

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-513731

(P2014-513731A)

(43) 公表日 平成26年6月5日(2014.6.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 405/12	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	4C071
A61P 15/00 (2006.01)	A61P 15/00	4C086
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 1/04	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁) 最終頁に続く

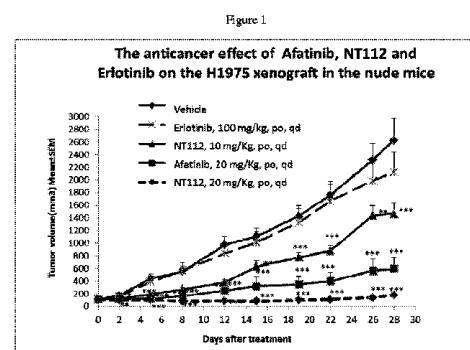
(21) 出願番号	特願2014-511560 (P2014-511560)	(71) 出願人	511314832 ニューゲン セラピューティクス, イン コーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 25, メンロー パーク, エジソン ウェイ 3475, スイート アール
(86) (22) 出願日	平成24年5月17日 (2012.5.17)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月12日 (2013.12.12)	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/038458	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(87) 國際公開番号	W02012/158979	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 國際公開日	平成24年11月22日 (2012.11.22)		
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2011/074165		
(32) 優先日	平成23年5月17日 (2011.5.17)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】キナゾリン-7-エーテル化合物および使用方法

(57) 【要約】

本発明は、レセプタープロテインチロシンキナーゼ (RTK) のインヒビターである、キナゾリン-7-エーテル誘導体（特に、4-アニリニル-6-ブテンアミド-キナゾリン-7-エーテル誘導体）を提供する。上記化合物は、過剰増殖性障害（例えば、癌）のような、RTK活性が関わる疾患および障害の処置において有用である。上記キナゾリン誘導体の調製法および単独もしくは薬物組み合わせにおける治療剤としての使用法もまた、提供される。

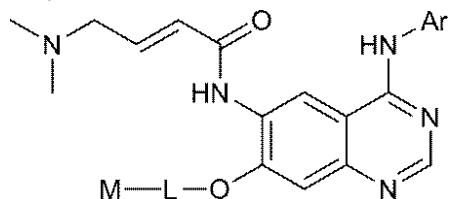


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化28】



(I)

10

またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであって、ここで：

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される0~4個の置換基で必要に応じて置換された、単環式アリールもしくは単環式ヘテロアリールであり；

mおよびnは、独立して0もしくは1であり；

各Ar¹、Ar²およびAr³は、独立して、単環式アリールまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで各アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルキニル、C₂-C₃アルケニルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より独立して選択される0~3個の置換基で必要に応じて選択され；

Lは、結合もしくはCH₂であり；そして

Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より独立して選択される1個以上の置換基で必要に応じて置換された、6~10員の二環式複素環である、

化合物。

【請求項2】

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される0~4個の置換基で必要に応じて置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される1~3個の置換基で置換されたフェニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

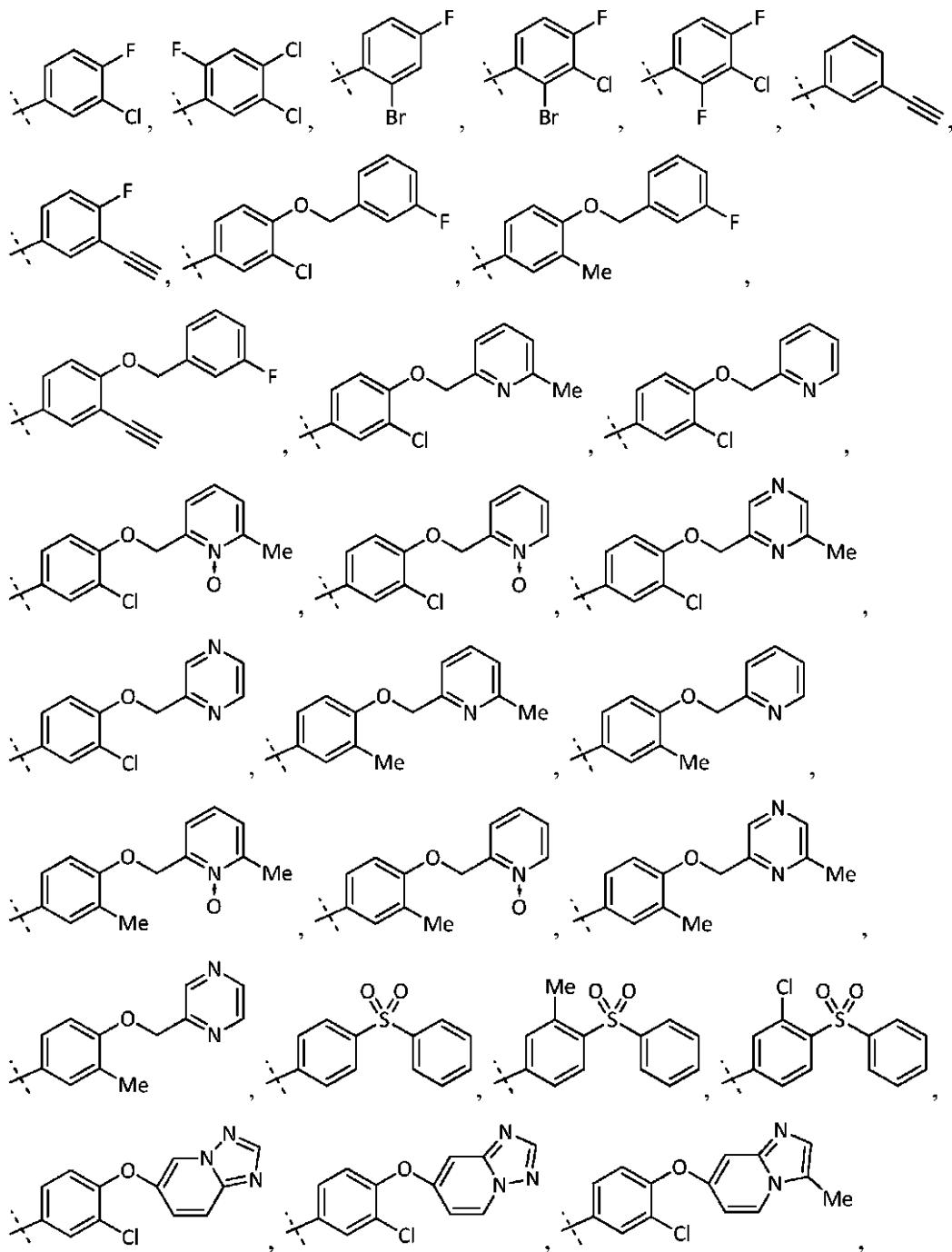
Arは、以下：

20

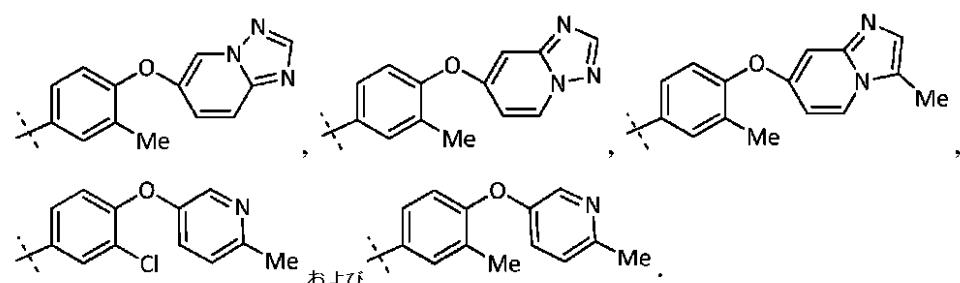
30

40

【化 2 9】



【化 3 0】



からなる群より選択される置換されたフェニルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

A_rは、3-クロロ-4-フルオロフェニルである、請求項3に記載の化合物。

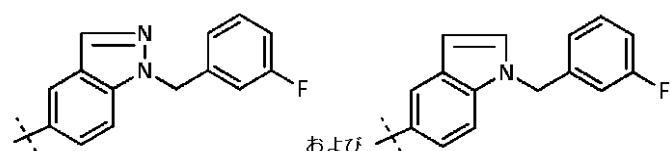
【請求項6】

A_rは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nA_r¹；-(CH₂)_mA_r²および-S(O)₂A_r³からなる群より独立して選択される0~4個の置換基で必要に応じて置換された单環式ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

A_rは、以下：

【化31】



10

からなる群より選択される置換されたヘテロアリールである、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

Lは結合である、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

LはCH₂である、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

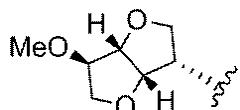
20

Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシリルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より選択される1個以上の置換基で置換された、6~10員の二環式複素環である、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

Mは、

【化32】



30

である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含む置換されていない6~10員の二環式複素環である、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

Mは、O、NおよびSから選択される1個の環ヘテロ原子を含む6~10員の二環式複素環である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

前記1個の環ヘテロ原子は酸素である、請求項13に記載の化合物。

40

【請求項15】

Mは、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルもしくは3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルである、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Mは、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルである、請求項13に記載の化合物。

【請求項17】

前記化合物は、以下：

(E)-N-(7-((3R,3aS,6S,6aS)-ヘキサヒドロ-3-メトキシフロ[3,2-b]フラン-6-イルオキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル

50

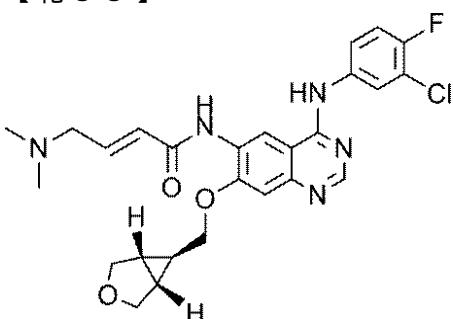
アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、
 (E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、
 (E)-N-(7-(((1R,5S,6r)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、
 (E)-N-(7-(((1R,5S,6s)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、
 (E)-N-(7-(((1S,5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、
 (E)-N-(7-(((1R,5R)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド、および
 (E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド；

からなる群より選択される、請求項1に記載の化合物、またはこれらの塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項18】

前記化合物は、式：

【化33】



の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグ。

【請求項19】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはこれらの塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグ；ならびに薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項20】

レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患を処置が必要な個体において処置する方法であって、該方法は、該個体に、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはこれらの塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量を投与する工程を包含する、方法。

【請求項21】

前記レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患は、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、乳頭状癌、前立腺癌、リンパ腫、結腸脾臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、中枢神経系癌、骨原性肉腫、腎臓癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫および白血病からなる群より選択される癌である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

10

20

30

40

50

前記癌は、乳癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌、中枢神経系癌、または頭頸部扁平上皮癌である、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

前記癌は、エルロチニブ耐性癌である、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

前記エルロチニブ耐性癌は、エルロチニブ耐性非小細胞肺癌である、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患の処置のための医薬に製造における、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはこれらの塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグの使用。10

【請求項26】

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、またはこれらの塩、溶媒和物もしくは生理学的に機能的な誘導体を含む、キット。

【請求項27】

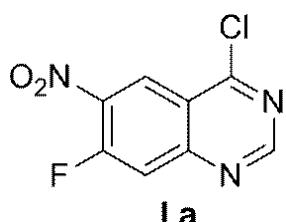
レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患の処置における使用のための説明書をさらに含む、請求項26に記載のキット。

【請求項28】

請求項1に記載の化合物を作製する方法であって、該方法は、20

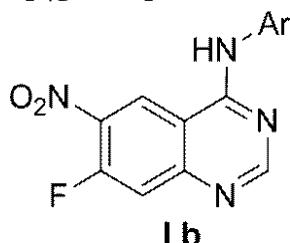
工程1：式(Ia)の化合物：

【化34】



と、式Ar-NH₂の化合物とを反応させて、式(Ib)の化合物：

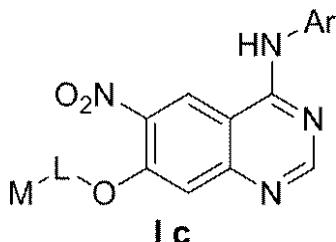
【化35】



を得る工程；

工程2：式M-L-OHのアルコールを強塩基で処理し、次いで、該式(Ib)の化合物を添加して、式(Ic)の化合物：40

【化36】



10

20

30

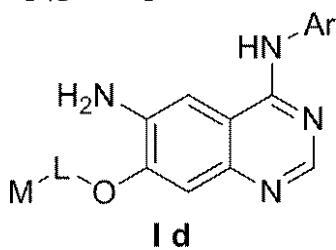
40

50

を得る工程；

工程 3：該式（I c）の化合物を還元して、式（I d）の化合物：

【化 3 7】

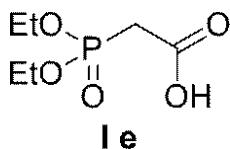


10

を生成する工程；

工程 4：該式（I d）の化合物と式（I e）の酸：

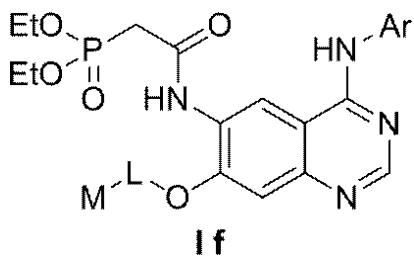
【化 3 8】



20

とを、カップリング試薬を使用してカップリングして、式（I f）のアミド：

【化 3 9】



30

を形成する工程；ならびに

工程 5：式（I）の化合物を、式（I f）の化合物と 2 - ジメチルアミノアセトアルデヒドとのウィティッヒ反応によって生成する工程

を包含する、方法。

【請求項 2 9】

前記工程 2 における前記強塩基は、水素化ナトリウムである、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記工程 3 における還元は、P t - C 触媒水素化であるか、または鉄粉 - 酸触媒による、請求項 2 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（関連出願への相互参照）

本出願は、2011年5月17日に出願された国際出願番号 PCT/CN2011/074165に対する優先権を主張し、この出願の開示はその全体が本明細書において参照として援用される。

【0 0 0 2】

（発明の分野）

本発明は、薬学分野に関し、特に、4 - アニリニル - 6 - ブテンアミドイル - 7 - アルコキシ - キナゾリン誘導体の調製およびこれら誘導体を含む薬学的組成物、ならびに治療剤としての、特に、pan - ErbB ファミリーキナーゼのインヒビターとしてのそれら

40

50

の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

細胞シグナル伝達は、基本的機構である。シグナル伝達の間に、細胞外刺激は、細胞内に伝えられて、細胞増殖、分化、アポトーシスおよび細胞移動を含む種々の細胞プロセスを調節する。多くのシグナル伝達は、プロテインチロシンキナーゼ(PTK)膜貫通型レセプタープロテインチロシンキナーゼ(RTK)に結合する増殖因子によって媒介される。

【0004】

RTKが、不適切にもしくは構成的に活性化されると、異常なRTK活性(例えば、過剰発現もしくは変異によって引き起こされるもの)は、制御されない細胞増殖もしくは分化を生じ、疾患をもたらす。RTKの異常な活性によって引き起こされる既知の疾患としては、乾癬、関節リウマチ、多くのタイプの癌、血管新生、アテローム硬化症などが挙げられる。RTKは、多くのファミリーを構成し、それらのうちの1つは、EGFr(ErbB1とも称される)、HER2(ErbB2)、HER3(ErbB3)およびHER4(ErbB4)から構成されるErbBファミリーである。これらRTKは、リガンド結合のための細胞外グリコシリ化ドメイン(extracellular glycosylated domain)、膜貫通型ドメイン、およびタンパク質のチロシンをリン酸化する能力がある細胞内細胞質触媒ドメイン(cyttoplasmic catalytic domain)を含む。HER3は、タンパク質のチロシンをリン酸化する能力がある細胞内細胞質触媒ドメインを有しない。上記RTK触媒活性は、レセプター過剰発現もしくはリガンド媒介性ダイマー化のいずれかによって活性化され得る。上記ErbBファミリーRTKは、ホモダイマーもしくはヘテロダイマーを形成し得る。ホモダイマー化の例は、EGFファミリーリガンド(EGF、トランスフォーミング増殖因子、ベタセルリン(betacellulin)、エピレグリンなどが挙げられる)と結合するEGFrからきている。EGFファミリーRTKの間のヘテロダイマー化は、ヘレグリン(ニューレグリン(neuregulin)ともいわれる)結合によって促進され得る。HER3がレセプターキナーゼ活性を有しないとしても、そのHER2もしくはHER4とのヘテロダイマー化は、レセプターキナーゼダイマー化およびチロシンリン酸化触媒活性を大いに増強し得る。EGFrの過剰発現は、増殖性疾患(例えば、NSCLC、膀胱癌、頭頸部癌、脳の癌および他の癌)と関連していたが、HER2過剰増殖は、乳癌、卵巣癌、子宮癌、胃癌、および膵臓癌などと関連していた。従って、ErbBファミリーRTKの阻害は、特徴的な、異常なerbBファミリーRTK活性と関連する疾患の処置を提供し得る。多くの刊行物は、erbBファミリーRTKの生物学的活性、および種々の疾患とのそれらの関係を考察した(例えば、以下の論文および特許:非特許文献1;非特許文献2;非特許文献3;非特許文献4;特許文献1、特許文献2、特許文献3など)。

【0005】

多くの特許は、RTKインヒビターもしくはキナゾリン誘導体関連技術を明らかにしてきた。例えば:WO9630347(中国特許出願CN96102992.7)は、過剰増殖性疾患の処置のためのいくつかの4-アニリニルキナゾリン誘導体を明らかにした。WO9738973(中国特許出願CN97194458)およびWO2009/140863(中国特許出願CN2009000557)は、不可逆的チロシンキナーゼインヒビターの調製および薬学的適用を開示した。WO0006555(中国出願CN99808949)は、特定のキナゾリン誘導体がRTK活性を阻害することを開示した。WO9935146(中国出願CN99803887)は、RTKキナーゼインヒビター程度に活性なキナゾリンを含む一連の縮合ヘタリール(hetaryl)芳香族化合物を開示した。さらに、中国特許出願(例えば、CN01817895、CN93103556、CN98807303、CN96193526、CN01812051、CN99803887、CN0410089867、CN03811739);米国特許(US55218

10

20

30

40

50

84、U.S. 6,894,051、U.S. 6,958,335、U.S. 5,457,105、U.S. 5,6165
 82、U.S. 5,770,599、U.S. 5,747,498、U.S. 6,900,221、U.S. 6,391,8
 74、U.S. 6,713,485、U.S. 6,727,256、U.S. 6,828,320、U.S. 7,157,4
 66)は全て、種々のタイプのキナゾリン誘導体が、多くのタイプのRTKの活性を阻害し得ることを開示した。いくつかのキナゾリンベースのキナーゼインヒビターは、癌の処置のために米国、欧州および多くの他の国々において承認されてきた(例えば、ゲフィチニブ(商品名イレッサ)、エルロチニブ(商品名タルセバ)、ラパチニブ(商品名タイケルブ)など)。癌の生物学的機構、診断および処置の研究において改善が続けられ、増殖性疾患(特に、癌)の処置は、より正確で、標的化され個人化されたものとなっている。従って、増殖性疾患および癌に対する非常に効果的でかつ非常に標的化された薬物を開発することは、臨床適用にとってなお差し迫った必要性がある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2002/66445号

【特許文献2】国際公開第1999/09016号

【特許文献3】米国特許第6,627,634号明細書

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Reid, A., et al. Eur. J. Cancer, 2007, 43, 481

20

【非特許文献2】Doebelle, R.C., et al. Lung Cancer, 2010, 69, 1-12

【非特許文献3】Ocana, A.; Amir, E. Cancer Treat. Rev. 2009, 35, 685-91

【非特許文献4】Minkovsky, N., et al. Current Opinion in Investigational Drugs 2008, 9, 1336-1346

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

30

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、RTKが影響を与える癌の処置において有用である、式(I)のキナゾリン-7-エーテル誘導体または本明細書に詳述される任意のバリエーション、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩およびプロドラッグを提供する。具体的には、本発明は、EGFRインヒビターおよびErbb2インヒビターとして作用する、式(I)の化合物、または本明細書に詳述される任意のバリエーションに関する。式(I)の化合物を含む処方物および処置が必要な個体を処置することにおいて上記化合物を使用する方法もまた、提供される。さらに、式(I)の阻害性化合物を調製するためのプロセスが記載される。

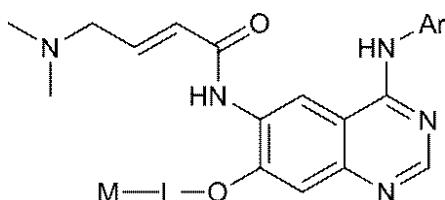
【0009】

40

—局面において、式(I)の化合物：

【0010】

【化1】



(I)

50

【0011】

またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグが提供され、ここで：

A_rは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁ - C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nA_r¹；-(CH₂)_mA_r²および-S(O)₂A_r³からなる群より独立して選択される0～4個の置換基で必要に応じて置換された、単環式アリールもしくは単環式ヘテロアリールであり；

mおよびnは、独立して0もしくは1であり；

各A_r¹、A_r²およびA_r³は、独立して、単環式アリールまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで各アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁ - C₃アルキル、C₂ - C₃アルキニル、C₂ - C₃アルケニルおよびC₁ - C₃アルコキシからなる群より独立して選択される0～3個の置換基で必要に応じて置換され；

Lは、結合もしくはCH₂であり；そして

Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、C₁ - C₃アルキル、ヒドロキシリルおよびC₁ - C₃アルコキシからなる群より独立して選択される1個以上の置換基で必要に応じて置換された、6～10員の二環式複素環である。

【0012】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここでA_rは、3-クロロ-4-フルオロフェニルであり、Lは、結合もしくはCH₂であり、Mは、ヘキサヒドロ-3-メトキシフロ[3,2-b]フラン-6-イル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルもしくは3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルである。特定のバリエーションにおいて、Lは、CH₂であり、Mは、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルである。

【0013】

別の局面において、レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患を処置が必要な個体において処置する方法が提供され、上記方法は、上記個体に、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグの有効量を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、上記レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患は、癌(例えば、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、乳頭状癌、前立腺癌、リンパ腫、膵臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、中枢神経系癌、骨原性肉腫、腎臓癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫、もしくは白血病)である。

【0014】

本発明はまた、上記式(I)の化合物の薬学的に受容可能な塩、薬学的に受容可能なプロドラッグ、および薬学的に活性な代謝産物、または本明細書に記載される任意のバリエーションを提供する。上記式(I)の化合物を作製する方法もまた、記載される。

【0015】

式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能なプロドラッグ、薬学的に活性な代謝産物もしくは薬学的に受容可能な塩のような本明細書に詳述される化合物、および薬学的に受容可能なキャリアもしくは賦形剤を含む薬学的組成物もまた、提供される。本明細書に詳述されるとおりの化合物またはその薬学的に受容可能な塩はまた、癌の処置のための医薬の製造を提供する。本明細書に詳述される化合物を含むキットが提供され、上記キットは、必要に応じて、本明細書に詳述される方法において(例えば、レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患(例えば、癌)を処置するにあたって)使用するための説明書を含む。

【0016】

本明細書に記載される種々の実施形態の特徴のうちの1つ、いくつか、または全てが、本発明の他の実施形態を形成するために組み合わされ得ることは理解されるべきである。本発明のこれらおよび他の局面は、当業者に明らかになる。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、エルロチニブおよびアファチニブとの比較において、ヌードマウスにおけるH1975異種移植片に対する化合物NT112の抗癌効果を示す。

【図2】図2は、Balb/cヌードマウスにおけるNCI-N87異種移植片に対する化合物NT112の抗癌効果を示す。

【図3】図3Aおよび図3Bは、化合物NT112およびアファチニブそれぞれについてのマウス薬物動態データを示す。

【図4】図4Aおよび図Bは、化合物NT112およびアファチニブそれについてのラット薬物動態データを示す。アファチニブ(BIBW-2992としても公知)の構造はまた、図4Bに示される。

10

【発明を実施するための形態】

【0018】

(発明の詳細な説明)

本発明は、レセプターチロシンキナーゼのインヒビターであり、有利な薬物動態特性を有する化合物を提供する。本明細書に提供される化合物および組成物は、標準治療(例えば、アファチニブ)のものより優れた薬物動態特性、およびより良好なバイオアベイラビリティーを有し、従って、より良好な効力を有し得、そして/または同じ治療効果を達成するためにより低用量しか必要としないと思われる。

【0019】

20

(定義)

別段明らかに定義されている場合を除いて、用語の以下の定義が本明細書全体を通して使用される。

【0020】

用語「アルキル」とは、本明細書で使用される場合、1~20個の炭素原子の飽和した直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素をいう。1~6個の炭素原子のアルキルラジカル(「C₁-C₆アルキル」)が好ましい(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルなど)。1~3個の炭素原子の低級アルキルラジカル(「C₁-C₃アルキル」)はより好ましい(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)。アルキルラジカルは、置換されていなくてもよいし、本明細書に記載される1個以上の置換基(例えば、ヒドロキシル、ハロゲンなど)で置換されていてもよい。

30

【0021】

「アリール」とは、少なくとも1個の芳香族環を有する芳香族炭素環式基をいい、芳香族環系は、共役電子系である。

【0022】

「ヘテロアリール」とは、本明細書で使用される場合、1~4個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である芳香族ラジカルをいう。

【0023】

「二環式複素環」とは、本明細書で使用される場合、少なくとも6~10個の環原子を含み、N、OもしくはS(O)_n(ここでnは、0、1もしくは2である)から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有し、残りの環原子が炭素である、縮合もしくはスピロ二環式基をいう。上記二環式複素環基は、1個以上の二重結合を含み得る。上記二環式複素環基は、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよく、1個以上の置換基で、好ましくは、1個、2個もしくは3個、さらにより好ましくは、低級アルキル、トリフルオロメチル、ハロゲン、低級アルコキシ、シアノなどから独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

40

【0024】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素もしくはヨウ素をいう。同様に、用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモもしくはヨードを表す。好ましい「ハロゲン」は、フッ素

50

および塩素である。

【0025】

「ヒドロキシル」とは、「-OH」基をいう。

【0026】

「アルコキシ」とは、「-O-アルキル」をいい、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、シクロプロピルオキシ、ブトキシ、シクロブチルオキシなどが挙げられるが、これに限定されない。

【0027】

「必要に応じた(optional)」とは、その後に記載される事象もしくは状況が起こり得るが、必ずしも起こらなくてもよいことを意味する。本明細書で使用される用語「必要に応じて置換された」および「置換されているかもしくは置換されていない」とは、交換可能である。用語「置換された」とは、一般に、記載される構造のうちの1個以上の水素原子が、特定の置換基によって置き換えられることを意味する。別段明らかに定義される場合を除いて、必要に応じて置換された基は、各置換可能な位置において置換された1個の置換基を有し得る。所定の構造が、1個以上の置換基で置換可能な1個より多くの位置を有する場合、上記置換基は、各位置において同じであってもよいし、異なっていてもよい。上記置換基としては、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、チオール、ニトロ、アリールオキシ(aryloxy)などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

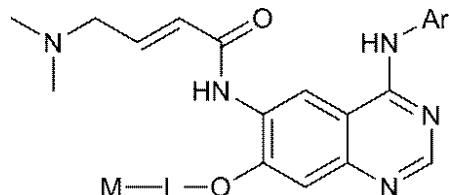
【0028】

(化合物)

一局面において、式(I)の化合物：

【0029】

【化2】



(I)

【0030】

またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグが提供され、ここで：

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される0~4個の置換基で必要に応じて置換された、単環式アリールもしくは単環式ヘテロアリールであり；

mおよびnは、独立して0もしくは1であり；

各Ar¹、Ar²およびAr³は、独立して、単環式アリールまたは5員もしくは6員のヘテロアリールであり、ここで各アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルキニル、C₂-C₃アルケニルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より独立して選択される0~3個の置換基で必要に応じて置換され；

Lは、結合もしくはCH₂であり；そして

Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より独立して選択される1個以上の置換基で必要に応じて置換された、6~10員の二環式複素環である。

40

50

【0031】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、上記式(Ⅰ)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここでArは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される0~4個の置換基で必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-C₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-C₃アルコキシ、-O(CH₂)_nAr¹；-(CH₂)_mAr²および-S(O)₂Ar³からなる群より独立して選択される1~3個の置換基で置換されたフェニルであって、ここでAr¹、Ar²、Ar³、mおよびnは、式(Ⅰ)について定義されるとおりであるものである。

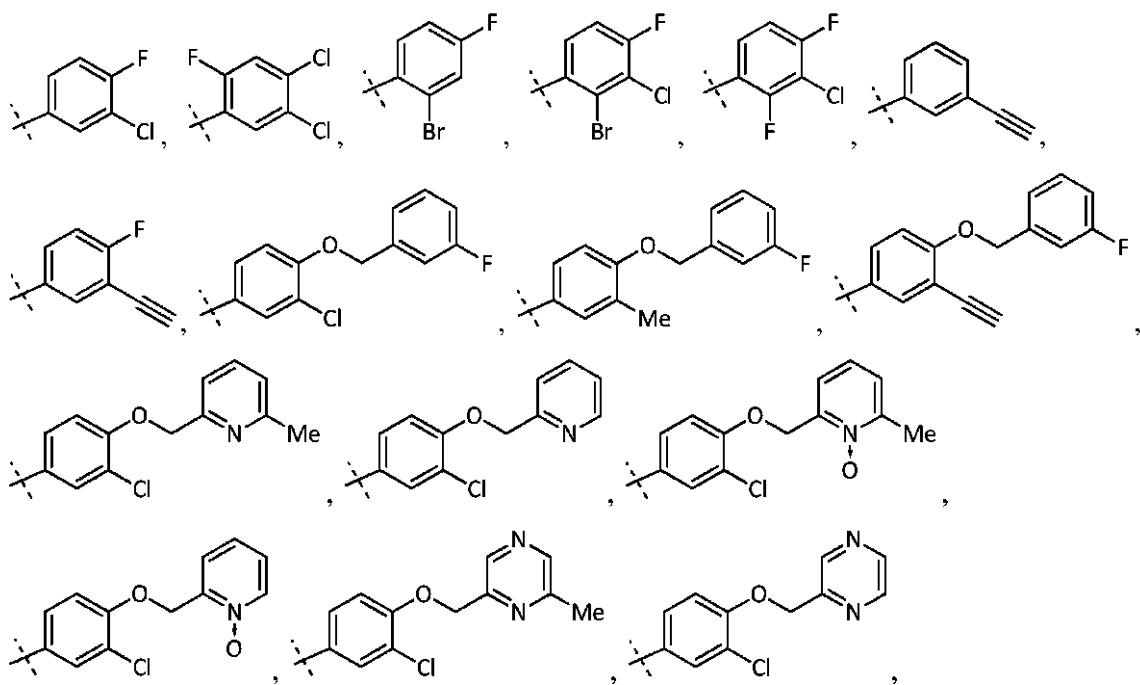
10

[0 0 3 2]

いくつかの実施形態において、Arは、以下：

【 0 0 3 3 】

【化3】

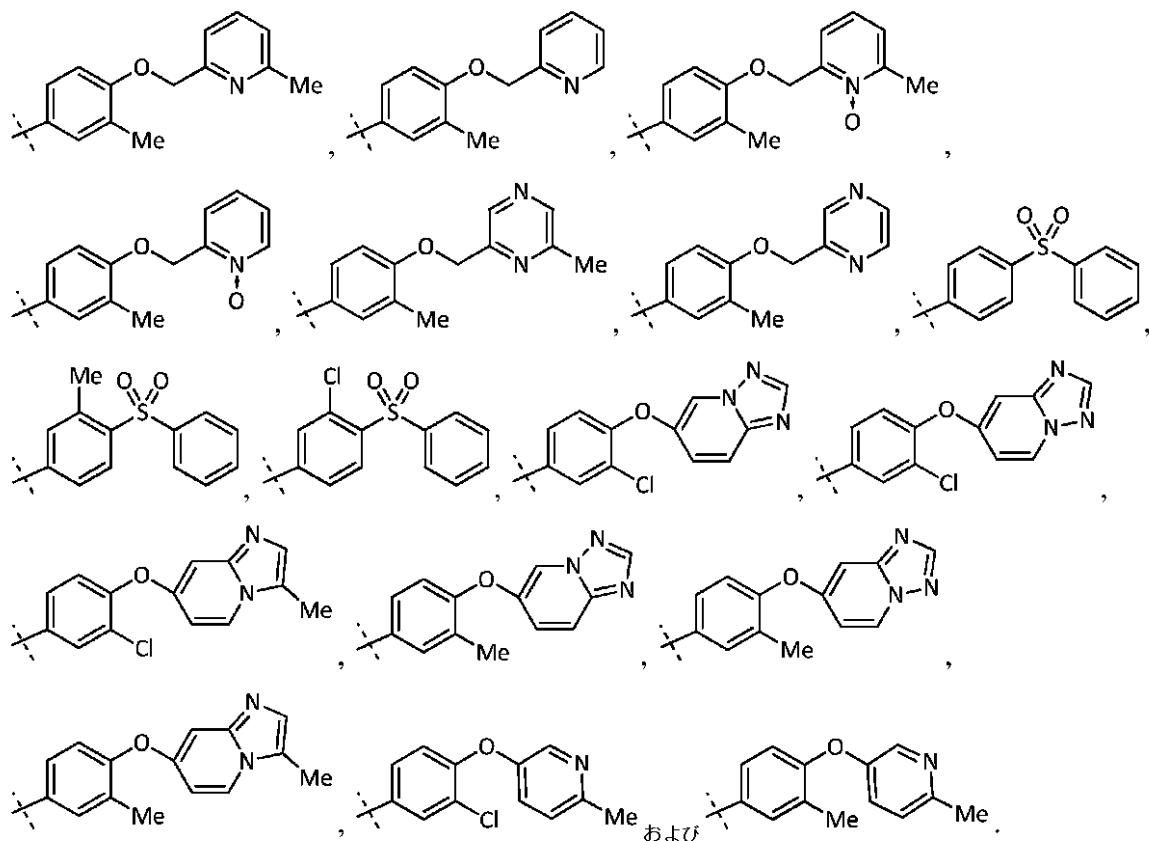


20

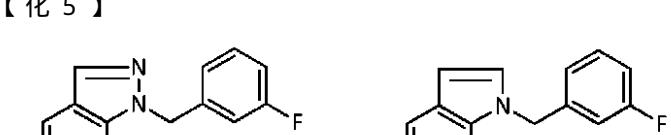
30

【 0 0 3 4 】

【化4】

30
40
40

【0036】いくつかの実施形態において、Arは、以下：

【0037】
【化5】

からなる群より選択される置換されたヘテロアリールである。

【0038】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、上記式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここでLは、結合もしくはCH₂である。いくつかの実施形態において、Lは結合である。いくつかの実施形態において、LはCH₂である。

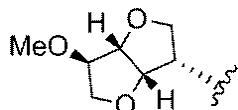
【0039】

50

いくつかの実施形態において、上記化合物は、上記式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここでMは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシルおよびC₁-C₃アルコキシからなる群より選択される1個以上の置換基で置換された、6~10員の二環式複素環である。これら実施形態のうちのいくつかにおいて、Mは、

【0040】

【化6】



10

【0041】

である。

【0042】

いくつかの実施形態において、Mは、O、NおよびSから独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含む、置換されていない6~10員の二環式複素環である。これら実施形態のうちのいくつかにおいて、Mは、O、NおよびSから選択される1個の環ヘテロ原子を含む6~10員の二環式複素環である。これら実施形態のうちのいくつかにおいて、Mは、酸素である1個の環ヘテロ原子を含む6~10員の二環式複素環(例えば、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルおよび3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)である。

20

【0043】

本明細書に記載されるAr、LもしくはMの各々およびあらゆるバリエーションが、適用可能である場合、各々およびあらゆる組み合わせが別個に列挙されているかのように、本明細書に記載される他の変数の各々およびあらゆるバリエーションと組み合わされ得ることは、理解されかつ明らかに本明細書で示唆される。例えば、1バリエーションにおいて、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグが提供され、ここでArは、3-クロロ-4-フルオロフェニルであり、Lは、結合もしくはCH₂であり、Mは、ヘキサヒドロ-3-メトキシフロ[3,2-b]フラン-6-イル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルもしくは3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イルである。特定のバリエーションにおいて、Lは、CH₂であり、Mは、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルである。

30

【0044】

いくつかの実施形態において、上記化合物は、式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここで上記化合物は、以下：

(E)-N-(7-((3R,3aS,6S,6aS)-ヘキサヒドロ-3-メトキシフロ[3,2-b]フラン-6-イルオキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物1)；

(E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物2)；

40

(E)-N-(7-(((1R,5S,6r)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物2-A)；

(E)-N-(7-(((1R,5S,6s)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(化合物2-B)；

(E)-N-(7-((1S,5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-

50

ン - 1 - イル) メトキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド(化合物3);
 (E) - N - (7 - ((1R, 5R) - 3 - オキサ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ
 ン - 1 - イル) メトキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド(化合物4); および
 (E) - N - (7 - ((3 - オキサ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 1 - イル) メトキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド(化合物5)
 からなる群より選択される。

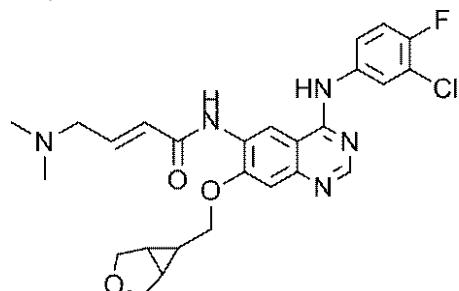
[0 0 4 5]

10

いくつかの実施形態において、上記化合物は、以下の式の化合物：

(0 0 4 6)

【化 7】



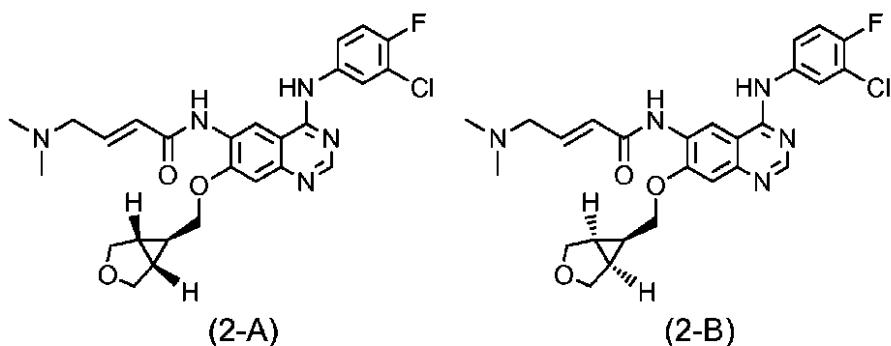
20

(0 0 4 7)

またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグである。本発明は、全ての立体異性体、またはこれらの混合物（例えば、式（2-A）もしくは式（2-B）の化合物、またはこれらの混合物：

[0 0 4 8]

【化 8】



30

) を含む。

[0 0 4 9]

いくつかの実施形態において、実施例2に記載される合成工程および精製工程に従うことによって得られる化合物、またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグが提供される。

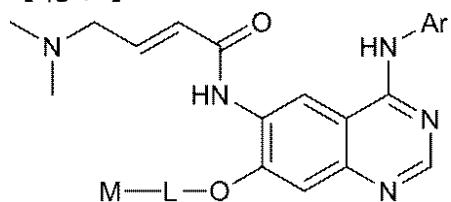
[0 0 5 0]

40

いくつかの実施形態において、上記化合物は、式（I）の化合物：

[0 0 5 1]

【化9】



(I)

【0052】

またはその塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグであり、ここで：

Ar は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、エチニル、エテニル、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシリル；もしくは $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}'$ （ここで n は、0もしくは1である）から選択される0～4個の基で必要に応じて置換された、置換された単環式フェニルもしくは単環式ヘテロアリールであり；

Ar' は、単環式アリールまたは5～6員のヘテロアリール基から選択され、上記アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim 3}$ アルキニル、 $\text{C}_{2\sim 3}$ アルケニル、および $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシリルから選択された0～3個の基で置換され得；

L は、 $(\text{CH}_2)_m$ （ここで m は、0もしくは1である）から選択され；

M は、1個以上のO、N、もしくはS原子を含む6～10員の二環式複素環であり、上記複素環は、1個以上のハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、ヒドロキシリル、もしくは $\text{C}_{1\sim 3}$ アルコキシリルでさらに置換されていてもよい。

【0053】

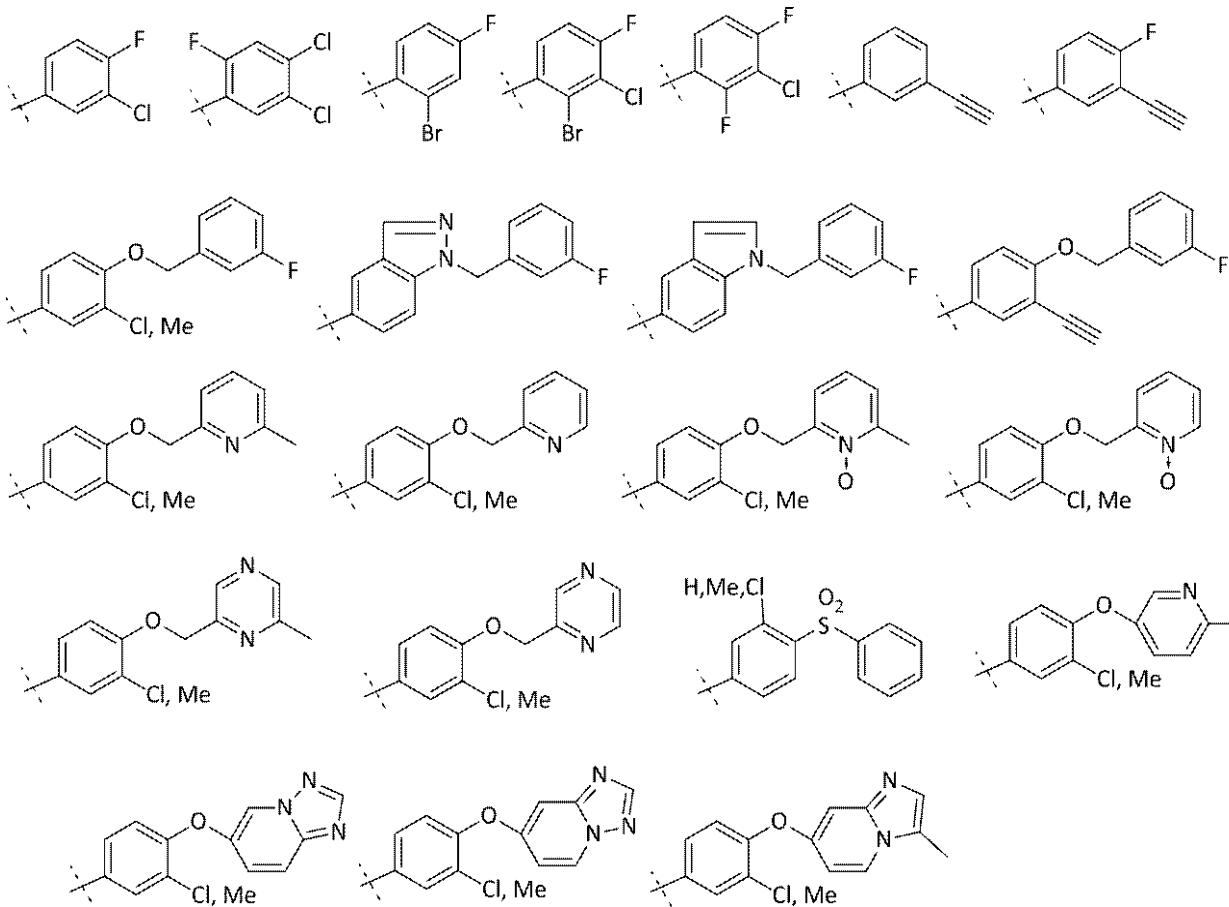
上記式(I)中の Ar の好ましい例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0054】

10

20

【化10】



10

20

30

40

50

【0055】

いくつかの実施形態において、用語「アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を含む、2～12個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素ラジカル（例えば、エチニル、プロペニルなど）であって、ここで上記アルケニルラジカルは、本明細書で記載される1個以上の置換基で独立して、必要に応じて置換されていてもよく、「シス」および「トランス」配向、または代わりに「E」および「Z」配向を有するラジカルを含むものという。好ましいアルケニルラジカルは、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₆アルケニル」）である。

【0056】

いくつかの実施形態において、用語「アルキニル」とは、少なくとも1個の三重結合を含む、2～12個の炭素原子の直鎖もしくは分枝鎖の炭化水素ラジカルをいう。例としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられ、ここで上記アルキニルラジカルは、本明細書に記載される1個以上の置換基で独立して、必要に応じて置換されていてもよい。好ましいアルキニルラジカルは、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～C₆アルキニル」）である。

【0057】

いくつかの実施形態において、アリールは、例えば、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリールおよびヒドロキシで必要に応じて、一置換された、二置換された、もしくは三置換された、1個の環（例えば、フェニル）、複数の環（例えば、ビフェニル）、または少なくとも1個が芳香族である複数の縮合した環（例えば、1，2，3，4-テトラヒドronafチル、ナフチル）を有する芳香族炭素環式基である。

【0058】

いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される1~4個の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5~10個の環原子の単環式芳香族ラジカルまたは多環式芳香族ラジカルである。上記芳香族ラジカルは、本明細書に記載される1個以上の置換基で独立して、必要に応じて置換される。例としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、チアゾリル、およびこれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリールの他の非限定的例としては、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニルおよびインダゾリルが挙げられる。

【0059】

10

いくつかの実施形態において、用語「ヘテロシクリル」とは、少なくとも1個の環原子が、窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である3~14個の環原子の飽和もしくは部分不飽和の環式ラジカルであって、ここで1個以上の環原子が、本明細書で記載される1個以上の置換基で独立して、必要に応じて置換され得るものをいう。上記ラジカルは、炭素ラジカルもしくはヘテロ原子ラジカルであり得る。「ヘテロシクリル」はまた、複素環ラジカルが、芳香族もしくはヘテロ芳香族の環と縮合されるラジカルを含む。「ヘテロシクリル」は、単環式、二環式、多環式であり得る。スピロ部分はまた、この定義の範囲内に含まれる。「ヘテロシクリル」の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、フタルイミジル、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキシル（例えば、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルおよび3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル）、ならびにこれらの誘導体。

20

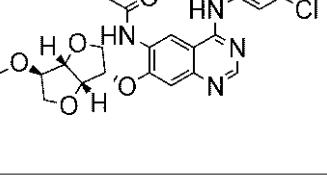
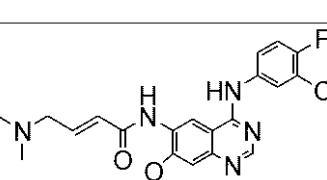
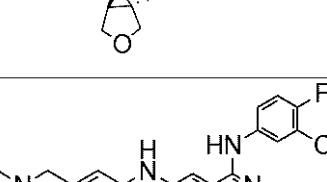
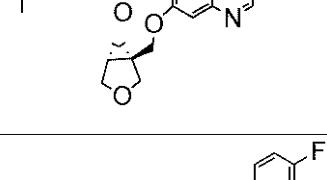
【0060】

本発明の化合物の特定の例は、表1に列挙される。

【0061】

【表1】

表 1

登録番号	構造	名称
1		(E)-N-(7-((3R, 3aS, 6S, 6aS)-ヘキサヒドロ-3-メトキシフロ[3, 2-b]フラン-6-イルオキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド
2		(E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド
3		(E)-N-(7-(((1S, 5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド
4		(E)-N-(7-(((1R, 5R)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド
5		(E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド

これら化合物の塩は、酸と形成され得、上記酸としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：リンゴ酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、塩酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、カブリル酸、カブロン酸、および安息香酸。

【 0 0 6 2 】

別段明らかに定義されている場合を除いて、本発明の記載される構造は、全ての異性体形態（例えば、エナンチオマー、非鏡像異性体（non-enantioal isomers）、幾何異性体、および立体異性体（ジアステレオマー））を含む：例えば、不斉中心に由来する（R）-もしくは（S）-配座異性体、二重結合に由来する（Z）および（E）-異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体。よって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体もしくはそのエナンチオマー、非鏡像異性体、または幾何異性体（もしくは配座異性体）の混合物は全て、本発明の範囲に属する。

【0063】

本発明の化合物は、不斉中心もしくはキラル中心、従って、異なる立体異性体の存在を含み得る。本発明の化合物の全ての立体異性体形態（ジアステレオマー、エナンチオマー、不斉回転異性体、およびそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物）が挙げられるが、これらに限定されない）は、本発明の一部を構成する。多くの有機化合物が、光学的に活性な形態において存在する。すなわち、それらは、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。上記光学活性が記載される場合、接頭辞D、L、もしくはR、Sは、絶対配置を記載するために使用される。接頭辞d、lもしくは(+)、(-)は、回転の方向を記載するために使用され、(-)もしくはlは、左回転を示し、(+)もしくはdは、右回転を示す。これら立体異性体は、同じ二次元式を有するが、それらの三次元構造は異なる。特定の立体異性体は、エナンチオマー（鏡像異性体）であり得、異性体の混合物は、エナンチオマーの混合物に言及される。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物といわれる。用語「ラセミ混合物」は、2つの光学的エナンチオマーの等モル量混合物をいい、従って、光学活性を欠いている。

10

【0064】

本発明において使用される用語「互変異性体」もしくは「互変異性体形態」とは、異なるエネルギーの異性体が低エネルギー障壁を突破して、交換可能になり得ることをいう。例えば、プロトン互変異性体（プロトン移動）は、プロトン移動から生じる異性体を含む（例えば、ケトン-エノール異性体およびイミン-エナミン異性体）。原子価互変異性体とは、結合電子の再配置から生じる異性体を含む。

20

【0065】

別段明らかに定義されている場合を除いて、本発明の化合物は、全ての互変異性体を含む。

【0066】

別段示されなければ、本発明の化合物の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、塩および薬学的に受容可能なプロドラッグは、本発明の範囲内にある。

30

【0067】

用語「プロドラッグ」とは、本明細書で使用される場合、インピボで上記式(I)の化合物へと変換され得る化合物をいう。上記変換は、親構造への、上記プロドラッグの血中での加水分解、または血中もしくは組織中の上記プロドラッグの酵素による変換によって、作用される。

【0068】

「代謝産物」は、特定の化合物もしくはその塩の、身体中の代謝を介して生成される生成物である。化合物の代謝産物は、当該分野で公知の慣用的技術によって同定され得、それらの活性は、本明細書で記載されるもののような試験を使用して決定され得る。このような生成物は、酸化、還元、加水分解、アミド化、アミド加水分解、エステル化、エステル加水分解、酵素触媒フラグメンテーションなどを介して、親化合物から得られ得る。よって、本発明は、上記化合物の代謝産物全てを含み、上記化合物が一定の期間にわたって哺乳動物において十分に曝された後の代謝産物全てを含む。

40

【0069】

本発明において「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物の有機塩または無機塩をいう。薬学的に受容可能な塩は、当該分野で周知である。

【0070】

非毒性の酸から形成される薬学的に受容可能な塩としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アミノ基と反応する鉱酸から形成された塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、硝酸塩）；および有機酸と形成された塩（例えば、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩）。塩はまた、文献中に記載されるとおりの代替法（例えば、イオン交換法）によって調製され得る。他の薬学的に受容可能な塩としては、以下が挙げられる：アジピン酸塩、アルギン酸塩

50

、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩 (heavy sulfate)、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脑酸塩 (camphor, salt)、カンファースルホン酸塩、シクロペンチルCホルメートグルコネート (cyclopentyl C formate gluconate)、ドデシル硫酸ナトリウム、エチレンスルホン酸塩 (ethylene sulfonate)、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロールリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩 (semi-sulfate)、ヘプタン酸塩、カプロン酸塩、ヨウ素酸塩、2-ヒドロキシエチルスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ギ酸ベンチル、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアニン酸塩、トシリ酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩など。適切な塩基との反応から調製される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、およびN⁺(C₁-C₄アルキル)₄が挙げられる。本発明はまた、「N」基を含む化合物に由来する任意の四級塩を含み、水溶性もしくは脂溶性または懸濁物はまた、四級アンモニウム法を介して得られ得る。アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。薬学的に受容可能な塩は、適切な無害のアンモニウム、四級アンモニウム、およびアンモニウムカチオンを相殺するイオン（例えば、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、C₁-C₃アルカンスルフェートおよびアリールスルフェート）をさらに含む。

10

20

30

40

50

【0071】

具体的には、上記塩は、薬学的に受容可能な塩である。用語「薬学的に受容可能な」とは、物質もしくは組成物が、上記調製物の他の成分との処方物を形成するために、および哺乳動物を処置するために、化学的にもしくは毒生物学的に適切でなければならないことを含む。

【0072】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に受容可能な塩は、当該分野で利用可能な任意の適切な方法（例えば、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）での、もしくは有機酸（例えば、酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸（pyranosidyl acid）（例えば、グルクロン酸もしくはガラクトロン酸）、-ヒドロキシ酸（例えば、クエン酸もしくは酒石酸）、アミノ酸（例えば、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸）、芳香族酸（例えば、安息香酸もしくは桂皮酸）、スルホン酸（例えば、p-トルエンスルホン酸もしくはエタンスルホン酸）など）での遊離塩基の処理）によって調製され得る。

【0073】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に受容可能な塩は、任意の適切な方法（例えば、無機塩基もしくは有機塩基（例えば、アミン（一級、二級もしくは三級）、アルカリ金属ヒドロキシドもしくはアルカリ土類金属ヒドロキシドなど）によって調製され得る。適切な塩としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アミノ酸（例えば、グリシンおよびアルギニン）、アンモニア、一級、二級および三級アミン、ならびに環式アミン（例えば、ペリジン、モルホリンおよびピペラジン）から得られる有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから得られる無機塩。

【0074】

用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物と1種以上の溶媒分子との凝集体をいう。溶媒和物を形成する溶媒としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、メチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、アミノエタノール。用語「水和物」とは、溶媒分子としての水と形成された凝集体をいう。

【0075】

本発明の化合物は、親形態、もしくは適切な薬学的に受容可能な誘導体として存在する。本発明に基づいて、上記薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能なプロドラッグ、塩、エステル、エステルの塩、もしくは他の誘導体、または直接的にもしくは間接的に患者の必要性に基づいて調製された組成物、または本発明の他の記載される化合物もしくはそれらの代謝産物、もしくは他の分解生成物が挙げられるが、これらに限定されない。

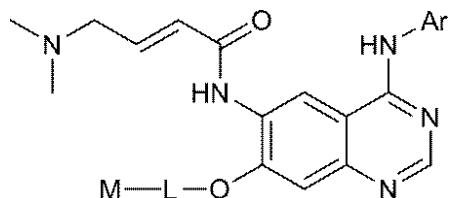
【0076】

(合成)

一局面において、式(I)の化合物:

【0077】

【化11】



(I)

【0078】

を作製する方法が提供され、ここで:

Ar は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルキル、エチニル、エテニル、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルコキシ、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^1$; $-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{Ar}^3$ からなる群より独立して選択される 0 ~ 4 個の置換基で必要に応じて置換された、単環式アリールもしくは単環式ヘテロアリールであり;

m および n は、独立して 0 もしくは 1 であり;

各 Ar^1 、 Ar^2 および Ar^3 は、独立して、単環式アリールまたは 5 員もしくは 6 員のヘテロアリールであり、ここで各アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_3$ アルキニル、 $\text{C}_2\text{-}\text{C}_3$ アルケニルおよび $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルコキシからなる群より独立して選択される 0 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換され;

L は、結合もしくは CH_2 であり; そして

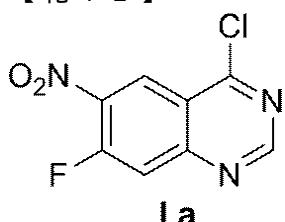
M は、 O 、 N および S から独立して選択される 1 個以上の環ヘテロ原子を含み、ハロゲン、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルキル、ヒドロキシリルおよび $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ アルコキシからなる群より独立して選択される 1 個以上の置換基で必要に応じて置換された、6 ~ 10 員の二環式複素環であり、

上記方法は、

工程 1 : 式(Ia)の化合物:

【0079】

【化12】



【0080】

と、式 ArNH_2 の化合物とを反応させて、式(Ib)の化合物:

【0081】

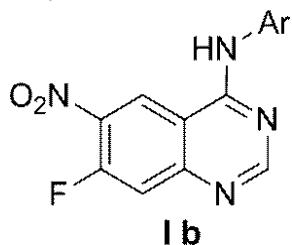
10

20

30

40

【化13】



【0082】

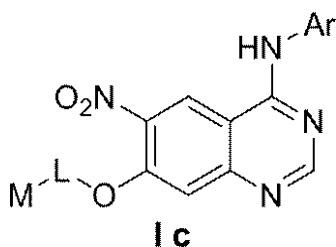
を得る工程；

10

工程2：式M-L-OHのアルコールを強塩基で処理し、その後、上記式（I b）の化合物を添加して、式（I c）の化合物：

【0083】

【化14】



20

【0084】

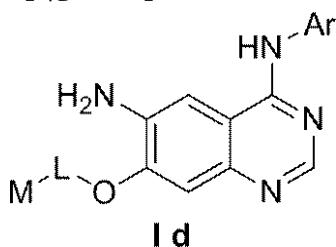
を得る工程；

30

工程3：上記式（I c）の化合物を還元して、式（I d）の化合物：

【0085】

【化15】



【0086】

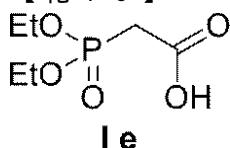
を生成する工程；

40

工程4：上記式（I d）の化合物と式（I e）の酸：

【0087】

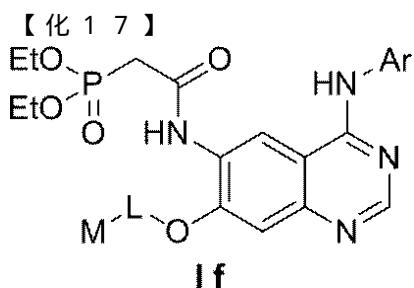
【化16】



【0088】

とを、カップリング試薬を使用してカップリングして、式（I f）のアミド：

【0089】



【0090】

を形成する工程；および

10

工程5：上記式(If)の化合物と2-ジメチルアミノアセトアルデヒドとのウイティッヒ反応によって、式(I)の化合物を生成する工程、
を包含する。

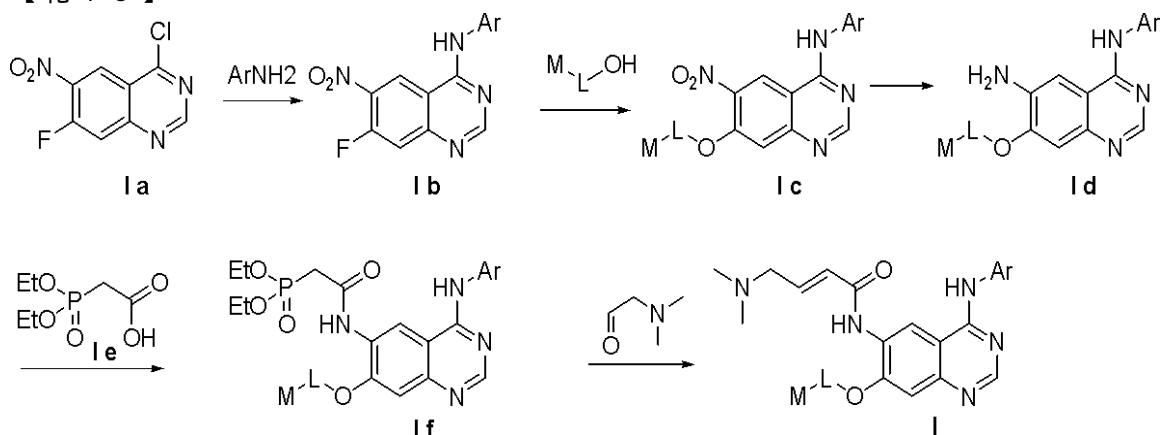
【0091】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物を作製する方法が提供され、上記方法
は、スキーム1に示される合成工程を行う工程を包含する：

スキーム1

【0092】

【化18】



20

30

。

【0093】

いくつかの実施形態において、4-クロロキナゾリンIa（参考文献：Rewcastle, G.W., et al. J. Med. Chem., 1996, vol. 39, 918 - 928）をアニリン化合物と反応させて、化合物Ibを得る。
対応するアルコールM-L-OHを強塩基（水素化ナトリウム）で処理して、これに、化合物Ibを添加する。得られた化合物IcをアミンIdへと還元する。還元法は、白金-炭素触媒水素化、もしくは酸中の鉄粉であり得る。この方法によって調製されたアミンIdは、カップリング剤（例えば、CDI（N,N'-カルボニルジイミダゾール（N,N'-carbonyldimidazole））および酸Ieとアミドを形成して、化合物Ifを得た。化合物Ifと新たに調製された2-ジメチルアミノアセトアルデヒドとのウイティッヒ反応から、一般式(I)の化合物を得る。

40

【0094】

いくつかの実施形態において、上記の工程を包含する、式(I)の化合物を作製する方法が提供され、ここで：

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁-₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁-₃アルコキシリル；もしくはO(C₁H₂)_nAr¹から選択される0~4個の基で必要に応じて置換された、置換された単環式フェニルもしくは単環式ヘテロアリールであり、ここでnは、0もしくは1であり；

50

*A_r*¹は、単環式アリールもしくは5～6員のヘテロアリール基から選択され、上記アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ(trifluomethoxy)、C₁～₃アルキル、C₂～₃アルキニル、C₂～₃アルケニル、およびC₁～₃アルコキシリルから選択される0～3個の基で置換され得；*L*は、結合もしくはCH₂から選択され；

*M*は、1個以上のO、N、もしくはS原子を含む6～10員の二環式複素環であり、上記複素環は、1個以上のハロゲン、C₁～₃アルキル、ヒドロキシリル、もしくはC₁～₃アルコキシリルでさらに置換され得る。

【0095】

好ましい実施形態として、上記工程2における強塩基は、水素化ナトリウムであり；別の好ましい実施形態として、上記工程3における還元は、白金-炭素触媒水素化、もしくは鉄粉-酸還元で行われる。

【0096】

(処置方法)

別の局面において、レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患を処置が必要な個体において処置する方法が提供され、上記方法は、上記個体に、式(I)の化合物、もしくは本明細書に記載されるそれらの任意のバリエーション(例えば、表1および実施例1～5に列挙される化合物(例えば、NT112)、またはそれらの塩、溶媒和物、多形、代謝産物もしくはプロドラッグ)の有効量を投与する工程を包含する。いくつかの実施形態において、上記レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患は、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、乳頭状癌、前立腺癌、リンパ腫、結腸膵臓癌(colonpancreatic cancer)、卵巣癌、子宮頸癌、中枢神経系癌、骨原性肉腫、腎臓癌、肝臓癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫および白血病からなる群より選択される癌である。いくつかの実施形態において、上記癌は、乳癌、胃癌、肺癌、結腸直腸癌、中枢神経系癌、もしくは頭頸部扁平上皮癌である。いくつかの実施形態において、上記癌は、エルロチニブ耐性癌(例えば、エルロチニブ耐性非小細胞肺癌)である。

【0097】

いくつかの実施形態において、「処置」もしくは「処置する」とは、少なくとも一部分は、1種以上のレセプタープロテインチロシンキナーゼの活性によって影響を受ける、哺乳動物(例えば、ヒト)における疾患状態の軽減を少なくとも意味することが意図され、上記疾患状態が哺乳動物において起こらないように、特に、上記哺乳動物が上記疾患状態を有する素因があるが上記疾患有するとは未だ診断されていない場合に、予防すること；上記疾患状態を調節および／もしくは阻害すること；ならびに／または上記疾患状態を軽減することが挙げられるが、これらに限定されない。

【0098】

いくつかの実施形態において、「疾患の発生を遅らせる(delaying)」とは、上記疾患(例えば、癌)の発生を先送りする(defer)か、妨げる(hinder)か、遅くする(slow)か、阻止する(retard)か、安定化するか、そして／または延ばす(postpone)ことを意味する。この遅れは、上記疾患の病歴および／もしくは処置されている個体に依存して、種々の長さの時間の遅れであり得る。当業者に明らかであるように、十分なもしくは顕著な遅れは、実際においては、上記個体が上記疾患を発生させないという点において予防を包含し得る。例えば、後期ステージの癌(例えば、転移の発生)は、遅らせられ得る。

【0099】

いくつかの実施形態において、用語「個体」とは、本明細書で使用される場合、哺乳動物(ウシ、ウマ、ネコ、ウサギ、イヌ、齧歯類、もしくは靈長類(例えば、ヒト)が挙げられるが、これらに限定されない)をいう。いくつかの実施形態において、個体はヒトである。いくつかの実施形態において、個体は、非ヒト靈長類(例えば、チンパンジー、ならびに他の旧世界サル(ape)およびサル(monkey)種)である。いくつかの実施形態において、個体は、家畜(例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、およびブタ)；愛

10

20

30

40

50

玩動物（例えば、ウサギ、イヌおよびネコ）；実験動物（例えば、齧歯類（例えは、ラット、マウス、およびモルモットが挙げられる））；などである。本発明は、ヒト医療および獣医学の状況の両方において使用が見いだされ得る。いくつかの実施形態において、上記個体は、レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患（例えは、癌）に罹患しているか、またはレセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患（例えは、癌）を有すると既に診断されている。

【0100】

一実施形態において、本発明は、式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に受容可能なキャリアもしくは賦形剤を含む薬学的組成物、ならびにレセプターチロシンキナーゼ関連疾患を処置するための薬物の調製、またはレセプターチロシンキナーゼのインヒビター、特に、erbBファミリーレセプターチロシンキナーゼインヒビターの適用を提供する。

10

【0101】

レセプタープロテインチロシンキナーゼ（RTK）を調節する方法もまた提供され、上記方法は、RTKと式（I）の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩とを結合させる工程を包含する。

20

【0102】

化合物もしくはその薬学的組成物を適用して、レセプターチロシンプロテインキナーゼに関連する疾患を処置する方法もまた提供され、上記方法は、患者に、これら化合物もしくはこれら化合物を含む薬学的組成物の適切な用量を与える工程を包含する。

20

【0103】

本発明の化合物の治療上有効な量は、レセプタープロテインチロシンキナーゼ（RTK）の調節もしくは制御によって媒介される疾患を処置するために使用され得る。「有効量」は、このような処置が必要な哺乳動物に投与される場合に、1種以上のRTKの活性によって媒介される疾患の処置を行うために十分である化合物の量を意味することが意図される。従って、例えは、式（I）の化合物、またはその塩、活性な代謝産物もしくはプロドラッグの治療上有効な量は、1種以上のRTKの活性を、その活性によって媒介される疾患状態が低下もしくは軽減されるように、調節、制御、もしくは阻害するために十分な量である。癌もしくは腫瘍の場合、上記薬物の有効量は、癌細胞数を低下させること；腫瘍サイズを縮小すること；周辺器官への癌細胞湿潤を阻害すること（すなわち、ある程度まで遅らせるおよび好ましくは停止させること）；腫瘍転移を阻害すること（すなわち、ある程度まで遅らせるおよび好ましくは停止させること）；腫瘍増殖をある程度まで阻害すること；ならびに／または上記障害と関連する症状のうちの1つ以上をある程度まで軽減することにおいて効果を有し得る。有効投与量は、1回以上の投与において投与され得る。本発明の目的のために、薬物、化合物、もしくは薬学的組成物の有効投与量は、直接的もしくは間接的のいずれかで予防的処置もしくは治療的処置を達成するために十分な量である。

30

【0104】

このような量に対応する所定の薬剤の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重篤度、処置が必要な哺乳動物の正体（例えは、重量）のような要因に依存して変動するが、にも関わらず、当業者によって慣用的に決定され得る。

40

【0105】

本発明の化合物は、公知の標準化合物であるアファチニブと比較して、優れた薬物動態特性を示した。より高い経口のバイオアベイラビリティーおよびより良好なPKプロファイルは、同じ効力を達成するためにより低用量へと；および潜在的には、より小さな用量が必要とされる場合により小さな副作用へと、変換し得る。

【0106】

式（I）の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはインヒビトで切断可能なプロドラッグを使用するために、ヒトを含む哺乳動物の治療的処置（予防的処置を含む）に関する、上記化合物は、通常、薬学的組成物として標準的製薬実務に従って処方される。

50

本発明のこの局面によれば、薬学的に受容可能な希釈剤もしくはキャリアと会合した状態で本明細書で先に定義されるように、式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはインビボで切斷可能なプロドラッグを含む薬学的組成物が提供される。

【0107】

本発明の化合物は、レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患(例えば、種々のタイプの癌(例えば、結腸、卵巣、膀胱、胃、肺、子宮、および前立腺の癌)を処置するために、単独で、もしくは組み合わせてのいずれかで哺乳動物に投与される。上記化合物は、任意の受容可能な経路(例えば、静脈内、経口、筋肉内、坐剤を介してなど)を介して投与され得る。上記化合物は、経口投与形態(例えば、錠剤、カプセル剤、液体懸濁物など)として、坐剤として処方され得るか、または例えば、注射用液体として調製され得る。開業医は、処置されるべき特定のレセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患の処置のための適切な経路および投与量を選択し得る。)

10

【0108】

(处方物)

「薬学的組成物」は、本発明の1種以上の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグと、他の化合物との混合物であり、他の成分は、生理学的にもしくは薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤である。薬学的組成物の目的は、生物への上記化合物の投与を促進することである。

【0109】

本発明において記載されるように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、本発明の適用におけるように、特定の標的処方物に適切な、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくは賦形剤をさらに含む(任意の溶媒、希釈剤、もしくは他の液体賦形剤、分散剤もしくは懸濁化剤、界面活性剤、等張剤、濃化剤、乳化剤、保存剤、固体結合剤もしくは滑沢剤などを含む)。

20

【0110】

薬学的に受容可能なキャリアとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:イオン交換因子、アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質(例えば、ヒト血清タンパク質)、バッファー(例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム)、飽和植物性油および部分グリセロールエステル混合物、水、塩もしくは電解質、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム(potassium hydrogen phosphate)、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸脂質、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ラノリン、糖、ラクトース、グルコースおよびスクロース;デンプン(例えば、コーンスターーチおよびジャガイモデンプン);セルロースおよびその誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース);樹木ワックス粉末;麦芽;ゼラチン;タルク;カカオ豆脂および坐剤用ワックスチルティング(suppository wax tiling)のような賦形剤;油(例えば、ラッカセイ油、綿実油、サフラワー油、胡麻油、オリーブ油、コーン油および大豆油);ジオール(例えば、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコール);エステル(例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル);寒天;緩衝化剤(例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム);アルギネット;発熱物質の水(pyrogen water);等張性食塩水;stringer溶液;エタノール、リン酸バッファー溶液、および他の非毒性の適切な滑沢剤(例えば、硫酸ナトリウム(baysodium sulfate)およびステアリン酸マグネシウム)、着色剤、剥離剤(release agent)、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤およびスパイス、保存剤および抗酸化剤。

30

【0111】

本発明の組成物は、経口使用に、注射用に、吸入用に、局所使用に、直腸投与に、吸入(inflation)による投与に、舌下使用に、腔投与に、もしくは移植片使用に適切な形態にあり得る。用語「注射用」とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節、関節滑

40

50

膜(腔)内、胸骨内、膜内、眼内、肝臓内、病変内および頭蓋内への注射もしくは注入の技術に言及し、好ましい組成物は、経口使用、腹腔内使用、および静脈内注射用である。本発明の組成物の滅菌注射物は、水もしくは油性の懸濁物であり得る。これら懸濁物は、公知の技術とともに、分散剤、湿润剤および懸濁化剤の適切な処方を使用して、調製され得る。滅菌注射物は、非毒性の受容可能な希釈剤もしくは溶媒(例えば、1,3-ブタジオール)の滅菌液剤もしくは懸濁物であり得る。上記受容可能な賦形剤および溶媒は、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液であり得る。さらに、滅菌不揮発性油は、先行技術によれば、使用される溶媒もしくは懸濁媒体であり得る。

【0112】

この目的に関して、任意の穏和な不揮発性油は、合成のモノアシルグリセロールもしくはジアシルグリセロールであり得る。脂肪酸(例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体)は、静脈内注射可能な天然の薬学的に受容可能な油(例えば、オリーブ油もしくはヒマシ油)の調製のために使用され得、特に、それらのポリオキシエチレン誘導体もまた、使用され得る。これら油溶液もしくは懸濁物は、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤(dispersant)(例えば、カルボキシメチルセルロースもしくは類似の分散剤(dispersing agent))を含み得; 薬学的に受容可能な投与形態としては、エマルジョンおよび懸濁物が挙げられる。他の一般に使用される界面活性剤(例えば、Tween、Spanクラス)、および他の乳化剤もしくは生物学的薬物有効性増強剤(biological drug efficiency enhancer)、薬学的に受容可能な固体、液体、もしくは他の投与形態は、目的となる薬剤調製に適用され得る。

10

20

30

【0113】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与のための受容可能な経口処方物(カプセル剤、錠剤、水性の懸濁物もしくは溶液が挙げられるが、これらに限定されない)であり得る。経口用錠剤に関しては、キャリアは、一般に、ラクトースおよびコーンスタークを含み得る。滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム)が、代表的には添加される。経口用カプセル剤投与のために、適切な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスタークが挙げられる。経口処方物が水性懸濁物である場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤から構成され得る。これら処方物に関して、甘味剤、矯味矯臭剤もしくは着色剤が添加され得る。

【0114】

さらに、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸坐剤の形態にあり得る。これらは、上記薬剤と適切な非灌流アジュバントとを混合することによって調製され得る。この方法で調製された混合物は、室温において固体であるが、直腸温では液体になり、直腸中で薬物を放出する。このような物質としては、カカオ脂、蜜蠟、およびポリエチレングリコールが挙げられる。本発明の薬学的に受容可能な組成物は、局所薬物送達のために、特に、処置目的が、特定の処置領域もしくは器官(例えば、眼、皮膚もしくは腸の疾患)に対して局所薬物送達を達成するのがより容易である場合に、使用され得る。適切な局所処方物が調製され得、これら領域もしくは器官に適用され得る。

【0115】

直腸坐剤(上記を参照のこと)もしくは適切な浣腸は、下部腸管の局所投与に適用され得る。局所皮膚箇所はまた、同じ方法で投薬され得る。局所投与に関して、上記薬学的に受容可能な組成物は、適切な軟膏へと応じて調製され得、上記軟膏は、1種以上のキャリア中に懸濁されたもしくは溶解された活性成分を含む。本発明の局所薬物送達キャリアとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない: 鉛油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水。さらに、上記薬学的に受容可能な組成物は、適切なローション剤もしくはクリーム剤へと調製され得、上記活性成分を含む上記ローション剤もしくはクリーム剤は、1種以上の薬学的に受容可能なキャリア中に懸濁もしくは溶解される。適切なキャリアとしては、鉛油、Span 60(ソルビタンモノステアレート)、Tween 40

40

50

60(ポリソルベート60)、セチルエステルワックス、パームアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

眼への適用のための薬学的に受容可能な組成物は、等張性のpH調節した滅菌食塩水もしくは他の水性溶液(好ましくは、等張性溶液およびpH調節した滅菌食塩水もしくは他の水性溶液)中の粒状懸濁物のような処方物へと調製され得る。塩化ベンザルコニウムのような保存剤の殺菌作用が、上記処方物に追加され得る。さらに、上記眼のための薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンのような軟膏へと調製され得る。本発明の薬学的に受容可能な組成物の投与は、鼻を通る気体溶媒もしくは吸入薬を介して適用され得る。この組成物は、公知の処方および技術から調製され得るか、またはバイオアベイラビリティーを改善するために、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、吸収増強剤、フルオロカーボン、または他の従来の溶解剤もしくは分散剤を使用して塩溶液として調製され得る。

10

【0117】

経口投与のための液体処方物としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁物、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。上記活性化合物に加えて、液体投与形態は、当該分野で公知の不活性希釈剤を含み得る(例えば、水もしくは他の溶媒、溶解剤および乳化剤(例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ジメチルホルムアミド、油および脂肪(特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、微生物の脂(microbes)、オリーブ油、ヒマシ油および胡麻油)、グリセリン、2-テトラヒドロフランメタノール、ポリエチレングリコール、脱水化ソルビトール脂肪酸エステル、およびこれらの混合物))。不活性希釈剤に加えて、上記経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤もしくは懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤のようなアジュバントを含み得る。

20

【0118】

経口投与のための固体投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。これら処方物において、上記活性化合物は、少なくとも1種の薬学的に受容可能な不活性賦形剤もしくはキャリア(例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸カルシウム)または充填剤(filling agent)、または(a)充填剤(filler)(例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸);(b)接着剤(adhesive)(例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリエチレンピロールケトン、スクロースおよびアラビアガム);(c)保湿剤(moisturizing agent)(例えば、グリセロール);(d)崩壊剤(例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム);(e)ブロッカー溶液(blocker solution)(例えば、パラフィン);(f)吸収促進剤(例えば、四級アンモニウム化合物);(g)湿潤剤(例えば、デカヘキサニルアルコールおよびグリセロールモノステアレート);(h)吸収剤(例えば、カオリンおよびメントナイト);(i)滑沢剤(例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム(lauryl sodium sulfate)、およびこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤のような処方物は、バッファーを含み得る。

30

【0119】

注射物(例えば、滅菌注射物もしくは油性懸濁物)は、適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤を使用して、周知の技術によって調製され得る。滅菌注射物は、滅菌注射物、懸濁物もしくはエマルジョンを与えるために、非毒性の局所的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒によって適用の場所において調製され得る(例えば、1,3-ブタンジオール溶液)。受容可能な賦形剤および溶媒は、水、リゲル溶液、U.S.P.および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌の不揮発性油は、上記溶媒もしくは懸濁媒体として使用された

40

50

。この目的で使用される任意の穏和な不揮発性油は、合成のモノグルコシルジアシルグリセロールもしくはジグルコシルジアシルグリセロールを含み得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射物に使用され得る。

【0120】

注射物は、滅菌であり得るか（例えば、滅菌フィルタを通した濾過）、または滅菌固体組成物の形態において殺菌剤を組み込み得る。殺菌剤は、使用前に滅菌水もしくは滅菌注射媒体の中に溶解もしくは分散され得る。本発明の化合物の効果を長期化するために、皮下注射もしくは筋肉内注射が、化合物の吸収を遅らせるために使用され得る。結晶性物質もしくは非結晶性物質の不十分な水溶性という問題は、液体懸濁物を使用することによって解決され得る。上記化合物の吸収速度は、その溶解性に依存し、続いて、粒度および結晶形状に依存する。さらに、上記化合物は、上記化合物注射の吸収を遅らせるために、上記油膩形剤に溶解もしくは分散される。

10

【0121】

好ましくは、本発明の化合物は、投与される薬物の量を減らすために、および用量均一性を得るために、単位投与形態へと処方される。用語「単位投与形態」とは、本明細書で使用される場合、患者が適切な処置を受ける物理的薬物分散ユニット（*physical drug dispersion unit*）をいう。しかし、本発明の化合物もしくは組成物の総1日投与量は、医学的判断の信頼できる範囲に基づいて、医師によって決定される。特定の患者もしくは生物についての特定の有効用量レベルは、多くの因子に依存し、上記因子としては、処置される疾患もしくは状態および上記疾患もしくは状態の重篤度、特定の化合物の活性、特定の組成物、患者の年齢、体重、健康状態、性別、食事習慣、上記使用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度、処置の継続時間、別の特定の化合物と連携して使用される薬物組み合わせもしくは薬物、ならびに当該分野で公知のいくつかの他の薬理学的因子が挙げられる。

20

【実施例】

【0122】

以下の特定の実施例は、本発明をさらに例示する。しかし、以下の実施例は、本発明の実施形態を例示することが意図され、本明細書もしくは特許請求の範囲を限定することは決して意図しないことが十分に理解される。本発明の化合物は、本明細書に記載される方法もしくは当該分野で公知の方法に従って調製され得る。

30

【0123】

化合物の構造を、核磁気共鳴法（NMR）および質量分析法（MS）によって決定する。NMRシフト（）は、百万分率（ppm）の単位を有する。NMRスペクトルを、Bruker - 300 NMR分光計を使用して測定した。MSスペクトルを、Agilent LC - MS (ESI+) 質量分析計でとった。

【0124】

別段特定されなければ、窒素雰囲気下で反応を行う。

【0125】

カラムクロマトグラフィーおよび分取用薄層クロマトグラフィーを、Merckによって製造されるシリカもしくは薄層シリカプレートを使用して行った。

40

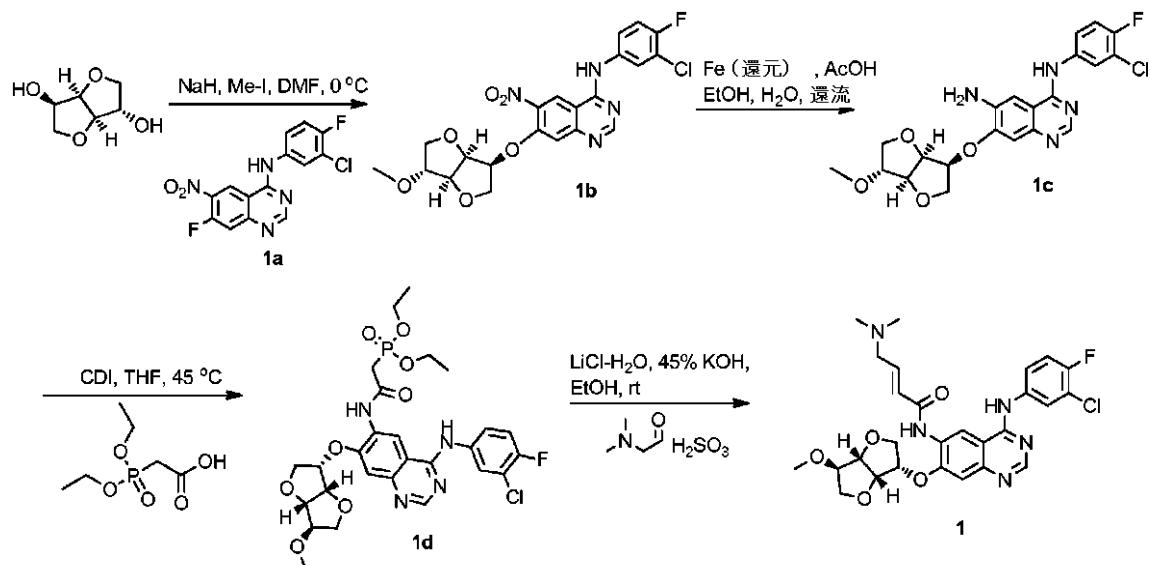
【0126】

実施例1

(E) - N - (4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - ((3S, 3aS, 6R, 6aS) - 6 - メトキシヘキサヒドロフロ[3, 2 - b]フラン - 3 - イル)オキシ)キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタ - 2 - エンアミド(1)の調製：

【0127】

【化19】



10

20

30

40

工程1：N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - ((3S, 3aS, 6R, 6aS) - 6 - メトキシヘキサヒドロフロ [3, 2 - b] フラン - 3 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン (1b) の調製：

N a H (鉛油中 60 % 分散物, 493 mg, 12.32 mmol) を、室温において N₂ (g) 霧囲気下で、D M F (20 mL) 中のジアンヒドロ - D - グルシトール (1.5 g, 10.26 mmol) の攪拌溶液に少しづつ添加した。20分後、ヨウ化メチル (639 μL, 10.26 mmol) を添加し、上記混合物を、30分間にわたって攪拌し、0へと冷却し、続いて、D M F (20 mL) およびN a H (493 mg, 12.32 mmol) を段階的に添加した。N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - アミン 1a (500 mg, 1.48 mmol, 5 mail, J. B., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 1380 - 1397 に従って調製) を、20分後に添加し、その反応を、30分後に0において飽和NH₄Clをゆっくりと添加することによってクエンチし、続いて、E t O A c (100 mL) で抽出した。その有機層を、H₂O (2 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、黄色残渣 1b へと濃縮した。M S m/z (E S I +) : 477 [M + 1]。

【0128】

工程2：N⁴ - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - ((3S, 3aS, 6R, 6aS) - 6 - メトキシヘキサヒドロフロ [3, 2 - b] フラン - 3 - イル) オキシ) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (1c) の調製：

冰酢酸 (3 mL) を、E t O H : H₂O (90 mL, 2 : 1 (v / v)) 中の 1b (700 mg, 1.47 mmol) の攪拌溶液に添加し、続いて、還元鉄 (328 mg, 5.87 mmol) を添加した。上記混合物を1時間にわたって還流し、室温へと冷却した。5 M N a O H を添加して、そのpHを7~8に調節し、E t O A c (100 mL) で希釈し、30分間にわたって激しく攪拌し、セライトを通して濾過した。黒いケーキを温 E t O A c で洗浄し (2 × 100 mL)、その濾液を濃縮した。その残渣を、H₂O (100 mL) 中に希釈し、M e O H : D C M で抽出し (2 × 100 mL, 1 : 9 (v / v))、その有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、M g S O₄ で乾燥させ、黄緑色残渣 (1c) へと濃縮した。L C M S m/z (E S I +) : 447 [M + 1]。

【0129】

工程3：ジエチル (2 - ((4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - ((3S, 3aS, 6R, 6aS) - 6 - メトキシヘキサヒドロフロ [3, 2 - b] フラン -

50

3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) アミノ - 2 - オキソエチル) ホスホネート (1 d) の調製 :

T H F (1 0 m L) 中の 1 , 1 - カルボニルジイミダゾール (C D I , 3 1 0 m g , 1 . 9 1 m m o l) およびジエチルホスホノ酢酸 (3 7 5 m g , 1 . 9 1 m m o l) を、 4 0 ° において 3 0 分間にわたって攪拌した。 T H F (3 m L) 中の 1 c (6 5 7 m g , 1 . 4 7 m m o l) の溶液を添加し、上記混合物を、 4 5 ° において一晩攪拌した。いったん濃縮した後、その残渣を E t O A c (1 0 0 m L) 中に希釈し、飽和 N a H C O 3 (5 0 m L) 、 H 2 O (1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濃縮した。その灰色固体をエーテル (3 0 m L) 中で超音波処理し、濾過し、真空中で乾燥させた。得られた残渣 1 d を、さらに精製することなく、 1 の合成のために使用した。 L C M S m / z (E S I +) : 6 2 5 [M + 1] 。

【 0 1 3 0 】

工程 4 : (E) - N - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (((3 S , 3 a S , 6 R , 6 a S) - 6 - メトキシヘキサヒドロフロ [3 , 2 - b] フラン - 3 - イル) オキシ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド 1 の調製 :

塩化リチウム - 水和物 (1 0 5 m g , 1 . 2 8 m m o l) を、 E t O H (1 0 m L) 中の 1 d (4 0 0 m g , 0 . 6 4 m m o l) の溶液に添加し、続いて、 K O H (4 5 % (w / t) , 1 m L) を室温において添加した。 5 分後に、 H 2 O (4 m L) 中のジメチルアミノアセトアルデヒド - 亜硫酸水素付加物 (2 1 4 m g , 1 . 2 8 m m o l , W O 2 0 0 7 / 8 5 6 3 8 の方法に従って調製) の溶液を添加し、 1 5 分間にわたって攪拌し、濃縮し、 D C M (2 0 0 m L) 中に希釈し、 H 2 O (2 × 1 0 0 m L) 、ブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、 M g S O 4 で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (0 ~ 2 0 % M e O H / D C M , 勾配) 、続いて、凍結乾燥によって、 1 を白色固体として得た (2 4 6 m g , 6 8 . 9 %) 。 ¹ H N M R (C D C l ₃ , 3 0 0 M H z) 9 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 6 6 (s , 1 H) , 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 1 H) , 7 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 1 7 (m , 1 H) , 7 . 0 6 (m , 1 H) , 6 . 2 5 (d , 1 H) , 5 . 0 5 (s , 1 H) , 4 . 8 5 (t , 1 H) , 4 . 7 4 (d , 1 H) , 4 . 3 2 (m , 2 H) , 4 . 0 1 (m , 2 H) , 3 . 7 8 (t , 1 H) , 3 . 5 4 (s , 2 H) , 3 . 2 0 (d , 2 H) , 2 . 3 5 (s , 6 H) . L C M S (E S I) m / z = 5 5 9 (M H ⁺) 。

【 0 1 3 1 】

実施例 2

(E) - N - (7 - ((3 - オキサビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 6 - イルメトキシ) - 4 - ((3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ) キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド (2) の調製

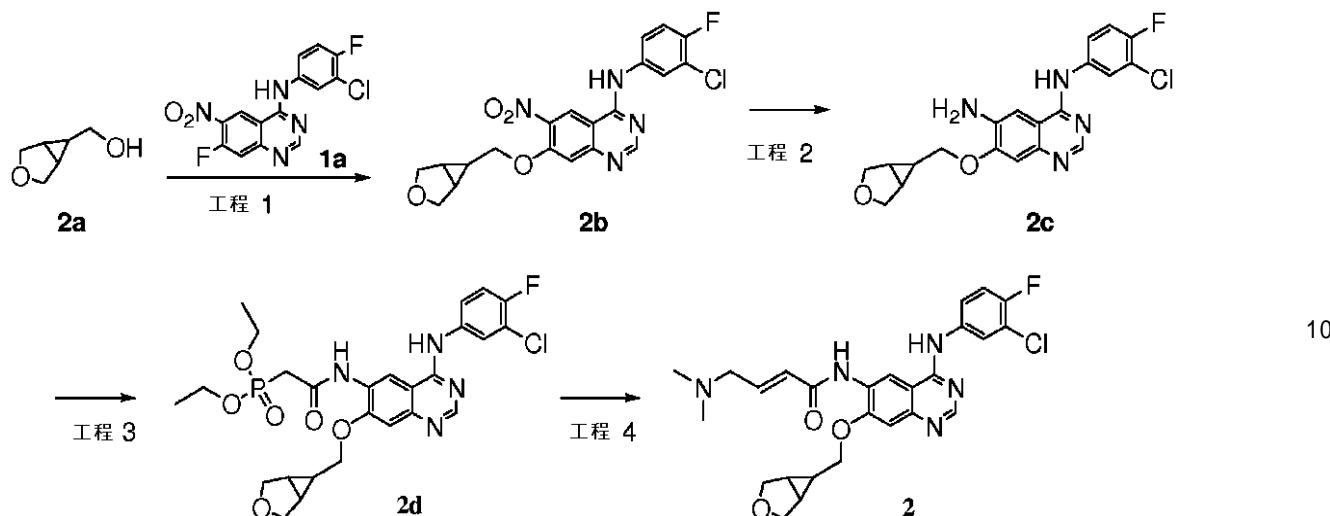
【 0 1 3 2 】

10

20

30

【化20】



工程1：7-((3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルメトキシ)-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-ニトロキナゾリン-4-アミン(2b)の調製

NaH(鉛油中60%分散物, 480mg, 12.0mmol)を、DMF(40mL)中の(3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)メタノール(570mg, 5.0mmol; WO2012/021591A1に記載される手順に従って調製)の攪拌溶液に、室温においてN₂(g)雰囲気下で少しづつ添加した。20分後、上記混合物を0へと冷却し、続いて、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-フルオロ-6-ニトロキナゾリン-4-アミン1a(1.54g, 4.6mmol, Smail, J. B., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 1380 - 1397に従って調製)を添加した。その反応を、30分間、0において攪拌した後に、飽和NH₄Clをゆっくりと添加することによってクエンチし、続いて、EtOAc(100mL)で抽出した。その有機層を、H₂O(2×50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、黄色残渣2bへと濃縮し、生成物を、次の工程のために直接使用した。MS m/z (ESI⁺), 431 [M+1]。

【0133】

工程2、3および4：(E)-N-(7-((3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルメトキシ)-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(2)の調製：

標題化合物(2)を、1bの代わりに2bを使用したことを除いて、実施例1の工程2、3および4におけるのと同じ手順を使用して調製した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.35 (s, 4H), 1.78 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.47 (m, 1H). MS (ESI) m/z = 513 (M⁺)。

【0134】

精製後に単離された化合物は、主に、構造(2-A)(「NT112」ともいわれる)の異性体であった。

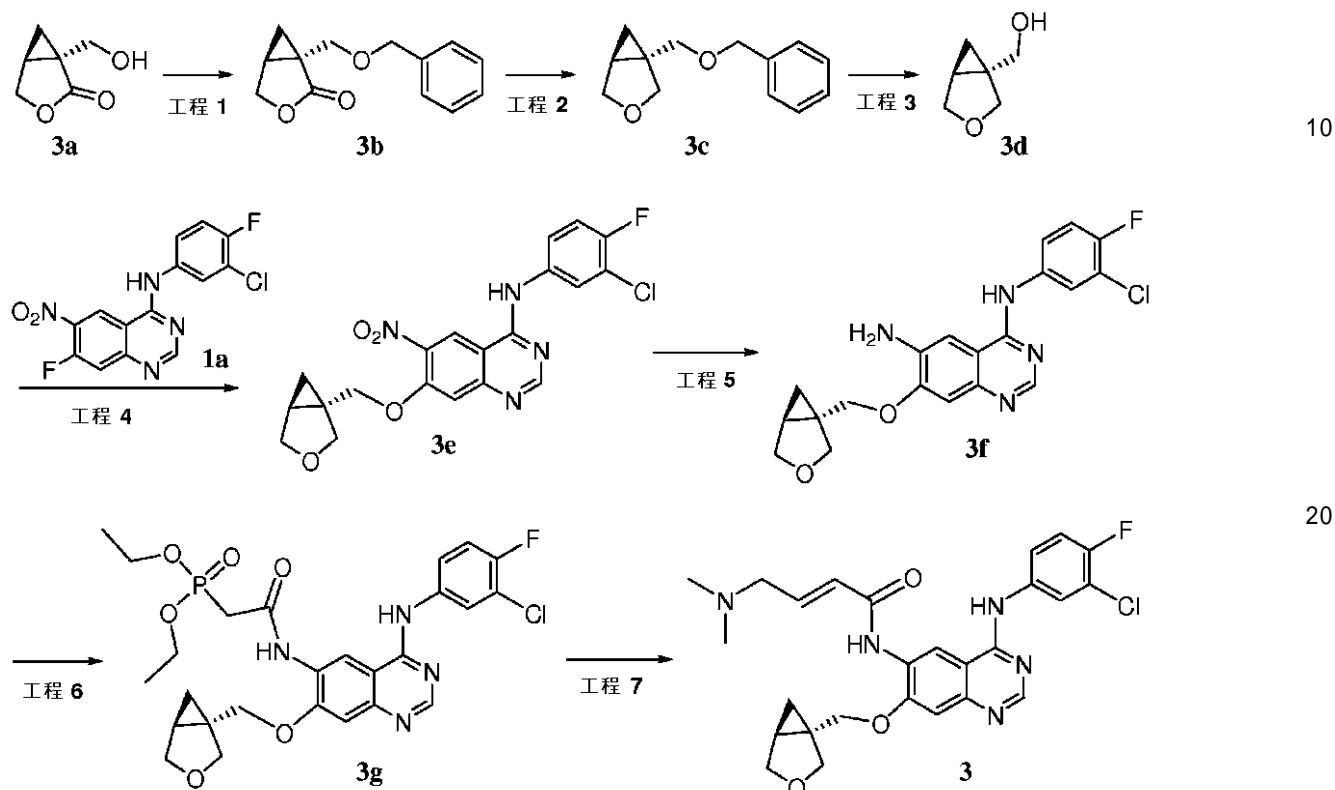
【0135】

実施例 3

(E)-N-(7-((1S,5S)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-((3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(3)の調製

【0136】

【化21】



工程 1 : (1R,5S)-1-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(3b)の調製 :

0において、THF(200mL)中の(1R,5S)-1-(ヒドロキシメチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(3a, 100mmol, Moon, H.R., et al. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2007, 26, 975 - 978に従って調製)の攪拌溶液に、NaH(鉱油中60%, 4.80g, 120mmol)を添加した。10分後、BnBr(120mmol)を添加した。室温において12時間にわたって攪拌した後、その反応系を0へと冷却し、上記反応系に、飽和NH₄Cl水溶液(50mL)および水(50mL)を添加した。上記混合物を、エーテル(300mL)で抽出した。その有機層を水(100mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。その残渣を、カラム(ヘキサン(hexane))中の0~20酢酸エチル)によって精製して、無色液体を得た(3b)。LCMS(ESI) m/z = 219 (M+1)。

【0137】

工程 2 : (1S,5S)-1-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン(3c)の調製 :

Sakai, N., et al. Synthesis, 2008 3533-3536中の条件を、この工程に使用した。クロロホルム(200mL)中の(1R,5S)-1-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-オン(3b, 50mmol)およびInBr₃(1.0mmol)の攪拌混合物に、トリエチルシラン(200mmol)を添加した。次いで、上記混合物を加熱し、6

10

20

30

40

50

5において16時間にわたって攪拌し、次いで、室温へと冷却した。上記反応物を濃縮した。その残渣を、カラム(ヘキサン中0~10酢酸エチル)によって精製して、無色液体を純粋な(1S, 5S)-1-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン(3c)として得た。MS (ESI) m/z = 205 (M+1)。

【0138】

工程3：((1R, 5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メタノール(3d)の調製：

MeOH(50mL)中の(1S, 5S)-1-((ベンジルオキシ)メチル)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン(3c, 40mmol)および炭素上Pd(湿润, 5%)の混合物を、水素バルーンによって3時間にわたって水素化した。次いで、上記混合物を、セライトTMを通して濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物((1R, 5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メタノール(3d)を得た。これを、精製することなく次の工程に使用した。

【0139】

工程4、5、6、および7：(E)-N-(7-(((1S, 5S)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(3)の調製：

標題化合物(3)を、2aの代わりに3dを使用したことを除いて、実施例2の工程1、2、3および4におけるのと正確に同じ手順によって調製した。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.11 (s, 1H)。MS (ESI) m/z = 513 (MH⁺)。

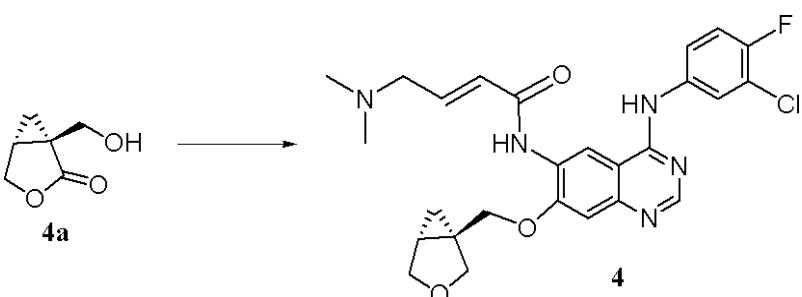
【0140】

実施例4

(E)-N-(7-(((1R, 5R)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(4)の調製

【0141】

【化22】



【0142】

標題化合物である(E)-N-(7-(((1R, 5R)-3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(4)を、3aの代わりに4aを使用したことを除いて、実施例3におけるのと同じ手順によって調製した。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.73 (s, 1H),

10

20

30

40

50

1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 7.20 (m, 2 H), 7.01 (m, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.53 (d, 1 H), 4.38 (d, 1 H), 4.01 (d, 1 H), 3.85 (m, 3 H), 3.24 (d, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 1.77 (m, 1 H), 0.9 (m, 1 H), 0.81 (s, 1 H), 0.78 (m, 1 H). LCMS (ESI) m/z = 512 (M+1)。

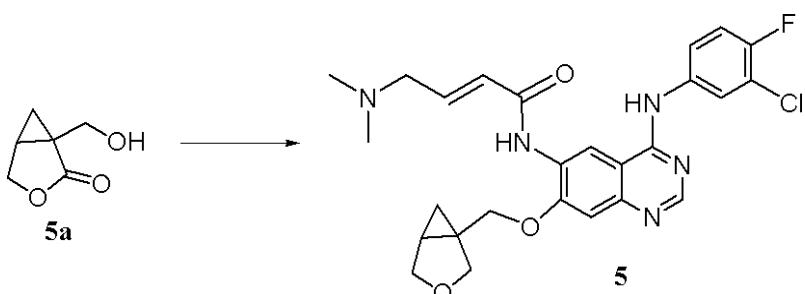
【0143】

実施例5

(±)-(E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(5)の調製

【0144】

【化23】



10

20

30

40

50

【0145】

標題化合物である(±)-(E)-N-(7-((3-オキサ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)メトキシ)-4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド(5)を、3aの代わりに5aを使用したことを除いて、実施例3におけるのと同じ手順によって調製した。

【0146】

実施例6

キナーゼ阻害アッセイ

1) 上記化合物を、DMSO中に溶解して10 mM溶液を調製し、100 μM(micromolar)へと水で希釈した。IC₅₀測定に使用される場合、100 μMから10倍連続希釈物を使用する。キナーゼ活性を、時間分解(time-resolved)FRET(TR-FRET)アッセイ(InvitrogenのLanthascreen(登録商標)キナーゼ活性アッセイ)で決定した。

【0147】

2) 上記アッセイを、黒色384ウェルプレート(Corning製)において行う。上記キナーゼおよび上記化合物を、30分間にわたって室温においてインキュベートした。ATP(1 mM)およびフルオレセイン-ポリG Tを添加し、上記反応系を15分間にわたってインキュベートした。検出薬剤SA-XL665(Cisbio Assay製)およびTK Ab-Cryptate検出抗体(Invitrogen製)を添加して、上記反応系を停止させた。

【0148】

3) 上記384ウェルプレートをシールし、1時間にわたってインキュベートした。次いで、蛍光を、620 nm波長において(Cryptate)および665 nm波長において(XL655)測定した。

【0149】

4) 化合物の各濃度を三連で行い、ビヒクル(化合物なし)および陽性コントロールを使用した。

【0150】

データプロセス：蛍光の比を計算する（620nMに対する665nMの蛍光値）。その結果を、以下から計算する：シグナル＝化合物蛍光比 - ビヒクル比。そしてIC₅₀を阻害曲線に基づいて計算した。

【0151】

結果（表2に示される）から、試験した化合物のEGFrおよびHer2キナーゼ阻害IC₅₀が100nM未満であることが実証された。

【0152】

実施例7

BT474の細胞増殖阻害アッセイ

10

1)ヒト乳癌BT474細胞を、96ウェル透明組織培養プレート中、10000細胞/ウェルでプレートした。上記細胞を、24時間にわたって37においてインキュベートして、接着させた。

【0153】

2)96ウェルプレート中の各化合物の一連の濃度（30μM～0.16nMまでの範囲に及ぶ、5倍希釈）を72時間にわたってインキュベートした。各濃度を三連で試験した。細胞増殖アッセイの間に、BT474細胞を完全細胞培養溶液（5%FBS、50μg/mlゲンタマイシンを含む低グルコースD MEM）中で培養した。

20

【0154】

3)培養培地を吸引を介して除去し、細胞生存性をCCK-8細胞増殖キットによって検出した。

20

【0155】

4)EC₅₀を、増殖曲線に基づいて計算した。

【0156】

表2における結果は、試験した化合物のBT474細胞増殖阻害EC₅₀が100nM未満であることを示す。

30

【0157】

【表2】

表2 EGFRおよびErbB2(HER2)キナーゼ阻害、ならびにBT474細胞増殖阻害アッセイ結果

化合物 実施例番号	EGFR 阻害	HER2 阻害	BT474 阻害
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
1	0.4	25	35.9
2	0.13	6	19.1
3	0.54	23	31.8
4	0.51	22	25.6
5	0.37	91	157

40

実施例8

NCI-H1975異種移植片マウスモデルにおけるインビボ効力

ATCCから購入したH1975細胞を、RPMI1640+10%FBS+1%P/S抗生物質中で培養した。Balb/cヌードマウス（雌性、6～8週齢、18+2g）を、Shanghai Laboratory Animal Co. Ltdから購入した。上記購入したマウスを、使用前に7日間にわたって環境に適合させ、22～25において、湿度40～70%および蛍光灯で12時間の明（8:00～20:00）12時間の暗の光サイクルで飼育した。

50

【0158】

処方物：エルロチニブ、アファチニブ（BIBW2992）、およびNT112を、2

% DMA および 9.8 % (脱イオン水中 40% HP - - CD) 中に溶解した。

【 0159 】

癌細胞 (H1975) を増殖させ、上記ヌードマウス (右側腹部) に、総体積 0.1 ml / マウスにおいて PBS 中 5.0×10^6 細胞をマトリゲルと 1 : 1 で移植した。腫瘍が体積 200 ($150 \sim 200$) mm³ に達したら、H1975 細胞に由来する上記腫瘍を有するヌードマウスを、いくつかの群 (10 匹のマウス / 群) に無作為に割り当て、群 1 をビヒクルとして供した ; 群 2 ~ 5 に、それぞれ、20 mg / kg (p . o . q . d .) においてアファチニブを、10 mg / kg (p o , q d) において化合物 NT112 を ; 20 mg / kg (p o , q d) において化合物 NT112 および 100 mg / kg (遊離塩基、p . o . q . d .) においてエルロチニブを投与した。上記動物を、4 週間後に屠殺した。
10

【 0160 】

上記マウスを、外見および挙動について、ならびに罹病率および / もしくは死亡率の徵候について 1 日に 2 回モニターした。上記腫瘍体積を、1 週間に 2 回測定し、体重を、全研究を通して腫瘍体積を測定する直前に測定した。

【 0161 】

実験 (4 週間にわたる化合物投与) の最後に、全ての腫瘍を有するマウスを、深麻酔下の頸椎脱臼によって屠殺した。腫瘍塊を切除し、秤量した。

【 0162 】

腫瘍サイズを、カリパスを使用して、1 週間に 2 回二次元で測定した。そしてその体積を、以下の式を使用して mm³ 単位で表した : $V = 1/2 \times a \times b^2$ (ここで a および b は、それぞれ、上記腫瘍の長い方の直径および短い方の直径である) 。上記腫瘍塊を、採取後実験の最後に秤量した。
20

【 0163 】

$V = 1/2 \times a \times b^2$ (a 、 b は、それぞれ、最大直径および最小直径である)

R T V (相対腫瘍体積) = V_t / V_0

V_0 は、試験物品が最初に投与されたときの腫瘍体積である

V_t は、試験物品投与後の測定日ごとの腫瘍体積である

$T/C (\%) = TRTV / CRTV \times 100\%$

TRTV : 試験物品 - 処置群の R T V ; CRTV : コントロール群の R T V

阻害率 (%) = (コントロール群の平均腫瘍体積 - 試験物品処置群の平均癌体積) / コントロール群の平均腫瘍体積 × 100 %
30

有意な有効性 : $T/C \% < 40\%$ 、 $P < 0.05$

有意でない有効性 : $T/C \% > 40\%$ 。

【 0164 】

図 1 に示されるように、このモデルにおける化合物 NT112 は、エルロチニブより有意に有効である ; かつアファチニブに匹敵する。

【 0165 】

実施例 9

N C I - N 8 7 異種移植片マウスモデルにおけるインピボ効力

N C I - N 8 7 細胞株を、A T C C (American Type Culture Collection) から購入し、R P M I 1 6 4 0 + 10% F B S + 1% P / S 抗生物質中で培養した。
40

【 0166 】

雄性 B a l b / c ヌードマウス (6 ~ 8 週齢、 18 ± 2 g (供給業者 : S h a n g h a i S L A C Laboratory Animal Co . L t d .)) を、実験に使用した。上記購入したマウスを、使用前に 7 日間にわたって環境に適応させ、22 ~ 25 において湿度 40 ~ 70 % 、および蛍光灯で 12 時間の明 (8 : 00 ~ 20 : 00) 12 時間の暗の光サイクルで飼育した。上記マウスに、飼料および水を自由給餌とする。

【 0167 】

10

20

30

40

50

癌細胞 (N C I - N 8 7) を、上記ヌードマウス (右側腹部) に、 0 . 1 m l P B S 中 $5 . 0 \times 10^6$ 細胞で皮下移植した (50 匹のマウス) 。腫瘍が体積 200 (150 ~ 200) mm³ に達したら、上記腫瘍を有するヌードマウスを、群 (10 匹のマウス / 群) に無作為に割り当て、 1 つの群をビヒクルとして供し、 1 つの群に、 ラパチニブジトリル酸塩 - 水和物 (80 mg / kg 、 ラパチニブの遊離塩基、 塩ではない、 p . o . b i d) を投与した。他の 2 つの群には、 N T 1 1 2 (15 mg / kg および 30 mg / kg , それぞれ、 p . o . q . d) を投与した。投与期間は、 4 週間継続した。

【 0 1 6 8 】

上記マウスを、外見および挙動について、ならびに罹病率および / もしくは死亡率の徵候について、 1 日に 2 回モニターした。上記腫瘍体積を、 1 週間に 2 回測定し、体重を、全研究を通して腫瘍体積を測定する直前に測定した。

10

【 0 1 6 9 】

実験 (4 週間にわたる化合物投与) の最後に、全ての腫瘍を有するマウスを、深麻酔下の頸椎脱臼によって屠殺した。腫瘍塊を切除し、秤量した。

【 0 1 7 0 】

腫瘍サイズを、カリパスを使用して、 1 週間に 2 回二次元で測定した。そしてその体積を、以下の式を使用して mm³ 単位で表した : $V = 1 / 2 \times a \times b^2$ (ここで a および b は、それぞれ、上記腫瘍の長い方の直径および短い方の直径である) 。上記腫瘍塊を、採取後実験の最後に秤量した。

【 0 1 7 1 】

20

$$V = 1 / 2 \times a \times b^2 \quad (a, b \text{ は、それぞれ、最大直径および最小直径である})$$

$$R T V \text{ (相対腫瘍体積)} = V_t / V_o$$

V_o は、試験物品が最初に投与されたときの腫瘍体積である

V_t は、試験物品投与後の測定日ごとの腫瘍体積である

$$T / C (\%) = R T V / C R T V \times 100\%$$

$R T V$: 試験物品 - 処置群の $R T V$; $C R T V$: コントロール群の $R T V$

阻害率 (%) = (コントロール群の平均腫瘍体積 - 試験物品処置群の平均腫瘍体積) / コントロール群の平均腫瘍体積 × 100 %。

【 0 1 7 2 】

30

上記腫瘍を有するマウスを、異なる用量の N T 1 1 2 (15 mg / kg 、 30 mg / kg 、 p o , q d) およびラパチニブ (80 mg / kg 、 p . o . , b i d ,) を 7 日間 / 週で、 4 週間にわたって処置した。処置後 7 日目に、上記 $R T V$ T / C N T 1 1 2 (15 mg / kg 、 30 mg / kg) 群は < 30 % であり、腫瘍増殖阻害は、 > 70 % であったが、ラパチニブ群において $R T V$ T / C は、 31 % であり、腫瘍増殖阻害率 (r a t) は、 69 % であった。同じ結果を、腫瘍秤量に関しても観察した。処置後 28 日目に、全ての腫瘍を有するマウスを屠殺し、全ての腫瘍塊を採取して、秤量した。

【 0 1 7 3 】

30

ラパチニブ (G l a x o S m i t h K l i n e) (E G F R および E r b B 2 の低分子キナーゼインヒビター) は、 28 日目 (研究の最終日) に 92 . 9 % の腫瘍阻害率をもたらした。

40

【 0 1 7 4 】

30 mg / kg 、 p . o . , q d 、 7 日 / 週での N T 1 1 2 処置は、 N C I - N 8 7 異種移植片腫瘍モデルにおいて体重減少をもたらした。体重は、 30 mg / kg 、 p . o . , q d 、 7 日 / 週での投与後 3 日目で、 N T 1 1 2 処置において減少し始め、 11 日目に最大体重減少に達するまで減少し続けた。高用量 (30 mg / kg) N T 1 1 2 の投与を中止し、二度と再開しなかった。体重は、 28 日目までに正常まで回復した。上記 15 mg / kg 、 p o , q d 投与群は、予め定義した副作用なく継続した。図 2 を参照のこと。

【 0 1 7 5 】

本明細書で使用される場合、用語「 q d 」もしくは「 q . d . 」と組み合わせて使用される用語「 p o 」、「 p . o . 」もしくは「 P O 」は、 1 日 1 回の経口投与を意味する。

50

【0176】

実施例 10

マウスにおける薬物動態研究

サンプル調製：上記試験物品各々を、10% DMSO および 90% の（脱イオン水中 40% H P - C D）中に溶解して、静脈内投与のために 0.4 mg / mL、および経口投与のために 1 mg / mL の濃度を得た。

【0177】

方法開発および血漿サンプル分析を、LC - MS / MS によって、Analytical Sciences Division of the Testing Facility が行った。分析結果を、アッセイ内バリエーション（日内バリエーション）に関する品質コントロールサンプルを使用して確認した。品質コントロールサンプルの > 66% という正確さは、既知の値の 80 ~ 120% の間であった。10

【0178】

各群は、30匹の CD - 1 マウス（Sino-British SIPP R / BK Lab. Animal Ltd., Co., Shanghai が供給、5 ~ 8 週齢、20 ~ 28 g の体重）からなる。上記試験物品を、単一のボーラス静脈内注射によって、もしくは強制経口投与を介して投与した。

【0179】

全ての動物を、順応および研究期間の間に、罹病率、死亡率、傷害、ならびに飼料および水の利用性について 1 日あたり 2 回観察した。不十分な健康状態にある任意の動物を、さらなるモニタリングまたは可能な安楽死に関して同定した。20

【0180】

血液サンプル（少なくとも 300 μL / サンプル）を、上記試験物品の血漿濃度を決定するために、適切な時点での二酸化炭素吸入による安楽死後に、心臓穿刺を介して集めた。サンプルを、K₃-EDTA を含むチューブの中に入れ、遠心分離するまで氷上で保存した。

【0181】

各群における 3 匹のマウスを、10 の時点の各々において血液採取のために使用した（群 1 ~ 10）：投与前、ならびに投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間および 24 時間。30

【0182】

分析：上記 PK 血液サンプルを、約 8000 rpm で 6 分間にわたって 2 ~ 8 において遠心分離にかけ、得られた血漿を分離し、約 -80 において凍結して保存した（分離後、上記血漿を、-80 冷凍庫において貯蔵する前に、最初に氷の上に置いてよい）。全ての血漿サンプルに、研究番号、動物番号、マトリクス、回収時点および回収日のような詳細情報を表示した。

【0183】

曲線下面積 (AUC_(0 - t)) および AUC_(0 - ∞)）、消失半減期 (T_{1/2})、最大血漿濃度 (C_{max})、最大血漿濃度に達するまでの時間 (T_{max})、クリアランス (CL)、および分布体積 (V_d) を含むパラメーターの標準セットを、FDA 認定薬物動態プログラム WinNonlin Professional v5.2 (Pharsight, USA) において、研究責任者によってノンコンパートメント解析モジュールを使用して計算した。さらに、バイオアベイラビリティーを、以下の式を使用して概算した：40

【0184】

【数 1】

$$F = \frac{AUC_{(0-\infty)(PO)} \times \text{用量}_{IV}}{AUC_{(0-\infty)(IV)} \times \text{用量}_{(PO)}} \times 100\%$$

10

20

30

40

50

略語：

AUC_(0 - t) 投与時から最後の測定可能な濃度までの曲線下面積
AUC_(0 - ∞) 最後の観察される濃度に基づいて、投与時から無限大へと外挿される曲線下面積

CL 全身クリアランス、CL = 用量 / AUC

C_{max} 最大観察濃度 (T_{max}において起こる)

F バイオアベイラビリティー

MRT_(0 - ∞) 投与時点から無限大までの平均滞留時間

T_{max} 最大観察濃度の時間

T_{1/2} 終末半減期 = ln(2) / z

V_z 終末相に基づく分布体積。

10

【0185】

NT112 (化合物2-A) およびアファチニブ (BIBW-2992) のマウス薬物動態 (PK) を、図3 (それぞれ、パネルAおよびB) に示す；ラットPKパラメーターを、それぞれ表3および表4に示す。

【0186】

【表3】

表3 化合物NT112について測定したマウスPKパラメーター

血漿PK パラメーター	C _{max}	T _{1/2}	CL	V _z	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	F
	ng/mL	時間	L/h/Kg	L/Kg	ng*時間 /mL	ng*時間 /mL	%
IV 1mg/Kg	236	4.44	1.69	3.26	575	592	100
PO 5mg/Kg	272	11.1	3.40	16.4	1420	1471	49.7

20

【0187】

【表4】

表4 アファチニブ(BIBW-2992)について測定したマウスPKパラメーター

血漿PK パラメーター	C _{max}	MRT	CL	V _z	AUC _{0-t}	F
	ng/mL	時間	L/h/Kg	L/Kg	ng*時間 /mL	%
IV 1mg/Kg	109	1.6	0.52	1.3	54	100
PO 5mg/Kg	17.6	9.3	0.84	6.3	167	62.0

30

マウスおよびラットから生成したPKデータに基づいて、NT112がヒトおよび他の哺乳動物において優れた薬物動態特性を有し、従って、おそらく優れた抗癌活性を示すようである。

【0188】

実施例11

ラットにおける薬物動態研究

サンプル調製：上記試験物品各々を、10%DMSOおよび90%の(脱イオン水中40%HP-CD)中に溶解して、静脈内投与のために0.4mg/mL、および経口投与のために1mg/mLの濃度を得た。

40

【0189】

50

方法開発および血漿サンプル分析を、LC - M S / M S によって、Analytical Sciences Division of the Testing Facilityが行った。分析結果を、アッセイ内バリエーション(日内バリエーション)に関する品質コントロールサンプルを使用して確認した。品質コントロールサンプルの>66%という正確さは、既知の値の80~120%の間であった。

【0190】

各群は、3匹の雄性Sprague Dawleyラット(7~8週齢、200~300gの体重)からなった。上記試験物品を、単一のボーラス静脈内注射によって、側副尾静脈(lateral tail vein)を介して、もしくは強制経口投与を介して投与した。

10

【0191】

血液サンプル(約300μl)を、眼窩後穿刺(retro-orbital puncture)を介して、混合ガス(CO₂:O₂=7:3)を使用して、EDTA-K3抗凝固剤を含むチューブへと適切な時点で麻酔後に集めた。10の時点(群1~2):投与前、ならびに投与後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間および24時間。

【0192】

分析:上記PK血液サンプルを処理し、実施例10におけると同じ方法を使用して分析した。

【0193】

NT112(化合物2-A)およびアファチニブ(BIBW-2992)のラット薬物動態(PK)を、図4(それぞれ、パネルAおよびパネルB)に示す;そして上記ラットPKパラメーターを、それぞれ、表5および表6に列挙する。

20

【0194】

【表5】

表5 化合物NT112について測定したラットPKパラメーター

血漿PK パラメーター	C _{max}	T _{1/2}	CL	V _z	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	F
	ng/mL	時間	L/h/Kg	L/Kg	ng*時間 /mL	ng*時間 /mL	%
IV 1mg/Kg	59.3	6.05	4.03	10.58	220	248	100
PO 5mg/Kg	74.9	20.03	5.93	51.55	434	843	68.0

30

注:経口バイオアベイラビリティーの概算は、最後の3つの観察可能なデータ点においてPOデータの変化の少ない性質(flat nature)に起因して、大きな不確実性を含み得る。比較として、AUC(0-)の代わりにAUC(0-t)を使用する場合、計算される経口バイオアベイラビリティーは、39.5%になる。

40

【0195】

【表6】

表6 アファチニブ(BIBW-2992)について測定したラットPKパラメーター

血漿 PK パラメーター	C_{max}	$T_{1/2}$	CL	V_z	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	F
	ng/mL	時間	L/h/Kg	L/Kg	ng*時間 /mL	ng*時間 /mL	%
IV 1mg/Kg	55.6	5.12	6.82	15.17	137	147	100
PO 5mg/Kg	49.2	11.02	15.26	73.02	215	328	44.7

10

注：経口バイオアベイラビリティーの概算は、最後の3つの観察可能なデータ点においてPOデータの変化の少ない性質(flat nature)に起因して、大きな不確実性を含み得る。比較として、AUC(0 -)の代わりにAUC(0 - t)を使用する場合、計算される経口バイオアベイラビリティーは、31.4%になる。

【0196】

化合物NT112は、構造的に類似した化合物であるアファチニブ(bibw-2992)と比較して、経口投与でより高い曝露およびより良好な経口バイオアベイラビリティーを示した。

20

【0197】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの、ある(a)」、「1つの、ある(an)」、および「上記、この、その(the)」は、文脈が別段明らかに示さなければ、複数形を含む。

【0198】

本明細書に記載される本発明の局面およびバリエーションは、「～からなる」および/もしくは「～から本質的になる」局面およびバリエーションを含むことが理解される。

【0199】

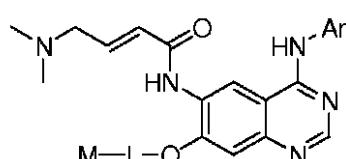
(本発明のさらなる実施形態)

実施形態1：式(I)の化合物：

30

【0200】

【化24】



式(I)

またはその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、ここで：

40

Arは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁₋₃アルキル、エチニル、エテニル、C₁₋₃アルコキシル；またはO(CH₂)_nAr¹(ここでnは、0もしくは1である)から選択される0~4個の基で必要に応じて置換された、置換された单環式フェニルもしくは单環式ヘテロアリールであり；

Ar¹は、单環式アリールもしくは5~6員のヘテロアリール基から選択され、そして上記アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルキニル、C₂₋₃アルケニル、およびC₁₋₃アルコキシルから選択される0~3個の基で置換され得；

Lは、結合もしくはCH₂であり；

Mは、1個以上のO、N、もしくはS原子を含む6~10員の二環式複素環であり、そ

50

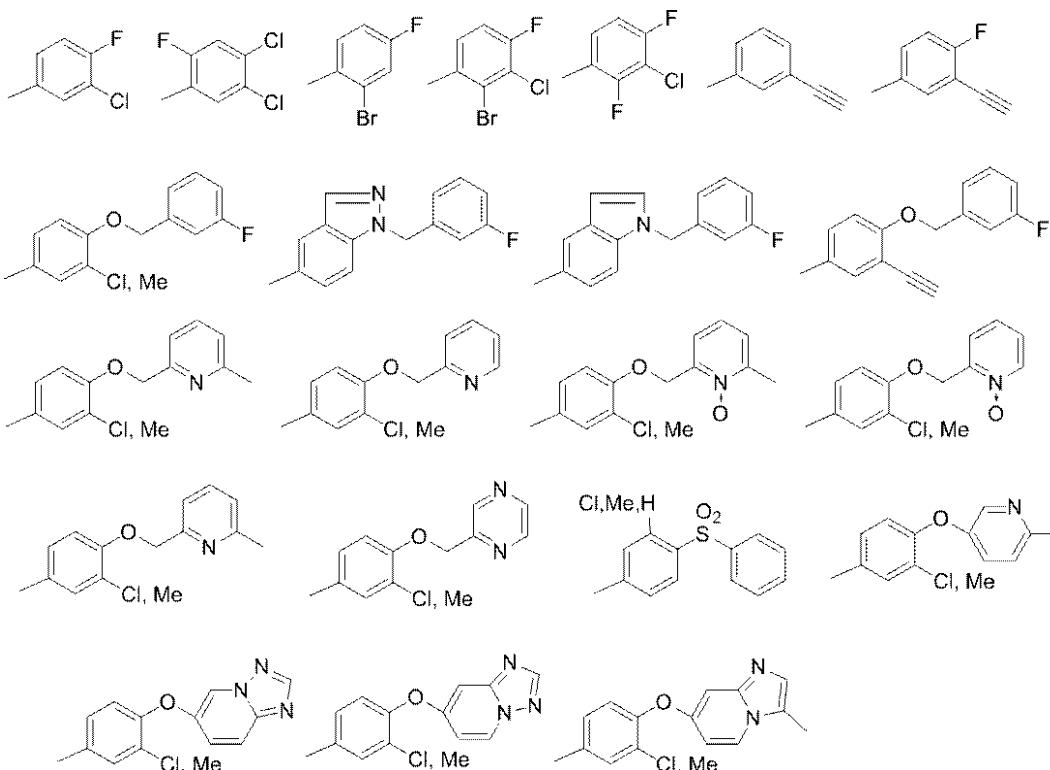
して上記複素環は、1個以上のハロゲン、C₁-C₃アルキル、ヒドロキシリ、もしくはC₁-C₃アルコキシでさらに選択され得る、化合物。

【0201】

実施形態2：実施形態1の化合物であって、ここでArは、以下の構造から選択される、化合物：

【0202】

【化25】

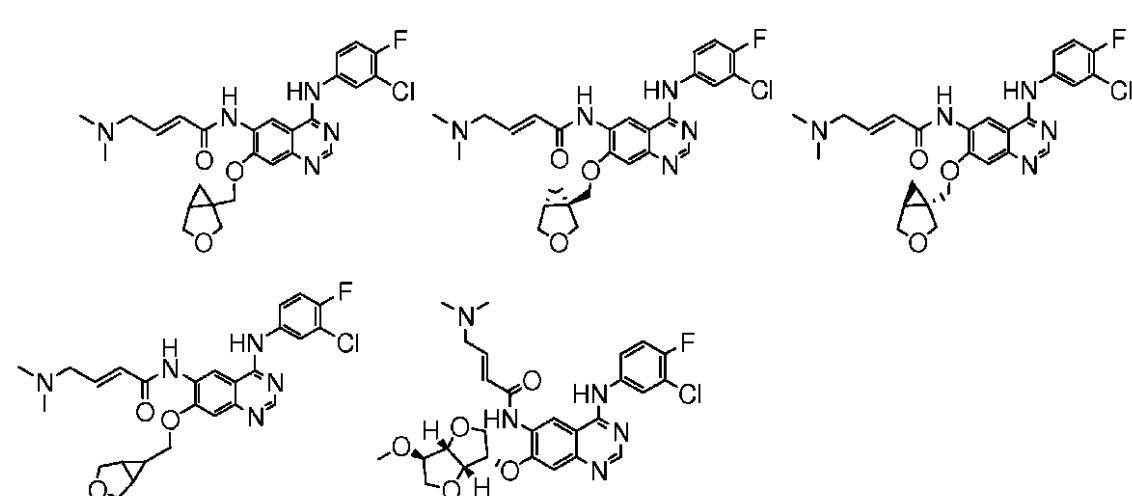


【0203】

実施形態3：実施形態1の化合物であって、ここで上記化合物は、以下から選択される、化合物：

【0204】

【化26】



【0205】

実施形態4：実施形態1の化合物であって、ここでその薬学的に受容可能な塩は、以下から選択される酸と形成される、化合物：リンゴ酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、塩酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酒石酸、酢酸、プロピオン酸、カプリル酸、カプロン酸、および安息香酸。

【0206】

実施形態5：実施形態1の化合物、または立体異性体、幾何異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ、および薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、もしくはこれらの組み合わせを含む、薬学的組成物。

10

【0207】

実施形態6：レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患の処置のための医薬もしくはレセプタープロテインチロシンキナーゼのインヒビターの製造における、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物もしくは実施形態5の薬学的組成物の使用。

【0208】

実施形態7：実施形態6に従う使用であって、ここで上記レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない、使用：乳癌、結腸直腸癌、肺癌、乳頭状癌、前立腺癌、リンパ腫、結腸膵臍癌、卵巣癌、子宮頸癌、中枢神経系癌、骨原性肉腫、腎臍癌、肝臍癌、膀胱癌、胃癌、頭頸部扁平上皮癌、黒色腫および白血病。

20

【0209】

実施形態8：レセプタープロテインチロシンキナーゼ関連疾患の処置のための方法であって、上記方法は、処置が必要な被験体に、実施形態1の化合物もしくは実施形態5の薬学的組成物の有効用量を投与する工程を包含する、方法。

【0210】

実施形態9：実施形態1の化合物を作製する方法であって、上記方法は、以下の工程を含む、方法：

工程1：化合物Iaとアニリンとを反応させて、化合物Ibを得る工程；

工程2：アルコールM-L-OHを強塩基で処理し、次いで、化合物Ibを添加して、化合物Icを得る工程；

30

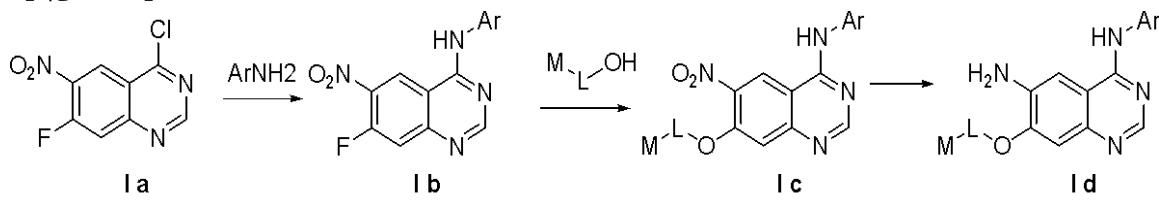
工程3：化合物Icを還元して、化合物Idを得る工程；

工程4：Idと酸Ieとを、カップリング試薬を使用してカップリングして、アミドIfを得る工程；

工程5：化合物Ifと2-ジメチルアミノアセトアルデヒドとのウイティッヒ反応によって、式(I)の化合物を生成する工程。

【0211】

【化27】



【0212】

ここで：

40

50

Ar は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、エチニル、エテニル、 $C_{1\sim 3}$ アルコキシリ；または $O(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^1$ （ここで n は、0もしくは1である）から選択される0~4個の基で必要に応じて置換された、置換された単環式フェニルもしくは単環式ヘテロアリールであり；

Ar^1 は、単環式アリールもしくは5~6員のヘテロアリール基から選択され、そして上記アリールもしくはヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、 $C_{2\sim 3}$ アルキニル、 $C_{2\sim 3}$ アルケニル、および $C_{1\sim 3}$ アルコキシリから選択される0~3個の基で置換され得；

L は、結合もしくは CH_2 であり；

M は、1個以上のO、N、もしくはS原子を含む6~10員の二環式複素環であり、そして上記複素環は、1個以上のハロゲン、 $C_{1\sim 3}$ アルキル、ヒドロキシリ、もしくは $C_{1\sim 3}$ アルコキシリでさらに置換され得る。 10

【0213】

実施形態10：工程2における強塩基は、水素化ナトリウムである、実施形態9の方法。

【0214】

実施形態11：工程3における還元は、Pt-C触媒水素化か、鉄粉-酸触媒による、実施形態9の方法。

【0215】

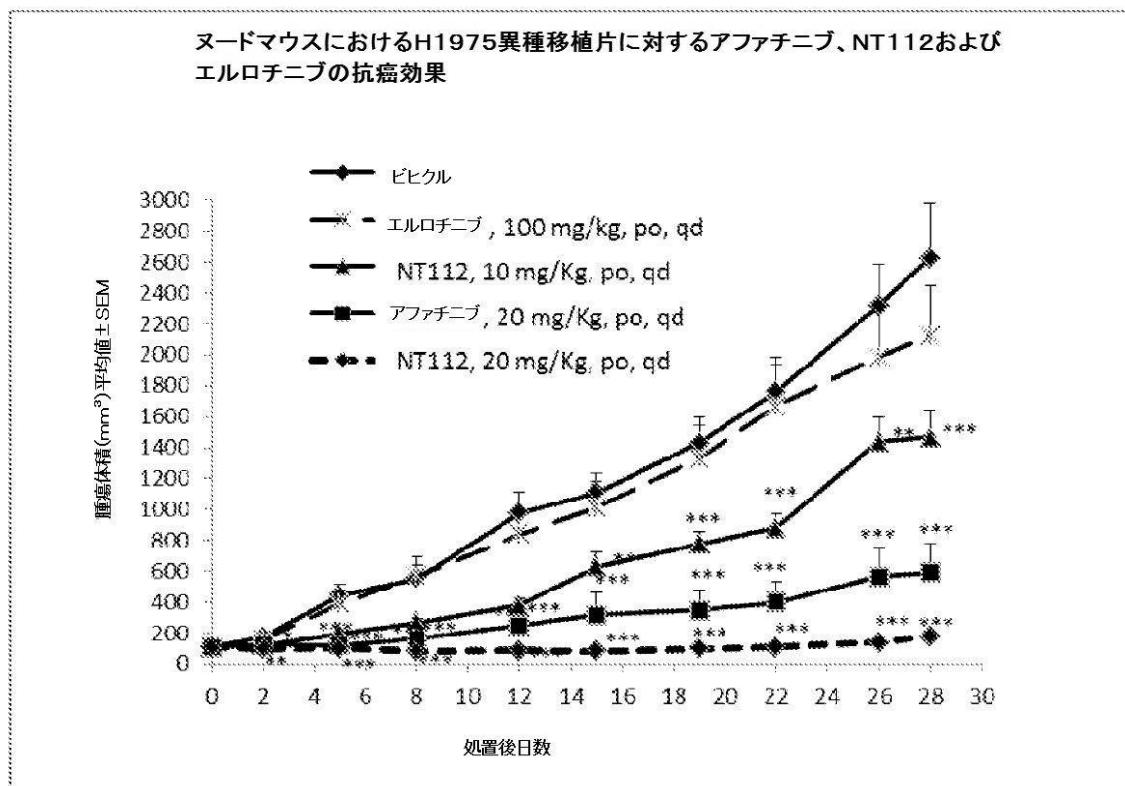
前述の発明は、理解を明確にする目的で、例示および実施例によって幾分詳細に記載されてきたが、特定の小さな変更および改変が、上記の教示に鑑みて行われることは、当業者に明らかである。従って、上記説明および実施例は、本発明の範囲を限定するとは解釈されるべきでない。 20

【0216】

本明細書で引用される全ての特許および科学文献の開示は、それら全体において参考として明示的に援用される。

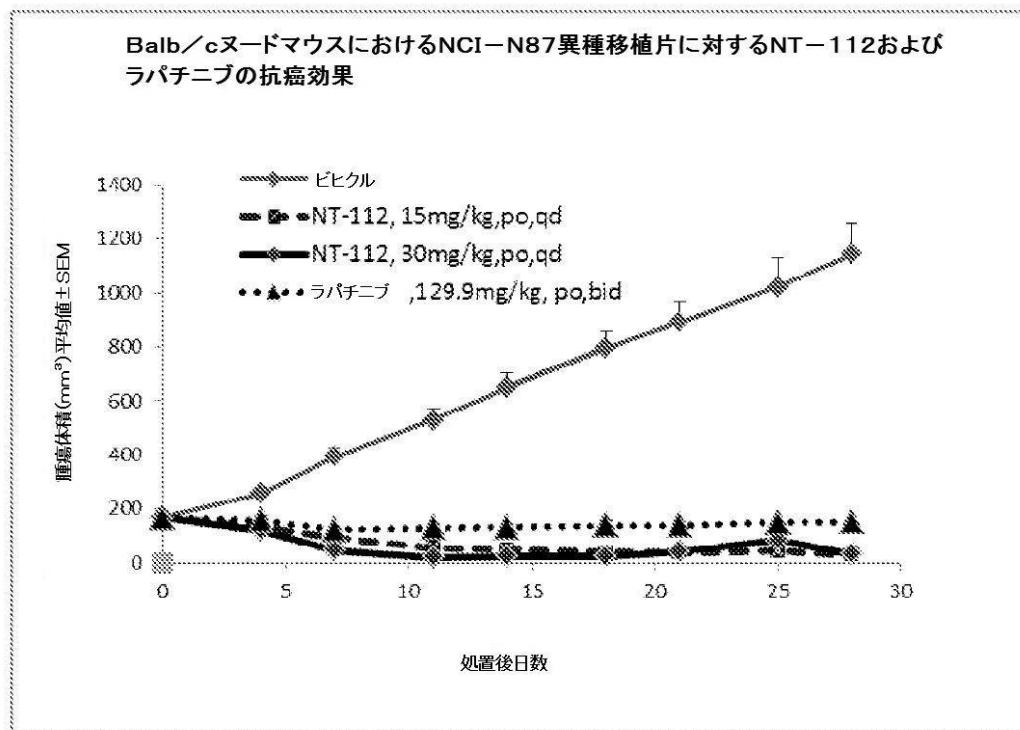
【図1】

Figure 1



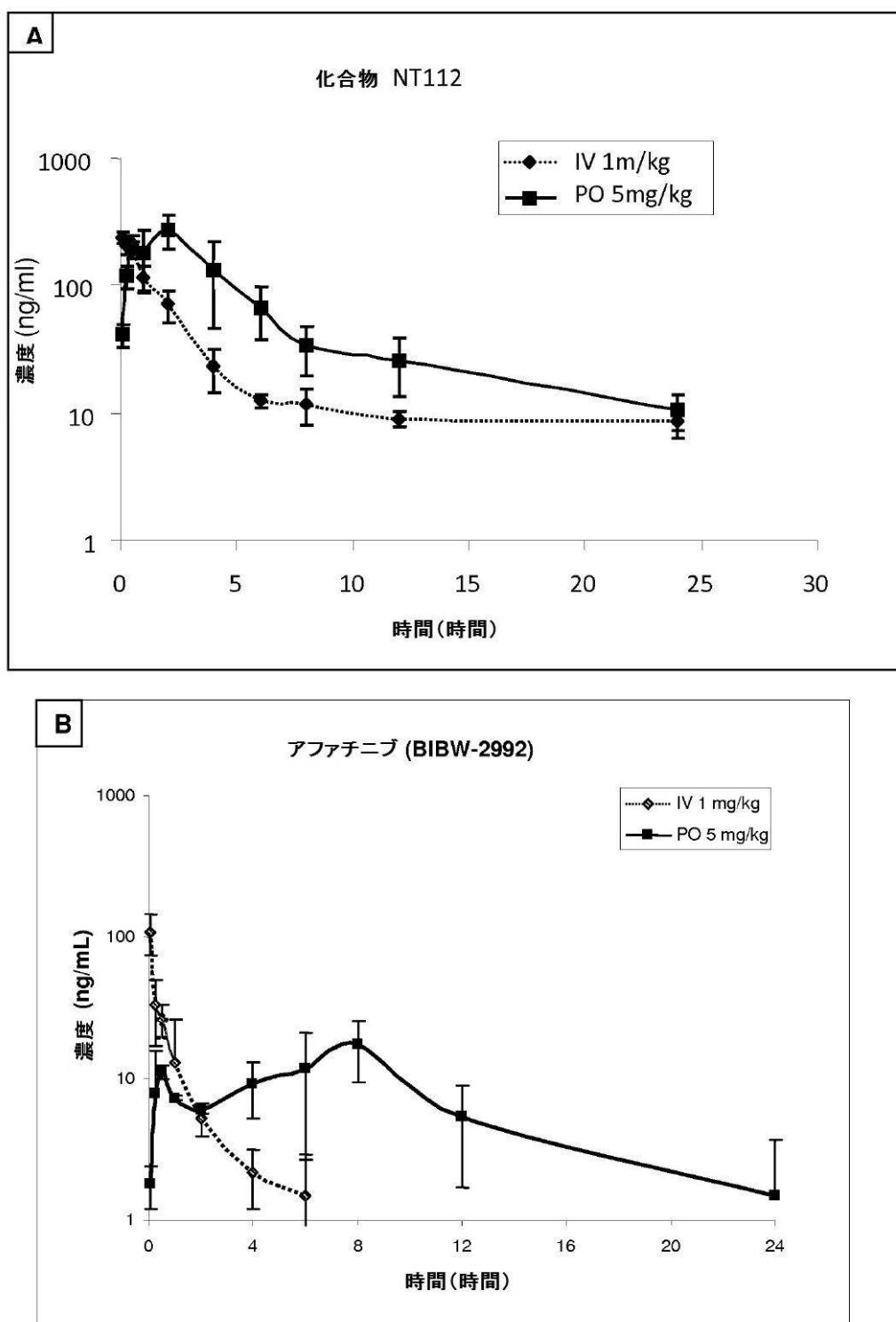
【図2】

Figure 2



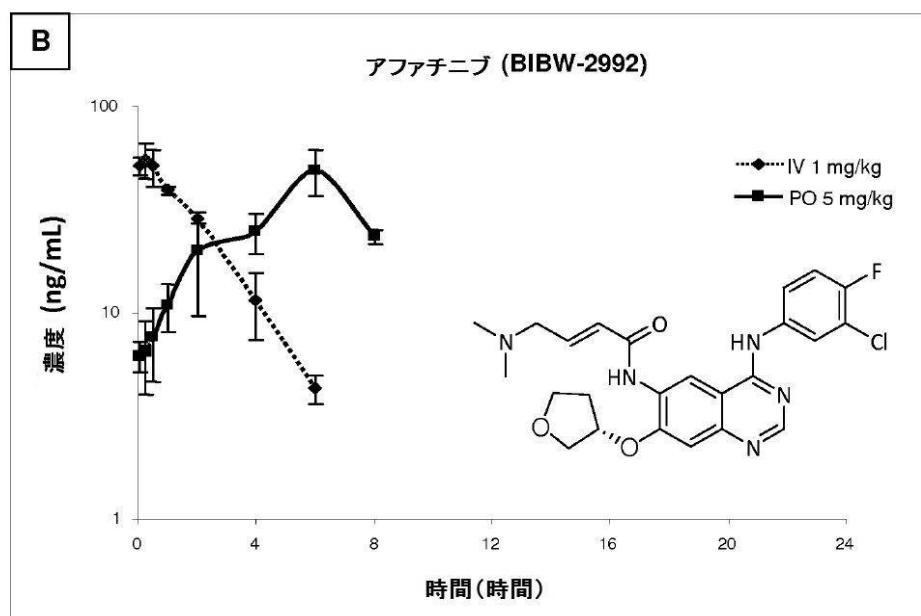
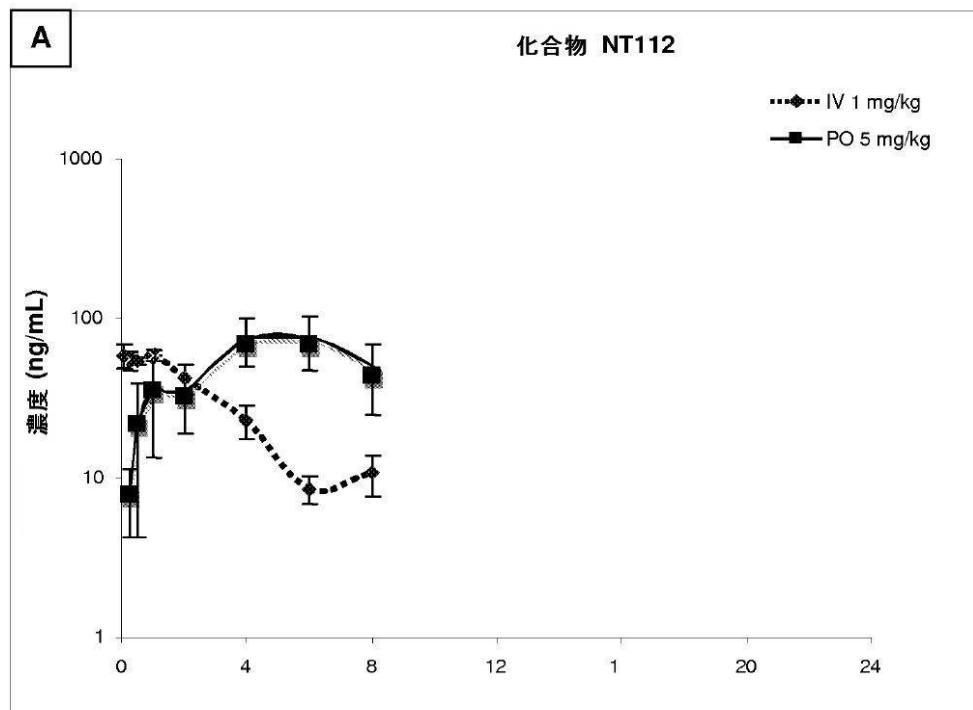
【図3】

Figure 3



【図4】

Figure 4



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2012/038458																				
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 405/12 (OCT 2005) A61K 31/517 (OCT 2005) A61P 35/00 (OCT 2005) C07D 493/04 (OCT 2005)																						
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)																						
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Chemical Abstracts, Registry																						
Structure search based on claim 1																						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																						
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
	Documents are listed in the continuation of Box C																					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																			
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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																			
"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)	"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																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 18 July 2012	Date of mailing of the international search report 25 July 2012																					
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999	Authorized officer Andrew Bryce AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262833132																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/US2012/038458
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1999/009016 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 25 February 1999 Abstract; Examples; Claim 1	
P,X	WO 2011/084796 A2 (ZHANG Q. and ZHU H.) 14 July 2011 Page 37; Abstract	1-6, 9, 10, 19-27
P,X	WO 2012/027960 A1 (KBP BIOSCIENCES CO., LTD.) 08 March 2012 Compound 20, page 18; Compounds 21-23, page 19; Compound 33, page 69; Compounds 38, 39 and 42-45, page 70; Abstract	1-6, 9, 10, 19-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2012/038458	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1999/009016 A1	25 Feb 1999	AR 015416 A1	02 May 2001
		AU 757418 B2	20 Feb 2003
		AU 8602398 A	08 Mar 1999
		BR 9811805 A	15 Aug 2000
		CA 2299632 A1	25 Feb 1999
		CN 1271349 A	25 Oct 2000
		CN 101857573 A	13 Oct 2010
		EP 1000039 A1	17 May 2000
		EP 1000039 B1	09 Jun 2004
		HK 1026209 A1	12 Nov 2004
		HU 0002893 A2	28 May 2001
		IL 134013 A	20 Nov 2005
		JP 2001515071 A	18 Sep 2001
		NO 20000487 A	31 Mar 2000
		NO 317093 B1	09 Aug 2004
		NZ 519387 A	26 Mar 2004
		TW 436485 B	28 May 2001
		WO 9909016 A1	25 Feb 1999
		ZA 9806905 A	31 Jan 2000
WO 2011/084796 A2	14 Jul 2011	WO 2011084796 A2	14 Jul 2011
WO 2012/027960 A1	08 Mar 2012	CN 102382106 A	21 Mar 2012
		WO 2012027960 A1	08 Mar 2012

End of Annex

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04	1 0 1 D
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,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,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 シエン , ワン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2 , サン マテオ , モニセロ ロード 1 7 1 9

(72)発明者 シャオ , ウエイ

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジャンスー , リヤンユンガン , シンプレー ディストリクト , ハイチャン サウス ロード 5 5

(72)発明者 マウン , ジャック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 1 4 , ダリー シティー , アービントン ストリート 1 6 2

(72)発明者 チャン , エイミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 2 , カストロ バレイ , キット レーン 6 7 0 0

(72)発明者 チェン , シャオリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 9 , フレモント , ミッション クリーケ コート 6 8 8

(72)発明者 ワン , チェンゾウ

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジャンスー , リヤンユンガン , シンプレー ディストリクト , ハイチャン サウス ロード 5 5

(72)発明者 グオ , チンミン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジャンスー , リヤンユンガン , シンプレー ディストリクト , ハイチャン サウス ロード 5 5

(72)発明者 リ , イングアン

中華人民共和国 2 2 2 0 4 7 ジャンスー , リヤンユンガン , シンプレー ディストリクト , ハイチャン サウス ロード 5 5

4C071 AA01 BB01 CC12 DD04 EE05 FF15 HH05 JJ05 KK11 LL01
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC45 GA02 GA07 MA01 MA02 MA04
MA05 NA14 NA15 ZA02 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94
ZB26 ZB27 ZC20