラシ T (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロ ッ / <sup>4</sup> (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, N~~o~~, PL, PT, R~~o~~, SE,  
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山本 裕之 (YA-  
MAMOTO, Y<sup>4</sup>shi) [JP/JP], 〒3002635 茨城県つくば市  
東光台 5 T 目 1 番地 3 エーザイ株式会社 筑波研究  
所内 J<sub>1</sub> araki (JP)
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: COMBINATION OF ANTI-ANGIOGENIC SUBSTANCE AND ANTI-TUMOR PLATINUM COMPLEX

(54) 発明の名称: 血管新生阻害物質と抗腫瘍性白金錯体との併用

(57) Abstract: The object is to discover a pharmaceutical composition having an excellent anti-tumor effect and a therapeutic method for cancer. 4-~~h~~-Chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7- methoxy-6-quinolinecarboxamide, an analogous compound or a pharmacologically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound, the analogous compound or the pharmacologically acceptable salt can exhibit an excellent anti-tumor effect when used in combination with an anti-tumor platinum complex

(57) 要約: 本発明の課題は、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物および癌の治療方法を見出すことにある。4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドおよびその類似化合物、またはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、抗腫瘍性白金錯体と併用することにより優れた抗腫瘍効果を示すことができる。



## 明 細 書

### 血管新生阻害物質と抗腫瘍性白金錯体との併用

#### 技術分野

[0001] 本発明は、一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物(以下、「本発明の化合物」と称する場合がある)と抗腫瘍性白金錯体とを細み合わせてなる医薬組成物およびキット、ならびに当該医薬組成物を患者に有効呈投与することを特徴とする癌の治療方法、前記医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用および前記医薬組成物のための本発明の化合物などに関するものである。

#### 背景技術

[0002] 癌の化学療法剤として従来用いられている物質には、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のパクリタキセル、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のプラチナ製剤などがあるが、いずれもその抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

[0003] 抗腫瘍性白金錯体を有効成分として含む製剤は、プラチナ製剤(白金製剤)として知られている。そのような抗腫瘍性白金錯体としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキサリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンなどがある。このようなプラチナ製剤は、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、骨肉腫、小細胞肺癌、悪性リンパ腫、および肝細胞癌などの適応で承認または開発されている。また、パクリタキセルとの併用による非小細胞肺癌、およびジェムシタビンとの併用による非小細胞肺癌など、抗腫瘍性白金錯体を含有するプラチナ製剤と種々の薬剤との細み合わせによる種々の癌に対する併用療法が承認または開発されている。

また、Abratt等の試験では、ビンレルビンとカルボプラチンとの併用による生存期間

中央値が8.6ヶ月であるのに対してビンORELビンとゲムシタビンとの併用による生存期間中央値が11.5ヶ月であるという結果が得られている。この結果は、プラチナ製剤を含まない併用療法の方がプラチナ製剤を含む併用療法よりも優れていることを示している。即ち、プラチナ製剤が抗腫瘍効果を有するものであっても、その効果を高めるために単に他の薬剤と併用すればいいとちものではなく、どの薬剤と併用すれば抗腫瘍効果が高まるかは自明なものではないことを示している(非特許文献1～9)。

[0004] また、VEGFレセプターキナーゼ阻害物質として、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドが知られている(特許文献1～2)。

[0005] しかしながら、これらの物質を細み合わせてなる医薬組成物がいかなる抗腫瘍効果を示すか否かについては報告されていない。

特許文献1: 国際公開第2002/32872号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2005/063713号パンフレット

非特許文献1: Paclitaxel + carboplatin: Paclitaxel plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial (J. Clin Oncol., 14(7), 2054-2060, 1996)

非特許文献2: Paclitaxel + cisplatin: Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. U. Clin Oncol., 18(19), 3390-3399, 2000

非特許文献3: Vinorelbine + cisplatin: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. (J. Clin Oncol., 16(7), 2459-65, 1998)

非特許文献4: Gemcitabine + cisplatin: Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. (J. Clin Oncol., 18(1), 122-130, 2000)

非特許文献5: Gemcitabine + carboplatin: Phase II study of gemcitabine and carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. (Cancer Chemother Pharmacol., 60(4), 601-607, 2007)

非特許文献<sup>6</sup>: CPT-11 (Irinotecan) + cisplatin: A phase II study of irinotecan plus cisplatin for patients with advanced stage IIIB or IV NSCLC previously treated with nonplatinum-based chemotherapy. (Cancer, 107(4), 799-805, 2006)

非特許文献<sup>7</sup>: J. Clin Oncol. 24(3):419-430, 2006

非特許文献<sup>8</sup>: Other: Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. (Ann Oncol., 18(2), 317-323, 2006)

非特許文献<sup>9</sup>: Lung Cancer 2005, Vol. 49, No2, pp. 233-240

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキット、ならびに癌の治療方法を見出すことにある。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、血管新生阻害物質、例えば4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキザミドは、抗腫瘍性白金錯体と併用することにより、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

[0008] すなわち本発明は、以下に関する。

(1) 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、抗腫瘍性白金錯体とを細み合わせてなる医薬組成物。

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

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

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

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

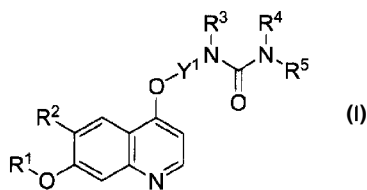
(5) 一般式 (Ⅱ) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、抗腫瘍性白金錯体とを患者に同時または別々に有効呈投与することを特徴とする癌の治療方法。

(6) 抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる医薬組成物の製造のための一般式 (Ⅱ) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(7) 抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる医薬組成物のための一般式 (Ⅱ) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

[0009] 前記一般式 (Ⅱ) で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、以下のとおりである。

[化1]



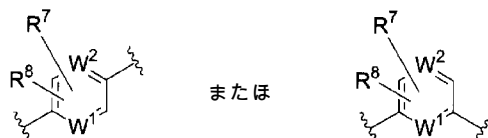
[式 (Ⅱ) 中、 $\text{Y}^1$  は、式  $\text{—V}^1\text{—V}^2\text{—V}^3$  (式中、 $\text{V}^1$  は、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $\text{V}^2$  は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式  $\text{—CONR}^6\text{—}$  で表される基、式  $\text{—SO}_2\text{NR}^6\text{—}$  で表される基、式  $\text{—NR}^6\text{SO}_2\text{—}$  で表される基、式  $\text{—NR}^6\text{CO—}$  で表される基もしくは式  $\text{—N—}$  が  $\text{—}$  で表される基を意味する (式中、 $\text{Z}^1$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。))

$V^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$m^2$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、カレボキシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{11}V^{11}$ (式中、 $V^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^{a12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化2]



(式中、 $R^7$ および $b$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシ

ル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>(式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某を意味する。)で表される某を意味する;

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

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

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

[0010] 前記抗腫瘍性白金錯体は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマブラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキサリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである。

[0011] また、本発明は、好ましくは以下に関する。

(8) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、シスプラチンまたはカルボプラチンとを組み合わせる医薬組成物。

(9) (a) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、シスプラチンまたはカルボプラチンとを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つ

と、

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

を含有するキット。

(10) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、シスプラチンまたはカルボプラチンを含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

(11) シスプラチンまたはカルボプラチンと同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

(12) 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、シスプラチンまたはカルボプラチンとを患者に同時または別々に有効呈投与することを特徴とする癌の治療方法。

(13) シスプラチンまたはカルボプラチンと組み合わせてなる医薬組成物の製造のための4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

(14) シスプラチンまたはカルボプラチンと組み合わせてなる医薬組成物のための4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

## 発明の効果

[0012] 本発明により、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキットが提供される。具体的には、本発明により、一般式(Ⅱ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許



容される塩、またはそれらの溶媒和物と、抗腫瘍性白金錯体とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物およびキットが提供され、本発明の医薬組成物およびキットは癌の治療に用いることが可能となった。

### 図面の簡単な説明

[0013] [図1] 図1は、非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) におけるE7080とシスプラチンとの併用効果を示す。図1において、E7080は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。

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

[図3] 図3は、非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) におけるE7080とシスプラチンとの併用効果を示す。図3において、E7080は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。

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

[図5] 図5は、非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) におけるE7080とカルボプラチンとの併用効果を示す。図5において、E7080は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。

### 発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。本明細書は、本願優先権主張の基礎となる米国仮出願60/986,641号明細書(2007年11月9日出願)の内容を包含する。

[0015] 1. 化合物

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

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

[0016] 本明細書において、 $C_{1-6}$  アルキル某」とは、炭素数が1〜6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル某を意味し、具体例としては、メチル某、エチル某、1-プロピル某(n-プロピル某)、2-プロピル某(i-プロピル某)、2-メチル-1-プロピル某(i-ブチル某)、2-メチル-2-プロピル某(t-ブチル某)、1-ブチル某(n-ブチル某)、2-ブチル某(5-ブチル某)、1-ペンチル某、2-ペンチル某、3-ペンチル某、2-メチル-1-ブチル某、3-メチル-1-ブチル某、2-メチル-2-ブチル某、3-メチル-2-ブチル某、2,2-ジメチル-1-プロピル某、1-ヘキシル某、2-ヘキシル某、3-ヘキシル某、2-メチル-1-ペンチル某、3-メチル-1-ペンチル某、4-メチル-1-ペンチル某、2-メチル-2-ペンチル某、3-メチル-2-ペンチル某、4-メチル-2-ペンチル某、2-メチル-3-ペンチル某、3-メチル-3-ペンチル某、2,3-ジメチル-1-ブチル某、3,3-ジメチル-1-ブチル某、2,2-ジメチル-1-ブチル某、2-エチル-1-ブチル某、3,3-ジメチル-2-ブチル某、2,3-ジメチル-2-ブチル某などがあげられる。

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

[0017] 本明細書において、 $C_{1-6}$  アルキレン某」とは、上記定義  $C_{1-6}$  アルキル某」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の某を意味し、具体例としては、メチレン某、1,2-エチレン某、1,1-エチレン某、1,3-プロピレン某、テトラメチレン某、ペンタメチレン某、ヘキサメチレン某などがあげられる。

[0018] 本明細書において、 $\text{C}_{2-6}$  アルケニル某」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル某を意味し、具体例としては、エテニル某(ビニル某)、1-プロペニル某、2-プロペニル某(アリル某)、1-ブテニル某、2-ブテニル某、3-ブテニル某、ペンテニル某、ヘキセニル某などがあげられる。

[0019] 本明細書において、 $\text{C}_{2-6}$  アルキニル某」とは、三重結合を1個有する、炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル某を意味し、具体例としては、エチニル某、1-プロピニル某、2-プロピニル某、1-ブチニル某、2-ブチニル某、3-ブチニル某、ペンチニル某、ヘキシニル某などがあげられる。

[0020] 本明細書において、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル某」とは、炭素数が3～8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素某を意味し、具体例としては、シクロプロピル某、シクロブチル某、シクロペンチル某、シクロヘキシル某、シクロヘプチル某、シクロオクチル某、ビスク[2.1.0]ペンチル某、ビスク[3.1.0]ヘキシル某、ビスク[2.1.1]ヘキシル某、ビスク[4.1.0]ヘプチル某、ビスク[2.2.1]ヘプチル某(ノルボルニル某)、ビスク[3.3.0]オクチル某、ビスク[3.2.1]オクチル某、ビスクロ[2.2.2]オクチル某などがあげられる。

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

[0021] 本明細書において、 $\text{C}_{6-10}$  アリール某」とは、炭素数が6～10個の芳香族性の炭化水素環式某を意味し、具体例としては、フェニル某、1-ナフチル某、2-ナフチル某、インデニル某、アズレニル某などがあげられる。

$\text{C}_{6-10}$  アリール某」の好適な例としては、フェニル某をあげることができる。

[0022] 本明細書において、「ヘテロ原子」とは、空素原子、酸素原子または硫黄原子を意味する。

[0023] 本明細書において、「5～10員ヘテロアリール某」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式某を意味し、具体例としては、フリル某、チエニル某、ピロリル某、イミダゾリル某、トリアゾリル某、テトラゾリル某、チアゾリル某、ピラゾリル某、オキサゾリル某、イソオキサゾリル某、イソチアゾリル某、フラザニル某、チアジアゾリル某、オキサジアゾリル

某、ピリジル某、ピラジニル某、ピリダジニル某、ピリミジニル某、トリアジニル某、ブリニル某、プテリジニル某、キノリル某、イソキノリル某、ナフチリジニル某、キノキサリニル某、シンノリニル某、キナゾリニル某、フタラジニル某、イミダゾピリジニル某、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル某、インドリル某、イソインドリル某、インダゾリル某、ピロロピリジニル某、チエノピリジニル某、フロピリジニル某、ベンゾチアジアゾリル某、ベンゾオキサジアゾリル某、ピリトピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

[0024] 「5 ～10員ヘテロアリール某」の好適な例としては、フリル某、チエニル某、ピロリル某、イミダゾリル某、チアゾリル某、ピラゾリル某、オキサゾリル某、イソオキサゾリル某、イソチアゾリル某、ピリジニル某、ピリミジニル某をあげることができる。

[0025] 本明細書において、「3 ～10員非芳香族ヘテロ環式某」とは、

- (a) 環を構成する原子の数が3 ～10個であり、
- (b) 環を構成する原子中に1 ～2個のヘテロ原子を含有し、
- (c) 環中に二重結合を1 ～2個含んでいてもよく、
- (d) 環中に**か**レボニル某、スルフィニル某またはスルホニル某を1 ～3個含んでいてもよい、
- (e) 単環式または二環式である非芳香族性の環式某を意味し、環を構成する原子中に空素原子を含有する場合、空素原子から結合千が出ていてもよい。

具体例としては、アジリジニル某、アゼチジニル某、ピロリジニル某、ピペリジニル某、アゼパニル某、アゾカニル某、ピペラジニル某、ジアゼパニル某、ジアゾカニル某、ジアザビシク<sub>5</sub>[2.2.1]ヘプチル某、モルホリニル某、チオモルホリニル某、1,1-ジオキソチオモルホリニル某、オキシラニル某、オキセタニル某、テトラヒドロフリル某、ジオキサラニル某、テトラヒドロピラニル某、ジオキサニル某、テトラヒドロチエニル某、テトラヒドロチオピラニル某、オキサゾリジニル某、チアゾリジニル某などがあげられる。

[0026] 「3 ～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル某、ピロリジニル某、ピペリジニル某、アゼパニル某、ピペラジニル某、ジアゼパ

ニル某、モルホリニル某、チオモルホリニル某、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル某をあげることができる。

- [0027] 木明細書において、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ某」とは、上記定義「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル某」の末端に酸素原子が結合した某であることを意味し、具体例としては、メトキシ某、エトキシ基、1-プロポキシ某 (n-プロポキシ某)、2-プロポキシ某 (i-プロポキシ某)、2-メチル-1-プロポキシ某 (i-ブトキシ某)、2-メチル-2-プロポキシ某 (t-ブトキシ某)、1-ブトキシ某 (n-ブトキシ某)、2-ブトキシ某 (s-ブトキシ某)、1-ペンチルオキシ某、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ某、2-メチル-1-ブトキシ某、3-メチル-1-ブトキシ某、2-メチル-2-ブトキシ某、3-メチル-2-ブトキシ某、2,2-ジメチル-1-プロポキシ某、1-ヘキシルオキシ基、9-ヘキシルオキシ某、3-ヘキシルオキシ某、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-エ-ペンチルオキシ某、4-メチル-1-ペンチルオキシ某、9-メチル-2-ペンチルオキシ某、3-メチル-2-ペンチルオキシ某、4-メチル-2-ペンチルオキシ某、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ某、2,3-ジメチル-1-ブトキシ某、3,3-ジメチル-1-ブトキシ某、2,9-ジメチル-1-ブトキシ某、2-エチル-1-ブトキシ某、3,3-ジメチル-2-ブトキシ某、2,3-ジメチル-2-ブトキシ某などがあげられる。

$\text{C}_{1-6}$  アルコキシ某」の好適な例としては、メトキシ某、エトキシ某、1-プロポキシ某、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ某、1-ブトキシ某、2-ブトキシ某をあげることができる。

- [0028] 木明細書において、「 $\text{C}_{1-6}$  アルキルチオ某」とは、上記定義「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル某」の末端に硫黄原子が結合した某であることを意味し、具体例としては、メチルチオ基、エチルチオ某、1-プロピルチオ某 (n-プロピルチオ某)、2-プロピルチオ某 (i-プロピルチオ某)、2-メチル-1-プロピルチオ某 (i-ブチルチオ某)、2-メチル-2-プロピルチオ某 (t-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ某 (n-ブチルチオ某)、2-ブチルチオ某 (s-ブチルチオ某)、1-ペンチルチオ某、2-ペンチルチオ某、3-ペンチルチオ某、2-メチル-1-ブチルチオ某、3-メチル-1-ブチルチオ某、2-メチル-2-ブチルチオ某、3-メチル-2-ブチルチオ某、2,2-ジメチル-1-

プロピルチオ某、1-ヘキシルチオ某、2-ヘキシルチオ某、3-ヘキシルチオ某、2-メチル-1-ペンチルチオ某、3-メチル-1-ペンチルチオ某、4-メチル-1-ペンチルチオ某、2-メチル-2-ペンチルチオ某、3-メチル-2-ペンチルチオ某、4-メチル-2-ペンチルチオ某、2-メチル-3-ペンチルチオ某、3-メチル-3-ペンチルチオ某、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ某、3,3-ジメチル-1-ブチルチオ某、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ某、2-エチル-1-ブチルチオ某、3,3-ジメチル-2-ブチルチオ某、2,3-ジメチル-2-ブチルチオ某などがあげられる。

「 $C_{1-6}$  アルキルチオ某」の好適な例としては、メチルチオ某、エチルチオ某、1-プロピルチオ某 (n-プロピルチオ某)、2-プロピルチオ某 (i-プロピルチオ某)、2-メチル-1-プロピルチオ某 (i-ブチルチオ某)、2-メチル-2-プロピルチオ某 (t-ブチルチオ某)、1-ブチルチオ某 (n-ブチルチオ某)、2-ブチルチオ某 (s-ブチルチオ某) をあげることができる。

[0029] 本明細書において、「 $C_{3-8}$  シクロアルコキシ某」とは、上記定義「 $C_{3-8}$  シクロアルキル某」の末端に酸素原子が結合した某であることを意味し、具体例としては、シクロプロポキシ某、シクロブトキシ某、シクロペンチルオキシ某、シクロヘキシルオキシ某、シクロヘプチルオキシ某、シクロオクチルオキシ某、ビスクロ[2.1.0]ペンチルオキシ某、ビスクロ[3.1.0]ヘキシルオキシ某、ビスクロ[2.1.1]ヘキシルオキシ某、ビスクロ[4.1.0]ヘプチルオキシ某、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルオキシ某 (ノルボルニルオキシ某)、ビスクロ[3.3.0]オクチルオキシ某、ビスクロ[3.2.1]オクチルオキシ某、ビスクロ[2.2.2]オクチルオキシ某などがあげられる。

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

[0030] 本明細書において、「モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ某」とは、アミノ某中の1個の水素原子を、上記定義「 $C_{1-6}$  アルキル某」で置換した某を意味し、具体例としては、メチルアミノ某、エチルアミノ某、1-プロピルアミノ某 (n-プロピルアミノ某)、2-プロピルアミノ基 (i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基 (i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ某 (t-ブチルアミノ某)、1-ブチルアミノ某 (n-ブチル

アミノ某)、2-ブチルアミノ某(5-ブチルアミノ某)、1-ペンチルアミノ某、2-ペンチルアミノ某、3-ペンチルアミノ某、2-メチル-1-ブチルアミノ某、3-メチル-1-ブチルアミノ某、2-メチル-2-ブチルアミノ某、3-メチル-2-ブチルアミノ某、2,2-ジメチル-1-プロピルアミノ某、1-ヘキシルアミノ某、2-ヘキシルアミノ某、3-ヘキシルアミノ某、2-メチル-1-ペンチルアミノ某、3-メチル-1-ペンチルアミノ某、4-メチル-1-ペンチルアミノ某、2-メチル-2-ペンチルアミノ某、3-メチル-2-ペンチルアミノ某、4-メチル-2-ペンチルアミノ某、2-メチル-3-ペンチルアミノ某、3-メチル-3-ペンチルアミノ某、2,3-ジメチル-1-ブチルアミノ某、3,3-ジメチル-1-ブチルアミノ某、2,2-ジメチル-1-ブチルアミノ某、2-エチル-1-ブチルアミノ某、3,3-ジメチル-2-ブチルアミノ某、2,3-ジメチル-2-ブチルアミノ某などがあげられる。

[0031] 本明細書において、「 $\text{C}_{1-6}$  アルキルアミノ某」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル某」で置換した某を意味し、具体例としては、N,N-ジメチルアミノ某、N,N-ジエチルアミノ某、N,N-ジ-n-プロピルアミノ某、N,N-ジ-i-プロピルアミノ某、N,N-ジ-n-ブチルアミノ某、N,N-ジ-i-ブチルアミノ某、N,N-ジ-s-ブチルアミノ某、N,N-ジ-t-ブチルアミノ某、N-エチル-N-メチルアミノ某、N-n-プロピル-N-メチルアミノ某、N-i-プロピル-N-メチルアミノ某、N-n-ブチル-N-メチルアミノ某、N-i-ブチル-N-メチルアミノ某、N-s-ブチル-N-メチルアミノ某、N-t-ブチル-N-メチルアミノ某などがあげられる。

[0032] 本明細書において、「 $\text{C}_{2-7}$  アシル某」とは、上記定義の「 $\text{C}_{1-6}$  アルキル某」が結合した**カルボニル基**であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、プロピオニル某、イソプロピオニル某、ブチリル某、イソブチリル某、バレリル某、イソバレリル基、ピバロイル某などがあげられる。

[0033] 本明細書において、「 $\text{C}_{2-7}$  アルコキシカルボニル某」とは、上記定義の「 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ某」が結合したカルボニル某であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル某、エトキシカルボニル某、1-プロピルオキシカルボニル某、2-プロピルオキシカルボニル某、2-メチル-2-プロポキシ某、2-メチル-2-プロポキ

シカルボニル某などがあげられる。

- [0034] 木明細書において、「置換某を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換某を有していてもよい」ことを意味し、置換某の具体例としては、例えば、ハロゲン原子、水酸某、チオール某、ニトロ某、シアノ某、ホルミル某、**カルボキシル**某、アミノ某、シリル某、メタンスルホニル某、 $C_{1-6}$ アルキル某、 $C_{2-6}$ アルケニル某、 $C_{2-6}$ アルキニル某、 $C_{3-8}$ シクロアルキル某、 $C_{6-10}$ アリール某、5～10員ヘテロアリール某、3～10員非芳香族ヘテロ環式某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、 $C_{1-6}$ アルキルチオ某、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某、 $C_{2-7}$ アシル某または $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某などをあげることができる。ただし、 $C_{1-6}$ アルキル某、 $C_{2-6}$ アルケニル某、 $C_{2-6}$ アルキニル某、 $C_{3-8}$ シクロアルキル某、 $C_{6-10}$ アリール某、5～10員ヘテロアリール某、3～10員非芳香族ヘテロ環式某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、 $C_{1-6}$ アルキルチオ某、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某、 $C_{2-7}$ アシル某および $C_{2-7}$ アルコキシ**カルボ**ニル某はそれぞれ独立して下記置換某群からなる群から選ばれる1～3個の某を有していてもよい。

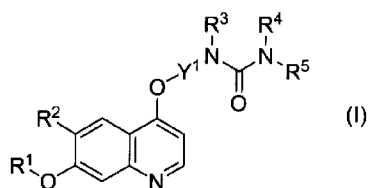
#### ＜置換某群＞

ハロゲン原子、水酸某、チオール某、ニトロ某、シアノ某、 $C_{1-6}$ アルキル某、 $C_{3-8}$ シクロアルキル某、 $C_{2-6}$ アルケニル某、 $C_{2-6}$ アルキニル某、 $C_{6-10}$ アリール某、5～10員ヘテロアリール某、3～10員非芳香族ヘテロ環式某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某および $C_{1-6}$ アルキルチオ某。

- [0035] (A) 本発明の化合物

本発明において、一般式(Ⅱ)で表される化合物は、以下のとおりである。

[化3]



(i)  $R^1$

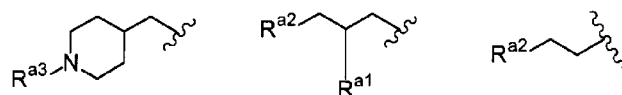


廿は、式 $-V^1-V^2-V$  (式中、 $V^1$ は、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン某を意味する; $V^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式 $-CONR^6-$ で表される某、式 $-SO_2NR^6-$ で表される某、式 $-NR^6SO_2-$ で表される某、式 $-NR^6CO-$ で表される某もしくは式 $-NR^6-$ で表される某を意味する(式中、 $m^2$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアル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

[0036] 廿の好適な例としては、 $C_{1-6}$ アルキル某があげられる。ただし、この場合、廿は、 $C_{1-6}$ アルキル某を有していてもよい3 ~ 10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、アミノ某、モノ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ某およびジ $-C_{1-6}$ アルキルアミノ某から選ばれる置換某を有していてもよい。

廿のより好適な例としては、メチル某または式

[化4]



(式中、 $R^{a3}$ はメチル某を意味する; $R^{a1}$ は水素原子または水酸某を意味する; $R^{a2}$ は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。)のいずれかで表される某があげられる。

廿のさらに好適な例としては、メチル某または2-メトキシエチル某があげられる。

[0037] (ii)  $R^1$

$m^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  (式

中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$  アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$  員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式某を意味する； $V^{12}$  は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$  アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$  員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$  アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$  シクロアルコキシ某を意味する。) で表される某を意味する。

[008]  $\text{CO}_N V^{11} V^{12}$  (式中、 $V^{11}$  および  $V^{12}$  は、前記定義と同じ意味である。) で表される某があげられる。

$\text{CO}_{NH} V^{10}$  (式中、 $V^{10}$  は、水素原子、 $c_{1-6}$  アルキル某、 $c_{3-8}$  シクロアルキル某、 $c_{1-6}$  アルコキシ某または  $c_{3-8}$  シクロアルコキシ某を意味する。ただし、 $V^{10}$  は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸某および  $c_{1-6}$  アルコキシ某から選ばれる置換某を有していてもよい。) で表される某があげられる。

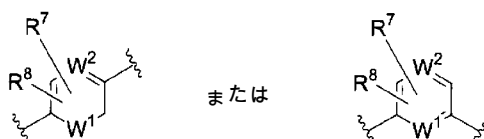
$c_o NH V^{17}$  (式中、 $V^{17}$  は、水素原子、 $c_{1-6}$  アルキル某または  $c_{1-6}$  アルコキシ某を意味する。) で表される某があげられる。

$\text{CO}_{NH} V^{18}$  (式中、 $V^{18}$  は、水素原子、メチル某またはメトキシ某を意味する。) で表される某があげられる。

[009] (iii)  $Y^1$

$Y^1$  は、式

[化5]

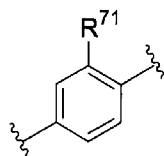


(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ

某、アミノ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CO}_{\text{NV}^1} \text{V}^{\text{d}2}$  (式中、 $\text{V}^{\text{d}1}$  および  $\text{V}^{\text{d}2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某を意味する。) で表される某を意味する;  
 $\text{w}^1$  および  $\text{W}^2$  は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。) で表される某を意味する。

[000]  $\text{Y}^*$  の好適な例としては、式

[化6]



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

[001] (iv) が および  $\text{m}^2$

が および  $\text{R}_4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某または置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某を意味する。

が および  $\text{m}^2$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

[002] (v)  $\text{R}^5$

が は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール共、置換某を有していてもよい $s \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していても

よい3 ～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。

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

R°のより好適な例としては、メチル某、エチル某またはシクロプロピル某があげられる。

[0043] また、一般式(ⅳ)で表される化合物の好適な例としては、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フ

エノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(**C**<sub>1</sub>S-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

エノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

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

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

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

N6 - ((2R)テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

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

4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ)プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ)プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - ピロリジノ)プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((1 - メチル - 4 - ピペバジル)メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

および

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

を挙げることができる。

[0044] さらに、一般式(Ⅳ)で表される化合物のより好適な例としては、

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

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

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

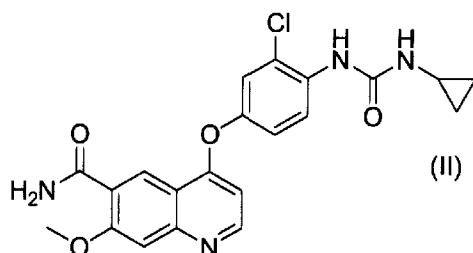
4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを挙げることができる。

[0045] また、一般式(Ⅱ)で表される化合物のさらに好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(式(Ⅱ)参照)を挙げることができる。

[化7]



[0046] 一般式(Ⅱ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の最も好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩を挙げることができる。

[0047] 一般式(Ⅱ)で表される化合物は、公知の方法で製造することができ、例えば、国際公開第02/32872号パンフレット(WO 02/32872)および、国際公開第2005/063713号パンフレット(WO2005/063713)に記載された方法によって製造することができる。

[0048] (B) 抗腫瘍性白金錯体

本発明において、抗腫瘍性白金錯体(抗腫瘍作用を有する白金錯体)は、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキサリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンであり、好ましくは、シスプラチンまたはカルボプラチンである。特に好ましくは、カルボプラチンである。

これらの抗腫瘍性白金錯体は、公知の方法で製造できる。

また、これらの抗腫瘍性白金錯体は、市販品を購入することによって入手することもできる。例えば、シスプラチンは、日本化薬株式会社からRanda(登録商標)、ファイザ



一株 式会社 からPlatosin (登録商標)、メルク株 式会社 からCisplamerck (登録商標) およびブリストル・マイヤーズ株 式会社 からBriplatin (登録商標) として市販されている。カルボプラチンは、ブリストル・マイヤーズ株 式会社 からParaplatin (登録商標) およびメルク株 式会社 からCarbomerck (登録商標) として市販されている。ネダプラチンは塩野義製薬株 式会社 からAqupla (登録商標) として市販されている。オキサリプラチンは、ヤクルト本社からElplat (登録商標) またはEloxatin (登録商標) として市販されている。ミボプラチンは、中外製薬 からミボプラチン塩酸塩またはLobaplatin (登録商標) として市販されている。

[0049] 本発明において、一般式 (Ⅳ) で表される化合物、および／または抗腫瘍性白金錯体は、酸または塩基と薬理的に許容される塩を形成する場合もある。本発明の化合物は、これらの薬理的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩およびギ酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸塩などを挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジンなどの有機塩基塩、アンモニウム塩などを挙げることができる。

[0050] また、本発明において、本発明の化合物は、一般式 (Ⅳ) で表される化合物の溶媒和物および光学異性体が存在する場合、および／または抗腫瘍性白金錯体の溶媒和物および光学異性体が存在する場合には、それらの溶媒和物および光学異性体が含まれる。溶媒和物は、例えば、水和物、非水和物などを挙げることができ、好ましくは水和物を挙げることができる。溶媒は、例えば、水、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。

さらに、本発明において、本発明の化合物、および／または抗腫瘍性白金錯体は、結晶でも無結晶でもよく、また、結晶多形が存在する場合には、それらのいずれかの結晶形の単一物であっても混合物であってもよい。

[0051] また、本発明において、本発明の化合物および／または抗腫瘍性白金錯体は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明の化合物および／または抗腫瘍性白金錯体を生成する化合物をも包含する。

[0052] 2. 医薬組成物、キット、癌の治療方法

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

[0053] 本発明において、「組み合わせ」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物(配合剤)としての形態の両方を含む。本発明において、「併用」とは、本発明の化合物と抗腫瘍性白金錯体との投与時期が完全同一であることのみを意味するものではない。1つの投与スケジュールの中に本発明の化合物と、抗腫瘍性白金錯体とを投与する態様が含まれている限り、これらを同時にまたは別々に投与する形態は「併用」を意味する。別々に投与する場合、本発明の化合物を先に投与した後に抗腫瘍性白金錯体を投与してもよい。また、抗腫瘍性白金錯体を先に投与した後に本発明の化合物を投与してもよい。

[0054] 本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療用医薬組成物および／またはキットとして有用である。

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

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改苦剤、癌再発予防剤、癌伝移抑制剤などを含むものをいう。特に抗腫瘍剤として使用することが好ましい。

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

[0055] 本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物(例、ヒト、ラット、ウザギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、ザルなど)に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍(下垂体腺腫、神経膠腫を含む)、頭頸部癌、頸癌、顎癌、上顎癌、顎下腺癌、口腔癌(舌癌、口腔底

癌、歯肉癌、頬粘膜癌、硬口蓋癌を含む)、唾液腺癌、舌下腺癌、耳下腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌(上顎洞癌、前頭洞癌、篩骨洞癌、蝶型骨洞癌を含む)、喉頭痛(声門上癌、声門癌、声門下癌を含む)、食道癌、肺癌(気管支原生癌、非小細胞肺癌(肺腺癌、扁平上皮癌、大細胞肺癌を含む)、小細胞肺癌(燕友細胞型(リンパ球様型)、中間細胞型を含む)、混在小細胞・大細胞肺癌を含む)、乳癌、膵癌(膵管癌を含む)、胃癌(スキルス胃癌、未分化胃癌を含む)、胆道癌(胆管癌、胆嚢癌を含む)小腸または十二指腸の癌、大腸癌(結腸癌、直腸癌、盲腸癌、S状結腸癌、上行結腸癌、横行結腸癌、下行結腸癌を含む)、膀胱癌、腎癌(腎細胞癌を含む)、肝癌(肝細胞癌、肝内胆管癌を含む)、前立腺癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮体癌を含む)、卵巣癌、甲状腺癌、咽頭痛(上咽頭痛、中咽頭痛、下咽頭痛を含む)、肉腫(例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など)、悪性リンパ腫(ホジキン型リンパ腫、非ホジキン型リンパ腫を含む)、白血病(例えば、慢性骨髄性白血病(CML)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)および急性リンパ性白血病(ALL)、リンパ腫、多発性骨髄腫(MM)、骨髄典型成症候群などを含む)、皮膚癌(基底細胞癌、有棚細胞癌、悪性黒色腫、菌状息肉症、セザリイ症候群、日光角化症、ボーエン病、バージェット病を含む)およびメラノーマなどを挙げることができる。

[0056] 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、本発明の化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤および種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人(体重60kg)1日あたり0.1～1000mg、好ましくは0.5～100mg、さらに好ましくは1～30mgであり、これを通常1日1～3回に分けて投与することができる。

[0057] 抗腫瘍性白金錯体は、既知の臨床実践に従って投与することができる。投与量および投与計画は特定の疾病症状および患者の全症状にしたがって変更することができる。年齢、症状または副作用の発現に応じて適宜減量することもできる。本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗腫瘍性白金錯体は、特に限定

されないか、通常成人1日あたり $10 \sim 2000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、好ましくは $50 \sim 1000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、さらに好ましくは $100 \sim 500 \text{mg}/\text{m}^2$ でありこれを通常1日1～3回に分けて投与することかてきる。患者が過度の毒性を経験した場合は、投与量の減少が必要となる。投与量および投与計画は、本発明の併用療法に加えて、1またはそれ以上の追加の化学療法剤が使用される場合に変更してもよい。投与計画は、特定の患者を治療している医師により決定することかてきる。

[0058] 使用する本発明の化合物の量は、特に限定されず、抗腫瘍性白金錯体との個々の細み合わせによって異なるが、例えば、抗腫瘍性白金錯体の約 $0.0001 \sim 10000$ 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 $0.001 \sim 1000$ 倍（重量比）である。

[0059] より具体的には、本発明の化合物とシスプラチンとを細み合わせる場合、特に限定されないか、例えば、本発明の化合物の投与量を、成人（体重 $60 \text{kg}$ ）1日あたり、 $0.1 \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは $0.5 \sim 100 \text{mg}$ 、さらに好ましくは $1 \sim 30 \text{mg}$ とし、シスプラチンの投与量を、成人（体重 $60 \text{kg}$ ）1日あたり、 $10 \sim 2000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、好ましくは $50 \sim 1000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、さらに好ましくは $100 \sim 500 \text{mg}/\text{m}^2$ とし、さらに、本発明の化合物の投与量を、シスプラチンの約 $0.0001 \sim 10000$ 倍（重量比）、好ましくは約 $0.001 \sim 1000$ 倍（重量比）となるようにする。

[0060] また、本発明の化合物とカルボプラチンとを細み合わせる場合、特に限定されないか、例えば、本発明の化合物の投与量を、成人（体重 $60 \text{kg}$ ）1日あたり、 $0.1 \sim 1000 \text{mg}$ 、好ましくは $0.5 \sim 100 \text{mg}$ 、さらに好ましくは $1 \sim 30 \text{mg}$ とし、カルボプラチンの投与量を、成人（体重 $60 \text{kg}$ ）1日あたり、 $10 \sim 2000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、好ましくは $50 \sim 1000 \text{mg}/\text{m}^2$ 、さらに好ましくは $100 \sim 500 \text{mg}/\text{m}^2$ とし、さらに、本発明の化合物の投与量を、カルボプラチンの約 $0.0001 \sim 10000$ 倍（重量比）、好ましくは約 $0.001 \sim 1000$ 倍（重量比）となるようにする。

[0061] 本発明の医薬組成物は、経口用固形製剤、注射剤などにとすることかてきる。

また、本発明のキットに含まれる本発明の化合物および抗腫瘍性白金錯体は、それぞれ経口用固形製剤、注射剤などの製剤にとすることかてきる。

本発明のキットに含まれる製剤は、本発明の化合物および／または抗腫瘍性白金錯体を含む限り、その剤形は特に限定されない。

[0062] 経口用固形製剤を燐製する場合には、主英に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、柑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常怯により錠剤、被覆錠剤、舶粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることかてきる。

賦形剤としては、例えば、孔糖、コーンスターチ、白糖、ふとう糖、ソルヒノト、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラヒアコム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等か、柑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等か、着色剤としては医英品に添加することが許可されているものか、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハノカ脳、芳香酸、ハノカ仙、龍脳、桂皮末等か用いられる。これらの錠剤、舶粒剤には糖衣、セラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

[0063] 圧射剤を燐製する場合には、必要により主英にpH燐整剤、緩衝剤、野濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常怯により静脈、皮下、筋肉内圧射剤とすることかてきる。その際必要により、常怯により凍結乾燥物とすることもてきる。

野濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルヘート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラヒアコム、トラカント末、カルホキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルヒタンモノラウレートなどを挙げることかてきる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン破<sup>14</sup>ヒマシ仙、ポリソルヘート80、ニコチン酸アミト、ポリオキシエチレンソルヒタンモノラウレート、マクロコール、ヒマシ仙脂肪酸エチルエステルなどを挙げることかてきる。

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

[0064] 本発明のキントにおいて、本発明の化合物または本発明の<sup>14</sup>化合物を含んでなる製剤と、抗腫瘍性白金錯体とを含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよい。また、上記製剤の投与の順序は特に限定されるものではなく、同時に投与されてもよいし、いずれか一方を先に、他

方を後に別々に投与することができる。

[0065] 本発明の医薬組成物および／またはキットは、上記の本発明の化合物および抗腫瘍性白金錯体の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、物質を併用して用いるための細み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用呈などを記載することができる。用法、用呈は、上記を参照して記載することができる。

[0066] また、本発明のキットは、(a) 本発明の化合物と抗腫瘍性白金錯体とを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、(b) 本発明の化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットとして有用である。本発明の化合物を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用呈などを記載することができる。用法、用呈は、上記を参照して記載することができる。

[0067] さらに、本発明には、抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる医薬組成物の製造のための本発明の化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

また、本発明には、抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる医薬組成物のための本発明の化合物も含まれる。上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。また、本発明には、抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる、癌の予防または治療のための本発明の化合物も含まれる。本発明の化合物および抗腫瘍性白金錯体の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物および／またはキットの記載を参照することができる。

[0068] また、本発明は、本発明の化合物と抗腫瘍性白金錯体とを同時または別々に患者に有効呈投与する癌の予防または治療方法をも含むものである。本発明の癌の予防または治療方法において、本発明の化合物および抗腫瘍性白金錯体の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物および／またはキッ

トの記載を参照することができる。

- [0069] さらに、本発明は、抗腫瘍性白金錯体と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする本発明の化合物を含む医薬組成物をも含むものである。本発明の医薬組成物において、本発明の化合物および抗腫瘍性白金錯体の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物および／またはキットの記載を参照することができる。

## 実施例

- [0070] 以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

- [0071] [実施例1] <sup>オ</sup>小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) におけるE708とシスプラチンとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549 (大日本住友製薬会社より購入) を37°C下、5%炭酸ガスインキュベーター内においてRPMI1640(10% FBS含) で約80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTAにより、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 $1 \times 10^8$  cells/mL懸濁液を調製し、更にマトリゲルマトリックス(ベクトン・ディキンソンより購入)を加えて $5 \times 10^7$  cells/mL懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を0.2 mLずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植11日目より、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(以下、E708ともいう)を3, 10または30 mg/kgの用呈で、1日1回、4週間経口投与し、シスプラチンを10 mg/kgの用呈で、一日目に1回尾静脈投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパー(Mitsutoyo)で測定し、以下の式で腫瘍体積、 $t_0$ 腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積TV(Tumor Volume)} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

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

併用群において、two-way ANOVA 解析で統計的有意 ( $p < 0.05$ ) な相互作用が認められた場合、相乗効果ありと判定した。また、相乗効果まで認められなくとも、E708とシスプラチンをそれぞれ単独で投与した時と比べて高い抗腫瘍効果が認められた

場合、相加効果ありと判定した。

[0072] その結果、E7080は、シスプラチンと併用することにより、相加効果または相乗効果が認められ、E7080またはシスプラチン単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した(表1、2、3および図1、2、3)。

[0073] [表1]

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	10.07 ± 2.22	
E7080 3 mg/kg	2.24 ± 0.34	
シスプラチン 10 mg/kg	7.99 ± 0.88	
E7080 3 mg/kg + シスプラチン 10 mg/kg	1.45 ± 0.41	p=0.142 相加効果

[表2]

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	10.07 ± 2.22	
E7080 10 mg/kg	1.81 ± 0.29	
シスプラチン 10 mg/kg	7.99 ± 0.88	
E7080 10 mg/kg + シスプラチン 10 mg/kg	0.81 ± 0.28	p=0.00205 相乗効果

[表3]

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	10.07 ± 2.22	
E7080 30 mg/kg	1.20 ± 0.21	
シスプラチン 10 mg/kg	7.99 ± 0.88	
E7080 30 mg/kg + シスプラチン 10 mg/kg	0.65 ± 0.17	p=0.0272 相乗効果

[0074] 表1、2、3は、A549 皮下移植モデルにおける、E7080の単独投与、シスプラチンの単独投与、およびE7080とシスプラチンとの併用投与の抗腫瘍効果を示す。投与開始日をday1とした。



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

[005] [実施例2] 非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデル (in vivo) におけるE7080とカルボプラチンとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549 (大日本住友製薬会社より購入) を  $37^{\circ}\text{C}$  下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80% コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 $1 \times 10^8$  cells/mL 懸濁液を調製し、更にマトリゲルマトリックス (ベクトン・ディキンソンより購入) を加えて  $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.2 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 11 日目より、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (E7080) を 3 または 10 mg/kg の用呈で、1 日 1 回、4 週間経口投与し、カルボプラチンを 100 mg/kg の用呈で、一日目に 1 回尾静脈投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパー (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積}_{TV} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積}_{RTV} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA 解析で統計的有意 ( $p < 0.05$ ) な相互作用が認められた場合、相乗効果ありと判定した。また、相乗効果まで認められなくとも、E7080 と **か**ルボプラチンをそれぞれ単独で投与した時と比べて高い抗腫瘍効果が認められた場合、相加効果ありと判定した。

[006] その結果、E7080 は、**か**ルボプラチンと併用することにより、相加効果または相乗効果が認められ、E7080 または **か**ルボプラチン単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 4, 5 および図 4, 5)。

[007] [表 4]

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way mmOVA
コントロール（無処置）	10.07 $\pm$ 2.22	
E7080 3 mg/kg	2.24 $\pm$ 0.34	
カルボプラチン 100 mg/kg	7.87 $\pm$ 1.05	
E7080 3 mg/kg + カルボプラチン 100 mg/kg	1.59 $\pm$ 0.25	p=0.417 相加効果

[表5]

化合物投与	Day29 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール（無処置）	10.07 $\pm$ 2.12	
E7080 10 mg/kg	1.81 $\pm$ 0.29	
カルボプラチン 100 mg/kg	7.87 $\pm$ 1.05	
E7080 10 mg/kg + カルボプラチン 100mg/kg	0.68 $\pm$ 0.23	p=0.000715 相乗効果

[0078] 表4、5は、A549 皮下移植モデルにおける、E7080の単独投与、カルボプラチンの単独投与、およびE7080とカルボプラチンとの併用投与の抗腫瘍効果を示す。投与開始日をday1とした。

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

[0079] [参考例]

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

(医薬組成物の製造)

(1) 1mg錠

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドメタノールスルホン酸塩の結晶(C)（以下、「結晶(C)」と称する場合がある。なお、結晶(C)は、WO2005/063713の実施例7に記載の方法に従って製造したものである。）24gと無水軽質ケイ酸（ゲル化防止剤、商品名AEROS

IL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキザーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 1236g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビスルPH101、旭化成工業株式会社) 720g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 72gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶(C)を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60°C)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、願粒を得た。この願粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 36gを20Lタンブラーミキザーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質呈100mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライエロー(OPADRY 0F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社)水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質呈105mgのコーティング錠を得た。

[0080] (2) 10mg錠

結晶(C) 60gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL (登録商標) 200、日本アエロジル株式会社) 192gを20Lスーパーミキザーで混合後、さらにD-マンニトール(賦形剤、東和化成工業株式会社) 1200g、結晶セルロース(賦形剤、商品名アビスルPH101、旭化成工業株式会社) 720g、ヒドロキシプロピルセルロース(結合剤、商品名HPC-L、日本曹達株式会社) 72gを加えて混合した。その後、無水エタノールを適量添加し結晶(C)を含有する造粒物を得た。この造粒物を棚式乾燥機(60°C)で乾燥後、パワーミルを用いて整粒し、願粒を得た。この願粒とともに、クロスカルメロースナトリウム(崩壊剤、商品名Ac-Di-Sol、FMC International Inc.) 120g、フマル酸ステアリルナトリウム(滑沢剤、JRS Pharma LP) 36gを20Lタンブラーミキザーに入れて混合後、打錠機で製錠し、1錠あたり総質呈400mgの錠剤を得た。さらに錠剤コーティング機で、コーティング液として10%オパドライエロー(OPADRY 0F42069 YELLOW、日本カラコン株式会社)水溶液を用いて、錠剤にコーティングし、1錠あたり総質呈411mgのコーティング錠を得た。

[0081] (3) 100mg錠

結晶(C) 31.4gと無水軽質ケイ酸(ゲル化防止剤、商品名AEROSIL (登録商標))

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

### 産業上の利用可能吐

[0082] 本発明により、優れた抗腫瘍効果を示す医薬組成物およびキットが提供される。具体的には、本発明により、一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、抗腫瘍性白金錯体とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物および／またはキットが提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

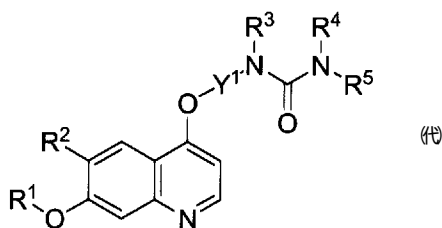
## 請求の範囲

[1] (i) 下記一般式 (Ⅷ) で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、

(Ⅷ) 抗腫瘍性白金錯体とを細み合わせてなる医薬組成物。

一般式 (Ⅷ)

[化 8]



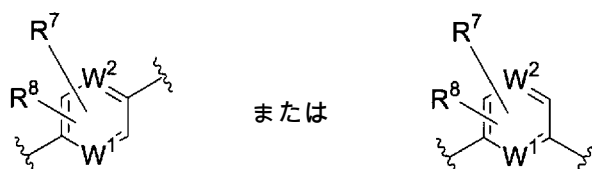
[式 (Ⅷ) 中、 $\text{Y}^1$  は、式  $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$  (式中、 $\text{V}^1$  は、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン某を意味する； $\text{V}^2$  は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式  $-\text{CO}-\text{NR}^6-$  で表される某、式  $-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$  で表される某、式  $-\text{NR}^6-\text{O}-$  で表される某、式  $-\text{NR}^6-\text{CO}-$  で表される某もしくは式  $-\text{N}(\text{m}^2)-$  で表される某を意味する (式中、 $\text{m}^2$  は、水素原子、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル某または置換某を有していてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル某を意味する。))； $\text{V}^3$  は、水素原子、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{6-10}$  アリール某、置換某を有していてもよい  $5 \sim 10$  員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい  $3 \sim 10$  員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。) で表される某を意味する；

$\text{m}^2$  は、シアノ某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ某、カルボキシル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{2-7}$  アルコキシカルボニル某または式  $-\text{CO}-\text{NV}^{11}$  (式中、 $\text{V}^{11}$  は、水素原子、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい  $\text{C}_{6-10}$  アリール

ル某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する；

$Y^1$ は、式

[化9]



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-CONV^{d1}$  $V^{d2}$ (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某を意味する。)で表される某を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。)で表される某を意味する；

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

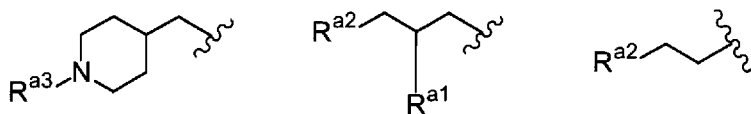
某を意味する;

がは、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。』

- [2]  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル某(ただし、 $\text{甘}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、アミノ某、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [3]  $R^1$ がメチル某または式

[化10]



(式中、 $R^{a3}$ はメチル某を意味する; $R^{a1}$ は水素原子または水酸某を意味する; $R^{a2}$ は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。)のいずれかで表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [4]  $R^1$ がメチル某または2-メトキシエチル某である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [5]  $R^2$ がシアノ某または式-CONV<sup>11</sup>V<sup>a12</sup>(式中、V<sup>11</sup>は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^a$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換基

を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい3～10員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)  
)で表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

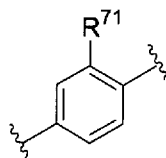
[6]  $R^2$ がシアノ某または式 $-\text{CONHV}^{a10}$ (式中、 $V^{10}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル基、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某または $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。ただし、 $V^{10}$ は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸某および $c_{1-6}$ アルコキシ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい。)で表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

[7]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a17}$ (式中、 $V^{17}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某または $c_{1-6}$ アルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

[8]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{a18}$ (式中、 $V^{a18}$ は、水素原子、メチル某またはメトキシ某を意味する。)で表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

[9]  $Y^*$ が式

[化11]



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される某である、請求項1に記載の医薬組成物。

[10] がおよび $m^2$ が水素原子である、請求項1に記載の医薬組成物。

[11] がが水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某または $c_{6-10}$ アリール某(ただし、 $R^3$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項1に記載の医薬組成物。



[12]  $R^5$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項1に記載の医薬組成物。

[13] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

N6-( (2R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フル

オロフェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

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

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容さ  
れる塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

[14] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、

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

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

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

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

および

N6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ

)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [15] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [16] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

- [17] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキザリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

- [18] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項1に記載の医薬組成物。

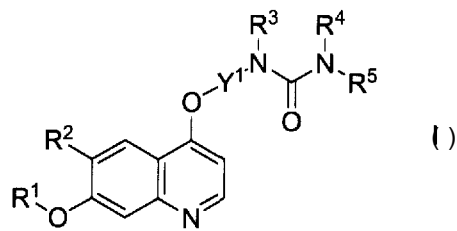
- [19] 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項1～18のいずれか一項に記載の医薬組成物。

- [20] (a) 下記一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と抗腫瘍性白金錯体とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) 下記一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物と、  
を含有するキット。

一般式(Ⅳ)

[化12]



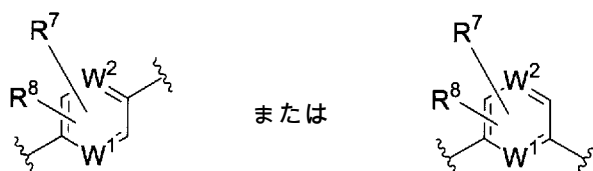
[式(何)中、廿は、式 $-V^1-V^2-V^3$ (式中、 $V^1$ は、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキレン某を意味する; $V^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式 $-\text{CO}-\text{NR}^6-$ で表される某、式 $-\text{S}-\text{NR}^6-$ で表される某、式 $-\text{NR}^6-$ で表される某、式 $-\text{NR}^6-\text{O}-$ で表される某もしくは式 $-\text{N}-\text{O}-$ で表される某を意味する(式中、 $m^2$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-8}$ シクロアルキル某を意味する。); $V^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$m^2$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某、カルボキシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CO}-\text{NV}^{11}-\text{V}^{12}$ (式中、 $V^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^{12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式

某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$  シクロアルコキシ某を意味する。) で表される某を意味する;

$Y^1$  は、式

[化 13]



(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルコキシ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$  アシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル某または式  $-CONV^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル某を意味する。) で表される某を意味する;

$W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。) で表される某を意味する;

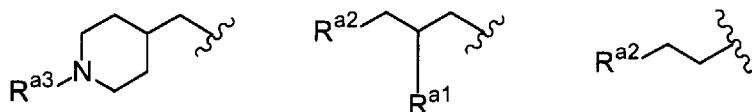
$R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$  アシル某または置換某を有していてもよい $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル某を意味する;

$R^5$  は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$  アリール某、置換某を有していてもよい5 ~10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3 ~10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。]

- [21]  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル某(ただし、 $\text{甘}$ は $C_{1-6}$ アルキル某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、アミノ某、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有してもよい)である、請求項20に記載のキット。

- [22]  $R^1$ がメチル某または式

[化14]



(式中、 $R^{a3}$ はメチル某を意味する、 $R^{a1}$ は水素原子または水酸某を意味する; $R^{\text{戒}}$ は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。)のいずれかで表される某である、請求項20に記載のキット。

- [23]  $R^1$ がメチル某または2-メトキシエチル某である、請求項20に記載のキット。

- [24]  $R^2$ がシアノ某または式-CONV<sup>11</sup>V<sup>11</sup>は(式中、V<sup>11</sup>は、水素原子、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有してもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有してもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^a$ は、水素原子、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有してもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有してもよい5～10員ヘテロアリール某、置換某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項20に記載のキット。

- [25]  $R^2$ がシアノ某または式-CONHV<sup>a1°</sup>(式中、V<sup>1°</sup>は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル某、



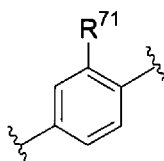
$c_{3-8}$ シクロアルキル某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某または $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。  
ただし、 $V^{a10}$ は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸基および $c_{1-6}$ アルコキシ某からなる  
群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい。)で表される某である、  
請求項20に記載のキット。

[26]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{17}$  (式中、 $V^{17}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某または $c_{1-6}$ アル  
コキシ某を意味する。)で表される某である、請求項20に記載のキット。

[27]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{18}$  (式中、 $V^{18}$ は、水素原子、メチル某またはメトキシ某を意味  
する。)で表される某である、請求項20に記載のキット。

[28]  $Y^*$ が式

[化15]



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される某である、請  
求項20に記載のキット。

[29] がおよび $m^2$ が水素原子である、請求項20に記載のキット。

[30] がが水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某または $c_{6-10}$ アリール某 (ただし、 $R_5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル某からなる群から選ばれる少なく  
とも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項20に記載のキット。

[31]  $R^3$ がメチル某、エチル某またはシクロプロピル某である、請求項20に記載のキット。

[32] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、

$N-(4-(6\text{-シアノ}-7-(2\text{-メトキシエトキシ})-4\text{-キノリル})オキシ-2\text{-フル  
オロフェニル})-N'-(4\text{-フルオロフェニル})ウレア、$   
 $N-(2\text{-クロロ}-4-(6\text{-シアノ}-7-(1\text{-メチル}-4\text{-ピペリジル})メトキシ})-  
4\text{-キノリル})オキシフェニル)-N'\text{-シクロプロピルウレア、}$

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
 N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(C<sub>1</sub>S-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)ア

ミノ)フェノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容さ  
れる塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項20に記載のキット。

[33] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容さ  
れる塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項20に記載のキット。

[34] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキ  
シ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩  
、またはそれらの溶媒和物である、請求項20に記載のキット。

[35] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら

の溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボコル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項20に記載のキット。

[36] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキザリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである、請求項20に記載のキット。

[37] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項20に記載のキット。

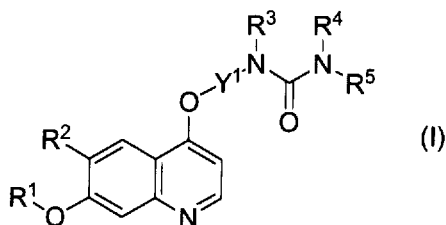
[38] キットが、癌治療用キットである、請求項20〜37のいずれか一項に記載のキット。

[39] (有)一般式(有)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、

(I) 抗腫瘍性白金錯体を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

一般式(有)

[化16]



[式(有)中、 $\text{Y}^1$ は、式 $\text{—V}^1\text{—V}^2\text{—V}^3$ (式中、 $\text{V}^1$ は、置換某を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン某を意味する； $\text{V}^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式 $\text{—CONR}^6\text{—}$ で表される某、式 $\text{—SO}_2\text{NR}^6\text{—}$ で表される某、式 $\text{—NR}^6\text{SO}_2\text{—}$ で表される某、式 $\text{—NR}^6\text{CO—}$ で表される某もしくは式 $\text{—N—}$ で表される某を意味する(式中、 $\text{m}^2$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル某または置換某を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル某を意味する。))； $\text{V}^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有

していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$M^2$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某、カルボキシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CONV}^{11}\text{V}^{12}$ (式中、 $\text{V}^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $\text{V}^{12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化17]



(式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{C}(\text{O})\text{NV}^{11}$

$V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル某を意味する。) で表される某を意味する;

$W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。) で表される某を意味する;

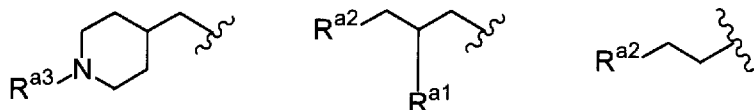
がおよび  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル某または置換某を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル某を意味する;

$R^o$  は、水素原子、置換某を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル某、置換某を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル某、置換某を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル某、置換某を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル某、置換某を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール某、置換某を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。』

[40]  $R^1$  が  $C_{1-6}$  アルキル某 (ただし、 $\text{甘}$  は  $C_{1-6}$  アルキル某を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $C_{1-6}$  アルコキシ某、アミノ某、モノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ某およびジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい) である、請求項 39 に記載のキット。

[41]  $R^1$  がメチル某または式

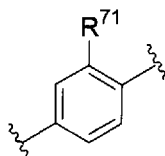
[化 18]



(式中、 $R^{a3}$  はメチル某を意味する;  $R^{a1}$  は水素原子または水酸某を意味する;  $R^{a2}$  は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。) のいずれかで表される某である、請求項 39 に記載のキット。



- [4.2]  $R^1$ がメチル某または $_2$ -メトキシエチル某である、請求項 $_3$ に記載のキット。
- [4.3]  $R^2$ がシアノ某または式 $-\text{CONV}^{11}\text{V}^{11}$ は、(式中、 $\text{V}^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル基、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $_3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $_3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する、 $\text{V}^a$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $_3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $_3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項 $_3$ に記載のキット。
- [4.4]  $m^2$ がシアノ某または式 $-\text{CONHV}^{10}$  (式中、 $\text{V}^{10}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某または $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。ただし、 $\text{V}^{10}$ は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸某および $c_{1-6}$ アルコキシ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい。)で表される某である、請求項 $_3$ に記載のキット。
- [4.5]  $m^2$ が式 $-\text{CONHV}^{17}$  (式中、 $\text{V}^{17}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某または $c_{1-6}$ アルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項 $_3$ に記載のキット。
- [4.6]  $m^2$ が式 $-\text{CONHV}^{18}$  (式中、 $\text{V}^{18}$ は、水素原子、メチル某またはメトキシ某を意味する。)で表される某である、請求項 $_3$ に記載のキット。
- [4.7]  $\text{Y}^\bullet$ が式
- [化19]



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される某である、請求項39に記載のキット。

[48]  $R^3$ および $m^2$ が水素原子である、請求項39に記載のキット。

[49]  $R^5$ が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル某、 $C_{3-8}$ シクロアルキル某または $C_{6-10}$ アリール某(ただし、 $R^5$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項39に記載のキット。

[50]  $R^5$ がメチル某、エチル某またはシクロプロピル某である、請求項39に記載のキット。

[51] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカル

ボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項39に記載のキット。

[52] 一般式(ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項39に記載のキット。

- [53] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項39に記載のキット。

- [54] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項39に記載のキット。

- [55] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキザリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである、請求項39に記載のキット。

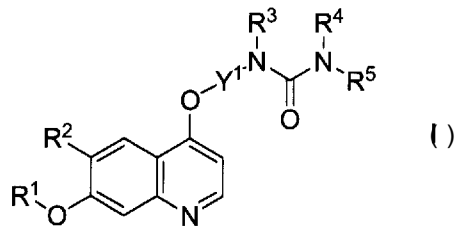
- [56] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項39に記載のキット。

- [57] キットが、癌治療用キットである、請求項39～56のいずれか一項に記載のキット。

- [58] 抗腫瘍性白金錯体と同時または別々に患者に投与されることを特徴とする、一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

一般式(Ⅳ)

[化20]



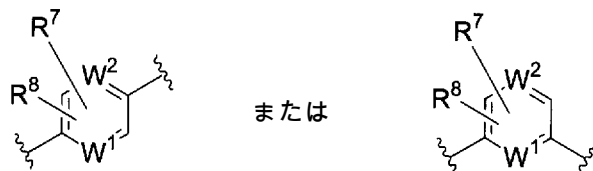
[式(何)中、 $\text{甘泣}$ 、式 $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$ (式中、 $\text{V}^1$ 泣、置換基を有していてもよい $\text{c}_{1-6}$ アルキレン某を意味する; $\text{V}^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、**カ**レボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式 $-\text{CO}\text{NR}^6-$ で表される某、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ で表される某、式 $-\text{NR}^6_{\text{s.o.}_2}$ で表される某、式 $-\text{NR}^6_{\text{c.o.}}$ で表される某もしくは式 $-\text{N}^{\text{ド}}$ で表される某を意味する(式中、 $\text{m}^2$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{c}_{1-8}$ アルキル某または置換基を有していてもよい $\text{c}_{3-8}$ シクロアルキル某を意味する。); $\text{V}^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{c}_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$\text{m}^2$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{1-6}$ アルコキシ某、**カ**レボキシル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CO}\text{NV}^{11}\text{V}^{\text{皿}}$ (式中、 $\text{V}^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{c}_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $\text{V}^{\text{皿}}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $\text{c}_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $\text{c}_{3-8}$ シクロアルキル某、置換基を有していてもよい $\text{c}_{6-10}$ アリール某、置換基を有していてもよい $3 \sim 10$ 員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式

某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化21]



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-CONV^{d1}V^{d2}$ (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某を意味する。)で表される某を意味する;

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。)で表される某を意味する;

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

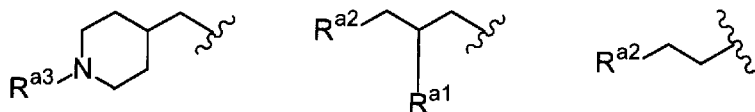
がは、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5 ~10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3 ~10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。]



- [59]  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル某(ただし、 $\text{甘}$ は $C_{1-6}$ アルキル某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $C_{1-6}$ アルコキシ某、アミノ某、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有してもよい)である、請求項58に記載の医薬組成物。

- [60]  $\text{甘}$ がメチル某または式

[化22]



(式中、 $R^{a3}$ はメチル某を意味する、 $R^{a1}$ は水素原子または水酸某を意味する; $R^{\text{戒}}$ は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。)のいずれかで表される某である、請求項58に記載の医薬組成物。

- [61]  $R^1$ がメチル某または2-メトキシエチル某である、請求項58に記載の医薬組成物。

- [62]  $R^2$ がシアノ某または式-CONV<sup>11</sup>V<sup>11</sup>は(式中、V<sup>11</sup>は、水素原子、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有してもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有してもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^a$ は、水素原子、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有してもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有してもよい5～10員ヘテロアリール某、置換某を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項58に記載の医薬組成物。

- [63]  $R^2$ がシアノ某または式-CONHV<sup>a1°</sup>(式中、V<sup>1°</sup>は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル某、

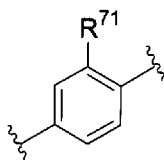
$c_{3-8}$ シクロアルキル某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某または $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。  
ただし、 $V^{a10}$ は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸某および $c_{1-6}$ アルコキシ某からなる  
群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい。)で表される某である、  
請求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.4]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{17}$  (式中、 $V^{17}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某または $c_{1-6}$ アル  
コキシ某を意味する。)で表される某である、請求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.5]  $R^2$ が式 $-\text{CONHV}^{18}$  (式中、 $V^{18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味  
する。)で表される某である、請求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.6]  $Y^*$ が式

[化<sub>23</sub>]



(式中、 $R^{71}$ は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される某である、請  
求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.7]  $g$ および $m^2$ が水素原子である、請求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.8]  $g$ が水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某または $c_{6-10}$ アリール某 (ただし、 $R^3$ は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル某からなる群から選ばれる少なく  
とも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項<sub>58</sub>に記載の医薬組成物。

[6.9]  $g$ がメチル某、エチル基またはシクロプロピル某である、請求項<sub>58</sub>に記載の医薬  
組成物。

[7.0] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、

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

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

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
 N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 N6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-フルオロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
 4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(C<sub>1</sub>S-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)ア

ミノ)フェノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容さ  
れる塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項58に記載の医薬組成物。

[71] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容さ  
れる塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項58に記載の医薬組成物。

[72] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキ  
シ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩  
、またはそれらの溶媒和物である、請求項58に記載の医薬組成物。

[73] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら

の溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンサルホン酸塩である、請求項58に記載の医薬組成物。

[74] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキザリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである、請求項58に記載の医薬組成物。

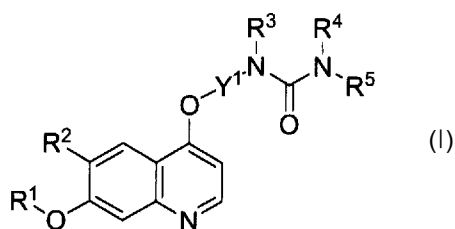
[75] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項58に記載の医薬組成物。

[76] 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項58～75のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[77] (i) 一般式(Ⅱ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、(ii) 抗腫瘍性白金錯体とを患者に同時または別々に有効呈投与することを特徴とする癌の治療方法。

一般式(Ⅱ)

[化24]



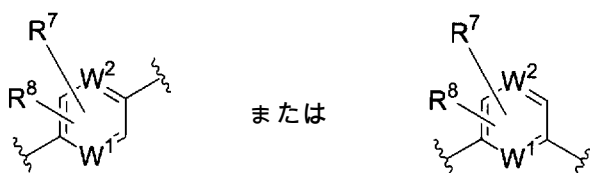
[式(Ⅱ)中、 $\text{Y}^1$ は、式 $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$ (式中、 $\text{V}^1$ は、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $\text{V}^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-\text{CONR}^6-$ で表される基、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ で表される基もしくは式 $-\text{N}^m-$ で表される基を意味する(式中、 $m$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))；

$V^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$m^2$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、カレボキシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{11}V^{12}$ (式中、 $V^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^{12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化25]



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有し



ていてもよい $c_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CO}_{\text{NV}^1}^{\text{d}2}$   $\text{V}^{\text{d}2}$  (式中、 $\text{V}^{\text{d}1}$  および  $\text{V}^{\text{d}2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某を意味する。) で表される某を意味する;

$w^1$  および  $w^2$  は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。) で表される某を意味する;

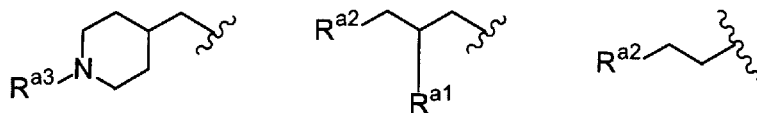
が および  $\text{R}_4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某または置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某を意味する;

が は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員テロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。』

[78]  $\text{R}^1$  が  $c_{1-6}$ アルキル某 (ただし、 $\text{R}^1$  は  $c_{1-6}$ アルキル某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某、アミノ某、モノ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ某 および ジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノ某 からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい) である、請求項77に記載の癌の治療方法。

[79]  $\text{R}^1$  がメチル某または式

[化26]



(式中、 $\text{R}^{\text{a}3}$  はメチル某を意味する;  $\text{R}^{\text{a}1}$  は水素原子または水酸某を意味する;  $\text{R}^{\text{a}2}$  は、メトキシ某、エトキシ某、1-ピロリジニル某、1-ピペリジニル某、4-モルホリニル某

、ジメチルアミノ某またはジエチルアミノ某を意味する。)のいずれかで表される某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

[<sub>80</sub>] 甘がメチル某または<sub>2</sub>-メトキシエチル某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

[<sub>81</sub>]  $R^2$ がシアノ某または式 $-\text{CONV}^{11}\text{V}^{11}$ は(式中、 $\text{V}^{11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル基、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい<sub>3-10</sub>員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい<sub>3-10</sub>員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $\text{V}^a$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい<sub>3-10</sub>員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい<sub>3-10</sub>員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

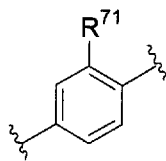
[<sub>82</sub>]  $m^2$ がシアノ某または式 $-\text{c.o.NHV}^{10}$ (式中、 $\text{V}^{10}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某、 $c_{3-8}$ シクロアルキル某、 $c_{1-6}$ アルコキシ某または $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。ただし、 $\text{V}^{10}$ は、ハロゲン原子、シアノ某、水酸某および $c_{1-6}$ アルコキシ某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい。)で表される某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

[<sub>83</sub>]  $m^2$ が式 $-\text{CONHV}^{17}$ (式中、 $\text{V}^{17}$ は、水素原子、 $c_{1-6}$ アルキル某または $c_{1-6}$ アルコキシ某を意味する。)で表される某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

[<sub>84</sub>]  $m^2$ が式 $-\text{CONHV}^{18}$ (式中、 $\text{V}^{18}$ は、水素原子、メチル某またはメトキシ某を意味する。)で表される某である、請求項<sub>77</sub>に記載の癌の治療方法。

[<sub>85</sub>]  $\text{Y}^\bullet$ が式

[化<sub>27</sub>]



(式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される某である、請求項77に記載の癌の治療方法。

- [86] がおよび $m^2$ が水素原子である、請求項77に記載の癌の治療方法。
- [87] がが水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル某、 $C_{3-8}$  シクロアルキル某または $C_{6-10}$  アリール某(ただし、 $R^5$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル某からなる群から選ばれる少なくとも一つの置換某を有していてもよい)である、請求項77に記載の癌の治療方法。
- [88] ががメチル某、エチル基またはシクロプロピル某である、請求項77に記載の癌の治療方法。
- [89] 一般式(尙)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、
- N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
- N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、
- N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
- N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、
- 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、
- 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、
- N6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)

アミノ)フェノキシ)ー7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2-フルオロ-4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)

フェニル) -N' -シクロプロピルウレア、

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

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

N6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

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

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

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

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

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項77に記載の癌の治療方法。

[90] 一般式(Ⅷ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら

の溶媒和物が、

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

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

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

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

および

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

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項77に記載の癌の治療方法。

[91] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項77に記載の癌の治療方法。

[92] 一般式(Ⅳ)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項77に記載の癌の治療方法。

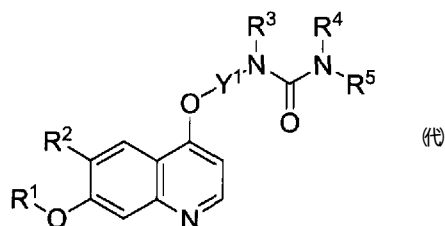
[93] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、オルマプラチン、ロボプラチン、セブリプラチン、オキザリプラチン、ミボプラチンまたはスピロプラチンである、請求項77に記載の癌の治療方法。

[94] 抗腫瘍性白金錯体が、シスプラチンまたはカルボプラチンである、請求項77に記載の癌の治療方法。

[95] 抗腫瘍性白金錯体と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための一般式(Ⅷ)で表される化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

一般式(Ⅷ)

[化28]



[式(Ⅷ)中、 $\text{Y}^1$ は、式 $-\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$ (式中、 $\text{V}^1$ は、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $\text{V}^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-\text{CONR}^6$ —で表される基、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^6$ —で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{SO}_2$ —で表される基、式 $-\text{NR}^6\text{CO}$ —で表される基もしくは式 $-\text{N}(\text{D})$ —で表される基を意味する(式中、 $\text{m}^2$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-10}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。))； $\text{V}^3$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

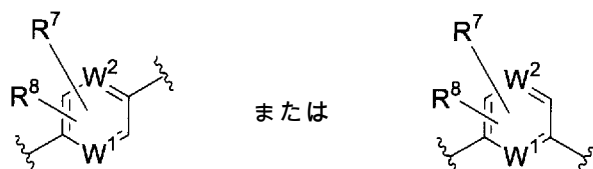
$\text{m}^2$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-\text{CONV}^{11}\text{V}^{12}$ (式中、 $\text{V}^{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール基または置換基を有してい



てもよい3 ～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^{a12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5 ～10員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい3 ～10員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化29]



(式中、 $R^7$ および $g$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-CONV^{d1}$  $V^{d2}$ (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某を意味する。)で表される某を意味する;

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。)で表される某を意味する;

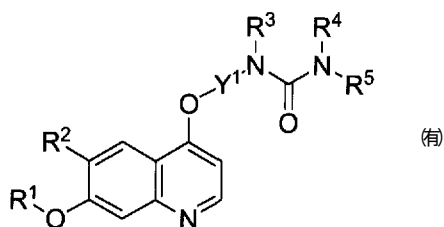
$g$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル某または置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某を意味する;

$R^o$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。』

[96] 抗腫瘍性白金錯体と細み合わせてなる医薬組成物のための一般式(尙)で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

一般式(尙)

[化30]



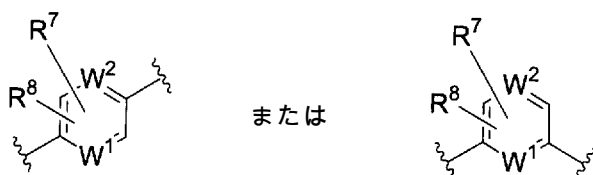
[式(尙)中、 $\text{--}V^1\text{--}V^2\text{--}V^3$ (式中、 $V^1$ は、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン某を意味する; $V^2$ は、単結合または酸素原子、硫黄原子、カルボニル某、スルフィニル某、スルホニル某、式 $\text{--CONR}^6\text{--}$ で表される某、式 $\text{--SO}_2\text{NR}^6\text{--}$ で表される某、式 $\text{--NR}^6\text{SO}_2\text{--}$ で表される某、式 $\text{--NR}^6\text{CO--}$ で表される某もしくは式 $\text{--N--}$ で表される某を意味する(式中、 $m^2$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某を意味する。)); $V^3$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。)で表される某を意味する;

$\text{--}Z\text{--}$ は、シアノ某、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシ基、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $\text{--CONV}^{a11}\text{V}^{a12}$ (式

中、 $V^{a11}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某を意味する; $V^{a12}$ は、水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $c_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{6-10}$ アリール某、置換某を有していてもよい $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール某、置換某を有していてもよい $3 \sim 10$ 員非芳香族ヘテロ環式某、水酸某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某または置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルコキシ某を意味する。)で表される某を意味する;

$Y^1$ は、式

[化31]



(式中、 $R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ某、ニトロ某、アミノ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $c_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルコキシ某、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキルチオ某、ホルミル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アシル某、置換某を有していてもよい $c_{2-7}$ アルコキシカルボニル某または式 $-\text{CO}_{NV^{d1}}$  $V^{d2}$ (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキル某を意味する。)で表される某を意味する;

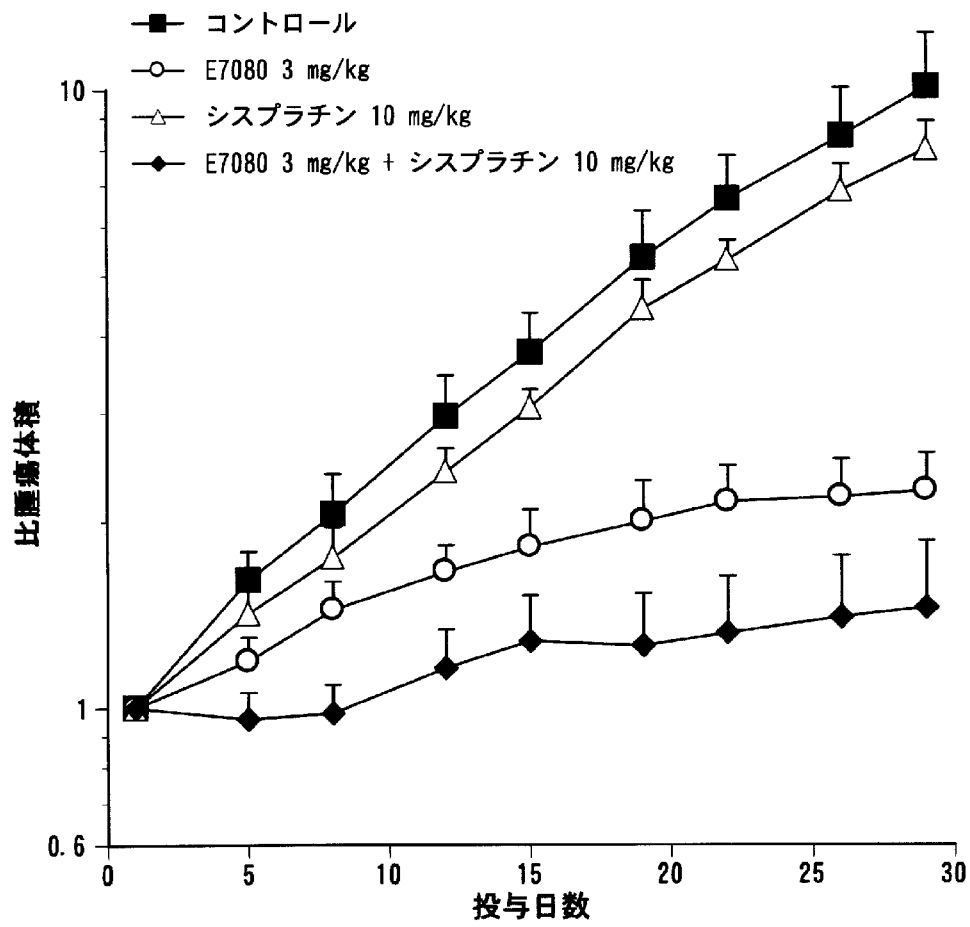
$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換某を有していてもよい炭素原子または空素原子を意味する。)で表される某を意味する;

$R^9$ および $R^4$ は、それぞれ独立して水素原子、置換某を有していてもよい $c_{1-6}$ アルキ

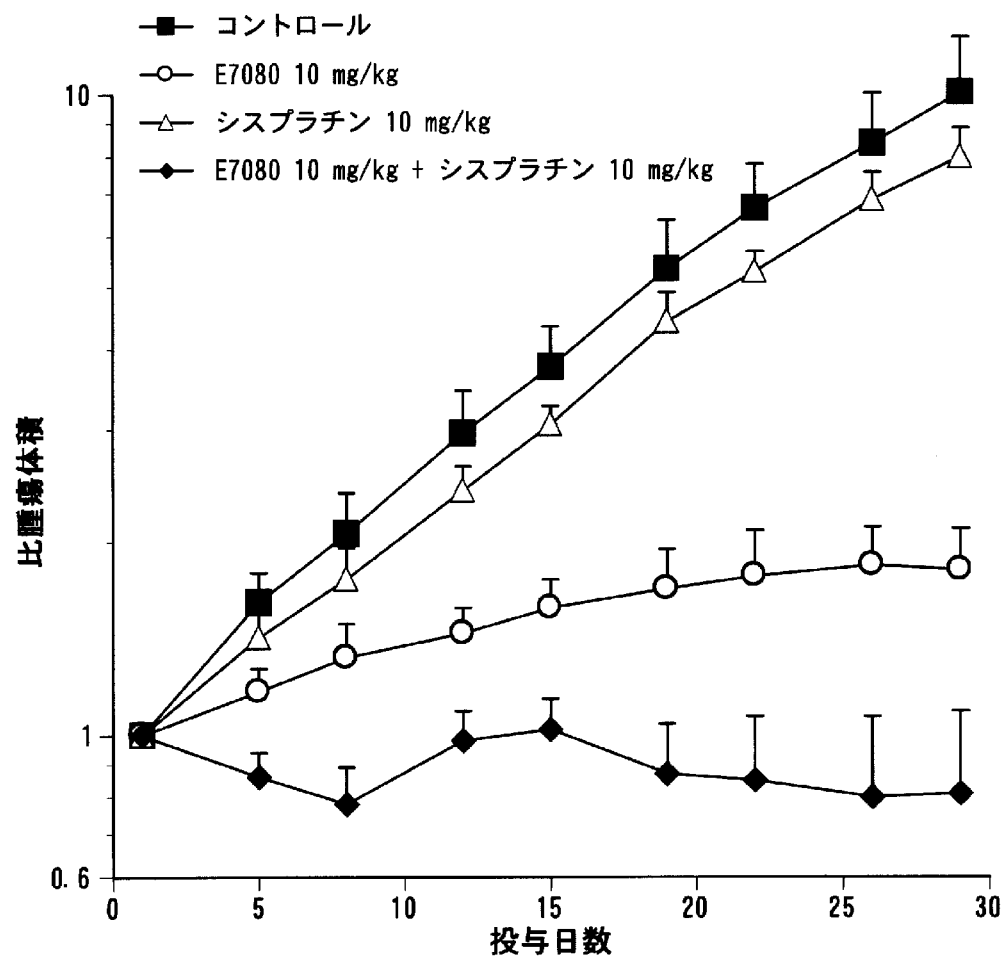
ル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル某または置換某を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル某を意味する；

がは、水素原子、置換某を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル某、置換某を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル某、置換某を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換某を有していてもよい5～10員ヘテロアリール某または置換某を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式某を意味する。」

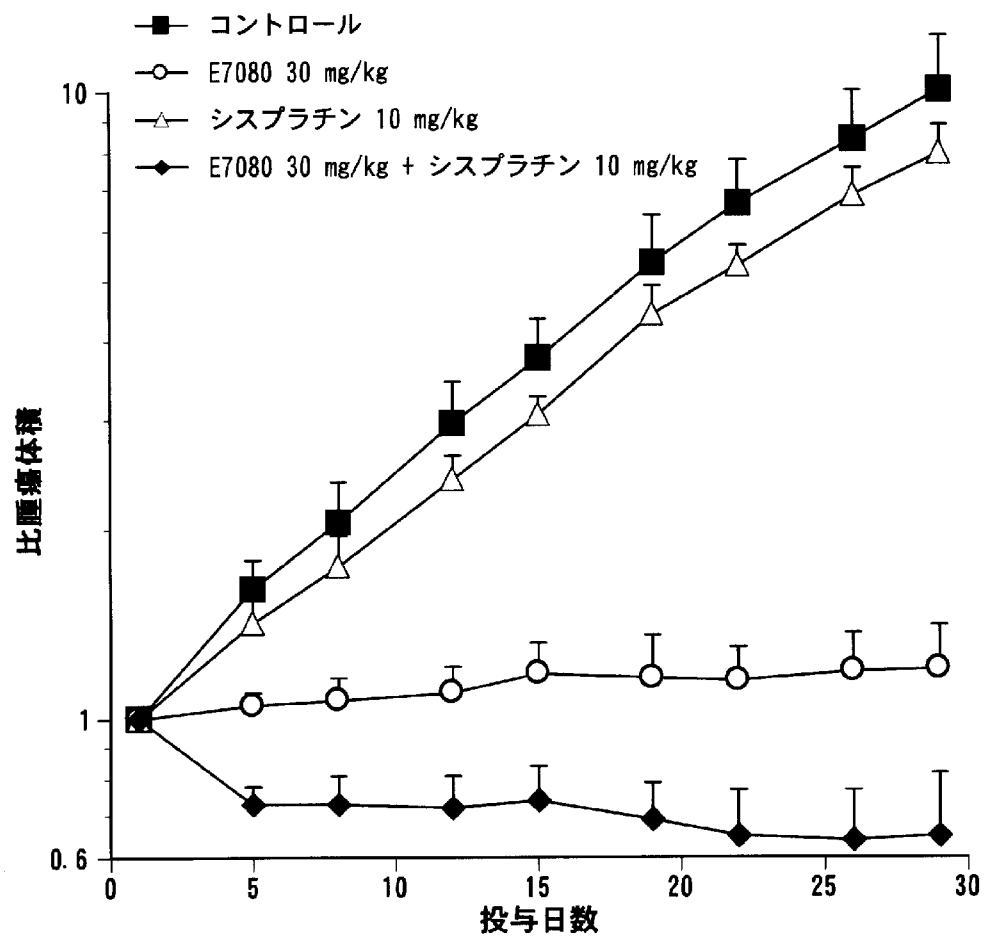
[図1]



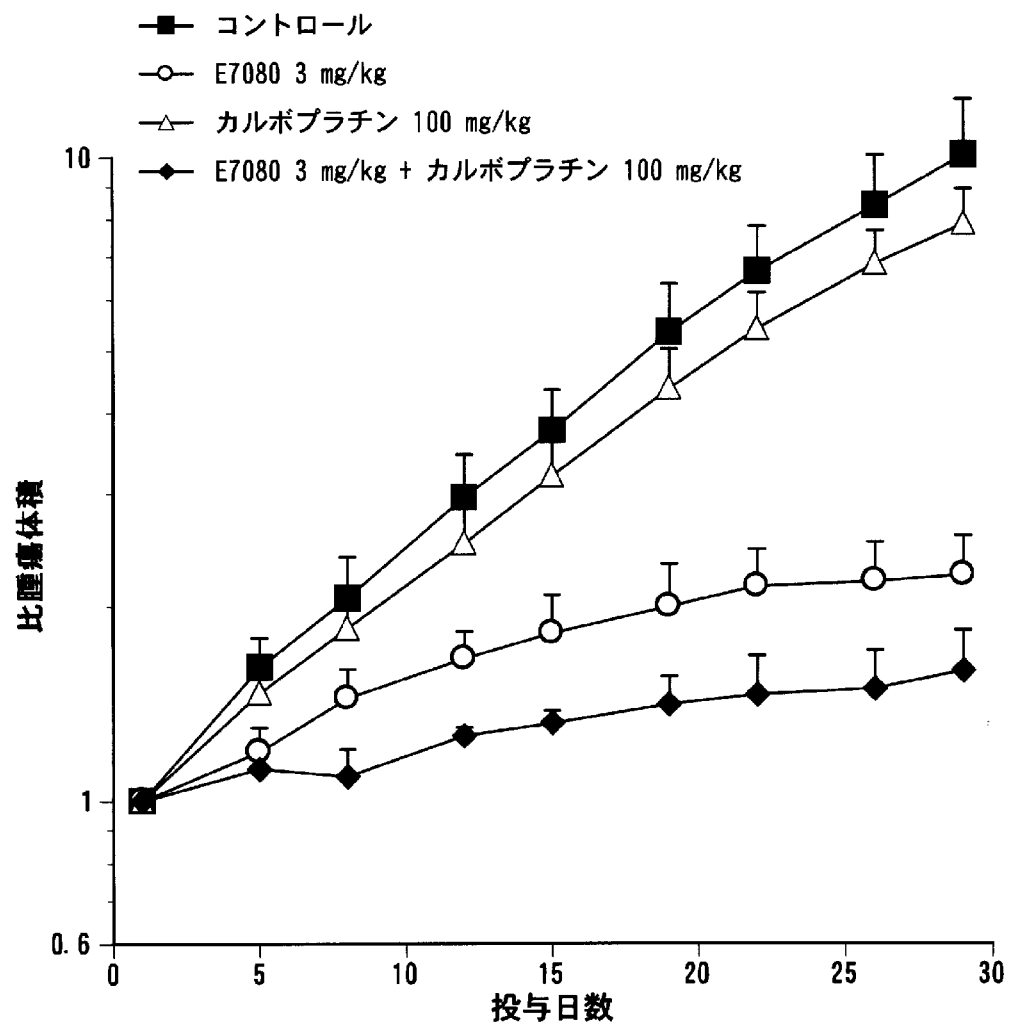
[図2]



[図3]

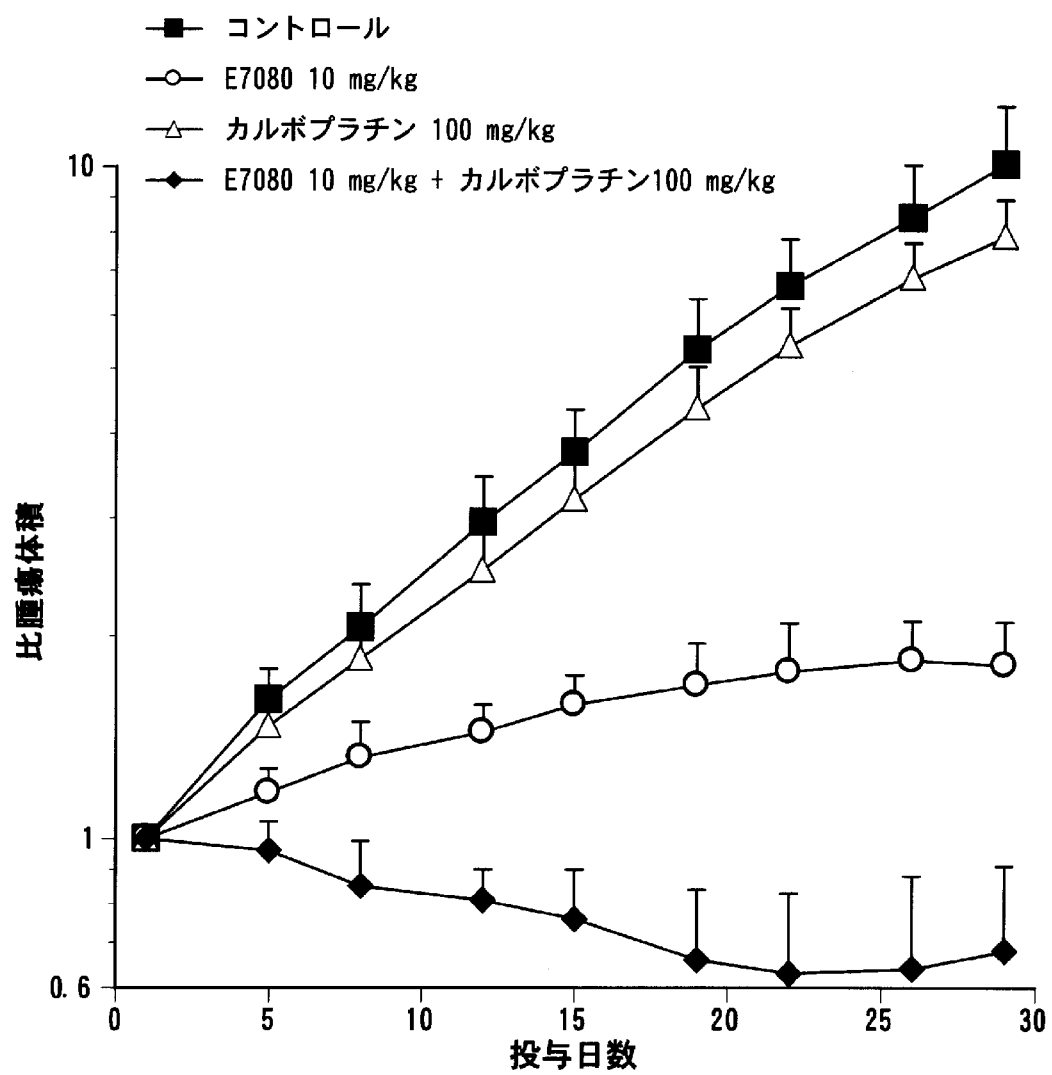


[図4]





[図5]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/070321

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D215/48 (2006.01)i, A61K31/282 (2006.01)i, A61K31/47 (2006.01)i,  
A61P35/00 (2006.01)i

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)

C07D215/48, A61K31/282, A61K31/47, A61P35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo	Shinan	Koho	1922-1996	Jitsuyo	Shinan	Toroku	Koho	1996-2009	
Kokai	Jitsuyo	Shinan	Koho	1971-2009	Toroku	Jitsuyo	Shinan	Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2005/063713 A1 (EISAI CO., LTD.), 14 July, 2005 (14.07.05), Full text; particularly, Claims; preparation examples; example 5 & EP 1698623 A1 & US 2007/078159 A1	58-76, 96 1-57, 95
X Y	WO 2002/032872 A1 (EISAI CO., LTD.), 25 April, 2002 (25.04.02), Full text; particularly, Claims; example 368 & US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & JP 2005-272474 A & JP 3712393 B2 & US 2006/160832 A1 & US 2006/247259 A1 & EP 1415987 B1 & EP 1777218 A1 & US 7253286 B2 & EP 1506962 B1	58-76, 96 1-57, 95



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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  
07 January, 2009 (07.01.09)

Date of mailing of the international search report  
20 January, 2009 (20.01.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/070321

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 11-322596 A (SHIONOGI CO., LTD.), 24 November, 1999 (24.11.99), Par. No. [0002] (Family: none)	1 - 57, 95
Y	WO 2002/036117 A1 (EISAI CO., LTD.), 10 May, 2002 (10.05.02), Example 5 & EP 1331005 A1 & US 2003/215523 A1 & US 2004/002505 A1 & US 2004/224972 A1 & EP 1331005 B1	1 - 57, 95
Y	WO 2006/090931 A1 (EISAI CO. LTD.), 31 August, 2006 (31.08.06), Examples 1 to 3 & EP 1859797 A1	1 - 57, 95

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

1. ☒ Claims Nos.: 77 - 94  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 77 to 94 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## &lt;Subject of search&gt;

Claims 1, 20, 39, 58, 95 and 96 describe "an anti-tumor platinum complex". However, it is considered that those which are supported by the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the meaning within PCT Article 5 are limited to an extremely small part of the compounds included within the scope of the complex.

Further, even though the common technical knowledge at the time of filing the present application is taken into the consideration, it is impossible to specify the scope of the compound having the property "an anti-tumor platinum complex". Therefore, claims 1-16, 19-35, 38-54, 57-73, 76, 95 and 96 do not comply with the requirement of clearness in the meaning within PCT Article 6.

Such being the case, the search was made on the combination of the compound specified in claims 17, 18 and others with a compound represented by the general formula (I).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C)) IntCl C07D215/48 (2006. 01) i, A61K31/282(2006. 01) i, A61K31/47 (2006. 01) l, A61P35/00 (2006. 01) i			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C)) IntCl C07D215/48, A61K31/282, A61K31/47, A61P35/00			
最小限資料以外資料で調査を行った分野に含まれるもの <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案公報</div> <div>1922-1996年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国公開実用新案公報</div> <div>1971-2009年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国実用新案登録公報</div> <div>1996-2009年</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>日本国登録実用新案公報</div> <div>1994-2009年</div> </div>			
国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に利用した用語)			
C. 関連する認められる文献			
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示		関連する 請求の範囲の番号
X	wo 2005/063713 AI (EISAI CO. LTD.) 2005. 07. 14, 全文、特に、特許請求の範囲及び製造例並びに実施例 5	58-76, 96	
Y	& EP 1698623 AI & US 2007/078159 AI	1-57, 95	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>旺 C 欄の続きにも文献が列挙されている。</div> <div>汀 パテントファミリーに関する別紙を参照。</div> </div>			
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> 引用文献のカテゴリー  「IA」 特に関連のある文献でなく、一般的技術水準を示すもの  「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  「IO」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  rpj 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </div> <div> の日の後に公表された文献  「IT」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  I&amp;J 同一パテントファミリー文献 </div> </div>			
国際調査を完了した日 07. 01. 2009		国際調査報告の発送日 20. 01. 2009	
国際調査機関の名称及びひいては 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 島居 福代 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>4P</div> <div>3436</div> </div>

C (続き) 関連すると認められる文献		
用文献の テコリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2002/032872 A1 (EISAI CO. LTD. ) 2002. 04. 25, 全文、特に、特許請求の範囲及び実施例 368	58-76, 96
Y	& US 2004/053908 A1 & EP 1415987 A1 & EP 1506962 A2 & JP 2005-272474 A & JP 3712393 B2 & US 2006/160832 A1 & US 2006/247259 A1 & EP 1415987 B1 & EP 1777218 A1 & US 7253286 B2 & EP 1506962 B1	1-57, 95
Y	JP 11-322596 A (SHIONOGI CO. LTD. ) 1999.11.24, [ O O O 2 ] (77 ミリなし)	1-57, 95
Y	WO 2002/036117 A1 (EISAI CO. LTD. ) 2002.05.10, 実施例 5 & EP 1331005 A1 & US 2003/215523 A1 & US 2004/002505 A1 & US 2004/224972 A1 & EP 1331005 B1	1-57, 95
Y	WO 2006/090931 A1 (EISAI CO. LTD. ) 2006.08.31, 実施例 1-3 & EP 1859797 A1	1-57, 95

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。  
追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。  
追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。



## &lt; 調査の範囲についてノ

請求の範囲 1、20、39、58、95、96 には、「抗腫瘍性白金錯体 J」と記載されているが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、上記化合物のうちのごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

また、「抗腫瘍性白金錯体 j」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1 - 16、19 - 35、38 - 54、57 - 73、76、95、96 は、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

したがって、調査は、請求の範囲 17、18 等において特定される化合物  $t$  一般式 (D) で表される化合物の組合せについて行った。