(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-533939
(P2022-533939A)
(43)公表日　令和4年7月27日(2022.7.27)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04	*(2006.01)*		C07D	487/04	144	4C050
A61K 31/53	*(2006.01)*		C07D	487/04	140	4C086
A61P 35/00	*(2006.01)*		C07D	487/04	CSP	
			A61K	31/53		
			A61P	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）

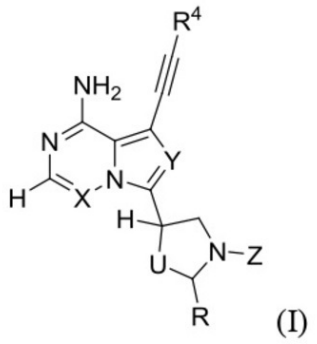
(21)出願番号　特願2021-567059(P2021-567059)
(86)(22)出願日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月7日(2022.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/032939
(87)国際公開番号　WO2020/236524
(87)国際公開日　令和2年11月26日(2020.11.26)
(31)優先権主張番号　62/849,534
(32)優先日　令和1年5月17日(2019.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/907,491
(32)優先日　令和1年9月27日(2019.9.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　520496637
キネート バイオファーマ インク.
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ バリー・センター・ドライブ ３６１１ スイート １７５
(74)代理人　100082072
弁理士　清原 義博
(72)発明者　カルドー，ステファン，ダブリュー.
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル １１９７５ スイート １０１
(72)発明者　ティホナス，ジョン
アメリカ合衆国 ９２１３０ カリフォルニア州 サンディエゴ エル・カミノ・リアル １１９７５ スイート １０１
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　線維芽細胞増殖因子受容体キナーゼの阻害剤

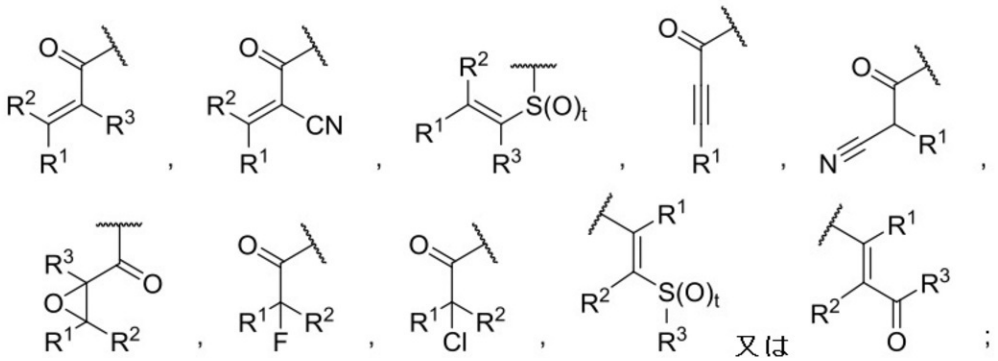
(57)【要約】
【解決手段】線維芽細胞増殖因子受容体キナーゼの阻害剤、上記化合物を含む医薬組成物、および疾患の処置のために上記化合物を使用するための方法が本明細書で提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物であって、
【化１】



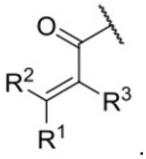
(I)

式中、
ＸはＣ－ＨまたはＮであり、
ＹはＣ－ＨまたはＮであり、
Ｚは以下の構造を有する群から選択され：
【化２】



ｔは１または２であり、
Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３はそれぞれ独立して、水素、随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルから選択され、
Ｒ４は随意に置換されたＣ６アリールであり、
Ｕは－ＣＨ２－または単結合であり、
Ｒは、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたＣ２－Ｃ７アルケニル、－ＣＯ２Ｒ５、－ＣＯＮＨＲ５、または－ＣＯＮ（Ｒ５）２から選択され、および、
Ｒ５はそれぞれ独立して、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、または随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキルから選択される、
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２】
ＸはＣ－Ｈであり、およびＹはＣ－Ｈである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。

【請求項３】
ＸはＣ－Ｈであり、およびＹはＮである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項４】
ＸはＮであり、およびＹはＣ－Ｈである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項５】
ＸはＮであり、およびＹはＮである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項６】
Ｚは、
【化３】



である、請求項１－５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項７】
Ｒ^{2}は水素である、請求項１－６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項８】
Ｒ^{3}は水素である、請求項１－７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項９】
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は水素である、請求項１－６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１０】
Ｒ^{1}は水素である、請求項１－９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１１】
Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキルである、請求項１－９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１２】
Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１－Ｃ２アルキルである、請求項１－９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１３】
Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１アルキルである、請求項１－９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１４】
随意に置換されたアルキルは、随意に置換されたアミノ基で置換される、請求項１１、１２、または１３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１５】
随意に置換されたアミノ基はジメチルアミノである、請求項１４に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１６】
Ｕは単結合である、請求項１－１５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。

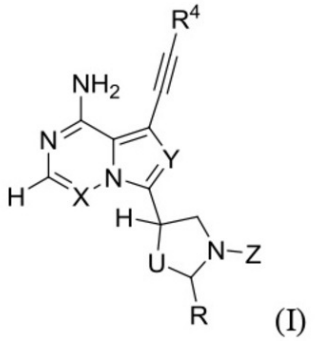
【請求項１７】
Ｕは－ＣＨ$_2$－である、請求項１－１５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１８】
Ｒ^{4}は非置換のフェニルである、請求項１－１７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項１９】
Ｒ^{4}は置換されたフェニルである、請求項１－１７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２０】
Ｒ^{4}は４－位置に水素を有する置換されたフェニルである、請求項１－１７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２１】
置換されたフェニルは１個または２個の置換基を有する、請求項１９または２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２２】
置換されたフェニルは３，５－二置換である、請求項２１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２３】
置換されたフェニルは３個または４個の置換基を有する、請求項１９または２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２４】
置換されたフェニルは２，３，５，６－四置換である、請求項２３に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２５】
置換されたフェニルは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、または随意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから選択された少なくとも１つの置換基で置換される、請求項１９－２４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２６】
Ｒは随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２７】
Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２８】
Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項２９】
Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３０】
Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３１】
Ｒは随意に置換されたＣ２－Ｃ７アルケニルである、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３２】
Ｒは－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}である、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。

【請求項３３】
Ｒは－ＣＯＮＨＲ^{5}である、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３４】
Ｒは－ＣＯＮ（Ｒ^{5}）$_{2}$である、請求項１－２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３５】
請求項１－３４のいずれか１つに記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を含む、医薬組成物。
【請求項３６】
請求項１－３４のいずれか１つに記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物と、薬学的に許容可能な担体とを混合する工程を含む、医薬組成物を調製する方法。
【請求項３７】
ヒトまたは動物の身体の処置の方法で使用するための、請求項１－３４のいずれか１つに記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３８】
癌または腫瘍性疾患の処置の方法で使用するための、請求項１－３４のいずれか１つに記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物。
【請求項３９】
癌または腫瘍性疾患の処置のための薬剤の製造における、請求項１－３４のいずれか１つに記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物の使用。
【請求項４０】
患者の癌を処置する方法であって、請求項１－３４のいずれか１つに記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を前記患者に投与する工程を含む、方法。
【請求項４１】
患者の癌を処置する方法であって、請求項１－３４のいずれか１つに記載される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０１９年９月２７日に出願された米国仮特許出願第６２／９０７，４９１号、および２０１９年５月１７日に出願された米国仮特許出願第６２／８４９，５３４号の利益を主張するものであり、これらは両方とも全体として本出願の開示内で参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）は、タンパク質の線維芽細胞増殖因子ファミリーのメンバーに結合する受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）のサブファミリーである。線維芽細胞増殖因子／ＦＧＦ受容体ネットワークの制御異常は、腫瘍において頻繁に発生する。したがって、異常なＦＧＦＲキナーゼ活性を標的とする治療法が、癌やその他の疾患の治療に使用されることが望まれている。
【発明の概要】
【０００３】
線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）キナーゼの阻害剤、上記化合物を含む医薬組成物、および疾患の処置のために上記化合物を使用する方法が本明細書で提供される。
【０００４】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、

【０００５】

【化１】



(I)

式中、

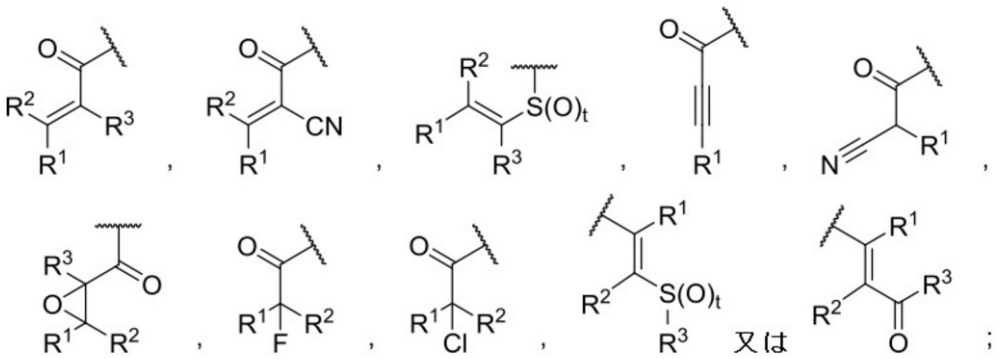
ＸはＣ－ＨまたはＮであり、

ＹはＣ－ＨまたはＮであり、

Ｚは以下の構造を有する群から選択され：

【０００６】

【化２】



ｔは１または２であり、

Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３はそれぞれ独立して、水素、随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルから独立して選択され、

Ｒ４は随意に置換されたＣ６アリールであり、

Ｕは－ＣＨ２－または単結合であり、

Ｒは、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたＣ２－Ｃ７アルケニル、－ＣＯ２Ｒ５、－ＣＯＮＨＲ５、または－ＣＯＮ（Ｒ５）２から選択され、および、

Ｒ５はそれぞれ独立して、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、または随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキルから選択される。

【０００７】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物、および少なくとも１つの薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【０００８】

１つの実施形態は、患者の疾患または障害を処置する方法であって、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を患者に投与する工程を含む方法を提供する。別の実施形態は、疾患または障害が癌である、上記方法を提供する。

【０００９】

引用による組み込み

本明細書で言及されるすべての公開物、特許、および特許出願は、本明細書で特定される特定の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

本明細書と添付の請求項において使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別のことを指定していない限り、複数の指示対象を含む。ゆえに、例えば、「薬剤」への言及は複数のこうした薬剤を含み、「細胞」への言及は１以上の細胞（または複数の細胞）、および当業者に知られている同等物などへの言及を含む。分子量などの物理的特性、または式などの化学的特性に関する範囲が本明細書で使用されているとき、範囲と範囲内の具体的な実施形態の組み合わせと下位の組み合わせがすべて包含されるように意図されている。「約（ａｂｏｕｔ）」という用語は、数または数の範囲を指すとき、参照される数または数の範囲が、実験のばらつきの範囲内（または統計学的な実験誤差内）の近似値であり、したがって、数または数の範囲が、例によっては、記載される数または数の範囲の１％－１５％で変動することを意味する。「含むこと」（および、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）または（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、あるいは「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」または「含むこと（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連する用語）という用語は、他のある実施形態では、例えば、本明細書に記載される任意の物質の組成物、組成物、方法、またはプロセスなどの実施形態が、記載される特徴「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｏｆ）」または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」ことを排除することを意図するものではない。

【００１１】

定義

本明細書と添付の請求項で使用されるように、反対の意味に指定されない限り、次の用語は以下に指定する意味を有する。

【００１２】

「アミノ」は－ＮＨ$_2$ラジカルを指す。

【００１３】

「シアノ」は－ＣＮラジカルを指す。

【００１４】

「ニトロ」は－ＮＯ$_2$ラジカルを指す。

【００１５】

「オキサ」は－Ｏ－ラジカルを指す。

【００１６】

「オキソ」は＝Ｏラジカルを指す。

【００１７】

「チオキソ」は＝Ｓラジカルを指す。

【００１８】

「イミノ」は＝Ｎ－Ｈラジカルを指す。

【００１９】

「オキシモ」は＝Ｎ－ＯＨラジカルを指す。

【００２０】

「ヒドラジノ」は＝Ｎ－ＮＨ$_2$ラジカルを指す。

【００２１】

「アルキル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、不飽和を含まず、１～１５の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指す（例えば、Ｃ１－Ｃ１５アル

キル）。ある実施形態では、アルキルは１～１３の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{13}$アルキル）。ある実施形態では、アルキルは１～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{8}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは１～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは１～４の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは１～３の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは１～２の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{2}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは１つの炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{1}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは５～１５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{15}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは５～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{8}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは２～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$アルキル）。他の実施形態では、アルキルは３～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{5}$アルキル）。他の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、１－ブチル（ｎ－ブチル）、１－メチルプロピル（ｓｅｃ－ブチル）、２－メチルプロピル（イソ－ブチル）、１，１－ジメチルエチル（ｔｅｒｔ－ブチル）、１－ペンチル（ｎ－ペンチル）から選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合する。本明細書において別段の定めのない限り、アルキル基は、以下の置換基のうち１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、および、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは１または２である）、ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である。

【００２２】

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

【００２３】

「アルケニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、および２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルケニルは２～８の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルは２～４の炭素原子を含む。アルケニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロプ（ｐｒｏｐ）－１－エニル（すなわち、アリル）、ブト（ｂｕｔ）－１－エニル、ペント（ｐｅｎｔ）－１－エニル、ペンタ（ｐｅｎｔａ）－１，４－ジエニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニル基は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ

（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔ ＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、および、－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）、ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である。

【００２４】

「アルキニル」は、炭素原子と水素原子のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含み、２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある実施形態では、アルキニルは２～８の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～６の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルは２～４の炭素原子を含む。アルキニルは単結合によって分子の残りに結合し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニル基は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）（ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である）。

【００２５】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子の残りをラジカル基に連結させ、炭素と水素からなり、不飽和を含まず、および、１～１２の炭素原子を有する、直鎖または分子鎖のニ価炭化水素鎖を指す（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなど）。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および単結合を介してラジカル基に結合する。分子の残りおよびラジカル基に対するアルキレン鎖の結合点は、アルキレン鎖中の１つの炭素、または鎖内の任意の２つの炭素を介する。ある実施形態では、アルキレンは１～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ１－Ｃ８アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは１～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ１－Ｃ５アルキレン）。他の実施形態

では、アルキレンは１～４の炭素原子を含む（例えば、Ｃ１－Ｃ４アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは１～３の炭素原子を含む（例えば、Ｃ１－Ｃ３アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは１～２の炭素原子を含む（例えば、Ｃ１－Ｃ２アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは１つの炭素原子を含む（例えば、Ｃ１アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは５～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ５－Ｃ８アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは２～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ２－Ｃ５アルキレン）。他の実施形態では、アルキレンは３～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ３－Ｃ５アルキレン）。本明細書において別段の定めのない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、および－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）（ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である）。

【００２６】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残りを連結させ、炭素と水素のみからなり、少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含み、および、２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合され、単結合によりラジカル基に結合される。ある実施形態では、アルケニレンは２～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ２－Ｃ８アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは２～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ２－Ｃ５アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは２～４の炭素原子を含む（例えば、Ｃ２－Ｃ４アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは２～３の炭素原子を含む（例えば、Ｃ２－Ｃ３アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは２つの炭素原子を含む（例えば、Ｃ２アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは５～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ５－Ｃ８アルケニレン）。他の実施形態では、アルケニレンは３～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ３－Ｃ５アルケニレン）。本明細書において別段の定めのない限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の１以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）ＯＲａ、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒａ）２、－Ｎ（Ｒａ）Ｃ（Ｏ）Ｒａ、－Ｎ（Ｒａ）Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＯＲａ（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）ｔＲａ（ｔは１または２である）、および、－Ｓ（Ｏ）ｔＮ（Ｒａ）２（ｔは１または２である）、ここで、Ｒａはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、

アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である。

【００２７】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、ラジカル基に分子の残りを連結させ、炭素と水素のみからなり、少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含み、および、２～１２の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合により分子の残りに結合し、単結合によりラジカル基に結合する。ある実施形態では、アルキニレンは２～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは２～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_5$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは２～４の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは２～３の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_2$－Ｃ$_3$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは２つの炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_2$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは５～８の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_5$－Ｃ$_8$アルキニレン）。他の実施形態では、アルキニレンは３～５の炭素原子を含む（例えば、Ｃ$_3$－Ｃ$_5$アルキニレン）。本明細書において別段の定めのない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の１つ以上によって随意に置換される：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは１または２である）、および、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ｔは１または２である）、ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）である。

【００２８】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を取り除くことにより、芳香族単環式または多環式の炭化水素環系に由来するラジカルを指す。芳香族単環式または多環式の炭化水素環系は、水素と、５－１８の炭素原子からの炭素のみを含み、ここで、環系における環の少なくとも１つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケルの理論に従った環状の非局在化した（４ｎ＋２）π－電子系を含む。アリール基が由来する環系は、限定されないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリン、およびナフタレンなどの基を含む。本明細書において別段の定めのない限り、「アリール」という用語または（「アラルキル」などの中の）接頭辞「ａｒ」は、以下から独立して選択される１つ以上の置換基によって随意に置換されたアリールラジカルを含むことを意味している：アルキル、アル

ケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ^{c}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^{a}（ｔは１または２である）、および－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$（ｔは１または２である）（ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、Ｒ^{b}はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、Ｒ^{c}は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である）。

【００２９】

「アラルキル」は、式－Ｒ^{c}－アリールのラジカルを指し、Ｒ^{c}は例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【００３０】

「アラルケニル」は、式－Ｒ^{d}－アリールのラジカルを指し、Ｒ^{d}は上に定義されるようなアルケニレン鎖である。アラルケニルラジカルのアリール基部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように随意に置換される。

【００３１】

「アラルキニル」は式－Ｒ^{e}－アリールのラジカルを指し、Ｒ^{e}は上に定義されるアルキニレン鎖である。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上記に記載されるように、随意に置換される。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように、随意に置換される。

【００３２】

「アラルコキシ」は式－Ｏ－Ｒ^{c}－アリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、Ｒ^{c}は例えば、メチレン、エチレンなど上に定義されるようなアルキレン鎖である。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように随意に置換される。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように随意に置換される。

【００３３】

「カルボシクリル」は、炭素と水素の原子のみからなり、縮合した環系または架橋した環系を含み、３～１５の炭素原子を有する、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化

水素ラジカルを指す。ある実施形態では、カルボシクリルは３～１０の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルは５～７の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合により分子の残りに結合する。カルボシクリルは飽和している（つまり、単一のＣ－Ｃ結合のみを含む）か、または不飽和（つまり、１つ以上の二重結合または三重結合を含む）である。完全に飽和したカルボシクリルラジカルは「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。不飽和カルボシクリルは「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式のシクロアルケニルの例は、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。多環式カルボシクリルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（つまり、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル（ｄｅｃａｌｉｎｙｌ）、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが挙げられる。本明細書で別段の定めのない限り、「カルボシクリル」という用語は、以下から独立して選択される１つ以上の置換基によって随意に置換されるカルボシクリルラジカルを含むことを意味している：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ^{c}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^{a}（ｔは１または２である）、および－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$（ｔは１または２である）（ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、Ｒ^{b}はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、Ｒ^{c}は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である）。

【００３４】

「カルボシクリルアルキル」は、式－Ｒ^{c}－カルボシクリルのラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【００３５】

「カルボシクリルアルキニル」は、式－Ｒ^{c}－カルボシクリルのラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキニレン鎖である。アルキニレン鎖とカルボシクリルラジカルは上に定義されるように随意に置換される。

【００３６】

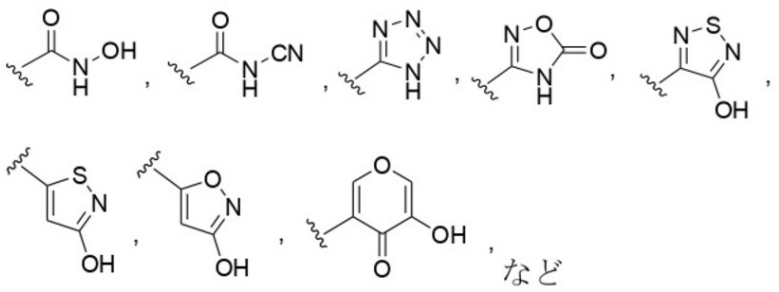
「カルボシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－Ｒ^{C}－カルボシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、Ｒ^{C}は以下に定義されるようなアルキレン鎖である。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように随意に置換される。

【００３７】

本明細書で使用されるように、「カルボン酸生物学的等価体」とは、カルボン酸部分として同様の物理的、生物学的、および／または化学的な性質を示す官能基または部分を指す。カルボン酸生物学的等価体の例としては、限定されないが、以下が挙げられる。

【００３８】

【化３】



【００３９】

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

【００４０】

「フルオロアルキル」は、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなど、上に定義されるような１つ以上のフルオロラジカルによって置換される、上に定義されるようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上に定義されるように随意に置換される。

【００４１】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される２～１２の炭素原子と１～６のヘテロ原子とを含む、安定した３～１８員の非芳香環ラジカルを指す。本明細書で別段の定めのない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、それは縮合した環系または架橋した環系を随意に含む。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は随意に酸化される。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロシクリルラジカルは、部分的または完全に飽和される。ヘテロシクリルは環の任意の原子によって分子の残りに結合される。こうしたヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、および１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。本明細書において別段の定めのない限り、「ヘテロシクリル」との用語は、以下から選択される１つ以上の置換基によって随意に置換される上で定義されるようなヘテロシクリルラジカルを含むことを意味している：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随

意に置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ^{c}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^{a}（ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^{a}（ｔは１または２である）、および－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^{a}）$_2$（ｔは１または２である）（ここで、Ｒ^{a}はそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、Ｒ^{b}はそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、Ｒ^{c}は直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、ここで、上記置換基の各々は、別段の定めのない限り非置換型である）。

【００４２】

「Ｎ－ヘテロシクリル」または「Ｎ結合（Ｎ－ａｔｔａｃｈｅｄ）ヘテロシクリル」は、少なくとも１つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルラジカルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する。Ｎ－ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上に記載されるように、随意に置換される。こうしたＮ－ヘテロシクリルラジカルの例としては、限定されないが、１－モルホリニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、１－ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【００４３】

「Ｃ－ヘテロシクリル」または「Ｃ結合ヘテロシクリル」は、少なくとも１つのヘテロ原子を含む上に定義されるようなヘテロシクリルラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロシクリルの結合点は、ヘテロシクリルラジカル中の炭素原子を介する。Ｃ－ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上記に記載されるように、随意に置換される。そのようなＣ－ヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、２－モルホリニル、２－ピペリジニルまたは３－ピペリジニルまたは４－ピペリジニル、２－ピペラジニル、２－ピロリジニルまたは３－ピロリジニルなどを含む。

【００４４】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式－Ｒ^{c}－ヘテロシクリルのラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【００４５】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－Ｒ^{c}－ヘテロシクリルの酸素原子によって結合したラジカルを指し、Ｒ^{c}は上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレ

ン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように随意に置換される。

【００４６】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される２～１７の炭素原子と１～６のヘテロ原子とを含む、３～１８員の芳香環ラジカルに由来するラジカルを指す。本明細書に使用されるように、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり、ここで、環系における環の少なくとも１つは完全に不飽和であり、すなわち、ヒュッケル理論に従った環式の非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含む。ヘテロアリールは、縮合または架橋した環系を含む。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子は、随意に酸化される。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、随意に四級化される。ヘテロアリールは、環の任意の原子を介して分子の残りに結合する。ヘテロアリールの例としては、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｏｌｙｌ）、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル（ｄｉｏｘｅｐｉｎｙｌ）、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｏｌｙｌ）、ベンゾジオキシニル（ｂｅｎｚｏｄｉｏｘｉｎｙｌ）、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル（ｂｅｎｚｏｐｙｒａｎｏｎｙｌ）、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル（ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｙｌ）、１，６－ナフチリジノニル（ｎａｐｈｔｈｙｒｉｄｉｎｏｎｙｌ）、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル（ｐｈｅｎｏｔｈｉａｚｉｎｙｌ）、フェノキサジニル（ｐｈｅｎｏｘａｚｉｎｙｌ）、フタラジニル、プテリジニル（ｐｔｅｒｉｄｉｎｙｌ）、プリニル（ｐｕｒｉｎｙｌ）、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ（ｐｙｒａｚｏｌｏ）［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド（ｐｙｒｉｄｏ）［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］プリジニル（ｐｒｉｄｉｎｙｌ）、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。本明細書において別段の定めのない限り、「ヘテロアリール」との用語は、以下から選択された１つ以上の置換基によって随意に置換される、上に定義されるようなヘテロアリールラジカ

ルを含むことを意味する：アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、随意に置換されたアリール、随意に置換されたアラルキル、随意に置換されたアラルケニル、随意に置換されたアラルキニル、随意に置換されたカルボシクリル、随意に置換されたカルボシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロシクリル、随意に置換されたヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたヘテロアリール、随意に置換されたヘテロアリールアルキル、－R^b－OR^a、－R^b－OC（O）－R^a、－R^b－OC（O）－OR^a、－R^b－OC（O）－N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）$_2$、－R^b－C（O）R^a、－R^b－C（O）OR^a、－R^b－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－O－R^c－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）C（O）OR^a、－R^b－N（R^a）C（O）R^a、－R^b－N（R^a）S（O）$_t R^a$（tは１または２である）、－R^b－S（O）$_t R^a$（tは１または２である）、－R^b－S（O）$_t OR^a$（tは１または２である）、および－R^b－S（O）$_t$N（R^a）$_2$（tは１または２である）（ここで、R^aはそれぞれ独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで置換される）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）、あるいはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで随意に置換される）であり、R^bはそれぞれ独立して、直接結合、あるいは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、および、R^cは直鎖または分枝鎖のアルキレン鎖またはアルケニレン鎖であり、別段の定めのない限り、上記の置換基のそれぞれは非置換型である）。

【００４７】

「Ｎ－ヘテロアリール」は、少なくとも１つの窒素を含む上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する。Ｎ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【００４８】

「Ｃ－ヘテロアリール」は、上に定義されるようなヘテロアリールラジカルを指し、分子の残りに対するヘテロアリールラジカルの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を介する。Ｃ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように随意に置換される。

【００４９】

「ヘテロアリールアルキル」は式－R^c－ヘテロアリールのラジカルを指し、R^cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５０】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式－Ｏ－R^c－ヘテロアリールの酸素原子によって結合したラジカルを指し、R^cは上に定義されるようなアルキレン鎖である。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子にてアルキルラジカルに随意に結合する。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように随意に置換される。ヘテロアリールアルコキシラジカ

ルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように随意に置換される。

【００５１】

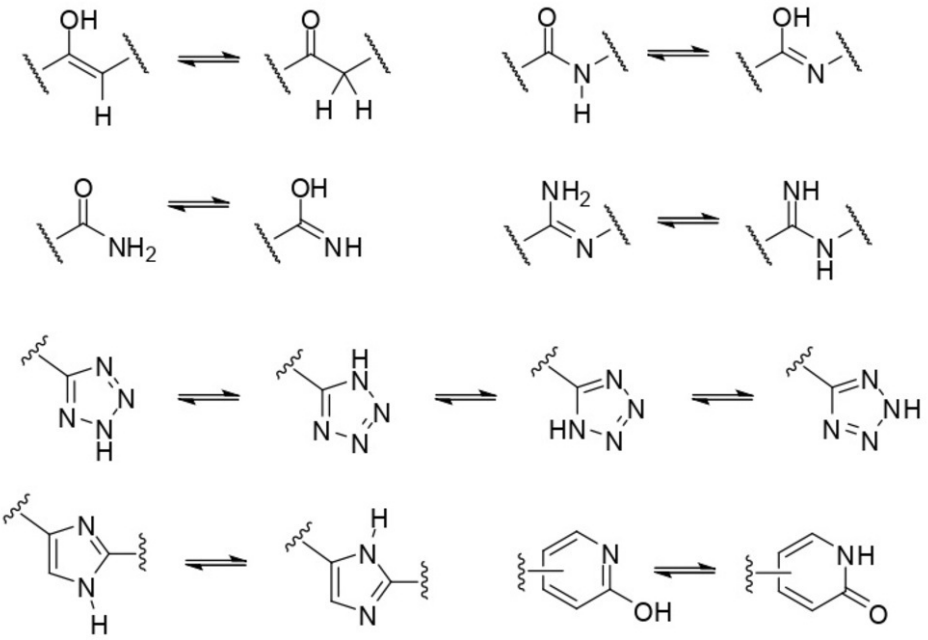
いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は１つ以上の不斉中心を含み、したがって、絶対的な立体化学の観点から（Ｒ）または（Ｓ）として定義されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性形態を生じさせる。別段の定めのない限り、本明細書に開示される化合物のすべての立体異性形態が本開示によって企図されている。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含む場合、および特段の明記のない限り、本開示はＥとＺ両方の幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を含むことが意図されている。同様に、すべての起こり得る異性体、そのラセミ体や光学的に純粋な形態、およびすべての互変異性体も含まれるよう意図されている。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のＥまたはＺの幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を指す。「位置異性体」という用語は、ベンゼン環のまわりのオルト異性体、メタ異性体、およびパラ異性体などの、中心環のまわりの構造異性体を指す。

【００５２】

「互変異性体」とは、ある分子の１つの原子から同じ分子の別の原子までのプロトン移動が可能である分子を指す。本明細書で提示される化合物は、ある実施形態では互変異性体として存在する。互変異性化が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在する。互変異性体の正確な割合は、物理的状態、温度、溶媒、およびｐＨを含む複数の因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例は、以下を含む：

【００５３】

【化４】



【００５４】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される化合物は、様々な濃縮された同位体の形態で、例えば、２Ｈ、３Ｈ、１１Ｃ、１３Ｃ、および／または１４Ｃの内容物に濃縮されて、使用される。１つの特定の実施形態では、化合物は少なくとも１つの位置で重水素化される。こうした重水素化形態は、米国特許第５，８４６，５１４号と第６，３３４，９９７号に記載される手順によって作ることが可能である。米国特許第５，８４６，５１４号と第６，３３４，９９７号に記載されるように、重水素化は代謝性安定性または有効性を改善することができ、ゆえに医薬品の作用持続期間を増加させる。

【００５５】

別段の定めのない限り、本明細書で描かれる構造は、１つ以上の同位体濃縮された原子の

存在下でのみ異なる化合物を含むことを意図している。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の交換、または^{13}Cまたは^{14}C濃縮された炭素による炭素の交換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。

【００５６】

本開示の化合物は、こうした化合物を構成する１つ以上の原子において不自然な割合の原子同位体を随意に含む。例えば、化合物は、例えば、重水素（^{2}H）、トリチウム（^{3}H）、ヨウ素－１２５（^{125}I）、または炭素１４（^{14}C）など、同位体で標識され得る。^{2}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}C、^{12}N、^{13}N、^{15}N、^{16}N、^{16}O、^{17}O、^{14}F、^{15}F、^{16}F、^{17}F、^{18}F、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{35}Cl、^{37}Cl、^{79}Br、^{81}Br、^{125}Iによる同位体置換がすべて企図されている。いくつかの実施形態では、^{18}Fによる同位体の置換が企図される。本発明の化合物の同位体のバリエーションはすべて、放射性であってもなくても、本発明の範囲内に包含される。

【００５７】

ある実施形態では、本明細書に開示された化合物は、^{1}H原子の一部またはすべてが^{2}Hの原子と取り替えられている。重水素を含有する化合物の合成の方法は、当該技術分野で知られており、非限定的なほんの一例として、以下の合成方法を含む。

【００５８】

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

【００５９】

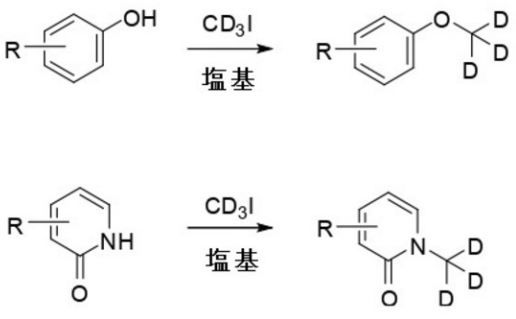
重水素化出発物質は容易に入手可能であり、重水素を含む化合物の合成を行うために提供される本明細書に記載された合成方法に従う。多くの重水素を含有する試薬と構成要素は、Aldrich Chemical Co.などの化学商品会社から市販されている。

【００６０】

ヨードメタン－ｄ３（CD_3I）などの求核置換反応での使用に適した重水素移動試薬は、容易に入手可能であり、求核置換反応条件下で重水素置換された炭素原子を反応基質に移動させるために用いられることもある。CD_3Iの使用は、ほんの一例として、以下の反応スキームで例証されている。

【００６１】

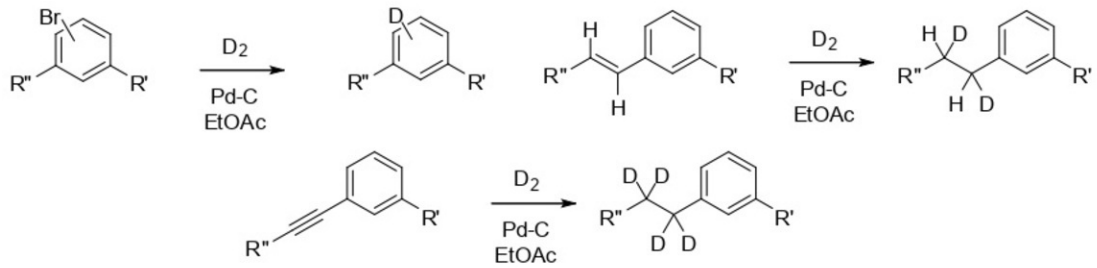
【化５】



【００６２】
重水素化リチウムアルミニウム（ＬｉＡｌＤ４）などの重水素移動試薬は、上記還元条件下で重水素を反応基質に移動させるために使用される。ＬｉＡｌＤ４の使用は、ほんの一例として、以下の反応スキームで例証される。
【００６３】
【化６】



【００６４】
重水素ガスとパラジウム触媒は、不飽和の炭素－炭素結合を還元するために、および、ほんの一例として、以下の反応スキームで例証されるようなアリール炭素－ハロゲン結合の還元的置換を行うために使用される。
【００６５】
【化７】



【００６６】
１つの実施形態では、本明細書で開示される化合物は１つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は２つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は３つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は４つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は５つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は６つの重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は６つを超える重水素原子を含む。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物は重水素原子で完全に置換され、交換不可能な１Ｈ水素原子を含まない。１つの実施形態では、重水素取り込みのレベルは、重水素化された合成の構成要素が出発物質として使用される合成方法により決定される。
【００６７】
「薬学的に許容可能な塩」は、酸と塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載される線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲｓ）の阻害剤のいずれか１つの薬学的に許容可能な塩は、あらゆる薬学的に適切な塩の形態を包含することを意図している。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸付加塩および薬学的に許容可能な塩基付加塩である。
【００６８】
「薬学的に許容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的な効果と特性を保持するそうした塩を指し、これは生物学的にもそれ以外の点でも望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などの無機酸により形成される。同様に、脂肪族のモノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換のアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸（ａｌｋａｎｅｄｉｏｉｃ ａｃｉｄｓ）、芳香族酸、脂肪族酸、および芳香族スルホン酸などの有機酸により形成される塩も含まれ、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸

、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む。したがって、典型的な塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、一水素リン酸塩（ｍｏｎｏｈｙｄｒｏｇｅｎｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、二水素リン酸塩（ｄｉｈｙｄｒｏｇｅｎｐｈｏｓｐｈａｔｅｓ）、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、琥珀酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩（ｄｉｎｉｔｒｏｂｅｎｚｏａｔｅｓ）、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。同様に、アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトウロン酸塩などのアミノ酸の塩も企図されている（例えば、Ｂｅｒｇｅ　Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ，”　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６：１－１９（１９９７））。塩基性化合物の酸付加塩は、実施形態によっては、当業者が熟知している方法と技術に従って塩を生成するために、十分な量の所望の酸に遊離塩基形態を接触させることにより調製される。

【００６９】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的な効果と特性を保持する塩を指し、これは生物学的にも他の方法でも望ましくないものではない。これらの塩は、無機塩基または有機塩基を遊離酸に加えることによって調製される。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、実施形態によっては、アルカリ、アルカリ土類金属、または有機アミンなどの金属またはアミンで作られる。無機塩基に由来する塩としては、限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられる。有機塩基由来の塩としては、限定されないが、一級、二級、および三級のアミン、自然発生する置換されたアミンを含む置換されたアミン、環状アミン、および塩基イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。上述のＢｅｒｇｅらを参照されたい。

【００７０】

「薬学的に許容可能な溶媒和物」とは、溶媒付加形態である物質の組成物を指す。いくつかの実施形態では、溶媒和物は溶媒の化学量論または非化学量論のいずれかを含み、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いて製造プロセスの間に形成される。水和物は溶媒が水である場合に形成され、アルコラートは溶媒がアルコールの際に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセスの間に都合よく調製されるか、または形成される。本明細書で提供される化合物は随意に、溶媒和形態または非溶媒和の形態で存在する。

【００７１】

「被験体」または「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例は、限定されないが、以下の哺乳動物のクラスのメンバー：ヒト、チンパンジーなどのヒト以外の霊長類、および他の類人猿ならびにサル種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、およびネコなどの飼育動物、ラット、マウス、およびモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物を含む。１つの態様では、哺乳動物はヒトである。

【００７２】

本明細書で使用されるように、「処置」または「処置すること」または「緩和すること」または「寛解させること」は交換可能に使用される。こうした用語は、限定されないが、治療上の利点および／または予防上の利点を含む、有益な結果または望ましい結果を得るための手法を指す。「治療上の利点」は、処置されている基礎疾患の根絶または寛解を意味する。同様に、治療上の利点は、患者がまだ基礎疾患に罹っているにもかかわらず、改善が患者で観察されるように、基礎疾患に関連する生理的な症状の１つ以上の根絶または寛解により達成される。予防的な効果については、たとえ特定の疾患の診断がなされていなくても、組成物は、実施形態によっては、この疾患にかかる危険に瀕している患者、または疾患の生理的な症状の１つ以上を報告している患者に投与される。

【００７３】

線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）

線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）は、タンパク質の線維芽細胞増殖因子ファミリーのメンバーに結合する受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）のサブファミリーである。ＦＧＦＲ遺伝子は一般に１８個のエクソンを含み、類似したエクソン－イントロン構成を有し、ゲノム全体にランダムに分散し、ＦＧＦ遺伝子の位置との明らかな関連はない。ＦＧＦＲは、発生から成体まで組織特異的に発現し、細胞外リガンド結合ドメイン、単一膜貫通ドメイン、分割細胞内キナーゼドメインを含む。細胞外領域は、ＦＧＦの結合に関与している２～３個の免疫グロブリン（Ｉｇ）様ドメインを含有している。これらのＩｇ様ドメインは、リガンド親和性とリガンド特異性の両方を調節している。細胞内領域は、ＦＧＦＲチロシンキナーゼ活性を担う機能ドメインと、タンパク質結合および受容体分子のリン酸化または自己リン酸化で一定の役割を果たすさらなる部位を有している。線維芽細胞増殖因子受容体の薬理学は、Ｐｏｒｔａら（Ｃｒｉｔｉｃｉａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ／Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ １１３ （２０１７） ２５６－６７） ａｎｄ Ｂａｂｉｎａ ａｎｄ Ｔｕｒｎｅｒ （Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗ－Ｃａｎｃｅｒ ２０１７ ｄｏｉ： １０．１０３８／ｎｒｃ．２０１７．８）によって科学文献で審査されている。

【００７４】

ＦＧＦＲファミリーは、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４の４つのファミリーメンバーで構成されているが、４つのメンバーは一次転写産物の代替スプライシングにより複数の受容体アイソフォームを産生することができる。最近、ＦＧＦシグナル伝達チロシンキナーゼドメインを欠く密接に関連する受容体、ＦＧＦＲ５（ＦＧＦＲＬ１としても知られている）が、線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦｓ）として知られているＦＧＦＲ結合リガンドとの相互作用に基づいて発見された（Ｔｒｕｅｂ Ｂ． Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ ＦＧＦＲＬ１， ｔｈｅ ｆｉｆｔｈ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ． Ｃｅｌｌ Ｍｏｌ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ． ２０１１；６８（６）：９５１－９６４）。まとめると、ＦＧＦＲシグナル伝達は、細胞の成長、増殖、分化、および生存などの複数の細胞カスケードおよび反応の活性化に関連している（Ｔｈｉｓｓｅ Ｂ ｅｔ ａｌ． Ｆｕｎｃｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎｓ ｏｆ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｄｕｒｉｎｇ ｅｍｂｒｙｏｎｉｃ ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ． Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ． ２００５； ２８７（２）：３９０－４０２； Ｗｅｓｃｈｅ Ｊ ｅｔ ａｌ． Ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｎｃｅｒ． Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ． ２０１１； ４３７（２）：１９９－２１３； Ｈａｕｇｓｔｅｎ ＥＭ ｅｔ ａｌ． Ｒｏｌｅｓ ｏｆ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｉｎ ｃａｒｃｉｎｏｇｅｎｅｓｉｓ． Ｍｏｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ． ２０１０；８（１１）：１４３９－１４５２）。

【００７５】

多くのヒトの病態は、ＦＧＦＲシグナル伝達の制御異常と関連している。異常なＦＧＦＲシグナル伝達は、遺伝子増幅、機能獲得型コード化変異、遺伝子融合、一塩基多型（ＳＮ

Ｐ）、リガンドの利用可能性、およびＦＧＦ媒介性シグナル伝達の終結プログラムの障害などを含むいくつかの基礎的なメカニズムに大きく起因している（Ｔｉｏｎｇ ＫＨ ｅｔ ａｌ．Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ ｒｏｌｅｓ ｏｆ ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ（ＦＧＦＲｓ）ｓｉｇｎａｌｉｎｇ ｉｎ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒｓ．Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ．２０１３；１８（１２）：１４４７－６８）。加えて、ＦＧＦＲは代替スプライシングを受けるため、異なる環境下で腫瘍形成を促進または抑制する複数のアイソフォームを生み出すという事実によって、複雑さがさらに増す。

【００７６】

ＦＧＦＲ融合

ヒトの癌におけるＦＧＦＲ融合は、血液悪性腫瘍中における染色体転座によって引き起こされる１型融合と、固形癌における染色体再配列によって引き起こされる２型融合に分類される（ＦＧＦＲ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ：Ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｎ ｃａｎｃｅｒ ｃｅｌｌｓ，ｔｕｍｏｒ ｍｉｃｒｏｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ ａｎｄ ｗｈｏｌｅ－ｂｏｄｙ ｈｏｍｅｏｓｔａｓｉｓ（Ｒｅｖｉｅｗ）．Ｉｎｔ Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ．２０１６；３８（１）：３－１５）。両方のタイプのＦＧＦＲ融合タンパク質も、リガンドに依存しない二量体化および／または異常な基質の動員を目的とした融合パートナーからのタンパク質間相互作用モジュールの獲得によって、発癌性の可能性を付与される。ヒトＦＧＦＲ融合タンパク質は一般に２つの主要なセグメントから構成され、前部はパートナー遺伝子からの二量体化ドメインであり、後部にはチロシンキナーゼドメインがある（Ｇａｒｃｉａ－Ｃｌｏｓａｓ Ｍ ｅｔ ａｌ．Ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ ｏｆ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎｓ ｗｉｔｈ ｆｉｖｅ ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ ｌｏｃｉ ｂｙ ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ ｐａｔｈｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ．ＰＬｏＳ Ｇｅｎｅｔ．２００８；４（４）：ｅ１０００００５４）。変異型ＦＧＦＲは、野生型受容体と異なり、細胞内で発現して細胞質に保持されているため、典型的な受容体分解プロセスを逃れ、活性化シグナルをさらに長引かせる。

【００７７】

線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）／ＦＧＦ受容体（ＦＧＦＲ）ネットワークの制御異常は、腫瘍において頻繁に起こり、その結果、いくつかの基礎研究、前臨床研究、および臨床研究を中心としたＦＧＦ／ＦＧＦＲ標的治療法の開発が行われるようになった。

【００７８】

ヘテロ芳香族ＦＧＦＲ阻害化合物

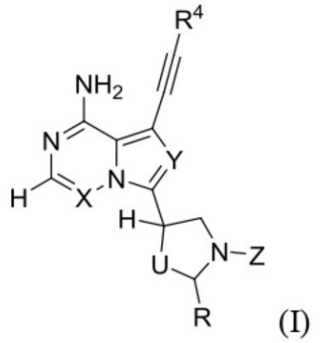
１つの態様では、ヘテロ芳香族ＦＧＦＲの阻害化合物が本明細書で提供される。

【００７９】

１つの実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し：

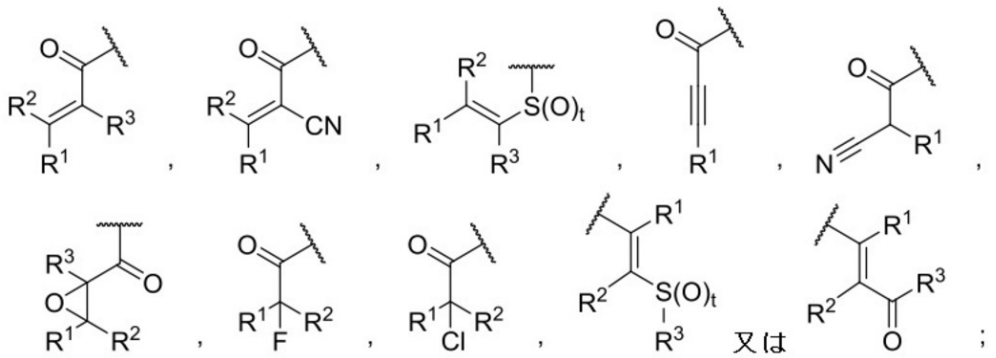
【００８０】

【化８】



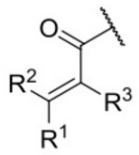
(I)

式中、
ＸはＣ－ＨまたはＮであり、
ＹはＣ－ＨまたはＮであり、
Ｚは以下の構造を有する群から選択され：
【００８１】
【化９】



ｔは１または２であり、
Ｒ１、Ｒ２、およびＲ３はそれぞれ独立して、水素、随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、または随意に置換されたヘテロシクリルアルキルから選択され、
Ｒ４は随意に置換されたＣ６アリールであり、
Ｕは－ＣＨ２－または単結合であり、
Ｒは、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキル、随意に置換されたＣ２－Ｃ７アルケニル、－ＣＯ２Ｒ５、－ＣＯＮＨＲ５、または－ＣＯＮ（Ｒ５）２から選択され、および、
Ｒ５はそれぞれ独立して、随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルアルキル、随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリル、または随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキルから選択される。
【００８２】
別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、ＸはＣ－Ｈであり、およびＹはＣ－Ｈである。
【００８３】
別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、ＸはＣ－Ｈであり、およびＹはＮである。
【００８４】
別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、ＸはＮであり、およびＹはＣ－Ｈである。
【００８５】
別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、ＸはＮであり、およびＹはＮである。
【００８６】
別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｚは、
【００８７】

【化１０】



である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{2}は水素である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{3}は水素である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は水素である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{1}は水素である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１－Ｃ２アルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{1}は随意に置換されたＣ１アルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、随意に置換されたアルキルは、随意に置換されたアミノ基で置換される。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、随意に置換されたアミノ基はジメチルアミノである。

【００８８】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｕは単結合である。

【００８９】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｕは－ＣＨ$_{2}$－である。

【００９０】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{4}は非置換のフェニルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{4}は置換されたフェニルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒ^{4}は４－位置に水素を有する置換されたフェニルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、置換されたフェニルは１個または２個の置換基を有する。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、置換されたフェニルは３，５－二置換（ｄｉｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ）である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、置換されたフェニルは３個または４個の置換基を有する。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、置換されたフェニルは２，３，５，６－四置換（ｔｅｔｒａｓｕｂｓｔｉｔｕｔｅｄ）である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、置換されたフェニルは、ハロゲン、－ＣＮ、随意に置換されたＣ１－Ｃ４アルキル、または随意に置換されたＣ１－Ｃ３アルコキシから選択された少なくとも１つの置換基で置換される。

【００９１】

別の実施形態は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ１－Ｃ６アルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７カルボシクリルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７カル

ボシクリルアルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ３－Ｃ７ヘテロシクリルアルキルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは随意に置換されたＣ２－Ｃ７アルケニルである。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは－ＣＯ$_2$Ｒ^{5}である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは－ＣＯＮＨＲ^{5}である。別の実施形態は、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供し、式中、Ｒは－ＣＯＮ（Ｒ^5）$_2$である。

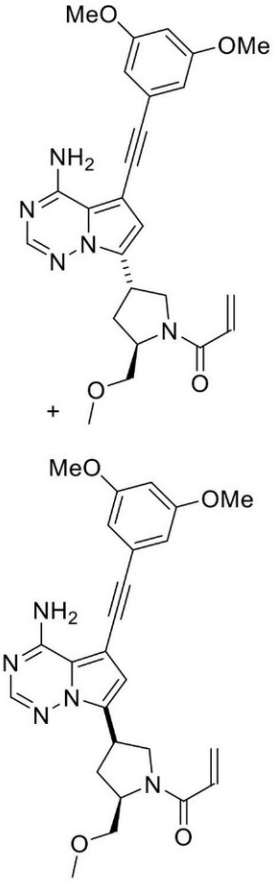
【００９２】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物は、表１で提供される構造を有する。

【００９３】

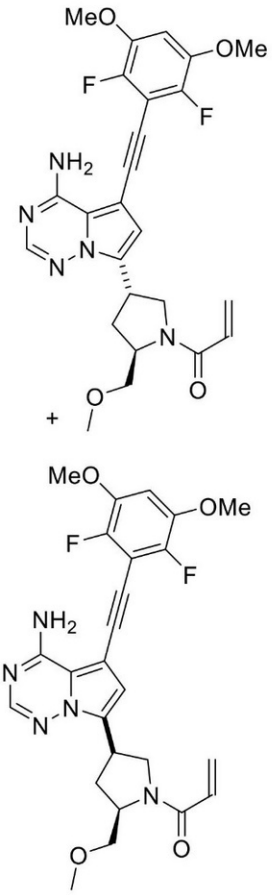
【表１－１】

表 1

合成化学 実施例	化合物の構造	化合物の名称
1および2		1-((2R,4S)-4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン および 1-((2R,4R)-4-(4-アミノ-5-((3,5-ジメトキシフェニル)エチニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン

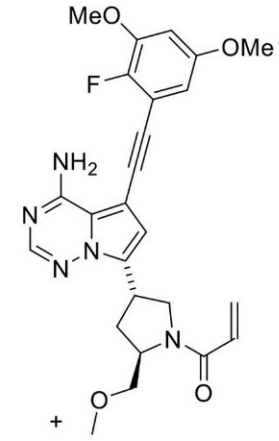
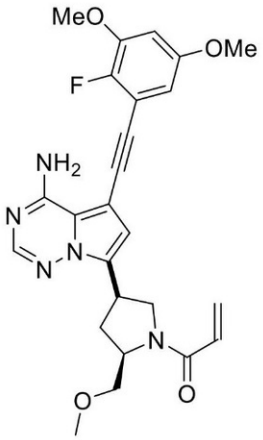
【００９４】

【表１－２】

合成化学 実施例	化合物の構造	化合物の名称
3 および 4		1-[(2*R*,4*R*)-4-[4-アミノ-5-[2-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オン および 1-[(2*R*,4S)-4-[4-アミノ-5-[2-(2,6-ジフルオロ-3,5-ジメトキシフェニル)エチニル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オン

【００９５】

【表１－３】

合成化学 実施例	化合物の構造	化合物の名称
5および**6**	 + 	1-[(2*R*,4*R*)-4-[4-アミノ-5-[2-(2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル) エチニル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オン および 1-[(2*R*,4*S*)-4-[4-アミノ-5-[2-(2-フルオロ-3,5-ジメトキシフェニル) エチニル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オン

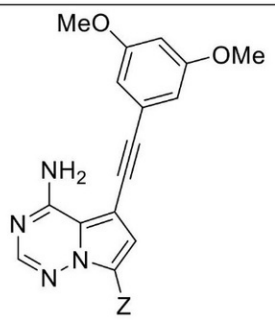
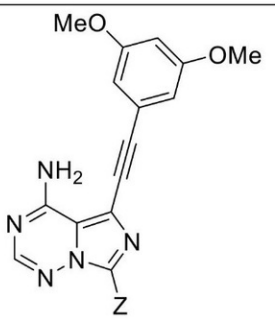
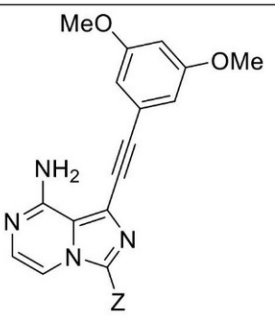
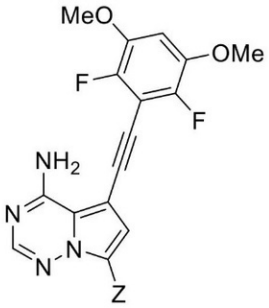
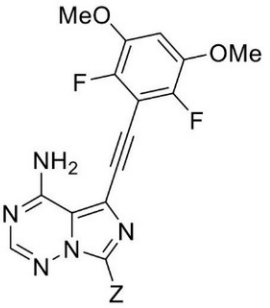
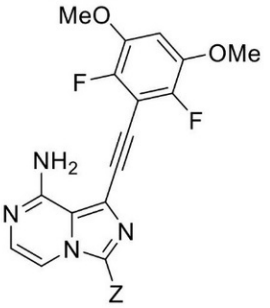
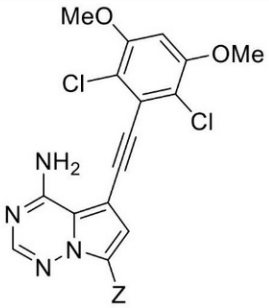
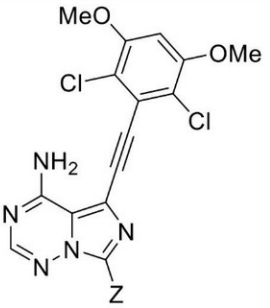
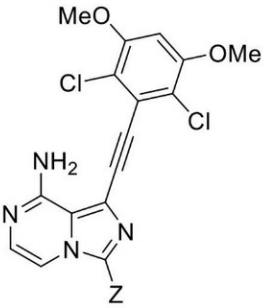
【００９６】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物は、表２Ａで提供される構造を有し、ここで、Ｚは表２Ｂで例示される置換基から選択される。

【００９７】

【表２】

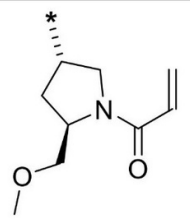
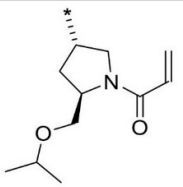
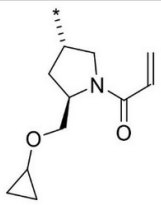
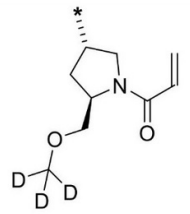
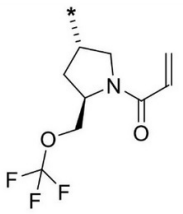
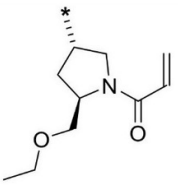
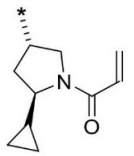
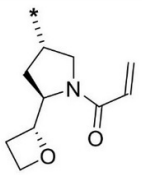
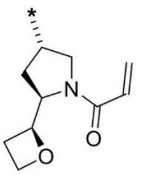
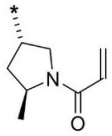
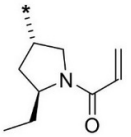
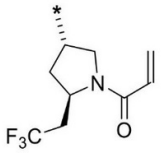
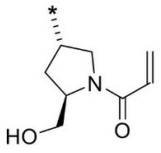
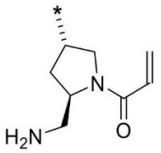
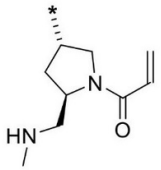
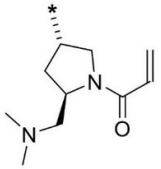
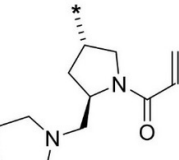
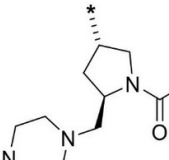
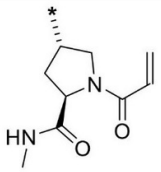
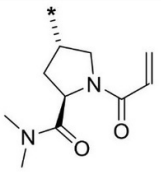
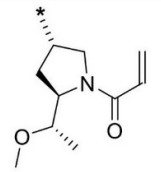
表 2A

【００９８】

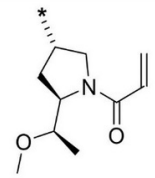
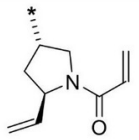
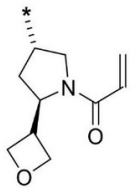
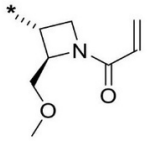
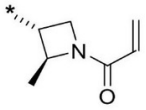
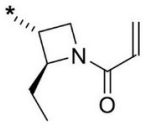
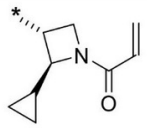
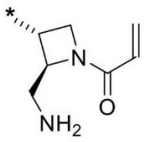
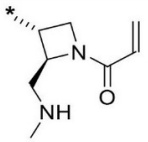
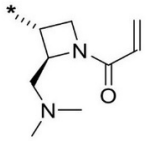
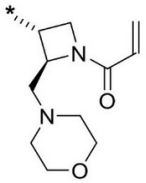
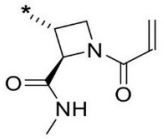
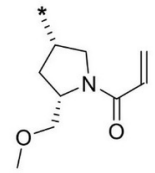
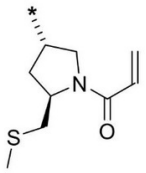
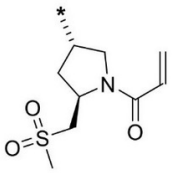
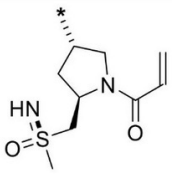
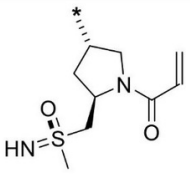
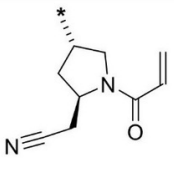
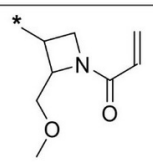
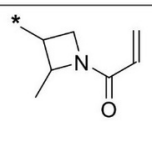
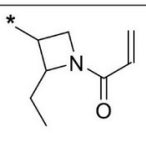
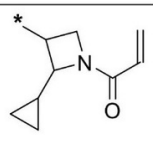
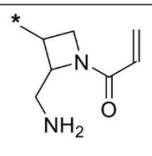
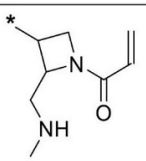
【表３－１】

表 2B

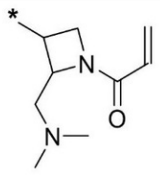
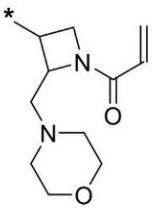
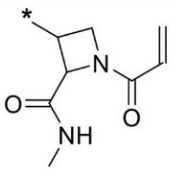
【００９９】

【表３－２】

【０１００】

【表３－３】

【０１０１】
化合物の調製
本明細書で記載される反応で使用される化合物は、市販の化学物質および／または化学的な文献に記載される化合物から始まる、当業者に知られている有機合成技術によって作られる。「市販の化学物質」は、Ａｃｒｏｓ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，ＰＡ）、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ（Ｍｉｌｗａｕｋｅｅ，ＷＩ，ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｆｌｕｋａ）、Ａｐｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ Ｌｔｄ．（Ｍｉｌｔｏｎ Ｐａｒｋ，ＵＫ）、Ａｖｏｃａｄｏ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｌａｎｃａｓｈｉｒｅ，Ｕ．Ｋ．）、ＢＤＨ Ｉｎｃ．（Ｔｏｒｏｎｔｏ，Ｃａｎａｄａ）、Ｂｉｏｎｅｔ（Ｃｏｒｎｗａｌｌ，Ｕ．Ｋ．）、Ｃｈｅｍｓｅｒｖｉｃｅ Ｉｎｃ．（Ｗｅｓｔ Ｃｈｅｓｔｅｒ，ＰＡ）、Ｃｒｅｓｃｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｈａｕｐｐａｕｇｅ，ＮＹ）、Ｅａｓｔｍａｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｅａｓｔｍａｎ Ｋｏｄａｋ Ｃｏｍｐａｎｙ（Ｒｏｃｈｅｓｔｅｒ，ＮＹ）、Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｃｏ．（Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ，ＰＡ）、Ｆｉｓｏｎｓ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ（Ｌｅｉｃｅｓｔｅｒｓｈｉｒｅ，ＵＫ）、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｌｏｇａｎ，ＵＴ）、ＩＣＮ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｃｏｓｔａ Ｍｅｓａ，ＣＡ）、Ｋｅｙ Ｏｒｇａｎｉｃｓ（Ｃｏｒｎｗａｌｌ，Ｕ．Ｋ．）、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｗｉｎｄｈａｍ，ＮＨ）、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．Ｌｔｄ．（Ｃｏｒｎｗａｌｌ，Ｕ．Ｋ．）、Ｐａｒｉｓｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｏｒｅｍ，ＵＴ）、Ｐｆａｌｔｚ ＆ Ｂａｕｅｒ，Ｉｎｃ．（Ｗａｔｅｒｂｕｒｙ，ＣＮ）、Ｐｏｌｙｏｒｇａｎｉｘ（Ｈｏｕｓｔｏｎ，ＴＸ）、Ｐｉｅｒｃｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（Ｒｏｃｋｆｏｒｄ，ＩＬ）、Ｒｉｅｄｅｌ ｄｅ Ｈａｅｎ ＡＧ（Ｈａｎｏｖｅｒ，Ｇｅｒｍａｎｙ）、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｑｕａｌｉｔｙ Ｐｒｏｄｕｃｔ，Ｉｎｃ．（Ｎｅｗ Ｂｒｕｎｓｗｉｃｋ，ＮＪ）、ＴＣＩ Ａｍｅｒｉｃａ（Ｐｏｒｔｌａｎｄ，ＯＲ）、Ｔｒａｎｓ Ｗｏｒｌｄ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．（Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ，ＭＤ）、およびＷａｋｏ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ ＵＳＡ，Ｉｎｃ．（Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡ）を含む、標準的な商用源から得られる。
【０１０２】
本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、または調製について記載した記事を参照する適切な参考文献および論文としては、例えば、“Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｓ．Ｒ．Ｓａｎｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ，”２ｎｄ Ｅｄ．，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８３；Ｈ．Ｏ．Ｈｏｕｓｅ，“Ｍｏｄｅｒｎ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ”，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．Ｍｅｎｌｏ Ｐａｒｋ，Ｃａｌｉｆ．１９７２；Ｔ．Ｌ．Ｇｉｌｃｈｒｉｓｔ，“Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，２ｎｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２；Ｊ．Ｍａｒｃｈ，“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ”，４ｔｈ Ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９２が挙げられる。本明細書に記載される化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述するか、または調製について記載した記事を参照する、追加の適切な参考文献および論文としては、例えば、Ｆｕｈｒｈｏｐ，Ｊ．ａｎｄ Ｐｅｎｚｌｉｎ Ｇ．“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ：Ｃｏｎｃｅｐｔｓ，Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｓｔａｒｔｉｎｇ Ｍａｔｅｒｉａｌｓ”，Ｓｅｃｏｎｄ，Ｒｅｖｉｓｅｄ ａｎｄ Ｅｎｌａｒｇｅｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（１９９４）Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ ＩＳＢＮ：３ ５２７－２９０７４－５；Ｈｏｆｆｍａｎ，Ｒ．Ｖ．“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ａｎ Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ Ｔｅｘｔ”（１９９６）Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，ＩＳＢＮ ０－１９－５０９６１８－５；

Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations：A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition（1999）Wiley－VCH, ISBN：0－471－19031－4；March, J. “Advanced Organic Chemistry：Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition（1992）John Wiley&Sons, ISBN：0－471－60180－2；Otera, J.（editor）“Modern Carbonyl Chemistry”（2000）Wiley－VCH, ISBN：3－527－29871－1；Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups”（1992）Interscience ISBN：0－471－93022－9；Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition（2000）John Wiley & Sons, ISBN：0－471－19095－0；Stowell, J. C., “Intermediate Organic Chemistry” 2nd Edition（1993）Wiley－Interscience, ISBN：0－471－57456－2；“Industrial Organic Chemicals：Starting Materials and Intermediates：An Ullmann’s Encyclopedia”（1999）John Wiley&Sons, ISBN：3－527－29645－X, in 8 volumes；“Organic Reactions”（1942－2000）John Wiley&Sons, in over 55 volumes；および“Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, in 73 volumesが挙げられる。

【0103】

特定の類似する反応物は、ほとんどの公立図書館や大学図書館で利用可能であり、ならびにオンラインデータサービスを介して入手可能である米国化学学会のChemical Abstract Serviceによって調製される既知の化学製品の指標によって随意に識別される（詳細については、American Chemical Society, Washington, D. C. に問い合わせされたい）。知られてはいるがカタログで販売されていない化学製品は、特注の化学合成会社（custom chemical synthesis houses）によって随意に調製され、標準的な薬品供給会社（例えば、上に列挙した会社）の多くは特注合成サービスを提供している。本明細書に記載される化合物の薬学的な塩の調製および選択に有用な参考文献は、P. H. Stahl&C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

【0104】

医薬組成物

特定の実施形態では、本明細書に記載されるヘテロ芳香族FGFRキナーゼ阻害化合物は、純粋な化学薬品として投与される。他の実施形態では、本明細書に記載されるヘテロ芳香族FGFRキナーゼ阻害化合物は、例えば、Remington：The Science and Practice of Pharmacy（Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA（2005））に記載されるような、選択された投与経路および標準の薬務に基づいて選択される、薬学的に適切または許容可能な担体（本明細書では、薬学的に適切な（または、許容可能な）賦形剤、生理学的に適切な（または、許容可能な）賦形剤、あるいは生理学的に適切な（または、許容可能な）担体とも呼ばれる）と組み合わされる。

【0105】

本明細書では、１つ以上の薬学的に許容可能な担体とともに、本明細書に記載される少なくとも１つのヘテロ芳香族FGFRキナーゼ阻害化合物、またはその立体異性体、薬学的

に許容可能な塩、水和物、あるいは溶媒和物を含む、医薬組成物が提供される。担体（または、賦形剤）は、組成物の他の成分と適合性があり、かつ、組成物のレシピエント（すなわち、被験体または患者）に対して有害でない場合に、許容可能であるか、または適切である。

【０１０６】

一実施形態は、薬学的に許容可能な担体と、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を含む、医薬組成物を提供する。

【０１０７】

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

【０１０８】

ある実施形態では、式（Ｉ）によって記載されるヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物は、例えば、合成方法の工程の１つ以上において作られる未反応の中間物または合成の副産物などの、約５％未満、または約１％未満、または約０．１％未満の他の有機小分子を含んでいるという点で、実質的に純粋である。

【０１０９】

適切な経口剤形としては、例えば、錠剤、丸剤、小袋、または、ハードあるいはソフトなゼラチン、メチルセルロース、または消化管で溶けやすい別の適切な材料のカプセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムなどを含む、適切な無毒な固体担体が使用される（例えば、Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｇｅｎｎａｒｏ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｍａｃｋ Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，ＰＡ（２００５））を参照されたい）。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）によって記載されるヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物は、注射による投与のために製剤化される。いくつかの例では、注射製剤は水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤は非水性製剤である。いくつかの例では、注射製剤はゴマ油などの油ベースの製剤である。

【０１１１】

本明細書に記載される少なくとも１つのヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物を含む組成物の用量は、被験体または患者（例えば、ヒト）の状態によって異なる。いくつかの実施形態では、そのような要因は、健康状態、年齢、および他の要因を含む。

【０１１２】

医薬組成物は、処置される（または、予防される）べき疾患に適切な方法で投与される。適切な用量および投与の適切な持続時間と頻度は、患者の状態、患者の疾患のタイプと重症度、有効成分の特定の形態、および投与方法などの要因によって決定される。一般に、適切な用量および処置レジメンは、より頻繁な完全寛解または部分寛解、あるいはより長い無病生存期間および／または全生存期間、あるいは症状の重症度の低下などの、治療効果および／または予防効果（例えば、臨床結果の改善）をもたらすのに十分な量の組成物を提供する。最適用量は一般に、実験モデルおよび／または臨床試験を使用して決定される。最適用量は、患者の体型、体重、または血液量に依存する。

【０１１３】

経口投与量は典型的には、１日当たり１～４回またはそれ以上、約１．０ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲である。

【０１１４】

処置方法

一実施形態は、ヒトまたは動物の身体の処置方法で使用するための、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供する。

【０１１５】

一実施形態は、癌または腫瘍性疾患の処置方法で使用するための、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を提供する。

【０１１６】

一実施形態は、癌または腫瘍性疾患の処置のための薬物の製造における、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物の使用を提供する。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物を患者に投与する工程を含む、患者の癌を処置する方法が本明細書に記載されている。いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、または肺癌である。

【０１１８】

医薬組成物を経口投与する方法が本明細書で提供される。医薬組成物を注射によって投与する方法が本明細書で提供される。

【０１１９】

他の実施形態および使用は、本開示に照らして当業者に明白となる。以下の実施例は、様々な実施形態の例証としてのみ提供され、いかなる方法でも本発明を限定するようには解釈されないものとする。

【実施例】

【０１２０】

１．化学合成

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるヘテロ芳香族ＦＧＦＲキナーゼ阻害化合物は、以下の例に従って合成される。以下で使用されるように、および、本発明の記載全体にわたって、以下の略語は、特段の定めのない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする：

℃	摂氏度
δＨ	テトラメチルシランから低磁場の１００万分の１の化学シフト
ＤＣＭ	ジクロロメタン（CH_2Cl_2）
ＤＭＦ	ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＡ	酢酸エチル
ＥＳＩ	エレクトロスプレーイオン化
Ｅｔ	エチル
ｇ	グラム
ｈ	時間
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
Ｈｚ	ヘルツ
Ｊ	結合定数（ＮＭＲ分光測定での）
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィー質量分析
μ	マイクロ
ｍ	多重線（スペクトル）；メートル；ミリ
Ｍ	モル濃度
Ｍ＋	親分子イオン
Ｍｅ	メチル
ＭＨｚ	メガヘルツ
ｍｉｎ	分

ｍｏｌ　モル；分子（分子量におけるように）
ｍＬ　ミリリットル
ＭＳ　質量分析
ｎｍ　ナノメートル
ＮＭＲ　核磁気共鳴
ｐＨ　水素イオン指数；水溶液の酸性度または塩基度の尺度
ＰＥ　石油エーテル
ＲＴ　室温
ｓ　一重線（スペクトル）
ｔ　三重線（スペクトル）
Ｔ　温度
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン

【０１２１】

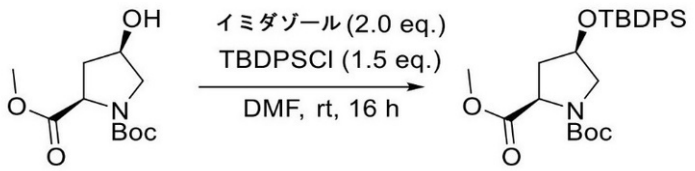
実施例１および２：１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン、および１－（（２Ｒ、４Ｒ）－４－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

【０１２２】

調製１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０１２３】

【化１１】



【０１２４】

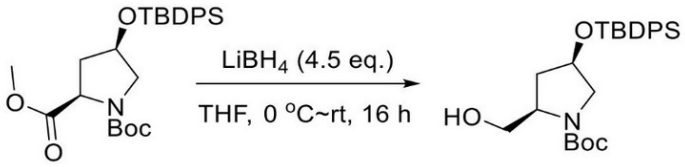
ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（８．００ｇ、３２．６２ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（４．４４ｇ、６５．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（クロロ）ジフェニルシラン（１３．４５ｇ、４８．９３ｍｍｏｌ）を、０℃で０．５時間添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。結果として生じる混合物を水（４００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×３００ｍｌ）で抽出した。組みあわせた有機層をブライン（５×５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（６：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、無色の粗製油として１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１４．２ｇ、９０％）を得た。ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{27}H_{37}NO_5Si$［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４８４．２４，ｆｏｕｎｄ　４８４．２５．

【０１２５】

調製２：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１２６】

【化１２】



【０１２７】

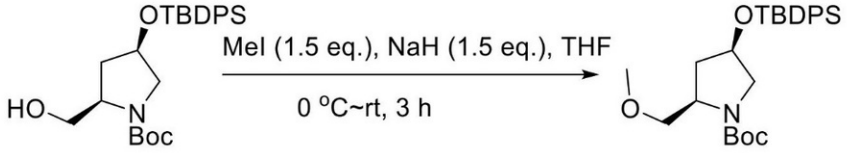
ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３０．００ｇ、６２．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＢＨ４（６．０８ｇ、２７９．１０ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下において０℃で少しずつ添加した。反応混合物を窒素雰囲気下において室温で１６時間攪拌した。結果として生じる混合物を０℃のＨＣｌ（１Ｍ）で酸性化してｐＨ５にし、その後、飽和ＮａＨＣＯ３（ａｑ．）で塩基性化してｐＨ８にした。結果として生じる混合物をＥｔＯＡｃ（４×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（５：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、淡黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４ｇ、８５％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２６Ｈ３７ＮＯ４Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］＋，４５６．２５，ｆｏｕｎｄ ４５６．３０．

【０１２８】

調製３：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１２９】

【化１３】



【０１３０】

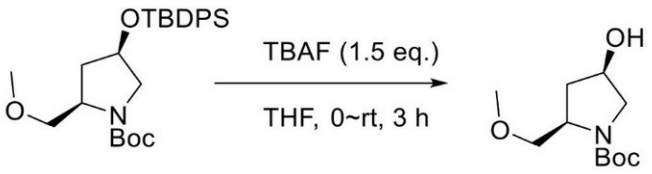
ＴＨＦ（１８ｍｌ）中のＮａＨ（０．２０ｇ、８．３３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ＴＨＦ（６４ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．５０ｇ、５．４９ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下において０℃でゆっくり添加した。０℃で１時間撹拌した後、上記混合物にＣＨ３Ｉ（１．１７ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を室温でさらに３時間攪拌した。結果として生じる混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、その後、ＥＡ（３０ｍｌ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮することで、淡黄色固形物としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、８９％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２７Ｈ３９ＮＯ４Ｓｉ［Ｍ＋Ｈ］＋，４７０．２６，ｆｏｕｎｄ ４７０．３０．

【０１３１】

調製４：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１３２】

【化１４】



【０１３３】

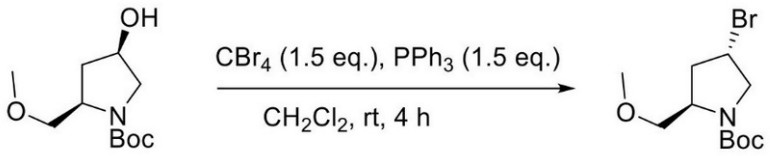
ＴＨＦ（３７５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４６．３０ｇ、９８．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍ）（１４７．８６ｍＬ、１４７．８６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（１Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（３：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、淡黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１６．６ｇ、７３％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{11}H_{21}NO_4$［Ｍ＋Ｈ］＋，２３２．１５，ｆｏｕｎｄ ２３２．２０．

【０１３４】

調製５：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１３５】

【化１５】



【０１３６】

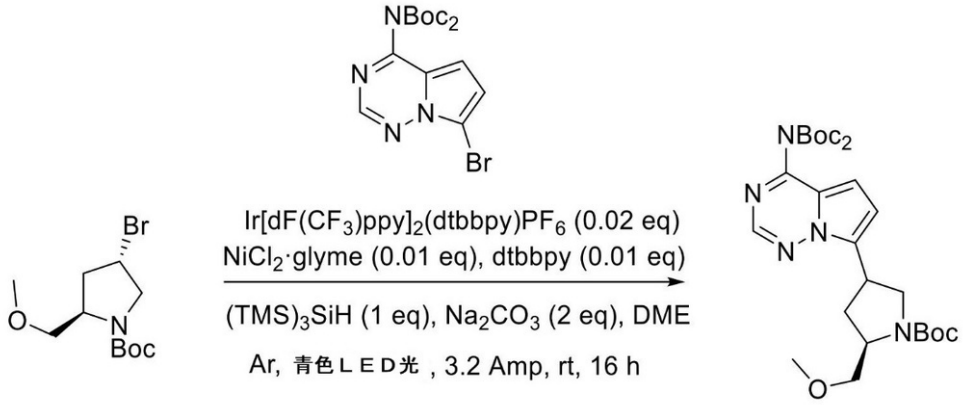
CH_2Cl_2（８．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．８０ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、CBr_4（１．７２ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、PPh_3（１．３６ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）を、０～５℃で３０分かけて少しずつ添加した。反応混合物を窒素雰囲気下において室温で４時間攪拌した。上記混合物にＥｔＯＨ（８．００ｍＬ）を添加した。室温でさらに２時間撹拌した後、沈澱物が形成されるまでEt_2O（２０．００ｍＬ）を添加した。結果として生じる混合物を一晩撹拌した。結果として生じる混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中の５％の酢酸エチルで溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、淡黄色液体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．４９ｇ、４８％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{11}H_{20}BrNO_3$［Ｍ＋Ｈ－ｔＢｕ］＋，２３８．００，２４０．００； ｆｏｕｎｄ ２３７．８５，２３９．８５．

【０１３７】

調製６：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１３８】

【化１６】



【０１３９】

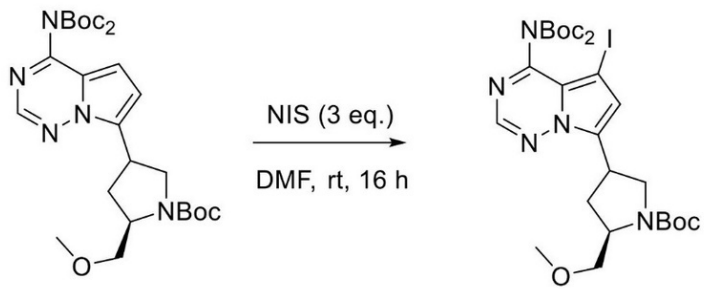
ＤＭＥ（６．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［７－ブロモピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－イル］－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（０．２９ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｓ）－４－ブロモ－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．４１ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、２，６－ジメチルピリジン（０．１５ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、トリス（トリメチルシリル）シラン（０．３５ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）、およびＩｒ［ｄＦ（ＣＦ３）ｐｐｙ］２（ｄｔｂｂｐｙ）ＰＦ６（１５．７５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，２－ジメトキシエタンジヒドロクロリドニッケル（１．５４ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、および４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－２－イル）ピリジン（１．８８ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物をアルゴンで３回脱気して、青色ＬＥＤ光下において周囲温度で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ中の２５％のＥＡで溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．１８ｇ、４７％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２７Ｈ４１Ｎ５Ｏ７［Ｍ＋Ｈ］＋，５４８．３０，ｆｏｕｎｄ ５４８．２９．

【０１４０】

調製７：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１４１】

【化１７】



【０１４２】

ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［ビス（ｔｅｒｔ－

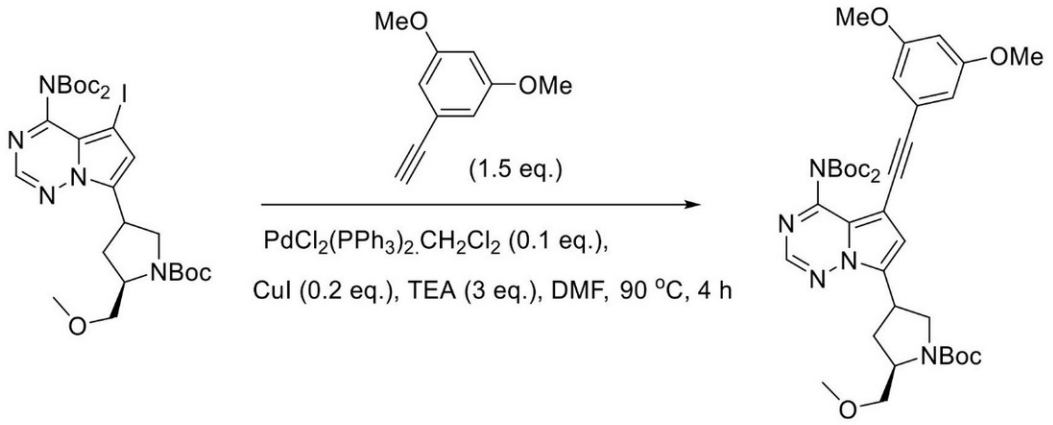
ブトキシカルボニル）アミノ］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．１０ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＩＳ（０．１２ｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）を室温で１６時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（４×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥＡ（２０／１～３／１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、９５％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{27}H_{40}IN_5O_7$［Ｍ＋Ｈ］＋，６７４．２０，ｆｏｕｎｄ ６７４．２０．

【０１４３】

調製８：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【０１４４】

【化１８】



【０１４５】

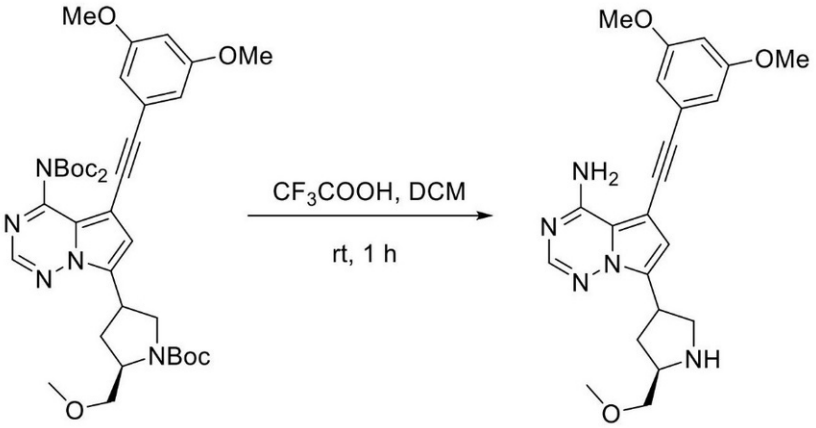
ＤＭＦ（２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．１０ｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、１－エチニル－３，５－ジメトキシベンゼン（４２．４３ｍｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（６．６４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（１４．２４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液に、大気下において室温でＴＥＡ（５２．９４ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素で３回脱気し、９０℃で４時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（０％～５０％）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、淡黄色油としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４６ｍｇ、４９％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ $C_{37}H_{49}N_5O_9$［Ｍ＋Ｈ－２Ｂｏｃ］＋，５０８．３５，ｆｏｕｎｄ ５０８．４０．

【０１４６】

調製９：５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７－（（５Ｒ）－５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン

【０１４７】

【化１９】



【０１４８】

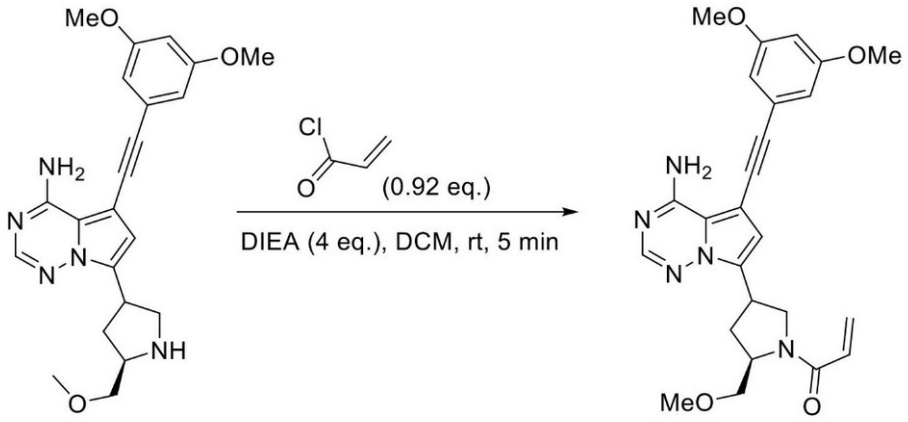
ＤＣＭ（４．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４６．００ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ３（ａｑ．）で塩基性化してｐＨ８にした。結果として生じる混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮することで、５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）－７－（（５Ｒ）－５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（３０ｍｇ）を得た。粗製生成物をさらに精製することなく、次の工程で直接使用した。ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ２２Ｈ２５Ｎ５Ｏ３［Ｍ＋Ｈ］＋，４０８．２０，ｆｏｕｎｄ　４０８．２０．

【０１４９】

調製１０：１－（４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

【０１５０】

【化２０】



【０１５１】

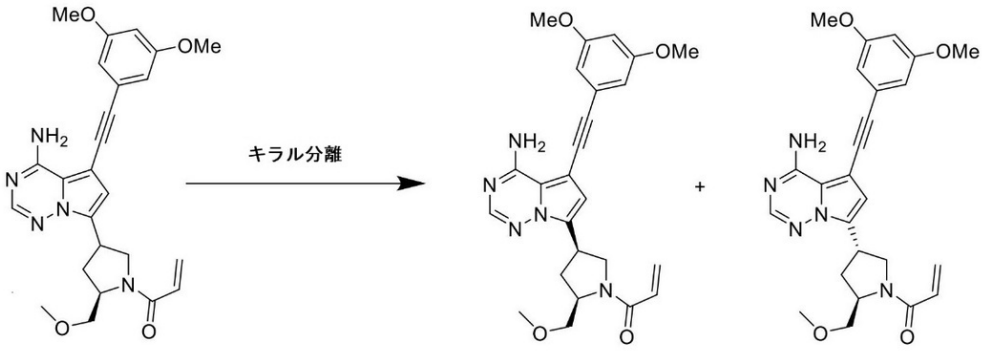
ＤＣＭ（０．９０ｍＬ）中の５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］－７－［５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（３０．００ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３８．０６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、塩化アクリロイル（０．２７ｍＬ、０．０６８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で５分間撹拌した。結果として生じる混合物を室温のＭｅＯＨでクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、１００Å、１０μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏＬ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流量：２０ｍＬ／分；勾配：４．８分で２０Ｂ～７０Ｂ）で、分取ＨＰＬＣによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、白色固形物として１－（４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（８．６ｍｇ、２５％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２５Ｈ２７Ｎ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋，４６２．２１，ｆｏｕｎｄ ４６２．２５．Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ６－ＤＭＳＯ） δ ７．９９（ｓ，１Ｈ），６．８５－６．５６（ｍ，７Ｈ），６．１８－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７１－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．４２－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．３４（ｍ，１２Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０１５２】

調製１１：１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オンおよび１－（（２Ｒ、４Ｒ）－４－（４－アミノ－５－（（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル）ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン

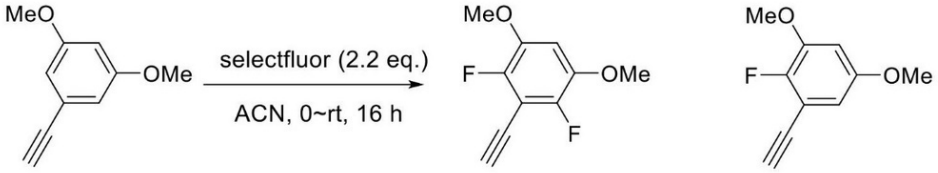
【０１５３】

【化２１】



【０１５４】
１－（４－［４－アミノ－５－［２－（３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロプ－２－エン－１－オン（０．１２ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＡ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ＭＴＢＥ（１０ｍＭのＮＨ３－ＭｅＯＨ）－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流量：１３ｍＬ／分；勾配：２２分で５０Ｂ～５０Ｂ；２２０／２５４ｎｍ）で、分取キラル－ＨＰＬＣによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮して、２つのエナンチオマーを得た：第１の溶出した異性体（８ｍｇ（６％））（実施例１（ＲＴ＝１０．２４分、ｅｅ＞９８％、オフホワイト固形物））と、第２の溶出した異性体（７８ｍｇ（６４％））（実施例２（ＲＴ＝１５．６０分、ｅｅ＞９８％、オフホワイト固形物））。
【０１５５】
第１の溶出した異性体（実施例１）の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）：δ　７．９９（ｓ，１Ｈ），６．８６－６．５５（ｍ，７Ｈ），６．１８－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．４２－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．３４（ｍ，１２Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ２５Ｈ２７Ｎ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋，４６２．２１，ｆｏｕｎｄ　４６２．２５。第２の溶出した異性体（実施例２）のＨ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）：δ　８．０（ｓ，１Ｈ），６．８８－６．５５（ｍ，７Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７１－５．６７（ｍ，１Ｈ），４．４２－３．９８（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．３３（ｍ，１２Ｈ），２．３２－２．２１（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ２５Ｈ２７Ｎ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋，４６２．２１，ｆｏｕｎｄ　４６２．２５。
【０１５６】
実施例３および４：１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン、および１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン
【０１５７】
調製１：３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼンおよび１－エチニル－２－フルオロ－３，５－ジメトキシベンゼン
【０１５８】

【化２２】



【０１５９】

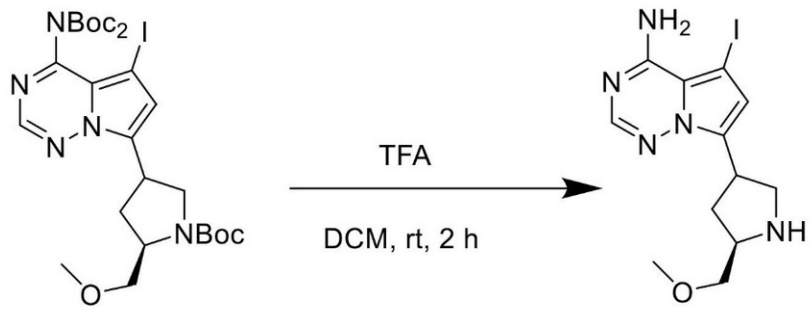
ＡＣＮ（１１．００Ｌ）中の１－エチニル－３，５－ジメトキシベンゼン（２７５．０ｇ、１．７０ｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｓｅｌｅｃｔｆｌｕｏｒ（１．２０ｋｇ、３．３９ｍｏｌ）を、窒素雰囲気下において０℃で少しずつ添加した。反応混合物を窒素雰囲気において室温で一晩撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。結果として生じる混合物を水（３Ｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４Ｌ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２×２Ｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＰＥ／ＥｔＯＡｃ（１００：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、白色固形物として３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（５１．４６ｇ、１７％）と、黄色固形物として１－エチニル－２－フルオロ－３，５－ジメトキシベンゼン（８．８８ｇ、３．２％）とを得た。３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．６６（ｔ，Ｊ＝８．０　Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），３．５２（ｓ，１Ｈ）．１－エチニル－２－フルオロ－３，５－ジメトキシベンゼン：：Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．５５－６．４８（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ）．

【０１６０】

調製２：５－ヨード－７－［（５Ｒ）－５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン

【０１６１】

【化２３】



【０１６２】

ＤＣＭ（３２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［４－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４．２７ｇ、６．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（８．００ｍＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を室温で滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を減圧下で濃縮した。残渣を以下の条件（カラム、Ｃ１８シリカゲル；移動相Ａ：水中のNH_4HCO_3と移動相Ｂ：ＡＣＮ、３０分で０％～４０％Ａの勾配；検出器、ＵＶ２５４ｎｍ）で、逆フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、白色固形物として５－ヨード－７－［（５Ｒ）－５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－

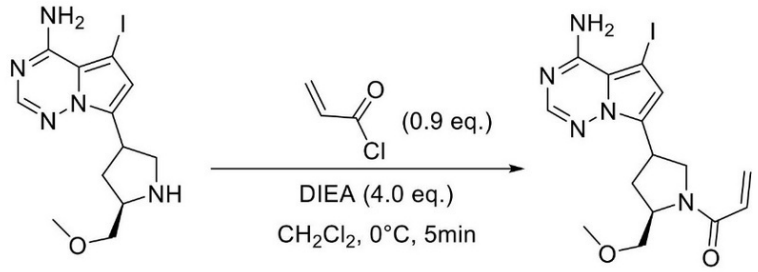
４－アミン（２．７ｇ、９７％）を得た。ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ１２Ｈ１６ＩＮ５Ｏ［Ｍ＋Ｈ］＋，３７４．０４，ｆｏｕｎｄ　３７３．９５．

【０１６３】

調製３：１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１６４】

【化２４】



【０１６５】

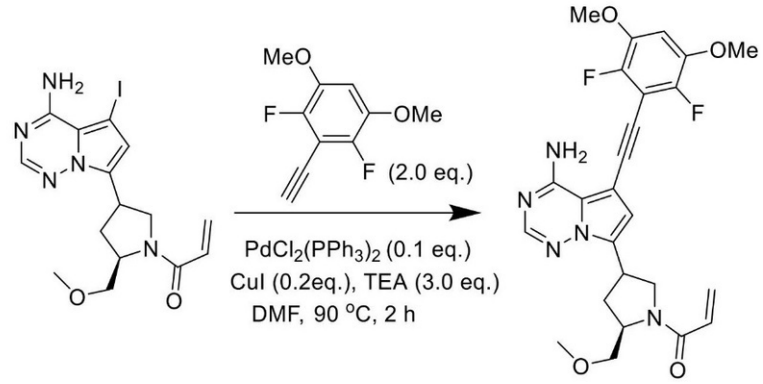
ＤＣＭ（２９．４ｍＬ）中の５－ヨード－７－［（５Ｒ）－５－（メトキシメチル）ピロリジン－３－イル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－４－アミン（１．１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．５２ｇ、１１．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（１０．９ｍＬ）中の塩化アクリロイル（０．２４ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した。反応混合物を０℃で５分間撹拌した。結果として生じる混合物を室温の水（５０ｍＬ）でクエンチした。結果として生じる混合物をＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、オフホワイト固形物として１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（１．１９ｇ、９３％）を得た。ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ１５Ｈ１８ＩＮ５Ｏ２［Ｍ＋Ｈ］＋，４２８．０５，ｆｏｕｎｄ　４２８．００．

【０１６６】

調製４：１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１６７】

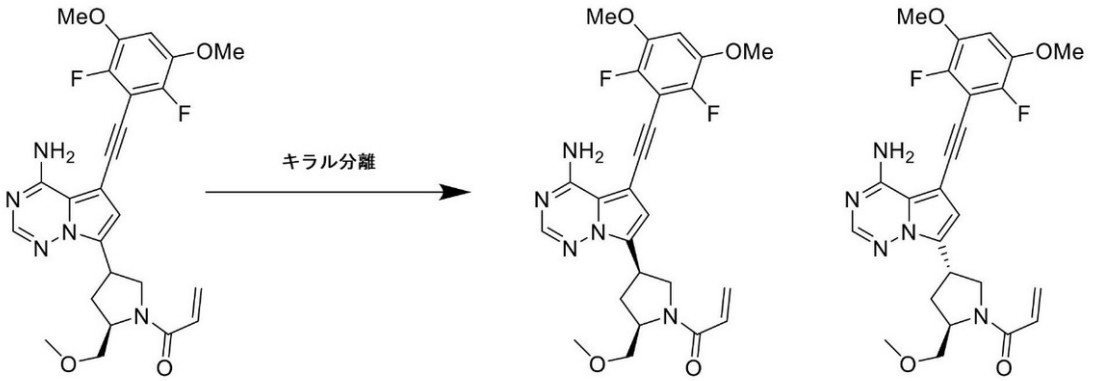
【化２５】



【０１６８】
ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（０．２２ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）、３－エチニル－２，４－ジフルオロ－１，５－ジメトキシベンゼン（０．２０ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（１９．１７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（０．１５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）２Ｃｌ２（３５．３２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をアルゴン大気下で添加した。結果として生じる混合物をアルゴンで３回脱気して、９０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出した。粗製生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：５分で３０Ｂ～７０Ｂ）で、分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、オフホワイト固形物として１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（８５ｍｇ、３３％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２５Ｈ２５Ｆ２Ｎ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋，４９８．１９，ｆｏｕｎｄ ４９８．１５．

【０１６９】
調製５：１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オンおよび１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１７０】
【化２６】



【０１７１】
１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２，６－ジフルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（０．１０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＡ、２×２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ＭＴＢＥ（１０ｍＭのＮＨ３－ＭｅＯＨ）－－ＨＰＬＣ、移

動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流量：１３ｍＬ／分；勾配：２２分で５０Ｂ～５０Ｂ；２２０／２５４ｎｍ）で、分取キラル－ＨＰＬＣによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮して、２つのエナンチオマーを得た：第１の溶出した異性体（７．８ｍｇ（８％））（実施例３（ＲＴ＝１２．７分、ｅｅ＞９８％、オフホワイト固形物））と、第２の溶出した異性体（６５．２ｍｇ（６５％））（実施例４（ＲＴ＝１８．３分、ｅｅ＞９８％、オフホワイト固形物））。

【０１７２】

第１の溶出した異性体（実施例３）の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）：δ　７．９９（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ　＝１１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．６３－６．６０（ｍ，１Ｈ），６．１８－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．６９－５．６５（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，６Ｈ），３．８８　－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．７３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{25}F_2N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４９８．１９，ｆｏｕｎｄ　４９８．１０。第２の溶出した異性体（実施例４）のＨ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）：δ　８．００（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ　＝１１．２　Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６３－６．６０（ｍ，１Ｈ），６．１８－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６３（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８８（ｍ，８Ｈ），３．７０－３．４１（ｍ，３Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．２８（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　$C_{25}H_{25}F_2N_5O_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４９８．１９，ｆｏｕｎｄ　４９８．１０。

【０１７３】

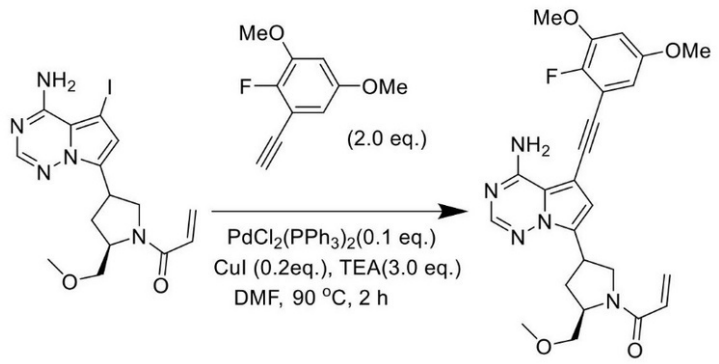
実施例５および６：１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン、および１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１７４】

調製１：１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１７５】

【化２７】



【０１７６】

ＤＭＦ（５．００ｍＬ）中の１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－ヨードピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン

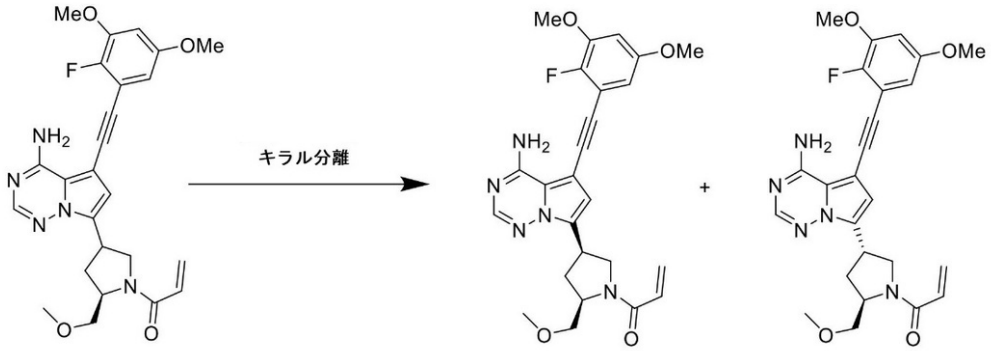
－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（０．２２ｇ、０．５０３ｍｍｏｌ）、１－エチニル－２－フルオロ－３，５－ジメトキシベンゼン（０．１８ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）、およびＣｕＩ（１９．１７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、ＴＥＡ（０．１５ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ３）２Ｃｌ２（３５．３２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）をアルゴン大気下で添加した。結果として生じる混合物をアルゴンで３回脱気して、９０℃で２時間撹拌した。結果として生じる混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＣＨ２Ｃｌ２／ＭｅＯＨ（１０：１）で溶出した。粗製生成物を、以下の条件（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ ＯＢＤ Ｐｒｅｐ Ｃｏｌｕｍｎ、５μｍ、１９ｍｍ×２５０ｍｍ；移動相Ａ：水（１０ｍｍｏｌ／ＬのＮＨ４ＨＣＯ３）、移動相Ｂ：ＡＣＮ；流速：２０ｍＬ／分；勾配：５分で３５Ｂ～７５Ｂ）で、分取ＨＰＬＣによってさらに精製した。所望の生成物を含む画分を組み合わせて濃縮することで、オフホワイト固形物として１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（０．１１ｇ、４４％）を得た。ＭＳ ＥＳＩ ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ ｆｏｒ Ｃ２５Ｈ２６ＦＮ５Ｏ４［Ｍ＋Ｈ］＋，４８０．２０，ｆｏｕｎｄ ４８０．２０．

【０１７７】

調製２：１－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オンおよび１－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン

【０１７８】

【化２８】



【０１７９】

１－［（２Ｒ）－４－［４－アミノ－５－［２－（２－フルオロ－３，５－ジメトキシフェニル）エチニル］ピロロ［２，１－ｆ］［１，２，４］トリアジン－７－イル］－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］プロプ－２－エン－１－オン（０．１１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を、以下の条件（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＡ、２ｘ２５ｃｍ、５ｕｍ；移動相Ａ：ＭＴＢＥ（２ｍＭのＮＨ３－ＭｅＯＨ）－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流速：１６ｍＬ／分；勾配：２１分で５０Ｂ～５０Ｂ；２５４／２２０ｎｍ）で、分取キラル－ＨＰＬＣによって精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮して、２つのエナンチオマーを得た：第１の溶出した異性体（９．７ｍｇ（８．８％））（実施例５（ＲＴ＝１１．２分、ｅｅ＞９８％、オフホワイト固形物））と、第２の溶出した異性体（８３．１ｍｇ（７６％））（実施例６（ＲＴ＝１７．８分、ｅｅ＞９８％

、オフホワイト固形物））。
第１の溶出した異性体（実施例５）の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）：δ　７．９７（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．６７（ｍ，２Ｈ），６．１８－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．７４－３．４５（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{26}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４８０．２０，ｆｏｕｎｄ　４８０．１５．

【０１８０】

第２の溶出した異性体（実施例６）の^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）：δ　７．９８（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．８０－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．５８（ｍ，２Ｈ），６．１８－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．３７（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ　ＥＳＩ　ｃａｌｃｕｌａｔｅｄ　ｆｏｒ　Ｃ$_{25}$Ｈ$_{26}$ＦＮ$_5$Ｏ$_4$［Ｍ＋Ｈ］$^+$，４８０．２０，ｆｏｕｎｄ　４８０．１５．

【０１８１】

ＩＩ．生物学的評価

実施例１：ＦＧＦＲ　ＷＴおよびＦＧＦＲ２　Ｖ５６５Ｆの突然変異キナーゼのプロトコル

【０１８２】

生化学的アッセイは、Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，１　Ｇｒｅａｔ　Ｖａｌｌｅｙ　Ｐａｒｋｗａｙ，Ｓｕｉｔｅ　２，Ｍａｌｖｅｒｎ，ＰＡ　１９３５５，ＵＳＡ）で実施した。以前に説明されるキナーゼ／阻害剤相互作用を測定するために、Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｒｅａｃｔｉｏｎｂｉｏｌｏｇｙ．ｃｏｍ）ＨｏｔＳｐｏｔアッセイプラットフォームを使用した。簡潔に言うと、各反応について、キナーゼと基質を、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１ｍＭのＥＧＴＡ、０．０２％のＢｒｉｊ３５、０．０２ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ、０．１ｍＭのＮａ$_3$ＶＯ$_4$、２ｍＭのＤＴＴ、および１％のＤＭＳＯを含有する緩衝液中で混合した。すべての化合物は粉末形態であり、アッセイのためにＤＭＳＯ中で新たに可溶化した。その後、ＥＣＨＯ　５５０ナノリットルディスペンサーを用いたアコースティック分注を介して、化合物を各反応混合物に添加した。ヒトＦＧＦＲ２野生型試験の場合、ペプチド基質、ポリ［Ｇｌｕ：チロシン］（４：１）を使用して０．２ｍｇ／ｍｌの濃度で反応を促進させ、最終ＡＴＰ濃度はＲｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙによって決定される通りであった。ヒトＦＧＦＲ２（Ｖ５６５Ｆ）試験の場合、ペプチド基質、ポリ［Ｇｌｕ：チロシン］（４：１）を使用して０．２ｍｇ／ｍｌの濃度で反応を促進させ、最終ＡＴＰ濃度はＲｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙによって決定される通りであった。３倍段階希釈を用いた１０用量（ｄｏｓｅ）のＩＣ５０モードで、化合物を試験した。２０分間のインキュベーション後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ（Ｂｏｓｔｏｎ、ＭＡ、０２１１８　Ｃａｔ＃ＢＬＵ　００３Ｈ２５０ＵＣ）で購入したＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ，Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ　６３１７８）および［ｇ３３Ｐ］ＡＴＰ（比活性　１０ｍｉｃｒｏＣｉ／マイクロリットル）を、１０ｍＭの最終全濃度で添加した。反応を室温で２時間行い、Ｐ８１イオン交換セルロースクロマトグラフィーペーパー（Ｐ８１　ｉｏｎ　ｅｘｃｈａｎｇｅ　ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ　ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　ｐａｐｅｒ）（Ｒｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ）上にスポットした。濾紙を０．７５％のリン酸で洗浄して、取り込まれなかったＡＴＰを取り除いた。ビヒクル含有（ＤＭＳＯ）キナーゼ反応に対する残りのキナーゼ活性のパーセントを、各キナーゼ／阻害剤ペアについて計算した。Ｐｒｉｓｍ５（ＧｒａｐｈＰａｄ）を使用してＩＣ５０値を計算した。

【０１８３】
【表４】

表 3

化合物	FGFR2 (WT) *Km* IC_{50} (nM)	FGFR2 (V565F) *100uM ATP* IC_{50} (nM)
合成化学 実施例 2	A	B
合成化学 実施例 4	A	A
合成化学 実施例 6	A	B

注: 生化学的アッセイの IC_{50} データは、以下の範囲内で指定される。
A: ≤ 0.010 μM　　C: > 0.10 μM ～ ≤ 1.0 μM
B: > 0.010 μM ～ ≤ 0.10 μM　　D: > 1.0 μM ～ ≤ 10 μM

【０１８４】
ＳＮＵ－１６細胞ベースの生存率アッセイ
【０１８５】
化合物の共有結合の性質を決定するために、単純細胞ベースのアッセイを使用した。このアッセイのために、ＡＴＣＣ（Ｃａｔ＃　ＣＲＬ－５９７４；Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ；Ｍａｎａｓｓａｓ，ＶＡ　２０１１０）からＳＮＵ－１６細胞を得た。ＳＮＵ－１６は、１９８７年にＪ．Ｐａｒｋらによって胃の低分化型胃癌患者の腹水から得られた培養系であり、化学療法前に患者から細胞を採取した。細胞は、表面糖タンパク質癌胎児性抗原（ＣＥＡ）およびＴＡＧ－７２を発現する。ｃ－ｍｙｃ癌原遺伝子は増幅するが、Ｎ－ｍｙｃ、Ｌ－ｍｙｃ、ｍｙｂ、およびＥＧＦ受容体遺伝子において増幅または再構成の証拠は認められていない。Ｎ－ｍｙｃ、Ｌ－ｍｙｃ、ｃ－ｃｉｓ、ＩＧＦ－２、またはガストリン放出ペプチドの遺伝子の発現はなかった。これらの細胞にはＦＧＦＲ２増幅があることが知られており、したがって、目下の化合物試験に適切である（１）。このアッセイでは、細胞をポリ－Ｄ－リジン上にプレーティングして、付着を維持した。結合後に標的上にとどまる化合物の能力を試験するために、細胞を２時間または７２時間にわたって化合物に曝露した。簡潔に言えば、５０００のＳＮＵ－１６細胞を含む８０μＬの細胞溶液を、９６ウェルのポリ－Ｄ－リジンＣｅｌｌｗａｒｅプレート中にウェルごとにプレーティングし、３７℃のインキュベーター中で一晩インキュベートして付着を促進した。化合物をジメチルスルホキシドストック（ＤＭＳＯ）として粉末から新たに可溶化し、ＤＭＳＯ中にｈａｌｆ　ｌｏｇ、９点希釈としてプレーティングし、その後、細胞を壊さずに移しやすくするために、ＲＰＭＩ１６４０＋１０％のＦＢＳを含む細胞培地にプレーティングした。細胞の総体積は１００ｕＬであった。２時間にわたって化合物に曝露させた細胞の場合、細胞を３７℃のインキュベーター中で２時間インキュベートし、その後、プレートを取り出し、細胞を１５００ｒｐｍで５分間遠心分離し、その後、すべての上清を取り除き、１ウェルあたりＲＰＭＩ１６４０＋１０％のＦＢＳ１００μＬを再分注した。これを２回繰り返した。プレートを７２時間インキュベーターに戻した。７２時間にわたって化合物に曝露させた細胞の場合、プレートを、

壊すことなく洗浄の時間にわたってインキュベーターから取り出し、その後、洗浄せずにインキュベーターに戻した。７２時間のインキュベーションの終わりに、１ウェルあたり１００μＬのＣＴＧ（細胞ＴｉｔｅｒＧｌｏ：Ｃａｔ＃　Ｇ９２４１Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ、５３７１１）を添加し、その後、プレートシェーカーで含有物を２分間穏やかに撹拌し、暗所においてプレートを室温で１０分間インキュベートすることによって、発光ＣＴＧシグナルによりアッセイプレートを総ＡＴＰについて読み取った。メーカーの示唆に従って、Ｅｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダーで発光シグナルを読み取った。阻害活性は、Ｘｌｆｉｔ（ｖ５．３．１．３）（式２０１）を使用して計算した：Ｙ＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０＾（ＬｏｇＩＣ５０－Ｘ）＊ＨｉｌｌＳｌｏｐｅ））。

１）Ｚｈａｏ ＷＭ，Ｗａｎｇ Ｌ，Ｐａｒｋ Ｈ，Ｃｈｉｍ Ｓ，Ｔａｎｐｈａｎｉｃｈ Ｍ，Ｙａｓｈｉｒｏ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ ｔｏ ｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ２ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅｌｙ ｉｎｈｉｂｉｔ ｇｒｏｗｔｈ ｏｆ ｇａｓｔｒｉｃ ｔｕｍｏｒ ｘｅｎｏｇｒａｆｔｓ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０１０；１６：５７５０－８。

【０１８６】

例示的な化合物を表４に示す。

【０１８７】

【表５】

表 4

化合物	SNU-16 IC_{50} (nM) 72h	SNU-16 IC_{50} (nM) 2h
合成化学実施例 1	B	D
合成化学実施例 2	A	A
合成化学実施例 3	C	D
合成化学実施例 4	A	A
合成化学実施例 5	C	D
合成化学実施例 6	A	A

注: 生化学的アッセイの IC_{50} データは、以下の範囲内で指定される。

A: ≤ 0.010 μM　　C: > 0.10 μM ～ ≤ 1.0 μM

B: > 0.010 μM ～ ≤ 0.10 μM　　D: > 1.0 μM ～ ≤ 10 μM

【０１８８】
ＩＩＩ．製薬剤形の調製
実施例１：経口カプセル
有効成分は、表１の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩あるいは溶媒和物である。１～１０００ｍｇの有効成分をデンプンまたは他の適切な粉末ブレンド（ｐｏｗｄｅｒ ｂｌｅｎｄ）と混合することによって、経口投与用のカプセルを調製する。混合物を、経口投与に適したハードゼラチンカプセルなどの経口投与単位（ｏｒａｌ ｄｏｓａｇｅ ｕｎｉｔ）に組み込む。
【０１８９】
実施例２：注射用溶液
有効成分は、表１の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり、５０ｍｇ－ｅｑ／ｍＬの濃度でゴマ油中の溶液として製剤化される。
【０１９０】
本明細書に記載される実施例および実施形態は、例示目的のみのためのものであり、当業者に示唆される様々な修正または変更は、本出願の精神および範囲、ならびに添付された請求項の範囲内に含まれるべきものである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/32939

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:

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.: 7-41
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:

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 6/1-2

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/32939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07D 241/36, 207/04; A61K 31/40 (2020.01)

CPC - C07D 241/36, 207/04; A61K 31/40

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2013/0190496 A1 (OSI Pharmaceuticals, LLC) 25 July 2013; paragraphs [0022]-[0027], [0031]-[0032], [0035], [0038], [0051], [0780]	1-2, 6/1-2
Y	US 2008/0045536 A1 (VACCARO, W et al.) 21 February 2008; paragraphs [0009], [0015], [0033], [0037], [0061]	1-2, 6/1-2
A	US 2012/0196847 A1 (ARNOLD, LD et al.) 02 August 2012; entire document	1-2, 6/1-2
A	US 2008/0015191 A1 (SPRINGER, CJ et al.) 17 January 2008; entire document	1-2, 6/1-2

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2020 (30.06.2020)	31 AUG 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US20/32939

-***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid. Groups I+, Claims 1-6; and a compound of Formula I wherein X is C-H; Y is C-H; Z is -C(O)C(R3)=C(R1)(R2) wherein R1, R2, and R3 are each hydrogen; R4 is an optionally substituted C6 aryl; U is -CH2-; and R is optionally substituted C1-C6 alkyl (compound structure) are directed toward compounds.

The compounds will be searched to the extent they encompass a compound of Formula I, wherein X is C-H; Y is C-H; Z is -C(O)C(R3)=C(R1)(R2) wherein R1, R2, and R3 are each hydrogen; R4 is an optionally substituted C6 aryl; U is -CH2-; and R is optionally substituted C1-C6 alkyl (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure(s) thereof (e.g. no optional or variable atoms, bonds, or substituents) for each, where available as an option within at least one searchable claim, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-2 (in-part) and 6 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound of Formula I, wherein X is C-H; Y is C-H; Z is -C(O)C(R3)=C(R1)(R2) wherein R1, R2, and R3 are each hydrogen; R4 is an optionally substituted C6 aryl; U is -CH2-; and R is optionally substituted C1-C6 alkyl (compound structure). Applicants must specify the searchable claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula I, wherein X is N; Y is C-H; Z is -C(O)C(R3)=C(R1)(R2) wherein R1, R2, and R3 are each hydrogen; R4 is an optionally substituted C6 aryl; U is -CH2-; and R is optionally substituted C1-C6 alkyl (compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a compound, or pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, having the structure of Formula (I): as shown, wherein X is C-H or N; Y is C-H or N; Z is selected from a group having the structure: any of the shown moieties; t is 1 or 2; R1, R2, and R3 are each independently selected from hydrogen, optionally substituted C1-C4 alkyl, or optional substituted heterocyclylalkyl; R4 is an optionally substituted C6 aryl; U is -CH2-, or a bond; R is selected from optionally substituted C1-C6 alkyl, optionally substituted C3-C7 carbocyclyl; optionally substituted C3-C7 carbocyclylalkyl, optionally substituted C3-C7 heterocyclyl, optionally substituted C3-C7 heterocyclylalkyl, optionally substituted C2-C7 alkenyl, -CO2R5, -CONHR5, or-CON(R5)2; and each R5 is independently selected from optionally substituted C1-C6 alkyl, optionally substituted C3-C7 carbocyclyl, optionally substituted C3-C7 carbocyclylalkyl, optionally substituted C3-C7 heterocyclyl, or optionally substituted C3-C7 heterocyclylalkyl. However, these shared technical features are previously disclosed by US 2013/0190496 A1 (OSI Pharmaceuticals, LLC) (hereinafter 'OSI') in view of US 2008/0045536 A1 to Vaccaro, et al. (hereinafter 'Vaccaro').

OSI discloses a compound similar to a compound having the structure of Formula (I): as shown, wherein X is C-H; Y is C-H; Z is -C(O)C(R3)=C(R1)(R2) wherein R1, R2, and R3 are each hydrogen; U is -CH2-; and R is optionally substituted C1-C6 alkyl (compound of formula I wherein X1 is C-(E1)aa wherein aa is 1 and E1 is hydrogen, X2 is C-(E1)aa wherein aa is 1 and E1 is hydrogen (X is C-H), X3 is N, X4 is C, X5 is C-(E1)aa wherein aa is 1 and E1 is hydrogen (Y is C-H), X6 is C, R1 is a 5-membered saturated ring containing one nitrogen (U is -CH2-) substituted by two G11 substituents wherein one G11 (R) is C0-10alkyl and one G11 (Z) is -C(=O)R21 wherein R21 is C2 alkenyl (R1, R2 and R3 are each hydrogen); paragraphs [0022]-[0027], [0031]-[0032], [0035], [0038], [0051], [0780]), but OSI does not disclose wherein the compound comprises the shown –C(triple bond)-R4 moiety wherein R4 is an optionally substituted C6 aryl. However, Vaccaro discloses wherein a compound comprises a –C(triple bond)-R4 moiety wherein R4 is an optionally substituted C6 aryl (compound of formula I wherein R2 is alkynyl substituted by phenyl; paragraphs [0009], [0015], [0033], [0037], [0061]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by OSI, in order to have provided wherein a compound comprises a–C(triple bond)-R4 moiety wherein R4 is an optionally substituted C6 aryl, as previously disclosed by Vaccaro, for providing bicyclic heteroaryl compounds useful as kinase modulators in the treatment of inflammatory conditions (OSI; abstract; paragraph [0373]; Vaccaro; abstract; paragraph [0009]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the OSI and Vaccaro references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

Ｆターム（参考） 4C050 AA01 BB04 CC07 EE03 FF02 GG04 HH04
4C086 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC42