

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-508307

(P2010-508307A)

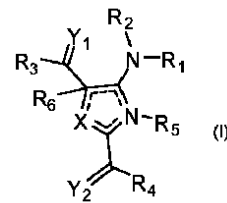
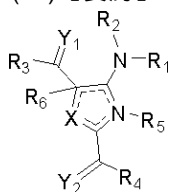
(43) 公表日 平成22年3月18日 (2010.3.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 207/34 (2006.01)	C 0 7 D 207/34 C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	4 C 0 6 9
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	4 C 0 8 6
C 0 7 D 413/06 (2006.01)	C 0 7 D 413/06	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 147 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-534950 (P2009-534950)	(71) 出願人	000002934
(86) (22) 出願日	平成19年10月31日 (2007.10.31)		武田薬品工業株式会社
(85) 翻訳文提出日	平成21年6月26日 (2009.6.26)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/083240	(74) 代理人	100080791
(87) 国際公開番号	W02008/055236		弁理士 高島 一
(87) 国際公開日	平成20年5月8日 (2008.5.8)	(72) 発明者	アダムス、マーク、イー、
(31) 優先権主張番号	60/863, 748		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
(32) 優先日	平成18年10月31日 (2006.10.31)		130、サン ディエゴ、カーメル カン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		トリー ロード 12638、ユニット
			130
		(72) 発明者	ドン、キン
			アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
			130、サン ディエゴ、フrintウッド
			ウェイ 12935
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 MAPK/ERKキナーゼ阻害剤

(57) 【要約】



(式中、各記号は本明細書で定義したとおりである) からなる群から選択される化合物を含む、MEKと共に使用するための、化合物、医薬組成物、キット及び方法が提供される。

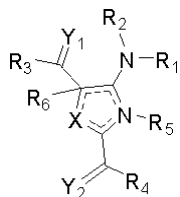
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

(式中、

X は、 $-CR_7R_8-$ 、 $-NR_9-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ からなる群から選択され； Y_1 及び Y_2 は、 O 、 S 及び NR_{10} からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビスシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビスシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビスシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビスシクロアリールからなる群から選択され；

 R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、 (C_{2-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビスシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビスシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビスシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビスシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビスシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビスシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビスシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビスシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビスシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビスシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル

20

30

40

50

ル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヘテロアリールオキシ、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール及びヘテロ (C₁ - 1 0) アリールからなる群から選択され (但し、R₆ が結合している原子が二重結合の部分を形成する場合、R₆ は存在しない)；

R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁ - 1 0) アルコキシ、(C₄ - 1 2) アリールオキシ、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C₁ - 1 0) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル (C₁ - 1 0) アルキル、スルフィニル (C₁ - 1 0) アルキル、(C₁ - 1 0) アザアルキル、イミノ (C₁ - 1 0) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 1 0) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは、R₇ 及び R₃ 又は R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し (但し、R₈ が結合している原子が二重結合の部分を形成する場合、R₈ は存在しない)；

R₉ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル (C₁ - 1 0) アルキル、スルフィニル (C₁ - 1 0) アルキル、(C₁ - 1 0) アザアルキル、イミノ (C₁ - 1 0) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 1 0) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₉ 及び R₃ 又は R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し (但し、R₉ が結合している原子が二重結合の部分を形成する場合、R₉ は存在しない)；及び

R₁₀ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C₁ - 1 0) アルキル、(

10

20

30

40

50

C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₀ 及び R₃ 又は R₄ が共に置換又は非置換の環を形成する

(但し:

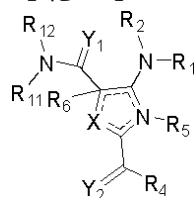
- (a) X が -C(NH₂)= であり、Y₂ が O であり、R₂ が H であり、R₃ が -NH-Ph であり、R₅ が H であり、そして R₆ が H である場合、Y₁ は S ではなく;
- (b) X が -CH= であり、Y₁ が O であり、Y₂ が O であり、R₂ が H であり、R₄ が非置換のフェニルであり、R₅ が H であり、そして R₆ が H である場合、R₃ は -OEt ではなく; 及び
- (c) Y₁ が O であり、Y₂ が O であり、R₂ が H であり、R₃ が -OMe であり、R₄ が -OMe であり、そして R₆ が -CO-OMe である場合、X は -C(CO-OMe)= ではない)

を有する化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 2】

式:

【化 2】



(式中、

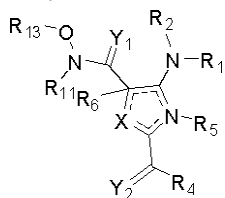
- R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁₋₁₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁₋₁₀) アルキル; 及び
- R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 3】

式:

【化 3】



(式中、

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁₋₁₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁₋₁₀) アルキル；及び

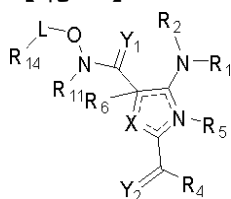
R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₃ 及び R₁₁ が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 4】

式：

【化 4】



(式中、

L は、存在しないか、L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカーであり (式中、分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁₋₁₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁₋₁₀) アルキル；及び

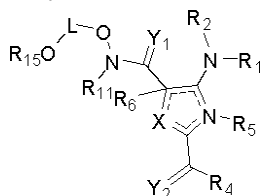
R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロア

ルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択される)
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 5】

式：

【化 5】



10

(式中、

L は、存在しないか、L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカーであり(式中、分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される)；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C₁ - 1₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C₁ - 1₀) アルキル；及び

20

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択される)

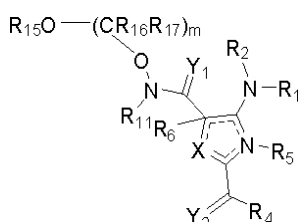
30

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 6】

式：

【化 6】



40

(式中、

m は、0、1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択され；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C₁ - 1₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C₁ - 1₀) アルキル；

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択される)

50

- 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

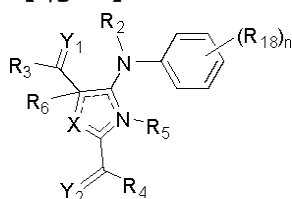
各 R₁₆ 及び R₁₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、R₁₆ 及び R₁₇ のうちのいずれか二個が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 7】

式：

【化 7】



(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

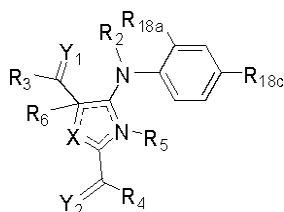
各 R₁₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリ

ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 8】

式：

【化 8】



10

(式中、

R_{18a} 及び R_{18c} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリアルオキシ、ヘテロアリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリアル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリアル (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリアル、ヘテロ (C_{1-10}) アリアル、(C_{9-12}) ビシクロアリアル及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択される)

20

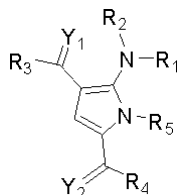
30

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 9】

式：

【化 9】



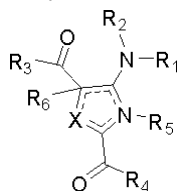
40

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 10】

式：

【化 1 0】



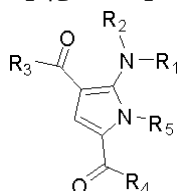
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 1 1】

10

式：

【化 1 1】



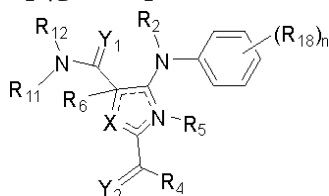
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

20

【請求項 1 2】

式：

【化 1 2】



(式中、

30

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁₋₁₀) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁₋₁₀) アルキル；

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

40

各 R₁₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルア

50

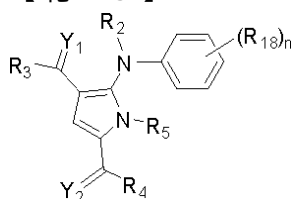
ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₁ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項1記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項13】

式：

【化13】



(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；及び

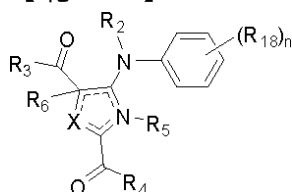
各R₁₈は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₁ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項1記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項14】

式：

【化14】



10

20

30

40

50

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

各 R_{1-8} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R_{1-8} が共に置換又は非置換の環を形成する)

10

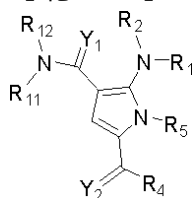
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

20

【請求項 15】

式：

【化 15】



(式中、

30

R_{1-11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C_{1-10}) アルキル；及び

R_{1-12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{1-11} 及び R_{1-12} が共に置換又は非置換の環を形成する)

40

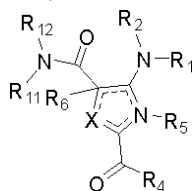
を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 16】

式：

50

【化 1 6】



(式中、

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁ - 10) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁ - 10) アルキル；及び

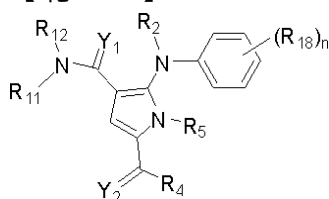
R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 17】

式：

【化 1 7】



(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁ - 10) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁ - 10) アルキル；

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C

$4 - 12$) アリール、ヘテロ ($C_{1 - 10}$) アリール、($C_{9 - 12}$) ビシクロアリール及びヘテロ ($C_{4 - 12}$) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

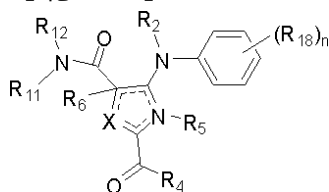
各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、($C_{1 - 10}$) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、($C_{1 - 10}$) アルキル、ハロ ($C_{1 - 10}$) アルキル、カルボニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、チオカルボニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、スルホニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、スルフィニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、アミノ ($C_{1 - 10}$) アルキル、イミノ ($C_{1 - 3}$) アルキル、($C_{3 - 12}$) シクロアルキル ($C_{1 - 5}$) アルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) シクロアルキル ($C_{1 - 5}$) アルキル、アリール ($C_{1 - 10}$) アルキル、ヘテロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、($C_{9 - 12}$) ビシクロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、ヘテロ ($C_{8 - 12}$) ビシクロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、($C_{3 - 12}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) シクロアルキル、($C_{9 - 12}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) ビシクロアルキル、($C_{4 - 12}$) アリール、ヘテロ ($C_{1 - 10}$) アリール、($C_{9 - 12}$) ビシクロアリール及びヘテロ ($C_{4 - 12}$) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 18】

式：

【化 18】



(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の ($C_{1 - 10}$) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ ($C_{1 - 10}$) アルキル；

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、($C_{1 - 10}$) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、($C_{1 - 10}$) アルキル、ハロ ($C_{1 - 10}$) アルキル、カルボニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、チオカルボニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、スルホニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、スルフィニル ($C_{1 - 3}$) アルキル、アミノ ($C_{1 - 10}$) アルキル、イミノ ($C_{1 - 3}$) アルキル、($C_{3 - 12}$) シクロアルキル ($C_{1 - 5}$) アルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) シクロアルキル ($C_{1 - 5}$) アルキル、アリール ($C_{1 - 10}$) アルキル、ヘテロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、($C_{9 - 12}$) ビシクロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、ヘテロ ($C_{8 - 12}$) ビシクロアリール ($C_{1 - 5}$) アルキル、($C_{3 - 12}$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) シクロアルキル、($C_{9 - 12}$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_{3 - 12}$) ビシクロアルキル、($C_{4 - 12}$) アリール、ヘテロ ($C_{1 - 10}$) アリール、($C_{9 - 12}$) ビシクロアリール及びヘテロ ($C_{4 - 12}$) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、($C_{1 - 10}$) アルキルア

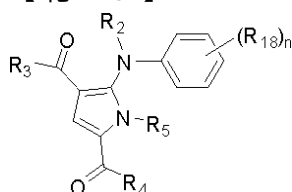
ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₁ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項1記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項19】

式：

【化19】



(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；及び

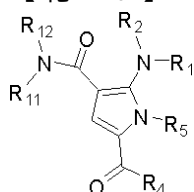
各R₁₈は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₁ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項1記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項20】

式：

【化20】



10

20

30

40

50

(式中、

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；及び

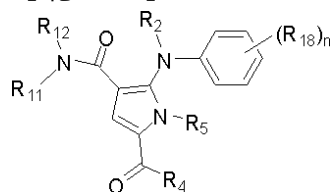
R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する請求項 1 記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項 21】

式：

【化 21】



(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルア

ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、(C₄ - 12)アリール、ヘテロ(C₁ - 10)アリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

10

を有する請求項1記載の化合物、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【請求項22】

式

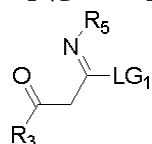
【化22】



20

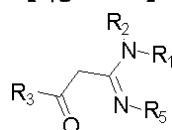
を有する化合物を、式

【化23】



を有する化合物と、式

【化24】

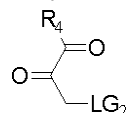


30

を有する第一反応生成物が形成する条件下で、反応させる工程；

該第一反応生成物を、式

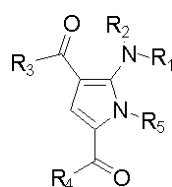
【化25】



40

を有する化合物と、式

【化26】



を有する第二反応生成物が形成する条件下で、反応させる工程；

50

を含むプロセス

(式中、

R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、 (C_{2-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_4 が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

LG_1 及び LG_2 は、それぞれ独立して脱離基である)。

【請求項 23】

該第二反応生成物を、式

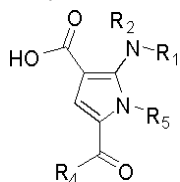
10

20

30

40

【化 2 7】

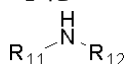


を有する第三反応生成物が形成する条件下で、処理する工程：
を更に含む請求項 2 2 記載のプロセス。

【請求項 2 4】

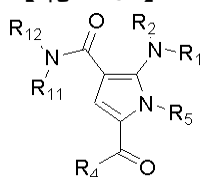
該第三反応生成物を、式

【化 2 8】



を有する化合物と、式

【化 2 9】



を有する化合物が形成する条件下で、反応させる工程：
を更に含む請求項 2 3 記載のプロセス

(式中、

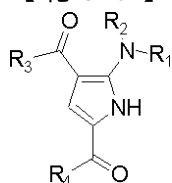
R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁ - 10) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁ - 10) アルキル；及び

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成する)。

【請求項 2 5】

式

【化 3 0】



10

20

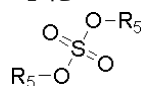
30

40

50

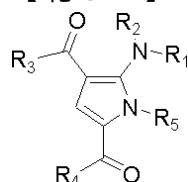
を有する化合物を、式

【化 3 1】



を有する化合物と、式

【化 3 2】



10

を有する化合物が形成する条件下で、反応させる工程：

を含むプロセス

(式中、

R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

20

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C_{2-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

40

50

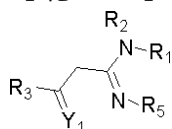
R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成する)。

10

【請求項 26】

式：

【化 33】



(式中、

20

Y₁ は、O、S 及び NR₁₀ からなる群から選択され；

R₁ は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₂ は、水素又はインボで水素に変換可能な置換基；

R₃ は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、(C₁ - 10) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 10) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 10) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C₂ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ(C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

40

R₁₀ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 1

50

0) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{10} 及び R_3 又は R_4 が共に置換又は非置換の環を形成する)

10

を有する化合物。

【請求項 27】

X が -N= である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 28】

X が -CR₇ = である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 29】

X が -O- である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

20

【請求項 30】

Y_1 が O である、請求項 1 ~ 9、12、13、15、17 及び 22 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 31】

Y_1 及び R_3 が共に置換又は非置換のヘテロ (C_{1-6}) アリールを形成する、請求項 1 ~ 9、12、13、15、17 及び 22 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 32】

Y_1 及び R_3 が共に置換又は非置換のトリアゾリル又はオキサジアゾリルを形成する、請求項 1 ~ 9、12、13、15、17 及び 22 ~ 29 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

30

【請求項 33】

Y_2 が O である、請求項 1 ~ 9、12、13、15、17、22 ~ 25 及び 27 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 34】

R_1 が、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6、9 ~ 11、15、16、20 及び 22 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

40

【請求項 35】

R_1 が、それぞれ置換又は非置換の、(C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6、9 ~ 11、15、16、20 及び 22 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 36】

R_1 が置換又は非置換の (C_{4-12}) アリールである、請求項 1 ~ 6、9 ~ 11、15、16、20 及び 22 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 37】

R_1 が置換又は非置換のフェニルである、請求項 1 ~ 6、9 ~ 11、15、16、20 及び 22 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 38】

50

【請求項 39】

【請求項 40】

【請求項 4 1】

10

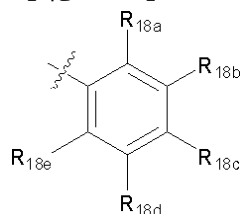
【請求項 4 2】

20

【請求項 43】

R₁ が :

【化 3 4】



30

【請求項 44】

【請求項 4 5】

R₃ が、 R₁ O - L - 、

40

50

9 - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C ₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C ₁ - 1 0) アリール、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C ₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R _{1 3} 及び R _{1 1} が共に置換又は非置換の環を形成する、

請求項 1、7 ~ 1 1、1 3、1 4、1 9 及び 2 2 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 4 6】

R ₄ が、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、(C ₁ - 5) アルキルアミノ、(C ₁ - 5) アルキル、ハロ (C ₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ (C ₁ - 5) アルキル、(C ₁ - 8) アザアルキル、ヒドロキシ (C ₁ - 8) アザアルキル及び (C ₃ - 6) シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 5 及び 2 7 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

10

【請求項 4 7】

R ₅ が、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C ₁ - 5) アルキル、アミノ (C ₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ (C ₁ - 1 0) アルキル及び (C ₃ - 1 2) シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 4 8】

R ₅ が、それぞれ置換又は非置換の、(C ₁ - 5) アルキル及びハロ (C ₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

20

【請求項 4 9】

R ₅ が、それぞれ置換又は非置換の、(C ₁ - 5) アルキル、アミノ (C ₁ - 5) アルキル、カルボニル (C ₁ - 5) アルキル、ヒドロキシ (C ₁ - 5) アルキルアルコキシ (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル (C ₁ - 5) アルキル及び (C ₃ - 8) シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 5 0】

R ₅ が、それぞれ置換又は非置換の、(C ₁ - 3) アルキル、(C ₁ - 3) アルキルアミノ (C ₁ - 3) アルキル、ジ (C ₁ - 3) アルキルアミノ (C ₁ - 3) アルキル、テトラヒドロフラン (C ₁ - 3) アルキル、ピロリジノリル (pyrrolidinolyl) (C ₁ - 3) アルキル、チアゾリジニル (C ₁ - 3) アルキル、ヒドロキシル - (C ₁ - 3) アルカン - オン - イル、(C ₁ - 3) アルコキシ - (C ₁ - 3) アルカン - オン - イル、(C ₁ - 5) アルケニル、ヒドロキシ (C ₁ - 3) アルキル、N - (C ₁ - 3) アルコキシ - アセトアミド (C ₁ - 3) アルキル、テトラヒドロ - 2 H - 1 , 2 - オキサジン - オン - イル - (C ₁ - 3) アルキル、N - ((C ₁ - 3) アルキルスルフィニル (C ₁ - 3) アルコキシ) - アミノ (C ₁ - 3) アルキル、N - ((C ₁ - 3) アルキルスルフィニル (C ₁ - 3) アルキル) - アミノ (C ₁ - 3) アルキル、(C ₁ - 3) アルキルスルホニル (C ₁ - 3) アルコキシ (C ₁ - 3) アルキル、イミダゾリジン - オン - イル - (C ₁ - 3) アルキル、ジヒドロキシ - (C ₁ - 5) アルキル及びイソキサゾリジン - オン - イル - (C ₁ - 3) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

30

40

【請求項 5 1】

R ₅ が、エチル、プロピル、n - ブチル、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、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、テトラヒドロフランメチル、テトラヒドロフランエチル、ピロリジノリル (pyrrolidinolyl) メチル、チアゾリジニルメチル、チアゾリジニルエチル、ヒドロキシル - プロパン - オン - イル、メトキシ - プロパン - オン - イル、ブテニル、ヒドロキシブタニル、N - メトキシ - アセトアミドメチル、テトラヒドロ - 2 H - 1 , 2 - オキサジン - オン - イル - メチル、N - (メチルスルフィニルエトキシ) - アミノメチル、N - (メチルスルフィニルプロピル) - アミノメチル、メチルスルホニルエトキシメチル、イミダゾリジン - オ

50

ン - イル - エチル、ジヒドロキシ - ブタニル及びイソキサゾリジン - オン - イル - メチルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 52】

R₅ が水素原子である、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 53】

R₅ がメチルである、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 54】

R₆ が、水素原子及び置換又は非置換の (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18 及び 27 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

10

【請求項 55】

R₆ が水素原子である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18 及び 27 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 56】

R₇ が水素原子である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 55 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 57】

R₇ が置換又は非置換の (C₁ - 3) アルキルである、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 55 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

20

【請求項 58】

R₇ がハロである、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 55 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 59】

R₈ が水素原子である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 58 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 60】

R₉ が水素原子である、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

30

【請求項 61】

R₉ が、それぞれ置換又は非置換の、(C₁ - 5) アルキル及びハロ (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 8、10、12、14、16、18、22 ~ 25 及び 27 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 62】

R₁₀ が置換又は非置換の (C₁ - 5) アルキルである、請求項 1 ~ 9、12、13、15、17 及び 22 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 63】

R₁₁ が水素原子である、請求項 2 ~ 6、12、15 ~ 18、20、21、24 及び 27 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

40

【請求項 64】

R₁₁ が、それぞれ置換又は非置換の、(C₁ - 5) アルキル及びハロ (C₁ - 5) アルキルからなる群から選択される、請求項 2 ~ 6、12、15 ~ 18、20、21、24 及び 27 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 65】

R₁₂ が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、(C₁ - 10) アルキル、ヒドロキシ (C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル及びヘテロ (C₁ - 10) アリールからなる群から選択される、請求項 2、12、15 ~ 18、20、21、24 及び 27 ~ 64 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

50

【請求項 66】

R_{12} が、 R_{13} O - L - 、
L は、存在しないか、あるいは L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカーであり（分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）；及び

R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{13} 及び R_{11} が共に置換又は非置換の環を形成する、

請求項 2、12、15～18、20、21、24 及び 27～64 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 67】

R_{12} が、それぞれ置換又は非置換の、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びオキサゾリルからなる群から選択される、請求項 2、12、15～18、20、21、24 及び 27～64 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 68】

R_{12} が、 R_9 と共に環を形成しない、請求項 2、12、15～18、20、21、24 及び 27～64 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 69】

R_{13} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、アルコキシ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル及びヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される、請求項 3 及び 27～68 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 70】

L が置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキレンである、請求項 4、5 及び 27～69 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 71】

L が置換又は非置換の (C_{1-3}) アルキレンである、請求項 4、5 及び 27～69 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 72】

L が - ($CR_{16}R_{17}$)_m - ；

m が、0、1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択され；及び

各 R_{16} 及び R_{17} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシ

10

20

30

40

50

クロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、 R_{16} 及び R_{17} のうちのいずれか二個が共に置換又は非置換の環を形成する、

請求項 4、5 及び 27 ~ 69 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 73】

R_{14} が、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシル、(C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 4 及び 27 ~ 72 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

10

【請求項 74】

R_{14} が、-NR₁₉R₂₀；及び
 R_{19} 及び R_{20} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは、 R_{19} 及び R_{20} が共に置換又は非置換の環を形成する、

20

請求項 4 及び 27 ~ 72 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 75】

R_{19} が水素原子である、請求項 74 記載の化合物又はプロセス。

【請求項 76】

R_{20} が水素原子である、請求項 74 及び 75 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

30

【請求項 77】

R_{15} が、水素原子及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される、請求項 5、6 及び 27 ~ 76 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 78】

m が 0 である、請求項 6 及び 27 ~ 77 のいずれか一項に記載の化合物又は方法。

【請求項 79】

m が 1 である、請求項 6 及び 27 ~ 77 のいずれか一項に記載の化合物又は方法。

【請求項 80】

各 R_{16} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、(C_{1-5}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 6 及び 27 ~ 79 のいずれか一項に記載の化合物又は方法。

40

【請求項 81】

各 R_{17} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、(C_{1-5}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルからなる群から独立して選択される、請求項 6 及び 27 ~ 80 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 82】

n が 1 である、請求項 7、12 ~ 14、17 ~ 19、21 及び 27 ~ 81 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 83】

n が 2 である、請求項 7、12 ~ 14、17 ~ 19、21 及び 27 ~ 81 のいずれか一

50

項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 4】

各 R_{18} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、カルボニル、(C_{1-5}) アルキル及び(C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項 7、12 ~ 14、17 ~ 19、21 及び 27 ~ 83 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 5】

R_{18a} が、水素原子、ハロ、及び置換又は非置換の(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される、請求項 43 記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 6】

R_{18a} が、フッ素原子、塩素原子及びメチルからなる群から選択される、請求項 43 記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 7】

R_{18c} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、(C_{1-3}) アルキル及びヒドロキシ(C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される、請求項 43、85 及び 86 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 8】

R_{18c} が、ヨード及びプロモからなる群から選択される、請求項 43、85 及び 86 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 8 9】

LG_1 がフェノキシである、請求項 22 ~ 24 及び 27 ~ 88 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 9 0】

LG_2 がハロである、請求項 22 ~ 24 及び 27 ~ 89 のいずれか一項に記載の化合物又はプロセス。

【請求項 9 1】

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(R) - 5 - アセチル - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル)プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

(R) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボ

10

20

30

40

50

キサミド；

5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (4 - ヒドロキシイソキサゾリジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

1 - (4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

(S) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

(R) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

1 - (4 - ((2 R , 3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン；

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [4 - (3 - (R) - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

メタンスルホン酸 1 - [5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル] - アゼチジン - 3 - イルエステル;

1 - { 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル} - エタノン;

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - アゼチジン - 1 - カルボニル} - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - エタノン;

1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

エチル 5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート;

5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - プロピオニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - フルオロアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

5 - (2 , 2 - ジフルオロアセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボキサミド;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N 2 , 1 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボキサミド;

5 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

- シエトキシ) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - (5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - ヒドロキシアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) アセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) アセチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 2 - アセチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N 2 , 1 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;
- 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 2 - (2 - ヒドロキシアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - N - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - N - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン ;
- 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン ;
- 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;
- 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ; 及び

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9 2】

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ; 及び

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9 3】

化合物が薬学的に許容される塩の形態である、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 4】

化合物が立体異性体の混合物で存在している、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 5】

化合物が単一の立体異性体を含む、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 6】

請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 9 7】

組成物が経口投与に適した固体製剤である、請求項 9 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 8】

組成物が経口投与に適した液体製剤である、請求項 9 6 記載の医薬組成物。

【請求項 9 9】

組成物が錠剤である、請求項 9 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 0】

組成物が非経口投与に適した液体製剤である、請求項 9 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 0 1】

組成物が、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経

10

20

30

40

50

類、鼻腔内、リボソーム、吸入経由、膺、眼内、局所送達経由、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路による投与に適している、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 1 0 2】

請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物；及び
該化合物が投与される疾患状態の表示、化合物の保存情報、投薬情報及び化合物の投与方法に関する指示からなる群から選択される、一又はそれ以上の形態の情報；
を含む説明書を含むキット。

【請求項 1 0 3】

複数回の投与形態で化合物を含む、請求項 1 0 2 記載のキット。

10

【請求項 1 0 4】

請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物；及び
包装材料；
を含む製品。

【請求項 1 0 5】

包装材料が化合物を収容する容器を含む、請求項 1 0 4 記載の製品。

【請求項 1 0 6】

容器が、該化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報及び / 又は化合物の投与方法に関する指示からなる群の一又はそれ以上の要素を示すラベルを含む、請求項 1 0 5 記載の製品。

20

【請求項 1 0 7】

製品が複数回の投与形態で化合物を含む、請求項 1 0 4 記載の製品。

【請求項 1 0 8】

対象に対して、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、治療方法。

【請求項 1 0 9】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) を、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 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、 M E K を阻害する方法。

【請求項 1 1 0】

インビボでマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) を阻害するために、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在させることを含む、 M E K を阻害する方法。

30

【請求項 1 1 1】

第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボでマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) を阻害し、該第二の化合物が請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物であることを含む、 M E K を阻害する方法。

【請求項 1 1 2】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び / 又は症候に貢献するような疾患状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在させること、を含む方法。

40

【請求項 1 1 3】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び / 又は症候に貢献するような疾患状態を治療する方法であって、請求項 1 ~ 2 1 及び 2 7 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与し、該化合物が該疾患状態に対する治療有効量で該対象内に存在すること、を含む方法。

【請求項 1 1 4】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び / 又は症候に貢献するような疾患状態を治療する方法であって、第一の化合物を

50

対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボでMEKを阻害し、該第二の化合物が請求項1～21及び27～95のいずれか一項に記載の化合物であること、を含む方法。

【請求項115】

疾患状態が、癌性過剰増殖異常；非癌性過剰増殖異常；脾炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞の移植の予防；脈管形成又は血管形成関連疾患の治療；喘息；好中球走化性；敗血性ショック；免疫抑制が有効であろうT-細胞が介在する疾患；アテローム性動脈硬化；及び成長因子カクテルに対するケラチノサイト反応の阻害からなる群から選択される、請求項112～114のいずれか一項に記載の方法。

【請求項116】

過剰増殖異常が癌である、請求項115に記載の方法。

【請求項117】

癌が、脳癌、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、脾臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓(renal)癌、腎臓(kidney)癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、扁平上皮癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌又は甲状腺癌からなる群から選択される、請求項116記載の方法。

【請求項118】

過剰増殖異常が、良性過皮膚形成、再狭窄及び良性前立腺肥大症(BPH)からなる群から選択される、請求項115に記載の方法。

【請求項119】

良性過皮膚形成が乾癬である、請求項118記載の方法。

【請求項120】

脈管形成又は血管形成関連疾患が、腫瘍血管形成及び急性又は慢性炎症性疾患なる群から選択される、請求項115記載の方法。

【請求項121】

脈管形成又は血管形成関連疾患が、関節性リウマチ、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、皮膚疾患、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、ならびに卵巣癌、乳癌、肺癌、脾臓癌、前立腺癌、結腸癌及び扁平上皮癌からなる群から選択される、請求項115記載の方法。

【請求項122】

MEKがMEK1である、請求項109～121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項123】

MEKがMEK2である、請求項109～121のいずれか一項に記載の方法。

【請求項124】

請求項1～21及び27～95のいずれか一項に記載の化合物と細胞外調節キナーゼ(ERK)を接触させることを含む、ERKを阻害する方法。

【請求項125】

インビボで細胞外調節キナーゼ(ERK)を阻害するために、請求項1～21及び27～95のいずれか一項に記載の化合物を、対象内に存在させることを含む、ERKを阻害する方法。

【請求項126】

第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換されることを含む、細胞外調節キナーゼ(ERK)を阻害する方法。

【請求項127】

ERKがERK1である、請求項124～126のいずれか一項に記載の方法。

【請求項128】

ERKがERK2である、請求項124～126のいずれか一項に記載の方法。

【請求項129】

医薬として使用するための、請求項1～21及び27～95のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 130】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) を阻害するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 21 及び 27 ~ 95 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 131】

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び / 又は症候に貢献するような疾患状態を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 21 及び 27 ~ 95 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 132】

癌性過剰増殖異常；非癌性過剰増殖異常；膵炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞の移植の予防；脈管形成又は血管形成関連疾患の治療；喘息；好中球走化性；敗血性ショック；免疫抑制が有効であろう T - 細胞が介在する疾患；アテローム性動脈硬化；及び成長因子カクテルに対するケラチノサイト反応の阻害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 21 及び 27 ~ 95 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ キナーゼ 1 (MAPKK1、MAPK/ERK キナーゼ 1 及び MEK 1 としても知られている) 及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ キナーゼ 2 (MAPKK2、MAPK/ERK キナーゼ 2 及び MEK 2 としても知られている) 等のマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK 及び MAPK/ERK キナーゼ としても知られている) を阻害するために用いられ得る化合物、並びにこれらの化合物を含む組成物、キット及び製品に関する。また、本発明は、MEK 及び / 又は ERK 活性を阻害する方法、並びに本発明に記載の化合物を用いる治療方法に関する。更に、本発明は、本発明の化合物を製造する方法、並びに該方法に有用な中間体に関する。

20

【0002】

(発明の背景)

マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) シグナル経路は、成長、分化及びストレス応答等の細胞的事象に関与している (J. Biol. Chem. (1993) 268、14553 ~ 14556)。四つのパラレルな MAPK 経路：ERK1/ERK2、JNK、p38 及び ERK5 が、現在までに同定されている。これらの経路は、MAPKK が MAPKK をリン酸化して活性化し、そして MAPKK が MAPK をリン酸化して活性化するという、直線的なキナーゼカスケードである。現在までに、七つの MAPKK ホモログ (MEK1、MEK2、MKK3、MKK4/SEK、MEK5、MKK6 及び MKK7) 及び四つの MAPK ファミリー (ERK1/2、JNK、p38 及び ERK5) が同定されている。これらの経路の活性化は、リン酸化を通じて多数の基質の活性を調整している。これらの基質としては：転写因子 (例、TCF、c-myc、ATF2 及び AP-1 成分である、fos 及び Jun)；細胞表面成分 EGF-R；細胞質成分 (例、PHAS-I、p90^{rsk}、cPLA₂ 及び c-Raf-1)；並びに細胞骨格成分 (例、tau 及び MAP2) が挙げられる。MAPK シグナルのカスケードは、増殖、分化、アポトーシス及びストレス応答等の細胞の過程の制御に関与している。

30

40

【0003】

既知の MAPK シグナル経路のうち、RAF-MEK-ERK 経路は、増殖因子及び癌原因子 (例、腫瘍の成長、進行及び転移を促進する、Ras 及び Raf 突然変異表現型) からの、増殖性及び抗アポトーシス性のシグナルを媒介する。複数の増殖因子受容体からの成長促進シグナル伝達の媒介におけるその中心的な役割のために、RAF-MEK-ERK 経路は、例えば、癌性及び非癌性 (non-cancerous) 過剰増殖異常、免疫修飾及び炎症の治療に幅広く適用できる可能性を有する分子ターゲットを提供する。

【0004】

MEK は、その MAPK 基質、ERK1 及び ERK2 のリン酸化を触媒する RAF-M

50

ERK - ERK 経路における、重要な下流域を支配する。Andersonら「MAPキナーゼの活性のための二つの異なるリン酸化経路からのシグナルを統合する必要性 (Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase)」、Nature 1990年、343巻、651～653頁。ERK 経路において、MAPKKはMEK (MAPキナーゼ ERKキナーゼ) に相当し、MAPKはERK (細胞外調節キナーゼ) に相当する。ERK1及びERK2以外のMEKに対する基質は確認されていない。Segerら「上皮細胞増殖因子 - 刺激を受けたA431細胞 - からのマイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性剤の精製及び性質決定 (Purification and characterization of mitogen-activated protein kinase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells)」J. Biol. Chem.、1992年、267巻、14373～14381頁。この厳密な選択性は、二重特異性キナーゼとして働く特徴的な能力に加えて、MAPK 経路へのシグナルの統合におけるMEKの中心的な役割と合致している。また、MEKは、リン酸化前のMAPキナーゼと強くアソシエートしているとみられ、このことはMEKによるMAPキナーゼのリン酸化には、二つのタンパク質間の事前の強い相互作用が必要であることを示唆している。この必要性とMEKの独特な特異性の両方から、他のプロテインキナーゼに対する作用のメカニズムとは大きく相違していることが示唆され、MEKの選択的な阻害剤であって、おそらくATP結合部位の通常の遮断を介するよりもむしろアロステリックなメカニズムを介して作用するものが観察され得ることが示唆される。

【0005】

MAPKの構成的な活性が、30%を超える結腸、肺、胸、膵臓、卵巣及び腎臓由来の細胞株等の原発性腫瘍細胞株において報告されている。Hoshinoら「ヒトの腫瘍における41 - / 43 - kDaマイトジェン活性化プロテインキナーゼシグナル経路の構成的活性 (Constitutive activation of the 41 - / 43 - kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors)」Oncogene、1999年、18巻、813～822頁。活性化MAPK/ERK (pMAPK/pERK) が、腫瘍組織では、腫瘍でない付近の組織と比較してより高い濃度で検出されている。Sivaramanら「ヒトの乳癌におけるマイトジェン活性化プロテインキナーゼの高発現 (Hyperexpression of mitogen-activated protein kinase in human breast cancer)」J. Clin. Invest.、1997年、99巻、1478～1483頁。

【0006】

ヒトの疾患を治療するための新規な治療剤を見出すことが、今なお必要とされている。MAPK/ERKキナーゼ、特に、しかしこれに限定されるものではないが、MEK1及びMEK2は、
 癌性過剰増殖異常 (例、脳癌、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓 (renal) 癌、腎臓 (kidney) 癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、結腸癌、扁平上皮癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌又は甲状腺癌) ;
 非癌性過剰増殖異常 (例、良性皮膚過形成 (例、乾癬)、再狭窄及び良性前立腺肥大症 (BPH)) ;
 膵炎 ;
 腎疾患 ;
 疼痛 ;
 未分化胚芽細胞の移植の予防 ;
 脈管形成又は血管形成関連疾患の治療 (例、腫瘍血管形成、急性及び慢性炎症性疾患 (例、関節性リウマチ)、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、皮膚疾患 (例、乾癬)、湿

疹 (e x c e m a) 及び強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫並びに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌及び扁平上皮癌) ;

喘息 ;

好中球走化性 ;

敗血性ショック ;

免疫抑制が有効であろう T - 細胞が介在する疾患 (例、臓器移植拒絶反応、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症及び関節性リウマチの予防) ;

好中球の流入が組織の破壊を引き起こす状態 (例、心筋梗塞及び脳梗塞における再かん流傷害並びに炎症性関節炎) ;

アテローム性動脈硬化 ;

成長因子カクテルに対するケラチノサイト反応の阻害 ; 及び

他の疾患、

における、それらの重要な役割に起因する新規な治療法の発見に、特に興味深いターゲットである。

【 0 0 0 7 】

(発明の概要)

本発明は、MAPK / ERK キナーゼ阻害活性を有する化合物に関する。また、本発明は、これらの化合物を含む組成物、製品及びキット、並びにMEKを阻害する方法及び本発明に記載の化合物を用いる治療方法を提供する。更に、本発明は、本発明の化合物を製造する方法並びに該方法に有用な中間体に関する。

【 0 0 0 8 】

一実施態様では、有効成分として本発明のMEK阻害剤を含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、0 . 0 0 1 % ~ 1 0 0 % の一又はそれ以上の本発明の阻害剤を任意に含み得る。これらの医薬組成物は、様々な経路 (例、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬 (t r a n s b u c c a l l y) 、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路 (例えば、カテーテル又はステントによる) 、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内) によって投与又は同時投与され得る。また、これらの組成物は徐放性の剤形で投与又は同時投与され得る。

【 0 0 0 9 】

本発明は、MEKに関連した疾患状態の治療のためのキット及び他の製品にも関する。

【 0 0 1 0 】

一実施態様では、少なくとも一つの本発明のMEK阻害剤を含む組成物を説明書と共に含むキットが提供される。この説明書は、組成物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報及び / 又は組成物の投与方法に関する指示を示し得る。また、キットは包装材料を含み得る。この包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。また、キットは更なる成分 (例、組成物の投与のためのシリンジ) を任意に含み得る。キットは、単回又は複数回投与形態で組成物を含み得る。

【 0 0 1 1 】

別の実施態様では、少なくとも一つの本発明のMEK阻害剤を含む組成物を包装材料と共に含む製品が提供される。この包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。この容器は、組成物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報及び / 又は組成物の投与方法に関する指示を示したラベルを任意に含み得る。また、このキットは更なる成分 (例、組成物の投与のためのシリンジ) を任意に含み得る。このキットは、単回又は複数回投与形態で組成物を含み得る。

【 0 0 1 2 】

本発明の化合物、組成物及びキットの調製方法も提供される。例えば、いくつかの合成スキームが、本発明の化合物を合成するために本明細書中に提供される。

【 0 0 1 3 】

本発明の化合物、組成物、キット及び製品の使用方法も提供される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 4 】

一実施態様では、化合物、組成物、キット及び製品が、M E K 及び / 又は E R K の活性を阻害するために用いられる。特に、化合物、組成物、キット及び製品が、M E K 1 の活性を阻害するために使用され得る。更に、該化合物、組成物、キット及び製品が、M E K 2 の活性を阻害するために使用され得る。更に、該化合物、組成物、キット及び製品が、E R K 1 の活性を阻害するために使用され得る。また、該化合物、組成物、キット及び製品が、E R K 2 の活性を阻害するために使用され得る。

【 0 0 1 5 】

他の実施態様では、該化合物、組成物、キット及び製品が、疾患状態の治療に用いられ、M E K 及び / 又は E R K は該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する。

10

【 0 0 1 6 】

他の実施態様では、本発明記載の化合物は対象に投与され、対象内で M E K 及び / 又は E R K の活性が変化し、好ましくは減少する。

【 0 0 1 7 】

他の実施態様では、本発明記載の化合物のプロドラッグが対象に投与され、該プロドラッグがインビボで該化合物に変換され、そこで M E K 及び / 又は E R K を阻害する。

【 0 0 1 8 】

他の実施態様では、M E K 及び / 又は E R K を本発明記載の化合物と接触させることを含む、M E K 及び / 又は E R K を阻害する方法が提供される。

【 0 0 1 9 】

20

他の実施態様では、インビボで M E K 及び / 又は E R K を阻害するために、本発明記載の化合物を対象内に存在させることを含む、M E K 及び / 又は E R K を阻害する方法が提供される。

【 0 0 2 0 】

他の実施態様では、第一の化合物を対象に投与することを含む、M E K 及び / 又は E R K を阻害する方法が提供され、該第一の化合物はインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボで M E K 及び / 又は E R K を阻害する。本発明の化合物は、第一又は第二の化合物であってもよいことに留意する。

【 0 0 2 1 】

他の実施態様では、本発明記載の化合物を投与することを含む、治療方法が提供される。

30

【 0 0 2 2 】

他の実施態様では、M E K 及び / 又は E R K が介在していると知られているか、M E K 阻害剤によって治療されることが知られている、患者の状態を治療する方法が提供され、該方法は、患者に治療有効量の本発明記載の化合物を投与することを含む。

【 0 0 2 3 】

他の実施態様では、疾患状態を治療する方法が提供され、M E K 及び / 又は E R K は該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する。該方法は、本発明記載の化合物を該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在させることを含む。

【 0 0 2 4 】

40

他の実施態様では、疾患状態を治療する方法が提供され、M E K 及び / 又は E R K は該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する。該方法は、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物が該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在することを含む。本発明化合物は第一又は第二の化合物であってもよいことに留意する。

【 0 0 2 5 】

他の実施形態では、疾患状態を治療する方法が提供され、M E K 及び / 又は E R K は該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する活性を有する。該方法は、本発明記載の化合物が該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在するように、該化合物を対象に投与することを含む。

50

【0026】

他の実施態様では、MEK及び/又はERKが介在していると知られているか、又はMEK阻害剤によって治療されることが知られている疾患状態の治療に用いるための医薬を製造するために、本発明記載の化合物を使用する方法が提供される。

【0027】

全ての上記の実施態様に関して、本発明は、その化合物のあらゆる薬学的に許容されるイオン化形態（例えば、塩）及び溶媒和物（例えば、水和物）（このようなイオン化形態及び溶媒和物が特定されているか否かとは無関係に）を包含することを意図するものであることに留意する。なぜならば、薬剤をイオン化形態又は溶媒和形態で投与することは、当分野で周知だからである。特定の立体化学が明記されていない限り、化合物の列挙は、その化合物が個々の異性体又は異性体の混合物として存在するか否かとは無関係に、あらゆる可能な立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存して、エナンチオマー又はジアステレオマー）を包含することを意図するものであることにも留意する。更に、特に記載のない限り、化合物の列挙は、あらゆる可能な共鳴形態及び互変異性体を包含することを意図している。特許請求の範囲に関して、用語「式を含む化合物」、「式を有する化合物」及び「式の化合物」とは、特定の請求項において他に具体的に明記されていない限り、その化合物並びにあらゆる薬学的に許容されるイオン化形態及び溶媒和物、あらゆる可能な立体異性体、並びにあらゆる可能な共鳴形態及び互変異性体を包含することを意図するものである。

10

【0028】

更に、インビボで変換されて本発明化合物になるプロドラッグも投与され得ることに留意する。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明化合物を使用する様々な方法は、インビボで本発明化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図している。本発明のある化合物は、MEKを阻害する前にインビボで改変され得、従ってそれ自体別の化合物のプロドラッグとなり得ることに留意する。別の化合物のこのようなプロドラッグは、それ自体独立して、MEK及び/又はERK阻害活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

20

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

30

【図1B】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1C】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1D】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1E】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1F】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1G】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1H】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1I】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1J】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1K】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

40

【0030】

（定義）

他に言及されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で用いられる以下の用語は、本出願のために以下の意味を有するものである。

【0031】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈で明らかに他の意味と示されない限り、複数の対象も包含することに留意する。更に、標準的な化学用語の定義は、Carey及びSundberg「Advanced Organic Chemistry 第4版」A巻（2000年）及びB巻（2001年）、Plenum Press、New York等の参考資料に見受けら

50

れ得る。また、特に記載のない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術及び薬理学の常法が、当業者の技術の範囲内で利用される。

【0032】

「脂環式」は、非芳香族環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるか又は、一つ、二つもしくはそれ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。また、脂環式部分は、任意にヘテロ原子（例えば、窒素、酸素及び硫黄）を含んでいてもよい。その窒素原子は、任意に4級化（*quaternized*）又は酸化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、 (C_{3-8}) 環（例、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン及びシクロオクタジエン）を有する部分が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0033】

「脂肪族」は、構成炭素原子の直鎖又は分枝鎖の配置で特徴付けられる部分を意味し、飽和又は、一つ、二つもしくはそれ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。

【0034】

「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合（ $-CR=CR'-$ 又は $-CR=CR'R''$ （式中、 R 、 R' 及び R'' はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である））を含む、直鎖又は分枝鎖の炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルケニル」は、 (C_{2-20}) アルケニル、 (C_{2-15}) アルケニル、 (C_{2-10}) アルケニル、 (C_{2-5}) アルケニル又は (C_{2-3}) アルケニルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニル」は、 (C_2) アルケニル、 (C_3) アルケニル又は (C_4) アルケニルであってもよい。

20

【0035】

「アルケニレン」は、一又はそれ以上の炭素-炭素二重結合（ $-CR=CR'-$ （式中、 R 及び R' はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である））を有する、直鎖又は分枝鎖の二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1,2-ジイル、プロペン-1,3-ジイル、メチレン-1,1-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は、 (C_{2-20}) アルケニレン、 (C_{2-15}) アルケニレン、 (C_{2-10}) アルケニレン、 (C_{2-5}) アルケニレン又は (C_{2-3}) アルケニレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は、 (C_2) アルケニレン、 (C_3) アルケニレン又は (C_4) アルケニレンであってもよい。

30

【0036】

「アルコキシ」は、更なるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は任意に置換されていてもよい。

【0037】

単独で表される「アルキル」は、炭素原子鎖を有する、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の、脂肪族基を意味し、一又はそれ以上の炭素原子は、任意に酸素（「オキサアルキル」参照）、カルボニル基（「オキソアルキル」参照）、硫黄（「チオアルキル」参照）及び/又は窒素（「アザアルキル」参照）で置換されている。 (C_x) アルキル及び (C_{x-y}) アルキルが典型的に用いられ、ここで x 及び y は鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキルには、1乃至6個の炭素の鎖を有するアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチルアリル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等）が含まれる。別の基と共に表されるアルキル（例、アリールアルキル、ヘテロアリールア

40

50

ルキル等の場合)は、示された数の原子を有する、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族の二価の基を意味し、又は、原子が示されていない場合には結合を意味する(例、 (C_{6-10}) アリール (C_{1-3}) アルキルには、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-チエニルメチル、2-ピリジニルメチル等が含まれる)。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキル」は、 (C_{1-20}) アルキル、 (C_{1-15}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキル又は (C_{1-3}) アルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキル」は、 (C_1) アルキル、 (C_2) アルキル又は (C_3) アルキルであってもよい。

【0038】

「アルキレン」は、特に記載のない限り、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の、脂肪族の二価の基を意味する。 (C_x) アルキレン及び (C_{x-y}) アルキレンが典型的に用いられ、ここでX及びYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキレンとしては、メチレン $(-CH_2-)$ 、エチレン $(-CH_2CH_2-)$ 、トリメチレン $(-CH_2CH_2CH_2-)$ 、テトラメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 、2-ブテニレン $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ 、2-メチルテトラメチレン $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ 、ペンタメチレン $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ 等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキレン」は、 (C_{1-20}) アルキレン、 (C_{1-15}) アルキレン、 (C_{1-10}) アルキレン、 (C_{1-5}) アルキレン又は (C_{1-3}) アルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキレン」は、 (C_1) アルキレン、 (C_2) アルキレン又は (C_3) アルキレンであってもよい。

【0039】

「アルキリデン」は、二重結合によって親分子と結合した、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する。 (C_x) アルキリデン及び (C_{x-y}) アルキリデンが典型的に用いられ、ここでX及びYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、 (C_{1-6}) アルキリデンとしては、メチレン $(=CH_2)$ 、エチリデン $(=CHCH_3)$ 、イソプロピリデン $(=C(CH_3)_2)$ 、プロピリデン $(=CHCH_2CH_3)$ 、アリリデン $(=CH-CH=CH_2)$ 等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキリデン」は、 (C_{1-20}) アルキリデン、 (C_{1-15}) アルキリデン、 (C_{1-10}) アルキリデン、 (C_{1-5}) アルキリデン又は (C_{1-3}) アルキリデンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキリデン」は、 (C_1) アルキリデン、 (C_2) アルキリデン又は (C_3) アルキリデンであってもよい。

【0040】

「アルキニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素三重結合 $(-C\equiv C-)$ 又は $(-C\equiv CR)$ (式中、Rは水素又は更なる置換基である)を含む、直鎖又は分枝鎖の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキニル」は、 (C_{2-20}) アルキニル、 (C_{2-15}) アルキニル、 (C_{2-10}) アルキニル、 (C_{2-5}) アルキニル又は (C_{2-3}) アルキニルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキニル」は、 (C_2) アルキニル、 (C_3) アルキニル又は (C_4) アルキニルであってもよい。

【0041】

「アルキニレン」は、一又はそれ以上の炭素-炭素三重結合 $(-C\equiv CR-CR'-)$ (式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である)を有する、直鎖又は分枝鎖の二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキニレン」は、 (C_{2-20}) アルキニレン、 (C_{2-15}) アルキニレン、 (C_{2-10}) アルキニレン、 (C_{2-5}) アルキニレン又は (C_{2-3}) アルキニレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は

、(C₂)アルキニレン、(C₃)アルキニレン又は(C₄)アルケニレンであってもよい。

【0042】

「アミド」は、-C(=O)-NR-、-C(=O)-NRR'、-NR-C(=O)-及び/又は-NR-C(=O)R' (式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である)基を意味する。

【0043】

「アミノ」は、二つの更なる置換基を有する窒素部分を意味し、例えば、水素原子又は炭素原子がこの窒素に結合している。例えば、代表的なアミノ基としては、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NH((C₁₋₁₀)アルキル)、-N((C₁₋₁₀)アルキル)₂、-NH(アリール)、-NH(ヘテロアリール)、-N(アリール)₂、-N(ヘテロアリール)₂等が挙げられる。任意で、二つの置換基が窒素と一緒になって環を形成し得る。特に記載のない限り、アミノ部分を含む本発明化合物には、その保護された誘導体が含まれ得る。アミノ部分の適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

10

【0044】

「動物」としては、ヒト、非ヒト哺乳動物(例、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等)及び非哺乳動物(例、鳥類等)が挙げられる。

【0045】

「芳香族」は、構成原子が不飽和環系を形成し、その環系の全ての原子がsp²混成であり、かつ電子の合計数が4n+2に等しい部分を意味する。芳香族環は、その環原子が炭素原子のみであってもよく、又は炭素及び非炭素原子を含んでもよい(「ヘテロアリール」参照)。

20

【0046】

「アリール」は単環式又は多環式環集合(ring assembly)を意味し、それぞれの環は芳香族であるか、又は一又はそれ以上の環と縮合する場合には芳香族環集合を形成する。一又はそれ以上の環原子が炭素ではない(例、N、S)場合、そのアリールはヘテロアリールである。(C_x)アリール及び(C_{x-y})アリールが典型的に用いられ、ここでX及びYは環中の炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アリール」は、(C₃₋₁₄)アリール、(C₃₋₁₀)アリール、(C₃₋₇)アリール、(C₈₋₁₀)アリール又は(C₅₋₇)アリールであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アリール」は、(C₅)アリール、(C₆)アリール、(C₇)アリール、(C₈)アリール、(C₉)アリール又は(C₁₀)アリールであってもよい。

30

【0047】

「アザアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の一又はそれ以上が、置換又は非置換の窒素原子(-NR-又は-NRR' (式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である))で置換されていることを除き、上で定義したとおりのアルキルを意味する。例えば、(C₁₋₁₀)アザアルキルは、1乃至10個の炭素及び一個以上の窒素原子を含む鎖を意味する。

40

【0048】

「ビシクロアルキル」は、飽和又は部分的に不飽和の、縮合、スピロ又は架橋二環式環集合を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアルキル」は、(C₄₋₁₅)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₀)ビシクロアルキル、(C₆₋₁₀)ビシクロアルキル又は(C₈₋₁₀)ビシクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアルキル」は、(C₈)ビシクロアルキル、(C₉)ビシクロアルキル又は(C₁₀)ビシクロアルキルであってもよい。

【0049】

「ビシクロアリール」は、縮合、スピロ又は架橋二環式環集合を意味し、その集合を構成する環の少なくとも一つは芳香族である。(C_x)ビシクロアリール及び(C_{x-y})

50

ビシクロアリールが典型的に用いられ、ここでX及びYは二環式環集合内の、環に直接結合している炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、 (C_{4-15}) ビシクロアリール、 (C_{4-10}) ビシクロアリール、 (C_{6-10}) ビシクロアリール又は (C_{8-10}) ビシクロアリールであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、 (C_8) ビシクロアリール、 (C_9) ビシクロアリール又は (C_{10}) ビシクロアリールであってもよい。

【0050】

本明細書で用いられる「架橋環 (bridging ring)」及び「架橋した環 (bridged ring)」は、別の環に結合して二環式又は多環式構造を有する化合物を形成する環をいい、両方の環に共通した二つの環原子は互いに直接結合していない。架橋環を有する一般化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。また、この二環式系の一つ又は両方の環は、ヘテロ原子を含んでいてもよい。

10

【0051】

「カルバモイル」は、 $-OC(O)NRR'$ 基 (式中、R 及び R' は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基である) を意味する。

【0052】

「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。

20

【0053】

「カルボニル」は、 $-C(=O)-$ 基及び / 又は $-C(=O)R$ 基 (式中、R は水素又は更なる置換基である) を意味する。カルボニル基は、種々の置換基で更に置換されて、異なるカルボニル基 (酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステル及びケトンを含む) を形成し得ることに留意する。

【0054】

「カルボキシ」は、 $-C(=O)-O-$ 基及び / 又は $-C(=O)-OR$ 基 (式中、R は水素又は更なる置換基である) を意味する。カルボキシ部分を含む本発明化合物は、その保護された誘導体 (即ち、その酸素が保護基で置換されている) を含み得ることに留意する。カルボキシ部分の適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル等が挙げられる。

30

【0055】

「シアノ」は $-CN$ 基を意味する。

【0056】

「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式又は多環式の環集合を意味する。 (C_x) シクロアルキル及び (C_{x-y}) シクロアルキルが典型的に用いられ、ここでX及びYは環集合中の炭素原子の数を示す。例えば、 (C_{3-10}) シクロアルキルとしては、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、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプト-1-イル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキル」は、 (C_{3-14}) シクロアルキル、 (C_{3-10}) シクロアルキル、 (C_{3-7}) シクロアルキル、 (C_{8-10}) シクロアルキル又は (C_{5-7}) シクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキル」は、 (C_5) シクロアルキル、 (C_6) シクロアルキル、 (C_7) シクロアルキル、 (C_8) シクロアルキル、 (C_9) シクロアルキル又は (C_{10}) シクロアルキルであってもよい。

40

【0057】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式又は多環式の環集合を意味する。 (C_x) シクロアルキレン及び (C_{x-y}) シクロアルキレンが

50

典型的に用いられ、ここでX及びYは環集合中の炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、(C₃₋₁₄)シクロアルキレン、(C₃₋₁₀)シクロアルキレン、(C₃₋₇)シクロアルキレン、(C₈₋₁₀)シクロアルキレン又は(C₅₋₇)シクロアルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、(C₅)シクロアルキレン、(C₆)シクロアルキレン、(C₇)シクロアルキレン、(C₈)シクロアルキレン、(C₉)シクロアルキレン又は(C₁₀)シクロアルキレンであってもよい。

【0058】

「疾患」は、具体的には、動物又はその部分のあらゆる不健康な状態を含み、その動物に適用される医学的又は獣医学的な療法によって引き起こされ得るか、又はそれに付随して起こり得る不健康な状態（即ち、そのような療法の「副作用」）を含む。

10

【0059】

本明細書で用いられる「縮合環」は、別の環に結合して二環式構造を有する化合物を形成する環をいい、両方の環に共通した環原子が互いに直接結合している。一般的な縮合環の非限定的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン等が挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和、部分的に飽和の、炭素環式化合物、ヘテロ環式化合物、芳香族化合物、ヘテロ芳香族化合物等であってもよい。

【0060】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを意味する。

20

【0061】

「ヘテロアルキル」は、本出願中に定義した通りのアルキル（但し、アルキル鎖内の一又はそれ以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₂₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロ(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₁₋₃)アルキル又はヘテロ(C₁₋₂)アルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁)アルキル、ヘテロ(C₂)アルキル又はヘテロ(C₃)アルキルであってもよい。

【0062】

「ヘテロアリール」は、単環式、二環式又は多環式芳香族基を意味し、ここで少なくとも一つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。単環式ヘテロアリール基としては、5個又は6個の環原子を有し、ここで少なくとも一つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環式芳香族基が挙げられるが、これに限定されない。窒素原子は任意に4級化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。本発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」には、二環式又は三環式の環（ヘテロアリール環は、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、及び別の単環式ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環からなる群より独立して選択される一又は二つの環に縮合している）も含まれるが、これらに限定されない。これらの二環式又は三環式のヘテロアリールとしては、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4,5-c]ピリジン、キナゾリン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チエノ[3,2-b]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1,5-a]ピリジン、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン、イミダゾ[1,2-c]ピリミジン、イミダゾ[1,5-a]ピリミジン、イミダゾ[1,5-c]ピリミ

30

40

50

ジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、ピロロ[2, 3-b]ピラジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン、ピロロ[1, 2-c]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピラジン、トリアゾ[1, 5-a]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1, 2-ジヒドロピロロ[3, 2, 1-hi]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2-a]インドール及び2(1H)-ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式又は三環式のヘテロアリアル環は、ヘテロアリアル基自体、あるいはそれが縮合するアリアル、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルキル基のいずれかを介して、親分子に結合することができる。本発明のヘテロアリアル基は、置換又は非置換であってもよい。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C₁₋₁₃)アリアル、ヘテロ(C₂₋₁₃)アリアル、ヘテロ(C₂₋₆)アリアル、ヘテロ(C₃₋₉)アリアル又はヘテロ(C₅₋₉)アリアルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアリアル」は、ヘテロ(C₃)アリアル、ヘテロ(C₄)アリアル、ヘテロ(C₅)アリアル、ヘテロ(C₆)アリアル、ヘテロ(C₇)アリアル、ヘテロ(C₈)アリアル又はヘテロ(C₉)アリアルであってもよい。

10

【0063】

「ヘテロ原子」は、炭素原子ではない原子を意味する。ヘテロ原子の具体的な例としては、窒素、酸素及び硫黄が挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0064】

「ヘテロ原子部分」は、この部分を結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、-NR-、-N⁺(O⁻)=、-O-、-S-又は-S(O)₂-（式中、Rは水素又は更なる置換基である）が挙げられる。

【0065】

「ヘテロビシクロアルキル」は、本出願中に定義した通りのビシクロアルキル（但し、環内の一又はそれ以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ(C₉₋₁₂)ビシクロアルキルとしては、3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプト-3-イル、2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキシ-3-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₁₄)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₄₋₉)ビシクロアルキル又はヘテロ(C₅₋₉)ビシクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ(C₅)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₆)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₇)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₈)ビシクロアルキル又はヘテロ(C₉)ビシクロアルキルであってもよい。

30

【0066】

「ヘテロビシクロアリアル」は、本出願中に定義した通りのビシクロアリアル（但し、環内の一又はそれ以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールには、2-アミノ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニル等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ(C₁₋₁₄)ビシクロアリアル、ヘテロ(C₄₋₁₄)ビシクロアリアル、ヘテロ(C₄₋₉)ビシクロアリアル又はヘテロ(C₅₋₉)ビシクロアリアルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアリアル」は、ヘテロ(C₅)ビシクロアリアル、ヘテロ(C₆)ビシクロアリアル、ヘテロ(C₇)ビシクロアリアル、ヘテロ(C₈)ビシクロアリアル又はヘテロ(C₉)ビシクロアリアルであってもよい。

40

50

【 0 0 6 7 】

「ヘテロシクロアルキル」は、本出願中に定義した通りのシクロアルキル（但し、環を形成する原子の一又はそれ以上は、N、O、又はSから独立して選択されるヘテロ原子である）を意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4 - モルホルル、4 - ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1, 4 - ジアザペルヒドロエピニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ（C₁ - 1₃）シクロアルキル、ヘテロ（C₁ - 9）シクロアルキル、ヘテロ（C₁ - 6）シクロアルキル、ヘテロ（C₅ - 9）シクロアルキル又はヘテロ（C₂ - 6）シクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ（C₂）シクロアルキル、ヘテロ（C₃）シクロアルキル、ヘテロ（C₄）シクロアルキル、ヘテロ（C₅）シクロアルキル、ヘテロ（C₆）シクロアルキル、ヘテロ（C₇）シクロアルキル、ヘテロ（C₈）シクロアルキル又はヘテロ（C₉）シクロアルキルであってもよい。

10

【 0 0 6 8 】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本出願で定義した通りのシクロアルキレン（但し、一又はそれ以上の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されている）を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ（C₁ - 1₃）シクロアルキレン、ヘテロ（C₁ - 9）シクロアルキレン、ヘテロ（C₁ - 6）シクロアルキレン、ヘテロ（C₅ - 9）シクロアルキレン又はヘテロ（C₂ - 6）シクロアルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ（C₂）シクロアルキレン、ヘテロ（C₃）シクロアルキレン、ヘテロ（C₄）シクロアルキレン、ヘテロ（C₅）シクロアルキレン、ヘテロ（C₆）シクロアルキレン、ヘテロ（C₇）シクロアルキレン、ヘテロ（C₈）シクロアルキレン又はヘテロ（C₉）シクロアルキレンであってもよい。

20

【 0 0 6 9 】

「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

【 0 0 7 0 】

「IC₅₀」は、ターゲット酵素の50%阻害を引き起こす阻害剤のモル濃度を意味する。

30

【 0 0 7 1 】

「イミノ」は、-CR(=NR')基及び/又は-C(=NR')-基（式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である）を意味する。

【 0 0 7 2 】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質又は順序が異なるか、又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、「光学異性体」と呼ばれる場合もある。4つの非同一置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。一つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する二つのエナンチオマー形態を有する。二つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。一個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、2ⁿ-1個（式中、nはキラル中心の数である）のエナンチオマー対を有する。一個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、あるいはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として存在してもよい。キラル中心が一個存在する場合、立体異性体は、このキラル中心の絶対配置により特徴付けることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、Ingold及びPrelogのR-及びS-順位則に記載されている。立体化学命名法に関する規定、立体化学の決定に関する方法及び立体異性体の分離法は、当分野で周知である（例えば、「A

40

50

Advanced Organic Chemistry」、第4版、March, Jerry、John Wiley & Sons、New York、1992年を参照)。

【0073】

「脱離基」とは、有機合成化学において従来それに伴う目的を有する基(即ち、反応(例、アルキル化)条件下で置換可能な原子又は基)を意味する。脱離基の例としては、ハロ(例、F、Cl、Br及びI)、アルキル(例、メチル及びエチル)及びスルホニルオキシ(例、メシルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ及びトシルオキシ)、チオメチル、チエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、テトラハロホスホキシ、ベンジルオキシ、イソプロピルオキシ及びアシルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0074】

二個の別の部分の間の「X原子分離を提供する部分」及び「X原子分離を提供するリンカー」とは、二個の別の部分を直接結合している原子鎖が、X個原子分の長さであることを意味する。Xをある範囲(例、 $X_1 - X_2$)とする場合、原子鎖は、少なくとも X_1 個原子分の長さで X_2 原子分の長さより長くない。原子鎖は、例えば炭素、窒素、硫黄、及び酸素原子を含む原子の組み合わせから形成され得ると理解される。更に、それぞれの原子は、原子価が許容する限り、任意に一又はそれ以上の置換基と結合し得る。更に、原子鎖は環の部分形成してもよい。従って、一つの実施態様では、二つの他の部分(RとR')の間のX原子分離を提供する部分は、 $R - (L)_X - R'$ (式中、Lはそれぞれが独立してCR', R', NR', O, S, CO, CS, $C = NR'$, SO, SO₂等からなる群から選択され、ここで、R', R', R', R'のいずれか二つ以上が一緒になって置換又は非置換の環を形成し得る)で表され得る。

20

【0075】

「ニトロ」は、-NO₂基を意味する。

【0076】

「オキサアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル(但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の一又はそれ以上は酸素原子(-O-又は-OR(式中、Rは水素又は更なる置換基である))で置換されている)を意味する。例えば、オキサ(C₁₋₁₀)アルキルは、1乃至10個の炭素及び一又はそれ以上の酸素原子を含む鎖をいう。

30

【0077】

「オキソアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル(但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の一又はそれ以上はカルボニル基(-C(=O)-又は-C(=O)-R(式中、Rは水素又は更なる置換基である))で置換されている)を意味する。このカルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸ハロゲン化物であってもよい。例えば、オキソ(C₁₋₁₀)アルキルは、1乃至10の炭素原子及び一又はそれ以上のカルボニル基を含む鎖をいう。

【0078】

「オキシ」とは、-O-基又は-OR基(式中、Rは水素又は更なる置換基である)を意味する。従って、オキシ基は、種々の置換基で更に置換されて異なるオキシ基(ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ又はカルボニルオキシを含む)を形成し得ることに留意する。

40

【0079】

「薬学的に許容される」とは、医薬組成物の製造に有用であることを意味し、この医薬組成物は、一般に安全で無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましくないものではなく、かつ獣医学的用途並びにヒトの医薬的用途のために許容されるものが含まれる。

【0080】

「薬学的に許容される塩」とは、上で定義した通りの、薬学的に許容され得、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。このような塩としては、例えば

50

、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、*o* - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 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、1, 2 - エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p* - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、*p* - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルビスクロ [2 . 2 . 2] オクト - 2 - エン - 1 - カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4' - メチレンビス (3 - ヒドロキシ - 2 - エン - 1 - カルボン酸)、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、*tert* - ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸と形成された酸付加塩が挙げられる。

10

【0081】

薬学的に許容される塩としては、存在する酸性プロトンが無機又は有機の塩基と反応可能な場合に形成され得る、塩基付加塩も挙げられる。許容し得る無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容し得る有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、*N* - メチルグルカミン等が挙げられる。

【0082】

「多環式の環」には二環式及び多環式の環が含まれる。多環式の環を構成する個々の環は、縮合環、スピロ環又は架橋環であってもよい。

20

【0083】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体もまた、所与の標的タンパク質に対する活性を有していても又は有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る適切なエステルとしては、アセテート、シトレート、ラクテート、ホスフェート、タータレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、サクシネート、フマレート、マレエート、メチレン - ビス - *b* - ヒドロキシナフトエート、ゲンチセート、イセチオネート、ジ - *p* - トルオイルタータレート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、*p* - トルエンスルホネート、シクロヘキシルスルファメート、キナート、アミノ酸のエステル等が挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与され得る。

30

【0084】

「保護された誘導体」とは、反応性部位 (単数又は複数) が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の製造に有用であるか、又はそれ自体が阻害剤として活性であってもよい。適切な保護基の包括的リストは、*T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis*、第3版、*John Wiley & Sons, Inc.*、1999年に見受けられ得る。

40

【0085】

「環」及び「環集合」とは、炭素環式又はヘテロ環式の系を意味し、芳香族及び非芳香族の系を含む。この系は、単環式、二環式又は多環式であってもよい。更に、二環式及び多環式の系について、多環式の環を構成する個々の環は、縮合環、スピロ環又は架橋環であってもよい。

【0086】

「対象」及び「患者」にはヒト、非ヒト哺乳動物 (例、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等) 及び非哺乳動物 (例、鳥類等) が含まれる。

【0087】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、加水分解及び水素化分解を含むがこれら

50

に限定されない酵素的又は化学的手段によって水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロ-ピラニル、ジフェニルホスフィニル等の加水分解可能な基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル等が挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル〔(CH₃)₃C-O-CO-〕、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、-〔*p*-トルエンスルホニル〕エトキシカルボニル等が挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体、及び保護基で保護されたアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基には、Gly（グリシン）、Ala（アラニン；CH₃CH(NH₂)CO-）、Arg（アルギニン）、Asn（アスパラギン）、Asp（アスパラギン酸）、Cys（システイン）、Glu（グルタミン酸）、His（ヒスチジン）、Ile（イソロイシン）、Leu（ロイシン；(CH₃)₂CHCH₂CH(NH₂)CO-）、Lys（リジン）、Met（メチオニン）、Phe（フェニルアラニン）、Pro（プロリン）、Ser（セリン）、Thr（スレオニン）、Trp（トリプトファン）、Tyr（チロシン）、Val（バリン）、Nva（ノルバリン）、Hse（ホモセリン）、4-Hyp（4-ヒドロキシプロリン）、5-Hyl（5-ヒドロキシリジン）、Orn（オルニチン）及び-Alaの残基が含まれるが、これらに限定されない。適切な保護基の例としては、ペプチド合成において典型的に用いられるもの（アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリアルメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、*t*-ブトキシカルボニル基（(CH₃)₃C-O-CO-）等を含む）が挙げられる。適切なペプチド残基には、上述のアミノ酸残基の二個から五個、場合により二個から三個を含むペプチド残基が含まれる。そのようなペプチド残基の例としては、Ala-Ala（CH₃CH(NH₂)CO-NHCH(CH₃)CO-）、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met及びAla-Leu等のペプチドの残基が挙げられるが、これらに限定されない。これらのアミノ酸又はペプチドの残基は、D体、L体の立体化学的配置又はそれらの混合物で存在し得る。更に、アミノ酸又はペプチドの残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例としては、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及びTyrの残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する一又はそれ以上の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例としては、ペプチド合成において典型的に用いられるもの（アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリアルメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、*t*-ブトキシカルボニル基（(CH₃)₃C-O-CO-）等を含む）が挙げられる。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に除去可能な水素化分解可能な基が挙げられる。適切な還元的に除去可能な水素化分解可能な基の例としては、アリアルスルホニル基（*o*-トルエンスルホニル等）；フェニル又はベンジルオキシで置換されたメチル基（ベンジル、トリチル及びベンジルオキシメチル等）；アリアルメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*o*-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル等）；及びハロゲンエトキシカルボニル基（ $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ -トリクロロエトキシカルボニル及び $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$ -ヨードエトキシカルボニル等）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

「置換又は非置換」とは、所定の部分が、利用可能な原子価にわたって水素置換基のみからなってもよいこと（非置換）、あるいは、利用可能な原子価にわたって一個以上の非水素置換基（所定の部分の名称によって別段特定されていない）を更に含んでもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、-CH₃によって置換されたエチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが特定された所定の部分の

10

20

30

40

50

1 原子に結合され得る任意の置換基であってよい。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、(C₁-10)アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリール、ビシクロアルキル、ビシクロアリール、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロビシクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキル及びオキソアルキル部分が挙げられるが、これらに限定されず、また、これらはそれぞれ、任意に置換又は非置換であってもよい。一つの実施態様では、置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アザアルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。更に、置換基自体が更なる置換基で置換されていてもよい。一つの実施態様では、更なる置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-10)アルコキシ、(C₄-12)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-10)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、ヒドロキシ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-10)アルキル、チオカルボニル(C₁-10)アルキル、スルホニル(C₁-10)アルキル、スルフィニル(C₁-10)アルキル、(C₁-10)アザアルキル、イミノ(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロ(C₁-10)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0089】

「スルフィニル」は、-SO-基及び/又は-SO-R基(式中、Rは水素又は更なる置換基である)を意味する。スルフィニル基は様々な置換基で更に置換されて、スルフィニル酸、スルフィニルアミド、スルフィニルエステル及びスルホキシドを含む異なるスルフィニル基を形成してもよいことに留意する。

【0090】

「スルホニル」は、-SO₂-基及び/又は-SO₂-R基(式中、Rは水素又は更なる置換基である)を意味する。スルホニル基は更に様々な置換基で置換されて、スルホン酸、スルホンアミド、スルホン酸エステル及びスルホンを含む異なるスルホニル基を形成してもよいことに留意する。

50

【 0 0 9 1 】

「治療有効量」は、疾患の治療のために動物に投与したとき、その疾患のそのような治療をもたらすのに十分な量を意味する。

【 0 0 9 2 】

「チオ」は、硫黄による酸素の置換を表し、 $-SR$ 、 $-S-$ 及び $=S$ 含有基を含むが、これらに限られない。

【 0 0 9 3 】

「チオアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル（ただし、アルキル鎖を形成する炭素原子の一又はそれ以上は硫黄原子（ $-S-$ 又は $-S-R$ （式中、 R は水素又は更なる置換基である））で置換されている）を意味する。例えば、チオ（ C_{1-10} ）アルキルとは、1乃至10の炭素及び一又はそれ以上の硫黄原子を含む鎖をいう。

10

【 0 0 9 4 】

「チオカルボニル」は、 $-C(=S)-$ 基及び / 又は $-C(=S)-R$ 基（式中、 R は水素又は更なる置換基である）を意味する。チオカルボニル基は更に様々な置換基で置換されて、チオ酸、チオアミド、チオエステル及びチオケトンを含む異なるチオカルボニル基を形成してもよいことに留意する。

【 0 0 9 5 】

「治療」又は「治療する」とは、本発明化合物の任意の投与を意味し、以下を含む：
 (1) 疾患に罹りやすい可能性があるが、その疾患の病理又は症状をまだ経験していないか又は示していない動物における、疾患の発生の予防、
 (2) 疾患の病理又は症状を経験しているか又は示している動物における、その疾患の阻害（即ち、病理及び / 又は症状の更なる進行の阻止）、あるいは
 (3) 疾患の病理又は症状を経験しているか又は示している動物における、その疾患の改善（即ち、病理及び / 又は症状の回復）。

20

【 0 0 9 6 】

本明細書中で与えられる定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以外に更なる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドに解釈されるべきであることに留意する。従って、 C_1 アルキルは、一個の炭素原子が存在していることを表すが、その炭素原子上の置換基が何であるかを表していない。従って、 (C_1) アルキルは、メチル（即ち、 $-CH_3$ ）、並びに、 $-CRR'R''$ （式中、 R 、 R' 及び R'' は、それぞれ独立して、水素又は更なる置換基（ここで、炭素に結合した原子はヘテロ原子又はシアノである）であってもよい）を含む。従って、例えば、 CF_3 、 CH_2OH 及び CH_2CN は、全て (C_1) アルキルである。同様に、アルキルアミノ等の用語は、ジアルキルアミノ等を含む。

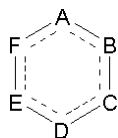
30

【 0 0 9 7 】

破線結合で示される式を有する化合物は、以下に例示し示すように、ゼロ、一又はそれ以上の二重結合を任意に有する式を包含することを意図している：

【 0 0 9 8 】

【 化 1 】



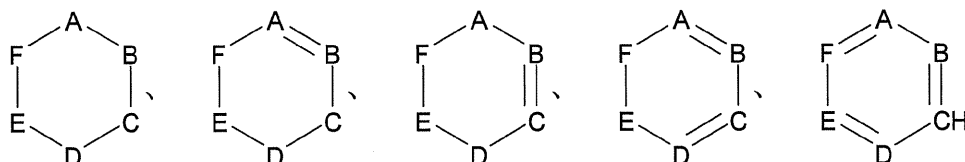
40

【 0 0 9 9 】

は、

【 0 1 0 0 】

【化 2】



【 0 1 0 1 】

等を示す。

【 0 1 0 2 】

更に、本発明の化合物を構成する原子は、該原子のあらゆる同位体を包含することを意図している。本明細書中で用いられる場合、同位体としては、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子が挙げられる。一般的な例として、且つ限定されることなく、水素の同位体としてはトリチウム及び重水素が挙げられ、炭素の同位体としては ^{13}C 及び ^{14}C が挙げられる。

10

【 0 1 0 3 】

(発明の詳細な説明)

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (本明細書中、MEKと表記する) 及び、特に、MAPK / ERKキナーゼ 1 (本明細書中、MEK 1と表記する) 及び / 又はMAPK / ERKキナーゼ 2 (本明細書中、MEK 2と表記する) を阻害するために用いられ得る化合物に関する。また、本発明は、該化合物を含む医薬組成物、キット及び製品に関する。更に、本発明は、該化合物を製造するために有用な方法及び中間体に関する。更に、本発明は、上記化合物の使用方法に関する。また、本発明の化合物は、同じタンパク質ファミリーの他のメンバーに対して活性を有していてもよく、これらの他のファミリーのメンバーに関連する疾患状態に対処するために用いられ得ることに留意する。

20

【 0 1 0 4 】

MEKは、酵素のプロテインキナーゼファミリーに属する。マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路は、酵母からヒトへ進化的に保存され、細胞の分化及び増殖を引き起こす様々な細胞外シグナルに応答している。細胞外調節キナーゼ (ERK) カスケードは、三つの主要なMAPKシグナル経路のうちの一つであり、細胞の増殖、転移、分裂及び分化を制御する有力なカスケードである (Schaeffer, H. J. 及び Weber, M. J. (1999年) Mol. Cell. Biol. 19巻、2435 ~ 2444頁)。この経路において、Rasタンパク質に対するGTPの結合により、三つのプロテインキナーゼカスケードが開始され、それにより、プロテインキナーゼRaf-1及びMEK 1 / 2の介在を通じてERK活性が導かれる。MEK 1 / 2キナーゼは、二重特異性スレオニン / チロシンキナーゼであり、それらは特異的なERKスレオニン及びチロシン残基をリン酸化することによって下流のERKキナーゼを活性化し、上流のRAFキナーゼによるMEKセリン残基のリン酸化によって、それら自身も活性化される。MEK 1及びMEK 2は、特にそれらのキナーゼドメインにおいて、アミノ酸配列の高度な相同性を有しており、それらの両方がERKをリン酸化することができる (Zheng, C - F 及び Guan, K. (1993年) J. Biol. Chem. 268巻、11435 ~ 11439頁)。

30

40

【 0 1 0 5 】

多くの研究が、RAF / MEK / ERKシグナル経路を、多くの様々なヒト腫瘍 (例えば、結腸、膵臓、卵巣の癌及び非小細胞肺癌が挙げられるがこれらに限られない) の成長及び生存と関連付けてきた (Sebolt - Leopold, J. S. 及び Herrera R. (2004年)、Nature Reviews : Cancer、4巻、937 ~ 947頁 : における概説)。これらの理由から、この経路の低分子医薬阻害剤の開発にかなりの興味もたれてきた。

【 0 1 0 6 】

また、本発明の化合物は、他のプロテインキナーゼファミリーメンバーに対して阻害活

50

性を有していてもよく、従って、これらの他のファミリーメンバーに関連する疾患状態に対処するために用いられ得ることに留意する。

【0107】

MEK2の結晶構造

タケダサンディエゴ社は、MEK2の結晶構造を解明した。本明細書で提供される阻害剤の構造を導くために、その結晶構造の知識を用いた。

【0108】

MEKタンパク質の全体構造は、保存された、二つのドメインプロテインキナーゼの折りたたみに類似し、該折り目は、 α -ヘリックスのドメインを主に含む大きなC-末端、及び β -シートを主として含むより小さなN-末端ローブからなる。該N-ローブは、コントロール又はC-ヘリックスと呼ばれる単一の α -ヘリックスを典型的に含み、それは活性領域でのヌクレオチドの生産的な結合に影響を与え、それは二つのドメイン間の裂け目に位置している。更に、ヌクレオチド及び基質の生産的な結合が活性ループ、即ちA-ループに依存し得、それは活性時には伸長した構造であるが、しばしば少なくとも部分的に活性領域をふさぐ折り返された不活性構造で存在している。A-ループ内の特異的な残基のリン酸化が、活性化な、伸長した構造の安定化を助ける。共通のキナーゼ阻害メカニズムは、典型的に、該C-ヘリックス又はA-ループ内の構造的な改変を標的とする。

10

【0109】

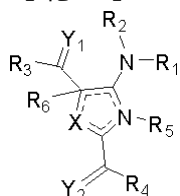
MEK1及び/又はMEK2阻害剤並びにそれらの製造方法

その態様の一つでは、本発明はMEK阻害剤に関する。一実施態様では、式：

20

【0110】

【化3】



【0111】

(式中、

Xは、 $-CR_7R_8-$ 、 $-NR_9-$ 、 $-O-$ 及び $-S-$ からなる群から選択され；

30

Y_1 及び Y_2 は、O、S及び NR_{10} からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、 (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、 (C_{2-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

40

50

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルコキシ、(C₄ - 1 2) アリールオキシ、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ(C₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル(C₁ - 1 0) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル(C₁ - 1 0) アルキル、スルフィニル(C₁ - 1 0) アルキル、(C₁ - 1 0) アザアルキル、イミノ(C₁ - 1 0) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 1 0) アルキル、アリール(C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ(C₁ - 1 0) アルキル、アミノ(C₁ - 1 0) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヘテロアリールオキシ、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ(C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 1 0) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール及びヘテロ(C₁ - 1 0) アリールからなる群から選択され(但し、R₆ が結合している原子が二重結合の部分形成する場合、R₆ は存在しない)；

R₇ 及び R₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁ - 1 0) アルコキシ、(C₄ - 1 2) アリールオキシ、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ(C₁ - 1 0) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル(C₁ - 1 0) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 1 0) アルキル、スルホニル(C₁ - 1 0) アルキル、スルフィニル(C₁ - 1 0) アルキル、(C₁ - 1 0) アザアルキル、イミノ(C₁ - 1 0) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル(C₁ - 1 0) アルキル、アリール(C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1 2) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ(C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは、R₇ 及び R₃ もしくは R₄ が共に置換又は

10

20

30

40

50

非置換の環を形成し（但し、 R_8 が結合している原子が二重結合の部分形成する場合、 R_8 は存在しない）；

R_9 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_9 及び R_3 もしくは R_4 が共に置換又は非置換の環を形成し（但し、 R_9 が結合している原子が二重結合の部分形成する場合、 R_9 は存在しない）；及び

R_{10} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{10} 及び R_3 もしくは R_4 が共に置換又は非置換の環を形成する）

を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0112】

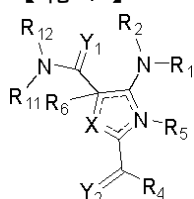
上記実施態様の一つのバリエーションでは、 X が $-C(NH_2)=$ 、 Y_2 が O、 R_2 が H、 R_3 が $-NH-Ph$ 、 R_5 が H 及び R_6 が H の場合、 Y_1 は S ではない。それぞれの上記実施態様及びバリエーションの他のバリエーションでは、 X が $-CH=$ 、 Y_1 が O、 Y_2 が O、 R_2 が H、 R_4 が非置換のフェニル、 R_5 が H 及び R_6 が H の場合、 R_3 は $-OEt$ ではない。それぞれの上記実施態様及びバリエーションのなお他のバリエーションでは、 Y_1 が O、 Y_2 が O、 R_2 が H、 R_3 が $-OMe$ 、 R_4 が $-OMe$ 及び R_6 が $-CO-OMe$ の場合、 X は $-C(CO-OMe)=$ ではない。

【0113】

他の実施態様では、式：

【0114】

【化4】



【0115】

（式中、

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；及び

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリー
 ルオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ
 、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ
 (C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)
 アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、ア
 ミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアル
 キル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル
 、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁
 2)ピシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C
 1-5)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアル
 キル、(C₉₋₁₂)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C
 4-12)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール
 及びヘテロ(C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R
 11及びR₁₂が共に置換又は非置換の環を形成する)

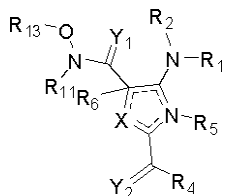
を有する本発明のMEK阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体
 、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0116】

更に他の実施態様では、式：

【0117】

【化5】



【0118】

(式中、

R₁₁が、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C₁₋₁₀)
 アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C₁₋₁₀)アルキル；及び

R₁₃が、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁
 0)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル
 、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁
 -10)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁
 -5)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリー
 ル(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ピシク
 ロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ピシクロアリール(C₁₋₅)
 アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C
 9-12)ピシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ピシクロアルキル、(C₄₋₁₂)
 アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ピシクロアリール及びヘテロ
 (C₄₋₁₂)ピシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいはR₁₃及びR₁
 1が共に置換又は非置換の環を形成する)

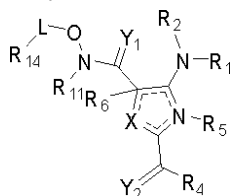
を有する本発明のMEK阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体
 、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0119】

更に他の実施態様では、式：

【0120】

【化 6】



【 0 1 2 1 】

(式中、

L は、存在しないか、L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカーであり（式中、分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の（C₁ - 10）アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ（C₁ - 10）アルキル；及び

R₁₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、（C₁ - 10）アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、（C₁ - 10）アルキル、ハロ（C₁ - 10）アルキル、カルボニル（C₁ - 3）アルキル、チオカルボニル（C₁ - 3）アルキル、スルホニル（C₁ - 3）アルキル、スルフィニル（C₁ - 3）アルキル、アミノ（C₁ - 10）アルキル、イミノ（C₁ - 3）アルキル、（C₃ - 12）シクロアルキル（C₁ - 5）アルキル、ヘテロ（C₃ - 12）シクロアルキル（C₁ - 5）アルキル、アリール（C₁ - 10）アルキル、ヘテロアリール（C₁ - 5）アルキル、（C₉ - 12）ビシクロアリール（C₁ - 5）アルキル、ヘテロ（C₈ - 12）ビシクロアリール（C₁ - 5）アルキル、（C₃ - 12）シクロアルキル、ヘテロ（C₃ - 12）シクロアルキル、（C₉ - 12）ビシクロアルキル、ヘテロ（C₃ - 12）ビシクロアルキル、（C₄ - 12）アリール、ヘテロ（C₁ - 10）アリール、（C₉ - 12）ビシクロアリール及びヘテロ（C₄ - 12）ビシクロアリールからなる群から選択される）

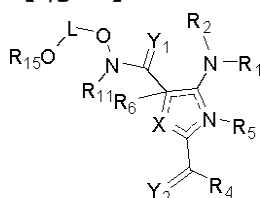
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【 0 1 2 2 】

更なる実施態様では、式：

【 0 1 2 3 】

【化 7】



【 0 1 2 4 】

(式中、

L は、存在しないか、L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカーであり（式中、分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される）；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の（C₁ - 10）アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ（C₁ - 10）アルキル；及び

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、（C₁ - 10）アルキル、ハロ（C₁ - 10）アルキル、カルボニル（C₁ - 3）アルキル、チオカルボニル（C₁ - 3）アルキル、スルホニル（C₁ - 3）アルキル、スルフィニル（C₁ - 3）アルキル、アミノ（C₁ - 10）アルキル、イミノ（C₁ - 3）アルキル、（C₃ - 12）シクロアルキル（C₁ - 5）アルキル、ヘテロ（C₃ - 12）シクロアルキル（C₁ - 5）アルキル、アリール

(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択される)

を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

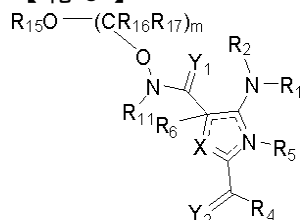
【0125】

なお更なる実施態様では、式：

10

【0126】

【化8】



【0127】

(式中、

20

m は、0、1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択され；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁ - 10) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁ - 10) アルキル；

R₁₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

30

各 R₁₆ 及び R₁₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、R₁₆ 及び R₁₇ のうちのいずれか二個が共に置換又は非置換の環を形成する)

40

50

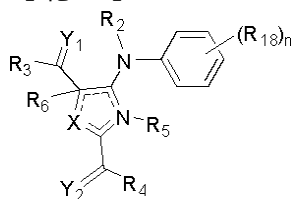
を有する本発明のMEK阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0128】

その上更なる実施態様では、式：

【0129】

【化9】



10

【0130】

(式中、

nは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；及び

各R₁₈は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個のR₁₈が共に置換又は非置換の環を形成する)

20

を有する本発明のMEK阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

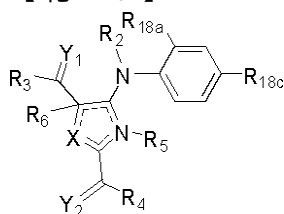
30

【0131】

他の実施態様では、式：

【0132】

【化10】



40

【0133】

(式中、

R_{18a}及びR_{18c}は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-

50

C_{1-2} シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択される)

を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

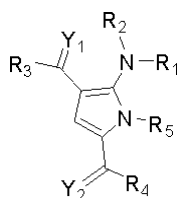
10

【0134】

更に他の実施態様では、式：

【0135】

【化11】



【0136】

20

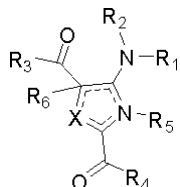
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0137】

更に他の実施態様では、式：

【0138】

【化12】



30

【0139】

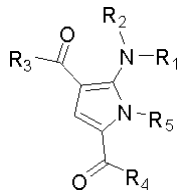
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0140】

更なる実施態様では、式：

【0141】

【化13】



40

【0142】

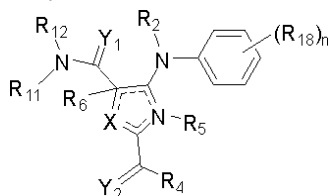
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0143】

なお更なる実施態様では、式：

【0144】

【化 1 4】



【 0 1 4 5】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C₁ - 10) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C₁ - 10) アルキル；

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリー
 ルオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ
 、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ
 (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3)
) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、ア
 ミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアル
 キル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル
 、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1
 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアル
 キル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、(C₄ - 12) アリー
 ル、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール
 及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁
 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

各 R₁₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、
 ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、
 カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルア
 ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、
 ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3)
) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル
 、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロ
 アルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アル
 キル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉
 - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリー
 ル (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロ
 アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、
 (C₄ - 12) アリール、ヘテロ (C₁ - 10) アリール、(C₉ - 12) ビシクロア
 リール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、
 あるいは、二個の R₁₈ が共に置換又は非置換の環を形成する)

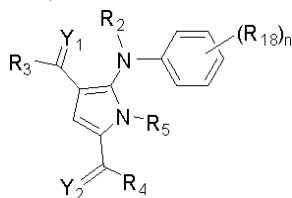
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体
 、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【 0 1 4 6】

その上更なる実施態様では、式：

【 0 1 4 7】

【化 1 5】



【 0 1 4 8】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、
 ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、
 カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルア
 ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、
 ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁
 - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル
 、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロ
 アルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アル
 キル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉
 - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリー
 ル(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロ
 アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、
 (C₄ - 12) アリーール、ヘテロ(C₁ - 10) アリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリー
 ル及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリーールからなる群から独立して選択されるか、
 あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)

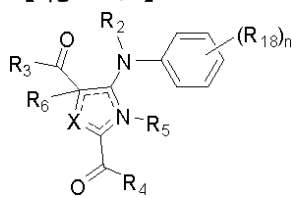
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体
 、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【 0 1 4 9】

他の実施態様では、式：

【 0 1 5 0】

【化 1 6】



【 0 1 5 1】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、
 ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、
 カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルア
 ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、
 ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁
 - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル
 、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロ
 アルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アル
 キル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、(C₉
 - 12) ビシクロアリーール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリー
 ル(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロ
 アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、

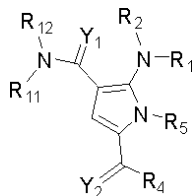
(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0152】

更に他の実施態様では、式：

【0153】

【化17】



10

【0154】

(式中、

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C_{1-10}) アルキル；及び

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成する)

20

30

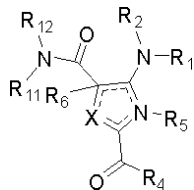
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0155】

更に他の実施態様では、式：

【0156】

【化18】



40

【0157】

(式中、

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C_{1-10}) アルキル；及び

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ

50

(C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成する)

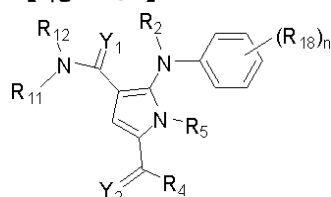
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0158】

更なる実施態様では、式：

【0159】

【化19】



【0160】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12})

- 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₈ - 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、(C ₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル、(C ₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C ₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C ₁ - 1 0) アリール、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C ₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R _{1 8} が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する本発明の M E K 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

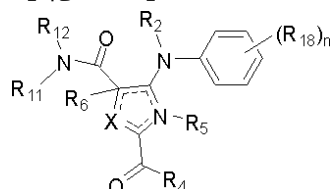
【 0 1 6 1 】

なお更なる実施態様では、式：

10

【 0 1 6 2 】

【化 2 0 】



【 0 1 6 3 】

(式中、

20

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R _{1 1} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C ₁ - 1 0) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C ₁ - 1 0) アルキル；

R _{1 2} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C ₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C ₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C ₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C ₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C ₁ - 3) アルキル、スルホニル (C ₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C ₁ - 3) アルキル、アミノ (C ₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C ₁ - 3) アルキル、(C ₃ - 1 2) シクロアルキル (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル (C ₁ - 5) アルキル、アリール (C ₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C ₁ - 5) アルキル、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₈ - 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、(C ₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル、(C ₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C ₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C ₁ - 1 0) アリール、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C ₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R _{1 1} 及び R _{1 2} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

30

各 R _{1 8} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C ₁ - 1 0) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C ₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C ₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C ₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C ₁ - 3) アルキル、スルホニル (C ₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C ₁ - 3) アルキル、アミノ (C ₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C ₁ - 3) アルキル、(C ₃ - 1 2) シクロアルキル (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル (C ₁ - 5) アルキル、アリール (C ₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C ₁ - 5) アルキル、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C ₈ - 1 2) ビシクロアリール (C ₁ - 5) アルキル、(C ₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) シクロアルキル、(C ₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C ₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C ₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C ₁ - 1 0) アリール、(C ₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C ₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、

40

50

あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)

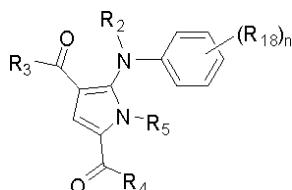
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0164】

その上更なる実施態様では、式：

【0165】

【化21】



10

【0166】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；及び

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_9-12) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_9-12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_9-12) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R_{18} が共に置換又は非置換の環を形成する)

20

30

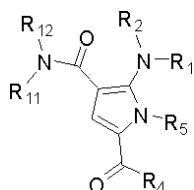
を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0167】

他の実施態様では、式：

【0168】

【化22】



40

【0169】

(式中、

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；及び

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、ア

50

ミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

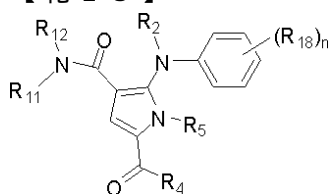
10

【0170】

更に他の実施態様では、式：

【0171】

【化23】



20

【0172】

(式中、

n は、0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R_{11} は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ (C_{1-10}) アルキル；

R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{11} 及び R_{12} が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

30

各 R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ

40

50

アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは、二個の R₁₈ が共に置換又は非置換の環を形成する)

を有する本発明の MEK 阻害剤、又は、その、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそれらのプロドラッグ。

【0173】

その局面の別の局面では、本発明は、本発明の化合物を製造するプロセスに関する。一実施態様では、該プロセスは：式

【0174】

【化24】

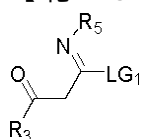


【0175】

を有する化合物を、式

【0176】

【化25】

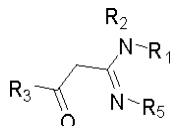


【0177】

を有する化合物と、式

【0178】

【化26】



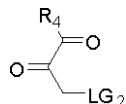
【0179】

を有する第一反応生成物が形成する条件下で、反応する工程；

該第一反応生成物を、式

【0180】

【化27】

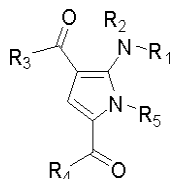


【0181】

を有する化合物と、式

【0182】

【化28】



【0183】

を有する第二反応生成物が形成する条件下で、反応する工程

を含む

(式中、

10

20

30

40

50

R₁ は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₂ は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R₃ は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、(C₁ - 1₀) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C₂ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1₀) アルコキシ、(C₄ - 1₂) アリールオキシ、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 1₀) アルキル、スルホニル(C₁ - 1₀) アルキル、スルフィニル(C₁ - 1₀) アルキル、(C₁ - 1₀) アザアルキル、イミノ(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 1₀) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、アミノ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

L G₁ 及び L G₂ は、それぞれ独立して脱離基である)。

【0184】

上記実施態様の一つのバリエーションでは、上記第二反応生成物が、式

【0185】

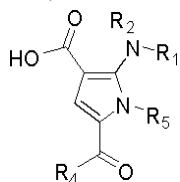
10

20

30

40

【化 29】



【0186】

を有する第三反応生成物が形成する条件下で処理される。

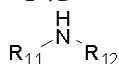
【0187】

上記実施態様又は態様の一つのバリエーションでは、上記第三反応生成物を、式

10

【0188】

【化 30】

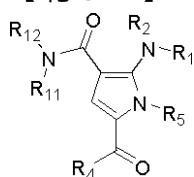


【0189】

を有する化合物と、式

【0190】

【化 31】



20

【0191】

を有する生成物が形成する条件下で、反応させる

(式中、

R₁₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、置換又は非置換の(C₁-10)アルキル、あるいは置換又は非置換のハロ(C₁-10)アルキル；及び

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、(C₄-12)アリール、ヘテロ(C₁-10)アリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₁₁ 及び R₁₂ が共に置換又は非置換の環を形成する)。

30

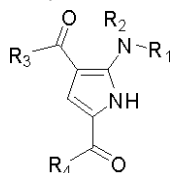
40

【0192】

他の実施態様では：式

【0193】

【化 3 2】

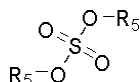


【 0 1 9 4】

を有する化合物を、式

【 0 1 9 5】

【化 3 3】

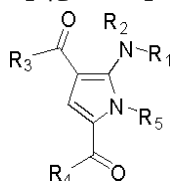


【 0 1 9 6】

を有する化合物と、式

【 0 1 9 7】

【化 3 4】



【 0 1 9 8】

を有する生成物が形成する条件下で反応させる工程、を含むプロセス

(式中、

R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、(C₁ - 1₀) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルコキシアミノ、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C₂ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 1₀) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 1₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 1₂) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル、(C₉ - 1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) ビシクロアルキル、(C₄ - 1₂) アリール、ヘテロ(C₁ - 1₀) アリール、(C₉ - 1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 1₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1₀) アルコキシ、(C₄ - 1₂) アリールオキシ、アミノ、(C₁ - 1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 1₀) アルキル、ハロ(C₁ - 1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁ - 1₀) アルキル、カルボニル(C₁ - 1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 1₀) アルキル、スルホニル(C₁ - 1₀) アルキル、スルフィニル(C₁ - 1₀) アルキル、(C₁ - 1₀) アザアルキル、イミノ(C₁ - 1₀) アルキル、(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 1₂) シクロアルキル(C₁

10

20

30

40

50

- 1 0) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択され；及び

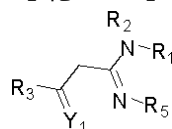
R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、アミノ (C₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₄ が共に置換又は非置換の環を形成する)。

【0199】

その局面の更に別の局面では、本発明は、MEK阻害剤の調製に有用な試薬に関する。一実施態様では、該試薬は式：

【0200】

【化35】



【0201】

を有する

(式中、

Y₁ は、O、S 及び NR₁₀ からなる群から選択され；

R₁ は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₂ は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基；

R₃ は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシ、アミノ、(C₁ - 1 0) アルキルアミノ、(C₁ - 1 0) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C₁ - 1 0) アルコキシアミノ、ヒドロキシ (C₁ - 1 0) アルキルアミノ、シクロアミノ、スルホンアミド、イミノ、(C₂ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 1 0) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 1 0) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 1 2) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 1 2) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) シクロアルキル、(C₉ - 1 2) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 1 2) ビシクロアルキル、(C₄ - 1 2) アリール、ヘテロ (C₁ - 1 0) アリール、(C₉ - 1 2) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 1 2) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁ - 1 0) アルキル、ハロ (C₁ - 1 0

10

20

30

40

50

）アルキル、アミノ（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、イミノ（ $C_1 - 3$ ）アルキル、（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル（ $C_1 - 5$ ）アルキル、アリール（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、ヘテロアリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_8 - 1_2$ ）ビシクロアリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）ビシクロアルキル、（ $C_4 - 1_2$ ）アリール、ヘテロ（ $C_1 - 1_0$ ）アリール、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアリール及びヘテロ（ $C_4 - 1_2$ ）ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_4 が共に置換又は非置換の環を形成し；及び

R_{10} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、ハロ（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、ヒドロキシ（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、イミノ（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、アリール（ $C_1 - 1_0$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_1 - 1_0$ ）アリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、ヘテロ（ $C_8 - 1_2$ ）ビシクロアリール（ $C_1 - 5$ ）アルキル、（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）ビシクロアルキル、（ $C_4 - 1_2$ ）アリール、ヘテロ（ $C_1 - 1_0$ ）アリール、（ $C_9 - 1_2$ ）ビシクロアリール及びヘテロ（ $C_4 - 1_2$ ）ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{10} 及び R_3 もしくは R_4 が共に置換又は非置換の環を形成する）。

10

20

【0202】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの一バリエーションでは、 X は $-N=$ である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他の態様では、 X は $-CR_7=$ である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 X は $-O-$ である。

【0203】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 Y_1 は O である。

【0204】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 Y_1 及び R_3 が共に置換又は非置換のヘテロ（ $C_1 - 6$ ）アリールを形成する。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 Y_1 及び R_3 が共に置換又は非置換のトリアゾリル又はオキサジアゾリルを形成する。

30

【0205】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、 Y_2 は O である。

【0206】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、ヘテロ（ $C_3 - 1_2$ ）シクロアルキル、（ $C_4 - 1_2$ ）アリール及びヘテロ（ $C_1 - 1_0$ ）アリールからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、（ $C_4 - 1_2$ ）アリール及びヘテロ（ $C_1 - 1_0$ ）アリールからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換の（ $C_4 - 1_2$ ）アリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のフェニルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_1

40

50

は、置換又は非置換の (C_{9-12}) ビシクロアリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のナフチルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_1 が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、アルコキシ、(C_{1-3}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル及び (C_{3-8}) シクロアルキルからなる群から選択される、一又はそれ以上の置換基で置換される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 R_1 が、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチルチオ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、エチニル、 n -プロパノリル及びシクロプロピルからなる群から選択される、一又はそれ以上の置換基で置換される。

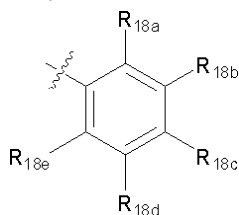
10

【0207】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 R_1 は：

【0208】

【化36】



20

【0209】

(式中、

R_{18a} 、 R_{18b} 、 R_{18c} 、 R_{18d} 及び R_{18e} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、アルコキシ、(C_{1-3}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-3}) アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される)を含む。

【0210】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_2 が水素である。

30

【0211】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、

R_3 は、 $R_{13}O-L$ であり、

L は、存在しないか、 L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカー (分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される) であり；及び

R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{13} 及び R

40

50

1_1 が共に置換又は非置換の環を形成する)。

【0212】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-5}) アルキル、 (C_{1-8}) アザアルキル、ヒドロキシ (C_{1-8}) アザアルキル及び (C_{3-6}) シクロアルキルからなる群から選択される。

【0213】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-5}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル及び (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{1-5}) アルキル及びハロ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{1-5}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-5}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルアルコキシ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル及び (C_{3-8}) シクロアルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-3}) アルキルアミノ (C_{1-3}) アルキル、ジ (C_{1-3}) アルキルアミノ (C_{1-3}) アルキル、テトラヒドロフラン (C_{1-3}) アルキル、ピロリジノリル (C_{1-3}) アルキル、チアゾリジニル (C_{1-3}) アルキル、ヒドロキシル - (C_{1-3}) アルカン - オン - イル、 (C_{1-3}) アルコキシ - (C_{1-3}) アルカン - オン - イル、 (C_{1-5}) アルケニル、ヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル、N - (C_{1-3}) アルコキシ - アセトアミド (C_{1-3}) アルキル、テトラヒドロ - 2H - 1, 2 - オキサジン - オン - イル - (C_{1-3}) アルキル、N - (C_{1-3}) アルキルスルフィニル (C_{1-3}) アルコキシ - アミノ (C_{1-3}) アルキル、N - (C_{1-3}) アルキルスルフィニル (C_{1-3}) アルキル - アミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-3}) アルキルスルホニル (C_{1-3}) アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、イミダゾリジン - オン - イル - (C_{1-3}) アルキル、ジヒドロキシ - (C_{1-5}) アルキル及びイソキサゾリジン - オン - イル - (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される。

【0214】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、 R_5 は、エチル、プロピル、n - ブチル、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、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、テトラヒドロフランメチル、テトラヒドロフランエチル、ピロリジノリルメチル、チアゾリジニルメチル、チアゾリジニルエチル、ヒドロキシル - プロパン - オン - イル、メトキシ - プロパン - オン - イル、ブテニル、ヒドロキシブタニル、N - メトキシ - アセトアミドメチル、テトラヒドロ - 2H - 1, 2 - オキサジン - オン - イル - メチル、N - (メチルスルフィニルエトキシ) - アミノメチル、N - (メチルスルフィニルプロピル) - アミノメチル、メチルスルホニルエトキシメチル、イミダゾリジン - オン - イル - エチル、ジヒドロキシ - ブタニル及びイソキサゾリジン - オン - イル - メチルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_5 は水素原子である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_5 はメチルである。

【0215】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 R_5 は水素原子である。

エーションでは、 R_6 は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 R_6 は水素である。

【0216】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_7 は水素である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他の態様では、 R_7 は置換又は非置換の (C_{1-3}) アルキルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_7 はハロである。

【0217】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_8 は水素である。

【0218】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、 R_9 は水素である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、 R_9 は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{1-5}) アルキル及びハロ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0219】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_{10} は置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルである。

【0220】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、 R_{11} は水素である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 R_{11} は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{1-5}) アルキル及びハロ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0221】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される。

【0222】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、

R_{12} は、 R_{13} O - L - であり、

L は、存在しないか、L が結合する原子との間の 1、2、3、4、5 又は 6 原子分離を与えるリンカー (分離を与えるリンカーの原子は、炭素、酸素、窒素及び硫黄からなる群から選択される) であり；及び

R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_{13} 及び R_{11} が共に置換又は非置換の環を形成する。

10

20

30

40

50

【0223】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なる態様では、 R_{12} は、それぞれ置換又は非置換の、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びオキサゾリルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、 R_{12} は、 R_9 と共に環を形成しない。

【0224】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、 R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、アルコキシ、(C_{1-10})アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10})アルキル及びヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキルからなる群から選択される。

10

【0225】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、 L は置換又は非置換の(C_{1-10})アルキレンである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、 L は置換又は非置換の(C_{1-3})アルキレンである。

【0226】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、

20

L は、 $-(CR_{16}R_{17})_m-$;

m は、0、1、2、3、4、5及び6からなる群から選択され;及び

各 R_{16} 及び R_{17} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{9-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{8-12})ビシクロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、(C_{4-12})アリール、ヘテロ(C_{1-10})アリール、(C_{9-12})ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から独立して選択されるか、あるいは R_{16} 及び R_{17} のうちのいずれか二個が共に置換又は非置換の環を形成する。

30

【0227】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、それぞれ置換又は非置換の、 R_{14} は、ヒドロキシル、(C_{3-12})シクロアルキル及びヘテロ(C_{3-12})シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0228】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、

R_{14} は、 $-NR_{19}R_{20}$;及び

R_{19} 及び R_{20} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-5})アルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、

50

- 5) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択されるか、あるいは、R₁₉ 及び R₂₀ が共に置換又は非置換の環を形成する。一つの特定のバリエーションでは、R₁₉ 及び / 又は R₂₀ は、それぞれ独立して水素である。

【0229】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、R₁₅ は、水素及び置換又は非置換の (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択される。

10

【0230】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、m は 0 である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他の態様では、m は 1 である。

【0231】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、各 R₁₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、(C₁₋₅) アルキル及びヒドロキシ (C₁₋₅) アルキルからなる群から独立して選択される。

20

【0232】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、各 R₁₇ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、(C₁₋₅) アルキル及びヒドロキシ (C₁₋₅) アルキルからなる群から独立して選択される。

【0233】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、n は 1 である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他の態様では、n は 2 である。

30

【0234】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、各 R₁₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、カルボニル、(C₁₋₅) アルキル及び (C₃₋₁₂) シクロアルキルからなる群から独立して選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上他のバリエーションでは、R_{18a} は、水素、ハロ及び置換又は非置換の (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更なるバリエーションでは、R_{18a} は、フルオロ、クロロ及びメチルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのなお更なるバリエーションでは、R_{18c} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、(C₁₋₃) アルキル及びヒドロキシ (C₁₋₃) アルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスのその上更なるバリエーションでは、R_{18c} は、ヨード及びプロモからなる群から選択される。

40

【0235】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの他のバリエーションでは、LG₁ はフェノキシである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれに記載の化合物及びプロセスの更に他のバリエーションでは、LG₂ はハロである。

【0236】

本発明記載の化合物の具体例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限られな

50

い：

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) プロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸；

(R) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (4 - ヒドロキシイソキサゾリジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド；

1 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

1 - (4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン；

(S) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロ

10

20

30

40

50

キシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン;

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン;

(R) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン;

1 - (4 - ((2 R , 3 S , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [4 - (3 - (R) - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

メタンスルホン酸 1 - [5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル] - アゼチジン - 3 - イルエステル;

1 - { 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル } - エタノン;

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - アゼチジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - エタノン;

1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン;

エチル 5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート;

5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 -

10

20

30

40

50

(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - プロピオニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - フルオロアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 , 2 - ジフルオロアセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N 2 , 1 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;

5 - (シクロプロパンカルボニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - (5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノン ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - ヒドロキシアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) アセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシアセチルアミノ) アセチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

2 - アセチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - N 2 , 1 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 , 4 - ジカルボキサミド ;

10

20

30

40

50

5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 2 - (2 - ヒドロキシアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 2 - (4 - ヨード - 2 - メチルフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (4 - プロモ - 2 - クロロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - N - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - N - (シクロプロピルメトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン ;

1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - N - (オキサゾール - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ; 及び

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド。

【 0 2 3 7 】

また、本発明記載の化合物の具体例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限られない :

5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(S) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

5 - アセチル - N - (1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ;

(R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド ; 及び

(S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロボキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド。

【 0 2 3 8 】

本発明化合物は、その、薬学的に許容される塩、生物学的に加水分解可能なエステル、生物学的に加水分解可能なアミド、生物学的に加水分解可能なカルバメート、溶媒和物、水和物又はプロドラッグの形態であってもよいことに留意する。例えば、該化合物は、インビボで水素等の異なる置換基に変換可能な置換基を任意で含む。

【 0 2 3 9 】

更に、この化合物は立体異性体の混合物で存在してもよく、あるいは、この化合物は単一の立体異性体として存在してもよいことに留意する。

【 0 2 4 0 】

その局面のもう別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を有効成分として含む、医薬組成物が提供される。一つの具体的なバリエーションでは、該組成物は、経口投与に適した固形製剤である。他の具体的なバリエーションでは、該組成物は、経口投与に適した液体製剤である。その上他の具体的なバリエーションでは、該組成物は、錠剤である。なお他の具体的なバリエーションでは、該組成物は、非経口投与に適した液体製剤である。

【 0 2 4 1 】

また、本発明は、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つに記載の化合物を含む医薬組成物を提供し、該組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経頬、鼻腔内、リボソーム、吸入経由、膺、眼内、局所送達経由（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路によつての投与に適用される、

【 0 2 4 2 】

そのまた別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物及び説明書を含むキットが提供され、この説明書は、組成物が投与される疾患状態の表示、組成物の保存情報、投薬情報及び組成物の投与方法に関する指示からなる群から選択される一つ又はそれ以上の情報形態を含む。一つの具体的なバリエーションでは、このキットは複数回の投与形態で該化合物を含む。

【 0 2 4 3 】

そのなお別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物、並びに包装材料を含む製品が提供される。一態様として、包装材料は、該化合物を収容する容器を含む。一つの具体的なバリエーションとして、本容器は、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、及び / 又は化合物の投与方法に関する指示からなる群の一又はそれ以上の要素を示すラベルを含む。別のバリエーションとして、製品は、複数回の投与形態でその化合物を含む。

【 0 2 4 4 】

その更なるバリエーションでは、対象に対して、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を投与することを含む治療方法が提供される。

【 0 2 4 5 】

その別の局面では、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) を、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物と接触させることを含む、M E K を阻害する方法が提供される。

【 0 2 4 6 】

そのまた別の局面では、インビボでマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M E K) を阻害するために、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を対象内に存在させることを含む、M E K を阻害する方法が提供される。

【 0 2 4 7 】

その更なる局面では、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与

10

20

30

40

50

することを含む、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) を阻害する方法が提供される。該第二の化合物はインビボでMEKを阻害し、該第二の化合物は上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物である。

【0248】

その別の局面では、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) が活性を有する疾患状態を治療する方法が提供され、該活性が該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する。該方法は上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在させることを含む。

【0249】

そのまた別の局面では、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) が活性を有する疾患状態を治療する方法が提供され、該活性が該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する。該方法は上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を対象に投与することを含み、該化合物は該疾患状態に対する治療有効量で対象内に存在する。

10

【0250】

その更なる局面では、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) が活性を有する疾患状態を治療する方法が提供され、該活性が該疾患状態の病理及び / 又は症候に寄与する。該方法は、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボでMEKを阻害することを含む。本発明の化合物は、第一又は第二の化合物であってもよいことに留意する。

【0251】

20

それぞれの上記方法の一つのバリエーションでは、該疾患状態は、癌性過剰増殖異常 (例、脳癌、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓 (renal) 癌、腎臓 (kidney) 癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、扁平上皮癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌又は甲状腺癌) ;

非癌性過剰増殖異常 (例、良性皮膚過形成 (例、乾癬)、再狭窄及び良性前立腺肥大症 (BPH)) ;

膵炎 ;

腎疾患 ;

疼痛 ;

未分化胚芽細胞の移植の予防 ;

30

脈管形成又は血管形成に関する疾患の治療 (例、腫瘍血管形成、急性及び慢性炎症性疾患 (例、関節性リウマチ)、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、皮膚疾患 (例、乾癬、湿疹及び強皮症)、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫及び卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌及び扁平上皮癌) ;

喘息 ;

好中球走化性 (例、心筋梗塞及び脳梗塞における再かん流傷害並びに炎症性関節炎) ;

敗血性ショック ;

免疫抑制が有効であろうT-細胞が介在する疾患 (例、臓器移植拒絶反応、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症及び関節性リウマチの予防) ;

40

アテローム性動脈硬化 ;

成長因子カクテルに対するケラチノサイト反応の阻害 ;

及び他の疾患からなる群から選択される。

【0252】

それぞれの上記方法の他のバリエーションでは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) はMEK 1である。それぞれの上記方法の更に他のバリエーションでは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK) はMEK 2である。

【0253】

その局面のもう一つの局面では、細胞外調節キナーゼ (ERK) に上記実施態様及びバリエーションのいずれかの化合物を接触させることを含む、ERKを阻害する方法が提供

50

される。

【0254】

その局面の更に他の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれかの化合物を、インビボで細胞外調節キナーゼ（ERK）を阻害するために、対象内に存在させることを含む、ERKを阻害する方法が提供される。

【0255】

その局面の更に他の局面では、細胞外調節キナーゼ（ERK）を阻害する方法が提供される。該方法は、第一の化合物を対象に投与し、該第一の化合物がインビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物がインビボでERKを阻害し、該第二の化合物が上記実施態様及びバリエーションのいずれかに記載の化合物であることを含む。

10

【0256】

上記方法の一つのバリエーションでは、細胞外調節キナーゼ（ERK）がERK1である。上記方法の他のバリエーションでは、細胞外調節キナーゼ（ERK）がERK2である。

【0257】

その局面のもう一つの局面では、B-Raf遺伝子の変異が疾患の状態の病理及び／又は症候に寄与する疾患状態（例、黒色腫、肺癌、結腸癌及び他の腫瘍タイプ）を治療する方法が提供される。

【0258】

その局面の更に他の局面では、本発明は、医薬としての上記実施態様及びバリエーションのいずれかの化合物の使用に関する。

20

【0259】

その局面の更に他の局面では、本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK）を阻害するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれかに記載の化合物の使用に関する。

【0260】

その局面の更なる局面では、本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK）が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び／又は症候に寄与するような疾患状態を治療するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれかに記載の化合物の使用に関する。

30

【0261】

その局面のなお更なる局面では、本発明は、過剰増殖異常；膵炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞移植関連疾患；脈管形成又は血管形成関連疾患；喘息；好中球走化性；及び敗血性ショックを治療するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれかに記載の化合物の使用に関する。

【0262】

MEK阻害剤の塩、水和物及びプロドラッグ

本発明の化合物は、塩、水和物、及びインビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの形態で存在してもよく、これらの形態で任意に投与されてもよいことが認識されるべきである。例えば、本発明の化合物を当該分野で良く知られた方法に従って、様々な有機及び無機の酸及び塩基から誘導される薬学的に許容される塩の形態に変換すること、並びにそれらを該形態で用いることは本発明の範囲内である。

40

【0263】

本発明の化合物が遊離塩基の形態を有する場合、該遊離塩基の形態の化合物を薬学的に許容される無機又は有機の酸と反応させることによって薬学的に許容される酸付加塩（例、ハイドロハライド（例、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩）；他の鉱酸及びそれらの対応する塩（例、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）；並びにアルキル及びモノアリアルスルホン酸塩（例、エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩及びベンゼンスルホン酸塩）；並びに他の有機酸及びそれらの対応する塩（例、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、及びアスコルビン酸塩））とし

50

て調製することができる。更に本発明の酸付加塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アルジネート (a r g i n a t e)、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、フマル酸塩、ガラクトアル酸塩 (g a l a c t e r a t e) (粘液酸由来)、ガラクトuron酸塩 (g a l a c t u r o n a t e)、グルコヘプタン酸塩 (g l u c o h e p t a o a t e)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミコハク酸塩 (h e m i s u c c i n a t e)、ヘミ硫酸塩 (h e m i s u l f a t e)、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、10 乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩及びフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。遊離塩基の形態は、典型的には、それらの各塩の形態とは極性溶媒中における溶解度等の物理学的性質において幾分異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的において、それらの各遊離塩基の形態と等価であることが認識されるべきである。

【0264】

本発明の化合物が、遊離酸の形態を有する場合、該遊離酸の形態の化合物を薬学的に許容される無機又は有機の塩基と反応させることによって、薬学的に許容される塩基付加塩を調製することができる。このような塩基の例としては、アルカリ金属水酸化物 (例、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウム) ; アルカリ土類金属水酸化物 (例、水酸化バリウム及び水酸化カルシウム) ; アルカリ金属アルコキシド (例、カリウムエタノレート及びナトリウムプロパノレート) ; 及び様々な有機塩基 (例、水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン及びN - メチルグルタミン) が挙げられる。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。更に本発明の塩基塩としては、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン、第一マンガン、カリウム、ナトリウム及び亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級、二級及び三級アミン、天然由来の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及び塩基性イオン交換樹脂 (例、アルギニン、ペタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン (ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン (h y d r a b a m i n e)、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン、N - メチル - D - グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス - (ヒドロキシメチル) - メチルアミン (トロメタミン)) を含むが、これらに限定されない。遊離酸の形態は、典型的には、極性溶媒中での溶解度等の物理学的性質においてそれらの各塩の形態と幾分異なるが、他の点においては、これらの塩は、本発明の目的において、それらの各遊離酸の形態と等価であることが認識されるべきである。

【0265】

塩基性の含窒素基を含む本発明の化合物は、
(C₁ - 4) アルキルハライド (例、メチル、エチル、イソプロピル及びtert - ブチルのクロライド、プロマイド並びにヨージド) ;
ジ (C₁ - 4) アルキル硫酸塩 (例、ジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩及びジアミル硫酸塩) ;
(C₁₀ - 18) アルキルハライド (例、デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルのクロライド、プロマイド並びにヨージド) ; 及び

アリール (C_{1-4}) アルキルハライド (例、ベンジルクロライド及びフェネチルブロマイド)

のような試薬を用いて四級化されてもよい。このような塩により、水溶性及び油溶性双方の本発明の化合物の調製が可能となる。

【0266】

本発明に記載の化合物の N - オキシドは、当業者に公知の方法によって調製され得る。例えば、N - オキシドは、酸化されていない形態の該化合物を、適当な不活性有機溶媒 (例、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素) 中で、約 0 にて、酸化剤 (例、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ - クロロパーオキシ安息香酸等) を用いて処理することにより調製され得る。あるいは、該化合物の N - オキシドは、適当な出発原料の N - オキシドから調製され得る。

10

【0267】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基 (これらは後にインビボで異なる置換基に変換される) を修飾することによって調製され得る。多くの例において、該プロドラッグ自体も、本発明の化合物の範囲内に属することも又、留意される。例えば、プロドラッグは、化合物と、カルバミル化剤 (例、1, 1 - アシルオキシアルキルカルボノクロリダート、パラ - ニトロフェニルカーボネート等) 又はアシル化剤とを反応させることによって調製できる。プロドラッグの製造方法のさらなる例は、Saulnier (1994 年)、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、第 4 巻、1985 頁に記載されている。

20

【0268】

本発明の化合物の保護された誘導体もまた製造され得る。保護基の作成及びそれらの除去に適用し得る技術の例は、T. W. Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis、第 3 版、John Wiley & Sons, Inc. 1999 年に見出すことができる。

【0269】

また、本発明の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物 (例、水和物) として都合良く調製又は形成されてもよい。本発明の化合物の水和物は、ジオキシシ、テトラヒドロフラン又はメタノール等の有機溶媒を用いて、水 / 有機溶媒の混合物から再結晶により都合良くに調製されてもよい。

30

【0270】

本明細書中で用いられる「薬学的に許容される塩」とは、その塩の形態で用いられる、本発明に記載のあらゆる化合物を包含することを意図している。特にその塩は、化合物の遊離形態又はその化合物の他の塩の形態と比べて、改良された薬物動態学的特性を該化合物に付与する。また、その薬学的に許容される塩の形態は、以前は有していなかった望ましい薬物動態学的特性を該化合物に初めに付与することができ、そして、該化合物の体内での治療活性に関して、該化合物の薬力学により影響を与えることさえできる。好適に影響され得る薬物動態学的特性の例としては、該化合物が細胞膜を横切って輸送されるやり方が挙げられ、これは結果的に該化合物の吸収、分布、生体内変化及び排出に、直接的により影響を与えることができる。この医薬組成物の投与経路は重要であり、且つ様々な解剖学的、生理学的、及び病理学的因子がバイオアベイラビリティに多大な影響を与え得るが、該化合物の溶解度は、通常該化合物が利用した、その特定の塩の形態の特性に依存する。当業者は、該化合物の水溶液が、治療対象の体内への該化合物の最も速い吸収を提供し、一方で脂質溶液及び懸濁液並びに固体投与剤形が、該化合物のあまり速くない吸収をもたらすことを理解するであろう。

40

【0271】

M E K 阻害剤を含む組成物

広範囲な種類の組成物及び投与方法が、本発明の化合物との組み合わせで利用できる。このような組成物は、本発明の化合物に加え、通常の製薬上の賦形剤及び他の通常の薬学的に不活性な薬剤を含んでもよい。更に、該組成物は、本発明の化合物に加えて活性薬剤

50

を含んでもよい。これらの追加の活性薬剤は、本発明の追加の化合物及び／又は一もしくはそれ以上の他の薬学的に活性な薬剤を含んでもよい。

【0272】

この組成物は、気体、液体、半液体、又は固体の形態であり得、用いられる投与経路に適した方法で処方されてもよい。経口投与のためには、カプセル及び錠剤が典型的に用いられる。非経口投与のためには、ここで記載されるようにして調製された、凍結乾燥粉末の再構成が典型的に用いられる。

【0273】

本発明の化合物を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、経直腸、経頬、鼻腔内、リボソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内で投与又は同時投与されてもよい。本発明の化合物及び／又は組成物は、徐放性の投与形態で投与又は同時投与されてもよい。

10

【0274】

M E K 阻害剤及びそれらを含む組成物は、あらゆる慣用の投与形態で投与又は同時投与されてもよい。本発明の文脈内において、同時投与とは、改善された臨床結果を達成するためにコーディネートされた治療の過程で、二種以上の治療薬（その一つにはM E K 阻害剤を含む）を投与することを意味していることを意図する。また、このような同時投与は、時間的空間的に同一の広がりをも有していてもよく、即ち、重複する期間中に行なわれてもよい。

20

【0275】

非経口、皮内、皮下又は局所適用のために使用される溶液又は懸濁液は、以下の成分を一又はそれ以上含んでもよい：

無菌希釈剤（例、注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒）；

抗菌剤（例、ベンジルアルコール及びメチルパラベン）；

抗酸化剤（例、アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウム）；

キレート剤（例、エチレンジアミン四酢酸（E D T A））；

緩衝剤（例、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩）；

張性調節用の薬剤（例、塩化ナトリウム又はデキストロース）及び該組成物の酸性度又はアルカリ度を調整する薬剤（例、アルカリもしくは酸性化剤又は緩衝剤（例、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸及びクエン酸等の有機酸））。

30

非経口製剤は、アンプル、使い捨ての注射器、又は、ガラス、プラスチックもしくは他の適当な材料製の単回もしくは複数回投与用バイアルに任意に収容することができる。

【0276】

本発明の化合物が不十分な溶解度を示す場合、該化合物を可溶化する方法を用いることができる。このような方法は当業者には公知であり、ジメチルスルホキシド（D M S O）等の共溶媒の使用、T W E E N等の界面活性剤の使用、又は重炭酸ナトリウム水溶液中での溶解等が挙げられるが、これらに限定されない。また、該化合物のプロドラッグ等の、これらの化合物の誘導体も、有効な医薬組成物を処方するのに用いることができる。

40

【0277】

ある組成物に、本発明の化合物を混合又は添加することによって、溶液、懸濁液、エマルジョン等を製造することができる。得られた組成物の形態は、意図する投与様式、及び選択した担体又はベヒクルに対する化合物の溶解度を含む多くの因子に依存するであろう。治療される疾患を改善するのに必要な有効濃度は、経験的に決定され得る。

【0278】

本発明に記載の組成物は、単位投与形態（例、適当量の該化合物、特にその薬学的に許容される塩、好ましくはそのナトリウム塩を含有する、錠剤、カプセル剤、ビル、粉剤、吸入器用の乾燥粉剤、顆粒剤、無菌非経口投与用溶液もしくは懸濁液、及び経口投与用溶液もしくは懸濁液及び油 - 水エマルジョン）で、ヒト及び動物に投与するために、任意に

50

提供される。薬学的に治療上活性な化合物及びその誘導体は、典型的には、単位投与形態又は複数回投与形態で処方され、投与される。本明細書で用いられる単位投与形態とは、ヒト及び動物の対象に適した、かつ当該分野で公知の如く別々に包装された、物理的に別々の単位を意味する。各単位投与量は、要求される医薬担体、ベヒクル又は希釈剤と共に、所望の治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な該化合物を含む。単位投与形態の例としては、アンプル及びシリンジ、別々に包装された錠剤又はカプセルが挙げられる。単位投与形態は、その一部又はその複数個を投与することができる。複数回投与形態は、分離された単位投与形態として投与されるべく単一の容器に収容された、複数の同一の単位投与形態をいう。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤もしくはカプセルのビン、又はポイントビンもしくはガロンビンが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない複数の単位投与量である。

10

【0279】

本発明に記載の一又はそれ以上の化合物に加えて、該組成物は、希釈剤（例、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、又はカルボキシメチルセルロース）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク）；並びに結合剤（例、スターチ、アカシアゼラチンゴム等の天然ゴム、グルコース、糖液、ポリビニルピロリジン、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン）及び当業者に公知の他のそのような結合剤を含み得る。液体の薬学上投与可能な組成物は、例えば、上記で定義した活性化合物及び任意の医薬アジュバントを、担体（例、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、グリコール、エタノール等）中で、溶解、分散又は混合することで調製することができ、溶液又は懸濁液を形成し得る。また、所望の場合、投与されるべき医薬組成物は少量の補助的な物質（例、湿潤剤、乳化剤、又は可溶化剤、pH緩衝剤等（例、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレエート））及び他のこのような薬剤を含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、当該分野において公知であり、あるいは当業者には明らかであろう（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、第15版、1975を参照）。投与されるべき組成物又は処方物は、いずれにしても、インビボでMEK活性を低下させるのに十分な量の本発明の阻害剤を含み、それによって対象の疾患状態を治療するであろう。

20

30

【0280】

投与形態又は組成物は、0.005%～100%（重量/重量）の範囲で一又はそれ以上の本発明の化合物を任意に含んでもよく、残りはは、本明細書において記載されたような追加の物質を含む。経口投与では、薬学的に許容される組成物は、一又はそれ以上の通常利用されるあらゆる賦形剤（例、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク）を、任意に含んでもよい。このような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉剤、吸入用の乾燥粉剤、及び徐放性製剤（例えば、インプラント及びマイクロカプセル化されたデリバリーシステムであるが、これらに限定されない）、並びに生分解性、生体適合性のポリマー（例、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリアンハライド、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びその他）が挙げられる。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。本組成物は、一又はそれ以上のMEK阻害剤を、任意に0.01%～100%（重量/重量）含んでもよく、任意に0.1～95%含んでもよく、任意に1～95%含んでもよい。

40

【0281】

阻害剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、持続放出型製剤又はコーティング剤のように、身体からの迅速な排出に対して化合物を保護する担体を用いて調製されてもよい。該製剤は、所望の組み合わせの特性を得るために、他の活性化合物を、更に含んでもよい。

【0282】

50

経口投与用製剤

経口の医薬投与剤形は、固体、ゲル又は液体であり得る。固体の投与剤形の例としては、錠剤、カプセル、顆粒及びバルク粉末が挙げられるが、これらに限定されない。経口用錠剤のより具体的な例としては、腸溶性コーティング、糖衣、又はフィルムコーティングされ得る、圧縮成型された咀嚼可能なロゼンジ及び錠剤が挙げられる。カプセルの例としては、硬質又は軟質ゼラチンカプセルが挙げられる。顆粒剤及び粉剤は、非発泡性又は発泡性の形態で提供され得る。各々は、当業者に公知の他の成分と組み合わせることができる。

【0283】

幾つかの実施態様において、本発明に記載の化合物は、固体の投与剤形、好ましくはカプセル又は錠剤として提供される。錠剤、ピル、カプセル、トローチ等は、一又はそれ以上の下記の成分又は類似の性質の化合物を任意に含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤；甘味剤；及び香料。

10

【0284】

用いられ得る結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカント・ゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース及びデンプンペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0285】

用いられ得る滑沢剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、石松子、及びステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0286】

用いられ得る希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0287】

用いられ得る流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。

【0288】

用いられ得る崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、スターチグリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、寒天及びカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0289】

用いられ得る着色剤の例としては、承認され保証された水溶性FD及びC染料、その混合物；及びアルミナ白に懸濁させた水不溶性FD及びC染料のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。

【0290】

用いられ得る甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール、及びシクロラミン酸ナトリウム、及びサッカリン等の人工甘味料、及び任意の数の噴霧乾燥した香料が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0291】

用いられ得る香料の例としては、フルーツ等の植物から抽出された天然の香料、及び爽快感をもたらす化合物の人工的なブレンド（例えば、ペパーミントとサリチル酸メチルであるが、これに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0292】

用いられ得る湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

用いられ得る制吐剤コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、

50

アンモニア処理したセラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0294】

用いられ得るフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0295】

経口投与が所望される場合、該化合物の塩は、任意に、胃の酸性環境から該化合物を保護する組成物として提供され得る。例えば、該組成物は、胃で完全な状態を維持し、腸内で活性化化合物を放出することができる、腸溶性コーティングとして製剤化され得る。該組成物は、制酸薬又は他のこのような成分と組み合わせて製剤化することもできる。

10

【0296】

単位投与剤形がカプセルである場合、それは脂肪油等の液体の担体を任意に付加的に含み得る。更に、単位投与剤形は、投与単位の物理的な形態を変更する様々な他の物質、例えば糖及び他の腸溶性の薬剤のコーティングを任意に付加的に含み得る。

【0297】

また、本発明の化合物は、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウェハ、スプリンクル(sprinkle)、チューイングガム等の成分として投与され得る。シロップは、該活性化化合物に加えて、甘味料としてスクロース、幾つかの保存剤、染料及び着色剤並びに香料を任意に含み得る。

20

【0298】

また、本発明の化合物は、所望の作用を損なうことのない他の活性物質と、又は制酸剤、H₂ブロッカー及び利尿剤等の所望の作用を補充する物質と、混合され得る。例えば、ある化合物が、喘息又は高血圧を治療するために用いられる場合、該化合物は、それぞれ他の気管支拡張剤及び降圧剤と共に用いられ得る。

【0299】

本発明の化合物を含む錠剤中に含まれ得る、薬学的に許容される担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性錠剤は、その腸溶性コーティングのために、胃酸の作用に耐え、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣錠は、薬学的に許容される物質の異なる層が適用された、圧縮成型された錠剤であり得る。フィルムコーティング錠は、ポリマー又は他の適したコーティングで被覆された、圧縮成型された錠剤であり得る。多重圧縮錠剤(multiple compressed tablet)は、前述の薬学的に許容される物質を利用して、2以上の圧縮サイクルによって製造された圧縮成型錠剤であり得る。着色剤も、錠剤に用いられ得る。香料及び甘味料は、錠剤に用いられ得、また咀嚼可能な錠剤及びロゼンジの製造に特に有用である。

30

【0300】

用いられ得る液体の経口投与剤形の例としては、水性溶液、エマルジョン、懸濁液、非発泡性顆粒剤から再構成された溶液及び/又は懸濁液並びに発泡性顆粒剤から再構成された発泡性製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0301】

用いられ得る水性溶液の例としては、エリキシル剤及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で用いられる場合、エリキシル剤とは、透明で、甘味をつけた水性アルコール製剤を意味する。エリキシル剤に用いられ得る薬学的に許容される担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。用いられ得る溶媒の具体例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが挙げられる。本明細書で用いられる場合、シロップとは、砂糖(例、スクロース)の濃縮された水性溶液を意味する。シロップは、任意に更に保存剤を含み得る。

【0302】

エマルジョンは、二相系を意味し、そこでは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さ

50

な球の形態で分散されている。エマルジョンは、任意に、水中油型又は油中水型のエマルジョンであり得る。エマルジョンに用いられ得る薬学的に許容される担体の例としては、非水性の液体、乳化剤、及び保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0303】

液体の経口投与剤形に再構成される非発泡性の顆粒剤に用いられ得る薬学的に許容される物質の例としては、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が挙げられる。

【0304】

液体の経口投与剤形に再構成される発泡性の顆粒剤において用いられ得る薬学的に許容される物質の例としては、有機酸及び二酸化炭素源が挙げられる。

【0305】

着色剤及び香料は、上記の全ての投与剤形において任意に用いられ得る。

【0306】

用いられ得る保存剤の具体例としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウム及びアルコールが挙げられる。

【0307】

エマルジョンに用いられ得る非水性の液体の具体例としては、鉱油及び綿実油が挙げられる。

【0308】

用いられ得る乳化剤の具体例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート等の界面活性剤が挙げられる。

【0309】

用いられ得る懸濁剤の具体例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味料としては、スクロース、シロップ、グリセリン、並びにシクラミン酸ナトリウム及びサッカリン等の人工甘味料が挙げられる。

【0310】

用いられ得る湿潤剤の具体例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0311】

用いられ得る有機酸の具体例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0312】

発泡性組成物において用いられ得る二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認され保証された水溶性FD及びC染料、並びにその混合物が挙げられる。

【0313】

用いられ得る香料の具体例としては、フルーツ等の植物から抽出された天然香料、及び爽快な味感をもたらす化合物の人工的なブレンドが挙げられる。

【0314】

固体の投与剤形について、例えば、プロピレンカーボネート、植物油又はトリグリセリド中の、溶液又は懸濁液は、好ましくは、ゼラチンカプセル中にカプセル化される。このような溶液、並びにその調製及びそのカプセル化は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；及び同第4,410,545号に開示されている。液体の投与剤形について、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために容易に秤量するのに十分な量の薬学的に許容される液体担体、例えば、水で希釈してもよい。

【0315】

あるいは、液体又は半固体の経口製剤は、該活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例、プロピレンカーボネート）及び他のこのような担体中に溶解又は分散させ、これらの溶液又は懸濁液を、硬質又は軟質

10

20

30

40

50

のゼラチンカプセルの殻内に封入することにより、調製され得る。他の有用な製剤としては、米国特許第 R e 2 8 , 8 1 9 号及び同第 4 , 3 5 8 , 6 0 3 号に掲載されているものが挙げられる。

【 0 3 1 6 】

注射剤、溶液及びエマルジョン

また、本発明は、一般的には、皮下、筋肉内又は静脈内注射により特徴付けられる非経口投与によって、本発明の化合物を投与するべく設計された組成物をに関する。注射剤は、任意の通常の形態、例えば液体溶液もしくは懸濁液、注射前に液体中に溶解もしくは懸濁するのに適した固体の形態、又はエマルジョンとして調製され得る。

【 0 3 1 7 】

本発明の注射剤と併せて用いられ得る賦形剤の例としては、水、食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。また、注射可能な組成物は、少量の非毒性の補助的な物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解性促進剤及び他の薬剤、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート及びシクロデキストリンを任意に含み得る。本明細書では、一定レベルの用量が維持されるような徐放性又は持続放出性システムの導入（例、米国特許第 3 , 7 1 0 , 7 9 5 号参照）もまた意図されている。このような非経口用組成物中に含まれる活性化化合物の割合は、その固有の性質、ならびに該化合物の活性及び対象の要求に大きく依存している。

【 0 3 1 8 】

これらの製剤の非経口投与には、静脈内、皮下及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与のための調製物としては、そのまま注射できる無菌溶液、滅菌し乾燥した可溶性製品（例えば、本明細書中に記載した、使用直前に溶媒と組み合わせられるよう準備された凍結乾燥粉末、皮下錠剤を含む）、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前にベヒクルと組み合わせられるよう準備された滅菌し乾燥した不溶性製品及び滅菌したエマルジョンが挙げられる。該溶液は、水性又は非水性のいずれであってもよい。

【 0 3 1 9 】

静脈内投与する場合、適した担体の例としては、生理的食塩水又はリン酸塩緩衝食塩水（PBS）、並びに増粘剤及び可溶化剤（例、グルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール）を含む溶液、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 2 0 】

非経口用の製剤に任意に用いられ得る薬学的に許容される担体の例としては、水性ベヒクル、非水性ベヒクル、抗菌剤、等張化剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤並びに他の薬学的に許容される物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 3 2 1 】

任意に用いられ得る水性ベヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張化デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース及び乳酸化リンゲル注射液が挙げられる。

【 0 3 2 2 】

任意に用いられ得る非水溶性の非経口ベヒクルの例としては、植物由来の固定油、綿実油、コーン油、ごま油及びピーナッツ油が挙げられる。

【 0 3 2 3 】

該調製物が複数回投与用の容器に収容され、それゆえに保存し多数回の一定分量が取り出されるように設計されている場合は特に、静菌性又は静真菌性の濃度の抗菌剤を、非経口用調製物に加えることができる。用いられ得る抗菌剤の例としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル p - ヒドロキシ安息香酸エステル及びプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、並びに塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 3 2 4 】

用いられ得る等張化剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。用いられ得る緩衝液の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。用いられ得る酸化防止剤の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。用いられ得る局所麻酔剤の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。用いられ得る懸濁剤及び分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。用いられ得る乳化剤の例としては、ポリソルベート 80 (トウイーン 80) が挙げられる。金属イオンの封鎖剤又はキレート剤には、E D T A が挙げられる。

【 0 3 2 5 】

また、医薬担体は、水混和性ベヒクルのためのエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコール、並びに pH 調節のための水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は酪酸を任意に含むことができる。

【 0 3 2 6 】

非経口用製剤中の阻害剤の濃度は、所望の薬理学的効果をもたらすのに十分な薬学的に有効な量が注射により投与されるように調節され得る。阻害剤の正確な濃度及び / 又は使用すべき用量は、当該分野において知られているように、最終的には、患者又は動物の年齢、体重、及び状態に依存するであろう。

【 0 3 2 7 】

単位用量の非経口用調製物は、アンプル、バイアル又は針付きシリンジ中に収容され得る。全ての非経口投与用の調製物は、当該分野において公知且つ日常的に行われているように、無菌であるべきである。

【 0 3 2 8 】

注射剤は、局所及び全身投与用に設計され得る。典型的には、治療上の有効用量は、治療される組織に対し、少なくとも約 0 . 1 % w / w から約 90 % w / w 又はそれより多く、好ましくは、1 % w / w を超える濃度の M E K 阻害剤を含むように処方される。阻害剤は、一度に投与されてもよいし、又は複数のより少量の用量に分割され、時間間隔をもって投与され得る。正確な用量及び治療の継続時間は、組成物が非経口的に投与される部位、担体及び他の変数の関数であり、これは、公知の試験プロトコルを用いて経験的に、あるいはインビボ若しくはインビトロにおける試験データを外挿することにより、決定されることが理解される。濃度及び投薬量は、治療した個体の年齢によっても又変化し得ることに留意すべきである。更に、任意の特定の対象にとって、具体的な投薬計画は、個々の必要性及び該製剤を投与し、又はその投与を管理する人の専門的判断に従って、時間の経過に伴って調節される必要があり得ることが理解されるべきである。従って、本明細書に記載する濃度範囲は、例示的なものとして意図されるものであり、特許請求された製剤の範囲又はその実行を制限することを意図するものではない。

【 0 3 2 9 】

M E K 阻害剤は、微細化された状態でもしくは他の適した形態で任意に懸濁化され得、又は、より可溶性で活性な生成物を生成するためもしくはプロドラッグを生成するために誘導体化され得る。得られた混合物の形態は、意図する投与モード及び選択された担体又はベヒクル中の化合物の溶解度を含む、数多くの要因に依存する。有効濃度とは、疾患状態の症候を改善するのに十分な量であり、経験的に決定することができる。

【 0 3 3 0 】

凍結乾燥粉末

本発明の化合物は、凍結乾燥粉末として調製することもでき、これは、投与するために、溶液、エマルジョン及び他の混合物として再構成され得る。また、凍結乾燥粉末は、固体又はゲルとして製剤化され得る。

【 0 3 3 1 】

無菌凍結乾燥粉末は、デキストロース又は他の適した賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝溶液中に化合物を溶解することで調製され得る。当業者には公知の標準的な条件下での

10

20

30

40

50

、溶液のその後の滅菌濾過及びこれに続く凍結乾燥は、所望の製剤を提供する。簡単に言えば、この凍結乾燥粉末は、任意に、約 1 ~ 20 %、好ましくは約 5 ~ 15 % で、典型的にはおおよそ中性 pH にて、適当な緩衝剤（例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム、あるいは当業者には公知の他のこの種の緩衝剤）中に、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適当な薬剤を溶解させることで調製され得る。次いで、MEK 阻害剤が、好ましくは室温以上、より好ましくは約 30 ~ 35 にて、得られた混合物に添加され、そしてそれが溶解されるまで攪拌される。得られた混合物は、所望の濃度になるまで更に緩衝剤を加えて希釈される。得られた混合物は、滅菌濾過又は処理されて、微粒子を除去され且つ無菌性を保証され、そして凍結乾燥用のバイアルに配分される。各バイアルは、阻害剤を単回投与量又は複数回投与量で含み得る。

10

【0332】

局所投与

また、本発明の化合物は、局所用混合物として投与され得る。局所用混合物は、局所的及び全身的投与に用いられ得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョン等であり得、クリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡、エアロゾル、灌注剤、スプレー、坐剤、包帯、皮膚パッチ又は局所投与に適した任意の他の製剤として製剤化される。

【0333】

MEK 阻害剤は、例えば吸入による局所適用のためのエアロゾルとして製剤化され得る（米国特許第 4,044,126 号、同第 4,414,209 号及び同第 4,364,923 号参照；これらは、炎症性の疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載している）。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独又はラクトース等の不活性担体との組み合わせで、ネブライザー用のエアロゾル又は溶液の形態、あるいは通気法用の微細な粉末の形態であり得る。このような場合において、該製剤の粒子は、典型的には、50 ミクロン未満の、好ましくは 10 ミクロン未満の直径を有するであろう。

20

【0334】

また、該阻害剤は、局所的 (local) 又は局所的 (topical) 適用 [例、皮膚及び粘膜への局所適用 (例、眼に適用するために、眼の中に、ゲル、クリーム及びローション等の形態で適用)]、あるいは嚢内又は脊髄内適用のために、製剤化することも可能である。局所投与は、経皮送達及び目又は粘膜への投与、又は吸入療法もまた、意図している。MEK 阻害剤単独又は他の薬学的に許容される賦形剤と組み合わせた経鼻用の溶液もまた投与することができる。

30

【0335】

他の投与経路のための製剤

また、治療される疾患の状態によって、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与等の他の投与経路も用いられ得る。例えば、直腸投与用の薬学上の投与形態とは、全身的な効果のための、直腸坐剤、カプセル及び錠剤である。本明細書で用いられる直腸坐剤とは、体温で溶解又は軟らかくなり、一又はそれ以上の薬理学的に又は治療上活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固形体を意味する。直腸坐剤に利用される薬学的に許容される物質は、基剤又はベヒクル、及び融点を上昇させるための薬剤である。基剤の例としては、ココアバター（テオブロマ油）、グリセリン - ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、並びに脂肪酸のモノ、ジ及びトリグリセリドの適当な混合物が挙げられる。様々な基剤の組み合わせが用いられ得る。坐剤の融点を上昇させる薬剤としては、鯨ろう及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法又は成型法のいずれかによって調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は、約 2 ~ 3 gm である。直腸投与用錠剤及びカプセル剤は、経口投与用製剤と同様の薬学的に許容される物質を用いて、経口投与用製剤と同様の方法により製造することができる。

40

【0336】

50

製剤例

以下は、本発明の化合物と共に任意に用いられ得る経口製剤、静脈内製剤及び錠剤製剤の具体例である。これらの製剤は、用いられる特定の化合物及び該製剤を使用するための指示によって変化し得ることに留意する。

経口製剤

本発明の化合物	10 ~ 100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
香料	
水	全体を100 mLとするのに適当な量

10

静脈内製剤

本発明の化合物	0.1 ~ 10 mg
デキストロース一水和物	等張とするために適当な量
クエン酸一水和物	1.05 mg
水酸化ナトリウム	0.18 mg
注射用水	全体を1.0 mLとするのに適当な量

錠剤製剤

本発明の化合物	1 %
微結晶性セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイド状シリカ	1 %

20

【0337】

MEK阻害剤を含むキット

また、本発明は、MEKに関連する疾患を治療するためのキット及び他の製品に関する。疾患とは、状態の病理及び/又は症候に貢献する活性をMEKが有しているような状態の全てを、包含することを意図していることに留意する。

【0338】

一実施態様では、キットが提供され、これは、少なくとも一つの本発明の阻害剤を含有する組成物を、説明書との組み合わせで含む。説明書は、組成物が投与されるべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び/又は組成物の投与方法に関する指示を示し得る。また、キットは、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物を収容する容器を含み得る。また、キットは、組成物を投与するための、シリンジ等の付加的な構成要素も、任意に含み得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与の形態で含み得る。

30

【0339】

別の実施態様では、製品が提供され、これは少なくとも一つの本発明の阻害剤を含有する組成物を、包装材料と組み合わせで含むものである。包装材料は、組成物を収容する容器を含み得る。容器は、組成物が投与されるべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び/又は組成物を投与する方法に関する指示を示したラベルを任意に含み得る。キットは、組成物の投与のためのシリンジ等の、付加的な構成要素も又、任意に含み得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与の形態で含み得る。

40

【0340】

本発明によるキット及び製品において用いられる包装材料は、複数の分割された容器、例えば分割されたボトル又は分割されたホイルパケット (foil packet) を形成し得ることに留意する。該容器は、当該分野において知られている任意の従来の型又は形状であり得、また薬学的に許容される材料で作られており、例えば、紙箱又は段ボール箱、ガラス又はプラスチックのボトル又はジャー、再封止可能なバッグ (例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰め替え」を保持する)、又はプリスターバック (治療計画に従って該バックから押し出すための個々の用量を有する) であり得る。採用される容器は、それに関わる正確な投与形態に依存し、例えば、従来の段ボール箱は、一般的には、液体懸濁液を保持するのには用いられない。2以上の容器を単一の包装内で一緒に使用して

50

、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱の中に収納することができる。典型的には、該キットは、別個の成分を投与するための指示を含む。このキットの形態は、別個の成分が、好ましくは異なった投与形態（例、経口、局所、経皮、及び非経口）で投与され、また異なった投与間隔で投与される場合、又は該組み合わせの個々の成分の容量設定を処方した医師が望む場合、特に有利である。

【0341】

本発明のキットの一つの具体例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装産業ではよく知られており、且つ医薬上の単位投与形態（錠剤、カプセル等）の包装に広く用いられている。プリスターパックは一般的に、好ましくは透明なプラスチックの材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートから成る。この包装プロセス中、プラスチックホイル内にくぼみが形成される。これらのくぼみは、包装すべき個々の錠剤又はカプセルの大きさ及び形状を有するか、又は複数の包装すべき錠剤及び／又はカプセルを収容する大きさ及び形状を有し得る。次に、錠剤又はカプセル剤がそれに応じて窪みに配置され、そして比較的硬い材料のシートが、該プラスチックホイルに対して、該ホイルの該くぼみが形成された方向とは反対の面にて封止される。結果として、錠剤又はカプセルは、所望により、プラスチックホイルとシートの間のくぼみの中に個々に封止されるか、又は集合的に封止される。好ましくは、シートの強度は、手でくぼみに圧力を加え、それによってそのくぼみの位置で該シートに開口が形成されることによって、錠剤又はカプセルをプリスターパックから取り出すことができるようなものである。次いで、錠剤又はカプセルは、上記開口を介して取り出すことができる。

【0342】

キットの別の具体的な実施態様は、意図される使用の順序に従って、一度に一つ、毎日の用量を分配するように設計されたディスペンサーである。好ましくは、該ディスペンサーは、計画の順守を更に容易にするために、メモリー補助具を備えている。このようなメモリー補助具の例は、分配された毎日の用量の数を示す機械的計数器である。このようなメモリー補助具の別の例は、例えば毎日の用量を取り出した最新の日付を読み取り及び／又は次の用量を取り出す時期を思い起こさせる、液晶読み取り装置又は可聴式の注意喚起信号と組み合わせた、電池駆動式のマイクロチップメモリーである。

【0343】

用量、宿主及び安全性

本発明の化合物は安定であり、安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、様々な対象（例、ヒト、非ヒト哺乳動物及び非哺乳動物）用のMEK阻害剤として有用である。最適な投与量は、例えば、対象の種類、対象の体重、投与経路、及び使用される特定の化合物の具体的な特性等の条件に応じて変化し得る。一般に、成人（体重約60kg）への経口投与のための1日量は、約1から1000mg、約3から300mg、又は約10から200mgである。1日量は、1日につき単回の投与又は複数回（例、2又は3回）に分けて与えられることが理解されるであろう。

【0344】

併用療法

多岐に渡る治療剤が、本発明に記載のMEK阻害剤とともに、治療の相加又は相乗効果を有し得る。そのような治療剤は、望ましくない良性状態又は腫瘍の成長をもたらす不適切な細胞増殖等の、望ましくない細胞増殖を阻害するためのMEK阻害剤と、相加的又は相乗的に組み合わせてもよい。

【0345】

一実施態様では、抗増殖剤と組み合わせ、本発明記載の化合物とともに細胞を治療することを含む、細胞増殖疾患状態を治療する方法が提供される。それにより、細胞が抗増殖剤で治療される前に、同時に及び／又は後に、細胞が本発明記載の化合物で治療される（本明細書中、併用療法と表記する）。他方の薬剤の前の一方の薬剤の治療は、該薬剤と一緒に投与される場合であっても、本明細書中、連続治療と表記されることに留意する。

併用療法は、薬剤が互いに前後で投与される場合（連続療法）、並びに薬剤が同時に投与される場合も包含することが意図されていることに留意する。

【0346】

M E K 阻害剤と組み合わせて用いてもよい治療剤の例としては、抗癌剤、アルキル化試薬、抗生物質薬剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来の薬剤及び生物学的薬剤が挙げられるが、これらに限られない。

【0347】

アルキル化試薬は、水素イオンをアルキル基に置換する能力を有する、多機能化合物である。アルキル化試薬の例としては、ビス塩素原子エチルアミン（ナイトロジェンマスタード、（例、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロルエタミン、メルファラン、ウラシルマスタード））、アジリジン（例、チオテパ）、アルキルアルコン（alkone）スルホネート（例、ブスルファン）、ニトロソウレア（例、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的なアルキル化試薬（アルトレタミン、ダカルバジン及びプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラスチン（carboplastin）及びシスプラチン）が挙げられるが、これらに限られない。これらの化合物は、ホスフェート、アミノ、ヒドロキシル、スルフィヒドリル（sulphydryl）、カルボキシル及びイミダゾール基と反応する。生理的条件下、これらの薬剤は、イオン化され、感受性のある核酸及びタンパク質に結合する正電荷イオンを生成し、細胞周期の停止及び／又は細胞死を引き起こす。M E K 阻害剤及びアルキル化試薬を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

10

20

【0348】

抗生物質薬剤は、天然物の改変としての抗生物質と同様の方法で製造される一群の薬剤である。抗生物質薬剤の例としては、アントラサイクリン（例、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びアントラセンジオン）、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、これらに限られない。これらの抗生物質薬剤は、異なる細胞成分を標的とすることによって、細胞の増殖を妨げる。例えば、アントラサイクリンは、一般的に、転写活性DNAの領域で、DNAトポイソメラーゼIIの作用を妨げると考えられており、それがDNAらせん構造の切断を引き起こす。ブレオマイシンは、一般的に鉄をキレートすると考えられており、それが活性化複合体を形成し、次いでDNAの塩基と結合して、らせん構造の切断及び細胞死を引き起こす。M E K 阻害剤及び抗生物質薬剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

30

【0349】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能及び増殖に不可欠な代謝の過程を妨げる一群の薬剤である。活発に増殖している癌細胞は、大量の核酸、タンパク質、脂質及び他の不可欠な細胞構成物質の持続的な合成を必要とする。多くの代謝拮抗物質は、プリン又はピリミジンヌクレオシドの合成を阻害するか、あるいは、DNA複製酵素を阻害する。また、一部の代謝拮抗物質は、リボヌクレオシド及びRNAの合成、並びに／又は、アミノ酸代謝及びタンパク質合成も同様に妨げる。不可欠な細胞構成物質の合成を妨げることによって、代謝拮抗物質は、癌細胞の成長を遅らせるか、あるいは停止させ得る。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン（6-TG）、メルカプトプリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、フルダラビンホスフェート、クラドリビン（2-CD A）、アスパラギナーゼ及びゲムシタピンが挙げられるが、これらに限られない。M E K 阻害剤及び抗生物質薬剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

40

【0350】

ホルモン剤は、それらのターゲット器官の成長及び発達を調節する一群の薬剤である。

50

ほとんどのホルモン剤は、性ステロイド及びそれらの誘導体及びそれらの類縁体（例、エストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステロン）である。これらのホルモン剤は、不可欠な遺伝子の受容体発現及び転写を下方制御するため性ステロイドに対する受容体の拮抗剤として働き得る。そのようなホルモン剤の例は、人工エストロゲン（例、ジエチルスチベストロール（*diethylstilbestrol*））、抗エストロゲン（例、タモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール（*fluoxymesterol*）及びラロキシフェン）、抗アンドロゲン（ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例、アミノグルテチミド、アナストロゾール及びテトラゾール）、ケトコナゾール、ゴセレリンアセテート、リュープロリド、メゲストロールアセテート及びミフェプリストンである。MEK阻害剤及びホルモン剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

10

【0351】

植物由来の薬剤は、植物由来の、又は薬剤の分子構造に基づいて修飾された一群の薬剤である。植物由来の薬剤の例としては、ビンカルカロイド（例、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン（*vinzolidine*）及びビノレルビン）、ポドフィロトキシン（例、エトポシド（VP-16）及びテニポシド（VM-26））、タキサン（例、パクリタキセル及びドセタキセル）が挙げられるが、これらに限られない。これらの植物由来の薬剤は、一般的に抗有糸分裂薬として働き、それはチューブリンに結合し、有糸分裂を阻害する。エトポシドのようなポドフィロトキシンは、トポイソメラーゼIIと相互作用し、DNAらせん構造の切断を引き起こすことにより、DNA合成を妨げると考えられている。MEK阻害剤及び植物由来製剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

20

【0352】

生物学的薬剤は、単独で、あるいは化学療法及び/又は放射線治療と組み合わせて用いられる場合に、癌/腫瘍退縮を引き起こす一群の生体分子である。生物学的薬剤の例としては、サイトカインのような免疫調節タンパク質、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、腫瘍抑制遺伝子及び癌ワクチンが挙げられるが、これらに限られない。MEK阻害剤及び生物学的薬剤を含む併用療法は、癌に対する治療の相乗効果を有し、腫瘍原性シグナルに対する患者の免疫応答を高め、この化学療法剤に関連する可能性のある副作用を減少させ得る。

30

【0353】

サイトカインは、著しい免疫調節性活性を有する。一部のサイトカイン（例、インターロイキン-2（IL-2、アルデスロイキン）及びインターフェロン）は、抗腫瘍活性が証明され、転移性腎臓細胞腫及び転移性悪性黒色腫の患者の治療に承認されている。IL-2は、T-細胞媒介免疫応答の中核をなすT-細胞成長因子である。一部の患者におけるIL-2の選択的な抗腫瘍効果は、自己と非自己を区別する細胞媒介免疫応答の結果であると考えられている。MEK阻害剤と併せて用いられるインターロイキンの例としては、インターロイキン2（IL-2）及びインターロイキン4（IL-4）、インターロイキン12（IL-12）が挙げられるが、これらに限られない。

40

【0354】

インターフェロンには、重複して活性を有する、23を超える関連したサブタイプを有し、全てのIFNサブタイプは本発明の範囲内にある。IFNについては、多くの固形及び血液悪性腫瘍に対する活性が証明されており、特に後者（*later*）に感受性があると考えられている。

【0355】

MEK阻害剤と併せて用いられ得る他のサイトカインとしては、造血及び免疫機能に著しい効果を発揮するサイトカインが挙げられる。そのようなサイトカインとしては、エリスロポエチン、顆粒球-CSF（フィルグラスチム（*filgrastim*））及び顆粒球、マクロファージ-CSF（サルグラモスチム）が挙げられるが、これらに限られない。これらのサイトカインは、化学療法が引き起こす骨髄造血毒性を低下させるために、M

50

E K 阻害剤と併せて用いることができる。

【0356】

また、サイトカイン以外の他の免疫調節薬剤も、細胞増殖異常を阻害するために、MEK 阻害剤と併せて用いることができる。そのような免疫調節薬剤の例としては、カルメット・ゲラン桿菌、レバミソール及びオクトレオチド、天然ホルモンソマトスタチンの効果を模倣するような長時間効果のあるオクタペプチドが挙げられるが、これらに限られない。

【0357】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍により発現された抗原、好ましくは腫瘍特異抗原、に対して誘導される抗体である。例えば、モノクローナル抗体HERCEPTIN（登録商標）（トラスツズマブ（Trastuzumab））は、転移性乳癌等の一部の乳房の腫瘍において過剰発現する、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（HER2）に対して誘導される。HER2タンパク質の過剰発現は、臨床で、疾患を更に進行させたり、予後を更に不良としたりすることに関与している。HERCEPTIN（登録商標）は、腫瘍がHER2タンパク質を過剰に発現している転移性乳癌の患者の治療のための一つの薬剤として用いられる。MEK阻害剤及びHERCEPTIN（登録商標）を含む併用療法は、腫瘍、特に転移性の癌において、治療の相乗効果を有し得る。

【0358】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の他の例は、RITUXAN（登録商標）（リツキシマブ）であり、それはリンパ腫細胞上のCD20に対して誘導され、正常な及び悪性の、CD20⁺のpre B及び成熟B細胞を選択的に激減させる。RITUXAN（登録商標）は、再発性又は難治性の、低悪性度又は濾胞性の、CD20⁺のB細胞性非ホジキンリンパ腫を有する患者の治療のための単一薬剤として用いられる。MEK阻害剤及びRITUXAN（登録商標）を含む併用療法は、リンパ腫だけでなく、悪性腫瘍の他の形態若しくは型においても治療の相乗効果を有し得る。

【0359】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞増殖及び分裂周期を阻害する機能を有する遺伝子であり、これにより新生組織形成の進行を妨げる。腫瘍抑制遺伝子の変異は、細胞に阻害シグナルネットワークの一又はそれ以上の構成成分を無視させ、細胞周期チェックポイントを乗り越えさせ、高い率で制御された細胞増殖 - 癌 - を引き起こす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及びBRCA2が挙げられるが、これらに限られない。

【0360】

DPC-4は、膵臓癌に関与し、細胞分裂を阻害する細胞質経路に関与する。NF-1は、Rasを阻害するタンパク質（細胞質阻害タンパク質）をコードする。NF-1は、神経線維腫及び神経系の褐色細胞腫及び骨髄性白血病に関与する。NF-2は、髄膜腫、神経鞘腫及び神経系の上皮腫に関与する核タンパク質をコードする。RBは、pRBタンパク質（細胞周期の主要な阻害剤である核タンパク質）をコードする。RBは、網膜芽細胞腫、並びに骨癌、膀胱癌、小細胞肺癌及び乳癌に関与する。p53は、p53タンパク質をコードし、それは細胞分裂を調節し、アポトーシスを引き起こし得る。p53の変異及び/又は不活性は、広範囲に渡る癌に見受けられる。WT1は、腎臓のウィルムス腫瘍に関与する。BRCA1は乳癌及び卵巣癌に関与し、BRCA2は乳癌に関与する。腫瘍抑制遺伝子は、その腫瘍抑制機能に影響を与える腫瘍細胞に導入することができる。MEK阻害剤及び腫瘍抑制剤を含む併用療法は、様々な形態の癌に罹患した患者に対して、治療の相乗効果を有し得る。

【0361】

癌ワクチンは、腫瘍に対する身体の特異的な免疫応答を引き起こす一群の薬剤である。研究及び開発及び臨床試験下にあるほとんどの癌ワクチンは、腫瘍関連抗原（TAAs）である。TAAは、腫瘍細胞に存在し、正常な細胞には比較的存在しないか又は減少している構造（即ち、タンパク質、酵素又は炭水化物）である。腫瘍細胞にかなり特有である

10

20

30

40

50

という理由から、T A A は、それらを認識し破壊を引き起こす、免疫系のターゲットを提供する。T A A s の例としては、ガングリオシド (G M 2)、前立腺特異抗原 (P S A)、アルファー - フェトプロテイン (A F P)、癌胎児性抗原 (C E A) (結腸癌及び他の腺癌 (例、乳癌、肺癌、胃癌及び膵臓癌) により生成されるもの)、黒色腫関連抗原 (M A R T - 1、g p 1 0 0、M A G E 1、3 チロシナーゼ)、パピローマウイルス E 6 及び E 7 断片、自己腫瘍細胞及び同種腫瘍細胞の全細胞又は部分 / ライセートが挙げられるが、これらに限られない。

【 0 3 6 2 】

アジュバントは、T A A s に対する免疫応答を増強するために用いることができる。アジュバントの例としては、カルメット・ゲラン桿菌 (B C G)、エンドトキシリポ多糖類、キーホールリンペットヘモシアニン (G K L H)、インターロイキン - 2 (I L - 2)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 及びシトキサン、低用量で投与された場合に、腫瘍誘導性の抑制を減じると考えられる化学療法薬剤が挙げられるが、これらに限られない。

10

【 0 3 6 3 】

M E K 阻害剤と組み合わせて用いられ得る治療剤の更なる例としては、P 1 3 / A k t シグナル阻害剤が挙げられるが、これらに限られない。M E K 阻害剤と組み合わせて用いられ得る P 1 3 / A k t 阻害剤の例としては、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (H E R 2) 阻害剤が挙げられるが、これらに限られない。H E R 2 阻害剤の例としては、H e r c e p t i n (登録商標) (トラスツズマブ (T r a s t r u z u m a b)) 及び T y k e r b (登録商標) (ラパチニブ) が挙げられるが、これらに限られない。T y k e r b (登録商標) は、経口投与され得る小分子であり、E r b B 1 及び E r b B 2 受容体のチロシンキナーゼ構成成分を阻害する。E r b B 1 及び E r b B 2 の刺激は、細胞増殖、並びに腫瘍進行、浸潤及び転移に關与する多数のプロセスと関係がある。これらの受容体の過剰発現は、様々なヒト腫瘍において報告されており、予後不良及び全生存率の低下と関係がある。

20

【 0 3 6 4 】

M E K 阻害剤と組み合わせて用いられ得る治療剤のなお更なる例としては、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤が挙げられるが、これらに限られない。M E K 阻害剤と組み合わせて用いられ得る H D A C 阻害剤の例としては、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (S A H A) が挙げられるが、これらに限られない。

30

【 実施例 】

【 0 3 6 5 】

M E K 阻害剤の調製

本発明の化合物を合成するために様々な方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法が、実施例中に提供される。しかしながら、本発明の化合物は、他者が工夫し得る他の合成経路によっても合成できることに留意する。

【 0 3 6 6 】

本発明の幾つかの化合物は、該化合物に対して特定の立体化学を与える他の原子と結合した原子 (例、キラル中心) を有することが容易に認識されるであろう。本発明の化合物の合成は、異なった立体異性体 (即ち、エナンチオマー及びジアステレオマー) の混合物の生成をもたらし得ることが認識される。具体的な立体化学が特定されていない限り、ある化合物の記載は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図している。

40

【 0 3 6 7 】

異なった立体異性体の混合物を分離する様々な方法が当該分野において知られている。例えば、ある化合物のラセミ混合物は、光学活性分割剤と反応させて、一対のジアステレオ異性体化合物を形成することができる。次いで、このジアステレオマーは分離され、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することができる。解離性の錯体を使用して、エナンチオマー (例、結晶性ジアステレオ異性体塩) を分割してもよい。ジアステレオマーは、典型的には、十分に異なる物理学的性質 (例、融点、沸点、溶解度、反応性等) を有して

50

おり、これらの非類似性を利用することによって容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、典型的には、クロマトグラフィーによって、又は溶解度の差異に基づいた分離/分割技術によって分離することができる。化合物の立体異性体をそれらのラセミ混合物から分割するために用いられ得る技術についてのより詳細な記述は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981年)に見出すことができる。

【0368】

本発明の化合物は、遊離塩基の形態の該化合物と、薬学的に許容される無機又は有機の酸とを反応させることにより、薬学的に許容される酸付加塩として調製することも又、可能である。あるいは、遊離酸の形態の化合物と、薬学的に許容される無機又は有機の塩基とを反応させることにより、該化合物の薬学的に許容される塩基付加塩を調製することができる。該化合物の薬学的に許容される塩の調製に適した無機及び有機の酸並びに塩基は、本出願の定義のセクションに記載されている。あるいは、該化合物の塩の形態は、出発材料あるいは中間体の塩を用いることによって、調製され得る。

10

【0369】

遊離酸又は遊離塩基の形態の化合物は、対応する塩基付加塩又は酸付加塩の形態から調製され得る。例えば、酸付加塩の形態の化合物は、適当な塩基（例、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウム等）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩の形態の化合物は、適当な酸（例、塩酸等）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

20

【0370】

本発明の化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって調製することができる。例えば、N-オキシドは、酸化されていない形態の化合物を、適当な不活性有機溶媒（例、ジクロロメタン等のようなハロゲン化炭化水素）中で、約0 にて、酸化剤（例、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタ-クロロペルオキシ安息香酸等）で処理することによって、調製され得る。あるいは、化合物のN-オキシドは、適当な出発材料のN-オキシドから調製することができる。

【0371】

酸化されていない形態の化合物は、化合物のN-オキシドから、適当な不活性有機溶媒（例、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサン等）中、0~80 にて、還元剤（例、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リン等）を用いて処理することにより、調製され得る。

30

【0372】

該化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法により調製することができる（例、更に詳細には、Saulnierら（1994年）、Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters、第4巻、1985頁を参照）。例えば、適当なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物と、適当なカルバミル化剤（例、1,1-アシルオキシアルキルカルボノクロリデート、パラ-ニトロフェニルカルボネート等）とを反応させることによって、調製することができる。

40

【0373】

該化合物の保護された誘導体は、当業者に公知の方法によって製造することができる。保護基の作成及びそれらの除去に適用可能な技術についての詳細な記述は、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons, Inc. 1999年に見出すことができる。

【0374】

本発明の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例、水和物）として都合良く調製又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン、又はメタノール等の有機溶媒を用いて、水/有機溶媒混合物からの再結晶化によって、都

50

合良く調製できる。

【0375】

また、本発明の化合物は、該化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、このジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製することができる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合したジアステレオマー誘導体を用いることによって行われ得るが、解離性の錯体が好ましい（例、結晶性ジアステレオ異性体塩）。ジアステレオマーは、異なる物理的性質（例、融点、沸点、溶解度、反応性等）を有し、これらの非類似性を利用することによって容易に分離することができる。該ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は、好ましくは、溶解度の差異に基づいた分離/分割技術によって分離することができる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーは、ラセミ化を生じない任意の実際的な手段により、分割剤と共に回収される。化合物の立体異性体のそれらのラセミ混合物からの分割に適用可能な技術についてのより詳細な記述は、Jean Jacques Andre Collet、Samuel H. Wilen、Enantiomers, Racemates and Resolutions、John Wiley & Sons, Inc.（1981年）に見出すことができる。

10

【0376】

本明細書で使用される限り、これらのプロセス、スキーム及び実施例で使用される記号及び約束は、現代の科学文献（例、Journal of the American Chemical Society又はJournal of Biological Chemistry）中で使用されているものと一致する。標準的な一文字又は三文字略語は、一般的にアミノ酸残基を示すために使用され、これらは特に断りのない限り、L配置にあるものと推定される。特に断りのない限り、全ての出発材料は、市販品を入手したものであり、更なる精製なく用いた。特に、以下の略語は、実施例及び本明細書全体を通じて用いられ得る：

20

【0377】

【表 1 - 1】

μL (マイクロリットル)	Ac (アセチル)
atm (気圧)	ATP (アデノシン三リン酸)
BOC (tert-ブチルオキシカルボニル)	BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロライド)
BSA (牛血清アルブミン)	CBZ (ベンジルオキシカルボニル)
CDI (1, 1-カルボニルジイミダゾール)	DCC (ジクロヘキシルカルボジイミド)
DCE (ジクロロエタン)	DCM (ジクロロメタン)
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン)	DME (1, 2-ジメトキシエタン)
DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)	DMPU (N, N'-ジメチルプロピレンウレア)
DMSO (ジメチルスルホキシド)	EDCI (エチルカルボジイミド ハイドロクロライド)
EDTA (エチレンジアミン四酢酸)	Et (エチル)
Et_2O (ジエチルエーテル)	EtOAc (エチルアセテート)
FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル)	g (グラム)
h (時間)	HOAc 又は AcOH (酢酸)
HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)	HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド)
HPLC (高速液体クロマトグラフィー)	Hz (ヘルツ)
i. v. (静脈内)	IBCF (イソブチルクロロホルメート)
i-PrOH (イソプロパノール)	L (リットル)
M (モル)	mCPBA (meta-クロロ過安息香酸)
Me (メチル)	MeOH (メタノール)
mg (ミリグラム)	MHz (メガヘルツ)

10

20

30

【0378】

【表 1 - 2】

m i n (分間)	m L (ミリリットル)
m M (ミリモル)	m m o l (ミリモル)
m o l (モル)	M O P S (モルホリンプロパンスルホン酸)
m p (融点)	N a O A c (酢酸ナトリウム)
O M e (メトキシ)	p s i (平方インチあたりの圧力)
R P (逆相)	R T (室温)
S P A (シンチレーション近接アッセイ)	T B A F (テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウム フルオライド)
T B S (<i>t</i> -ブチルジメチルシリル)	t B u (<i>t e r t</i> -ブチル)
T E A (トリエチルアミン)	T F A (トリフルオロ酢酸)
T F A A (無水トリフルオロ酢酸)	T H F (テトラヒドロフラン)
T I P S (トリスプロピルシリル)	T L C (薄層クロマトグラフィー)
T M S (トリメチルシリル)	T M S E (2-(トリメチルシリル)エチル)
T r (保持時間)	

10

20

【 0 3 7 9 】

エーテル又は $E t_2 O$ に対する全ての言及は、ジエチルエーテルを意味し、ブラインは、 $N a C l$ の飽和水溶液を意味する。特に断りのない限り、全ての温度は、(摂氏温度) で表記される。特に記載のない限り、全ての反応は、 $R T$ にて、不活性雰囲気下で実施される。

【 0 3 8 0 】

$^1 H$ NMR スペクトルは、*Bruker Avance 400* で記録した。化学シフトは、100 万分の 1 (ppm) で表す。結合定数は、ヘルツ (Hz) 単位である。分裂パターンは、見かけ上の多重度を表し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)、br (ブロード) として表す。

30

【 0 3 8 1 】

低解像度マスペクトル (MS) 及び化合物純度のデータは、電子スプレーイオン化 (ESI) 源、UV 検出器 (220 及び 254 nm)、及び蒸発式光散乱検出器 (ELSD) を備えた *Waters ZQ LC/MS* 単一四重極システムで得た。薄層クロマトグラフィーは、0.25 mm *E. Merck* シリカゲルプレート (60 F - 254) 上で行い、UV 光、5% エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン又は *p*-アニスアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ, *Merck*) 上で行なった。

40

【 0 3 8 2 】

これらの化合物を調製するのに用いた出発材料及び試薬は、*Aldrich Chemical Company* (Milwaukee, WI)、*Bachem* (Torrance, CA)、*Sigma* (St. Louis, MO) 等から市販品が入手可能であるか、又は *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*、第 1 ~ 17 巻、*John Wiley and Sons*、New York, NY、1991 年; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*、第 1 ~ 5 巻 and supps., *Elsevi*

50

er Science Publishers、1989年；Organic Reactions、第1～40巻、John Wiley and Sons、New York、NY、1991；March J.：Advanced Organic Chemistry、第4版、John Wiley and Sons、New York、NY；及びLarock：Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、New York、1989年のような標準的な参考文献に記載されている手法に従って、当業者によく知られた方法によって調製され得る。

【0383】

本出願で引用される全ての文献は、全体の開示を参照することにより、本明細書中に援用される。

10

【0384】

本発明の化合物の合成スキーム

本発明の化合物は、以下に示された反応スキームに従って合成することができる。他の反応スキームは、当業者によって容易に考案され得る。また、様々な溶媒、温度、及び他の反応条件が、反応の収率を最適化するために変更され得ることも、理解されるべきである。

【0385】

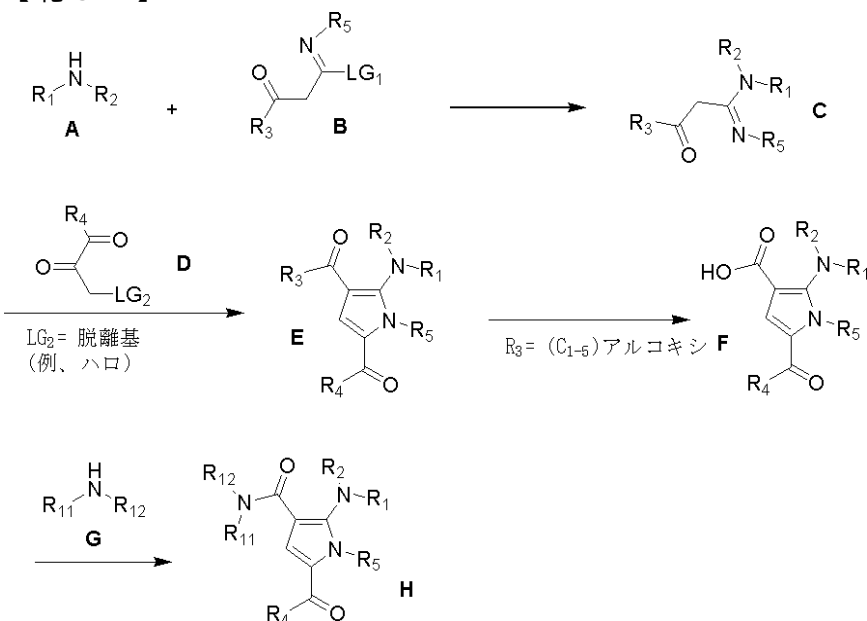
本明細書中以下に記載する反応においては、最終生成物中において望まれる反応性官能基（例、ヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基）を保護し、該反応におけるこれらの官能基の望ましくない関与を避ける必要があり得る。慣用的な保護基が、標準的なプラクティス（例、T. W. Greene及びP. G. M. Wuts「Protective Groups in Organic Chemistry」John Wiley and Sons、1991年を参照）に従って用いられ得る。

20

スキーム1：

【0386】

【化37】



30

40

【0387】

本発明の化合物を製造するための一般的な合成経路を、スキーム1に示す。化合物Aを、様々な溶媒（例、EtOAc）のうちのいずれかの中で、化合物Bと反応させる（Danzonら、J. Heterocyclic Chem.、26巻、1989年、293～299頁参照）。得られた混合物を、還流下で30分間又はそれ以上攪拌してもよく、真空中で濃縮してもよい。化合物Cは、残渣を溶媒（例、エーテル）に溶解し、沈殿物を採取することにより単離される。更に、化合物Cを、任意の、当分野で公知の様々な精

50

製技術（例、カラムクロマトグラフィー）を用いて精製してもよい。

【0388】

続いて、化合物Cを、様々な溶媒（例、THF）のいずれかの中で化合物Dと混合する（Matulennkoら、Bioorg. Med. Chem.、13巻、2005年、3705～3720頁参照）。続いて、得られた混合物を、室温で4時間又はそれ以上攪拌してもよく、次いで、還流下で1時間又はそれ以上加熱してもよい。続いて、溶液を真空中で濃縮し、残渣を溶解する（例、CH₂Cl₂で）。化合物Eは、有機層を酸（例、0.1N HCl）及びブラインで洗浄し、乾燥し（例、MgSO₄）、濃縮することにより単離される。化合物Eを、任意の、当分野で公知の様々な精製技術（例、シリカゲルクロマトグラフィー）を用いて精製してもよい。

10

【0389】

R₃が（C₁₋₅）アルコキシである場合、化合物Eを、様々な溶媒のいずれか（例、MeOH）中で、10時間又はそれ以上、還流下、塩基（例、1N NaOH）と処理することができる。次いで、溶液を冷却してもよく、（例、1N HClを用いて）酸性にし、（例、CHCl₃を用いて）抽出する。次いで、有機層を乾燥し（例、MgSO₄）、真空中で濃縮し、化合物Fを得る。化合物Fを、任意の、当分野で公知の様々な精製技術（例、シリカゲルクロマトグラフィー）を用いて、精製してもよい。

【0390】

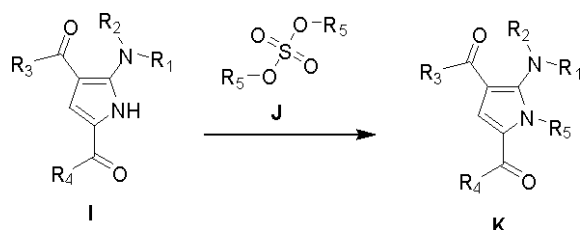
更に、化合物Fを、様々な溶媒のいずれか（例、CH₂Cl₂）中、室温で、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）及びトリエチルアミンの存在下、化合物Gと反応させることができる。次いで、得られた混合物を酸（例、0.1N HCl）及びブラインで洗浄し、乾燥し（例、MgSO₄）、真空中で濃縮し、化合物Hを得る。更に、化合物Hを、当分野で公知の様々な精製技術（例、シリカゲルクロマトグラフィー）のいずれかを用いて精製してもよい。

20

スキーム2：

【0391】

【化38】



30

【0392】

また、本発明の化合物は、スキーム2に示す合成経路を用いて調製することもできる。化合物Iを、-78 から100 までの温度で、塩基（例、NaH、リチウムジイソプロピルアミド（LDA）又はBuLi等）の存在下、化合物Jと反応させる。次いで、得られた混合物を、溶媒（例、EtOAc）で希釈してもよく、酸（例、1N HCl）及びブラインで洗浄し、乾燥し（例、MgSO₄）、真空中で濃縮し、化合物Kを得る。更に、化合物Kを、任意の、当分野で公知の様々な精製技術（例、シリカゲルクロマトグラフィー）を用いて精製してもよい。

40

【0393】

キラル成分は、当業者に公知の任意の様々な技術を用いて、分離及び精製することができる。例えば、キラル成分は、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を用いて、精製することができる。一つの具体的なバリエーションとして、キラル分析SFC/MS解析は、Berger FCM 1100/1200超臨界流体ポンプ及びFCM1200改良流体ポンプを有するBerger SFCデュアルポンプ流体コントロールモジュール、Berger TCM 2000オープン、及びAlcott 718自動サンプラーから成るBerger解析SFCシステム（AutoChem, Newark, DE）を

50

用いて実施される。統合されたシステムは、B I - S F C C h e m s t a t i o n ソフトウェア バージョン 3 . 4 により制御することができる。検知は、E S I インターフェイス及びスキャンあたり 0 . 5 秒の 2 0 0 - 8 0 0 D a のスキャン範囲を有する、ポジティブモードで操作される W a t e r s Z Q 2 0 0 0 検出器を用いてなされ得る。クロマトグラフ分離は、酢酸アンモニウム (1 0 m M) を用い、又は用いず、調整剤 (m o d i f i e r) として 1 0 ~ 4 0 % のメタノールを用いて、C h i r a l P a k A D - H、C h i r a l P a k A S - H、C h i r a l C e l O D - H、又は C h i r a l C e l O J - H カラム (5 μ , 4 . 6 x 2 5 0 m m ; C h i r a l T e c h n o l o g i e s , I n c . W e s t C h e s t e r , P A) 上で行うことができる。任意の様々な流速を利用することができ、例としては、注入口の圧力を 1 0 0 バールにセットし、1 . 5 又は 3 . 5 m L / 分が挙げられる。更に、様々なサンプル注入条件を用いることができ、例としては、0 . 1 m g / m L の濃度のメタノール中、5 又は 1 0 μ L のいずれかのサンプル注入が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 3 9 4 】

別のバリエーションにおいて、B e r g e r M u l t i G r a m I I S F C 精製システムを用いて、分取キラル分離が行われる。例えば、サンプルを C h i r a l P a k A D カラム (2 1 x 2 5 0 m m , 1 0 μ) 上に負荷することができる。特定のバリエーションにおいて、分離のための流速は 7 0 m L / 分であり得、注入容量は 2 m L までであり得、及び注入口の圧力は 1 3 0 バールに設定することができる。有効性を向上させるために、反復注入を適用することができる。

【 0 3 9 5 】

上記反応手順又はスキームの各々において、様々な置換基が、本明細書中で教示したものの以外の様々な置換基の中から選択され得る。

【 0 3 9 6 】

上記反応スキームに基づいた本発明に記載の具体的な化合物の合成の記載を、本明細書中で説明する。

【 0 3 9 7 】

M E K 阻害剤の実施例

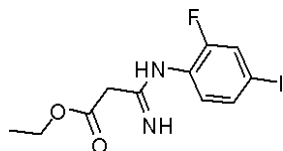
本発明は更に、本発明に記載の具体的な化合物の合成を記載する以下の実施例に例示されるが、これらに限定されるものではない。

【 0 3 9 8 】

実施例 1 a : エチル 3 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 3 - イミノプロパノエート

【 0 3 9 9 】

【 化 3 9 】



【 0 4 0 0 】

2 - フルオロ - 4 - ヨード - アニリン (3 . 5 g , 1 4 . 7 m m o l) を、エチル 3 - イミノ - 3 - フェノキシプロピオネート、塩酸 (D a n s w a n ら、J . H e t e r o c y c l i c C h e m . 、 2 6 巻、 1 9 8 9 年、 2 9 3 ~ 2 9 9 頁参照 ; 3 . 4 2 g , 1 4 . 0 m m o l) の E t O A c (2 0 m L) 懸濁液に添加した。反応物を還流下 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルに取り、沈殿物を濾取し、3 . 2 4 g (6 0 %) の標題化合物の塩酸塩を、淡青色固体として得た。

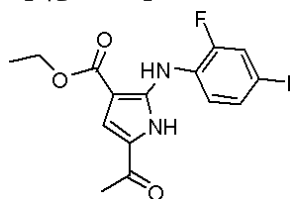
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) : 10.04 (s , 1 H) , 9.12 (s , 1 H) , 7.92 (dd , 1 H , J = 9.6 , 2.0 Hz) , 7.72 (dd , 1 H , J = 8.4 , 1.2 Hz) , 7.13 (t , 1 H , J = 8.4 Hz) , 4.18 (q , 2 H , J = 6.8 Hz) , 3.92 (s , 2 H) , 1.23 (t , 3 H) . MS (ES) [m + H] $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ についての計算値 351 ; 実測値 351 .

【0401】

実施例 1 b : エチル 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ)
- 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート

【0402】

【化 4 0】



10

【0403】

実施例 1 a (840 mg , 2.4 mmol) 及び 1 - ブロモ - 2 , 3 - ブタンジオン (Matulennko ら , Bioorg. Med. Chem. , 13 巻、2005 年、3705 ~ 3720 頁参照 ; 436 mg , 2.64 mmol) を、THF 中、室温で 6 時間撹拌し、次いで、還流下で 2 時間加熱した。溶液を真空中で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に溶解した。有機物を 0.1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、320 mg (32%) の標題化合物を、褐色固体として得た。

MS (ES) [m+H] $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FIN}_2\text{O}_3$ についての計算値 417; 実測値 417.

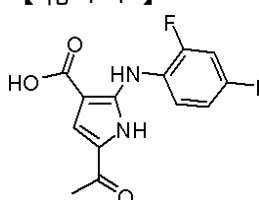
【0404】

20

実施例 1 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 H -
ピロール - 3 - カルボン酸

【0405】

【化 4 1】



【0406】

30

実施例 1 b (80 mg , 0.19 mmol) を、MeOH (10 mL) 中で 1 N NaOH (5 mL) と還流下で 16 時間撹拌した。冷却した溶液を 1 N HCl で酸性にし、 CHCl_3 で抽出した (3 x)。有機物を乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、32 mg (43%) の標題化合物を、オフホワイトの固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.59 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.29 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 2.38 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_3$ についての計算値 389; 実測値 389.

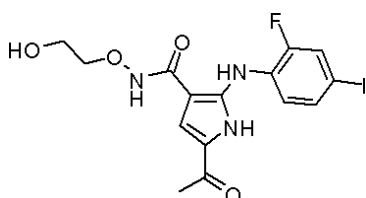
【0407】

実施例 2 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2
- ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

40

【0408】

【化 4 2】



【0409】

実施例 1 (18 mg , 0.046 mmol)、O - (2 - tert - ブトキシ - エチル

50

) - ヒドロキシルアミン (W O 0 5 / 1 1 0 4 1 0 参照; 1 9 m g , 0 . 1 4 m m o l)、H A T U (3 5 m g , 0 . 0 9 2 m m o l) 及びトリエチルアミン (2 0 μ L , 0 . 1 4 m m o l) を、C H ₂ C l ₂ (5 m L) 中、室温で2時間撹拌した。溶液を0 . 1 N H C l 及びブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で濃縮した。残渣を、T F A (4 m L) 中で2時間撹拌し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、5 . 7 m g (2 8 %) の標題化合物を、黄褐色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.90 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, J = 9.6, 2.0 Hz), 7.50 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.32 (br s, 1H), 7.24 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.75 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 2.35 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₅H₁₅FI N₃O₄ についての計算値 448; 実測値 448.

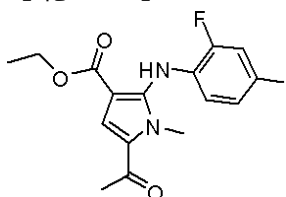
10

【 0 4 1 0 】

実施例 3 a : エチル 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート

【 0 4 1 1 】

【 化 4 3 】



20

【 0 4 1 2 】

実施例 1 b (9 0 m g , 0 . 2 2 m m o l) 及びジメチルスルフェート (2 5 μ L , 0 . 2 6 m m o l) を、T H F 中 0 ° C で撹拌した。N a H (6 0 % , 1 7 m g , 0 . 4 3 m m o l) を添加し、反応物を4時間室温に加温しながら撹拌した。溶液をE t O A c で希釈し、1 N H C l 及びブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製 (1 : 1 : 1 E t O A c / ヘキサン / C H ₂ C l ₂) し、8 2 m g (8 8 %) の標題化合物を、黄褐色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.52 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J = 10.4, 2.0 Hz), 7.31 (dd, 1H, J = 8.8, 1.2 Hz), 6.30 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 4.15 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J = 6.8 Hz). MS (ES) [m+H] C₁₆H₁₆FIN₂O₃ についての計算値 431; 実測値 431.

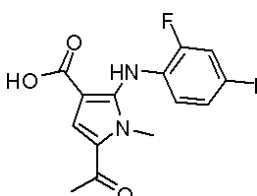
30

【 0 4 1 3 】

実施例 3 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 1 4 】

【 化 4 4 】



40

【 0 4 1 5 】

標題化合物を、実施例 1 で概説される一般的な方法に従って、実施例 3 a から、5 5 % の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.33 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.63 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₄H₁₂FIN₂O₃ についての計算値 403; 実測値 403.

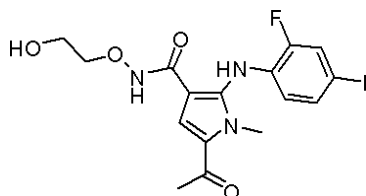
【 0 4 1 6 】

実施例 4 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

50

【 0 4 1 7 】

【 化 4 5 】



【 0 4 1 8 】

実施例 3 (2 8 m g , 0 . 0 6 9 m m o l)、O - (2 - t e r t - ブトキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (W O 0 5 / 1 1 0 4 1 0 参照 ; 2 8 m g , 0 . 2 1 m m o l)、H A T U (4 0 m g , 0 . 1 0 m m o l) 及びトリエチルアミン (2 9 μ L , 0 . 2 1 m m o l) を、C H ₂ C l ₂ (3 m L) 中、室温で 2 時間撹拌した。溶液を 0 . 1 N H C l 及びブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で濃縮した。残渣を T F A (4 m L) 中で 2 時間撹拌し、次いで濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、8 . 8 m g (2 8 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

10

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.47 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.44 (br s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.64 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) [m + H] C₁₆H₁₇F I N₃O₄ についての計算値 461; 実測値 461.

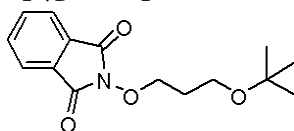
【 0 4 1 9 】

20

実施例 5 a : 2 - (3 - t e r t - ブトキシプロポキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【 0 4 2 0 】

【 化 4 6 】



【 0 4 2 1 】

ジイソプロピル アゾジカルボキシレート (1 3 . 4 m L , 6 8 m m o l) を、0 ° C で、3 - t e r t - ブトキシ - プロパン - 1 - オール (9 . 0 g , 6 8 m m o l)、トリフェニルホスフィン (1 7 . 8 g , 6 8 m m o l) 及び N - ヒドロキシフタルイミド (1 1 . 1 g , 6 8 m m o l) の T H F (1 5 0 m L) 懸濁液に、撹拌しながら滴下し、反応物を 1 6 時間室温で撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (2 0 % E t ₂ O / ヘキサン)、1 5 . 5 g (8 2 %) の標題化合物を、微黄色固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.72-7.84 (m, 4H), 4.30 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 3.58 (t, 2H, J = 4.8 Hz), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). MS (ES) [m + H] C₁₅H₁₉NO₄ についての計算値 278; 実測値 278.

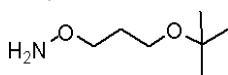
【 0 4 2 2 】

40

実施例 5 b : 2 - (3 - t e r t - ブトキシプロポキシ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

【 0 4 2 3 】

【 化 4 7 】



【 0 4 2 4 】

ヒドラジン水和物 (1 . 3 6 m L , 4 3 . 3 m m o l) を、M e O H (5 m L) とともに、実施例 5 a (6 . 0 g , 2 1 . 7 m m o l) の C H ₂ C l ₂ (5 0 m L 溶液に添加し、反応物を 1 時間室温で撹拌した。沈殿物を濾去し、濾液をシリカゲルクロマトグラフィー

50

ーで精製し (6 % MeOH / CH₂Cl₂)、2.4 g (75 %) の標題化合物を、透明油状物として得た。

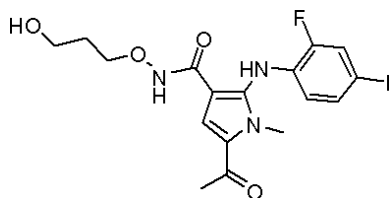
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.94 (br s, 2H), 3.71 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.38 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

【 0 4 2 5 】

実施例 5 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 2 6 】

【 化 4 8 】



10

【 0 4 2 7 】

標題化合物を、実施例 2 で概説される一般的な方法に従って、実施例 3 及び実施例 5 b から、51%の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.46 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₉FIN₃O₄ についての計算値 476; 実測値 476.

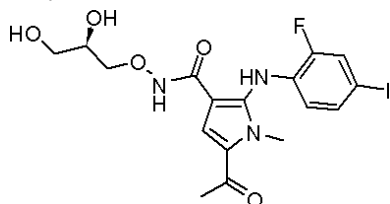
20

【 0 4 2 8 】

実施例 6 : (R) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 2 9 】

【 化 4 9 】



30

【 0 4 3 0 】

実施例 3 (80 mg , 0.2 mmol)、(R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシアミン (Bailey ら , J . Med . Chem . , 34 , 1991 , 51 - 65 参照 ; 88 mg , 0.6 mmol) 及び HOBt (30 mg , 0.22 mmol) を、CH₂Cl₂ (5 mL) 中、室温で撹拌した。EDC (58 mg , 0.3 mmol)、次いでトリエチルアミン (84 μL , 0.6 mmol) を加え、反応物を 2 時間撹拌した。溶液を 0.1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、MeOH (2.5 mL) 及び H₂O (300 μL) 中、p - トルエンスルホン酸 (19 mg , 0.1 mmol) と、16 時間撹拌した。トリエチルアミン (25 μL) を添加し、溶液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、48 mg (49 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.47 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₉FIN₃O₅ についての計算値 492; 実測値 492.

【 0 4 3 1 】

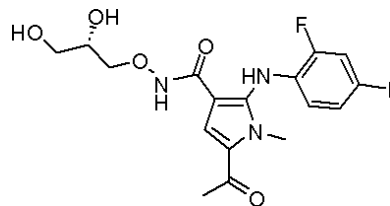
実施例 7 : (S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2

50

-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

【0432】

【化50】



10

【0433】

実施例3 (20 mg, 0.05 mmol)、(S)-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシアミン (Baileyら, J. Med. Chem., 34, 1991, 51-65 参照; 22 mg, 0.15 mmol) 及び HOBt (7.5 mg, 0.055 mmol) を、CH₂Cl₂ (3 mL) 中、室温で撹拌した。EDC (14 mg, 0.075 mmol)、次いでトリエチルアミン (21 µL, 0.15 mmol) を加え、反応物を2時間撹拌した。溶液を0.1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空中で濃縮した。残渣を、MeOH (2.5 mL) 及び H₂O (300 µL) 中、p-トルエンスルホン酸 (5.0 mg, 0.026 mmol) と、16時間撹拌した。トリエチルアミン (25 µL) を添加し、溶液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、16 mg (65%) の標題化合物を、白色固体として得た。

20

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.47 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.45 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₉FIN₃O₅ についての計算値 492; 実測値 492.

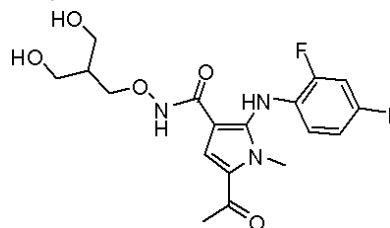
【0434】

実施例8: 5-アセチル-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロポキシ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド

30

【0435】

【化51】



【0436】

標題化合物を、実施例6で概説される一般的な方法に従って、実施例3及び(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メトキシアミン (Harndenら, J. Med. Chem., 33巻, 1990年, 187~196頁参照) から、67%の収率で調製した。

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.47 (dd, 1H, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.44 (br s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J = 8.4, 1.2 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 3.81 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 3.48-3.57 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H). MS (ES) [m+H] C₁₈H₂₁FIN₃O₅ についての計算値 506; 実測値 506.

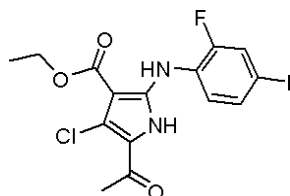
【0437】

実施例9a: エチル 5-アセチル-4-クロロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-ピロール-3-カルボキシレート

50

【 0 4 3 8 】

【 化 5 2 】



【 0 4 3 9 】

実施例 1 b (7 0 0 m g , 1 . 6 8 m m o l) を、完全に溶解するまで CH_2Cl_2 中で撹拌し、次いで 0 °C まで冷却した。N - クロロスクシンイミド (2 4 0 m g , 1 . 7 7 m m o l) の CH_2Cl_2 溶液を添加し、反応物を 1 8 時間室温で撹拌した。溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (1 0 0 % CH_2Cl_2)、4 0 2 m g (5 3 %) の標題化合物を、淡黄色固体として得た。

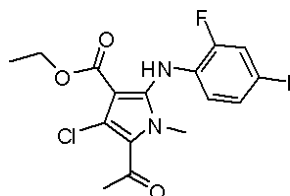
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.10 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.37 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 2.52 (s, 3H), 1.37 (t, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClFIN}_2\text{O}_3$ についての計算値 451, 453; 実測値 451, 453.

【 0 4 4 0 】

実施例 9 b : エチル 5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート

【 0 4 4 1 】

【 化 5 3 】



【 0 4 4 2 】

実施例 9 a (4 0 2 m g , 0 . 8 9 m m o l)、炭酸セシウム (1 8 0 m g , 1 . 4 3 m m o l) 及びジメチルスルフェート (1 3 5 μL , 1 . 4 3 m m o l) を、DMF (6 m L) 中、4 8 °C で 1 8 時間撹拌した。溶液を H_2O で希釈し、 Et_2O で抽出した (3 x)。有機物を乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (1 : 1 : 1 EtOAc / ヘキサン / CH_2Cl_2)、2 2 2 m g (5 4 %) の標題化合物を、黄褐色油状物として得た。

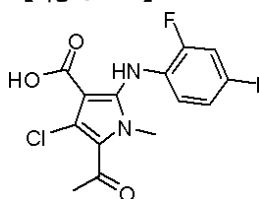
MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_2\text{O}_3$ についての計算値 465, 467; 実測値 465, 467.

【 0 4 4 3 】

実施例 9 : 5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 0 4 4 4 】

【 化 5 4 】



【 0 4 4 5 】

実施例 9 b (2 2 2 m g , 0 . 4 8 m m o l) を、 MeOH (1 0 m L) 中、1 N NaOH (5 m L) と還流下 3 時間撹拌した。冷却した溶液を 1 N HCl で酸性にし、 CHCl_3 で抽出した (3 x)。有機物を乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (5 % MeOH / CH_2Cl_2)、1 4 0 m g (6 7 %) の標題化合物をオフホワイトの固体として得た。

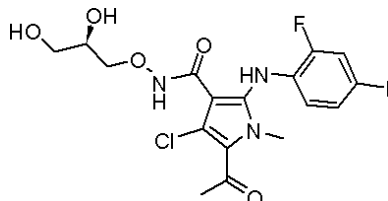
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.50 (dd, 1H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J = 8.2, 1.2$ Hz), 6.37 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.55 (s, 3H), 2.62 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFIN}_2\text{O}_3$ についての計算値 437, 439; 実測値 437, 439.

【0446】

実施例 10: (R) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【0447】

【化55】



10

【0448】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法に従って、実施例 9 及び (R) - O - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル)ヒドロキシルアミンから、56%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.45 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.38 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.70-3.86 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 526, 528; 実測値 526, 528.

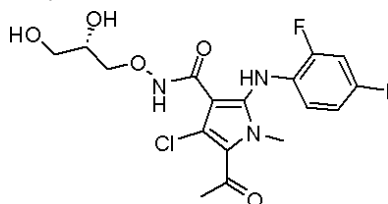
20

【0449】

実施例 11: (S) - 5 - アセチル - 4 - クロロ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【0450】

【化56】



30

【0451】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法に従って、実施例 9 及び (S) - O - ((2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)メチル)ヒドロキシルアミンから、31%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.45 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.32 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.38 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.70-3.86 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClFIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 526, 528; 実測値 526, 528.

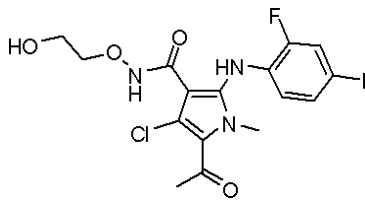
40

【0452】

実施例 12: 5 - アセチル - 4 - クロロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【0453】

【化 5 7】



【 0 4 5 4】

標題化合物を、実施例 2 で概説される一般的な方法に従って、実施例 9 及び O - (2 - tert - ブトキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (WO 0 5 / 1 1 0 4 1 0 参照) から、35%の収率で調製した。

10

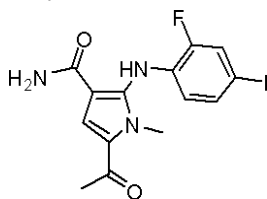
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.45 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.39 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.78 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.60 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 2.61 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 496, 498; 実測値 496, 498.

【 0 4 5 5】

実施例 13: 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 5 6】

【化 5 8】



20

【 0 4 5 7】

標題化合物を、実施例 2 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び 2, 4 - ジメトキシベンジルアミンから、80%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.29 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FIN}_3\text{O}_2$ についての計算値 402; 実測値 402.

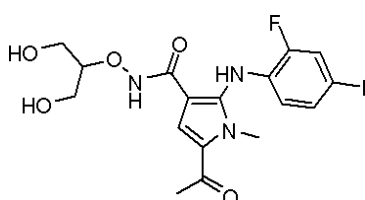
30

【 0 4 5 8】

実施例 14: 5 - アセチル - N - (1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イルオキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 5 9】

【化 5 9】



40

【 0 4 6 0】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び 2 - フェニル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - オール (EP 1 6 6 6 4 8 5 参照) から、57%の収率で調製した。

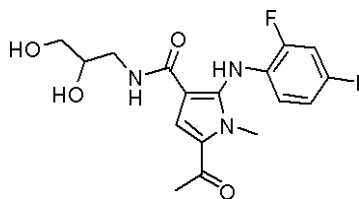
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.42-7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H, $J = 10.0, 1.2$ Hz), 6.32 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 7H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 492; 実測値 492.

【 0 4 6 1】

実施例 15: 5 - アセチル - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - フルオ

50

ロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド
 【 0 4 6 2 】
 【 化 6 0 】



【 0 4 6 3 】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メチルアミンから、84%の収率で調製した。

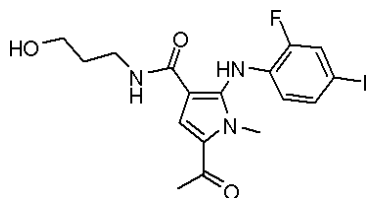
^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.58 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.29 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_4$ についての計算値 476; 実測値 476.

【 0 4 6 4 】

実施例 16 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 6 5 】

【 化 6 1 】



【 0 4 6 6 】

実施例 3 (20 mg , 0.05 mmol)、ヒドロキシプロピルアミン (12 μL , 0.15 mmol) 及び HOBt (7.5 mg , 0.05 mmol) を、 CH_2Cl_2 (1 mL) 中、室温で撹拌した。EDC (14 mg , 0.075 mmol)、次いでトリエチルアミン (21 μL , 0.15 mol) を加え、反応物を 2 時間撹拌した。溶液を 0.1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、12 mg (52%) の標題化合物を、白色固体として得た。

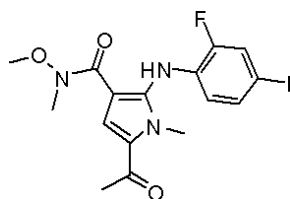
^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.30 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.62 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 460; 実測値 460.

【 0 4 6 7 】

実施例 17 : 5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 6 8 】

【 化 6 2 】



【 0 4 6 9 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3

10

20

30

40

50

及び N , O - ジメチルヒドロキシルアミンから、 88 % の収率で調製した。

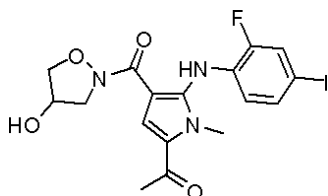
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.38 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.65 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 446; 実測値 446.

【 0 4 7 0 】

実施例 18 : 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (4 - ヒドロキシイソキサゾリジン - 2 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

【 0 4 7 1 】

【 化 6 3 】



【 0 4 7 2 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及びイソキサゾリジン - 4 - オールから、 72 % の収率で調製した。

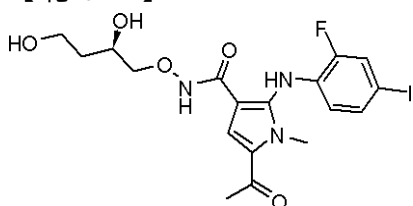
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.33 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.77-4.85 (br s, 1H), 4.05-4.13 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_4$ についての計算値 474; 実測値 474.

【 0 4 7 3 】

実施例 19 : (R) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 7 4 】

【 化 6 4 】



【 0 4 7 5 】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び O - (((4 R) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) メチル) ヒドロキシルアミンから、 34 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.40-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.33 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.80-3.96 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 506; 実測値 506.

【 0 4 7 6 】

実施例 20 : (S) - 5 - アセチル - N - (2 , 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 4 7 7 】

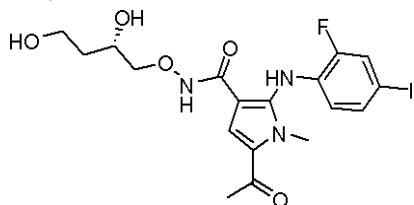
10

20

30

40

【化 6 5】



【 0 4 7 8 】

標題化合物を、実施例 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び O - (((4 S) - 2 - フェニル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 - イル) メチル) ヒドロキシルアミンから、35 % の収率で調製した。

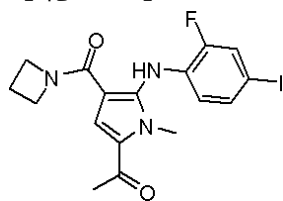
^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 7.40-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.33 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.80-3.96 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.54-1.68 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 506; 実測値 506.

【 0 4 7 9 】

実施例 21: 1 - (4 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

【 0 4 8 0 】

【化 6 6】



【 0 4 8 1 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及びアゼチジンから、54 % の収率で調製した。

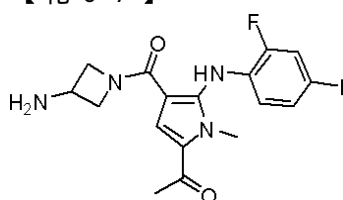
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.02 (s, 1H), 6.35 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.22-4.50 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_2$ についての計算値 442; 実測値 442.

【 0 4 8 2 】

実施例 22: 1 - (4 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

【 0 4 8 3 】

【化 6 7】



【 0 4 8 4 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び tert - ブチル 3 - アミノアゼチジン - 1 - カルボキシレートから、82 % の収率で調製し、次いで TFA の脱保護及び HPLC 精製に供した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.46 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (s, 1H), 6.34 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.30-4.70 (m, 2H), 3.68-4.12 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.41 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_2$ についての計算値 457; 実測値 457.

10

20

30

40

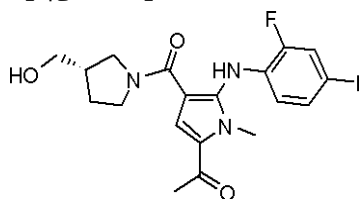
50

【 0 4 8 5 】

実施例 23: (S) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

【 0 4 8 6 】

【 化 6 8 】



10

【 0 4 8 7 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (S) - ピロリジン - 3 - イルメタノールから、70% の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (s, 1H), 6.35 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.78 (br s, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 3.62-3.90 (m, 5H), 3.60 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.80-2.18 (m, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 486; 実測値 486.

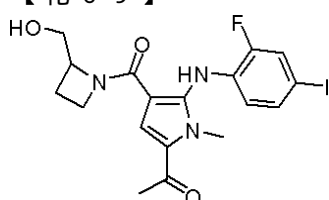
【 0 4 8 8 】

実施例 24: 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

20

【 0 4 8 9 】

【 化 6 9 】



【 0 4 9 0 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及びアゼチジン - 2 - イルメタノールから、53% の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.42 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.04 (s, 1H), 6.37 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.34-4.48 (m, 2H), 3.68-3.85 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 472; 実測値 472.

30

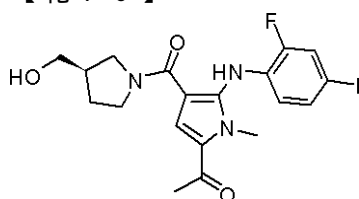
【 0 4 9 1 】

実施例 25: (R) - 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) エタノン

40

【 0 4 9 2 】

【 化 7 0 】



【 0 4 9 3 】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (R) - ピロリジン - 3 - イルメタノールから、60% の収率で調製した。

50

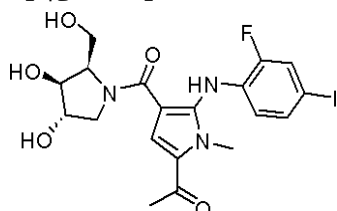
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.39 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.18 (s, 1H), 6.34 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.54-3.90 (m, 6H), 3.60 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 486; 実測値 486.

【0494】

実施例 26: 1 - (4 - ((2R, 3S, 4S) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) エタノン

【0495】

【化71】



10

【0496】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (2R, 3S, 4S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3, 4 - ジオールから、57%の収率で調製した。

20

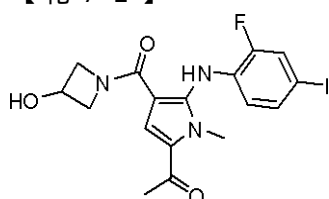
^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 7.43 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H, $J = 9.6, 1.2$ Hz), 6.41 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 3.86-4.16 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.42-3.70 (m, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_5$ についての計算値 518; 実測値 518.

【0497】

実施例 27: 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【0498】

【化72】



30

【0499】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び 3 - ヒドロキシ - アゼチジンから、48%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 8.45 (s, 1H) 7.59 (dd, $J=10.8, 1.7$ Hz, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.31 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 6.33 (t, $J=8.8$ Hz, 1H) 4.47 (m., 2H) 4.09 (m, 2H) 3.65 (m, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.40 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 458; 実測値 458.

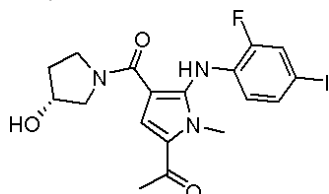
40

【0500】

実施例 28: 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【0501】

【化 7 3】



【 0 5 0 2】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (R) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジンから、52%の収率で調製した。

MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{19}FIN_3O_3$ についての計算値 472; 実測値 472.

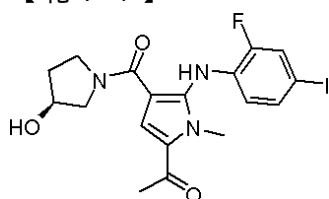
10

【 0 5 0 3】

実施例 29: 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 0 4】

【化 7 4】



20

【 0 5 0 5】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (S) - 3 - ヒドロキシ - ピロリジンから、52%の収率で調製した。

MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{19}FIN_3O_3$ についての計算値 472; 実測値 472.

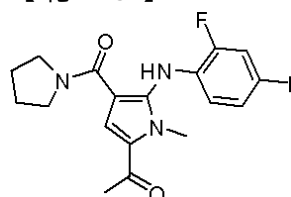
【 0 5 0 6】

実施例 30: 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 0 7】

【化 7 5】

30



【 0 5 0 8】

標題化合物を、実施例 16 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及びピロリジンから、53%の収率で調製した。

1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.36 (d, $J=10.6$ Hz, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.22 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 6.31 (t, $J=8.4$ Hz, 1H) 3.59 (s, 3 H) 3.50 - 3.57 (m, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 1.66 - 1.90 (m, 4 H).

40

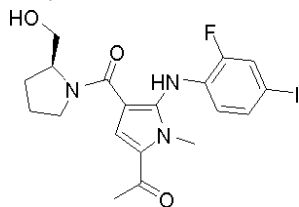
MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{19}FIN_3O_2$ についての計算値 456; 実測値 456.

【 0 5 0 9】

実施例 31: 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 1 0】

【化 7 6】



【 0 5 1 1】

標題化合物を、実施例 1 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (S) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジンから、53%の収率で調製した。

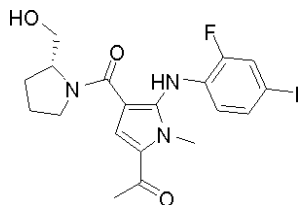
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.43 (br. s., 1H) 7.55 (dd, $J=10.9$, 2.02 Hz, 1H) 7.35 (d, $J=3.5$ Hz, 1H) 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 6.37 (t, $J=8.8$ Hz, 1H) 3.87 - 3.99 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 3.41 - 3.57 (m, 4 H) 3.01 - 3.16 (m, 1H) 2.39 (s, 3 H) 1.63 - 1.93 (m, 4 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 486; 実測値 486.

【 0 5 1 2】

実施例 3 2 : 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 1 3】

【化 7 7】



【 0 5 1 4】

標題化合物を、実施例 1 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び (R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジンから、54%の収率で調製した。

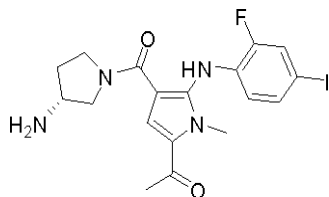
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.43 (s, 1H) 7.55 (dd, $J=10.9$, 1.9 Hz, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 6.37 (t, $J=8.8$ Hz, 1H) 3.88 - 4.01 (m, 1H) 3.60 (s, 3 H) 3.33 - 3.57 (m, 4 H) 3.04 - 3.16 (m, 1H) 2.38 (s, 3 H) 1.63 - 1.91 (m, 4 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FIN}_3\text{O}_3$ についての計算値 486; 実測値 486.

【 0 5 1 5】

実施例 3 3 : 1 - [4 - (3 - (R) - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 1 6】

【化 7 8】



【 0 5 1 7】

標題化合物を、実施例 1 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び 3 - (R) - 3 - tertブチルカルボニルアミノ - ピロリジンから、49%の収率で調製し、次いで、ジオキサン中の 4 N HCl 中で脱保護及び標題化合物の HPLC 精製に供した。

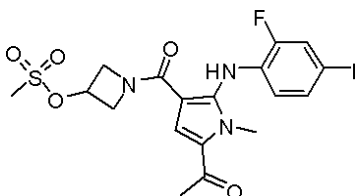
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.49 (s, 1H) 8.05 (br. s., 3 H) 7.59 (d, $J=10.6$ Hz, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H) 6.36 (t, $J=8.8$ Hz, 1H) 4.12-4.16 (m, 1H) 3.77-3.84 (m, 2H) 3.57 (s, 3 H) 2.65 - 2.69 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.30 - 2.35 (m, 2 H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_2$ についての計算値 487; 実測値 487.

【 0 5 1 8 】

実施例 3 4 : メタンスルホン酸 1 - [5 - アセチル - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボニル] - アゼチジン - 3 - イルエステル

【 0 5 1 9 】

【 化 7 9 】



【 0 5 2 0 】

メタンスルホニルクロライド (0 . 0 2 6 m l , 0 . 3 3 m m o l) を、0 で、実施例 2 7 (1 0 2 m g , 0 . 2 2 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 4 7 m l , 0 . 3 3 m m o l) の CH_2Cl_2 (1 . 2 m L) 攪拌溶液に滴下した。10 分間 0 で攪拌した後、反応混合物を室温までの加温に付した。2 時間攪拌した後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、100 mg (8 4 %) の標題化合物を、微褐色固体として得た。

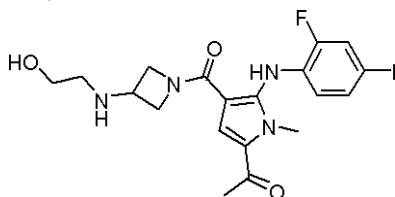
MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FIN}_3\text{O}_5\text{S}$ についての計算値 536; 実測値 536.

【 0 5 2 1 】

実施例 3 5 : 1 - { 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - [3 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - アゼチジン - 1 - カルボニル] - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル } - エタノン

【 0 5 2 2 】

【 化 8 0 】



【 0 5 2 3 】

実施例 3 4 (2 0 m g , 0 . 3 7 5 m m o l) 及びエタノールアミン (0 . 0 4 5 m l , 0 . 4 5 m m o l) を、ドライ DMF (0 . 1 m L) 中、100 で 2 日間攪拌した。マストリガー - 分取 HPLC で精製し、3 . 1 m g (1 6 %) の標題化合物を、無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.52 (dd, $J=10.5$, 1.9 Hz, 1H) 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1H) 6.39 (t, $J=8.7$ Hz, 1H) 4.20 - 4.28 (m, 2 H) 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.32-3.34 (m, 3H) 3.11 - 3.21 (m, 2 H) 2.48 (s, 3 H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FIN}_4\text{O}_3$ についての計算値 501; 実測値 501.

【 0 5 2 4 】

実施例 3 6 : 1 - (5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - { 3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - アゼチジン - 1 - カルボニル } - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - エタノン

【 0 5 2 5 】

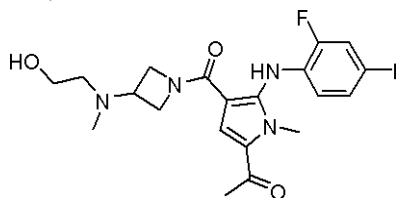
10

20

30

40

【化 8 1】



【 0 5 2 6 】

標題化合物を、実施例 3 4 及び 2 - メチルアミノエタノールから、実施例 3 5 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、31%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.40 (dd, $J=10.61$, 1.77 Hz, 1H) 7.27 (dd, $J=8.46$, 1.14 Hz, 1H) 7.24 (s, 1H) 6.27 (t, $J=8.59$ Hz, 1H) 4.13 - 4.27 (m, 2 H) 3.69 - 3.83 (m, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 3.20-3.22 (m, 3H) 3.16 (m., 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.37 (s, 3 H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FIN}_4\text{O}_3$ についての計算値 515; 実測値 515.

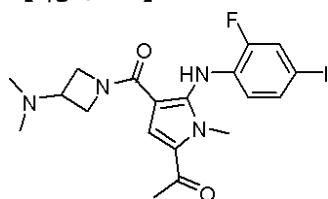
10

【 0 5 2 7 】

実施例 3 7 : 1 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 2 8 】

【化 8 2】



20

【 0 5 2 9 】

標題化合物を、実施例 1 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 4 及び THF (2 N, 0.375 ml) 中ジメチルアミンから、18%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 7.40 (dd, $J=10.5$, 1.6 Hz, 1H) 7.3 (dd, $J=8.7$, 0.9 Hz, 1H) 7.2 (s, 1H) 6.3 (t, $J=8.7$ Hz, 1H) 3.9 - 4.1 (m, 2 H) 3.5 (s, 3 H) 3.1-3.3 (m, 3H) 2.8 (s, 6 H) 2.4 (s, 3 H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FIN}_4\text{O}_2$ についての計算値 485; 実測値 485.

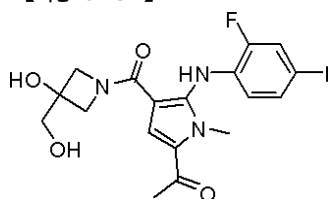
30

【 0 5 3 0 】

実施例 3 8 : 1 - [5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン - 1 - カルボニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル] - エタノン

【 0 5 3 1 】

【化 8 3】



40

【 0 5 3 2 】

標題化合物を、実施例 1 6 で概説される一般的な方法と同様な方法に従って、実施例 3 及び 3 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - アゼチジン (WO 2007 / 044515 参照) から、55%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.48 (s, 1H) 7.59 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H) 7.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 6.34 (t, $J=8.7$ Hz, 1H) 4.27 - 4.38 (m, 1H) 4.03 - 4.15 (m, 1H) 3.86 - 3.98 (m, 1H) 3.55-3.77 (m, 1H) 3.52 - 3.56 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 2.41 (s, 3 H)

50

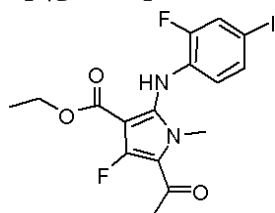
). MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{19}FIN_3O_4$ についての計算値 488; 実測値 488.

【 0 5 3 3 】

実施例 39: エチル 5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート

【 0 5 3 4 】

【 化 8 4 】



10

【 0 5 3 5 】

実施例 9b (50 mg , 0.11 mmol) を、DMSO (2.5 mL) 中フッ化セシウム (167 mg , 1.10 mmol) と共に、2 ~ 5 mL 用マイクロ波バイアルに加えた。バイアルを、マイクロ波照射下、180 で30分間加熱した。溶液を H_2O で希釈し、 Et_2O で抽出した (3 x)。有機物を乾燥し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (30% $EtOAc$ / ヘキサン)、4 mg (9%) の標題化合物を褐色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 7.46 (dd, 1H, $J = 9.8, 1.8$ Hz), 6.43 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). MS (ES) [m+H] $C_{16}H_{15}F_2IN_2O_3$ についての計算値 449; 実測値 449.

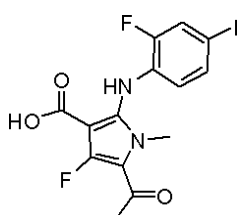
20

【 0 5 3 6 】

実施例 40: 5 - アセチル - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸

【 0 5 3 7 】

【 化 8 5 】



30

【 0 5 3 8 】

実施例 39 (160 mg , 0.36 mmol) を、ジオキサン (10 mL) 及び 1 M NaOH (10 mL) 中、50 で1時間撹拌した。冷却した溶液を 1 N HCl で酸性にし、酢酸エチルで抽出した (3 x)。有機物を乾燥し ($MgSO_4$)、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (10% MeOH / CH_2Cl_2)、97 mg (65%) の標題化合物を、黄褐色固体として得た。

40

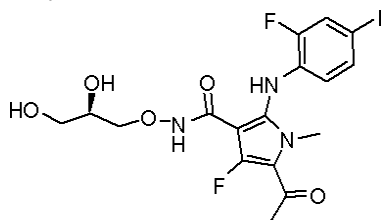
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz), 6.45 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{14}H_{11}F_2IN_2O_3$ についての計算値 421; 実測値 421.

【 0 5 3 9 】

実施例 41: (R) - 5 - アセチル - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 5 4 0 】

【化 8 6】



【 0 5 4 1 】

実施例 40 (8 mg , 0 . 0 1 9 mmol) 、 (R) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシアミン (Bailey ら、 J . Med . Chem . 、 34 巻、 1991 年、 51 ~ 65 頁参照 ; 8 mg , 0 . 0 5 7 mmol) 及び HOBt (3 mg , 0 . 0 2 1 mmol) を、 CH_2Cl_2 (2 mL) 中、室温で撹拌した。EDC (5 mg , 0 . 0 2 9 mmol) 、次いでトリエチルアミン (8 μL , 0 . 0 5 7 mmol) を加え、反応物を 16 時間撹拌した。溶液を 0 . 1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、真空中で濃縮した。残渣を、MeOH (2 mL) 及び水 (200 μL) 中で、p - トルエンスルホン酸 (5 mg , 0 . 0 2 6 mmol) と 4 時間撹拌した。トリエチルアミン (50 μL) を添加し、溶液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (10 % MeOH / CH_2Cl_2) 、 1 mg (12 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

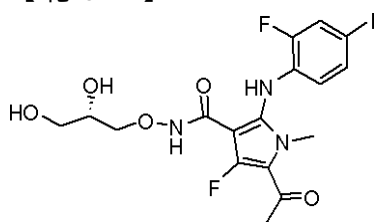
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J = 9.7, 1.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.47 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 4.66 (s, 1H), 3.89-4.17 (m, 3H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.46 (d, 3H, J = 3.5 Hz). MS (ES) [m+H] C₁₇H₁₈F₂IN₃O₅ について の 計 算 値 510; 実 測 値 510.

【 0 5 4 2 】

実施例 4 2 : (S) - 5 - アセチル - N - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 5 4 3 】

【化 8 7】



【 0 5 4 4 】

実施例 40 (8 m g , 0 . 0 1 9 m m o l)、(S) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシアミン (B a i l e y ら , J . M e d . C h e m . 3 4 , 1 9 9 1 , 5 1 - 6 5 参照 ; 8 m g , 0 . 0 5 7 m m o l) 及び H O B t (3 m g , 0 . 0 2 1 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (2 m L) 中、室温で撹拌した。EDC (5 m g , 0 . 0 2 9 m m o l)、次いでトリエチルアミン (8 μL , 0 . 0 5 7 m m o l) を加え、反応物を 1 6 時間撹拌した。溶液を 0 . 1 N H C l 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空中で濃縮した。残渣を、MeOH (2 m L) 及び水 (2 0 0 μL) 中で、p - トルエンスルホン酸 (5 m g , 0 . 0 2 6 m m o l) とともに、4 時間撹拌した。トリエチルアミン (5 0 μL) を添加し、溶液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (1 0 % MeOH / CH_2Cl_2)、2 m g (2 1 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.74 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, J = 10.0, 1.9 Hz), 7.34-7.39 (m, 1H), 6.48 (t, 1H, J = 8.6 Hz), 4.65 (s, 1H), 3.91-4.11 (m, 3H), 3.58-3.80 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.46 (d, 3H, J = 4.0 Hz). MS

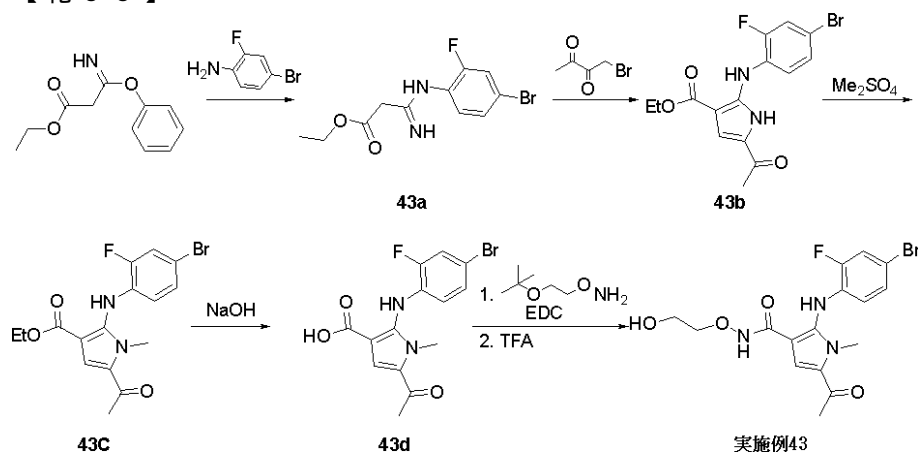
(ES) [m+H] $C_{17}H_{18}F_2IN_3O_5$ についての計算値 510; 実測値 510.

【 0 5 4 5 】

実施例 43 : 5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド

【 0 5 4 6 】

【 化 8 8 】



10

【 0 5 4 7 】

エチル 3 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 3 - イミノプロパノエート

20

ト : 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - アニリン (11.4 g , 46.7 mmol) を、エチル 3 - イミノ - 3 - フェノキシプロピオネート、塩酸塩 (Danswanら、J. Heterocyclic Chem.、26 巻、1989 年、293 ~ 299 頁参照 ; 3.42 g , 14.0 mmol) の EtOAc (50 mL) 懸濁液に添加した。反応物を、還流下 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣をエーテルに取り、沈殿物を濾取して、15.3 g (96%) の標題化合物の塩酸塩を、白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 7.15-7.25 (m, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 4.12 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (s, 2H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_{12}BrFN_2O_2$ についての計算値 303; 実測値 303.

30

(標題化合物の有機系の溶液を、飽和 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄することによって、遊離塩基を得ることができる)

【 0 5 4 8 】

エチル 5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート :

化合物 43a (遊離塩基 , 2.85 g , 9.4 mmol) 及び 1 - ブロモブタン - 2 , 3 - ジオン (1.7 g , 10.4 mmol) を、THF 中、室温で 18 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (30% EtOAc / ヘキサン) 、708 mg (20%) の標題化合物を、白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.95 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.2$ Hz), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.33 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, $J = 5.1$). MS (ES) [m+H] $C_{15}H_{14}BrFN_2O_3$ についての計算値 369; 実測値 369.

40

【 0 5 4 9 】

エチル 5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシレート :

化合物 43b (700 mg , 1.9 mmol) 、炭酸セシウム (926 mg , 2.8 mmol) 及びジメチルスルフェート (270 μ L , 2.8 mmol) を、DMF (10 mL) 中、50 で 4 時間攪拌した。溶液を、 H_2O で希釈し、 Et_2O で抽出した (3 x) 。有機物を乾燥し ($MgSO_4$) 、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー

50

で精製し (3 0 % E t O A c / ヘキサン) 、 6 5 3 m g (9 0 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.36 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, $J = 10.3, 2.3$ Hz), 7.21 (m, 1H), 7.13 (dt, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz), 6.44 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 4.27 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ についての計算値 383; 実測値 383.

【 0 5 5 0 】

5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 :

化合物 4 3 c (6 5 3 m g , 1 . 7 m m o l) を、MeOH (1 2 m L) 中、1 N NaOH (6 m L) と共に、6 0 で 1 6 時間撪拌した。冷却した溶液を 1 N HCl で酸性にし、 CHCl_3 で抽出した (3 x) 。有機物を乾燥し (MgSO_4) 、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (1 0 % MeOH / CH_2Cl_2) 、2 0 7 m g (3 4 %) の標題化合物を、白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 7.40 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, $J = 10.1, 2.2$ Hz), 7.21 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.49 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.59 (s, 3H), 2.45 (m, 3H).

MS (ES) [m+H] $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_3$ についての計算値 355; 実測値 355.

【 0 5 5 1 】

5 - アセチル - 2 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド :

化合物 4 3 d (6 5 m g , 0 . 1 8 m m o l) 、O - (2 - tert - ブトキシ - エチル) - ヒドロキシルアミン (WO 0 5 / 1 1 0 4 1 0 参照 , 7 3 m g , 0 . 5 5 m m o l) 及び HOBt (2 7 m g , 0 . 2 0 m m o l) を、 CH_2Cl_2 (4 m L) 中、室温で撪拌した。EDC (8 2 m g , 0 . 2 7 m m o l) 、次いでトリエチルアミン (7 7 μL , 0 . 5 5 m m o l) を加え、反応物を 1 6 時間撪拌した。溶液を 0 . 1 N HCl 及びブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、真空中で濃縮した。残渣を TFA (2 m L) 中で 1 時間撪拌した。溶液を H_2O で希釈し、クロロホルムで抽出した (3 x) 。有機物を乾燥し (MgSO_4) 、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し (1 0 % MeOH / CH_2Cl_2) 、3 6 m g (4 8 %) の実施例 4 3 を、白色固体として得た。

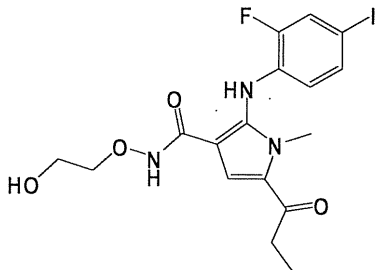
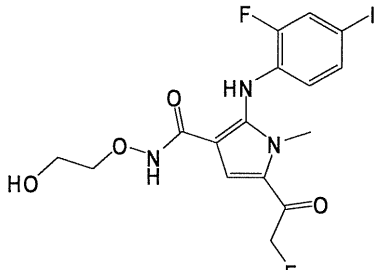
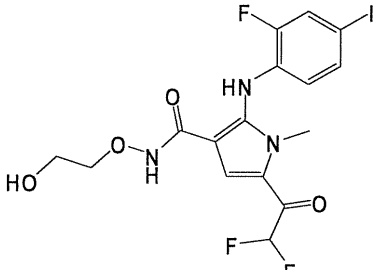
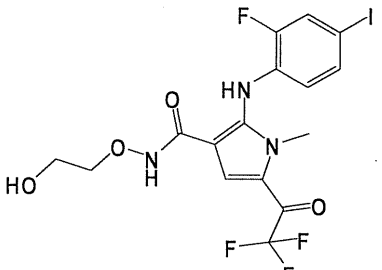
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.3$ Hz), 7.19 (s, 1H), 7.13 (dt, 1H, $J = 8.6, 1.6$ Hz), 6.45 (t, 1H, $J = 8.7$ Hz), 3.94-4.02 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{O}_4$ についての計算値 414; 実測値 414.

【 0 5 5 2 】

上記に加え、上記反応スキーム及びその変形を用いて、以下のものを調製することができる :

【 0 5 5 3 】

【表 2 - 1】

 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - プロピオニル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - フルオロアセチル) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>
 <p>5 - (2, 2 - ジフルオロアセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 5 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>

10

20

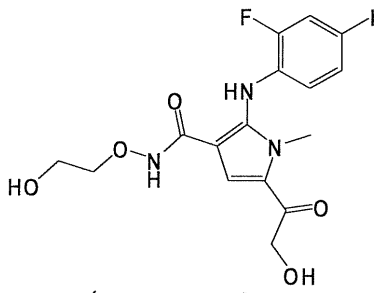
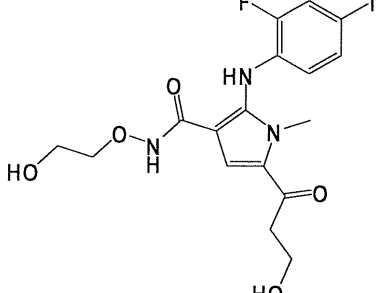
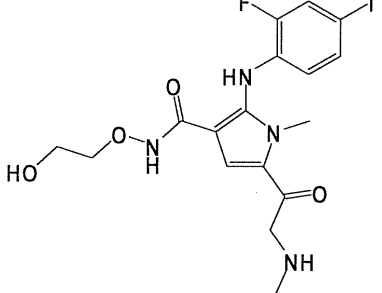
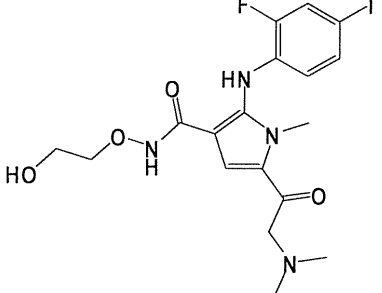
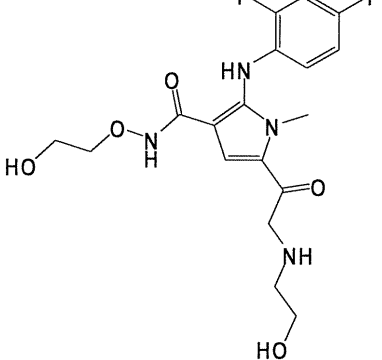
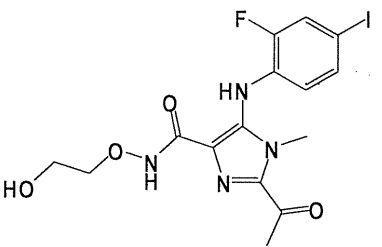
【 0 5 5 4 】

【表 2 - 2】

<p>5-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピロール-2,4-ジカルボキサミド</p>	<p>5-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N2,1-ジメチル-1H-ピロール-2,4-ジカルボキサミド</p>	10
<p>5-(シクロプロパンカルボニル)-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	<p>5-アセチル-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	20
<p>5-アセチル-4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	<p>1-(5-アセチル-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-2-ヒドロキシエタノン</p>	30

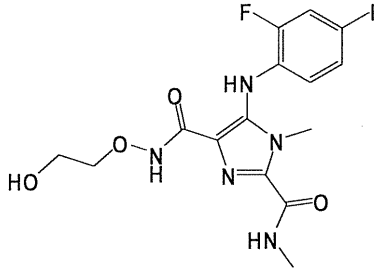
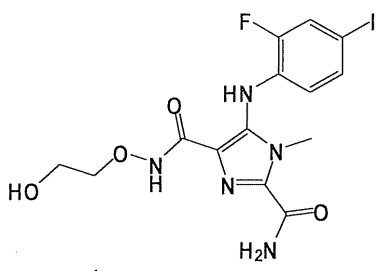
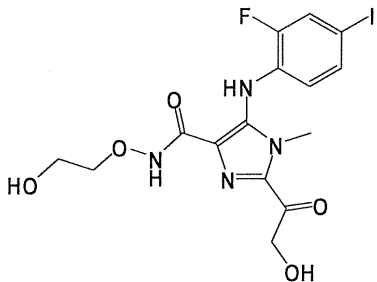
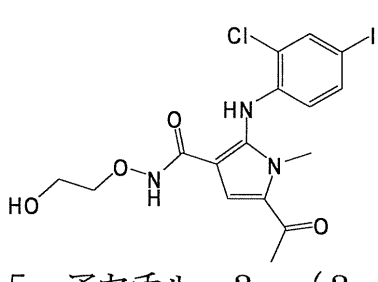
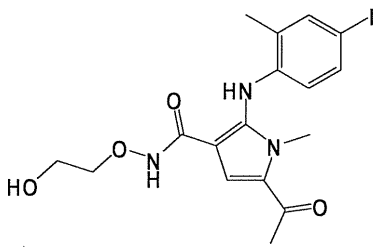
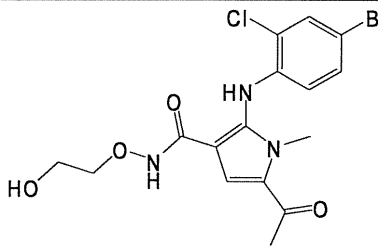
【0555】

【表 2 - 3】

 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 5 - (2 - ヒドロキシアセチル) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5 - (3 - ヒドロキシプロパノイル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	10
 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 1 - メチル - 5 - (2 - (メチルアミノ) アセチル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	 <p>5 - (2 - (ジメチルアミノ) アセチル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	20
 <p>2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシアセチルアミノ) アセチル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド</p>	 <p>2 - アセチル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (2 - ヒドロキシアセチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド</p>	30
		40

【 0 5 5 6 】

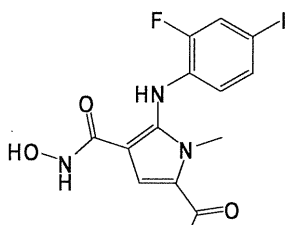
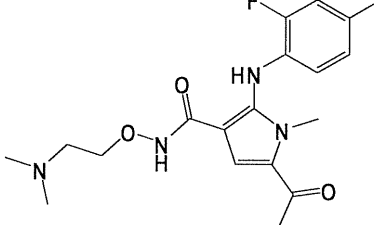
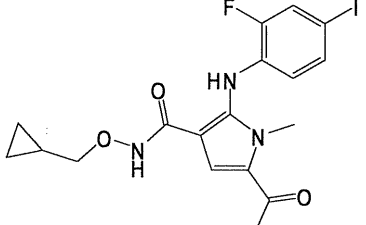
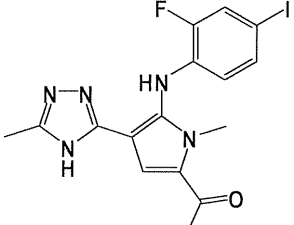
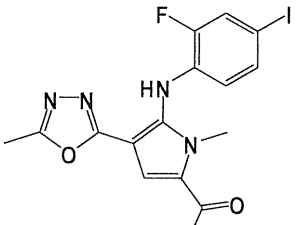
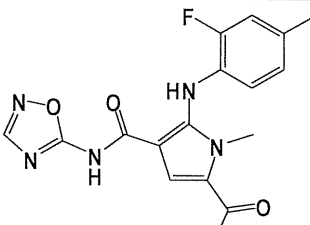
【表 2 - 4】

 <p>5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N4-(2-ヒドロキシエトキシ)-N2,1-ジメチル-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキサミド</p>	 <p>5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-イミダゾール-2,4-ジカルボキサミド</p>	10
 <p>5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-2-(2-ヒドロキシアセチル)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド</p>	 <p>5-アセチル-2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	20
 <p>5-アセチル-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-(4-ヨード-2-メチルフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	 <p>5-アセチル-2-(4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	30

【0557】

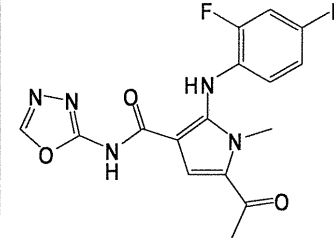
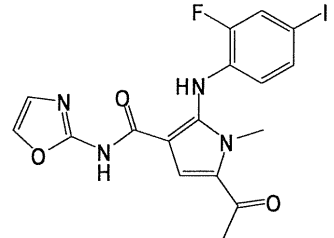
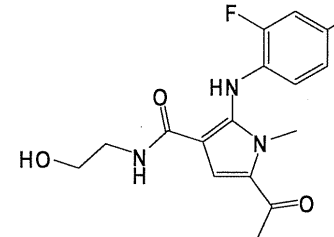
40

【表 2 - 5】

 <p>5-アセチル-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	 <p>5-アセチル-N-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	10
 <p>5-アセチル-N-(シクロプロピルメトキシ)-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	 <p>1-(5-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-(5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-イル)エタノン</p>	20
 <p>1-(5-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)エタノン</p>	 <p>5-アセチル-2-(2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-N-(1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	30

【 0 5 5 8 】

【表 2 - 6】

 <p>5-アセチル-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1-メチル-N-（1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	 <p>5-アセチル-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1-メチル-N-（オキサゾール-2-イル）-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>
 <p>5-アセチル-2-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（2-ヒドロキシエチル）-1-メチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド</p>	

10

20

【0559】

生物学的試験

MEK阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボ又は細胞株でアッセイされ得る。更に、本発明に記載の化合物は、一又はそれ以上のMEKに対する活性についてスクリーニングされ得る。MEK1及びERK1に対する活性のためのアッセイを以下に提供する。

【0560】

精製MEK1、MEK2及びERK1は、以下の方法で得ることができる。

【0561】

MEK1については、ヒトの酵素の全長配列の残基2～393（del aa 32～51、S218E/S222D）をコードするDNAを、PCRによって増幅することができ、pFastbac（Invitrogen）のBamHI/XbaI部位にクローニングし、それをN-末端の6-ヒスチジntagに組み込むことができる。残基32～51からの欠失及び二個の変異、S218E及びS222Dは、クイックチェンジPCRによって得ることができる。SEQ ID NO：1は、残基32～51からの欠失及び変異S218E/S222Dを有し、N-末端6-ヒスチジntagを有する、残基2～393に対応する。SEQ ID NO：2は、SEQ ID NO：1をコードするために用いられたDNA配列である。

30

40

【0562】

MEK2については、ヒトの酵素の全長配列の残基1～400（S222E/S226D）をコードするDNAを、PCRによって増幅することができ、pFastbac（Invitrogen）にクローニングし、それをN-末端の6-ヒスチジntagに組み込むことができる。二個の変異、S222E及びS226Dは、クイックチェンジPCRによって得ることができる。SEQ ID NO：3は、変異S222E/S226Dを有し、N-末端6-ヒスチジntagを有する、残基1～400に対応し、SEQ ID NO：4は、SEQ ID NO：3をコードするために用いられたDNA配列である。

【0563】

50

ERK1については、ヒトの酵素の全長配列の残基1～379をコードするDNAを、PCRによって増幅することができ、pGEX-6p-3 (GE Healthcare) のSmaI/SalI部位にクローニングし、それをN-末端のGSTタグに組み込むことができる。SEQ ID NO: 5は、N-末端GSTタグを有する残基1～379に対応する。SEQ ID NO: 6は、SEQ ID NO: 5をコードするために用いられたDNA配列である。

【0564】

MEK1及びMEK2の構造を組み込んだ組み換えバキュロウイルスは、Bac-to-Bacシステム (Invitrogen) を用いてトランスポジションすることにより、構築することができる。高感染価ウイルスストックは、スポドプテラフルギベルダ Sf 9細胞の感染により生成することができる；組み換えタンパク質の発現は、スポドプテラフルギベルダ Sf 9 (Invitrogen) を、5Lのウェーブバイオリアクター (Wave Biotech) 中で感染させることにより、実施することができる。

10

【0565】

組み換えタンパク質は、プロボンド樹脂 (Invitrogen) を通すことにより、細胞抽出物から単離することができる。部分的に精製された全てのMEK1の抽出物は、SEC2000ゲル濾過樹脂を用いた高速液体クロマトグラフィーによって、続いて更に精製することができる。MEK1及びMEK2タンパク質の純度は、変性SDS-PAGEゲルで決定することができる。精製されたMEK1及びMEK2は、次いで、それぞれ最終濃度の3.4 mg/ml及び5.4 mg/mlまで濃縮することができる。タンパク質は、50 mM TRIS-HCl pH 7.6、250 mM NaCl、0.1 mM EDTA及び0.125 mM TCEPを含む緩衝液中、-78℃で保存することもでき、あるいは、グリセロールの存在下 (グリセロールの最終濃度で50%)、-20℃で保存することもできる。

20

【0566】

ERK1構築物を組み込んだ組み換えタンパク質は、発現ベクターの大腸菌株HD5 (Invitrogen) への形質転換により、生成することができる。ERK1タンパク質を発現するために、形質転換された大腸菌株をOD 0.6になるまで37℃で培養し、次いで最終濃度が0.5 mMとなるようIPTGを添加して誘導し、25℃で終夜細胞の培養を継続する。

30

【0567】

組み換えERK1タンパク質は、グルタチオン (Amersham) を通過させることにより、細胞抽出物から単離することができる。次いで、ERK1の部分的に精製された抽出物は、BioSep SEC3000ゲル濾過樹脂を用いて高速液体クロマトグラフィーにより、更に精製することができる。ERK1タンパク質の純度は、変性SDS-PAGEゲルで決定することができる。次いで、精製されたERK1は、最終濃度1.9 mg/mlまで濃縮することができる。タンパク質は、25 mM TRIS-HCl pH 7.6、150 mM NaCl、1 mM EDTA及び0.25 mM TCEPを含む緩衝液中、-78℃で保存することもでき、あるいは、グリセロールの存在下 (グリセロールの最終濃度で50%)、-20℃で保存することもできる。

40

【0568】

様々な他の発現系及び宿主もまたMEK1及びERK1の発現に適切であり、そのことは当業者に容易に理解されるであろうことに留意すべきである。

【0569】

MEK1又はMEK2と比較した化合物の阻害特性は、黒色の384ウェルプレートの形式を用いて、以下の反応条件下で決定することができる：50 mM HEPES pH 7.3、10 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.01% Brij 35、1 nM MEK1又は4 nM MEK2、25 nM ERK1、400 µM ATP、500 nM IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH (FI-Erk tide) 及び1% DMSO。反応生成物は、Molecular Devices社製のプログレッシブ

50

I M A P ビーズを用い、蛍光偏光法により定量的に決定する。

【0570】

アッセイ反応は、以下のようにして開始することができる：プレートの各ウェルに、3 % D M S O を含む、2 μ l の混合物 (1 . 5 μ M F I - E r k t i d e 及び 7 5 n M E R K) と 2 μ l の阻害剤 (各阻害剤につき 1 1 データポイントのための 2 倍連続希釈) を加え、続いて、2 μ l の混合物 (3 n M M E K 1 若しくは 1 2 n M M E K 2 、及び 1 2 0 0 μ M A T P) を加えて、反応を開始した (最終酵素濃度は、M E K 1 に対して 1 n M 又は M E K 2 に対して 4 n M であった) 。次いで、反応混合物を室温で 2 2 分間インキュベートし、2 0 μ l の 1 : 2 0 0 希釈のプログレッシブ I M A P ビーズ (M o l e c u l a r D e v i c e s) 8 0 % 緩衝液 A 中、2 0 % 緩衝液 B 及び 0 . 0 0 3 % ツイーン 2 0 を加えることによって、クエンチ及び発色させることができる。1 時間室温でインキュベートした後、得られた反応混合物の蛍光偏光を測定することができる。

10

【0571】

I C ₅₀ 値は、標準 I C ₅₀ 方程式への化合物濃度及び蛍光強度の非線形カーブフィッティングにより、計算することができる。選択された本発明の化合物の I C ₅₀ 値を、表 1 に示す。

【0572】

【表 3 - 1】

表 1 : MEK 1 に対する例示された化合物の IC_{50}

実施例	IC_{50} (nM)
2	> 151
3	41 - 80
4	< 40
5	41 - 80
6	< 40
7	< 40
8	81 - 150
9	41 - 80
10	< 40
11	< 40
12	< 40
13	41 - 80
14	< 40
15	41 - 80
16	81 - 150
17	81 - 150
18	< 40
19	41 - 80
20	< 40
21	41 - 80
22	< 40
23	> 151
24	41 - 80
25	> 151
26	< 40
27	< 40
28	< 40
29	81 - 150
30	> 151
31	> 151
32	> 151
33	< 40
35	81 - 150
36	> 151
37	> 151
38	41 - 80

10

20

30

40

【 0 5 7 3 】

【表 3 - 2】

実施例	I C ₅₀ (nM)
4 1	< 4 0
4 2	< 4 0
4 3	4 1 — 8 0

【 0 5 7 4 】

本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット及び方法に、様々な改変及び変形がなされ得ることは、当業者に明らかであろう。従って、本発明の改変及び変形が添付の特許請求の範囲及びこれに均等なものの範囲内に入るのであれば、本発明はそれらを包含することが意図される。

10

【図 1 A】

残基 3 2 ～ 5 1 からの欠失変異 S 2 1 8 E 及び S 2 2 2 D、並びに N-末端 6-ヒスチジンタグを有するヒト MEK 1 の残基 2 ～ 3 9 3 をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO: 1]

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1      5      10      15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys
20      25      30

Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
35      40      45

Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
50      55      60

Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
65      70      75      80

Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
85      90      95

Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
100     105     110

Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys
115     120     125

Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly
130     135     140

Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln
145     150     155     160

Val Leu Lys Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val
165     170     175

Ser Ile Ala Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys
180     185     190

```

【図 1 B】

```

Ile Met His Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg
195      200      205

Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp
210      215      220

Glu Met Ala Asn Asp Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu
225      230      235      240

Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met
245      250      255

Gly Leu Ser Leu Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro
260      265      270

Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly
275      280      285

Asp Ala Ala Glu Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu
290      295      300

Ser Ser Tyr Gly Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu
305      310      315      320

Leu Asp Tyr Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val
325      330      335

Phe Ser Leu Glu Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn
340      345      350

Pro Ala Glu Arg Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile
355      360      365

Lys Arg Ser Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser
370      375      380

Thr Ile Gly Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
385      390      395      400

```

【図 1 C】

SEQ ID NO: 1 をコードする DNA 配列 [SEQ ID NO: 2]

```
atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg    60
tatatttcagg ggcgcacatgg atcccccaag aagaagccga cgcccatcca gctgaaccog    120
gcccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggccttt    180
cttaccacaga agcagaaggt gggagaactg aaggtatgac actttgagaa gatcagttag    240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtggtgttc aaggtctccc acaagccttc tggcctggtc    300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaaccgcgaa tccggaacca gatcataagg    360
gagctgcagg ttctgcatga gtgcaactct cgtacatcgt tgggcttcta tggctgcttc    420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcatg gagcacatgg atggaggttc tctggatcaa    480
gtcctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaattttag gaaaagttag cattgctgta    540
ataaaaggcc tgacatatct gagggagaag cacaagatca tgcacagaga tgtcaagccc    600
tocaacatcc tagtcaactc ccgtggggag atcaagctct gtgactttgg ggtagcggg    660
cagctcatcg acgaaatggc caacgacttc gtgggcacaa ggtcctacat gtcgccagaa    720
agactccagg ggactcatta ctctgtgcag tcagacatct ggagcatggg actgtctctg    780
gtagagatgg cggttgggag gtatcccatc cctcctccag atgccaagga gctggagctg    840
atgtttgggt gccaggtgga aggagatgag gctgagaccc caccagagcc aaggaccccc    900
gggagggccc ttatgctata cggaatggac agccgacctc ccatggcaat tttgagttg    960
ttggattaca tagtcaacga gcctctccca aaactgcccc gtggagtgtt cagtgcgtaa    1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgaag    1080
caactcatgg ttcagtcttt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtgga ttttgacggt    1140
tggtctgctg ccaccatcgg cottaaccag ccagcacac caaccatgc tgctggcgtc    1200
taa    1203
```

【図 1 E】

```
Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly    195
Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys    210
Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp    225
Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val    245
Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Gly Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr    260
Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu    275
Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu    290
Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His    305
Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His    325
Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr    340
Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro    355
Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu    370
Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser    385
```

【図 1 D】

変異 S 2 2 2 E 及び S 2 2 6 D、並びに N-末端 6-ヒスチジンタグを有するヒト MEK 2 の残基 1~400 をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO: 3]

```
Met Ser Tyr Tyr His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr    5
Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg    20
Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu    35
Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp    50
Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys    65
Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys    85
Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly    100
Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg    115
Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile    130
Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly    145
Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu    165
His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg    180
```

【図 1 F】

```
Glu Val Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg    405
Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val    420
```

SEQ ID NO: 3 をコードする DNA 配列 [SEQ ID NO: 4]

```
atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg    60
tatatttcagg ggcgcacatga acccatgctg gcccggaaga agccgtgtct gccggcgctc    120
accatcaacc ctaccatcgc cgaggggccca tccccacca gcgaggggcg ctcggaggca    180
aacctggttg accctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca gcagaagaag    240
cggtcggaag cctttctcac ccagaaagcc aaggtcgagg aactcaaga cgtatgactc    300
gaaaggatct cagagctggg cgcggggcaac ggcgggggtg tcacaaagt ccagcacaga    360
ccctcgggcc tcatcatggc caggaagctg atccaccttg agatcaagcc ggccatccgg    420
aaccagatca tccgcgagct gcaggctcgt cacgaatgca actcgccgta catcgtgggc    480
ttctacgggg ccttctacag tgacggggag atcagcattt gcattgaaca catggaagcc    540
ggctccctgg accagtgctt gaaagaggcc aagaggatcc ccgaggagat cctggggaaa    600
gtcagcatcg cggttctcog gggcttgog tacctccgag agaagcacca gatcatgcac    660
cgagatgtga agccctccaa catcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac    720
ttcgggggtg gcggccagct catagacgaa atggccaaag actcgtggg caccgctcc    780
tacatggctc cggagcgggt gcagggcaca cattactcgg tgacgtcgga catctggagc    840
atgggcctgt ccttggtgga gctggccgtc ggaaggtacc ccattccccc gcccgagccc    900
aaagagctgg aggccatctt tggccggccc gtggctcgac ggaagaagg agagcctcac    960
agcatctcgc ctggccgag gcccccggg gcgcccgta ccggtcacgg gatggatagc    1020
cggcctgcca tggccatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaag    1080
```

【図 1 G】

ctgcccaacg gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttg tcaataaatg cctcatcaag 1140
aaaccagcgg agcgggcgga cctgaagatg ctcacaaaacc acaacttoat caagcgggtcc 1200
gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa cctgcgggct gaaccagccc 1260
ggcacaccca cgcgcacccg cgtgtaa 1287

N-末端GSTタグを有するヒトERK1の残基1〜379をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO: 5]

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro 1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu 20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu 35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys 50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn 65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu 85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser 100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu 115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn 130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp 145 150 155 160

【図 1 I】

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln 370 375 380
Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg 385 390 395 400
Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys 405 410 415
Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His 420 425 430
Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro 435 440 445
Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp 450 455 460
Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe 465 470 475 480
Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu 485 490 495
Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala 500 505 510
Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala 515 520 525
Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg 530 535 540
Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu 545 550 555 560
Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val 565 570 575

【図 1 H】

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu 165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr 180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala 195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu 210 215 220
Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala Ala 225 230 235 240
Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly 245 250 255
Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp 260 265 270
Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr 275 280 285
Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala 290 295 300
Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr 305 310 315 320
Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile 325 330 335
Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp 340 345 350
Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu 355 360 365

【図 1 J】

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys 580 585 590
Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro 595 600 605
Gly Val Leu Glu Ala Pro 610

SEQ ID NO: 5をコードするDNA配列 [SEQ ID NO: 6]

atgtccccta tactaggtta ttgaaaatt aaggccttg tgcaaccac tcgacttctt 60
ttggaatata ttgaagaaaa atatgaagag catttgtatg agcgcgatga aggtgataaa 120
tgccgaacaa aaaagtttga attgggtttg gaggttccca atcttcttta ttatatgtat 180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatacgtt atatatgtga caagcacaac 240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcgggtttg 300
gatattagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag accttgaaac tctcaaagtt 360
gattttctta gcaagctacc tgaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa 420
acatatitaa atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tgttgtatga cgctcttgat 480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa 540
aaacgtattg aagctatccc acaaatgtat aagtacttga aatccagcaa gtatatagca 600
tggcctttgc agggctggca agccacgttt ggtggtaggc accatcctcc aaaatcggat 660
ctggaagtgc tgttccaggg gccctgggga tcccgaatt ccgggatggc ggcggcgcg 720
gctcaggggg gcggggcgcg ggagccccgt agaaccgagg ggttcggccc ggggtcccg 780
ggggaggtgg agatggtgaa ggggcagccg ttccagctgg gcccgcgcta cagcgagttg 840
cagtacatcg gcagggcgcg gtaccgcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgcaag 900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttgcacatc agacctactg ccagcgcagc 960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgcttc cgccatgaga atgtcatcgg catccgagac 1020
attctgcggg cgtccacocct ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacctgatg 1080

【図 1 K】

```

gagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgtac 1140
ttcctctacc agatcctgcg gggcctcaag tacatccact ccgccaaagt gctccaacca 1200
gatctaagc cctccaacct gctcatcaac accacctgcg accttaagat ttgtgatttc 1260
ggcctggccc ggattgccga tcctgagcat gaccacacgg gcttcctgac ggagtatgtg 1320
gtacgcgctt ggtaccgggc ccagagatc atgctgaact ccaagggcta taccagttcc 1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagatgc tctctaaccg gcccatcttc 1440
cctggcaagc actacctgga tcagotcaac cacattctgg gcctcctggg ctcccatcc 1500
caggagagcc tgaattgtat catcaaatg aaggcccgaa actacctaca gtctctgccc 1560
tcaaagacca aggtggcttg ggccaagctt ttccccaagt cagactcaa agcccttgac 1620
ctgctggacc ggatgttaac ctttaacccc aataaacgga tcacagtga ggaagcgtg 1680
gtcacccct acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc 1740
ttcaccttcg ccattggagct ggatgacctt cctaaggagc ggctgaaggc gctcatcttc 1800
caggagacag cactctcca gcccgagtg ctggaggccc cctag 1845

```

【配列表】

2010508307000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/083240

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/34

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)

C07D

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, 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	COCCO, MARIA T. ET AL: "Synthesis and in vitro antitumoral activity of new N-phenyl-3- pyrrolicarbothioamides" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, 11(4), 495-503 CODEN: BMECEP; ISSN: 0968-0896, 2003, XP002475069 tables 1-3 the whole document	1-132

☐ 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 document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2008

Date of mailing of the international search report

13/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bader, Karl Günther

International Application No. PCT/US2007/083240

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 108-128 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/083240

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

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

1-132 (part)

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2007/083240

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 present and X=CR7R8.

2. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 present and X=NR9.

3. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 present and X=0.

4. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 present and X=S.

5. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 absent and X=CR7R8.

6. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 absent and X=NR9.

7. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 absent and X=0.

8. claims: 1-132 (part)

Compunds according to claim 1 with R6 absent and X=S.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/02	
	A 6 1 P 37/06	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 0 5

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カルドー、ステファン、ダヴリュ、

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、デル マル メサ ロード
4 8 8 7

(72)発明者 カヌーニ、トゥーフィク

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 0 1 4、デル マル、ストラッドフォード コート 6
1 5、アパートメント 1

(72)発明者 ウォレス、マイケル、ビー、

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 1 7、サン ディエゴ、トマホーク レーン 3 7 6
6

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB04 CC04 CC41 CC51 CC58 DD02 DD04 EE01
4C069 AC08 BA01 BB02 BB22 BC01 BC24 BD02
4C086 AA01 AA02 AA03 BC05 BC07 BC60 BC67 BC69 BC71 GA07
GA09 MA01 MA04 ZA08 ZA33 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA81

ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB35 ZC20 ZC35