

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6464395号
(P6464395)

(45) 発行日 平成31年2月6日 (2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月18日 (2019.1.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 6 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-517180 (P2016-517180)
 (86) (22) 出願日 平成26年5月7日 (2014.5.7)
 (65) 公表番号 特表2016-520627 (P2016-520627A)
 (43) 公表日 平成28年7月14日 (2016.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/001231
 (87) 国際公開番号 W02014/194975
 (87) 国際公開日 平成26年12月11日 (2014.12.11)
 審査請求日 平成29年5月8日 (2017.5.8)
 (31) 優先権主張番号 13002926.7
 (32) 優先日 平成25年6月6日 (2013.6.6)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 518438911
 リード ディスカヴァリー センター ゲ
 ーエムペーハー
 Lead Discovery Cent
 er GmbH
 ドイツ連邦共和国 44227 ドルトム
 ント、オットーハーンシュトラッセ 1
 5
 Otto-Hahn-Strasse 1
 5, 44227 Dortmund, T
 he Federal Republic
 of Germany

(74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

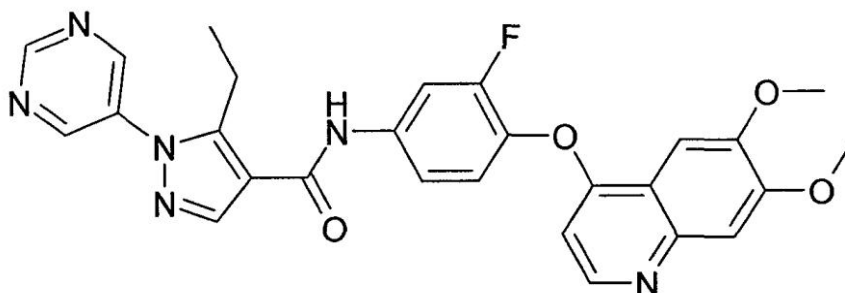
(54) 【発明の名称】 マクロファージを刺激する 1 受容体 MSTR1 のキノリン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 N- (4- ((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオ
 ロフェニル) -5-エチル-1- (ピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カル
 ボキサミド

【化 1】



10

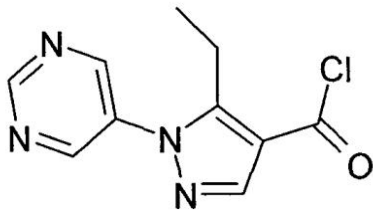
またはその薬学的に使用可能な塩、もしくは互変異性体、またはすべての比率でのそれら
 の混合物。

【請求項 2】

N- (4- ((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオロフェ
 ニル) -5-エチル-1- (ピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキ

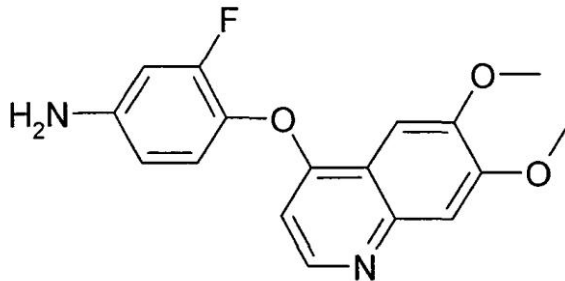
20

サミドならびにその薬学的に使用可能な塩、および互変異性体の製造方法であって、
【化 2】



を

【化 3】



と反応させ、

かつ／または

N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをその塩の1種に変換する

ことを特徴とする、前記方法。

【請求項 3】

少なくとも N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはその薬学的に使用可能な塩、および／もしくは互変異性体、ならびに／またはすべての比率でのそれらの混合物、ならびに任意に賦形剤および／またはアジュバントを含む、医薬。

【請求項 4】

癌、敗血症性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、骨関節炎、子宮内膜症、慢性炎症および／または神経変性疾患の処置のための使用のための、N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、またはその薬学的に使用可能な塩、もしくは互変異性体、またはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 5】

1) エストロゲン受容体モジュレーター、2) アンドロゲン受容体モジュレーター、3) レチノイド受容体モジュレーター、4) 細胞毒性薬、5) 抗増殖剤、6) プレニルタンパク質転移酵素阻害剤、7) HMG-CoA還元酵素阻害剤、8) HIVプロテアーゼ阻害剤、9) 逆転写酵素阻害剤および10) さらなる血管新生阻害剤の群からの化合物と組み合わせて治療有効量で投与する、腫瘍の処置のための使用のための、化合物 N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、もしくは互変異性体。

【請求項 6】

放射線療法ならびに1) エストロゲン受容体モジュレーター、2) アンドロゲン受容体モジュレーター、3) レチノイド受容体モジュレーター、4) 細胞毒性薬、5) 抗増殖剤、6) プレニルタンパク質転移酵素阻害剤、7) HMG-CoA還元酵素阻害剤、8)

10

20

30

40

50

H I Vプロテアーゼ阻害剤、9) 逆転写酵素阻害剤および10) さらなる血管新生阻害剤の群からの化合物と組み合わせて治療有効量で投与する、腫瘍の処置のための使用のための、化合物N-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、もしくは互変異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬の調製に使用することができるものを見出す目的を有していた。

10

【0002】

本発明は、1種または2種以上のキナーゼを阻害することができる化合物N-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドに関する。当該化合物は、癌、敗血症性ショック、原発性開放隅角緑内障(POAG)、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、骨関節炎、子宮内膜症、慢性炎症および／または神経変性疾患、例えばアルツハイマー病を含む様々な障害の処置に適用を見出す。

【0003】

20

本発明は、N-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに、キナーゼ、特に受容体チロシンキナーゼによるシグナル伝達の阻害、制御および／または調節が役割を果たすN-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの使用、さらに当該化合物を含む医薬組成物、ならびにキナーゼ誘発疾患の処置のための当該化合物の使用に関する。

【0004】

プロテインキナーゼが代謝、細胞増殖、細胞分化および細胞生存を含むほぼすべての細胞プロセスを制御するので、それらは様々な疾患状態のための治療介入の魅力的な標的である。例えば、プロテインキナーゼが極めて重要な役割を果たす細胞周期調節および血管形成は、多数の疾患状態、例えば、しかし限定されずに癌、炎症性疾患、異常な血管新生およびそれに関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、黄斑変性、糖尿病、肥満および疼痛と関連する細胞プロセスである。

30

【0005】

特に、本発明は、N-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに、RON(recepteur d'origine nantais)によるシグナル伝達の阻害、制御および／または調節が役割を果たすN-(4-((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの使用に関する。

40

【背景技術】

【0006】

細胞の制御が達成される主要な機構の1つは、細胞外シグナルの膜を横断しての伝達を介することによりもたらされ、それは次に細胞内の生化学的経路を調節する。タンパク質リン酸化は、細胞内シグナルが分子から分子まで伝播し、最終的に細胞応答をもたらす1つの経過を表す。これらのシグナル伝達カスケードは、多くのプロテインキナーゼおよびホスファターゼの存在から明らかなように高度に制御され、しばしば重複する。タンパク質のリン酸化は、主にセリン、トレオニンまたはチロシン残基で生じ、プロテインキナーゼは、したがってリン酸化部位のそれらの特異性によって分類されており、つまりセリン

50

／トレオニンキナーゼおよびチロシンキナーゼである。

【0007】

リン酸化が細胞内のかかる遍在的なプロセスであるので、および細胞表現型がこれらの経路の活性によって大いに影響されるので、現在、多くの疾患状態および／または疾患は、キナーゼカスケードの分子成分における異常な活性化または機能的変異のいずれかに起因すると信じられている。したがって、それらの活性を調節することができるこれらのタンパク質および化合物の特徴づけに、相当注目されている（調査について、以下を参照：Weinstein-Oppeheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279）。

【0008】

プロテインキナーゼによって引き起こされた疾患は、かかるプロテインキナーゼの異常な活性または活動亢進によって特徴づけられる。異常な活性は、以下のいずれかに関する：（１）通常はこれらのプロテインキナーゼを発現しない細胞における発現；（２）所望されない細胞増殖、例えば癌をもたらす増加したキナーゼ発現；（３）所望されない細胞増殖、例えば癌、および／または対応するプロテインキナーゼの活動亢進をもたらす増加したキナーゼ発現。

【0009】

活動亢進は、あるプロテインキナーゼをコード化する遺伝子の増幅、または細胞増殖疾患と相関し得る活性レベルの発生のいずれかに関する（つまり細胞増殖疾患の１種または２種以上の徴候の重症度は、増加するキナーゼレベルに伴って増加する）。プロテインキナーゼの生物学的利用能はまた、このキナーゼの１組の結合タンパク質の存在または不在によって影響され得る。

【0010】

S.Raeppe et al.は、密接に関連するc-Metに対する残効性またはRONおよびc-Metに対する強力な二重の阻害活性を有する強力なRON受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-（3-フルオロ-4-（2-置換-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-オキシ）フェニル）-1-フェニル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (2010) 2745-2749に、可能な抗癌治療法として記載している。

【0011】

ImClone Systems（現在Eli Lilly & Co.の１つの部）は、IMC-41A10、高い親和性でヒトRON RTK（受容体チロシンキナーゼ）に結合し、MSP（マクロファージ刺激タンパク質）リガンド結合を遮断するヒトIgG1モノクローナル抗体を開発した（J.M. O'Toole et al., *Cancer Res.* 2006, 66, 9162）。IMC-41A10は、腫瘍成長を、50～60％によって、結腸、肺および膵臓癌腫モデルを含む数種のヒト異種移植腫瘍モデルにおいて阻害した。

【0012】

RONの小分子阻害剤は、同様に記載されている。これらの化学物質は、RONおよび密接に関連するc-Metキナーゼの両方を阻害する。c-Metは、多数の種々の癌において活性化されると見出され、Met／RONを標的とする小分子阻害剤は、現在固形腫瘍を有する患者における臨床評価の下にある：

【0013】

- (a)最近の調査について、以下を参照：P.C. Ma, G. Maulik, J. ChristensenおよびR. Salgia, *Cancer Metastasis Rev.* 22 (2003), p. 309.
- (b)C.W. Birchmeier, W. Birchmeier, E. GherardiおよびG.F. Vande Woude, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4 (2003), p. 915.
- (c)J.G. Christensen, J. BurrowsおよびR. Salgia, *Cancer Lett.* 225 (2005), p. 1.
- (d)S. Corso, P.M. ComoglioおよびS. Giordano, *Trends Mol. Med.* 11 (2005), p. 284.
- (e)C. BoccaccioおよびP.M. Comoglio, *Nat. Rev. Cancer* 6 (2006), p. 637.
- (f)B. PeruzziおよびD.P. Bottaro, *Clin. Cancer Res.* 12 (2006), p. 3657.
- (g)B.S. KnudsenおよびG. Vande Woude, *Cur. Opin. Gen. Dev.* 18 (2008), p. 87.

- (h) L. Toschi および P.A. Jaenne, Clin. Cancer Res. 14 (2008), p. 5941.
 (i) I. Dussault および S.F. Bellon, Anti-Cancer Agents Med. Chem. 9 (2009), p. 221.
 (j) N.A. Cipriani, O.O. Abidoye, E. Vokes および R. Salgia, Lung Cancer 63 (2009), p. 169.
 (k) J. Porter, Expert Opin. Ther. Patents 20 (2010), p. 159.
 (l) T.L. Underiner, T. Herbertz および S.J. Miknyoczki, Anti-Cancer Agents Med. Chem. 10 (2010), p. 7.

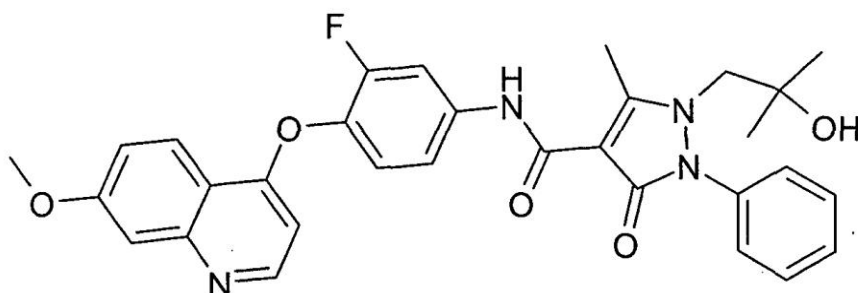
【0014】

例えば、c-Met / RON の強力な小分子二重阻害剤は、Amgen :
 J.Zhang et al., Cancer Res. 2008, 68, 6680 ;
 L.Liu et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 3688
 によって開示された。

【0015】

1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド頭部

【化1】

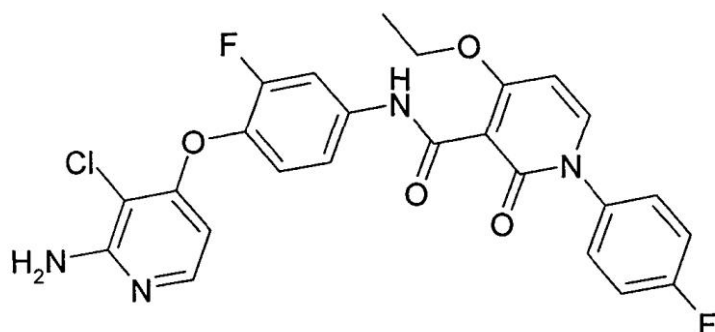


を有するこのキノリンに基づいた化合物は、Met および RON 酵素の両方を阻害し、マウスにおける結腸直腸異種移植モデルにおける抗腫瘍活性を例証する。

【0016】

Bristol-Myers Squibb は、第 I 相臨床試験に進行した Met / RON キナーゼスーパーファミリーの新たなピリジンに基づいた選択的であり、経口的に有効な阻害剤としての BMS-777607

【化2】



を記載している (G.M. Schroeder et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 1251)。

【0017】

したがって、本発明の化合物またはそれらの薬学的に許容し得る塩を、固形癌を含む癌、例えば癌腫（例えば肺、脾臓、甲状腺、膀胱もしくは結腸の）、骨髄疾患（例えば骨髄性白血病）または腺腫（例えば絨毛結腸腺腫）の処置のために投与する。

腫瘍はさらに、単球性白血病、脳、泌尿生殖器、リンパ系、胃、喉頭ならびに肺腺癌および小細胞肺癌を含む肺癌、脾臓および／または乳癌を含む。

【0018】

本発明の化合物は、さらにH I V－1（ヒト免疫不全ウイルス1型）によって誘発された免疫不全の処置のために好適である。

【0019】

癌様の(cancer-like)過剰増殖疾患は、脳癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、婦人科癌、甲状腺癌、リンパ腫、慢性白血病および急性白血病と見なされるべきである。特に、癌様の細胞成長は、本発明の標的を表す疾患である。

【0020】

本発明は、したがって、前記疾患の処置および／または予防における医薬および／または医薬活性成分として本発明の化合物、ならびに前記疾患の処置および／または予防のための医薬の調製のための本発明の化合物の使用、ならびに本発明の化合物のかかる投与を必要とする患者への投与を含む前記疾患の処置の方法に関する。

10

【0021】

本発明の化合物が抗増殖作用を有することを、示すことができる。本発明の化合物は、過剰増殖性疾患を有する患者に投与されて、例えば腫瘍成長を阻害し、リンパ増殖性疾患と関連する炎症を低減し、組織修復による移植拒絶または神経学的損傷を阻害するなどする。本化合物は、予防目的または治療目的に適している。

【0022】

本明細書中で使用する「処置」の用語を、疾患の防止および既往歴の処置の両方を指すために使用する。増殖／活力の防止は、例えば腫瘍成長を防止するための顕性の疾患の発生の前の本発明の化合物の投与によって達成される。あるいはまた、当該化合物を、患者の臨床症状を安定化するかまたは改善することにより、進行中の疾患の処置のために用いる。

20

【0023】

宿主または患者は、任意の哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のために興味深く、ヒト疾患の処置のためのモデルを供給する。

【0024】

特定の細胞の本発明の化合物での処理に対する感受性を、in vitro試験によって決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、様々な濃度で、活性剤が細胞死を誘発するかまたは細胞増殖、細胞成長力もしくは遊走を阻害することを可能にするのに十分である期間にわたって、通常約1時間～1週間、本発明の化合物と共にインキュベートする。in vitro試験を、生検試料からの培養した細胞を用いて行うことができる。処理の後に残留する細胞の量を、次に決定する。

30

【0025】

用量は、用いる特定の化合物、特定の疾患、患者の状態などに依存して変化する。治療的用量は、典型的には、標的組織中の所望されない細胞集団をかなり低減し、一方患者の生存能を維持するのに十分である。処理を、一般的には、かなりの低減、例えば細胞負荷の少なくとも約50%の低減が生じるまで継続し、所望されない細胞がもはや身体中で本質的に検出されなくなるまで継続してもよい。

40

【0026】

細胞増殖および細胞死（アポトーシス）の調節解除に関連した多くの疾患がある。関連する状態は以下のものを含むが、それらには限定されない。本発明の化合物は、平滑筋細胞および／または炎症細胞の血管の内膜層中への増殖および／または遊走があり、例えば新生内膜の閉塞性病変の場合における、当該血管を通っての制限された血流がもたらされる様々な状態の処置に適している。関連する閉塞性血管疾患は、アテローム性動脈硬化症、移植術後の冠血管疾患、静脈移植血管狭窄、吻合周囲補綴の再狭窄（peri-anastomatic prosthetic restenosis）、血管形成術またはステント留置後の再狭窄などを含む。

【0027】

さらに、本発明の化合物を使用して、ある既存の癌化学療法および放射線療法において

50

付加もしくは相乗効果を達成し、かつ／またはある既存の癌化学療法および放射線療法の効能を回復することができる。

【0028】

用語「方法」は、化学的、薬理的、生物学的、生化学的および医学的技術の熟練家に知られているか、または既知の方式、手段、手法および手順から当該熟練家によって容易に開発された当該方式、手段、手法および手順を含むがそれらに限定されない、所与の課題を達成するための方式、手段、手法および手順を指す。

【0029】

本明細書中で使用する用語「投与」は、本発明の化合物および標的キナーゼを、当該化合物がキナーゼの酵素活性に、直接；つまりキナーゼ自体と相互作用することによって、
10 または間接的に；つまりキナーゼの触媒的活性が依存する別の分子と相互作用することによって影響し得るように一緒にする方法を指す。本明細書中で使用する投与を、in vitroで、つまり試験管中で、またはin vivoで、つまり生体の細胞もしくは組織中で達成することができる。

【0030】

本明細書中で、用語「処置」は、疾患もしくは障害の進行を抑止、実質的に阻害、遅延もしくは逆転するか、疾患もしくは障害の臨床症状を実質的に寛解させるか、または疾患もしくは障害の臨床症状の出現を実質的に防止することを含む。

本明細書中で、用語「防止」は、有機体が最初の段階で障害または疾患を得るのを防ぐ方法を指す。
20

【0031】

本発明において使用する化合物について、また本明細書中で治療的に有効な用量と称する治療有効量を、細胞培養アッセイから最初に評価することができる。例えば、用量を、動物モデルにおいて処方して、細胞培養において決定するIC₅₀またはIC₁₀₀を含む血中濃度範囲を達成することができる。かかる情報を使用して、ヒトにおける有用な用量をより正確に決定することができる。初期投薬量をまた、in vivoデータから評価することができる。これらの初期のガイドラインを使用して、通常の当業者は、ヒトにおける有効薬量を決定することができた。

【0032】

さらに、本明細書中に記載した化合物の毒性および治療効果を、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって、例えばLD₅₀およびED₅₀を決定することによって決定することができる。毒性と治療効果との間の用量比は治療指数であり、LD₅₀とED₅₀との間の比として表現することができる。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトにおいて使用するには有毒でない投薬量範囲を処方するにあたって使用することができる。投薬量は、好ましくは、毒性がほとんど、または全くないED₅₀を含むある範囲の血中濃度内にある。投薬量は、使用する投薬形態および利用する投与の経路に依存して、この範囲内で変化し得る。正確な処方、投与の経路および投薬量は、個々の医師によって、患者の状態の観点において選択され得る（例えばFingl et al., 1975, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1章、1頁中を参照）。
30
40

【0033】

投薬量および間隔を個々に調整して、治療効果を維持するのに十分である活性化合物の血漿レベルを提供してもよい。経口投与のための通常の患者の投薬量は、約50～2000 mg/kg/日から、一般に約100～1000 mg/kg/日から、好ましくは約150～700 mg/kg/日から、および最も好ましくは約250～500 mg/kg/日からの範囲内である。

【0034】

好ましくは、治療的に有効な血清レベルは、毎日複数回投与を投与することにより達成されるだろう。局所的な投与または選択的な取り込みの場合において、薬物の有効な局所的濃度は、血漿濃度と関連しない場合がある。当業者は、治療的に有効な局所的投薬量を
50

、過度の実験を伴わずに最適化することができるだろう。

【0035】

本明細書中に記載した化合物が防止し、処置し、かつ／または研究するにあたって有用であり得る好ましい疾患または障害は、細胞増殖性障害、特に癌、例えば、しかし限定されずに乳頭腫、プラストグリオーマ(blastoglioma)、カポジ肉腫、黒色腫、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、星状細胞腫、頭部癌、頸部癌、皮膚癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、肺癌、子宮癌、前立腺癌、精巣癌、結腸直腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、胃癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、ホジキン病およびバーキットの疾患である。

【0036】

従来技術

10

他の複素環式誘導体および抗腫瘍剤としてのそれらの使用は、WO 2006/116713 A1に記載されている。

S.Raeppe et al.は、強力なRON受容体チロシンキナーゼ阻害剤を、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 20 (2010) 2745-2749において、可能な抗癌治療法として記載している。

【発明の概要】

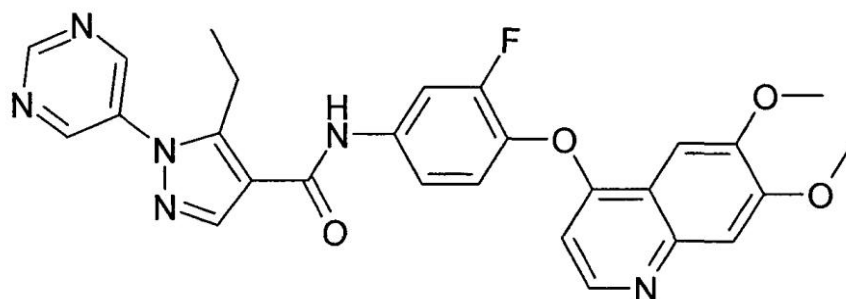
【0037】

発明の概要

本発明は、化合物N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド

20

【化3】



30

ならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0038】

本発明はまた、当該化合物の光学的に活性な形態（立体異性体）、塩、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物に関する。化合物の溶媒和物の用語は、それらの相互の引力のために生成する、不活性溶媒分子の化合物上へのアダクションを意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば一水和物もしくは二水和物またはアルコキッドである。

当然、本発明はまた、塩の溶媒和物に関する。

40

【0039】

薬学的に使用可能な誘導体の用語は、例えば、本発明の化合物の塩、およびまたいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解釈される。

プロドラッグ誘導体の用語は、例えばアルキルもしくはアシル基、糖またはオリゴペプチドにより修飾されており、生物体中で迅速に切断されて本発明の有効な化合物を形成する本発明の化合物を意味するものと解釈される。

これらはまた、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載されているように、本発明の化合物の生分解性ポリマー誘導体を含む。

【0040】

「有効量」の表現は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師に

50

よって求められているかまたは所望されている生物学的または薬学的応答を引き起こさせる、医薬の、または薬学的に活性な成分の量を示す。

さらに、「治療的有效量」の表現は、この量を施与されていない対応する対象と比較して、以下の結果：

疾患、症候群、状態、愁訴、障害もしくは副作用の改善された処置、治癒、防止もしくは解消、あるいはまた疾患、状態もしくは障害の進行の低減を有する量を示す。

表現「治療的有效量」はまた、正常な生理学的機能を増大させるのに有効である量を包含する。

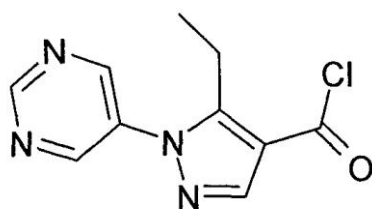
【0041】

10

本発明は、N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドおよびその塩、ならびにN-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体の製造方法であって、

【0042】

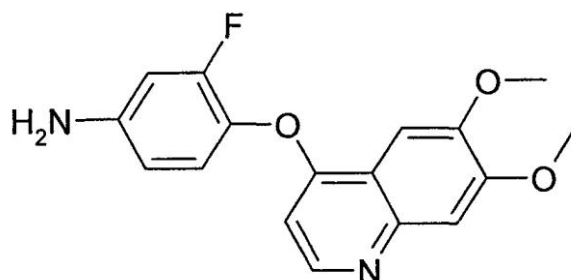
【化4】



20

を、

【化5】



30

と反応させ、

かつ／または

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをその塩の1種に変換する

40

ことを特徴とする、前記方法に関する。

【0043】

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドおよびまたその調製のための出発物質は、さらに、文献（例えば標準的な学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart）に記載されているように、正確には知られており、前記反応に適している反応条件の下で、自体公知の方法によって調製される。また、ここでより詳細に述べない自体公知の変形を、ここで使用することができる。

【0044】

50

N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを、好ましくは、5-エチル-1-ピリミジン-5-イル-ピラゾール-4-カルボニルクロリドを4-〔（6，7-ジメトキシ-4-キノリル）オキシ〕-3-フルオロアニリンと反応させることにより得ることができる。

【0045】

5-エチル-1-ピリミジン-5-イル-ピラゾール-4-カルボニルクロリドにおいて、Clは、Br、Iあるいは遊離の、または反応的に修飾されたOH基、例えば1～6個のC原子を有する活性化されたエステル、イミダゾリドもしくはアルキルスルホニルオキシ（好ましくはメチルスルホニルオキシもしくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）または6～10個のC原子を有するアリールスルホニルオキシ（好ましくはフェニルもしくはp-トリルスルホニルオキシ）によって置き換えられていてもよい。

10

【0046】

当該反応を、一般に酸結合剤、好ましくは有機塩基、例えばDIEA、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンの存在下で行う。

アルカリもしくはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩またはアルカリもしくはアルカリ土類金属の、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムもしくはセシウムの弱酸の別の塩の添加はまた、好ましい場合がある。

【0047】

使用する条件に依存して、反応時間は数分～14日であり、反応温度は約-30°～140°、通常-10°～90°、特に約0°～約70°である。好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンもしくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1，2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムもしくはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールもしくはtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）もしくはジオキササン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ケトン、例えばアセトンもしくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミドもしくはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸もしくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタンもしくはニトロベンゼン；エステル、例えば酢酸エチルまたは前記溶媒の混合物である。

20

30

特に好ましいのは、ピリジン、アセトニトリル、ジクロロメタンおよび／またはDMFである。

【0048】

薬学的塩および他の形態

本発明の前述の化合物を、その最終的な非塩形態で 사용할 ことができる。他方、本発明はまた、種々の有機および無機酸類および塩基類から当該分野で公知の手順によって誘導することができるその薬学的に許容し得る塩の形態での化合物の使用を包含する。

40

【0049】

本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩形態は、大部分は、慣用の方法によって調製される。N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの場合において、酸付加塩を、当該化合物を薬学的に許容し得る有機および無機酸類、例えばハロゲン化水素、例えば塩化水素、臭化水素またはヨウ化水素、他の鉱酸およびそれらの対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など、ならびにアルキルおよびモノアリールスルホン酸塩類、例えばエタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩およびベンゼンスルホン酸塩、ならびに他の有機酸およびそれらの対応する塩、例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息

50

香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処理することによって生成することができる。

【0050】

したがって、当該化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩は、以下のものを含む：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルギニン酸塩(arginate)、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩（ムチン酸から）、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩、しかしこれは、限定を表すものではない。

10

【0051】

好ましい前述の薬学的塩は、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、ヘミコハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオン酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、チオリンゴ酸塩、トシル酸塩およびトロメタミンを含むが、これは、限定を表すことを意図しない。

20

【0052】

N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの酸付加塩を、遊離の塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用の方法で塩の生成を生じることにより調製する。遊離の塩基を、塩形態を塩基と接触させ、遊離の塩基を慣用の方法で単離することにより再生することができる。遊離の塩基形態は、ある点において、その対応する塩形態と、ある物理的特性、例えば極性溶媒への可溶性に関して異なる；本発明の目的のために、しかしながら、塩は、他の点ではそれらのそれぞれの遊離の塩基形態に相当する。

30

【0053】

上に述べたものに関して、表現「薬学的に許容し得る塩」は、本文脈において、特にこの塩形態が活性成分の遊離形態または以前に使用されている活性成分の任意の他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的特性を活性成分に付与する場合には、その塩の1種の形態にあるN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを含む活性成分を意味するものと解釈されることが、明らかである。活性成分の薬学的に許容し得る塩形態はまた、この活性成分に、それが以前は有していなかった所望の薬物動態学的特性を初めて提供することができ、さらに身体におけるその治療効果に関してこの活性成分の薬力学に対して正の影響を及ぼすことができる。

40

【0054】

本発明はさらに、少なくともN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、ならびに任意に賦形剤および／またはアジュバントを含む医薬に関する。

【0055】

50

医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投与単位の形態で投与され得る。かかる単位は、例えば、0.5 mg～1 g、好ましくは1 mg～700 mg、特に好ましくは5 mg～100 mgの本発明による化合物を含み得、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態に応じるか、または、医薬処方物は、予め決定した量の投薬単位毎に活性成分を含む投薬単位の形態で投与され得る。好ましい投薬単位処方物は、先に示されるように、活性成分の1日用量または部分用量、あるいはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬処方物は、薬学の分野において一般的に知られている方法を使用して製造され得る。

【0056】

医薬処方物は、任意の所望する好適な方法を介する投与に適合され得、例えば、経口（口腔または舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）の方法による。かかる製剤は、薬学の分野で知られているあらゆる方法を使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせるにより調製され得る。

【0057】

経口投与に適合させた医薬処方物を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルションまたは油中水滴型液体エマルション、などの別個の単位として投与することができる。

【0058】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の成分を、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容し得る不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズの粉末状にし、それを類似の方法で粉末状にした、例えばデンプンまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

【0059】

カプセルは、前記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造される。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えてもよい。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えることができる。

【0060】

加えて、所望の場合または必要な場合、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素も、同様に混合物中に組み入れてもよい。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースまたはベクターラクトースなど、トウモロコシから作られる甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどを含む。これらの剤形に使用される潤滑剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されない。

【0061】

錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するか、または乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤が得ることにより処方される。粉末混合物は、前記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなど、溶解遅延剤、例えばパラフィンなど、吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム塩などおよび／または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまた

10

20

30

40

50

はリン酸二カルシウムなどと混合することにより調製される。粉末混合物は、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などにより湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物は、打錠機に通され、砕かれて顆粒を形成する不均一な形状の塊が得られ得る。

【0062】

顆粒は、錠剤の型に付着することを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化され得る。潤滑化された混合物は、次に圧縮され、錠剤が得られる。本発明による化合物はまた、自由に流動する(free-flowing)不活性賦形剤と組み合わされて、次に直接圧縮され、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤が得られ得る。セラックシーリング層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素は、異なる投薬単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加され得る。

10

【0063】

例えば、溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体は、所定の量が予め特定された量の化合物を含むような、投与単位の形態で調製され得る。シロップは、水溶液中で好適なフレーバー剤とともに化合物を溶解させることにより調製することができ、一方、エリキシルは、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製される。懸濁液は、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方され得る。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存料、例えばペパーミント油または天然甘味料またはサッカリンなどのフレーバー添加剤あるいは他の人工甘味料なども、同様に添加され得る。

20

【0064】

経口投与のための用量単位製剤を、所望の場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。製剤をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

【0065】

N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体をまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームは、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどのさまざまなリン脂質から形成され得る。

30

【0066】

N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびにその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてのモノクローナル抗体を使用して送達され得る。当該化合物はまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合され得る。かかるポリマーは、パルミトイルラジカルによって置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを包含してもよい。当該化合物はさらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-プロピラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよび架橋または両親媒性の、ヒドロゲルのブロックコポリマーと結合されていてもよい。

40

【0067】

経皮投与に適合された医薬処方物を、独立した膏薬として、レシピエントの表皮との広範かつ密接な接触のために、投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般

50

論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されるように、膏薬からイオン泳動により、送達することができる。

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方することができる。

【0068】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、製剤を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための製剤の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性のクリーム基剤のいずれかとともに用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤を有するクリームとして得ることができる。

10

【0069】

眼への局所適用に適合された医薬処方物には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか、または懸濁された点眼剤が含まれる。

口腔中の局所適用に適合された医薬処方物には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが包含される。

直腸投与に適合された医薬処方物を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【0070】

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬処方物には、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な処方物には、水または油中の活性成分溶液が包含される。

20

【0071】

吸入による投与に適合された医薬処方物には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが包含される。

腔内投与に適合された医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー処方物として投与することができる。

【0072】

30

非経口投与に適合された医薬処方物は、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより処方物は処置されるべきレシピエントの血液と等張とされる水性および非水性の滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい水性および非水性の滅菌懸濁液を含む。処方物は、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数回投与容器で投与されることができ、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵されることができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要とされるようにできる。レシピに従って調製された注射溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製され得る。

【0073】

特に前述した構成成分に加え、特定のタイプの製剤に関し、該製剤にはまた、当該技術分野において通常の他の剤も含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な製剤には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

40

【0074】

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの治療有効量は、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な疾患、およびその重症度、処方物の性質および投与の方法を含む多数の因子に依存し、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、腫瘍性成長、例えば結腸癌または乳癌の処置のための本発明による化合物の有効量は、一般に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の0.1～100mg/kgの範囲であり、特に典型的には、1

50

日当たり体重の1～10mg/kgの範囲である。よって、70kgの体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常70～700mgであり、ここでこの量を、1日当たり単回用量として、または通常1日あたり一連の部分用量（例えば2、3、4、5もしくは6）で投与することができ、これにより全体の1日の用量は同一である。それらの塩もしくは溶媒和物の、または生理学的に機能的な誘導体の有効量は、本発明による化合物自体の有効量の割合として決定され得る。類似の用量が前述の他の状態の処置に好適であると想定され得る。

【0075】

本発明はさらに、少なくともN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、ならびに少なくとも1種のさらなる医薬活性成分を含む医薬に関する。

10

【0076】

本発明はまた、

（a）有効量のN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ならびに／またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、

20

ならびに、
（b）有効量のさらなる医薬活性成分
の個別のパックからなるセット（キット）に関する。

【0077】

セットは、好適な容器、例えば箱、個別の瓶、袋またはアンプルを含む。セットは、例えば、それぞれが、有効量のN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、ならびに／またはその薬学的に使用可能な塩、互変異性体および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、ならびに溶解されたか、または凍結乾燥された形態での有効量のさらなる医薬活性成分を含む別個のアンプルを含んでもよい。

30

【0078】

使用

本発明は、癌、敗血症性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、骨関節炎、子宮内膜症、慢性炎症および／または神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の処置のための使用のためのN-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドに関する。

【0079】

本発明は、N-（4-（（6，7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの、癌、敗血症性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、骨関節炎、子宮内膜症、慢性炎症および／または神経変性疾患、例えばアルツハイマー病の処置のための医薬の調製のための使用に関する。

40

【0080】

本発明は、癌、敗血症性ショック、原発性開放隅角緑内障（POAG）、過形成、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、網膜症、骨関節炎、子宮内膜症、慢性炎症および／または神経変性疾患、例えばアルツハイマー病から選択された疾患を有する哺乳動物を処置する方法に関し、ここで当該方法は、哺乳動物に治療有効量のN-（4-（（6

50

， 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを投与することを含む。

【0081】

N-(4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミドは、癌疾患および炎症性疾患の処置および抑制において哺乳動物のための、特にヒトのための医薬活性成分として好適である。

【0082】

宿主または患者は、任意の哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のために興味深く、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

【0083】

本発明の化合物での処置に対する特定の細胞の感受性を、*in vitro*試験によって決定することができる。典型的には、細胞の培養物を、本発明の化合物と、様々な濃度で、活性剤、例えば抗IgMが細胞応答、例えば表面マーカーの発現を誘発することを可能にするのに十分である期間、通常約1時間～1週間にわたって合わせる。*in vitro*試験を、血液から、または生検試料からの培養された細胞を使用して行うことができる。発現された表面マーカーの量を、フローサイトメトリーによって、マーカーを認識する特定の抗体を使用して評価する。

【0084】

用量は、使用する特定の化合物、特定の疾患、患者の状況などに依存して変化する。治療的用量は、典型的には、標的組織中の所望されない細胞集団を縮小し、同時に患者の生存能を維持するのに相当に十分である。処理を、一般的に相当な縮小、例えば細胞負荷の少なくとも約50%の縮小が生じるまで継続し、実質的に所望されない細胞がもはや身体において検出されなくなるまで継続してもよい。

【0085】

シグナル伝達経路の識別、および様々なシグナル伝達経路間の相互作用の検出のために、様々な科学者は、好適なモデルまたはモデル系、例えば細胞培養モデル（例えばKhawaja et al., *EMBO*, 1997, 16, 2783-93）および遺伝子導入動物のモデル（例えばWhite et al., *Oncogene*, 2001, 20, 7064-7072）を開発した。シグナル伝達カスケードにおけるある段階の決定のために、相互作用する化合物を、シグナルを変調させるために利用することができる（例えばStephens et al., *Biochemical J.*, 2000, 351, 95-105）。本発明の化合物をまた、動物および／もしくは細胞培養モデルにおけるキナーゼ依存性シグナル伝達経路を試験するための、または本出願において述べた臨床的疾患における試薬として使用することができる。

【0086】

キナーゼ活性の測定は、当業者に周知である手法である。基質、例えばヒストン（例えばAlessi et al., *FEBS Lett.* 1996, 399, 3, 333～338頁）または塩基性ミエリタンパク質を使用するキナーゼ活性の決定のための包括的な試験系は、文献（例えばCampos-Gonzalez, R.およびGlenney, Jr., J.R. 1992, *J. Biol. Chem.* 267, 14535頁）に記載されている。

【0087】

キナーゼ阻害剤の識別のために、様々なアッセイ系が利用可能である。シンチレーション近接アッセイ(Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19)およびフラッシュプレート(flashplate)アッセイにおいて、基質としてのタンパク質またはペプチドのγATPでの放射性リン酸化を、測定する。阻害化合物の存在下で、低下した放射性シグナルが検出可能であるか、または完全に検出可能ではない。さらに、均質な時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(HTR-FRET)および蛍光偏光(FP)技術は、アッセイ方法として好適である(Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214

10

20

30

40

50

).

【0088】

他の非放射性ELISAアッセイ方法は、特定のホスホ抗体（ホスホ-A B）を使用する。ホスホ-A Bは、リン酸化された基質のみに結合する。この結合を、化学発光によって、第2のペルオキシダーゼ結合抗ヒツジ抗体を使用して検出することができる(Ross et al., 2002, Biochem. J.).

【0089】

本発明は、N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および溶媒和物の、癌の処置または防止のための医薬の調製のための使用を包含する。処置のための好ましい癌腫は、脳の癌腫、尿生殖路癌腫、リンパ系の癌腫、胃癌、喉頭癌および肺癌腸癌の群から起因する。癌の好ましい形態のさらなる群は、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、膠芽腫および乳癌である。

【0090】

また包含されるのは、N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、互変異性体および溶媒和物の、哺乳動物における腫瘍誘発疾患の処置および／または抑制のための医薬の調製のための使用であり、ここでこの方法に対して、本発明の治療的に有効な量の化合物を、かかる処置を必要とする罹患した哺乳動物に投与する。治療量は、特別の疾患に従って変化し、当業者によって過度の努力を伴わずに決定することができる。

【0091】

特に好ましいのは、疾患の処置のための使用であり、ここで当該癌は固形腫瘍である。

固形腫瘍は、好ましくは扁平上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸、肝臓、脳、前立腺、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および／または肺の腫瘍の群から選択される。

【0092】

固形腫瘍は、さらに好ましくは肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、神経膠芽腫、結腸癌および乳癌の群から選択される。

好ましいのは、さらに、血液および免疫系の腫瘍の処置のための、好ましくは急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病および／または慢性リンパ性白血病の群から選択された腫瘍の処置のための使用である。

【0093】

本発明はさらに、骨病理の処置のための本発明の化合物の使用に関し、ここで骨病理は骨肉腫、骨関節炎およびくる病の群から始まる。

【0094】

N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドをまた、処置されている状態に対するそれらの特別の有用性について選択される他の周知の治療薬と同時に投与してもよい。

【0095】

本化合物はまた、既知の抗癌剤との組み合わせに適している。これらの既知の抗癌剤は、以下のものを含む：エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒性薬、抗増殖剤、プレニルタンパク質転移酵素阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤およびさらなる血管新生阻害剤。本化合物は、放射線療法と同時の投与に特に適している。

【0096】

「エストロゲン受容体モジュレーター」は、機構とは無関係にエストロゲンの受容体へ

の結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。エストロゲン受容体モジュレーターの例は、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY 117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]フェニル-2,2-ジメチルプロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH 646を含むが、それらには限定されない。

【0097】

「アンドロゲン受容体モジュレーター」は、機構とは無関係にアンドロゲンの受容体への結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。アンドロゲン受容体モジュレーターの例は、フィナステリドおよび他の5 α 還元酵素阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾール(liarozole)および酢酸アピラテロンを含む。

10

【0098】

「レチノイド受容体モジュレーター」は、機構とは無関係にレチノイドの受容体への結合を妨げるかまたは阻害する化合物を指す。かかるレチノイド受容体モジュレーターの例は、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、 α -ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチンアミドおよびN-4-カルボキシフェニルレチンアミドを含む。

【0099】

「細胞毒性薬」は、主として細胞機能に対する直接的な作用によって細胞死をもたらすか、または細胞ミオシス(cell myosis)を阻害するかもしくは妨げる化合物を指し、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、干渉物質、マイクロツブリン(microtubulin)阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤を含む。

20

【0100】

細胞毒性薬の例は、チラパザミン、セルテネフ(sertenef)、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジブロモダルシトール(dibromodulcitol)、ラニムスチン、ホテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン(heptaplatin)、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロホスファミド、ニムスチン、ジブロスピジウムクロリド(dibrospidium chloride)、パミテパ(pumitepa)、ロバプラチン(lobaplatin)、サトラプラチン、プロフィロマイシン(profiromycin)、シスプラチン、イロフルベン、デキシホスファミド(dexifosfamide)、シス-アミンジクロロ(2-メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルホスファミド(glufosfamide)、GPX100、(トランス、トランス、トランス)ビス-ミュー(ヘキサン-1,6-ジアミン)-ミュー[ジアミン白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)]四塩化物、ジアリシジニルスベルミン(diarisidinylspermine)、三酸化ヒ素、1-(11-ドデシルアミノ-10-ヒドロキシウンデシル)-3,7-ジメチルキサンチン、ゾルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ビスアントレン(bisantrene)、ミトキサントロン、ピラルビシン、ピナフィド(pinafide)、バルルビシン、アムルビシン、抗新生物薬、3'-デアミノ-3'-モルホリノ-13-デオキソ-10-ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン(annamycin)、ガラルビシン(galarubicin)、エリナフィド(elinafide)、MEN10755および4-デメトキシ-3-デアミノ-3-アジリジニル-4-メチルスルホニルダウノルビシン(WO 00/50032を参照)を含むが、それらには限定されない。

30

40

【0101】

マイクロツブリン阻害剤の例は、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-8'-ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキセル、リゾキシ(rhizoxin)、ドラスチン、イセチオン酸ミボブリン(mivobulin isethionate)、アウリスタチン(auristatin)、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6-ペンタフルオロ-N-(3-フルオロ

50

ー4ーメトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、アンヒドロピンブラスチン、N, N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロリン-ト-ブチルアミド、TDX 258およびBMS 188797を含む。

【0102】

トポイソメラーゼ阻害剤は、例えばトポテカン、ヒカプタミン(hycaptamine)、イリノテカン、ルビテカン(rubitecan)、6-エトキシプロピオニル-3', 4'-O-エクソベンジリデンカルトロイシン、9-メトキシ-N, N-ジメチル-5-ニトロピラゾロ[3, 4, 5-k1]アクリジン-2-(6H)プロパンアミン、1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H, 12H-ベンゾ[d,e]ピラノ[3', 4':b, 7]インドリジノ[1, 2b]キノリン-10, 13(9H, 15H)-ジオン、ルトテカン(lurtotecan)、7-[2-(N-イソプロピルアミノ)エチル]-(20S)カンプトテシン、BNP 1350、BNP I 1100、BN 80915、BN 80942、リン酸エトポシド、テニポシド、ソブゾキサシ、2'-ジメチルアミノ-2'-デオキシエトポシド、GL 331、N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-9-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-6H-ピリド[4, 3-b]カルバゾール-1-カルボキサミド、アスラクリン(asulacrine)、(5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]エチル]-5-[4-ヒドロキシ-3, 5-ジメトキシフェニル]-5, 5a, 6, 8, 8a, 9-ヘキソヒドロフロ(3', 4':6, 7)ナフト(2, 3-d)-1, 3-ジオキソール-6-オン、2, 3-(メチレンジオキシ)-5-メチル-7-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾ[c]フェナントリジニウム、6, 9-ビス[(2-アミノエチル)アミノ]ベンゾ[g]イソキノリン-5, 10-ジオン、5-(3-アミノプロピルアミノ)-7, 10-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノメチル)-6H-ピラゾロ[4, 5, 1-de]アクリジン-6-オン、N-[1-[2(ジエチルアミノ)エチルアミノ]-7-メトキシ-9-オキソ-9H-チオキサンテン-4-イルメチル]ホルムアミド、N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アクリジン-4-カルボキサミド、6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-ヒドロキシ-7H-インデノ[2, 1-c]キノリン-7-オンおよびジメスナである。

【0103】

「抗増殖剤」は、アンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、例えばG 3139、ODN 698、RVASKRAS、GEM 231およびINX 3001ならびに代謝拮抗薬、例えばエノシタビン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキセート、フルダラビン、カペシタビン、ガロシタビン(galocitabine)、シタラビンオクホスファート、ホステアビン(fosteabine)ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド(paltitrexid)、エミテフル(emitetur)、チアゾフリン、デシタビン、ノラトレキセド(nolatrexed)、ペメトレキセド、ネルザラビン(nelzarabine)、2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン、2'-フルオロメチレン-2'-デオキシシチジン、N-[5-(2, 3-ジヒドロベンゾフリル)スルホニル]-N'-(3, 4-ジクロロフェニル)尿素、N6-[4-デオキシ-4-[N2-[2(E), 4(E)-テトラデカジエノイル]グリシルアミノ]-L-グリセロ-B-L-マンノヘプトピラノシル]アデニン、アプリジン(aplidine)、エクチナサイジン、トロキサシタビン、4-[2-アミノ-4-オキソ-4, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3H-ピリミジノ[5, 4-b]-1, 4-チアジン-6-イル-(S)-エチル]-2, 5-チエノイル-L-グルタミン酸、アミノプテリン、5-フルオロウラシル、アラノシン、11-アセチル-8-(カルバモイルオキシメチル)-4-ホルミル-6-メトキシ-14-オキサ-1, 11-ジアザテトラシクロ(7.4.1.0.0)テトラデカ-2, 4, 6-トリエン-9-イル酢酸エステル、スウェインソニン、ロメトレキソール(lometrexol)、デクスラゾキサシ、メチオニナーゼ(methioninase)、2'-シアノ-2'-デオキシ-N4-パルミトイル-1-B-D-アラビノフラノシルシトシンおよび3-アミノピリジン-2-カルボキサリデヒドチオセミカルバゾンを含む。

【0104】

「抗増殖剤」はまた、「血管新生阻害剤」の下で列挙したもの以外の成長因子に対するモノクローナル抗体、例えばトラスツズマブ、および腫瘍抑制遺伝子、例えばp53を含み、それは、組換えウィルス媒介遺伝子導入によって送達され得る（例えば米国特許第6,069,134号を参照）。

【0105】

RONの阻害についての試験細胞アッセイにおけるMSP（マクロファージ刺激タンパク質）誘発pRONの阻害

リガンド誘発RONリン酸化を阻害するにあたってのRONキナーゼ阻害剤の効力および効能を決定するために、N-（4-（（6,7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドを、以下に記載する細胞に基づいたアッセイにおいて試験した。MDA-MB453細胞におけるリガンド誘発pRON（ホスホRON）の阻害（細胞に基づいた電気化学発光アッセイ（ECLA））：MDA-MB453細胞（DSMZ ACC65）を、血清飢餓にし、100 μMオルトバナジウム酸ナトリウムで前処理し（1時間、37℃、5%CO₂）、化合物（連続希釈法、開始濃度30 μM）と共に無血清培地中で37℃、5%CO₂で45分間プレインキュベートした。

10

【0106】

細胞を、250 ng/mlのMSP（R&D Systems、#4306-MS）で20分間刺激し、上清を廃棄し、細胞を、低温NP-40可溶性緩衝液（1%NP-40、20 mM トリス、pH8.0、137 mM NaCl、10%グリセロール、2 mM EDTA、プロテアーゼ阻害剤カクテルセットIII（Calbiochem）、ホスファターゼ阻害剤カクテルセットII（Calbiochem））中で可溶化した。MA6000 96ウェルプレート（MSD、#L15XB）を、PBS中の3%ブロックA（MSD）、pH7.4、0.05%のTween20で遮断し、RON特異性捕獲抗体（R&D Systems、#MAB691）で被覆した。細胞可溶化物を加え、室温（RT）で2時間インキュベートした。ビオチン化抗ホスホチロシン抗体（R&D Systems、#BAM1676）およびスルホタグストレプトアビジン試薬（MSD、#R32AD）を、検出のために使用した。

20

【0107】

RONのキナーゼ媒介効果の阻害剤の効能の決定のためのin vitro（酵素）アッセイ

キナーゼアッセイを、384ウェルFlashPlateアッセイとして行った。試験プレートとして、Perkin Elmer（米国）からの384ウェルストレプトアビジン被覆FlashPlateマイクロタイタープレートを、使用した。キナーゼ反応の構成成分を、アッセイプレート中にピペットで採取した。4.5 nMのGSTタグヒト組換えRONキナーゼ（Life technologies）、500 nMのビオチン化ペプチド基質RDILDREYYSVQQHRH-アミド（自己リン酸化部位誘導ペプチド基質、特別注文）および2 μMのATP（0.5 μCiの<33>P-ATP/ウェルを有する）を、50 μlの全容積（50 mMのHEPES、5 mMのMgCl₂、2 mMのDTT、0.1%のBSA、0.01%のIgepal（登録商標）CA630、1%のDMSO、pH7.5）において、試験物質（10種の濃度）の存在下または不存在下で、22 [度]Cで30分間インキュベートした。

30

40

【0108】

反応を、50 μlの200 mM EDTA溶液を使用して停止した。室温でのさらなる80分間のインキュベーションの後、上清を吸引によって除去し、ウェルを各回100 μlの0.9% NaCl溶液で3回洗浄した。放射能を、Topcountシンチレーションカウンター（Perkin Elmer、米国）を使用して測定した。IC50値を、Assay explorerを使用して計算した。

【0109】

N-（4-（（6,7-ジメトキシキノリン-4-イル）オキシ）-3-フルオロフェニル）-5-エチル-1-（ピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの調製を、以下のスキーム1と同様に行う。

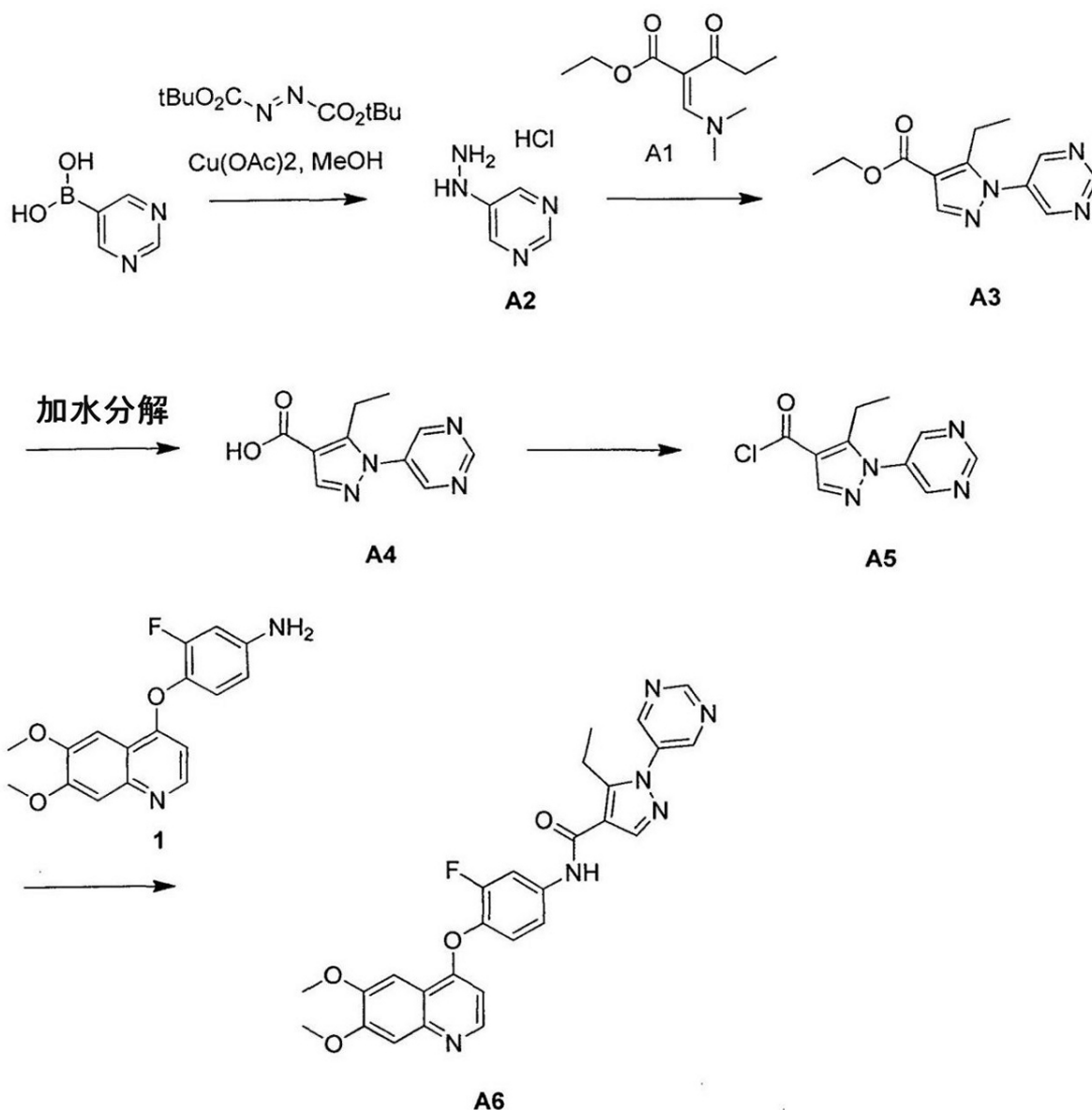
50

【0110】

5-ヒドラジニルピリジン A2 は、ピリジン-5-ボロン酸のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートとの銅で触媒された反応によって得られる。A2 の A1 とのその後の反応によって、ピラゾール A3 が得られる。最終的に、A3 の加水分解およびその後の酸塩化物生成によって、A5 が得られる。アニリン 1 および酸塩化物 A5 の反応を、ピリジンのような塩基の存在下で、および任意に DCM のような不活性溶媒中で行う。酸塩化物 A5 を、カルボン酸から、塩化チオニルまたは塩化オキサリルを試薬として使用して、標準的な手順によって調製することができる。あるいはまた、カルボン酸 A4 を、アニリン 1 と、標準的な手順の下で、例えば HBTU または HATU を使用して直接カップリングさせて、A6 を得ることができる。

【0111】

【化 6】



N-(4-((6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-5-エチル-1-(ピリジン-5-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミドの調製:

【0112】

化学の記載および後続する例において使用する略号は、以下のとおりである:

ACN (アセトニトリル); br (広い); CDCl₃ (重水素化クロロホルム); DC

10

20

30

40

50

M (ジクロロメタン) ; DMF (ジメチルホルムアミド) ; DMSO (ジメチルスルホキシド) ; eq (定量的) ; ES (エレクトロスプレー) ; EtOAc (酢酸エチル) ; EtOH (エタノール) ; HCl (塩酸) ; HOAc (酢酸) ; KOH (水酸化カリウム) ; MeOH (メタノール) ; MS (質量分析) ; NaHCO₃ (炭酸水素ナトリウム) ; NMR (核磁気共鳴) ; PE (石油エーテル) ; RT (室温) ; sat. aq. (飽和水性) ; SiO₂ (シリカゲル) ; THF (テトラヒドロフラン)。

【0113】

ステップ1 : エチル 2 - ((ジメチルアミノ) メチレン) - 3 - オキソペンタノアート (A1)

N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (19.9 g、166.5 mmol、1.2 eq.) を、3 - オキソペンタン酸エチルエステル (20 g、139 mmol、1.0 eq.) に、RT でゆっくり加えた。24 時間攪拌した後に、混合物を、減圧下で濃縮した。粗製物 (28.5 g) を、さらに精製せずに使用した；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] 7.57 (s, 1H), 4.15 (q, J = 7.1, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1, 3H), 1.02 (t, J = 7.4, 3H).

【0114】

ステップ2 : 5 - ヒドラジニルピリミジン塩酸塩 (A2)

圧力容器中で、ピリミジン - 5 - ボロン酸 (10 g、80.7 mmol、1 eq.)、ジ - tert - ブチルアゾジカルボキシレート (18.6 g、80.7 mmol、1 eq.)、乾燥メタノール (320 mL) 中の無水酢酸銅 (II) (0.5 g、2.7 mmol、0.033 eq) を、60 °C で 1 時間加熱した。混合物を、真空において濃縮した。残留物をジエチルエーテルに溶解し、sat. aq. NaHCO₃ ゾルおよびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、中間体ジ - tert - ブチル 1 - (ピリミジン - 5 - イル) ヒドラジン - 1, 2 - ジカルボン酸を得た。

【0115】

中間体をジオキサン (130 mL) に溶解し、ジオキサン中の 4M HCl (150 mL、592 mmol、10.5 eq.) をゆっくり加えた。RT で 30 時間後、固体を濾別し、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。固体を真空中で乾燥し、A2 (9.3 g、79%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] 10.43 (br.s, 1H), 9.05 (br.s, 3H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 2H). MS (ES) C₄H₆N₄ 所要値 : 110、観測値 : 111 (M+H)⁺。

【0116】

ステップ3 : エチル 5 - エチル - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキシレート (A3)

A2 (5.5 g、37.5 mmol、1 eq.) を乾燥 EtOH (150 mL) に溶解した溶液に、Cs₂CO₃ (12.3 g、37.5 mmol、1 eq.) を加えた。RT で 10 分後、A1 (7.1 g、35.6 mmol、0.95 eq.) を加え、混合物を 7 時間還流させた。反応混合物を濾過し、濾液を真空において濃縮した。水を加え、aq. 相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を、MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮した。

【0117】

粗生成物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (PE/Et₂O = 100 : 0 ~ 1 : 1) によって精製して、所望の生成物 A3 (2.86 g、31%) を得た；¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K) δ [ppm] 9.29 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) C₁₂H₁₄N₄O₂ 所要値 : 246、観測値 : 247 (M+H)⁺。

【0118】

ステップ4 : 5 - エチル - 1 - (ピリミジン - 5 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (A4)

10

20

30

40

50

A 3 (2.3 g, 9.3 mmol, 1.0 eq.) を THF (250 mL) に溶解した溶液に、KOH (1.05 g, 18.79 mmol, 2 eq.) を水 (250 mL) に溶解した溶液を加えた。混合物を 55℃ で 18 時間攪拌し、次に真空中で蒸発させた。粗製物を、RP-フラッシュクロマトグラフィー (水、次に水/ACN = 100 : 0 ~ 95 : 5) によって精製し、A 4 (1.7 g, 85%) を得た; ¹H NMR (300 MHz, deuterium oxide, 300 K) δ [ppm] 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 2.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) C₁₀H₁₀N₄O₂ 所要値: 218、観測値: 219 (M+H)⁺。

【0119】

ステップ 4: N- (4- ((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -5-エチル-1- (ピリジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (A 6)

A 4 (1400 mg, 6.42 mmol, 1.2 eq.) を SOCl₂ (70 mL) に溶解した溶液を、80℃ で 3 時間加熱した。溶媒を真空中で除去し、粗製の物質を乾燥トルエン中で分割し、減圧下で再び蒸発させて、酸塩化物 A 5 を得た。

【0120】

酸塩化物 A 5 を 0℃ で乾燥ピリジン (50 mL) に溶解し、5- ((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) ピリジン-2-アミン 1 (1680 mg, 5.35 mmol, 1.0 eq.) を加えた。RT で 12 時間攪拌した後に、水 (2 mL) を加え、混合物を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 100 : 0 ~ 20 : 1)、続いて H₂O および ACN を溶離剤として使用して RP-HPLC (カラム: C18) によって精製し、所望の画分を凍結乾燥して、表題化合物 A 6 (1.18 g, 2.29 mmol, 43%) を白色粉末として得た。

【0121】

HCl 塩を調製するために、A 6 を、ACN (40 mL) および水 (20 mL) に溶解した。aq. HCl (c = 1 mol/L, 2.29 mmol, 1.0 eq) を加え、1 時間攪拌した後、混合物を凍結乾燥し、A 6 の HCl 塩を得た; ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 300 K) δ [ppm] 10.49 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.82 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS (ES) C₂₇H₂₃FN₆O₄ requires: 514, found: 515 (M+H)⁺. MS (ES) C₂₇H₂₃FN₆O₄ 所要値: 514、観測値: 515 (M+H)⁺。

【0122】

RON を阻害する本発明の N- (4- ((6, 7-ジメトキシキノリン-4-イル) オキシ) -3-フルオロフェニル) -5-エチル-1- (ピリジン-5-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (「A 6」) の IC₅₀ 値

【表 1】

化合物番号	RON 酵素アッセイ IC ₅₀ [nM]	RON 細胞アッセイ IC ₅₀ [nM]
"A6"	30	8.1

【0123】

以下の例は医薬に関する:

例 A: 注射バイアル

100 g の式 I で表される活性材料および 5 g のリン酸水素二ナトリウムを 3 l の 2 回

10

20

30

40

50

蒸留水に溶解した溶液を、2 Nの塩酸を使用してpH 6.5に調整し、滅菌ろ過し、注射バイアル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各々の注射バイアルは、5 mgの活性材料を含む。

【0124】

例B：座剤

20 gの式Iで表される活性材料と100 gの大豆レシチンおよび1400 gのココアバターとの混合物を、溶融し、型中に注ぎ入れ、放冷する。各々の座剤は、20 mgの活性材料を含む。

【0125】

例C：溶液

1 gの式Iで表される活性材料、9.38 gの $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 gの $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ および0.1 gの塩化ベンザルコニウムから、2回蒸留した940 mlの水中に、溶液を調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1 lにし、放射線により滅菌する。この溶液は、点眼剤の形態で用いることができる。

【0126】

例D：軟膏

500 mgの式Iで表される活性材料を、無菌条件下で、99.5 gのワセリンと混合する。

【0127】

例E：錠剤

式Iで表される1 kgの活性材料、4 kgのラクトース、1.2 kgのジャガイモデンプン、0.2 kgのタルクおよび0.1 kgのステアリン酸マグネシウムの混合物を、慣用の様式で圧縮して、錠剤を得、各錠剤が10 mgの活性材料を含むようにする。

【0128】

例F：糖衣錠

錠剤を、例Eに類似させて圧縮し、続いて、慣用の様式で、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントおよび染料の被膜で被覆する。

【0129】

例G：カプセル

式Iで表される2 kgの活性材料を、慣用の様式で、硬質ゼラチンカプセル中に導入し、各々のカプセルが20 mgの活性材料を含むようにする。

【0130】

例H：アンプル

1 kgの式Iで表される活性材料を60 lの2回蒸留水に溶解した溶液を滅菌ろ過し、アンプル中に移し、滅菌条件下で凍結乾燥し、滅菌条件下で封をする。各アンプルは、10 mgの活性材料を含む。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 K	51/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10 1 0 1
			A 6 1 K	51/00 1 0 0

- (72)発明者 シャット, オリバー
ドイツ連邦共和国 6 3 5 1 7 ローデンバッハ、フォルストシュトラッセ 4
- (72)発明者 エスダール, クリスティーナ
ドイツ連邦共和国 5 5 1 2 8 マイnitz、アルバヌスシュトラッセ 8 2 エー
- (72)発明者 シュルツァーフェムレヒト, カルステン
ドイツ連邦共和国 4 4 3 0 9 ドルトムント、シャーアーヴェーク 3 7
- (72)発明者 アイコッフ, ヤン
ドイツ連邦共和国 5 8 3 1 3 ヘルデッケ、アム ツィッケンカンブ 6

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2007/146824 (WO, A1)
欧州特許出願公開第02423208 (EP, A1)
国際公開第2006/116713 (WO, A1)
RAEPPEL, S et al., Identification of a novel series of potent RON receptor tyrosine kinase inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010年 5月 1日, vol. 20, no. 9, pages 2745-2749
LIU Longbin et al., Discovery of a Potent, Selective, and Orally Bioavailable c-Met Inhibitor: 1-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-N-(5-(7-methoxyquinolin-4-yl)oxy)pyridin-2-yl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazole-4-carboxamide (AMG458), J. Med. Chem., 2008年 7月 1日, vol. 51, pages 3688-3691

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 1 5 / 0 0
A 6 1 P 1 7 / 0 6
A 6 1 P 1 9 / 0 2
A 6 1 P 2 7 / 0 2
A 6 1 P 2 9 / 0 0
A 6 1 P 3 1 / 0 4
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 4 3 / 0 0
CAplus/REGISTRY (STN)