

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-507947
(P2025-507947A)

(43)公表日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 F	9/58 (2006.01)	C 0 7 F	9/58	A C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675		4 H 0 5 0
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全63頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-552359(P2024-552359)				(71)出願人 522162945
(86)(22)出願日	令和5年2月27日(2023.2.27)				キネート バイオファーマ インク.
(85)翻訳文提出日	令和6年10月31日(2024.10.31)				アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(86)国際出願番号	PCT/US2023/063338				ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
(87)国際公開番号	WO2023/168203				アル 1 2 8 3 0 スイート 1 5 0
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)				(74)代理人 110003797
(31)優先権主張番号	63/316,607				弁理士法人清原国際特許事務所
(32)優先日	令和4年3月4日(2022.3.4)				(72)発明者 カノーニ, トウフィケ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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				ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ
		最終頁に続く		(72)発明者 カニア, ロバート エス.	
				アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォル	
				ニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リ	
				アル 1 2 8 3 0 スイート 1 5 0	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 M E Kキナーゼ阻害剤

(57)【要約】

本明細書には、M E Kキナーゼの阻害剤、当該阻害化合物を含む医薬組成物、および疾患の処置のために当該M E Kキナーゼの阻害化合物を使用するための方法が提供される。

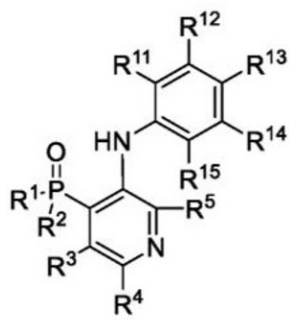
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、
式中、

R¹ は、任意選択で置換されたアルキルであり、

R² は、任意選択で置換されたアルキルであり、任意選択で、R¹ と R² は、炭素－炭素結合で結合してリン含有環を形成し、

R³ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

20

R⁴ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

R⁵ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、および

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、および R¹⁵ は、独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

R¹ が、任意選択で置換された C₁－C₃ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 3】

R² が、任意選択で置換された C₁－C₃ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

R¹ が CH₃ である、請求項 1、2、または 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

R² が CH₃ である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 6】

R¹ が、任意選択で置換された C₁－C₃ アルキルであり、R² が、任意選択で置換された C₁－C₃ アルキルであり、R¹ と R² が、炭素－炭素結合で結合してリン含有環を形成する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

リン含有環が、5 員環である、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

R³ が水素である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に

50

許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R³ がハロゲンである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

R³ が任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

R⁴ が水素である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 12】

R⁴ がハロゲンである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

R⁴ が任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

R⁴ が任意選択で置換された C₁ - C₃ アルコキシである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R⁵ が水素である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 16】

R⁵ がハロゲンである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R⁵ が任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキルである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

R⁵ が任意選択で置換された C₁ - C₃ アルコキシである、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 19】

R¹¹ がフルオロである、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R¹¹ が水素である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 21】

R¹² が水素またはフルオロである、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

40

【請求項 22】

R¹³ が、ヨード、ブロモ、任意選択で置換された C₂ - C₃ アルキニル、任意選択で置換された C₁ - C₃ アルキル、任意選択で置換された C₃ - C₄ シクロアルキルから選択される、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 23】

R¹³ がヨードである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 24】

R¹³ が任意選択で置換された C₁ アルキルである、請求項 1～21 のいずれか一項に

50

記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 25】

R¹³ が -CF₃ である、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

R¹³ がブromoである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

R¹³ が任意選択で置換されたシクロプロピルである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

R¹⁴ および R¹⁵ が水素である、請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

表 1 に提供される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 30】

請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合することを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項 32】

ヒトまたは動物の身体の処置方法における使用のための、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 33】

がんまたは腫瘍性疾患の処置方法における使用のための、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物。

【請求項 34】

がんまたは腫瘍性疾患の処置のための医薬品の製造における、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 35】

がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 36】

がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を前記患者に投与することを含む、方法。

【請求項 37】

前記がんが、肺がん、乳がん、皮膚がん、黒色腫、または白血病から選択される、請求項 33 もしくは 34 に記載の使用、または請求項 35 もしくは 36 に記載の方法。

【請求項 38】

MEKキナーゼ酵素を請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物に接触させることを含む、MEKキナーゼ酵素を阻害する方法であって、MEKキナーゼが *in vitro* 環境で接触させられる、方法。

【請求項 39】

MEKキナーゼ酵素を請求項 1～29 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む、MEKキナーゼ酵素を阻害する方法であって、MEKキナーゼが *in vivo* 環境で接触させられる、方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年3月4日出願の米国特許出願第63／316,607号の利益を主張し、当該特許出願は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

MEKの活性化は、増殖、細胞増殖、および生存の調節における重要な細胞シグナル伝達経路である分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路を開始させる。MAPKシグナル伝達の調節異常が多くのがんの主要な推進要因であることが証明されていることから、MEKキナーゼ活性を標的とする治療は、がんおよび異常なMEK経路シグナル伝達異に特徴づけられる他の障害の処置に使用されることが望まれている。

10

【発明の概要】

【0003】

本明細書には、MEKキナーゼの阻害剤、当該阻害剤化合物を含む医薬組成物、および疾患の処置のために当該MEKキナーゼの阻害剤化合物を使用するための方法が提供される。

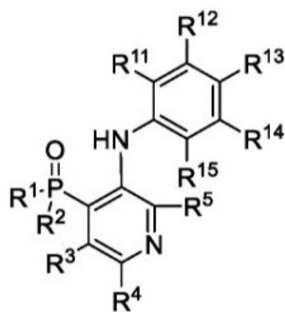
【0004】

一実施形態は、式(I)：

20

【0005】

【化1】



(I)

30

の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、式中、

R¹は、任意選択で置換されたアルキルであり、

R²は、任意選択で置換されたアルキルであり、任意選択で、R¹とR²は、炭素-炭素結合で結合してリン含有環を形成し、

R³は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

R⁴は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

40

R⁵は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、および

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、およびR¹⁵は、独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0006】

一実施形態は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1つの薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

50

【0007】

一実施形態は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む、疾患または障害の処置を必要とする患者における疾患または障害を処置する方法を提供する。別の実施形態は、疾患または障害ががんである、方法を提供する。

【0008】

参照による援用

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許、および特許出願は、本明細書において特定される特定の目的のために参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

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「a」、「an」、および「the」は、内容上明らかにそうでないことが指示されない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「薬剤（agent）」への言及は、複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は、1つ以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に既知のそれらの同等物への言及などを含む。本明細書において、分子量などの物理的特性、または化学式などの化学的特性について範囲が使用される場合、範囲および範囲内の具体的な実施形態の組合せならびに下位組合せがすべて含まれることが意図される。「約（about）」という用語は、数値または数値範囲を指す場合、言及される数値または数値範囲が実験誤差の範囲内（または統計的実験誤差の範囲内）の近似値であり、したがって、数値または数値範囲は、場合によっては、記載される数値または数値範囲の1%～15%の間で変動することを意味する。「含む（comprising）」という用語（および「含む（comprise）もしくは（comprises）」、または「有する（having）」または「含む（including）」などの関連する用語）は、他の特定の実施形態、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物（composition of matter）、組成物（composition）、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「からなる」または「から本質的になる」ことを除外することを意図するものではない。

【0010】

定義

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、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に示す意味を有する。

【0011】

「アミノ」は $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0012】

「シアノ」は $-CN$ ラジカルを指す。

【0013】

「ニトロ」は $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0014】

「オキサ」は $-O-$ ラジカルを指す。

【0015】

「オキソ」は $=O$ ラジカルを指す。

【0016】

「チオキソ」は $=S$ ラジカルを指す。

【0017】

「イミノ」は、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0018】

「オキシモ」は、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0019】

「ヒドラジノ」は $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0020】

「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、不飽和を含まず、1～15個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す（例えば、 C_1-C_{15} アルキル）。特定の実施形態では、アルキルは1～13個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_{13} アルキル）。特定の実施形態では、アルキルは1～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1～2個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～15個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_{15} アルキル）。他の実施形態では、アルキルは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキルは3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、1-プロピル（*n*-プロピル）、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、1-ブチル（*n*-ブチル）、1-メチルプロピル（*sec*-ブチル）、2-メチルプロピル（イソ-ブチル）、1,1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、1-ペンチル（*n*-ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合により分子の残部に結合する。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルキル基は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （*t*は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （*t*は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （*t*は1または2である）のうち1つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリール、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラールキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリール、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリールアルキルである。特定の実施形態では、任意選択で置換されたアルキルは、ハロアルキルである。他の実施形態では、任意選択で置換されたアルキルは、フルオロアルキルである。他の実施形態では、任意選択で置換されたアルキルは、 $-CF_3$ 基である。

【0021】

「アルコキシ」は、式 $-O-$ アルキルの酸素原子を介して結合するラジカルを指し、アルキルは、上で定義されるようなアルキル鎖である。

【0022】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、かつ2～12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態では、アルケニルは2～8個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは2～4個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分

子の残部に結合し、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロプー１－エニル（すなわち、アリル）、ブタ（b u t）－１－エニル、ペント－１－エニル、ペンター１，４－ジエニルなどである。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルケニル基は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は１または２である）、 $-S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は１または２である）のうち１つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリール、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリール、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリールアルキルである。

10

20

30

40

50

【００２３】

「アルキニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み、２～１２個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖炭化水素鎖ラジカル基を指す。特定の実施形態では、アルキニルは２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～６個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～４個の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合により分子の残部に結合し、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルキニル基は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は１または２である）、 $-S(O)_tR^a$ （ t は１または２である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は１または２である）のうち１つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリール、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリール、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリールアルキルである。

【００２４】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、ラジカル基に分子の残部を連結させ、炭素と水素のみからなり、不飽和を含まず、かつ1～12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、n-ブチレンなどである。アルキレン鎖は、単結合により分子の残部に、および単結合によりラジカル基に結合する。分子の残部およびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖中の1個の炭素、または鎖内のいずれか2個の炭素を介する。特定の実施形態では、アルキレンは1～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_8 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_5 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_4 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_3 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1～2個の炭素原子を含む（例えば、 C_1-C_2 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは1個の炭素原子を含む（例えば、 C_1 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルキレン）。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルキレン鎖は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、 $-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、および $-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）のうち1つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリール、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラールキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリール、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリールアルキルである。

【0025】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残部を連結させ、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、かつ2～12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合により分子の残部に、および単結合によりラジカル基に結合する。特定の実施形態では、アルケニレンは2～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_8 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは2～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_5 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは2～4個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_4 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは2～3個の炭素原子を含む（例えば、 C_2-C_3 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは2個の炭素原子を含む（例えば、 C_2 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは5～8個の炭素原子を含む（例えば、 C_5-C_8 アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは3～5個の炭素原子を含む（例えば、 C_3-C_5 アルケニレン）。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルケニレン鎖は、次の置換基：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ

10

20

30

40

50

、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)のうち1つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アルキル、フルオロアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボシクリル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アリール、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アラルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリール、あるいは、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリールアルキルである。

10

【0026】

20

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残部を連結させ、炭素と水素のみからなり、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、かつ2～12個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りの部分に、および単結合によりラジカル基に結合する。特定の実施形態では、アルキニレンは2～8個の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_8 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～5個の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_5 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～4個の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_4 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2～3個の炭素原子を含む(例えば、 C_2-C_3 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは2個の炭素原子(例えば、 C_2 アルキニレン)を含む。他の実施形態では、アルキニレンは5～8個の炭素原子を含む(例えば、 C_5-C_8 アルキニレン)。他の実施形態では、アルキニレンは3～5個の炭素原子を含む(例えば、 C_3-C_5 アルキニレン)。本明細書において特に別段の定めがない限り、アルキニレン鎖は、次の置換基： H 、 Si 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)のうち1つまたは複数によって任意選択で置換され、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アルキル、フルオロアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボシクリル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アリール、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アラルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリール、あるいは、(

30

40

50

任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリールアルキルである。

【0027】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することにより単環式または多環式の芳香族炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。単環式または多環式の芳香族炭化水素環系は、水素および5～18個の炭素原子からなる炭素のみを含有し、環系中の複数の環のうち少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化($4n+2$) π -電子系を含有する。アリール基が誘導される環系として、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、ナフタレンなどの基が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段の定めがない限り、「アリール」または接頭辞「ar-」（「アラルキル」におけるものなど）という用語は、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から独立して選択される1つまたは複数の置換基により、任意選択で置換されたアリールラジカルを含むことを意味し、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリール、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリール、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリールアルキルであり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、非置換である。

【0028】

「アラルキル」は、式 $-R^c$ -アリールのラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキレン鎖、例えば、メチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述したように任意選択で置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上述したように任意選択で置換される。

【0029】

「アラルケニル」は、式 $-R^d$ -アリールのラジカルを指し、 R^d は、上で定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上述したように任意選択で置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上で定義されるように任意選択で置換される。

【0030】

「アラルキニル」は、式 $-R^e$ -アリールのラジカルを指し、 R^e は、上で定義されるようなアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基につ

いて上述したように任意選択で置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上で定義されるように任意選択で置換される。

【0031】

「アラルコキシ」は、式 $-O-R^c-$ アリーの酸素原子を介して結合したラジカルを指し、 R^c は、上で定義したアルキレン鎖、例えばメチレン、エチレンなどである。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上述したように任意選択で置換される。アラルキルラジカルのアリー部分は、アリー基について上述したように任意選択で置換される。

【0032】

「カルボシクリル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、縮合環系または架橋環系を含み、3～15個の炭素原子を有する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態では、カルボシクリルは3～10個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは5～7個の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残部に結合する。カルボシクリルは飽和（すなわち、単一のC-C結合のみを含む）か、または不飽和（すなわち、1つまたは複数の二重結合または三重結合を含む）である。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも称される。単環式シクロアルキルの例として、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも称される。単環式シクロアルケニルの例として、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルとして、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（decalinyl）、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書において特に別段の定めがない限り、「カルボシクリル」という用語は、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、ハロ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）から独立して選択される1つまたは複数の置換基により、任意選択で置換されたカルボシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリー、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリー、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリーアルキルであり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、非置換である。

【0033】

「カルボシクリルアルキル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上で定義されるように任意選択で置換される。

【0034】

「カルボシクリルアルキニル」は、式 $-R^c$ -カルボシクリルのラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上で定義されるように任意選択で置換される。

【0035】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式 $-O-R^c$ -カルボシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上で定義されるように任意選択で置換される。

10

【0036】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードの置換基を指す。

【0037】

「フルオロアルキル」は、上記で定義される1つまたは複数のフルオロラジカル、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどにより置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。一部の実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上で定義されるように任意選択で置換される。

20

【0038】

「ヘテロシクリル」は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む安定した3～18員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書において特に別段の定めがない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、任意選択で縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1つまたは複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロシクリルラジカルは部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは、環のいずれかの原子により分子の残部に結合する。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1,1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段の定めがない限り「ヘテロシクリル」という用語は、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (t は1または2である)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (t は1または2である)、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (t は1または2である)から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換された、上記で定義したヘテロシクリルラジカルを含むことを意味し、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アルキル、フルオロアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボ

30

40

50

シクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アリアル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アラルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロシクリルアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリアル、あるいは、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）ヘテロアリアルアルキルであり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、非置換である。

10

【0039】

「N-ヘテロシクリル」または「N結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたN-ヘテロシクリルラジカルの例として、1-モルホリニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0040】

「C-ヘテロシクリル」または「C結合ヘテロシクリル」は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有する、上記で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。こうしたC-ヘテロシクリルラジカルの例として、2-モルホリニル、2-、3-、または4-ピペリジニル、2-ピペラジニル、2-または3-ピロリジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0041】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式- R^c -ヘテロシクリルのラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上で定義されるように任意選択で置換される。

30

【0042】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式-O- R^c -ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、 R^c は、上で定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上で定義されるように任意選択で置換される。

40

【0043】

「ヘテロアリアル」は、2～17個の炭素原子と、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～6個のヘテロ原子とを含む3～18員の芳香族環ラジカルから誘導されるラジカルを指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリアルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、環系中の環のうち少なくとも1つは完全に不飽和であり、すなわちヒュッケル理論に従い環式の非局在化($4n+2$) π -電子系を含有する。

50

ヘテロアリールは、縮合環系または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、任意選択で酸化される。1つまたは複数の窒素原子は、存在する場合、任意選択で四級化される。ヘテロアリールは、環のいずれかの原子を介して分子の残部に結合する。ヘテロアリールの例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、ベンゾ[b][1, 4]オキサジニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ[3, 2-d]ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ[d]ピリミジニル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、5, 6-ジヒドロベンゾ[h]シンノリニル、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[6, 7]シクロヘプタ[1, 2-c]ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ[3, 2-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロシクロオクタ[d]ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、5, 8-メタノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、1, 6-ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、5, 6, 6a, 7, 8, 9, 10, 10a-オクタヒドロベンゾ[h]キナゾリニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジニル、ピリジニル、ピリド[3, 2-d]ピリミジニル、ピリド[3, 4-d]ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキナゾリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロベンゾ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-シクロヘプタ[4, 5]チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 5-c]ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、チエノ[3, 2-d]ピリミジニル、チエノ[2, 3-c]プリジニル（ピリジニル）、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において特に別段の定めがない限り「ヘテロアリール」という用語は、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたアルケニル、任意選択で置換されたアルキニル、ハロ、任意選択で置換されたフルオロアルキル、任意選択で置換されたハロアルケニル、任意選択で置換されたハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tR^a$ （ t は1または2である）、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ （ t は1または2である）、および $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ （ t は1または2である）から選択される1つまたは複数の置換基により任意選択で置換された、上記で定義したヘテロアリールを含むことを意味し、ここで、 R^a は、それぞれ独立して水素、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）アルキル、フルオロアルキル、（任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された）カルボシクリル、（任意選択で、ハロゲン

10

20

30

40

50

、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)カルボシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アリール、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)アラルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロシクリルアルキル、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリール、あるいは、(任意選択で、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換された)ヘテロアリールアルキルであり、 R^b は、それぞれ独立して直接結合、あるいは直鎖もしくは分枝鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、 R^c は、直鎖または分岐鎖のアルキレンまたはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、 R^a 、 R^b 、または R^c 置換基のそれぞれは、非置換である。

10

【0044】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上記で定義されるヘテロアリールラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。N-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

【0045】

「C-ヘテロアリール」は、上記で定義されるヘテロアリールラジカルを指し、分子の残部に対するヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。C-ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上述されるように任意選択で置換される。

20

【0046】

「ヘテロアリールアルキル」は、 R^c が上記で定義されるようなアルキレン鎖である、式- R^c -ヘテロアリールのラジカルを指す。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルは、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルは、ヘテロアリール部分、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

【0047】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、 R^c が上記で定義されるようなアルキレン鎖である、式-O- R^c -ヘテロアリールの酸素原子を介して結合されるラジカルを指す。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは窒素原子においてアルキルラジカルに任意選択で結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、アルキレン鎖について上記で定義されるように任意選択で置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカルは、ヘテロアリール部分、ヘテロアリール基について上記で定義されるように任意選択で置換される。

30

【0048】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有するため、絶対的な立体化学の観点から(R)または(S)として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体の形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物の立体異性体形態はすべて、本開示により企図されることが意図される。本明細書に記載の化合物がアルケン二重結合を含有する場合、および別段の定めのない限り、本開示は、EとZ両方の幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を含むことが意図される。同様に、考えられ得るすべての異性体に加え、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体形態も含まれることが意図される。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のEまたはZの幾何異性体(例えば、シスまたはトランス)を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環周囲のオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体などの中心環周囲の構造異性体を指す。

40

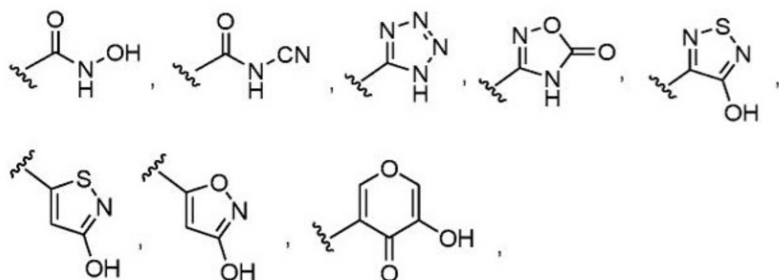
【0049】

50

本明細書で使用される場合、「カルボン酸生物学的等価体 (carboxylic acid bioisostere)」は、カルボン酸部分と同様の物理的、生物学的、および／または化学的な特性を呈する官能基または部分を指す。カルボン酸の生物学的等価体の例として、

【0050】

【化2】



10

などが挙げられるが、これらに限定されない。

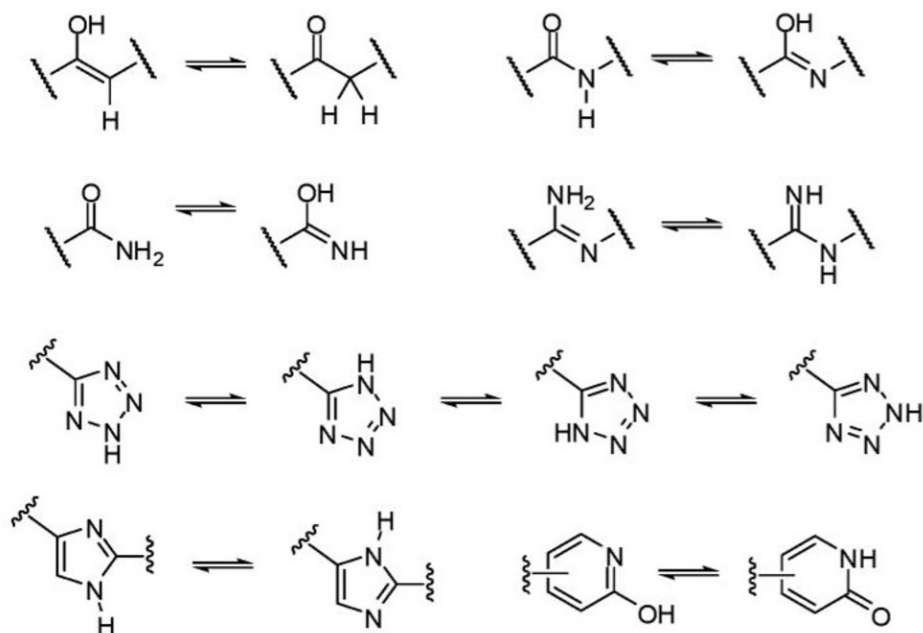
【0051】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同分子の別の原子へのプロトン移動が可能な分子を指す。本明細書で提示される化合物は、特定の実施形態では、互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な比は、物理的状态、温度、溶媒、pHを含む様々な因子に依拠する。互変異性平衡のいくつかの例としては、

20

【0052】

【化3】



30

が挙げられる。

【0053】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、様々な富化された同位体形態で使用され、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、および／または ^{14}C の内容物中で富化される。特定の一実施形態では、化合物は少なくとも1つの位置で重水素化される。このような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載の手順により作製可能である。米国特許第5,846,514号明細書および同第6,334,997号明細書に記載されるように、重水素化は、代謝的安

50

定性およびまたは有効性を改善することで、薬物の作用持続期間を増加させることができる。

【0054】

別段の定めのない限り、本明細書中で描かれる構造は、1つまたは複数の同位体的に富化された原子の存在下でのみ相違する化合物を含むことを意図している。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の交換、または ^{13}C もしくは ^{14}C が豊富な炭素による炭素の交換を除き、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【0055】

本開示の化合物は、こうした化合物を構成する1つまたは複数の原子において、不自然な比率の原子同位体を任意選択で含有する。例えば、化合物は、例えば重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨード-125(^{125}I)、または炭素-14(^{14}C)などの同位体で標識化されてもよい。 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 、 ^{125}I による同位体置換が、すべて企図される。一部の実施形態では、 ^{18}F による同位体置換が企図される。本発明の化合物の同位体変形例はすべて、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

10

【0056】

特定の実施形態では、本明細書中に開示される化合物は、 ^2H 原子と交換される ^1H 原子の一部またはすべてを有する。重水素含有化合物の合成方法は、当該技術分野で公知であり、非限定的な例として、以下の合成方法が挙げられる。

20

【0057】

重水素置換化合物は、Dean, Dennis C., Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development [In: Curr., Pharm. Des., 2000, 6 (10)] 2000, 110pp, George W., Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21、および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32に記載されるものなど、様々な方法を使用して合成される。

30

【0058】

重水素化された出発材料は容易に利用可能であり、重水素含有化合物の合成を行うために本明細書中に記載の合成方法を受ける。多数の重水素含有試薬およびビルディングブロックは、Aldrich Chemical Co.などの化学物質供給業者から市販で入手可能である。

【0059】

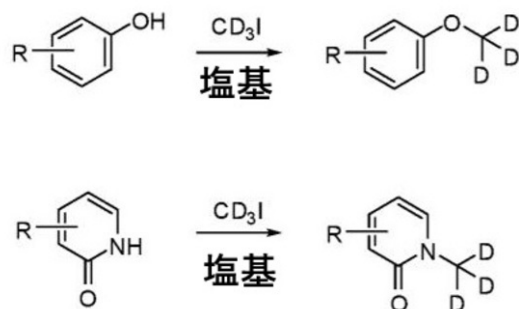
ヨードメタン- d_3 (CD_3I)などの求核置換反応での使用に適した重水素移動試薬は、容易に入手可能であり、かつ、重水素置換された炭素原子を求核置換反応条件下で反応基質に送るために利用され得る。 CD_3I の使用は、ほんの一例として下記の反応スキーム：

40

【0060】

50

【化 4】



10

に例示される。

【0061】

重水素化リチウムアルミニウム (LiAlD_4) などの重水素移動試薬は、還元条件下で重水素を反応基質に送るために利用される。 LiAlD_4 の使用は、ほんの一例として下記の反応スキーム：

【0062】

【化 5】



20

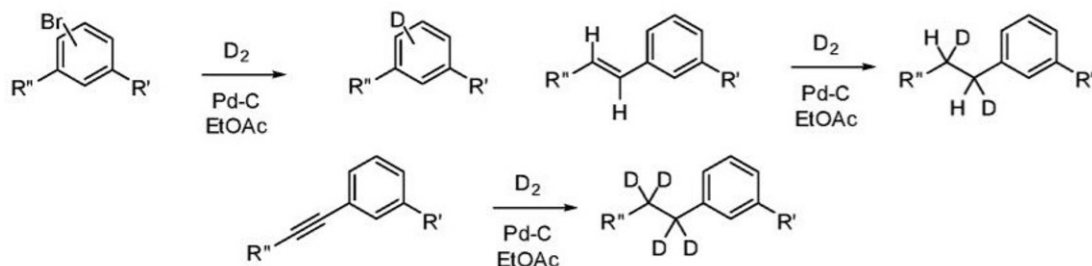
に例示される。

【0063】

重水素ガスとパラジウム触媒は、不飽和の炭素-炭素結合を還元するために、かつ、ほんの一例として下記の反応スキーム：

【0064】

【化 6】



30

に記載されるような、アリーの炭素-ハロゲン結合の還元的置換を行うために使用される。

【0065】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、2個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、3個の重水素原子を含有する。一実施形態では、本明細書に開示される化合物は、4個の重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、5個の重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、6個の重水素原子を含有する別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、6個より多くの重水素原子を含有する。別の実施形態では、本明細書中に開示される化合物は、重水素原子で完全に置換され、交換不可能な ^1H 水素原子を含有していない。一実施形態では、重水素の取込みのレベルは、重水素化された合成のビルディングブロックが出発材料として使用される合成方法により判定される。

40

【0066】

50

「薬学的に許容可能な塩」は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載されるMEKキナーゼ阻害化合物のいずれか1つの薬学的に許容可能な塩は、あらゆる薬学的に適切な塩形態を包含するよう意図されている。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。

【0067】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、遊離塩基の生体効果および特性を保持する塩を指し、これは生体上またはその他の点で不要なものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。また、脂肪族モノカルボン酸および脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸および芳香族スルホン酸などの有機酸によって形成される塩が含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。したがって、例示的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩 (monohydrogen phosphates)、二水素リン酸塩 (dihydrogen phosphates)、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩 (dinitrobenzoates)、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。さらに、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトuron酸塩などのアミノ酸の塩も企図される (例えば、Berge S. M. ら, 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997) を参照されたい)。一部の実施形態では、塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通している方法と技法に従い塩を産生するのに十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させられることにより調製される。

【0068】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、遊離酸の生体効果および特性を保持する塩を表し、この塩は、生体上またはその他の点で不要なものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に添加することにより調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、一部の実施形態では、アルカリ金属およびアルカリ土類金属、もしくは有機アミンなどの、金属またはアミンで形成される。無機塩基由来の塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基由来の塩として、第1級、第2級、および第3級のアミン、自然に発生する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限定されない上述のBergeを参照されたい。

【0069】

「薬学的に許容可能な溶媒和物」とは、溶媒付加形態である物質の組成物を指す。一部

の実施形態では、溶媒和物は、化学量論または非化学量論の量いずれかの溶媒を含み、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた製造プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製されるか、または形成される。本明細書に提供される化合物は、非溶媒和形態または溶媒和形態のいずれかで存在する。

【0070】

「対象」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳類の例としては、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、および他の類人猿およびサル種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜動物、ウサギ、イヌ、ネコなどの家庭動物、ラット、マウス、およびモルモットなどの齧歯動物を含む実験動物などの哺乳綱 (Mammalian class) に属するあらゆる動物が挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。

10

【0071】

本明細書で使用される場合、「処置 (treatment)」、「処置すること (treating)」、「緩和すること (palliating)」、または「改善すること (ameliorating)」は、互換的に使用される。これらの用語は、治療利益および／または予防利益を含むがこれに限定されない、有益または所望の結果を得るための手法を指す。「治療利益」は、処置対象である原疾患の根絶または軽快を意味する。さらに、治療利益は、患者が原疾患を依然として患っているにもかかわらず、患者に改善が観察されるように、原疾患に関連する生理的症状のうち1つもしくは複数の根絶または改善によって達成される。一部の実施形態では、予防利益について、組成物は、特定の疾患が診断されていなくても、この疾患を発症するリスクを有する患者、または疾患の生理的症状の1つもしくは複数の報告する患者に投与される。

20

【0072】

MEKキナーゼ

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) のリン酸化は、MEKの作用によってもたらされる。MAPKは、非刺激細胞におけるMEKN末端の1~32個の残基の特異的会合を介して、細胞の細胞質に局在する。現在までに、7つのMEK酵素が同定されており、これらの酵素は、特定の分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 基質の活性化ループ内のセリン／トレオニン／チロシン残基を選択的にリン酸化する。MEKファミリー遺伝子は7つの遺伝子からなり、MEK1およびMEK2がより重要な遺伝子である。MEK1は、ヒト染色体15q22.31に存在し、遺伝子MAP2K1によってコードされる。MEK2は、ヒト染色体9q13.3に存在し、遺伝子MAP2K2によってコードされる。

30

【0073】

MEKタンパク質の分子量の範囲は、約43~50kDaの間である。MEKは、アミノ末端ドメインおよびカルボキシ末端ドメインを有し、これらは、異なるMEKタンパク質間ではより多様であるが、キナーゼドメインとは広範な相同性を共有する。MEK1タンパク質およびMEK2タンパク質は密接に関連しており、以下の3つの重要なドメインを有する。(1) (ATP結合部位および触媒装置を含む) コアタンパク質のキナーゼドメイン、(2) N末端ドメイン (阻害性／アロステリックセグメント、核外搬出配列、および、ERK基質の結合を助けるドッキング部位 (Dドメイン) を含む) N末端ドメイン、ならびに(3) (Ras/Raf/MEK/ERKシグナル伝達カスケードの上流成分に対する決定因子結合部位として機能する、可転性ドッキングドメイン (domain for versatile docking (DVD) を含む) より短いC末端領域。

40

【0074】

MEK3およびMEK6は、MEK1およびMEK2と機能的に類似し、それぞれ、染色体17q上に位置するMAP2K3遺伝子およびMAP2K6遺伝子によってコードされる。MEK3は347個のアミノ酸残基を有し、MEK6は334個のアミノ酸残基を

50

有する。MEK6は、C末端領域およびN末端領域に関してMEK3とは異なるが、セリン／トレオニンおよびチロシン触媒部位ならびにATP結合部位は保存されている。MEK3およびMEK6シグナル伝達経路は、RTK、Gタンパク質共役受容体、細胞内受容体、およびトール様受容体を介する増殖因子刺激によって活性化され得る。カスケードは、腫瘍壊死因子、インターロイキン-1、サイトカイン、UV照射、物理的および化学的ストレス、ならびにホルモンを含むがこれらに限定されない、様々な刺激に応答して活性化され得る。MEK3およびMEK6は、MPAKキナーゼキナーゼ(MAPKKK)によって活性化され得、それにより、続いてMEK3およびMEKがp38 MAPKを活性化させることができる。p38 MAPKキナーゼの4つのアイソフォームが存在する(α 、 β 、 γ および δ)。MEK6は4つのアイソフォームをすべて活性化させることができるが、MEK3はp38 α およびp38 β アイソフォームのみを活性化させることができるp38 MAPKカスケードを有するMEK3およびMEK6は、p53依存性増殖停止を促進して、細胞周期を停止させることができる。

10

【0075】

MEK4およびMEK7は、ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)シグナル伝達カスケードの一部である。MEK4は、染色体17p11.2上に位置するMAP2K4によってコードされ、MEK7は、染色体19p13.3上に位置するMAP2K7によってコードされる。MEK4およびMEK7は、キナーゼドメインにわたり他のMEK阻害剤と相同であるが、それらのN末端およびC末端サブユニットが異なる。MAPKKK、Tp1-2、DLK、TAO1、TAO2、TAK1、ASK1、およびASK2などの上流キナーゼによる活性化後、MEK4およびMEK7の活性化セグメント中のトレオニン残基、またはMEK4のみがリン酸化される。MEK4およびMEK7は、JNK1、JNK2、およびJNK3などのJNKタンパク質キナーゼを活性化させるために相乗的に作用し得る。さらに、JNKシグナル伝達経路を有するMEK4およびMEK7は、重要な腫瘍抑制経路として作用可能である。MEK4およびMEK7は、基質JNKとともに、Bcl2、Bcl-XL、およびMcl-1などを含むがこれらに限定されない抗アポトーシスタンパク質をリン酸化および不活性化させることによって、アポトーシスを促進することができる。MEK4の活性は、正常な肝形成(hepatogenesis)、BおよびT細胞リンパ球生成、ならびに赤血球生成に対して示されている。また、MEK4は、卵巣がんの症例の75%においてダウンレギュレートされることが示されている。MEK4-p38 MAPKシグナル伝達カスケードの喪失が腫瘍形成に関連し得るといふ仮説も存在する。

20

30

【0076】

MEK5は、他のMEKタンパク質キナーゼと約40%の同一性を共有し、かつ448個のアミノ酸配列を有する。MEK5は、高浸透圧条件、酸化ストレス、および増殖因子によって活性化され得る。MEK5の下流標的はERK5であり、これは、他のMAPKの2倍の大きさであるため、ビッグMAPキナーゼ1(BMK1)としても知られている。MEK5のPB1ドメインは、MEKK2、MEKK3、またはERK5とのMEK5相互作用を媒介する。MEK5-ERK5シグナル伝達は、細胞周期の進行を増強することができる。MEK5の過剰発現は、結腸がん、前立腺がん、乳がん、リンパ腫、および悪性中皮腫と関連している。

40

【0077】

MEK活性化および細胞内シグナル伝達経路

MEKの活性化は、増殖、細胞増殖、および生存の調節における重要な細胞シグナル伝達経路である分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)経路を開始させる。MEKは、シグナル伝達経路を介して細胞の外側から核に分裂促進シグナルを伝達する。MEK1およびMEK2は、Ras/Raf/MEK/ERKシグナル伝達カスケードに関与し、かつ受容体型チロシンキナーゼ(RTK)に結合するリガンドによって活性化され、これにより、受容体の二量体化およびそのC末端領域における特定のチロシン残基の自己リン酸化がもたらされる。次いで、活性化された受容体は、アダプタータンパク質Gr

50

b 2 および S O S を動員かつリン酸化することができ、これらは G T P アーゼ R a s と相互作用してそれを活性化させる。H - R a s、K - R a s、および N - R a s は、不活性 R a s - G D P が活性 R a s - G T P に変換された場合に分子スイッチとして機能する。活性化された G T P 結合形態では、R a s は R a s キナーゼ (A - R a f、B - R a f、および C - R a f / R a f - 1) を活性化させ、これにより、続いて M E K 1 および M E K 2 が活性化され、E R K 1 および E R K 2 の活性化がもたらされる。

【0078】

活性化 E R K は、核内へ移行し、アポトーシス、脈管形成、運動性、細胞増殖、生存、分化、およびストレス応答などの細胞応答を開始することができる。R a f / M E K / E R P M A P キナーゼ経路は、N F - k B を遮断することによって細胞生存を促進し、これにより B c l - 2 および M c l - 1 などの抗アポトーシス遺伝子および生存促進遺伝子の転写の増加がもたらされる。R a s / R a f / M E K / E R K シグナル伝達経路は、ヒトがんにおけるいくつかの異なる機構によって活性化される。例えば、E R K 1 および E R K 2 シグナル伝達の増加は、R a s / R a f / M E K / E R K 経路の重要な構成要素をコードする遺伝子の直接的な突然変異誘発活性または増幅によることが多い。特に、研究により、B - R a f が全てのがんの約 20 % および黒色腫の 60 % 超において変異していることが見出されている。また、E R K 1 および E R K 2 は、黒色腫、結腸癌および肺癌を含むがこれらに限定されない固形腫瘍において M E K によって活性化され得る。

【0079】

腫瘍細胞において、特異的増殖因子は、細胞表面上の膜貫通受容体と結合し、R A S 活性化の増加をもたらし、R A S が活性化されると、細胞の原形質膜は、下流分子 R A F キナーゼを分泌および活性化させる。R A F キナーゼの活性化は、R A S / R A F / M E K E R K シグナル伝達経路を形成する一連のタンパク質キナーゼを刺激する。さらに、B R A F および K R A S は、M E K シグナル伝達経路ならびに R A S / R A F / M A P K シグナル伝達経路における 2 つの重要な腫瘍遺伝子である。K R A S 遺伝子および B R A F 遺伝子の両方における変異は、M E K / R A S / R A F / E R K シグナル伝達経路を活性化させることによって、腫瘍細胞の増殖、分化、およびアポトーシスをもたらす。K R A S 遺伝子変異および B R A F 遺伝子変異はどちらも、非小細胞肺癌 (N S C L C) においても同定されている。化学療法処置、B R A F 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、または上皮成長因子受容体 - チロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせた M E K 阻害剤は、臨床的有効性を改善し、薬物耐性の発生の遅延を引き起こすことを示している (H a n, J r a J H e m a t o l O n c o l 14 ; 1, 2021)。

【0080】

B R A F 遺伝子は、M A P K 経路における重要な遺伝子であり、黒色腫、非小細胞肺癌 (N S C L C)、および未分化甲状腺がん (A T C) を含むがこれらに限定されない、複数の腫瘍型に関連する。B R A F 阻害剤は、いくつかのがんにおける有効性を示している。B R A F および M E K を標的とする併用療法が研究されており、相乗的利益が実証されている。B R A F および M E K の併用阻害は、B R A F 阻害剤が単剤として投与される場合に耐性を生じる患者において耐性を遅延または防止することができる。B R A F および M E K 阻害剤の併用は、黒色腫、N S C L C、および A T C における B R A F 変異を含むがこれらに限定されないがん型における使用について、F D A によって承認されている (S u b b i a h, V. r a T r e n d s i n C a n c e r, V o l. 6, N o. 9 2020)。さらに、B R A F および M E K 阻害剤の併用で処置された患者は、転移性黒色腫の全生存率を示した。

【0081】

M E K 阻害剤

小分子阻害剤を含む、M E K を標的とするいくつかの薬剤が開発されている。M E K のほとんどの小分子阻害剤は、M E K 1 および / または M E K 2 酵素を標的とする。M E K 阻害剤としては、トラメチニブ、G S K 1120212、J T P 74057、ピマセルチブ、セルメチニブ、P D - 0325901、レファメチニブ、R D E A 119、B A Y

10

20

30

40

50

869766、TAK733、MEK162 (ARRY 438162)、RO5126766、WX-554、RO4987655、CH4987655、GDC-0973、AZD8330、ARRY-424704、ARRY-704、およびE6201が挙げられるが、これらに限定されない。現在FDA承認されているか、または臨床評価中の小分子阻害剤としては、TAK-733、ピメチニブ、コピメチニブ、トラメチニブ、およびセルメチニブが挙げられる。他のMEK阻害剤としては、WO2006/045514号公報に開示される化合物とともに、ミダメチニブおよびピマセルチブが挙げられる。MEK阻害剤として適切な他の化合物はまた、米国特許第5,525,625号、WO98/43960号公報、WO99/01421号公報、WO99/01426号公報、WO00/41505号公報、WO00/42002号公報、WO00/42003号公報、WO00/41994号公報、WO00/42022号公報、WO00/42029号公報、WO00/68201号公報、WO01/68619号公報、WO02/06213号公報、WO03/077855号公報、WO03/077914号公報、WO2004/005284号公報、およびWO2004/056789号公報に開示されている。
【0082】

MEK阻害剤は、ATP非競合的阻害剤およびATP競合的阻害剤の2つの主要なクラスに分けることができる。ほとんどのMEK阻害剤は、ATP非競合的であり、ATP部位に隣接するアロステリック部位に結合する。これにより、非競合的MEK阻害剤の高い特異性が可能になる。

【0083】

トラメチニブは、MEK1およびMEK2キナーゼに対して強力な活性を有する、アロステリックなATP非競合的阻害剤である。トラメチニブは、p-ERK1およびp-ERK2の阻害による細胞周期停止を含み得る。ピマセルチブは、MEK1およびMEK2の選択的アロステリックなATP非競合的阻害剤である。ピマセルチブは、腫瘍の増殖および悪化 (regression) を阻害し得る。また、セルメチニブは、MEK1およびMEK2に対して高度に選択的であるATP非競合的阻害剤である。研究により、その抗腫瘍活性がERK1およびERK2のリン酸化の減少と関連することが示されている。レファメチニブは、MEK1およびMEK2の選択的アロステリックな阻害を示す、シクロプロパン-1-スルホンアミド誘導体である。ラファメチニブは、腫瘍モデルにおけるヒト黒色腫、結腸癌、膵がん、および皮膚癌の異種移植片 (xenografts) に対して強力な活性を示す。

【0084】

PD-0325901は、別のMEK阻害剤であるCI-1040の特異的かつ強力な合成類似体である。また、PD-0325901は、B-Raf変異を有する黒色腫および甲状腺乳がん細胞株における、ERK1およびERK2のリン酸化を阻害する。MEK162は、MEK1およびMEK2を標的とする阻害剤である。研究により、N-RasおよびB-Raf変異進行黒色腫を有する患者においてMEK162が試験されている。RO5126766は、非常に強力なデュアルMEK/Raf阻害剤であり、MEK1およびMEK2に選択的に結合して安定な複合体を形成する。その主要な機構は、細胞周期停止によるものであることが示された。RO4987655は、高度に選択的な小分子MEK阻害剤である。この化合物は、代謝安定性を付与する3-オキソ-オキサジナン環構造であり、抗腫瘍効果を有する。GDC-0973は、メタノンの誘導体であり、MEK1の強力な小分子阻害剤である。GDC-0973は、B-RafおよびKRAS変異がん細胞株における抗腫瘍活性を有する。AZD8330は、進行性固形腫瘍を有する患者において研究されている、MEK1およびMEK2のより新しい阻害剤である。

【0085】

E6201は、ATP競合的MEK阻害剤であり、黒色腫細胞に対して強力な活性を示す。黒色腫はCNSに転移する確率が高いため、E6201は、健全な血液脳関門 (BBB) を透過するのに有用であり得る (Gampa, G. ら. Drug Metab Dispos., 46 (5) : 658-666, 2018)。E6201は、単剤として、ま

たは B R A F 阻害剤と組み合わせて、黒色腫を処置するのに利益であり得る。さらに、E 6 2 0 1 は、B B B に浸透して治療活性レベルを達成することが可能であり得る。

【0086】

細胞シグナル伝達経路の知識の増大、およびこの知識を医薬品に応用する際の成功の限度にもかかわらず、選択的 M E K 阻害を介して作用する治療に対する大きなアンメットメディカルニーズが存在する。

【0087】

M E K キナーゼ阻害化合物

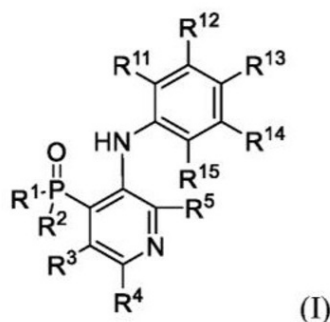
一態様では、本明細書には、M E K キナーゼ阻害化合物が提供される。

【0088】

一実施形態は、式 (I) :

【0089】

【化7】



の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であって、式中、

R¹ は、任意選択で置換されたアルキルであり、

R² は、任意選択で置換されたアルキルであり、任意選択で、R¹ と R² は、炭素-炭素結合で結合してリン含有環を形成し、

R³ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

R⁴ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、

R⁵ は、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキル、または任意選択で置換されたアルコキシから選択され、および

R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、および R¹⁵ は、独立して、水素、ハロ、任意選択で置換されたアルキニル、任意選択で置換されたアルキル、任意選択で置換されたシクロアルキルから選択される、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【0090】

本明細書には、R¹ が任意選択で置換された C 1 - C 3 アルキルである、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、R² が任意選択で置換された C 1 - C 3 アルキルである、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、R¹ が C H₃ である、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、R² が C H₃ である、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0091】

本明細書には、R¹ が任意選択で置換された C 1 - C 3 アルキルであり、R² が、任意選択で置換された C 1 - C 3 アルキルであり、R¹ と R² が、炭素-炭素結合で結合してリン含有環を形成する、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶

媒和物が提供される。一実施形態では、リン含有環が5員環である、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0092】

本明細書には、 R^3 が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^3 がハロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^3 が任意選択で置換されたC1-C3アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0093】

本明細書には、 R^4 が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^4 がハロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^4 が任意選択で置換されたC1-C3アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^4 が任意選択で置換されたC1-C3アルコキシである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

10

【0094】

本明細書には、 R^5 が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^5 がハロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^5 が任意選択で置換されたC1-C3アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^5 が任意選択で置換されたC1-C3アルコキシである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

20

【0095】

本明細書には、 R^{11} がフルオロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{11} が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0096】

本明細書には、 R^{12} が水素もしくはフルオロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{12} がフルオロである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{12} が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

30

【0097】

本明細書には、 R^{13} が、ヨード、ブromo、任意選択で置換されたC2-C3アルキニル、任意選択で置換されたC1-C3アルキル、任意選択で置換されたC3-C4シクロアルキルから選択される、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{13} がヨードである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{13} が任意選択で置換されたC1アルキルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{13} が-CF₃である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{13} がブromoである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。本明細書には、 R^{13} が任意選択で置換されたシクロプロピルである、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

40

【0098】

本明細書には、 R^{14} および R^{15} が水素である、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が提供される。

50

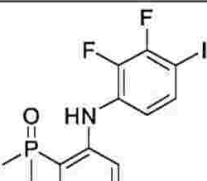
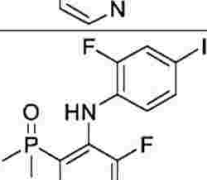
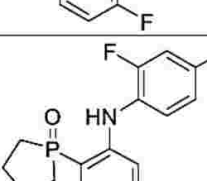
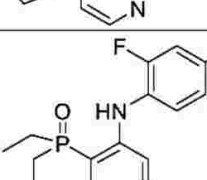
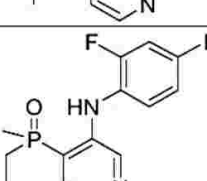
【 0 0 9 9 】

一実施形態は、表 1 に示される構造を有する、M E K キナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。

【 0 1 0 0 】

【表 1 - 1】

表 1

合成化学 の例	化合物の構造	化合物の名称
1		4 - (ジメチルホスホリル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
2		2 - (ジメチルホスホリル) - 5 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アニリン
3		N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 4 - (ジメチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン
4		6 - (ジメチルホスホリル) - 2, 3 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アニリン
5		1 - (3 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ホスホラン 1 - オキシド
6		4 - (ジエチルホスホリル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
7		4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン

【 0 1 0 1 】

10

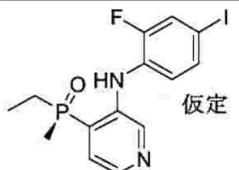
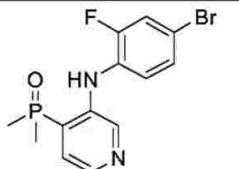
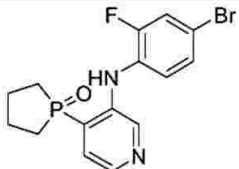
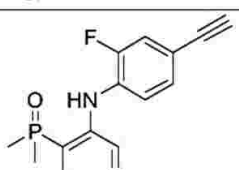
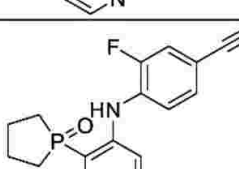
20

30

40

50

【表 1 - 2】

8		(R) - 4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
9		(S) - 4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
10		N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (ジメチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン
11		N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (ジエチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン
12		1 - (3 - ((4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ホスホラン 1 - オキシド
13		5 - クロロ - 4 - (ジメチルホスホリル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
14		(3 - ((4 - エチニル - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ジメチルホスフィンオキシド
15		1 - (3 - ((4 - エチニル - 2 - フルオロフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ホスホラン 1 - オキシド

10

20

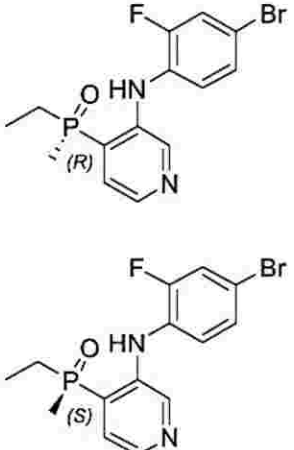
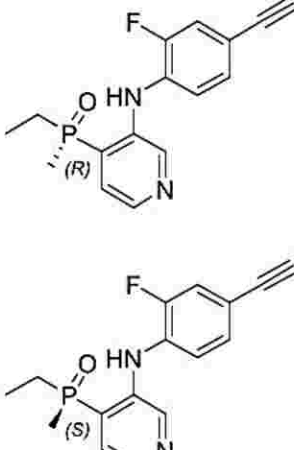
30

40

【0102】

50

【表 1 - 3】

16および17		N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-[(R)-エチル(メチル)ホスホリル]ピリジン-3-アミンおよびN-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-[(S)-エチル(メチル)ホスホリル]ピリジン-3-アミン
18		4-(ジエチルホスホリル)-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン
19および20		4-[(R)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンおよび4-[(S)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン
21		(2-フルオロ-5-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

【0103】

10

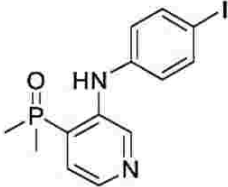
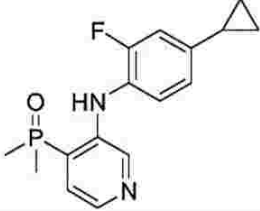
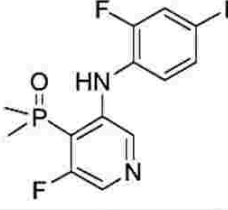
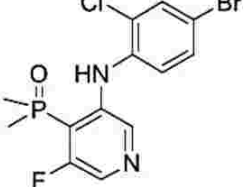
20

30

40

50

【表 1 - 4】

2 2		4 - (ジメチルホスホリル) - N - (4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
2 3		N - (4 - シクロプロピル - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (ジメチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン
2 4		4 - (ジメチルホスホリル) - 5 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン
2 5		(2 - フルオロ - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ジメチルホスフィンオキシド
2 6		N - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 4 - (ジメチルホスホリル) - 5 - フルオロピリジン - 3 - アミン
2 7		N - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 4 - (ジメチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン
2 8		N - (4 - ブロモ - 2 - クロロフェニル) - 5 - クロロ - 4 - (ジメチルホスホリル) ピリジン - 3 - アミン

10

20

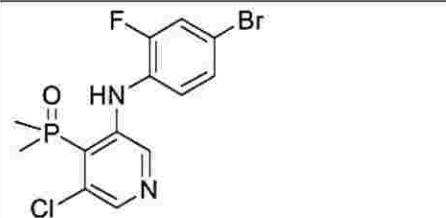
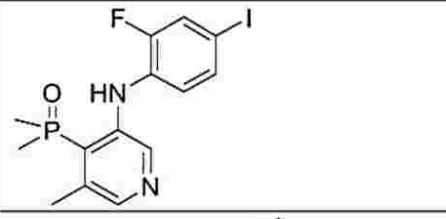
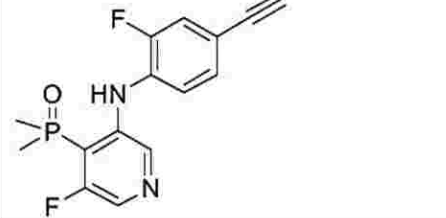
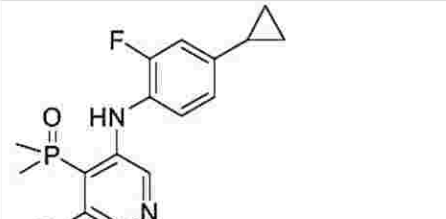
30

40

【0104】

50

【表 1 - 5】

29		(3-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド
30		4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-メチルピリジン-3-アミン
31		4-(ジメチルホスホリル)-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-3-アミン
32		(3-クロロ-5-((4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

10

20

【0105】

化合物の調製

本明細書中に記載の合成化学反応に使用される化合物は、市販の化学物質および／または化学文献に記載される化合物から開始して、当業者に既知の有機合成技法に従って作製される。「市販の化学物質」は、Acros Organics (ペンシルバニア州ピッツバーグ)、Aldrich Chemical (ウィスコンシン州ミルウォーキー、Sigma Chemical および Fluka を含む)、Apin Chemicals Ltd. (英国ミルトンパーク)、Avocado Research (英国ランカーシャー)、BDH Inc. (カナダトロント)、Bionet (英国コーンウォール)、Chemservice Inc. (ペンシルバニア州ウェストチェスター)、Crescent Chemical Co. (ニューヨーク州ホーボーグ)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (ニューヨーク州ロチェスター)、Fisher Scientific Co. (ペンシルバニア州ピッツバーグ)、Fisons Chemicals (英国レスターシャー)、Frontier Scientific (ユタ州ローガン)、ICN Biomedicals, Inc. (カリフォルニア州コスタメサ)、Key Organics (英国コーンウォール)、Lancaster Synthesis (ニューハンプシャー州ウィンダム)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (英国コーンウォール)、Parish Chemical Co. (ユタ州オレム)、Pfaltz & Bauer, Inc. (コネチカット州ウォーターベリー)、Polyorganix (テキサス州ヒューストン)、Pierce Chemical Co. (イリノイ州ロックフォード)、Riedel de Haen AG (ドイツハノーファー)、Spectrum Quality Product, Inc. (ニュージャージー州ニュー

30

40

50

ブランドウィック)、TCI America (オレゴン州ポートランド)、Trans World Chemicals, Inc. (メリーランド州ロックビル)、およびWako Chemicals USA, Inc. (バージニア州リッチモンド)を含む標準の商業的供給源から入手される。

【0106】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、その調製を記述する記事に対する言及を提供する好適な参考文献および論文として、例えば、「Synthetic Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, Inc., New York、S. R. Sandlerらによる「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, Academic Press, New York, 1983、H. O. Houseによる「Modern Synthetic Reactions」, 第2版, W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif, 1972、T. L. Gilchristによる「Heterocyclic Chemistry」, 第2版, John Wiley & Sons, New York, 1992、J. Marchによる「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure」, 第4版, Wiley Interscience, New York, 1992が挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、その調製を記述する記事への参照を提供する、追加の好適な参考文献および論文として、例えば、Fuhrhop, J. およびPenzlin G. による「Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials」, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5、Hoffman, R. V. による「Organic Chemistry, An Intermediate Text」(1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5、Larock, R. C. による「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4、March, J. による「Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure」第4版(1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2、Otera, J. (editor) による「Modern Carbonyl Chemistry」(2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1、Patai, S. による「Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups」(1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9、Solomon, S. T. W. G. による「Organic Chemistry」第7版(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0、Stowell, J. C. による「Intermediate Organic Chemistry」第2版(1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2、「Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia」(1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, 全8巻、「Organic Reactions」(1942-2000) John Wiley & Sons, 全55巻超、および「Chemistry of Functional Groups」John Wiley & Sons, 全73巻が挙げられる。

【0107】

特定および類似の反応物は、任意選択で、大半の公立図書館や大学図書館のほか、オン

10

20

30

40

50

ラインデータベースを通じて利用可能な米国化学学会の Chemical Abstract Service により調製される公知の化学物質および反応物の指標により識別される（詳細については、ワシントンDCの米国化学学会へ問合せをされたい）。公知ではあるがカタログ内で市販されていない化学物質は、特別な化学物質合成施設により任意選択で調製され、そこでは標準の化学物質供給施設の多く（例えば、上記に列記したもの）が、特別な合成サービスを提供している。本明細書に記載の化合物の医薬塩の調製と選択に有用な参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth による「Handbook of Pharmaceutical Salts」, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich 2002である。

【0108】

10

医薬組成物

特定の実施形態では、本明細書に記載のMEKキナーゼ阻害化合物は、純粋な化学物質として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載のMEKキナーゼ阻害化合物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に記載されるように、選択された投与経路および標準的な薬学的行為 (standard pharmaceutical practice) に準拠して選択される、薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（または許容可能な）賦形剤、あるいは生理学的に適切な（または許容可能な）担体とも称される）と組み合わせられる。

20

【0109】

本明細書には、少なくとも1つの、本明細書記載のMEKキナーゼ阻害化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容可能な塩、水和物、もしくは溶媒和物を、1つまたは複数の薬学的に薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物が提供される。担体（または賦形剤）は、組成物の他の成分と適合性があり、かつ、組成物の受容者（すなわち、対象または患者）に対して有害でない場合に、許容可能であるか、または適切である。

【0110】

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0111】

30

一実施形態は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合することを含む、医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0112】

特定の実施形態では、式(I)により記載されるMEKキナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、約5%未満、または約2%未満、または約1%未満、または約0.5%未満、または約0.1%未満の、例えば合成方法の工程の1つまたは複数において作製される未反応中間体または合成副産物などの他の有機小分子を含むという点で実質的に純粋である。

【0113】

40

一実施形態は、薬学的に許容可能な賦形剤および表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0114】

一実施形態は、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合することを含む、医薬組成物を調製する方法を提供する。

【0115】

特定の実施形態では、表1により記載されるMEKキナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、約5%未満、または約2%未満、または約1%未満、または約0.5%未満、または約0.1%未満の、例えば合成方法の工程の1つま

50

たは複数において作製される未反応中間体または合成副産物などの他の有機小分子を含むという点で実質的に純粋である。

【0116】

適切な経口剤形としては、例えば、硬ゼラチンまたは軟ゼラチン、メチルセルロース、もしくは消化管で容易に溶解する別の適切な材料の錠剤、丸剤、サシェ剤、またはカプセル剤が挙げられる。一部の実施形態では、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む適切な無毒性固形担体を使用される。（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005) を参照されたい)。

10

【0117】

一部の実施形態では、式(I)もしくは表1により記載されるMEKキナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物は、注射による投与のために製剤化される。一部の例では、注射製剤は水性製剤である。一部の例では、注射製剤は非水性製剤である。一部の例では、注射製剤は、ゴマ油などの油系製剤である。

【0118】

本明細書に記載の少なくとも1つのMEKキナーゼ阻害化合物を含む組成物の用量は、対象または患者（例えば、ヒト）の疾病に応じて異なる。一部の実施形態では、そのような因子として、健康状態、年齢、およびその他の因子が挙げられる。

20

【0119】

医薬組成物は、処置（または予防）される疾患に適切な様式で投与される。適切な用量、ならびに適切な投与期間および頻度は、患者の疾病、患者の疾患の種類および重症度、有効成分の特定の形態、ならびに投与方法などの因子により決定されることとする。一般に、適切な用量および処置レジメンは、治療利益ならびに／あるいは予防利益（例えば、より頻繁な完全寛解もしくは部分寛解、またはより長い無病生存期間および／もしくは全生存期間、または症候の重症度の低減などの、臨床結果の改善）をもたらすのに十分な量で組成物を提供する。最適な用量は、概して実験モデルおよび／または臨床試験を用いて決定される。最適な用量は、患者の体格、体重、または血液量に応じて異なる。

【0120】

経口用量は、典型的には、約1.0mg～約1000mgにわたり、1日あたり1～4回、またはそれ以上の回数である。

30

【0121】

処置方法

一実施形態は、ヒトまたは動物の身体の処置方法に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。一実施形態は、がんまたは腫瘍性疾患の処置方法に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。一実施形態は、がんまたは腫瘍性疾患の処置方法に使用するための、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態には、がんまたは腫瘍性疾患の処置のための医薬品の製造における、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。別の実施形態は、がんが、肺がん、乳がん、皮膚がん、黒色腫、または白血病から選択される、使用を提供する。

40

【0122】

一部の実施形態では、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与す

50

ることを含む、方法が提供される。別の実施形態は、がんが、肺がん、乳がん、皮膚がん、黒色腫、または白血病から選択される、方法を提供する。

【0123】

一実施形態は、ヒトまたは動物の身体の処置方法に使用するための、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。一実施形態は、がんまたは腫瘍性疾患の処置方法に使用するための、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を提供する。一実施形態は、がんまたは腫瘍性疾患の処置方法に使用するための、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態は、がんまたは腫瘍性疾患の処置のための医薬品の製造における、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。別の実施形態は、がんが、肺がん、乳がん、皮膚がん、黒色腫、または白血病から選択される、方法を提供する。

10

【0124】

一部の実施形態では、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物を患者に投与することを含む、方法が提供される。一部の実施形態では、がんの処置を必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、表1の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与することを含む、方法が提供される。別の実施形態は、がんが、肺がん、乳がん、皮膚がん、黒色腫、または白血病から選択される、方法を提供する。

20

【0125】

本明細書には、医薬組成物が経口投与される、方法が提供される。本明細書には、医薬組成物が注射により投与される、方法が提供される。

【0126】

一実施形態は、MEKキナーゼ酵素を式(I)または表1の化合物と接触させることを含む、MEKキナーゼ酵素を阻害する方法を提供する。別の実施形態は、MEKキナーゼ酵素が *in vivo* 環境で接触させられる、MEKキナーゼ酵素を阻害する方法を提供する。別の実施形態は、MEKキナーゼ酵素が *in vitro* 環境で接触される、MEKキナーゼ酵素を阻害する方法を提供する。

【0127】

他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者には明らかであろう。以下の実施例は、様々な実施形態の単なる例示として提供されるものであり、決して本発明を制限するものと解釈されるべきではない。

30

【実施例】

【0128】

1. 化学合成

一部の実施形態では、本明細書に開示されるMEKキナーゼ阻害化合物は、以下の例に従って合成される。以下、および本発明の説明全体を通して使用される場合、以下の略語は、別段の指示がない限り、以下の意味を持つと理解されるものとする。

°C 摂氏度

40

δ_H 低磁場側での百万分率で表すテトラメチルシランからの化学シフト (chemical shift in parts per million downfield from tetramethylsilane)

DCM ジクロロメタン (CH_2Cl_2)

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EA 酢酸エチル

E SI エレクトロスプレーイオン化

Et エチル

g グラム

50

h 時間

HPLC 高速液体クロマトグラフィー

Hz ヘルツ

J 結合定数 (NMR分光法)

LCMS 液体クロマトグラフィー質量分析

μ マイクロ

m 多重項 (スペクトル)、メートル、ミリ

M モル

M⁺ 親分子イオン

Me メチル

MHz メガヘルツ

min 分

mol モル、(分子量で示される) 分子

mL ミリリットル

MS 質量分析法

nm ナノメートル

NMR 核磁気共鳴

pH 水素イオン指数、水溶液の酸性度または塩基性度の尺度

PE 石油エーテル

RT 室温

s 一重項 (スペクトル)

t 三重項 (スペクトル)

T 温度

TFA トリフルオロ酢酸

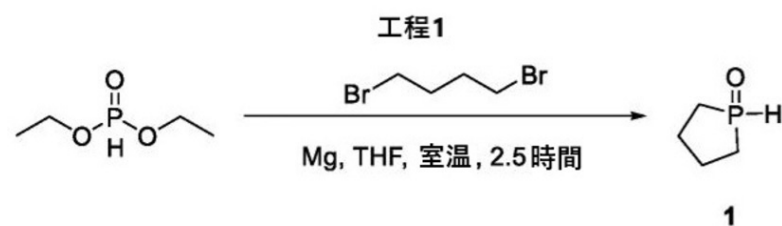
THF テトラヒドロフラン

【0129】

中間体1：ホスホラン1-オキシド

【0130】

【化8】



【0131】

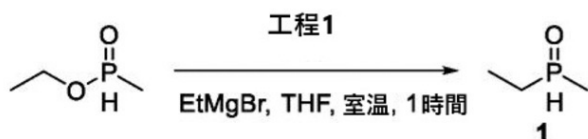
テトラヒドロフラン (45 mL) 中のマグネシウム (3.61 g、148.440 mmol) の攪拌混合物に、テトラヒドロフラン (15 mL) 中の 1,3-ジブロモプロパン (14.62 g、72.41 mmol) を窒素雰囲気下、15℃で添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。テトラヒドロフラン (15 mL) 中のジエチルホスホネート (5.0 g、36.20 mmol) を、混合物に15℃で添加し、反応混合物を室温でさらに1時間攪拌した。氷冷炭酸カリウム溶液 (21 g) を水 (35 mL) 中に徐々に添加することで、炭酸マグネシウムの重いオフホワイトの沈殿物が生じ、これを空気中で速やかに濾別し、脱気エタノール (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール (10／1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、ホスホラン1-オキシド (1.3 g、34%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 2.15–1.94 (m, 4H), 1.94–1.69 (m, 4H)。

【0132】

中間体2：エチル（メチル）ホスフィンオキシド

【0133】

【化9】



【0134】

テトラヒドロフラン（27.76 mL, 27.76 mmol）中の1 Mのメチルマグネシウムブロミドの攪拌溶液に、テトラヒドロフラン（6.0 mL）中のエチルメチルホスホネート（2.0 g、18.51 mmol）を窒素雰囲気下、室温で滴加した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。水（20 mL）中の炭酸カリウム溶液（12 g）を徐々に添加することで、炭酸マグネシウムの重いオフホワイトの沈殿物が生じ、これを空气中で速やかに濾過し、脱気エタノール（30 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール（10／1）で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、エチル（メチル）ホスフィンオキシド（1.0 g、59%）を無色の油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.94–1.77（m, 2H）, 1.60–1.56（m, 3H）, 1.26–1.17（m, 3H）。

10

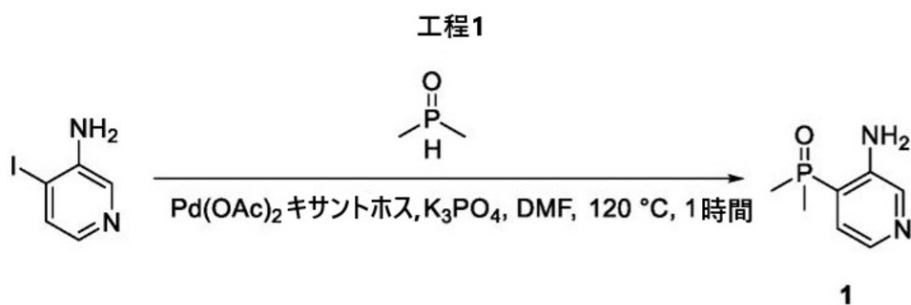
20

【0135】

中間体3：（3-アミノピリジン-4-イル）ジメチルホスフィンオキシド

【0136】

【化10】



30

【0137】

N,N-ジメチルホルムアミド（30 mL）中の4-ヨードピリジン-3-アミン（3.0 g、13.64 mmol）と、（メチルホスホノイル）メタン（1.28 g、16.36 mmol）と、酢酸パラジウム（II）（0.15 g、0.68 mmol）との攪拌混合物に、4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9,9-ジメチルキサンテン（0.39 g、0.68 mmol）および三塩基性リン酸カリウム（3.18 g、15.00 mmol）を添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、120 °Cで1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール（10／1）で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-（ジメチルホスホリル）ピリジン-3-アミン（2.18 g、94%）を淡黄色の固形物として得た。C₇H₁₁N₂OP [M+H]⁺のMS ESI計算値171.06、測定値171.05、¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.11（d, J=5.5 Hz, 1H）, 7.96（dd, J=5.0, 3.6 Hz, 1H）, 6.87（dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H）, 5.44（s, 2H）, 1.80（s, 3H）, 1.77（s, 3H）, ³¹P NMR（162 MHz, CDCl₃）δ 40.73。

40

50

【0138】

表2の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、中間体3で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

【0139】

【表2】

表2

番号	構造	名称	計算精密質量 $[M+H]^+$
4		2-(ジメチルホスホリル)-5-フルオロアニリン	計算値188.06、測定値188.00
5		1-(3-アミノピリジン-4-イル)ホスホラン1-オキシド	計算値197.08、測定値197.05
6		4-(ジエチルホスホリル)ピリジン-3-アミン	計算値199.09、測定値199.00
7		(3-アミノピリジン-4-イル)(エチル)(メチル)ホスフィンオキシド	計算値185.08、測定値185.00

10

20

【0140】

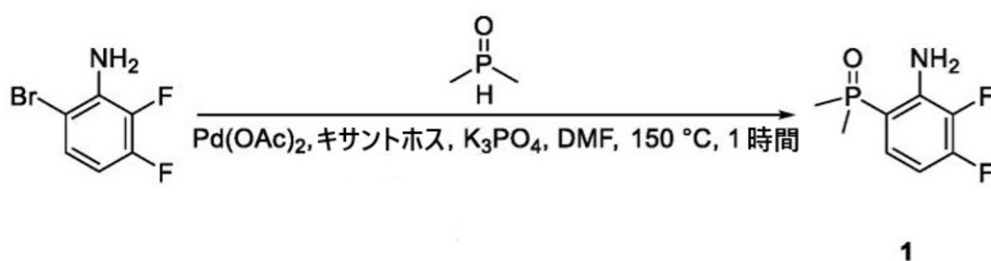
中間体8：6-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジフルオロアニリン

【0141】

【化11】

工程1

30



【0142】

40

N,N-ジメチルホルムアミド(1.00mL)中の6-ブロモ-2,3-ジフルオロアニリン(0.70g、3.36mmol)と、(メチルホスホノイル)メタン(0.31g、4.03mmol)との攪拌混合物に、酢酸パラジウム(37.78mg、0.16mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(97.36mg、0.16mmol)、およびリン酸カリウム(0.79g、3.70mmol)を室温で添加した。反応混合物を150℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール(10/1)で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、6-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジフルオロアニリン(200mg、29%)を灰色固形物として得た。 $C_8H_7F_2NO_2P$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算

50

値 206.05、測定値 206.05、 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54–6.50 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.80 (d, $J=12.1$ Hz, 6H), ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -132.99 (1F), -160.67 (1F).

【0143】

表3の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、中間体8で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

【0144】

【表3】

表3

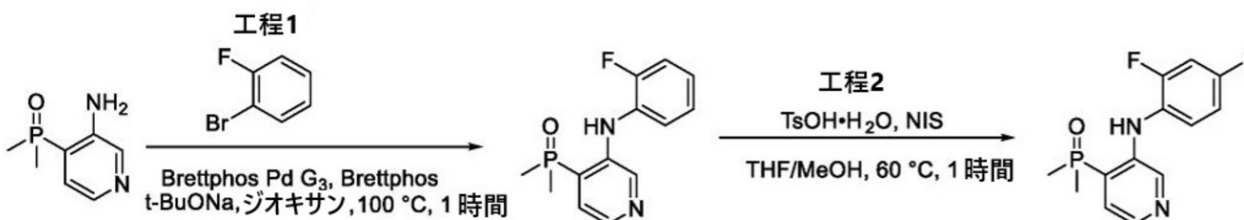
番号	構造	名称	計算精密質量 [M+H] ⁺
9		5-クロロ-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン	計算値 205.02、 207.02、測定値 204.95、206.95
10		(5-アミノ-2-フルオロピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド	計算値 189.05、 測定値 189.15

【0145】

実施例1：4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン

【0146】

【化12】



【0147】

工程1. 4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン

1, 4-ジオキサン (25 mL) 中の 4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン (2.18 g、12.81 mmol) と、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン (3.36 g、19.22 mmol) と、メタンスルホナト2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3, 6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル) パラジウム (II) (BrettPhos Pd G3) (1.16 g、1.28 mmol) と、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3, 6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (B50

rettPhos) (1.38 g、2.56 mmol) との攪拌混合物に、tert-ブトキシドナトリウム (3.69 g、38.44 mmol) を添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール (10／1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン (2.6 g、77%) を黄色の油状物として得た。 $C_{13}H_{14}FN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 265.08、測定値 265.00、 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.16–7.04 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), ^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) δ -123.53.

10

【0148】

工程 2. 4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン

テトラヒドロフラン (25 mL) およびメタノール (25 mL) 中の 4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン (2.6 g、9.84 mmol) の攪拌混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.24 g、27.55 mmol) および N-ヨードコハク酸イミド (6.64 g、29.52 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 60℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／エタノール (10／1) で溶出することで、粗製生成物 (3.3 g) を得て、これを以下の条件：カラム、C18シリカゲル、移動相：水中のアセトニトリル (+10 mmol/L の NH_4HCO_3)、30分で15%～50%のグラジエント、検出器：UV 254/220 nmで、逆相フラッシュクロマトグラフィーによりさらに精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン (1.08 g、純度98%超、28%) をオフホワイトの固形物として、および約1 g、純度95%の生成物を得た。 $C_{13}H_{13}FIN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 390.98、測定値 391.05、 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.35 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.20–8.18 (m, 1H), 7.69–7.66 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.26 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -124.70.

20

30

【0149】

表 4 の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、実施例 1 で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

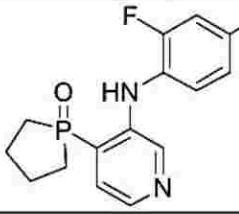
【0150】

40

50

【表 4 - 1】

表 4

番号	構造	名称	計算精密質量 [M+H] ⁺
2		2 - (ジメチルホスホリル) - 5 - フルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アニリン	計算値 407 .97、測定 値 407.9 0
3		N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 4 - (ジメチ ルホスホリル) ピリジン - 3 - ア ミン	計算値 408 .97、測定 値 409.9 0
4		6 - (ジメチルホスホリル) - 2 , 3 - ジフルオロ - N - (2 - フ ルオロ - 4 - ヨードフェニル) ア ニリン	計算値 425 .97、測定 値 425.8 0
5		1 - (3 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ピリ ジン - 4 - イル) ホスホラン 1 - オキシド	計算値 417 .00、測定 値 417.0 0

【0151】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

6		4 - (ジエチルホスホリル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン	計算値 419.01、測定値 419.40
7		4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン	計算値 405.00、測定値 405.00
13		5 - クロロ - 4 - (ジメチルホスホリル) - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン	計算値 424.94、測定値 424.95
21		(2 - フルオロ - 5 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) ジメチルホスフィンオキシド	計算値 408.97、測定値 409.00
22		4 - (ジメチルホスホリル) - N - (4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン	計算値 372.99、測定値 372.95

10

20

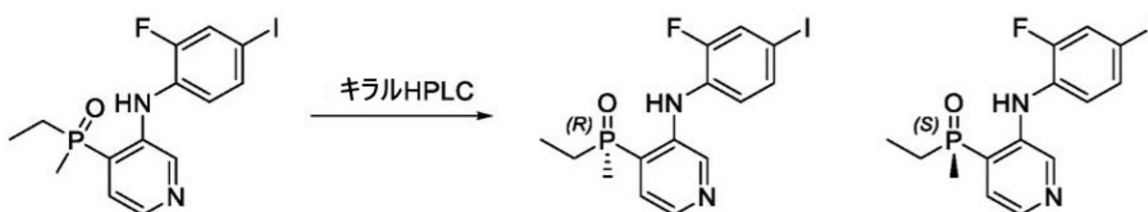
30

【0152】

実施例 8 および 9 : (R) - 4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン および (S) - 4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン

【0153】

【化 13】



40

【0154】

4 - [エチル (メチル) ホスホリル] - N - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) ピリジン - 3 - アミン (54 mg) を以下の条件 : カラム : CHIRALPAK IE、2 x 25 cm、移動相 A : ヘキサン (0.5%、2 M の NH₃ - MeOH) - - HPLC、移動相 B : EtOH : DCM = 1 : 1 - - HPLC、流量 : 20 mL / 分、グラジエント

50

：14分で30%B～30%B、波長：220／254nm、RT1（分）：10.92、RT2（分）：12.85、試料溶媒：MeOH：DCM＝1：1－HPLC、注入量：0.3mLで、分取キラルHPLCにより精製した。目的生成物を含むより速いピーク（RT1：10.92分）を合わせて濃縮することで、1つの鏡像異性体（絶対キラル構造は決定されなかった）（19.9mg、36%）を淡黄色の半固形物として得た。 $C_{14}H_{15}FIN_2OP[M+H]^+$ のMS ESI計算値405.00、測定値405.00、 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.45（s，1H），8.47（d，J＝5.0Hz，1H），8.18（t，J＝5.0Hz，1H），7.69－7.66（m，1H），7.49－7.42（m，2H），7.27（t，J＝8.6Hz，1H），2.08－2.00（m，2H），1.82（d，J＝13.6Hz，3H）1.06－0.98（m，3H）， ^{19}F NMR（376MHz，DMSO- d_6 ） δ -124.71.

10

目的生成物を含むより遅いピーク（RT2：12.85分）を合わせて濃縮することで、第2の鏡像異性体（絶対キラル構造は決定されなかった）（19.8mg、36%）を淡黄色の半固形物として得た。 $C_{14}H_{15}FIN_2OP[M+H]^+$ のMS ESI計算値405.00、測定値405.00、 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 9.45（s，1H），8.47（d，J＝5.0Hz，1H），8.18（t，J＝5.0Hz，1H），7.69－7.66（m，1H），7.49－7.42（m，2H），7.27（t，J＝8.6Hz，1H），2.08－2.00（m，2H），1.82（d，J＝13.6Hz，3H）1.06－0.98（m，3H）。 ^{19}F NMR（376MHz，DMSO- d_6 ） δ -124.68.

20

【0155】

実施例10：N-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-4-（ジメチルホスホリル）ピリジン-3-アミン

【0156】

【化14】



30

【0157】

1，4-ジオキサン（2.50mL）中の4-（ジメチルホスホリル）ピリジン-3-アミン（0.25g、1.46mmol）と、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ヨードベンゼン（0.66g、2.20mmol）との攪拌混合物に、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-3，6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1，1'-ビフェニル（BrettPhos）（0.15g、0.29mmol）、メタンスルホナト2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3，6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1，1'-ビフェニル（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（BrettPhos Pd G₃）（0.13g、0.14mmol）、およびtert-ブトキシドナトリウム（0.42g、4.40mmol）を室温で小分けに添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム 30×150 mm 5μm、移動相A：水（10mmol/Lの重炭酸アンモニウム）、移動相B：アセトニトリル、流量：60mL/分、グラジエント：11分で27%B～37%B、波長：254nmで、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、N-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）-4-（ジメチルホスホリル）ピリジン-3-アミン（10mg

40

50

、2%)を淡黄色の油状物として得た。 $C_{13}H_{13}BrFN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値342.99、344.99、測定値342.95、344.95、 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.53–7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 13.7 Hz, 6H)、 ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -123.94 (1F)。

【0158】

表5の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、実施例10で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

【0159】

10

20

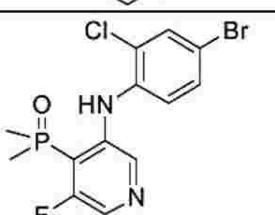
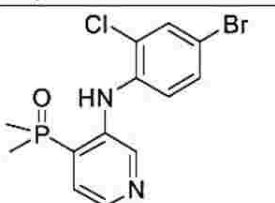
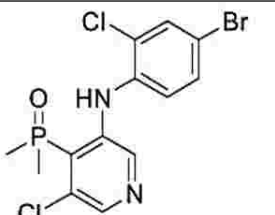
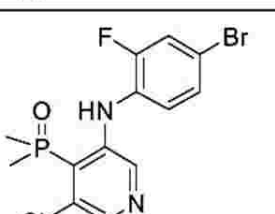
30

40

50

【表 5】

表 5

番号	構造	名称	計算精密質量 [M+H] ⁺
1 1		N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4-(ジエチルホスホリル)ピリジン-3-アミン	計算値 371.02、 373.02、測定値 370.95、372.95
1 2		1-(3-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ホスホラン1-オキシド	計算値 369.01、 371.01、測定値 369.00、371.00
2 6		N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-4-(ジメチルホスホリル)-5-フルオロピリジン-3-アミン	計算値 376.95、 378.95、測定値 376.95、378.95
2 7		N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン	計算値 358.96、 360.96、測定値 359.00、361.00
2 8		N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)-5-クロロ-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン	計算値 392.92、 394.92、測定値 392.90、394.90
2 9		(3-((4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド	計算値 376.95、 378.95、測定値 376.90、378.90

10

20

30

40

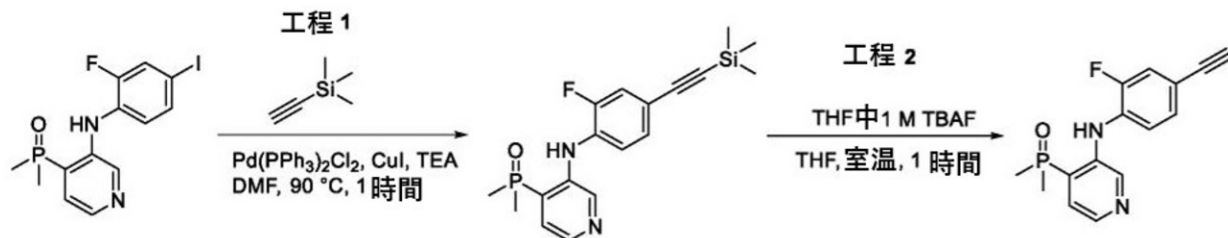
【0160】

実施例 14：(3-((4-エチニル-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

【0161】

50

【化 1 5】



【0162】

10

工程 1. (3-((2-フルオロ-4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

N, N-ジメチルホルムアミド (3.00 mL) 中の 4-((ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン (0.30 g、0.77 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.23 g、2.31 mmol)、trans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (53.97 mg、0.08 mmol)、およびヨウ化第 1 銅 (29.29 mg、0.15 mmol) の攪拌混合物に、トリエチルアミン (0.23 g、2.31 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素で 3 回脱気し、90 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、(3-((2-フルオロ-4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.25 g、90%) を褐色固形物として得た。C₁₈H₂₂FN₂OPSi [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 361.12、測定値 361.10。

20

【0163】

工程 2. (3-((4-エチニル-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

テトラヒドロフラン (3.00 mL) 中の (3-((2-フルオロ-4-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.27 g、0.75 mmol) の攪拌溶液に、テトラヒドロフラン中の TBAF (1.12 mL、1 M) を室温で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶出させることで、粗製生成物を得た。粗製生成物 (0.20 g) を、以下の条件：カラム：XBridge Prep OBD C18 カラム、30 x 150 mm、5 μm、移動相 A：水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN、流量：60 mL/分、グラジエント：8 分で 21% B ~ 31% B、波長：254 nm、RT：7 分で、分取 HPLC により精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、(3-((4-エチニル-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (60.90 mg、28%) を淡黄色の半固形物として得た。C₁₅H₁₄FN₂OP [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 289.08、測定値 289.05、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 1.82 (d, J = 13.8 Hz, 6H)。

30

40

【0164】

表 6 の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、実施例 14 で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

50

【0165】
【表6】

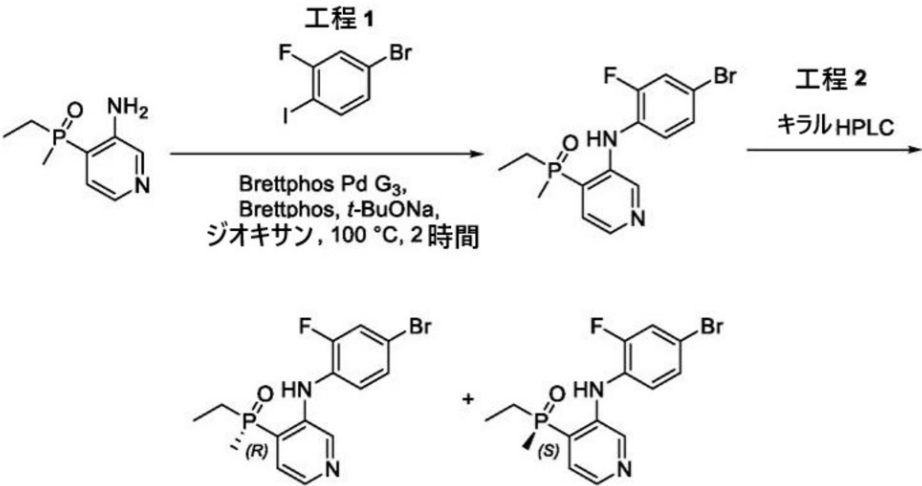
表6

番号	構造	名称	計算精密質量 [M+H] ⁺
15		1- (3- ((4-エチニル-2-フルオロフェニル) アミノ) ピリジン-4-イル) ホスホラン1-オキシド	計算値 315.10、 測定値 315.10
18		4- (ジエチルホスホリル) -N- (4-エチニル-2-フルオロフェニル) ピリジン-3-アミン	計算値 317.11、 測定値 317.00
31		4- (ジメチルホスホリル) -N- (4-エチニル-2-フルオロフェニル) -5-フルオロピリジン-3-アミン	計算値 307.07、 測定値 307.00

【0166】

実施例16および17：N- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) -4- [(R) -エチル (メチル) ホスホリル] ピリジン-3-アミンおよびN- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) -4- [(S) -エチル (メチル) ホスホリル] ピリジン-3-アミン

【0167】
【化16】



【0168】

工程1．N- (4-ブromo-2-フルオロフェニル) -4- [エチル (メチル) ホスホリル] ピリジン-3-アミン

1, 4-ジオキサン (1.8 mL) 中の4- [エチル (メチル) ホスホリル] ピリジン

ー3ーアミン (180 mg、0.98 mmol) と、メタンスルホナト2ージシクロヘキシルホスフィノー3, 6ージメトキシー2'ー4'ー6'ートリーiープロピルー1, 1'ービフェニル) (2'ーアミノー1, 1'ービフェニルー2ーイル) パラジウム (II) (BrettPhos Pd G3) (CAS: 1470372-59-8) (88.59 mg、0.10 mmol) と、2ー(ジシクロヘキシルホスフィノ)ー3, 6ージメトキシー2'ー4'ー6'ートリーiープロピルー1, 1'ービフェニル (BrettPhos) (CAS: 1070663-78-3) (104.92 mg、0.20 mmol) と、tertーブトキシドナトリウム (281.77 mg、2.93 mmol) との攪拌混合物に、4ーブロモー2ーフルオロー1ーヨードベンゼン (441.10 mg、1.47 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、100℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶出させることで、粗製生成物を得た。粗製生成物を、以下の条件: A: 水 (+10 mmol/L の NH_4HCO_3)、移動相 B: ACN、流量: 60 mL/分、グラジエント: 8分で28% B~37% B、37% B、波長: 254 nm、RT1 (分): 7で、逆フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、Nー(4ーブロモー2ーフルオロフェニル)ー4ー[エチル(メチル)ホスホリル]ピリジンー3ーアミン (79 mg、22%) を無色の油状物として得た。C₁₄H₁₅BrFN₂OP [M+H]⁺のMS ESI計算値357.01、359.01、測定値357.00、359.00。

10

20

【0169】
工程2. Nー(4ーブロモー2ーフルオロフェニル)ー4ー[(R)ーエチル(メチル)ホスホリル]ピリジンー3ーアミンおよびNー(4ーブロモー2ーフルオロフェニル)ー4ー[(S)ーエチル(メチル)ホスホリル]ピリジンー3ーアミン

(Nー(4ーブロモー2ーフルオロフェニル)ー4ー[エチル(メチル)ホスホリル]ピリジンー3ーアミン) (79 mg) を以下の条件: カラム: CHIRALPAK IE, 2 x 25 cm, 5 μm、移動相 A: メチルtertーブチルエーテル (0.5%、2 M の NH_3 ーメチルアルコール)ーHPLC、移動相 B: エチルアルコール: DCM = 1:1ーHPLC、流量: 20 mL/分、グラジエント: 12分で20% B~20% B、波長: 220/254 nm、RT1 (分): 9.29、RT2 (分): 11.34で、分取HPLCにより精製した。目的生成物を含むより速いピーク (RT1: 9.29分) を合わせて濃縮することで、1つの鏡像異性体 (19.5 mg、25%) を無色の油状物として得た。C₁₄H₁₅BrFN₂OP [M+H]⁺のMS ESI計算値357.01、359.01、測定値357.15、359.15、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.49ー7.38 (m, 2H), 7.35ー7.29 (m, 1H), 2.04ー1.96 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.03ー0.98 (m, 3H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -123.83 (1F)。

30

40

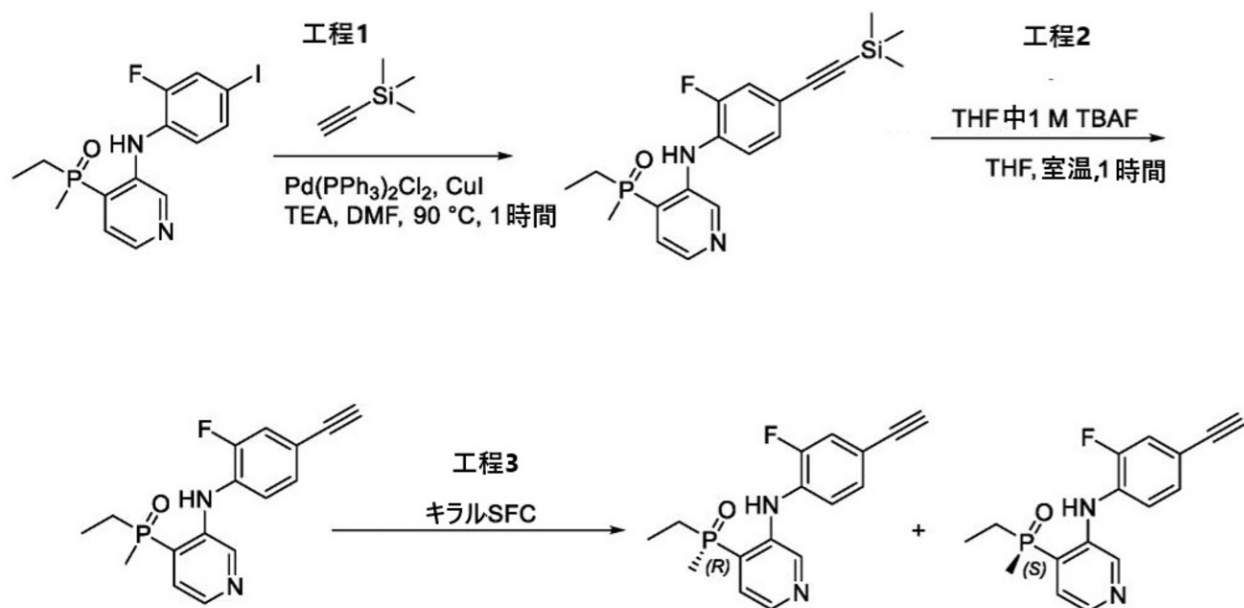
【0170】

目的生成物を含むより遅いピークを合わせて濃縮することで、第2の鏡像異性体 (18 mg、23%) を無色の油状物として得た。C₁₄H₁₅BrFN₂OP [M+H]⁺のMS ESI計算値357.01、359.01、測定値357.15、359.15、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 7.49ー7.38 (m, 2H), 7.35ー7.28 (m, 1H), 2.04ー1.95 (m, 2H), 1.82 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.04ー0.95 (, 3H), ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -123.83 (1F)。

【0171】

50

実施例 19 および 20 : 4-[(R)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンおよび 4-[(S)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン
【0172】
【化17】



10

20

【0173】

工程 1. 4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-{2-フルオロ-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}ピリジン-3-アミン

DMF (4 mL) 中の 4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン (400 mg、0.99 mmol) と、CuI (37.70 mg、0.20 mmol) との攪拌混合物に、トリメチルシリルアセチレン (0.42 mL、2.97 mmol) およびトリエチルアミン (0.41 mL、2.97 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を窒素で 3 回脱気し、90 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-{2-フルオロ-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}ピリジン-3-アミン (270 mg、73%) を褐色固形物として得た。C₁₉H₂₄FN₂O₂PSi [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 375.15、測定値 375.00。

30

【0174】

工程 2. 4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン

テトラヒドロフラン (2.3 mL) 中の 4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-{2-フルオロ-4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}ピリジン-3-アミン (230 mg、0.61 mmol) の攪拌溶液に、TBAF (0.92 mL、0.92 mmol) を 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：WellFlash™ C18-I, 20-40 μm, 120 g、溶離液 A：水 (+10 mmol/L の NH₄HCO₃)、溶離液 B：ACN、グラジエント：25 分で 25% ~ 45% B、流量：60 mL/分、検出器：220/254 nm で、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-[(エチル(メチル)ホスホリル)-N-

40

50

(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン(90mg、48%)を黄色固形物として得た。 $C_{16}H_{16}FN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値303.10、測定値303.00。

【0175】

工程3.4-[(R)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミンおよび4-[(S)-エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン

4-[エチル(メチル)ホスホリル]-N-(4-エチニル-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-アミン(90mg、0.30mmol)を以下の条件：カラム：CHIRALPAK IE, 2x25cm, 5 μ m、移動相A：Hex(0.5%、2MのNH₃-MeOH)---HPLC、移動相B：メチルアルコール：ジクロロメタン=1：1---HPLC、流量：20mL/分、グラジエント：13分で30%B~30%B、波長：220/254nm、RT1(分)：10.21、RT2(分)：11.86で、分取HPLCにより精製した。目的生成物を含むより速いピークを合わせて濃縮することで、1つの鏡像異性体(12.2mg、13%)を黄色の固形物として得た。 $C_{16}H_{16}FN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値303.10、測定値303.05、¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.61(s, 1H), 8.58(d, J=5.0Hz, 1H), 8.23(dd, J=4.9, 3.1Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 3H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.83(d, J=13.4Hz, 3H), 1.02-0.95(m, 3H), ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -127.61(1F), ³¹P NMR(162MHz, DMSO-d₆) δ 49.17(1P)。

【0176】

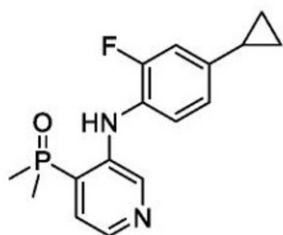
目的生成物を含むより遅いピークを合わせて濃縮することで、第2の鏡像異性体(23mg、25%)を黄色の固形物として得た。 $C_{16}H_{16}FN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値303.10、測定値303.05、¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.61(s, 1H), 8.58(d, J=5.0Hz, 1H), 8.23(dd, J=4.9, 3.1Hz, 1H), 7.52-7.37(m, 3H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 2.06-2.00(m, 2H), 1.83(d, J=13.4Hz, 3H), 1.04-0.99(m, 3H), ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -127.61(1F), ³¹P NMR(162MHz, DMSO-d₆) δ 48.956(1P)。

【0177】

実施例23：N-(4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン

【0178】

【化18】



【0179】

ジオキサン(2mL)および水(0.2mL)中の4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)ピリジン-3-アミン(200mg、0.51mmol)と、シクロプロピルボロン酸(132.11mg、1.54mmol)と、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(83.52mg、0.10m

mol) と、三塩基性リン酸カリウム (326.45 mg、1.54 mmol) との攪拌溶液を室温で混合した。反応混合物を窒素で3回脱気し、90℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール (12／1) で溶出させた。粗製生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム, 30 x 150 mm, 5 μm、移動相 A：水 (+10 mmol/L の NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN、流量：60 mL／分、グラジエント：8 分で 23 % B ~ 33 % B、33 % B、波長：254 nm で、分取 HPLC により精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、N- (4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル) -4- (ジメチルホスホリル) ピリジン-3-アミン (50.3 mg) をオフホワイトの固形物として得た。C₁₆H₁₈FN₂OP [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 305.11、測定値 305.10、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 8.08 (dd, J=4.9, 3.3 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=12.5, 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.81 (d, J=13.7 Hz, 6H), 1.01-0.89 (m, 2H), 0.73-0.64 (m, 2H)。

10

【0180】

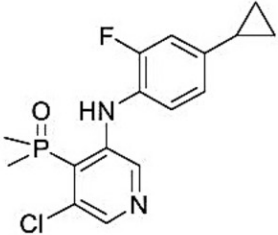
表7の以下の化合物は、適切な出発材料を用いて、実施例23で記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

20

【0181】

【表7】

表7

番号	構造	名称	計算精密質量 [M+H] ⁺
32		(3-クロロ-5-((4-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド	計算値 339.08、 341.08、測定値 338.95、340.95

30

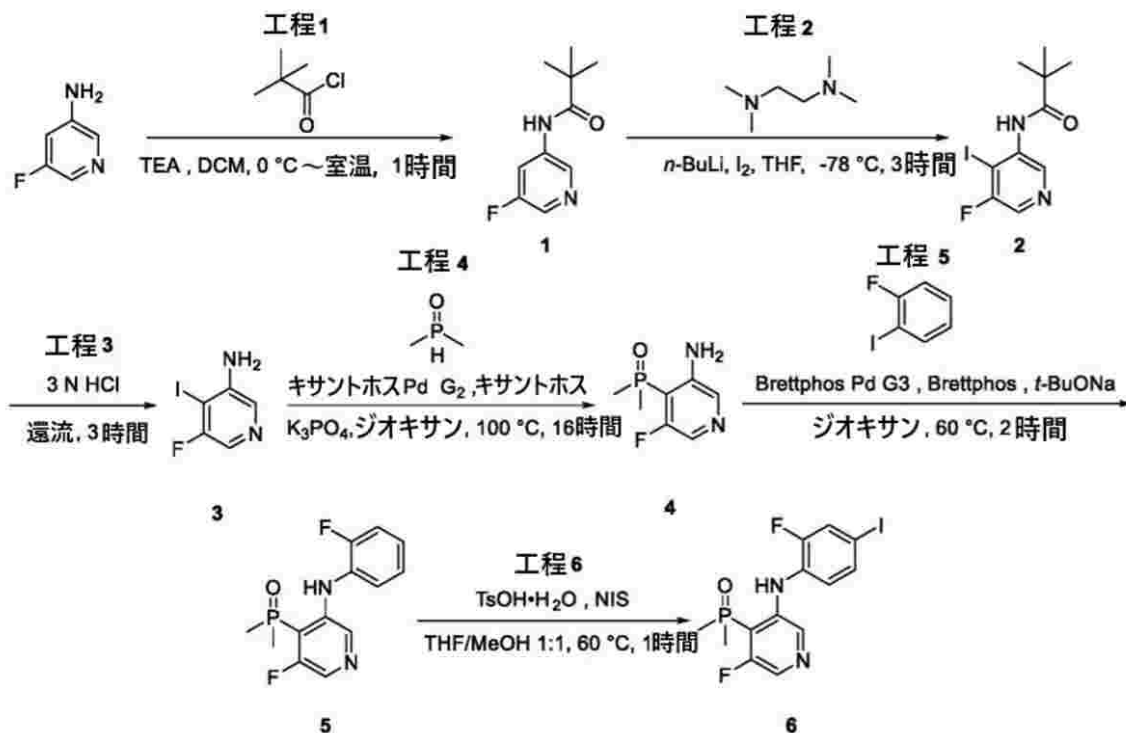
【0182】

実施例24：4- (ジメチルホスホリル) -5-フルオロ-N- (2-フルオロ-4-ヨードフェニル) ピリジン-3-アミン

【0183】

40

【化 1 9】



10

20

【0184】

工程 1: N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミドジクロロメタン (100 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (27.08 g、267.60 mmol) と、5-フルオロピリジン-3-アミン (10 g、89.20 mmol) との攪拌混合物に、2,2-ジメチルプロパノイルクロリド (13.98 g、115.96 mmol) を 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (100 mL) を添加することによりクエンチした。水層をジクロロメタン (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (3 x 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮することで、N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (9.35 g、粗生成物) を黄色の固形物として得た。C₁₀H₁₃FN₂O [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 197.10、測定値 197.25、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33–8.28 (m, 1H), 8.22–8.20 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 1.35 (s, 9H)。

30

【0185】

工程 2: N-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド

テトラヒドロフラン (15 mL) 中の N-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2,2-ジメチルプロパンアミド (5.00 g、25.48 mmol) と、N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン (8.88 g、76.44 mmol) との攪拌溶液に、*n*-ブチルリチウム (30.58 mL、76.44 mmol、ヘキサン中 2.5 M) を窒素雰囲気下、-78 °C で 1 時間かけて滴加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、-78 °C で 1 時間攪拌した。上記の混合物に、THF (5 mL) 中のヨード (19.40 g、76.44 mmol) を -78 °C で 30 分かけて滴加した。得られた混合物を -78 °C でさらに 1 時間攪拌した。反応物を、-78 °C で水 (50 mL) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を、チオ硫酸ナトリウムを添加することにより脱色した。得られた混合物を酢酸エチル (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油

40

50

エーテル／酢酸エチル（１／１）で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、*N*－（５－フルオロ－４－ヨードピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド（４．７ｇ、５７％）を白色の結晶として得た。 $C_{10}H_{12}FN_2O$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値３２３．００、測定値３２２．９５、 ^1H NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ９．２４（s，１H），８．１３（d， $J=0.8$ Hz，１H），７．７５（s，１H），１．４２（d， $J=0.8$ Hz，９H）。

【０１８６】

工程３：５－フルオロ－４－ヨードピリジン－３－アミン

HCl水溶液（５０mL、３M）中の*N*－（５－フルオロ－４－ヨードピリジン－３－イル）－２，２－ジメチルプロパンアミド（４．７ｇ、１４．５９１mmol、１当量）の混合物を１００℃で３時間攪拌した。得られた混合物を、水酸化ナトリウム水溶液（５０mL、３M）を用いて室温で塩基性化した。得られた混合物をジクロロメタン（３×５０mL）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン（１×５０mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮することで、５－フルオロ－４－ヨードピリジン－３－アミン（３．５ｇ、粗生成物）を白色固形物として得た。 C_5H_4FIN $[M+H]^+$ のMS ESI計算値２３８．９４、測定値２３８．９０、 ^1H NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ７．８５（s，１H），７．７４（s，１H），４．３５（s，２H）。

10

【０１８７】

工程４：４－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロピリジン－３－アミン

１，４－ジオキサン（５mL）中の５－フルオロ－４－ヨードピリジン－３－アミン（２００mg、０．８４mmol）と、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（４８mg、０．０８mmol）と、三塩基性リン酸カリウム（３５６mg、１．６８mmol）と、クロロ〔９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン〕〔２－アミノ－１，１－ビフェニル－２－イル〕パラジウム（７４mg、０．０８mmol）との攪拌混合物に、（メチルホスホノイル）メタン（９８mg、１．２６mmol）を添加した。反応混合物を窒素で３回脱気し、１００℃で１６時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Well Flash TM C18-I，２０－４０ μ m，１２０g、溶離液A：水（＋１０mmol/Lのギ酸）、溶離液B：アセトニトリル、グラジエント：２５分で２％～１５％B、流量：６０mL／分、検出器：２２０／２５４nmで、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、４－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロピリジン－３－アミン（１３０mg、８２％）を黄色油状物として得た。 $C_7H_{10}FN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値１８９．０５、測定値１８９．０５、 ^1H NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ ７．９２（s，１H），７．７７（s，１H），５．９４（s，２H），１．９０－１．８６（m，６H）。

20

30

【０１８８】

工程５：４－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロ－*N*－（２－フルオロフェニル）ピリジン－３－アミン

１，４－ジオキサン（２mL）中の４－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロピリジン－３－アミン（１３０g、０．６９mmol）と、メタンスルホナト２－ジシクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’－４’－６’－トリ－*i*－プロピル－１，１’－ビフェニル（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（II）（Brett Phos Pd G3）（６２mg、０．０６mmol）と、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’－４’－６’－トリ－*i*－プロピル－１，１’－ビフェニル（Brett Phos）（３７mg、０．０６mmol）と、*tert*－ブトキシドナトリウム（１９９mg、２．０７mmol）との攪拌混合物に、ベンゼン、１－フルオロ－２－ヨード（１５３．４０g、０．６９mmol）を添加した。反応混合物を窒素で３回脱気し、６０℃で１時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Well Flash TM C18-I，２０－４０ μ m

40

50

、40 g、溶離液A：水（+10 mmol/Lの重炭酸アンモニウム）、溶離液B：アセトニトリル、グラジエント：25分で30%～60% B、流量：30 mL/分、検出器：220/254 nmで、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的画分を50% Bで回集し、減圧下で濃縮することで、4-（ジメチルホスホリル）-5-フルオロ-N-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-アミン（100 mg、51%）を黄色固形物として得た。 $C_{13}H_{13}F_2N_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値283.07、測定値282.95、 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 9.78（s, 1H）, 8.20-8.14（m, 1H）, 7.89（d, $J=4.4$ Hz, 1H）, 7.40-7.38（m, 1H）, 7.22-7.10（m, 3H）, 1.96（dd, $J=13.6$, 1.8 Hz, 6H）。

10

【0189】

工程6：4-（ジメチルホスホリル）-5-フルオロ-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）ピリジン-3-アミン

テトラヒドロフラン（0.5 mL）およびメチルアルコール（0.5 mL）中の4-（ジメチルホスホリル）-5-フルオロ-N-（2-フルオロフェニル）ピリジン-3-アミン（100 mg、0.35 mmol）と、N-ヨードコハク酸イミド（79 mg、0.35 mmol）との攪拌混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物（188 mg、0.99 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：WellFlash TM C18-I, 20-40 μ m, 40 g、溶離液A：水（+10 mmol/Lの重炭酸アンモニウム）、溶離液B：アセトニトリル、グラジエント：25分で30%～60% B、流量：30 mL/分、検出器：220/254 nmで、逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-（ジメチルホスホリル）-5-フルオロ-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）ピリジン-3-アミン（50 mg、34%）を白色固形物として得た。 $C_{13}H_{12}F_2IN_2OP$ $[M+H]^+$ のMS ESI計算値408.97、測定値408.95、 ^1H NMR（400 MHz, $DMSO-d_6$ ） δ 10.10（s, 1H）, 8.25（d, $J=3.6$ Hz, 1H）, 8.08（d, $J=4.4$ Hz, 1H）, 7.71（dd, $J=10.4$, 2.0 Hz, 1H）, 7.53（d, $J=8.8$ Hz, 1H）, 7.33（t, $J=8.4$ Hz, 1H）, 1.90（dd, $J=14.0$, 1.8 Hz, 6H）, ^{19}F NMR（376 MHz, $DMSO-d_6$ ）-119.12（1F）, 123.01（1F）, ^{19}P -NMR（162 MHz, $DMSO-d_6$ ）43.20（1P）。

20

30

【0190】

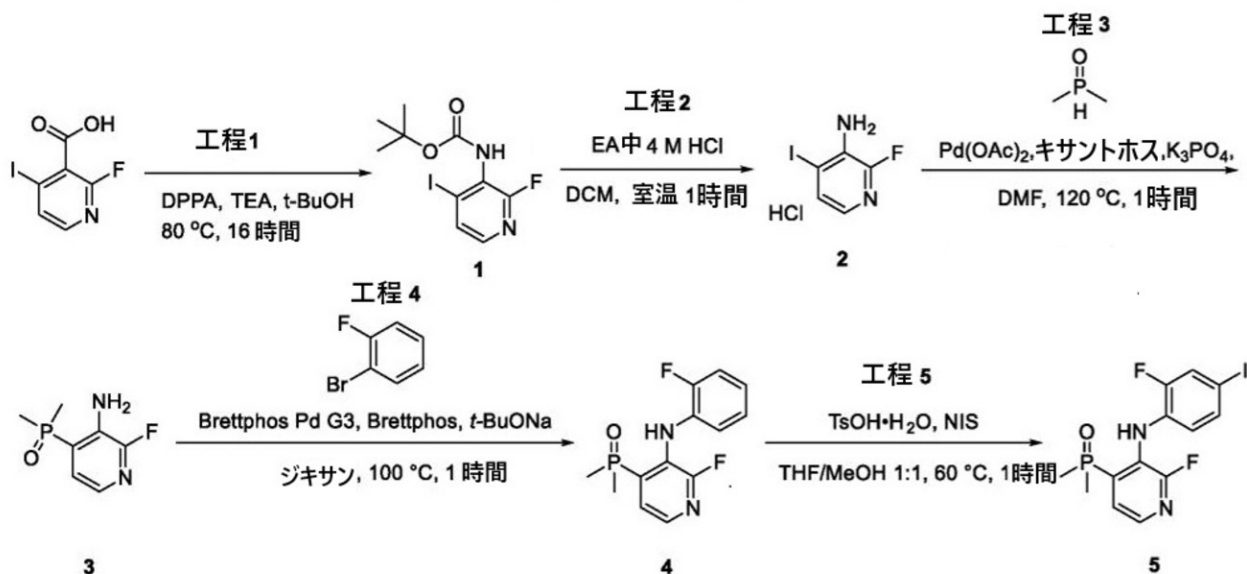
実施例25：（2-フルオロ-3-（（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）アミノ）ピリジン-4-イル）ジメチルホスフィンオキシド

【0191】

40

50

【化 20】



10

【0192】

工程 1: *tert*-ブチル (2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル) カルバメート

20

t-BuOH (30.00 mL) 中の 2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-カルボン酸 (3 g、11.24 mmol) と DPPA (3.09 g、11.24 mmol) との攪拌混合物に、TEA (1.14 g、11.24 mmol) を窒素雰囲気下、室温で滴加した。反応混合物を窒素雰囲気下、80 °C で 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル/酢酸エチル (5/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、*tert*-ブチル (2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル) カルバメート (2.1 g、55%) を褐色油状物として得た。C₁₀H₁₂FIN₂O₂ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 338.99、測定値 338.95。

30

【0193】

工程 2: 2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミン塩酸塩

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル (2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル) カルバメート (2.1 g、6.21 mmol) の攪拌溶液に、4 M の HCl (g) (20.99 mL、83.97 mmol) を室温で滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。沈殿した固形物を濾過により回収し、DCM (3 x 30 mL) で洗浄した。粗製生成物である 2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミン塩酸塩 (1.7 g、粗生成物) を、それ以上精製することなく次の工程に直接使用した。C₅H₅ClFIN₂ [M+H-HCl]⁺ の MS ESI 計算値 238.94、測定値 239.05。

【0194】

工程 3: (3-アミノ-2-フルオロピリジン-4-イル) ジメチルホスフィンオキシド

40

DMF (7.00 mL) 中の 2-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミン塩酸塩 (0.7 g、2.94 mmol) と、(メチルホスホノイル) メタン (0.28 g、3.53 mmol) と、Pd(OAc)₂ (33.02 mg、0.15 mmol) と、Xantphos (85.09 mg、0.15 mmol) との攪拌混合物に、K₃PO₄ (1.25 g、5.88 mmol) を室温で小分けにして添加した。反応混合物を窒素で 3 回脱気し、120 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-(ジメチルホスホリル)-2-フルオロピリジン-3-アミン (170 mg、31%) を褐色固形物として得た。

50

。 $C_7H_{10}FN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 189.05、測定値 189.15。

【0195】

工程 4：(2-フルオロ-3-((2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

ジオキサン(1.50 mL)中の4-(ジメチルホスホリル)-2-フルオロピリジン-3-アミン(150 mg、0.80 mmol)と、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル(Brett Phos)(42.80 mg、0.08 mmol)と、*t*-BuONa(229.86 mg、2.39 mmol)と、メタンスルホナト2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)(Brett Phos Pd G3)(72.27 mg、0.08 mmol)との攪拌混合物に、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン(167.43 mg、0.95 mmol)を室温で滴加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、100℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール(10/1)で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、(2-フルオロ-3-((2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド(130 mg、58%)を褐色固形物として得た。 $C_{13}H_{13}FN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 283.07、測定値 283.10。

【0196】

工程 5：(2-フルオロ-3-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

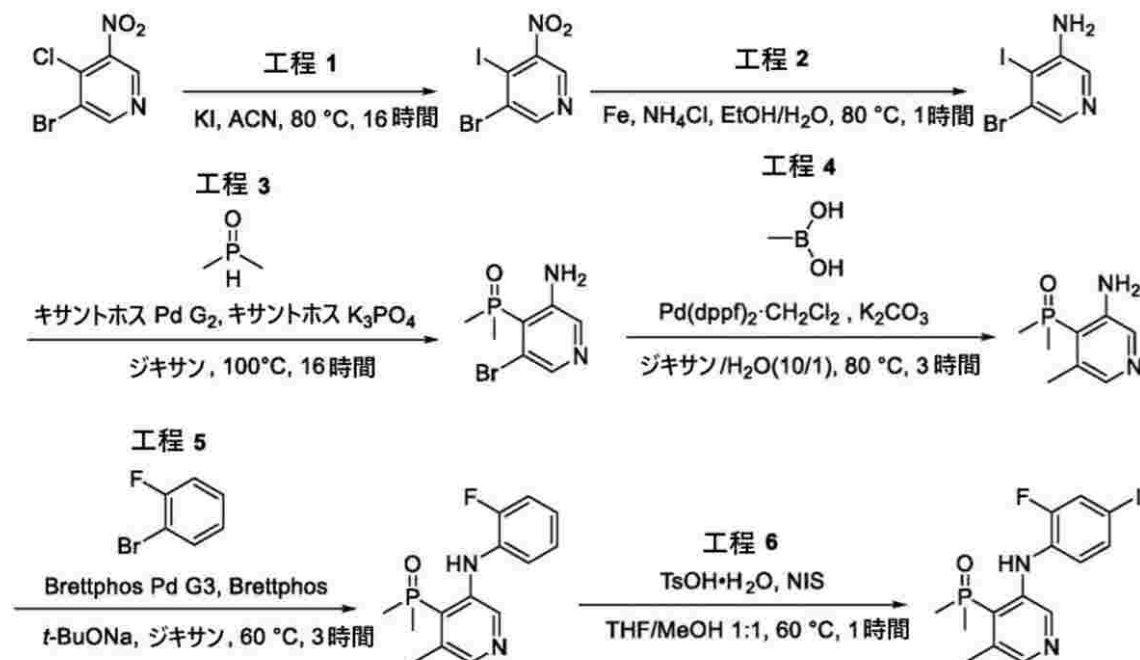
THF(0.5 mL)およびMeOH(0.5 mL)中の(2-フルオロ-3-((2-フルオロフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド(110 mg、0.39 mmol)とNIS(157.84 mg、0.70 mmol)との攪拌混合物に、窒素雰囲気下、室温でTsOH・H₂O(207.58 mg、1.09 mmol)を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下、60℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール(10/1)で溶出させることで、粗製生成物を得た。粗製生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm、移動相A：水(10 mmol/LのNH₄HCO₃)、移動相B：ACN、流量：60 mL/分、グラジエント：8分で32% B～42% B、42% B、波長：254 nm、RT1：7分で、分取HPLCにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、(2-フルオロ-3-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド(34 mg、21%)をオフホワイトの固形物として得た。 $C_{13}H_{12}F_2IN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 408.97、測定値 409.00、¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.06–8.02 (m, 1H), 7.64–7.55 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.61–6.56 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.9 Hz, 6H), ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -71.75, -128.11, ³¹P NMR(162 MHz, DMSO-*d*₆) δ 41.15。

【0197】

実施例 30：4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-メチルピリジン-3-アミン

【0198】

【化 2 1】



10

20

【0199】

工程 1：3-ブロモ-4-ヨード-5-ニトロピリジン

アセトニトリル (300 mL) 中の 3-ブロモ-4-クロロ-5-ニトロピリジン (5 g、21.06 mmol) と、ヨウ化カリウム (69.91 g、421.16 mmol) との攪拌溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをアセトニトリル (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル／酢酸エチル (10／1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、3-ブロモ-4-ヨード-5-ニトロピリジン (6 g、87%) を淡黄色の固形物として得た。C₅H₂BrIN₂O₂ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 328.83、330.83、測定値 328.80、330.80、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)。

30

【0200】

工程 2：5-ブロモ-4-ヨードピリジン-3-アミン

エタノール (24 mL) および水 (2.4 mL) 中の 3-ブロモ-4-ヨード-5-ニトロピリジン (2.4 g、7.30 mmol) と、鉄 (1.63 g、29.19 mmol) と、塩化アンモニウム (1.95 g、36.485 mmol) との攪拌溶液を、室温で混合した。得られた混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (2 x 100 mL) で洗浄した。得られた混合物を酢酸エチル (1 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (1 x 200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、石油エーテル／酢酸エチル (3／2) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、5-ブロモ-4-ヨードピリジン-3-アミン (2.5 g、80%) を黄色固形物として得た。C₅H₄BrIN₂ [M+H]⁺ の MS ESI 計算値 298.86、300.86、測定値 298.80、300.80、¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.37 (s, 2H)。

40

【0201】

工程 3：5-ブロモ-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン

N,N-ジメチルホルムアミド (88 mL) 中の 5-ブロモ-4-ヨードピリジン-3-

50

ーアミン (2.2 g、7.36 mmol) と、(メチルホスホノイル)メタン (861.69 mg、11.04 mmol) と、クロロ [(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2-アミノ-1,1-ビフェニル)]パラジウム(II) (654.11 mg、0.74 mmol) と、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (425.88 mg、0.74 mmol) との攪拌溶液に、三塩基性リン酸カリウム (3.12 g、14.72 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、100℃で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (12/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、5-ブロモ-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン (1 g、54%) を黄色固形物として得た。 $C_7H_{10}BrN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 248.97、250.97、測定値 248.90、250.90、 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (t, $J=4.3$ Hz, 2H), 6.23 (s, 2H), 2.04 (d, $J=13.6$ Hz, 6H)。

10

【0202】

工程4: 4-(ジメチルホスホリル)-5-メチルピリジン-3-アミン

ジオキサン (3 mL) および水 (0.3 mL) 中の5-ブロモ-4-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-アミン (300 mg、1.21 mmol) と、メチルボロン酸 (72.11 mg、1.21 mmol) と、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (98.13 mg、0.12 mmol) と、炭酸カリウム (499.44 mg、3.62 mmol) との攪拌溶液を、室温で混合した。反応混合物を窒素で3回脱気し、80℃で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (9/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-(ジメチルホスホリル)-5-メチルピリジン-3-アミン (240 mg、92%) を黒色の半固形物として得た。 $C_8H_{13}N_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 185.08、測定値 185.05、 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.88 (d, $J=13.2$ Hz, 6H)。

20

【0203】

工程5: 4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロフェニル)-5-メチルピリジン-3-アミン

ジオキサン (1.70 mL) 中の4-(ジメチルホスホリル)-5-メチルピリジン-3-アミン (170 g、0.92 mmol) と、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン (242.29 g、1.39 mmol) と、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II) (83.67 mg、0.09 mmol) と、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2'-4'-6'-トリ-*i*-プロピル-1,1'-ビフェニル (99.09 mg、0.19 mmol) との攪拌溶液に、tert-ブトキシドナトリウム (266.12 mg、2.77 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素で3回脱気し、60℃で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン/メタノール (12/1) で溶出させた。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-(ジメチルホスホリル)-N-(2-フルオロフェニル)-5-メチルピリジン-3-アミン (250 mg、97%) を黄色の固形物として得た。 $C_{14}H_{16}FN_2OP$ $[M+H]^+$ の MS ESI 計算値 279.10、測定値 279.05、 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.03 (s, 1H), 8.27 (d, $J=3.2$, 1H), 7.86 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.17-6.98 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.95 (d, $J=13.2$ Hz, 6H)。

30

40

50

【0204】

工程6：4-（ジメチルホスホリル）-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5-メチルピリジン-3-アミン

テトラヒドロフラン（2.20 mL）およびメタノール（2.20 mL）中の4-（ジメチルホスホリル）-N-（2-フルオロフェニル）-5-メチルピリジン-3-アミン（220 mg、0.79 mmol）と、N-ヨードコハク酸イミド（533.62 mg、2.37 mmol）との攪拌溶液に、p-トルエンスルホン酸・H₂O（421.07 mg、2.22 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン／メタノール（9／1）で溶出させることで、粗製生成物を得た。粗製生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Shield RP18 OBD Column, 30 x 150 mm, 5 μm、移動相A：水（+10 mmol/LのNH₄HCO₃）、移動相B：ACN、流率：60 mL／分、グラジエント：8分で30％B～42％B、42％B、波長：254 nmで、分取HPLCにより精製した。目的生成物を含む画分を合わせて濃縮することで、4-（ジメチルホスホリル）-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）-5-メチルピリジン-3-アミン（53.8 mg、17％）をオフホワイトの固形物とし得た。C₁₄H₁₅FIN₂OP [M+H]⁺のMS ESI計算値405.000、測定値415.15、¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.23（s, 1H）, 8.26（d, J=4.8 Hz, 1H）, 7.98（d, J=4.8 Hz, 1H）, 7.64（dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H）, 7.45（d, J=9.2, 1H）, 7.15（t, J=8.8 Hz, 1H）, 2.38（s, 3H）, 1.89（d, J=13.6 Hz, 6H）。

10

20

【0205】

II. 生物学的評価

実施例1：細胞アッセイ

【0206】

MEKの下流の細胞MAPKシグナル伝達に対する本明細書に開示されるMEK阻害剤化合物の効果を測定するために、ERKのリン酸化をモニタリングするアッセイが使用された。BRAF V600活性化変異を有する、黒色腫由来細胞株A-375を、供給業者の指定に従って培養および維持した（ATCC：Cat#CRL-1619、American Type Culture Collection、20110 バージニア州マナサス）。384ウェルプレート中の24 μL増殖培地中に、8000細胞／ウェルで細胞を播種し、37℃、5％CO₂で一晩接着させた。翌日、化合物を384ウェルプレート中の10ポイント、3倍の希釈曲線に連続希釈した。化合物を、最終濃度範囲が0.1％DMSO中0.508 nM～10 mMになるように、Echo550を使用して細胞プレートに移し、0.1％DMSOを陰性対照として使用した。細胞を化合物と37℃、5％CO₂で1時間インキュベートした。細胞を、HTRFキット（Advanced phospho-ERK（Thr202／Tyr204）細胞キット、Cisbio、Cat#64AERPEH）に付属の8 μL、4倍の溶解緩衝液+1倍プロテアーゼ／ホスファターゼ阻害剤カクテルを添加することにより溶解した。20 μLの溶解物を、HTRFプレートに移し、その後、抗ERK1／2-Europium／Terbium Cryptateと、抗リン酸ERK1／2抗体溶液とをそれぞれ2.5 μL、製造業者の指示に従って添加し、インキュベートした。特異的シグナルを、Perkin Elmer Envision 2105で、665 nm（ドナー）および620 nm（アクセプター）で測定し、その比を、Dotmatics Knowledge Solutions Studiesカーブフィッティング環境（Dotmatics, Bishops 英国CM23、ビショップススタートフォード）内でIC₅₀値を計算するのに使用し、表8に示す。

30

40

【0207】

50

【表 8】

表 8

合成化学の例	A 3 7 5 p E R K I C 5 0	合成化学の例	A 3 7 5 p E R K I C 5 0
1	A	1 7	C
2	D	1 8	C
3	B	1 9	C
4	D	2 0	C
5	B	2 1	C
6	B	2 2	B
7	B	2 3	B
8	B	2 4	A
9	B	2 5	B
1 0	C	2 6	A
1 1	C	2 7	C
1 2	C	2 8	C
1 3	A	2 9	B
1 4	B	3 0	A
1 5	C	3 1	B
1 6	C	3 2	B

A : > 0 . 0 1 0 μ M C : > 0 . 1 0 μ M ~ ≤ 1 μ M
B : > 0 . 0 1 μ M ~ ≤ 0 . 1 0 μ M D : ≤ 1 μ M

【 0 2 0 8 】

I I I . 医 薬 剤 形 の 調 製

実施例 1：経口カプセル剤

【 0 2 0 9 】

有効成分は、表 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。1 ~ 1 0 0 0 m g の有効成分をデンプンまたは他の適切な粉体ブレンドと混合することにより、経口投与用のカプセル剤を調製する。混合物を、硬ゼラチンカプセル剤などの経口投与に適した経口投与単位に組み込む。

【 0 2 1 0 】

実施例 2：注射用溶液

【 0 2 1 1 】

有効成分は、表 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、5 0 m g 当量 / m L の濃度でゴマ油中の溶液として製剤化する。

【 0 2 1 2 】

本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示のみを目的とし、当業者に示唆される様々な修正形態または変更形態が、本出願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/063338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F9/53 A61P35/00 A61K31/66
ADD.

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)
C07F A61P

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)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/045514 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ABEL ULRICH [DE] ET AL.) 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application claim 1	1-28, 30-39
A	WO 2020/088390 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARM CO LTD [CN]) 7 May 2020 (2020-05-07)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2023

Date of mailing of the international search report

26/04/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gutke, Hans-Jürgen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/063338

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006045514 A1	04-05-2006	AR 051248 A1	03-01-2007
		AU 2005298932 A1	04-05-2006
		BR PI0518192 A	04-11-2008
		CA 2582247 A1	04-05-2006
		CN 101065358 A	31-10-2007
		CY 1114861 T1	14-12-2016
		DK 1802579 T3	20-01-2014
		EA 200700902 A1	26-10-2007
		EP 1802579 A1	04-07-2007
		ES 2444866 T3	27-02-2014
		HK 1107347 A1	03-04-2008
		JP 5214971 B2	19-06-2013
		JP 2008517024 A	22-05-2008
		KR 20070067727 A	28-06-2007
		NO 339639 B1	16-01-2017
		PL 1802579 T3	30-04-2014
		PT 1802579 E	17-02-2014
		SI 1802579 T1	31-03-2014
		UA 94571 C2	25-05-2011
		US 2009093462 A1	09-04-2009
		US 2011224192 A1	15-09-2011
		US 2012295889 A1	22-11-2012
		US 2014051686 A1	20-02-2014
		WO 2006045514 A1	04-05-2006
		ZA 200703912 B	25-09-2008
WO 2020088390 A1	07-05-2020	CN 112771032 A	07-05-2021
		WO 2020088390 A1	07-05-2020

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 F 9/6568(2006.01)	C 0 7 F 9/6568	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX ,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST, SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 コックス, ジェイソン エム.
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル 1 2 8 3 0
スイート 1 5 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA81 ZA89
ZB26 ZB27 ZC20
4H050 AA01 AA03 AB28