

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5363350号
(P5363350)

(45) 発行日 平成25年12月11日 (2013.12.11)

(24) 登録日 平成25年9月13日 (2013.9.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 4 A

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/18

請求項の数 11 (全 146 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-554682 (P2009-554682)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月17日 (2008.3.17)
 (65) 公表番号 特表2010-522191 (P2010-522191A)
 (43) 公表日 平成22年7月1日 (2010.7.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/057276
 (87) 国際公開番号 W02008/115890
 (87) 国際公開日 平成20年9月25日 (2008.9.25)
 審査請求日 平成23年3月16日 (2011.3.16)
 (31) 優先権主張番号 60/895,617
 (32) 優先日 平成19年3月19日 (2007.3.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宜
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100122688
 弁理士 山本 健二
 (74) 代理人 100117743
 弁理士 村田 美由紀

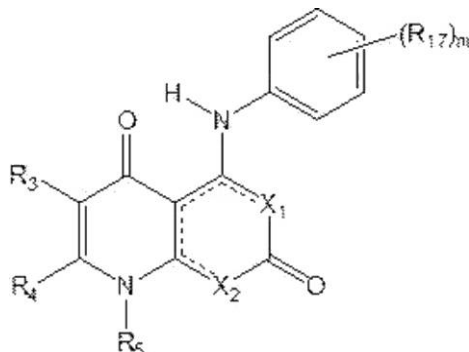
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MAPK/ERKキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

【化1】



(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 $-CR_6=$ 、 $-CH=$ 、 $-N=$ 及び $-NR_8-$ からなる群から選択され；

R_3 は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、非置換又は下記 A 群から選ばれる 1 以上の置換基で置換された (C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、非置換又は下記 A 群から選ばれる 1 以上の置換基で置換された (C_{1-10}) アルキルアミノ、非置換又は下記 A 群から選ばれる 1 以上の置換基で置換された (C_{1-10}) アルキル、非置換又は下記 A 群から選ばれる 1 以上の置換基で置換されたハロ (C_{1-10}) アルキル、非置換又は下

10

20

30

40

50

50

各 R₁₋₇ は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロ

アルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択され；かつ

A群は、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される。) で表される化合物。

10

【請求項2】

各 R_{1-7} が、それぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、アルコキシ及び (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_3 が、水素、ヒドロキシ、非置換又は1以上のヒドロキシで置換された (C_{1-10}) アルコキシ、(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

20

【請求項4】

R_4 が、水素及び (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

R_5 が、水素、(C_{1-10}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R_8 が、水素及び (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1H, 8H-[1, 8]ナフチリジン-2, 5-ジオン；

30

(R)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン；

(R)-3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン；

5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン；

(S)-3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン；

40

(R)-4-(4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン；

(R)-4-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン；

(R)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1

50

H, 8 H) - ジオン ;

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ; 10

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 3, 8 - トリメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(R) - 3 - クロロ - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(R) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 3, 8 - トリメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ; 20

(S) - 6 - (2, 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(R) - 6 - (2, 4 - ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(S) - 6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ; 30

(R) - 6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ;

(S) - 6 - (1, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ; 及び

(R) - 6 - (1, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1 H, 8 H) - ジオン ; 40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

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

【請求項 9】

化合物が立体異性体の混合物で存在している、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

化合物が単一の立体異性体を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物を有効成分として含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ キナーゼ1 (MAPKK1、MAPK/ERKキナーゼ1及びMEK1としても知られている) 及びマイトジェン活性化プロテインキナーゼ キナーゼ2 (MAPKK2、MAPK/ERKキナーゼ2及びMEK2としても知られている) 等のマイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MEK及びMAPK/ERKキナーゼとしても知られている) を阻害するために用いられ得る化合物、並びにこれらの化合物を含む組成物、キット及び製品に関する。また、本発明は、MEK及び/又はERK活性を阻害する方法、並びに本発明の化合物を用いる治療方法に関する。更に、本発明は、本発明の化合物を製造する方法、並びに該方法に有用な中間体に関する。

10

【0002】

(発明の背景)

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

20

30

【0003】

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

【0004】

MEKは、そのMAPK基質、ERK1及びERK2のリン酸化を触媒するRAF-MEK-ERK経路における、重要な下流域を支配する。Andersonら「MAPキナーゼの活性のための二つの異なるリン酸化経路からのシグナルを統合する必要性 (Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase)」、Nature 1990年、343巻、651～653頁。ERK経路において、MAPKKはMEK (MAPキナーゼ ERKキナーゼ) に相当し、MAPKはERK (細胞外調節キナーゼ) に相当する。ERK1及びERK2以外のMEKに対する基質は同定されていない。Segerら「上皮細胞増殖因子に刺激されたA431細胞からのマイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性剤の精製及び性質決定 (Purification and characterization of mitogen-activated protein k

40

50

inase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells)」J. Biol. Chem.、1992年、267巻、14373～14381頁。この厳密な選択性は、二重特異性キナーゼとして働く特徴的な能力に加えて、MAPK経路へのシグナルの統合におけるMEKの中心的な役割と合致している。また、MEKは、リン酸化前のMAPキナーゼと強く結合しているとみられ、このことはMEKによるMAPキナーゼのリン酸化には、二つのタンパク質間の事前の強い相互作用が必要であり得ることを示唆している。MEKのこの必要性と独特な特異性の両方から、他のプロテインキナーゼに対する作用のメカニズムとは十分に相違していることが示唆され、MEKの選択的阻害剤であって、おそらくATP結合部位の通常の遮断を介するよりもむしろアロステリックなメカニズムを介して作動するものが見出され得ることが示唆される。

10

【0005】

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

20

【0006】

ヒトの疾患を治療するための新規な治療剤を見出すことが、今なお必要とされている。MAPK／ERKキナーゼ、特に、しかしこれに限定されるものではないが、MEK1及びMEK2は、癌性過剰増殖異常 (例、脳癌、肺癌、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓 (renal) 癌、腎臓 (kidney) 癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、結腸癌、扁平上皮癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌又は甲状腺癌)；非癌性過剰増殖異常 (例、良性皮膚過形成 (例、乾癬)、再狭窄及び良性前立腺肥大症 (BPH))；膵炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞の移植の予防；脈管形成又は血管形成関連疾患の治療 (例、腫瘍血管形成、急性及び慢性炎症性疾患 (例、関節性リウマチ)、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、皮膚疾患 (例、乾癬)、湿疹及び強皮症、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫並びに卵巣癌、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌及び扁平上皮癌)；喘息；好中球走化性；敗血性ショック；免疫抑制が有効であろうT細胞が介在する疾患 (例、臓器移植拒絶反応、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症及び関節性リウマチの予防)；好中球の流入が組織の破壊を引き起こす状態 (例、心筋梗塞及び脳梗塞における再かん流障害並びに炎症性関節炎)；アテローム性動脈硬化；成長因子カクテルに対するケラチノサイト応答の阻害；慢性閉塞性肺疾患 (COPD)；及び他の疾患における、それらの重要な役割に起因する新規な治療法の発見に、特に興味深いターゲットである。

30

40

【発明の概要】

【0007】

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

【0008】

50

一つの実施態様では、有効成分として本発明のMEK阻害剤を含む医薬組成物が提供される。本発明の医薬組成物は、0.001%～100%の一以上の本発明の阻害剤を任意に含み得る。これらの医薬組成物は、様々な経路（例、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経口腔（transbuccally）、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路（例えば、カテーテル又はステントによる）、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内）によって投与又は同時投与され得る。また、これらの組成物は徐放性の剤形で投与又は同時投与され得る。

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

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

【0012】

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

【0013】

本発明の化合物、組成物、キット及び製品の使用方法も提供される。

【0014】

一つの実施態様では、化合物、組成物、キット及び製品が、MEK及び／又はERKの活性を阻害するために用いられる。特に、化合物、組成物、キット及び製品が、MEK1の活性を阻害するために使用され得る。更に、該化合物、組成物、キット及び製品が、MEK2の活性を阻害するために使用され得る。更に、該化合物、組成物、キット及び製品が、ERK1の活性を阻害するために使用され得る。また、該化合物、組成物、キット及び製品が、ERK2の活性を阻害するために使用され得る。

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

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

10

20

30

40

50

供される。

【0020】

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

【0021】

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

【0022】

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

【0023】

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

【0024】

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

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

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

【0028】

更に、インビボで変換されて本発明の化合物になるプロドラッグも投与され得ることに留意する。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明の化合物を使用する様々な方法は、インビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含

10

20

30

40

50

することを意図している。本発明のある化合物は、M E Kを阻害する前にインビボで改変され得、従ってそれ自体別の化合物のプロドラッグとなり得ることに留意する。別の化合物のこのようなプロドラッグは、それ自体独立して、M E K及び／又はE R K阻害活性を有していてもよいし、有していなくてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1B】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1C】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1D】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

10

【図1E】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1F】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1G】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1H】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1I】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1J】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【図1K】図1は、本出願で言及される配列番号1～6を示す。

【0030】

(定義)

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

20

【0031】

「脂環式」は、非芳香族環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるか又は、一つ、もしくは二つ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。脂環式部分の例としては、(C₃₋₈)環(例、シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン及びシクロオクタジエン)を有する部分が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

30

「脂肪族」は、構成炭素原子の直鎖又は分枝鎖の配置で特徴付けられる部分を意味し、飽和又は、一つ、もしくは二つ以上の二重もしくは三重結合を有する部分的に不飽和であってもよい。

【0033】

「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合(-C R = C R' -又は-C R = C R' R'' (式中、R、R' 及びR'' はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である))を含む、直鎖又は分枝鎖の炭素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルケニル」は、(C₂₋₂₀)アルケニル、(C₂₋₁₅)アルケニル、(C₂₋₁₀)アルケニル、(C₂₋₅)アルケニル又は(C₂₋₃)アルケニルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニル」は、(C₂)アルケニル、(C₃)アルケニル又は(C₄)アルケニルであってもよい。

40

【0034】

「アルケニレン」は、一以上の炭素-炭素二重結合(-C R = C R' - (式中、R及びR' はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である))を有する、直鎖又は分枝鎖の二価の炭素鎖を意味する。アルケニレンの例としては、エテン-1, 2-ジイル、プロベン-1, 3-ジイル、メチレン-1, 1-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は、(C₂₋₂₀)アルケニレン、(C₂₋₁₅)アルケニレン、(C₂₋₁₀)アルケニレン、(C₂₋₅)アルケニレン又は(C₂₋₃)アルケニレンであってもよい。

50

C₂ - C₃) アルケニレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は、(C₂) アルケニレン、(C₃) アルケニレン又は(C₄) アルケニレンであってもよい。

【0035】

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

【0036】

単独で表される「アルキル」は、炭素原子鎖を有する、直鎖又は分枝鎖の、飽和した脂肪族基を意味する。(C_X) アルキル及び(C_X - Y) アルキルが典型的に用いられ、ここでX及びYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、(C₁ - C₆) アルキルには、1乃至6個の炭素の鎖を有するアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル等)が含まれる。別の基と共に表されるアルキル(例、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等の場合)は、示された数の原子を有する、直鎖又は分枝鎖の、飽和した脂肪族の二価の基を意味し、又は、原子が示されていない場合には結合を意味する(例、(C₆ - C₁₀) アリール(C₁ - C₃) アルキルには、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル等が含まれる)。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキル」は、(C₁ - C₂₀) アルキル、(C₁ - C₁₅) アルキル、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₁ - C₅) アルキル又は(C₁ - C₃) アルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキル」は、(C₁) アルキル、(C₂) アルキル又は(C₃) アルキルであってもよい。

【0037】

「アルキレン」は、特に記載のない限り、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の、脂肪族の二価の基を意味する。(C_X) アルキレン及び(C_X - Y) アルキレンが典型的に用いられ、ここでX及びYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、(C₁ - C₆) アルキレンとしては、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、トリメチレン(-CH₂CH₂CH₂-)、テトラメチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、2-ブテニレン(-CH₂CH=CHCH₂-)、2-メチルテトラメチレン(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-)、ペンタメチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキレン」は、(C₁ - C₂₀) アルキレン、(C₁ - C₁₅) アルキレン、(C₁ - C₁₀) アルキレン、(C₁ - C₅) アルキレン又は(C₁ - C₃) アルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキレン」は、(C₁) アルキレン、(C₂) アルキレン又は(C₃) アルキレンであってもよい。

【0038】

「アルキリデン」は、二重結合によって親分子と結合した、直鎖又は分枝鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する。(C_X) アルキリデン及び(C_X - Y) アルキリデンが典型的に用いられ、ここでX及びYは鎖中の炭素原子の数を示す。例えば、(C₁ - C₆) アルキリデンとしては、メチレン(=CH₂)、エチリデン(=CHCH₃)、イソプロピリデン(=C(CH₃)₂)、プロピリデン(=CHCH₂CH₃)、アリリデン(=CH-CH=CH₂)等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキリデン」は、(C₁ - C₂₀) アルキリデン、(C₁ - C₁₅) アルキリデン、(C₁ - C₁₀) アルキリデン、(C₁ - C₅) アルキリデン又は(C₁ - C₃) アルキリデンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキリデン」は、(C₁) アルキリデン、(C₂) アルキリデン又は(C₃) アルキリデンであってもよい。

【0039】

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

「アルキニル」は、 (C_{2-20}) アルキニル、 (C_{2-15}) アルキニル、 (C_{2-10}) アルキニル、 (C_{2-5}) アルキニル又は (C_{2-3}) アルキニルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルキニル」は、 (C_2) アルキニル、 (C_3) アルキニル又は (C_4) アルキニルであってもよい。

【0040】

「アルキニレン」は、一以上の炭素-炭素三重結合 ($-CR \equiv CR'-$ (式中、R及びR'はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である)) を有する、直鎖又は分枝鎖の二価の炭素鎖を意味する。アルキニレンの例としては、エチン-1, 2-ジイル、プロピン-1, 3-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アルキニレン」は、 (C_{2-20}) アルキニレン、 (C_{2-15}) アルキニレン、 (C_{2-10}) アルキニレン、 (C_{2-5}) アルキニレン又は (C_{2-3}) アルキニレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アルケニレン」は、 (C_2) アルキニレン、 (C_3) アルキニレン又は (C_4) アルケニレンであってもよい。

10

【0041】

「アミノ」は、二つの更なる置換基を有する窒素部分を意味し、例えば、水素原子又は炭素原子がこの窒素に結合している。例えば、代表的なアミノ基としては、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH((C_{1-10}) \text{ アルキル})$ 、 $-N((C_{1-10}) \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH(\text{アリール})$ 、 $-NH(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-N(\text{アリール})_2$ 、 $-N(\text{ヘテロアリール})_2$ 等が挙げられる。任意で、二つの置換基が窒素と一緒に環を形成し得る。特に記載のない限り、アミノ部分を含む本発明の化合物には、その保護された誘導体が含まれ得る。アミノ部分の適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

20

【0042】

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

【0043】

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

30

【0044】

「アリール」は単環式又は多環式環集合 (ring assembly) を意味し、それぞれの環は芳香族であるか、又は一以上の環と縮合する場合には芳香族環集合を形成する。 (C_X) アリール及び (C_{X-Y}) アリールが典型的に用いられ、ここで X 及び Y は環中の炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「アリール」は、 (C_{3-14}) アリール、 (C_{3-10}) アリール、 (C_{3-7}) アリール、 (C_{8-10}) アリール又は (C_{5-7}) アリールであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「アリール」は、 (C_5) アリール、 (C_6) アリール、 (C_7) アリール、 (C_8) アリール、 (C_9) アリール又は (C_{10}) アリールであってもよい。

40

【0045】

「アザアルキル」及び「アミノアルキル」は、アルキル鎖を形成する炭素原子の一以上が、置換又は非置換の窒素原子 ($-NR-$ 又は $-NRR'$ (式中、R 及び R' はそれぞれ独立して水素又は更なる置換基である)) で置換されていることを除き、上で定義したとおりのアルキルを意味する。例えば、 (C_{1-10}) アザアルキルは、1 乃至 10 個の炭素及び一個以上の窒素原子を含む鎖を意味する。

【0046】

「ビスクロアルキル」は、飽和又は部分的に不飽和の、縮合、スピロ又は架橋二環式環集合を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ビスクロアルキル」は、 (C_{4-15}) ビシクロアルキル、 (C_{4-10}) ビシクロアルキル、 (C_6)

50

—₁₀) ビシクロアルキル又は (C₈₋₁₀) ビシクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアルキル」は、(C₈) ビシクロアルキル、(C₉) ビシクロアルキル又は (C₁₀) ビシクロアルキルであってもよい。

【0047】

「ビシクロアリール」は、縮合、スピロ又は架橋二環式環集合を意味し、その集合を構成する環の少なくとも一つは芳香族である。(C_x) ビシクロアリール及び (C_{x-y}) ビシクロアリールが典型的に用いられ、ここでX及びYは二環式環集合内の、環に直接結合している炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、(C₄₋₁₅) ビシクロアリール、(C₄₋₁₀) ビシクロアリール、(C₆₋₁₀) ビシクロアリール又は (C₈₋₁₀) ビシクロアリールであって

10

もよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ビシクロアリール」は、(C₈) ビシクロアリール、(C₉) ビシクロアリール又は (C₁₀) ビシクロアリールであって

【0048】

本明細書で用いられる「架橋環 (bridging ring)」及び「架橋した環 (bridged ring)」は、別の環に結合して二環式又は多環式構造を有する化合物を形成する環をいい、両方の環に共通した二つの環原子は互いに直接結合していない。架橋環を有する一般化合物の非限定的な例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。また、この二環式系の一つ又は

20

両方の環は、ヘテロ原子を含んでいてもよい。

【0049】

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

【0050】

「炭素環」は、炭素原子からなる環を意味する。

【0051】

「炭素環ケトン誘導体」は、環が—CO—部分を含む、炭素環誘導体を意味する。

【0052】

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

30

【0053】

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

【0054】

「シアノ」は—CN 基を意味する。

40

【0055】

「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式又は多環式の環集合を意味する。(C_x) シクロアルキル及び (C_{x-y}) シクロアルキルが典型的に用いられ、ここでX及びYは環集合中の炭素原子の数を示す。例えば、(C₃₋₁₀) シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-1-イル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキル」は、(C₃₋₁₄) シクロアルキル、(C₃₋₁₀) シクロアルキル、(

50

(C₃₋₇) シクロアルキル、(C₈₋₁₀) シクロアルキル又は(C₅₋₇) シクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキル」は、(C₅) シクロアルキル、(C₆) シクロアルキル、(C₇) シクロアルキル、(C₈) シクロアルキル、(C₉) シクロアルキル又は(C₁₀) シクロアルキルであってもよい。

【0056】

「シクロアルキレン」は、二価の飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式又は多環式の環集合を意味する。(C_x) シクロアルキレン及び(C_{x-y}) シクロアルキレンが典型的に用いられ、ここでX及びYは環集合中の炭素原子の数を示す。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、(C₃₋₁₄) シクロアルキレン、(C₃₋₁₀) シクロアルキレン、(C₃₋₇) シクロアルキレン、(C₈₋₁₀) シクロアルキレン又は(C₅₋₇) シクロアルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「シクロアルキレン」は、(C₅) シクロアルキレン、(C₆) シクロアルキレン、(C₇) シクロアルキレン、(C₈) シクロアルキレン、(C₉) シクロアルキレン又は(C₁₀) シクロアルキレンであってもよい。

10

【0057】

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

【0058】

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

20

【0059】

「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

【0060】

単一の基又はより大きな基の部分としての「ハロー置換アルキル」は、一以上の「ハロ」原子で置換された「アルキル」を意味し、これらの用語は本出願中に定義した通りである。ハロー置換アルキルとしては、ハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキル、ペルハロアルキル等が挙げられる（例、ハロー置換(C₁₋₃) アルキルとしては、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペルフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジクロロエチル等が挙げられる）。

30

【0061】

「ヘテロアルキル」は、本出願中に定義した通りのアルキル（但し、アルキル鎖内の一以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁₋₂₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₃) アルキル又はヘテロ(C₁₋₂) アルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C₁) アルキル、ヘテロ(C₂) アルキル又はヘテロ(C₃) アルキルであってもよい。

40

【0062】

「ヘテロアリール」は、単環式、二環式又は多環式芳香族基を意味し、ここで少なくとも一つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である。単環式ヘテロアリール基としては、5個又は6個の環原子を有し、ここで少なくとも一つの環原子がヘテロ原子であり、残りの環原子が炭素である環式芳香族基が挙げられるが、これに限定されない。窒素原子は任意に4級化されていてもよく、硫黄原子は任意に酸化されていてもよい。本

50

発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」には、二環式又は三環式の環（ヘテロアリール環は、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環、及び別の単環式ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環からなる群より独立して選択される一又は二つの環に縮合している）も含まれるが、これらに限定されない。これらの二環式又は三環式のヘテロアリールとしては、ベンゾ [b] フラン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ [4, 5-c] ピリジン、キナゾリン、チエノ [2, 3-c] ピリジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、チエノ [2, 3-b] ピリジン、インドリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ [1, 5-a] ピリジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン、イミダゾ [1, 2-c] ピリミジン、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジン、イミダゾ [1, 5-c] ピリミジン、ピロロ [2, 3-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-c] ピリジン、ピロロ [3, 2-b] ピリジン、ピロロ [2, 3-d] ピリミジン、ピロロ [3, 2-d] ピリミジン、ピロロ [2, 3-b] ピラジン、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン、ピロロ [1, 2-c] ピリミジン、ピロロ [1, 2-a] ピリミジン、ピロロ [1, 2-a] ピラジン、トリアゾ [1, 5-a] ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1, 2-ジヒドロピロロ [3, 2, 1-hi] インドール、インドリジン、ピリド [1, 2-a] インドール及び2 (1H) -ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式又は三環式のヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自体、あるいはそれが縮合するアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルキル基のいずれかを介して、親分子に結合することができる。本発明のヘテロアリール基は、置換又は非置換であってもよい。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ (C_{1-13}) アリール、ヘテロ (C_{2-13}) アリール、ヘテロ (C_{2-6}) アリール、ヘテロ (C_{3-9}) アリール又はヘテロ (C_{5-9}) アリールであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ (C_3) アリール、ヘテロ (C_4) アリール、ヘテロ (C_5) アリール、ヘテロ (C_6) アリール、ヘテロ (C_7) アリール、ヘテロ (C_8) アリール又はヘテロ (C_9) アリールであってもよい。

【0063】

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

【0064】

「ヘテロ原子部分」は、この部分を結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、 $-NR-$ 、 $-N^+(O^-)=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-S(O)_2-$ （式中、Rは水素又は更なる置換基である）が挙げられる。

【0065】

「ヘテロビスシクロアルキル」は、本出願中に定義した通りのビスシクロアルキル（但し、環内の一以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ (C_{9-12}) ビスシクロアルキルとしては、3-アザ-ビスシクロ [4. 1. 0] ヘプト-3-イル、2-アザ-ビスシクロ [3. 1. 0] ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビスシクロ [3. 1. 0] ヘキシ-3-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビスシクロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-14}) ビスシクロアルキル、ヘテロ (C_{4-14}) ビスシクロアルキル、ヘテロ (C_{4-9}) ビスシクロアルキル又はヘテロ (C_{5-9}) ビスシクロアルキルであってもよい。あるいは

は、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアルキル」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_6) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_7) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_8) ビシクロアルキル又はヘテロ (C_9) ビシクロアルキルであってもよい。

【0066】

「ヘテロビシクロアリール」は、本出願中に定義した通りのビシクロアリール（但し、環内の一以上の原子がヘテロ原子である）を意味する。例えば、本出願で用いられるヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールには、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニル等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアリール」は、ヘテロ (C_{1-14}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{4-14}) ビシクロアリール、ヘテロ (C_{4-9}) ビシクロアリール又はヘテロ (C_{5-9}) ビシクロアリールであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロビシクロアリール」は、ヘテロ (C_5) ビシクロアリール、ヘテロ (C_6) ビシクロアリール、ヘテロ (C_7) ビシクロアリール、ヘテロ (C_8) ビシクロアリール又はヘテロ (C_9) ビシクロアリールであってもよい。

【0067】

「ヘテロシクロアルキル」は、本出願中に定義した通りのシクロアルキル（但し、環を形成する原子の一以上は、N、O、又はSから独立して選択されるヘテロ原子である）を意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4-モルホルル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、ペルヒドロピロリジニル、1,4-ジアザペルヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル等が挙げられる。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキル又はヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキルであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキル、ヘテロ (C_3) シクロアルキル、ヘテロ (C_4) シクロアルキル、ヘテロ (C_5) シクロアルキル、ヘテロ (C_6) シクロアルキル、ヘテロ (C_7) シクロアルキル、ヘテロ (C_8) シクロアルキル又はヘテロ (C_9) シクロアルキルであってもよい。

【0068】

「ヘテロシクロアルキレン」は、本出願で定義した通りのシクロアルキレン（但し、一以上の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されている）を意味する。特定の実施態様では、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_{1-13}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-9}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{1-6}) シクロアルキレン、ヘテロ (C_{5-9}) シクロアルキレン又はヘテロ (C_{2-6}) シクロアルキレンであってもよい。あるいは、単独又は別の基とともに表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C_2) シクロアルキレン、ヘテロ (C_3) シクロアルキレン、ヘテロ (C_4) シクロアルキレン、ヘテロ (C_5) シクロアルキレン、ヘテロ (C_6) シクロアルキレン、ヘテロ (C_7) シクロアルキレン、ヘテロ (C_8) シクロアルキレン又はヘテロ (C_9) シクロアルキレンであってもよい。

【0069】

「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

【0070】

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

【0071】

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

【0072】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質又は順序が異な

10

20

30

40

50

るか、又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、「光学異性体」と呼ばれる場合もある。4つの非同一置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。一つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する二つのエナンチオマー形態を有する。二つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。一個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、 2^{n-1} 個（式中、 n はキラル中心の数である）のエナンチオマー対を有する。一個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、あるいはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として存在してもよい。キラル中心が一個存在する場合、立体異性体は、このキラル中心の絶対配置により特徴付けることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、Ingold及びPrelogのR-及びS-順位則に記載されている。立体化学命名法に関する規定、立体化学の決定に関する方法及び立体異性体の分離法は、当分野で周知である（例えば、「Advanced Organic Chemistry」、第4版、March、Jerry、John Wiley & Sons、New York、1992年を参照）。

【0073】

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

【0074】

二個の他の部分の間の「X原子分離を提供する部分」及び「X原子分離を提供するリンカー」とは、二個の別の部分を直接結合している原子鎖が、X個原子分の長さであることを意味する。Xをある範囲（例、 $X_1 - X_2$ ）とする場合、原子鎖は、少なくとも X_1 個原子分の長さで X_2 個原子分の長さより長くない。原子鎖は、例えば炭素、窒素、硫黄、及び酸素原子を含む原子の組み合わせから形成され得ると理解される。更に、それぞれの原子は、原子価が許容する限り、任意に一以上の置換基と結合し得る。更に、原子鎖は環の一部を形成してもよい。従って、一つの実施態様では、二つの他の部分（RとR'）の間のX原子分離を提供する部分は、 $R - (L)_X - R'$ （式中、Lはそれぞれが独立して $CR''R'''$ 、 $NR''R'''$ 、O、S、CO、CS、 $C=NR''R'''$ 、SO、 SO_2 等からなる群から選択され、ここで、 R'' 、 R''' 、 R'''' 及び R''''' のいずれか二つ以上が一緒になって置換又は非置換の環を形成し得る）で表され得る。

【0075】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を意味する。

【0076】

「オキサアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル（但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の一以上は酸素原子（ $-O-$ 又は $-OR$ （式中、Rは水素又は更なる置換基である））で置換されている）を意味する。例えば、オキサ（ C_{1-10} ）アルキルは、1乃至10個の炭素及び一以上の酸素原子を含む鎖をいう。

【0077】

「オクソアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル（但し、アルキル鎖を形成する炭素原子の一以上はカルボニル基（ $-C(=O)-$ 又は $-C(=O)-R$ （式中、Rは水素又は更なる置換基である））で置換されている）を意味する。このカルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸ハロゲン化物であってもよい。例えば、オクソ（ C_{1-10} ）アルキルは、1乃至10の炭素原子及び一以上のカルボニル基を含

10

20

30

40

50

む鎖をいう。

【0078】

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

【0079】

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

10

【0080】

「薬学的に許容される塩」とは、上で定義した通りの、薬学的に許容され得、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、 o -(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2. 2. 2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、*tert*-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸と形成された酸付加塩が挙げられる。

20

【0081】

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

30

【0082】

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

【0083】

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

40

【0084】

「保護された誘導体」とは、反応性部位（単数又は複数）が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の製造に有用であるか、又はそれ

50

自体が阻害剤として活性であってもよい。適切な保護基の包括的リストは、T. W. Greene、Protecting Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons, Inc. 1999年に見受けられる。

【0085】

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

【0086】

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

【0087】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、加水分解及び水素化分解を含むがこれらに限定されない酵素的又は化学的手段によって水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスルフィニル等の加水分解可能な基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル等が挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$]、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、 β -(*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニル等が挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体、及び保護基で保護されたアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基には、Gly（グリシン）、Ala（アラニン； $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$ ）、Arg（アルギニン）、Asn（アスパラギン）、Asp（アスパラギン酸）、Cys（システイン）、Glu（グルタミン酸）、His（ヒスチジン）、Ile（イソロイシン）、Leu（ロイシン； $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$ ）、Lys（リジン）、Met（メチオニン）、Phe（フェニルアラニン）、Pro（プロリン）、Ser（セリン）、Thr（スレオニン）、Trp（トリプトファン）、Tyr（チロシン）、Val（バリン）、Nva（ノルバリン）、Hse（ホモセリン）、4-Hyp（4-ヒドロキシプロリン）、5-Hyl（5-ヒドロキシリジン）、Orn（オルニチン）及び β -Alaの残基が含まれるが、これらに限定されない。適切な保護基の例としては、ペプチド合成において典型的に用いられるもの（アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、*t*-ブトキシカルボニル基 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$] 等を含む）が挙げられる。適切なペプチド残基には、上述のアミノ酸残基の二個から五個、場合により二個から三個を含むペプチド残基が含まれる。そのようなペプチド残基の例としては、Ala-Ala（ $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ ）、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met 及び Ala-Leu 等のペプチドの残基が挙げられるが、これらに限定されない。これらのアミノ酸又はペプチドの残基は、D体、L体の立体化学的配置又はそれらの混合物で存在し得る。更に、アミノ酸又はペプチドの残基は、不斉炭素原子を有していてもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例としては、Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr 及び Tyr の残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基には、不斉炭素原子を有する一以上の構成アミノ酸残基を有するペプチド残基が含まれる。適切なアミノ酸保護基の例としては、ペプチド合成において典型的に用いられるもの（アシル基（ホルミル及びアセチル等）、アリールメチルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル等）、*t*-ブトキシカルボニル基 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$] 等を含む）が挙げられ

10

20

30

40

50

る。「インビボで水素に変換可能な」置換基の他の例としては、還元的に除去可能な水素化分解可能な基が挙げられる。適切な還元的に除去可能な水素化分解可能な基の例としては、アリアルスルホニル基（ α -トルエンスルホニル等）；フェニル又はベンジルオキシで置換されたメチル基（ベンジル、トリチル及びベンジルオキシメチル等）；アリアルメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び α -メトキシベンジルオキシカルボニル等）；及びハロゲノエトキシカルボニル基（ β 、 β 、 β -トリクロロエトキシカルボニル及び β -ヨードエトキシカルボニル等）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0088】

「置換又は非置換」とは、所定の部分が、利用可能な原子価にわたって水素置換基のみからなってもよいこと（非置換）、あるいは、利用可能な原子価にわたって一個以上の非水素置換基（所定の部分の名称によって別段特定されていない）を更に含んでもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、 $-CH_3$ によって置換されたエチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが特定された所定の部分の1原子に結合され得る任意の置換基であってよい。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、 (C_{1-10}) アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリアル、ビシクロアルキル、ビシクロアリアル、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリアル、ヘテロビシクロアリアル、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキル及びオキソアルキル部分が挙げられるが、これらに限定されず、また、これらはそれぞれ、任意に置換又は非置換であってもよい。一つの特定の実施態様では、置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリアルオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリアル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリアル (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリアル、ヘテロ (C_{1-10}) アリアル、 (C_{9-12}) ビシクロアリアル及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリアルが挙げられるが、これらに限定されない。更に、置換基自体が更なる置換基で置換されていてもよい。一つの特定の実施態様では、更なる置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリアルオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリアルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリアル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリアル (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリアル (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、

10

20

30

40

50

) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0089】

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

【0090】

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

10

【0091】

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

【0092】

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

20

【0093】

「チオアルキル」は、上記に定義した通りのアルキル(ただし、アルキル鎖を形成する炭素原子の一以上は硫黄原子(-S-又は-S-R(式中、Rは水素又は更なる置換基である))で置換されている)を意味する。例えば、チオ(C₁₋₁₀)アルキルとは、1乃至10の炭素及び一以上の硫黄原子を含む鎖をいう。

【0094】

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

【0095】

30

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

【0096】

本明細書中で与えられる定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以外に更なる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドに解釈されるべきであることに留意する。従って、C₁アルキルは、一個の炭素原子が存在していることを表すが、その炭素原子上の置換基が何であるかを表していない。従って、(C₁)アルキルは、メチル(即ち、-CH₃)、並びに、-CRR'R''(式中、R、R'及びR''は、それぞれ独立して、水素又は更なる置換基(ここで、炭素に結合した原子はヘテロ原子又はシアノである)であってもよい)を含む。従って、例えば、CF₃、CH₂OH及びCH₂CNは、全て(C₁)アルキルである。同様に、アルキルアミノ等の用語は、ジアルキルアミノ等を含む。

40

【0097】

(発明の詳細な説明)

本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(本明細書中、MEKと表記する)

50

及び、特に、MAPK/ERKキナーゼ1（本明細書中、MEK1と表記する）及び／又はMAPK/ERKキナーゼ2（本明細書中、MEK2と表記する）を阻害するために用いられ得る化合物に関する。また、本発明は、該化合物を含む医薬組成物、キット及び製品に関する。更に、本発明は、該化合物を製造するために有用な方法及び中間体に関する。更に、本発明は、上記化合物の使用方法に関する。また、本発明の化合物は、同じタンパク質ファミリーの他のメンバーに対して活性を有していてもよく、これらの他のファミリーのメンバーに関連する疾患状態に対処するために用いられ得ることに留意する。

【0098】

MEKは、酵素のプロテインキナーゼファミリーに属する。マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）経路は、酵母からヒトへ進化的に保存され、細胞の分化及び増殖を引き起こすために様々な細胞外シグナルに応答している。細胞外調節キナーゼ（ERK）カスケードは、三つの主要なMAPKシグナル経路のうちの一つであり、細胞の増殖、移動、分裂及び分化を制御する主なカスケードである（Schaeffer, H. J. 及びWeber, M. J.（1999年）Mol. Cell. Biol. 19巻、2435～2444頁）。この経路において、Rasタンパク質に対するGTPの結合により、三つのプロテインキナーゼカスケードが開始され、それにより、プロテインキナーゼRaf-1及びMEK1/2の介在を通じてERKが活性導かれる。MEK1/2キナーゼは、二重特異性スレオニン/チロシンキナーゼであり、それらは特異的なERKスレオニン及びチロシン残基をリン酸化することによって下流のERKキナーゼを活性化し、上流のRAFキナーゼによるMEKセリン残基のリン酸化によって、それら自身も活性化される。MEK1及びMEK2は、特にそれらのキナーゼドメインにおいて、アミノ酸配列の高度な類似性を有しており、それらの両方がERKをリン酸化することができる（Zheng, C-F. 及びGuan, K.（1993年）J. Biol. Chem. 268巻、11435～11439頁）。

【0099】

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

【0100】

また、本発明の化合物は、他のプロテインキナーゼファミリーメンバーに対して阻害活性を有していてもよく、従って、これらの他のファミリーメンバーに関連する疾患状態に対処するために用いられ得ることに留意する。

【0101】

MEK2の結晶構造

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

【0102】

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

）内の構造的な変化を標的とする。

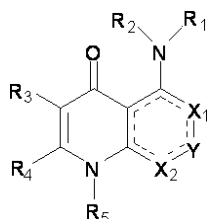
【0103】

MEK 1 及び／又はMEK 2 阻害剤並びにそれらの製造方法

その態様の一つでは、本発明はMEK阻害剤として有用な化合物に関する。一つの実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0104】

【化1】



【0105】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

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

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基であり；

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

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

10

20

30

40

50

C_{1-10} アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_3 及び R_4 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

10

20

30

40

50

2) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;そして

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

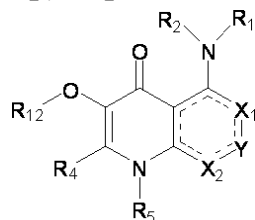
又は、多形体、溶媒和物、エステル、互変異性体、エナンチオマー、薬学的に許容される塩若しくはそのプロドラッグを含む。

【0106】

他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0107】

【化 2】



【0108】

(式中、

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される)

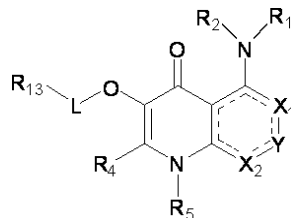
を含む。

【0109】

なお他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0110】

【化 3】



【0111】

(式中、

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

R₁₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される)

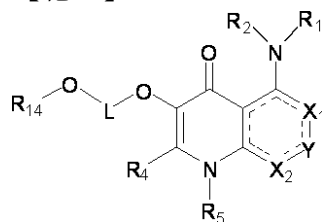
を含む。

【0112】

その上他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0113】

【化4】



10

【0114】

(式中、

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

R₁₄は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビスシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビスシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビスシクロアリールからなる群から選択される)

20

を含む。

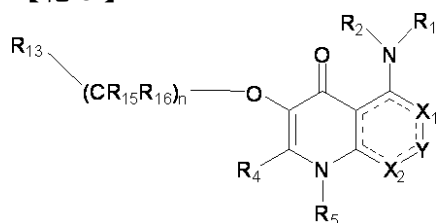
【0115】

更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

30

【0116】

【化5】



【0117】

(式中、

40

nは、1、2、3、4、5及び6からなる群から選択され；

R₁₃は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋

50

(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；そして

各 R_{15} 及び R_{16} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される)

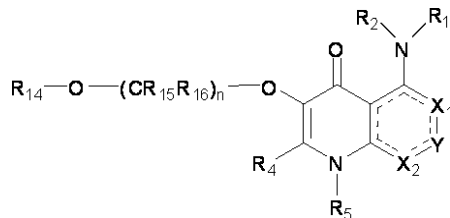
を含む。

【0118】

なお更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0119】

【化6】



【0120】

(式中、

n は、1、2、3、4、5 及び 6 からなる群から選択され；

R_{14} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；そして

各 R_{15} 及び R_{16} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、

チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される)

10

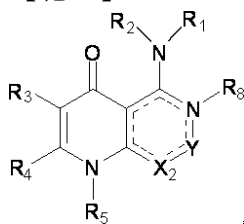
を含む。

【0121】

その上更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0122】

【化7】



20

【0123】

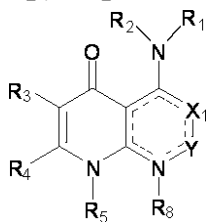
を含む。

【0124】

他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0125】

【化8】



30

【0126】

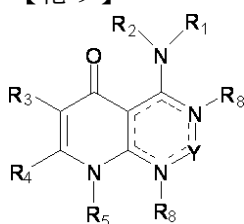
を含む。

【0127】

なお他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0128】

【化9】



40

【0129】

を含む。

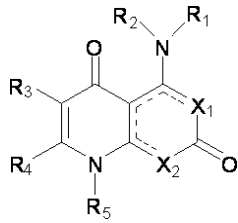
【0130】

その上他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0131】

50

【化 1 0】



【 0 1 3 2】

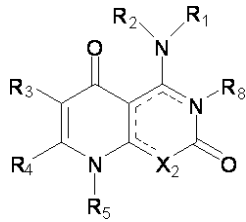
を含む。

【 0 1 3 3】

更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【 0 1 3 4】

【化 1 1】



【 0 1 3 5】

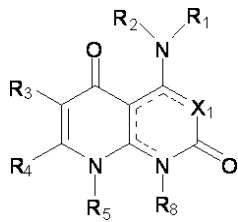
を含む。

【 0 1 3 6】

なお更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【 0 1 3 7】

【化 1 2】



【 0 1 3 8】

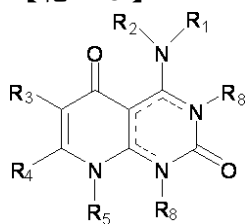
を含む。

【 0 1 3 9】

その上更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【 0 1 4 0】

【化 1 3】



【 0 1 4 1】

を含む。

【 0 1 4 2】

他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【 0 1 4 3】

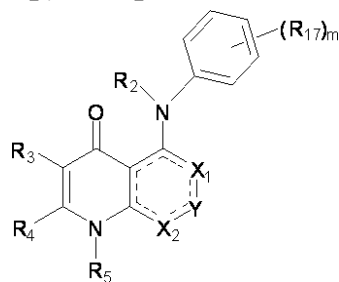
10

20

30

40

【化 1 4】



【 0 1 4 4】

10

(式中、

mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして

各 R_{17} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個の R_{17} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)

20

を含む。

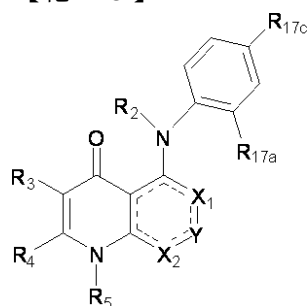
【 0 1 4 5】

なお他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

30

【 0 1 4 6】

【化 1 5】



40

【 0 1 4 7】

(式中、

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

50

シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される)

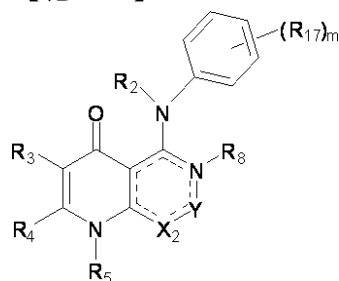
を含む。

【0148】

その上他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0149】

【化16】



【0150】

(式中、

mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして

各R₁₇は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個のR₁₇が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)

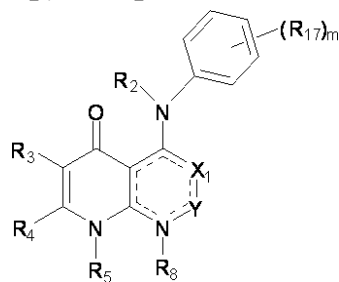
を含む。

【0151】

更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0152】

【化 17】



【0153】

(式中、

mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして

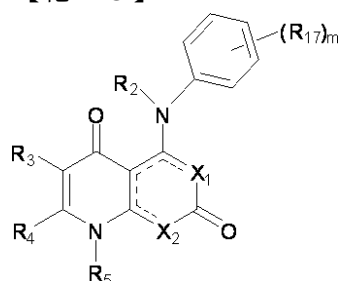
各 R_{17} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個の R_{17} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)を含む。

【0154】

なお更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0155】

【化 18】



【0156】

(式中、

mは、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして

各 R_{17} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個の R_{17} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)を含む。

$_2$) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個の R_{17} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)を含む。

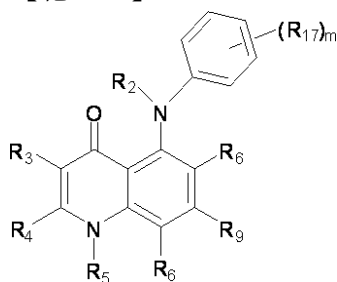
【0157】

10

その上更なる実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0158】

【化19】



20

【0159】

(式中、

m は、0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；そして

各 R_{17} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、二個の R_{17} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する)を含む。

30

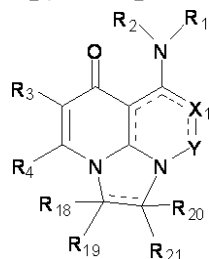
40

【0160】

他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0161】

【化 2 0】



【0162】

(式中、

R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 及び R_{21} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{19} 及び R_{21} はそれぞれ独立して存在しない）

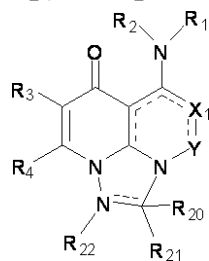
を含む。

【0163】

なお他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

【0164】

【化 2 1】



【0165】

(式中、

R_{20} 及び R_{21} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スル

フィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサ
アルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-1}
2) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1}
- 10) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5})
アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12})
ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、
(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12})
ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、
ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-1}
2) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一
部を形成する場合、 R_{21} は存在しない) ;そして

10

R_{22} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリ
ールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、
スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})
アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10})
アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル
、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-1}
0) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-1}
2) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテ
ロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})
アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテ
ロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シク
ロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル
、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロア
リール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される (但し、結
合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{22} は存在しない)
を含む。

20

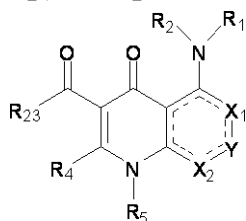
【0166】

その上他の実施態様では、本発明のMEK阻害剤は：

30

【0167】

【化22】



【0168】

(式中、

40

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、
(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキ
ル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィ
ニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキ
ル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
アルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5})
アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12})
ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテ
ロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-1}
2) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(
50

(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択される) を含む。

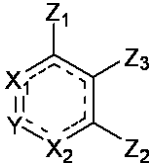
【0169】

その態様の他のものでは、本発明は、MEK阻害剤として有用な化合物を製造する方法に関する。一つの実施態様では、該方法は：

式

【0170】

【化23】



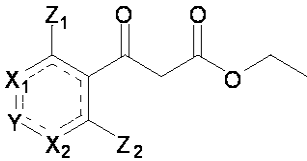
10

【0171】

を含む化合物を、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンと、式

【0172】

【化24】



20

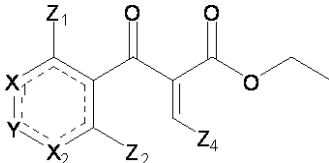
【0173】

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

該第一反応生成物を、式

【0174】

【化25】



30

【0175】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

該第二反応生成物を、式

【0176】

【化26】

R₅-NH₂

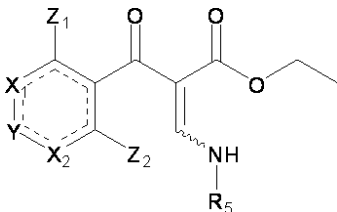
【0177】

を含む化合物と、式

40

【0178】

【化27】



【0179】

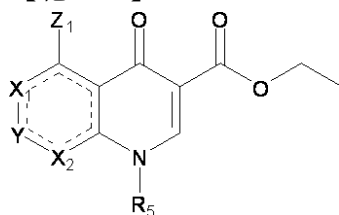
を含む第三反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

50

該第三反応生成物を、式

【0180】

【化28】



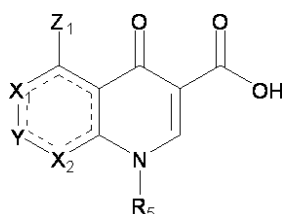
【0181】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

該第四反応生成物を、式

【0182】

【化29】



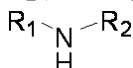
【0183】

を含む第五反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；そして

該第五反応生成物を、式

【0184】

【化30】

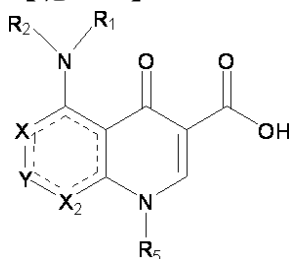


【0185】

を含む化合物と、式

【0186】

【化31】



【0187】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

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

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基であり；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリー

10

20

30

40

50

ルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない）；

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ

10

20

30

40

50

、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない）；

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

Z_1 及び Z_2 は、それぞれ独立して、ハロであり；

Z_3 は、置換又は非置換のハロ (C_{1-3}) アルキルであり；そして

Z_4 は、 (C_{1-3}) アルコキシ及び置換又は非置換のアミノからなる群から選択される）

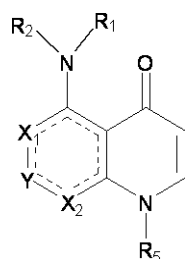
を含む第六反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、を含む。

【0188】

上記実施態様の一つのバリエーションでは、該方法は：
該第六反応生成物を、式

【0189】

【化32】



10

20

30

40

50

【0190】

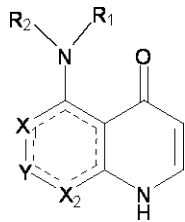
を含む第七反応生成物を形成する条件下で処理する工程を、更に含む。

【0191】

上記バリエーションの一つのバリエーションでは、該方法は：
該第七反応生成物を、式

【0192】

【化33】



10

【0193】

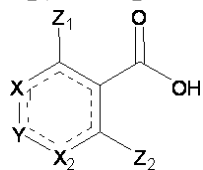
を含む第八反応生成物を形成する条件下で処理する工程を、更に含む。

【0194】

他の実施態様では、該方法は：式

【0195】

【化34】



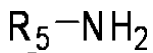
20

【0196】

を含む化合物を、式

【0197】

【化35】



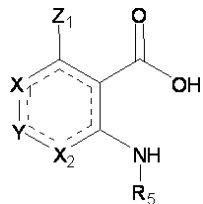
30

【0198】

を含む化合物と、式

【0199】

【化36】

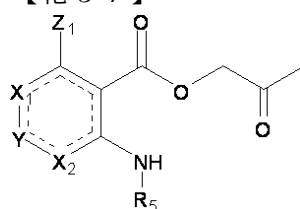


【0200】

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；
該第一反応生成物を、アセトンと、式

【0201】

【化37】



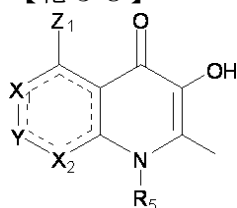
50

【0202】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；そして
該第二反応生成物を、式

【0203】

【化38】



【0204】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリール
オキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、ス
ルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C
 $_{1-10}$) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アル
キル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、
スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-1}
 $_0$) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-1}
 $_2$) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ
(C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_1
 -5) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ
(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、
(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリ
ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは
、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、
シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(
 C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキ
シカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンア
ミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}
) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、
チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィ
ニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアル
キル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12})
シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-1}
 $_0$) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_1
 -5) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_8
 -12) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C
 $_{3-12}$) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシ
クロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテ
ロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12})
ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって
置換又は非置換の環を形成し；

10

20

30

40

50

R₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₈ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し(但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、R₈ は存在しない)；

R₉ 及び R₁₀ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され(但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、R₁₀ は存在しない)；

R₁₁ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；そして

10

20

30

40

50

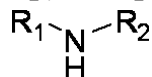
Z₁ 及び Z₂ は、それぞれ独立して、ハロである)
を含む第三反応生成物を形成する条件下で、処理する工程、
を含む。

【0205】

上記実施態様の一つのバリエーションでは、該方法は：
該第三反応生成物を、式

【0206】

【化39】



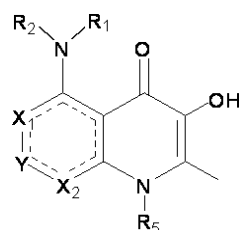
10

【0207】

を含む化合物と、式

【0208】

【化40】



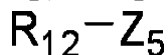
20

【0209】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；そして
該第四反応生成物を、式

【0210】

【化41】



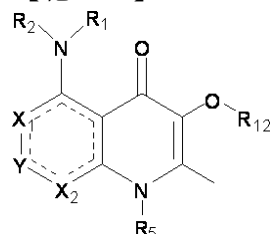
【0211】

を含む化合物と、式

【0212】

30

【化42】



【0213】

(式中、

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

40

R₂ は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基であり；

R₁₂ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシク

50

ロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；そして

Z_5 は、ハロである)

を含む第五反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、
を更に含む。

【0214】

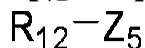
上記実施態様の他のバリエーションでは、該方法は：

10

該第三反応生成物を、式

【0215】

【化43】

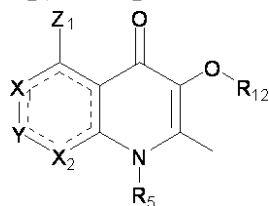


【0216】

を含む化合物と、式

【0217】

【化44】



20

【0218】

(式中、

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

30

Z_5 は、ハロである。)

を含む第六反応生成物を形成する条件下で反応させる工程、
を更に含む。

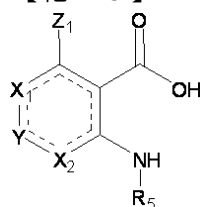
40

【0219】

なお他の実施態様では、該方法は：式

【0220】

【化45】



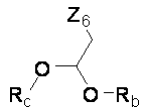
50

【0221】

を含む化合物を、式

【0222】

【化46】

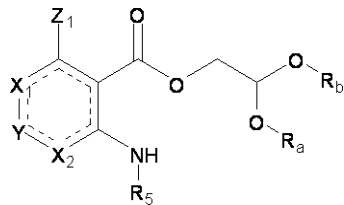


【0223】

を含む化合物と、式

【0224】

【化47】



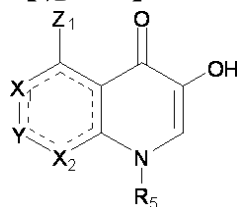
【0225】

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

該第一反応生成物を、式

【0226】

【化48】



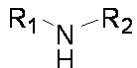
【0227】

を含む第二反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；そして

該第二反応生成物を、式

【0228】

【化49】

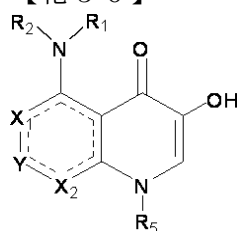


【0229】

を含む化合物と、式

【0230】

【化50】



【0231】

(式中、

X₁ 及び X₂ は、それぞれ独立して、CR₆R₇ 及び NR₈ からなる群から選択され；Y は、CR₉R₁₀、CO、CS、C=NR₁₁、NR₁₁ 及び NO からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

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

R₂ は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基であり；

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₄ 及び R₅ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₆ 及び R₇ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及び R₆ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル (C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル (C₁₋₁₀) アルキル、アザ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ (C₁₋₁₀) アリール (C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ (C₈₋₁₂) ビシクロアリール (C₁₋₅) アルキル、ヘテロ

10

20

30

40

50

(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

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

Z_1 及び Z_6 は、それぞれ独立して、ハロであり;そして

R_b 及び R_c は、それぞれ独立して、置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルである) を含む第三反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、を含む。

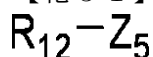
【0232】

上記実施態様の一つのバリエーションでは、該方法は:

該第三反応生成物を、式

【0233】

【化51】



10

20

30

40

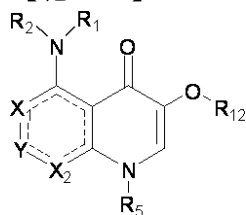
50

【0234】

を含む化合物と、式

【0235】

【化52】



10

【0236】

(式中、

R₁₂は、それぞれ置換又は非置換の、水素、(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、アミノ(C₁₋₁₀)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₅)アルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂)ビシクロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂)アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀)アリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；そして

20

Z₅は、ハロである)

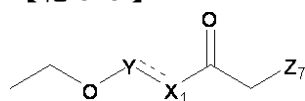
を含む第四反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程、
を更に含む。

【0237】

その上他の実施態様では、該方法は：式

【0238】

【化53】



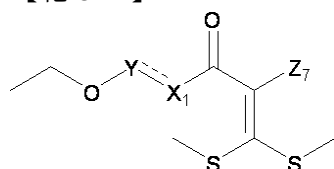
30

【0239】

を含む化合物を、式

【0240】

【化54】



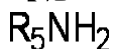
40

【0241】

を含む第一反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；
該第一反応生成物を、式

【0242】

【化55】



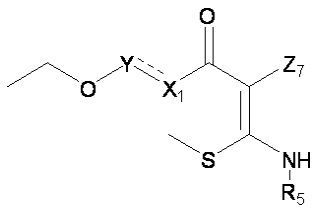
【0243】

を含む化合物と、式

50

【0244】

【化56】



【0245】

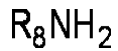
を含む第二反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

10

該第二反応生成物を、式

【0246】

【化57】

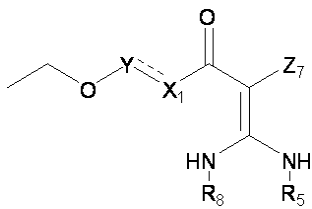


【0247】

を含む化合物と、式

【0248】

【化58】



20

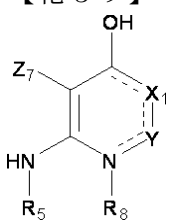
【0249】

を含む第三反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；

該第三反応生成物を、式

【0250】

【化59】



30

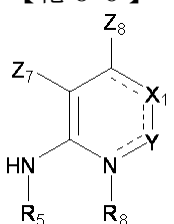
【0251】

を含む第四反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

該第四反応生成物を、式

【0252】

【化60】



40

【0253】

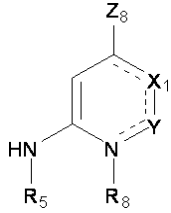
を含む第五反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；

該第五反応生成物を、式

【0254】

50

【化 6 1】



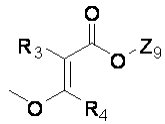
【 0 2 5 5】

を含む第六反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；
該第六反応生成物を、式

10

【 0 2 5 6】

【化 6 2】

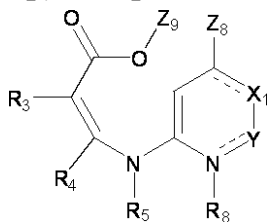


【 0 2 5 7】

を含む化合物と、式

【 0 2 5 8】

【化 6 3】



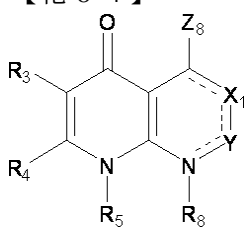
20

【 0 2 5 9】

を含む第七反応生成物を形成する条件下で、反応させる工程；
該第七反応生成物を、式

【 0 2 6 0】

【化 6 4】



30

【 0 2 6 1】

を含む第八反応生成物を形成する条件下で、処理する工程；そして
該第八反応生成物を、式

【 0 2 6 2】

【化 6 5】



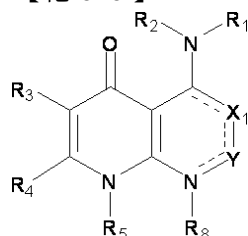
40

【 0 2 6 3】

を含む化合物と、式

【 0 2 6 4】

【化 6 6】



【0 2 6 5】

(式中、

X_1 は、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；

Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

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

R_2 は、水素又はインビボで水素に変換可能な置換基であり；

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

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

10

20

30

40

50

から選択されるか、あるいは、 R_3 及び R_4 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリ

10

20

30

40

50

ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

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

Z_7 、 Z_8 及び Z_9 は、それぞれ独立して、脱離基である)

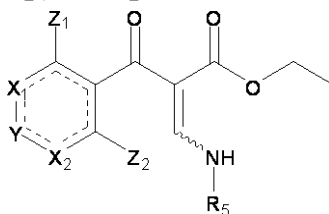
を含む生成物を形成する条件下で、反応させる工程、を含む。

【0266】

その態様のなお他のものでは、本発明は、MEK阻害剤を製造するのに有用な中間生成物に関する。一つの実施態様では、該中間生成物は、

【0267】

【化67】



10

20

30

40

50

【0268】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ

10

20

30

40

50

(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

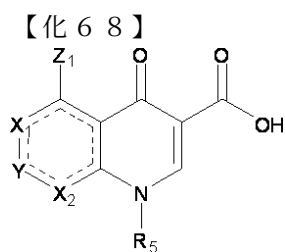
R_{11} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され ; そして Z_1 及び Z_2 は、それぞれ独立して、ハロである)

を含む。

【0269】

他の実施態様では、該中間生成物は、

【0270】



【0271】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリール
 オキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スル
 ホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})
 アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アル
 キル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、
 スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10})
 アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアル
 キル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5})
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリ
 ール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、
 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリ
 ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは
 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；そして

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、
 シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、
 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキ
 シカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンア
 ミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})
 アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、
 チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィ
 ニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアル
 キル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12})
 シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10})
 アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5})
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリ
 ール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、
 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12})
 ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって
 置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリ
 ールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、ス
 ルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})

C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

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

Z_1 は、ハロである)

を含む。

【0272】

なお他の実施態様では、該中間生成物は、

10

20

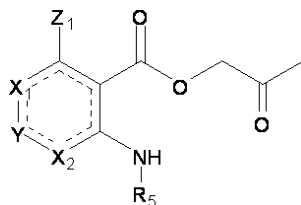
30

40

50

【0273】

【化69】



【0274】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリール
 オキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、ス
 ルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})
 アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アル
 キル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、
 スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10})
 アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12})
 シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ
 (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})
 アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ
 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、
 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリ
 ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは
 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；そして

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、
 シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、
 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキ
 シカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンア
 ミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10})
 アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、
 チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィ
 ニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアル
 キル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12})
 シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10})
 アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5})
 アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12})
 ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12})
 シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシ
 クロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテ
 ロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12})
 ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって
 置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、
 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリ
 ールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、ス

10

20

30

40

50

ルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない）；

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない）；

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

Z_1 は、ハロである）

を含む。

【0275】

10

20

30

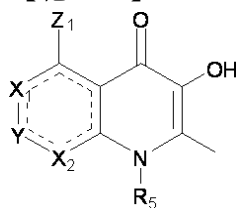
40

50

その上他の実施態様では、該中間生成物は、

【0276】

【化70】



【0277】

(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；
 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-10}) アルキル、スルホニル(C_{1-10}) アルキル、スルフィニル(C_{1-10}) アルキル、アザ(C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ(C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ(C_{1-10}) アリー

10

20

30

40

50

ルオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない）；

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない）；

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

Z_1 は、ハロである）

を含む。

10

20

30

40

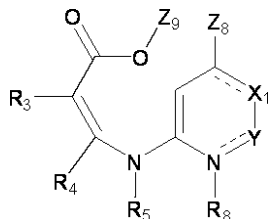
50

【0278】

更なる実施態様では、該中間生成物は、

【0279】

【化71】



【0280】

(式中、

X_1 は、 CR_6R_7 及び NR_8 からなる群から選択され；

Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択され；

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

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_3 及び R_4 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

10

20

30

40

50

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₄ 及びR₅ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₆ 及びR₇ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₁₋₁₀) オキサアルキル、(C₁₋₁₀) オキソアルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及びR₆ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₈ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁₋₁₀) アルコキシ、(C₄₋₁₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルホニル(C₁₋₁₀) アルキル、スルフィニル(C₁₋₁₀) アルキル、アザ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、アリール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール(C₁₋₅) アルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₈₋₁₂) ビシクロアリール(C₁₋₅) アルキル、ヘテロ(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、(C₄₋₁₂) アリール、ヘテロ(C₁₋₁₀) アリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₅ 及びR₈ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し(但し、結合している原子が

10

20

30

40

50

二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない) ;

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) オキサアルキル、 (C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

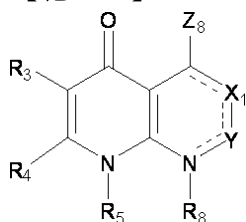
R_{11} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、 (C_{1-10}) アルコキシ、 (C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され ; そして Z_8 及び Z_9 は、それぞれ独立して、脱離基である) を含む。

【0281】

なお更なる実施態様では、該中間生成物は、

【0282】

【化72】



【0283】

(式中、

X_1 は、 CR_6 R_7 及び NR_8 からなる群から選択され ;

Y は、 CR_9 R_{10} 、 CO 、 CS 、 $C=NR_{11}$ 、 NR_{11} 及び NO からなる群から選択

され；

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

10

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀) アルコキシ、(C₄-1₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、ハロ(C₁-1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀) アルキル、カルボニル(C₁-1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、アザ(C₁-1₀) アルキル、(C₁-1₀) オキサアルキル、(C₁-1₀) オキソアルキル、イミノ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄-1₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、R₃ 及びR₄ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

20

30

R₅ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀) アルコキシ、(C₄-1₂) アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C₁-1₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀) アルキル、ハロ(C₁-1₀) アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀) アルキル、カルボニル(C₁-1₀) アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀) アルキル、スルホニル(C₁-1₀) アルキル、スルフィニル(C₁-1₀) アルキル、アザ(C₁-1₀) アルキル、イミノ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル(C₁-1₀) アルキル、アリール(C₁-1₀) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アリール(C₁-5) アルキル、(C₉-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₈-1₂) ビシクロアリール(C₁-5) アルキル、ヘテロ(C₁-1₀) アルキル、(C₃-1₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) シクロアルキル、(C₉-1₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂) ビシクロアルキル、(C₄-1₂) アリール、ヘテロ(C₁-1₀) アリール、(C₉-1₂) ビシクロアリ

40

50

ール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_4 及び R_5 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 及び R_7 は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_6 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、あるいは、 R_5 及び R_8 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し（但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_8 は存在しない）；

R_9 及び R_{10} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、(C_{1-10}) オキサアルキル、(C_{1-10}) オキソアルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、（

10

20

30

40

50

C_{3-12} シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され (但し、結合している原子が二重結合の一部を形成する場合、 R_{10} は存在しない) ;

R_{11} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C_{1-10}) アルコキシ、(C_{4-12}) アリールオキシ、ヘテロ (C_{1-10}) アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、(C_{4-12}) アリール、ヘテロ (C_{1-10}) アリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され ; そして Z_8 は、脱離基である) を含む。

【0284】

本発明の化合物の特定の例としては :

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン ;

3-ブromo-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン ;

6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

1-(3-アセチルアミノフェニル)-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

N-(3-(6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソキノリン-1(4H)-イル)フェニル)アセトアミド ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

1-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-7-メトキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-メトキシ-1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン ;

7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン ;

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

10

20

30

40

50

- キシ-エトキシ) - 1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 3-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 3-((S)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-1-メチル-キノリン-4(1H)-オン; 10
- (R)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-1-メチル-キノリン-4(1H)-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-3-(ピロリジン-3-イル-メトキシ)-キノリン-4(1H)-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-((S)-3-ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 3-(2-アミノ-エトキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
- 3-(3-アミノ-プロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン; 20
- 3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-イル-オキシ]-プロピオンアミド;
- 2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-イル-オキシ]-アセトアミド;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(4-メトキシ-ベンジル)-1H-キノリン-4-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン; 30
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-(3-ヒドロキシ-プロピル)-1H-キノリン-4-オン;
- 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1-メチル-キノリン-4(1H)-オン;
- 2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イル]-N-メチル-アセトアミド;
- 3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル;
- 1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン; 40
- 1-シクロプロピル-3-((R)-2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン;
- 5-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル;
- 5-(4-アミノ-2-フルオロ-フェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル;
- 5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ 50

キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル;

5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸;

4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1H, 8H-[1, 8]ナフチリジン-2, 5-ジオン;

6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル;

6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸;

(R)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(R)-3-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン;

5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン;

(S)-3-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7(1H, 6H)-ジオン;

(R)-4-(4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(R)-4-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(R)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-(ヒドロキシメチル)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(S)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 3, 8-トリメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(R)-3-クロロ-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

(R)-6-(2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1, 3, 8-トリメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5(1H, 8H)-ジオン;

10

20

30

40

50

(S) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

(S) - 6 - (2, 4-ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

(R) - 6 - (2, 4-ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

(S) - 6 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

10

(R) - 6 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

(S) - 6 - (1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

(R) - 6 - (1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン ;

20

(S) - 3 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 8-メチル-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-4, 7 (8H) - ジオン ;

5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 8-メチル-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-4, 7 (8H) - ジオン ; 及び

(R) - 3 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 8-メチル-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-4, 7 (8H) - ジオン ;

が挙げられるが、限定されるものではない。

30

【0285】

他の実施態様では、本発明の化合物の特定の例としては：

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1H-キノリン-4-オン ;

3-プロモ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1H-キノリン-4-オン ;

6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

40

1 - (3-アセチルアミノフェニル) - 6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 ;

N - (3 - (6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 4-オキソキノリン-1 (4H) - イル) フェニル) アセトアミド ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 2-メチル-1H-キノリン-4-オン ;

1-シクロプロピル-7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ

50

-) - 3 - (3-ヒドロキシ-プロポキシ) - 2-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 1-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-(2-
 ヒドロキシ-エトキシ) - 7-メトキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-メトキシ-1
 , 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-ヒドロキシ-
 1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-(2-ヒドロ
 キシ-エトキシ) - 1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-ヒドロキシ- 10
 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-(2-ヒドロ
 キシ-エトキシ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 3-((R) - 2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5-(2-フルオ
 ロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 3-((S) - 2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5-(2-フルオ
 ロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-(3-ヒドロキ
 シプロポキシ) - 1-メチルキノリン-4(1H)-オン;
 (R) - 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-(3- 20
 ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ) - 1-メチルキノリン-4(1H)-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル-3-(
 ピロリジン-3-イルメトキシ)キノリン-4(1H)-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3-((S) - 3
 -ヒドロキシ-2-メチル-プロポキシ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 3-(2-アミノ-エトキシ) - 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェ
 ニルアミノ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 3-(3-アミノ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェ
 ニルアミノ) - 1-メチル-1H-キノリン-4-オン;
 3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル 30
 -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-イルオキシ] - プロピオンアミド;
 2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル
 -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-イルオキシ] - アセトアミド;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-(4-メトキシ
 -ベンジル) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-キノリン-3-カルボン酸;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-(4-メトキシ
 -ベンジル) - 1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1H-キノリン-
 4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-(3-ヒドロ 40
 キシ-プロピル) - 1H-キノリン-4-オン;
 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチルキノリン
 -4(1H)-オン;
 2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 4-オキシ
 -4H-キノリン-1-イル] - N-メチル-アセトアミド;
 3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 4-オキシ
 -4H-キノリン-1-イル] - プロピオン酸メチルエステル;
 1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ
) - 3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン;
 1-シクロプロピル-3-((R) - 2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 7-フルオ 50

ロー 5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1 H-キノリン-4-オン;
5 - (2-フルオロ-4-ニトロ-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ
キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸メチル
エステル;

5 - (4-アミノ-2-フルオロ-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ
キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸メチル
エステル;

5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ
キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸メチル
エステル;

5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ
キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸;

4 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1 H, 8 H-
[1, 8] ナフチリジン-2, 5-ジオン;

6-クロロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-
4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カル
ボン酸メチルエステル; 及び

6-クロロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-
4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カル
ボン酸

が挙げられるが、限定されるものではない。

【0286】

なお他の実施態様では、本発明の化合物の特定の例としては：

N - (3 - (6, 8-ジフルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) -
4-オキソキノリン-1 (4 H) -イル) フェニル) アセトアミド;

7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3 - (2-ヒドロ
キシ-エトキシ) - 1, 2-ジメチル-1 H-キノリン-4-オン;

7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 3 - (2-ヒドロ
キシ-エトキシ) - 1-メチル-1 H-キノリン-4-オン;

3 - ((R) - 2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5 - (2-フルオ
ロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル-1 H-キノリン-4-オン;

3 - ((S) - 2, 3-ジヒドロキシ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5 - (2-フルオ
ロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1-メチル-1 H-キノリン-4-オン;

7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 3 - (3-ヒドロキ
シプロポキシ) - 1-メチルキノリン-4 (1 H) - オン;

7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1-メチル-3 - (
ピロリジン-3-イルメトキシ) キノリン-4 (1 H) - オン;

3 - (2-アミノ-エトキシ) - 7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェ
ニルアミノ) - 1-メチル-1 H-キノリン-4-オン;

3 - (3-アミノ-プロポキシ) - 7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フ
ェニルアミノ) - 1-メチル-1 H-キノリン-4-オン;

7-フルオロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1-メチルキノリン
- 4 (1 H) - オン;

5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-4, 7-ジオ
キソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カルボン酸メチル
エステル;

4 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1 H, 8 H-
[1, 8] ナフチリジン-2, 5-ジオン;

6-クロロ-5 - (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-
4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-3-カル

10

20

30

40

50

ボン酸メチルエステル；及び

6-クロロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-1, 8-ジメチル-4, 7-ジオキソ-1, 4, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-3-カルボン酸

が挙げられるが、限定されるものではない。

【0287】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの一つのバリエーションでは、 X_1 は、 $-CR_6=$ 、 $-CH=$ 、 $-N=$ 及び $-NR_8-$ からなる群から選択される。

【0288】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 X_2 は、 $-CR_6=$ 、 $-CH=$ 、 $-N=$ 及び $-NR_8-$ からなる群から選択される。

10

【0289】

更なるバリエーションでは、 Y は、 CR_9R_{10} 、 CO 、 CS 及び $C=NR_{11}$ からなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 Y は CO である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 Y は $-CR_9=$ である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 Y は NO である。

【0290】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 L は、置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキレンである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 L は、置換又は非置換の (C_{1-3}) アルキレンである。

20

【0291】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{4-12}) アリール及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換の (C_{4-12}) アリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のフェニルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換の (C_{9-12}) ビスシクロアリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のナフチルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_1 は、置換又は非置換のヘテロ (C_{4-12}) ビスシクロアリールである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_1 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、アルコキシ、 (C_{1-3}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル及び (C_{3-8}) シクロアルキルからなる群から選択される一以上の置換基で置換される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_1 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、シアノ、メチルチオ、メトキシ、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、エチニル、 n -プロパノリル及びシクロプロピルからなる群から選択される一以上の置換基で置換される。

30

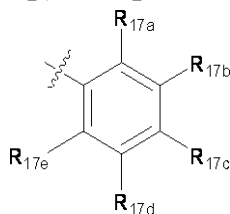
40

【0292】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_1 は：

【0293】

【化 7 3】



【0 2 9 4】

(式中、

R_{17a} 、 R_{17b} 、 R_{17c} 、 R_{17d} 及び R_{17e} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、アルコキシ、 (C_{1-3}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される)を含む。

10

【0 2 9 5】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_2 は水素である。

【0 2 9 6】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_3 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{1-10}) アリールからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_3 は水素である。

20

【0 2 9 7】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル、オキサ (C_{1-10}) アルキル、アザ (C_{1-10}) アルキル及びチオ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

【0 2 9 8】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_5 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-10}) アルキル及びオキサ (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

30

【0 2 9 9】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_6 は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0 3 0 0】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_7 は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0 3 0 1】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、 (C_{1-5}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル及び (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_8 は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{1-5}) アルキル、アミノ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-5}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルアルコキシ (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル及び (C_{3-8}) シクロアルキルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{1-3}) ア

40

50

ルキル、 (C_{1-3}) アルキルアミノ (C_{1-3}) アルキル、ジ (C_{1-3}) アルキルアミノ (C_{1-3}) アルキル、テトラヒドロフラニル (C_{1-3}) アルキル、ピロリジノリル (C_{1-3}) アルキル、チアゾリジニル (C_{1-3}) アルキル、ヒドロキシルー (C_{1-3}) アルカンーオンーイル、 (C_{1-3}) アルコキシ (C_{1-3}) アルカンーオンーイル、 (C_{1-5}) アルケニル、ヒドロキシ (C_{1-3}) アルキル、 $N-(C_{1-3})$ アルコキシアセトアミド (C_{1-3}) アルキル、テトラヒドロ-2H-1, 2-オキサジーンオンーイル (C_{1-3}) アルキル、 $N-((C_{1-3})$ アルキルスルフィニル (C_{1-3}) アルコキシ) -アミノ (C_{1-3}) アルキル、 $N-((C_{1-3})$ アルキルスルフィニル (C_{1-3}) アルキル) -アミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{1-3}) アルキルスルホニル (C_{1-3}) アルコキシ (C_{1-3}) アルキル、イミダゾリジーンオンーイル (C_{1-3}) アルキル、ジヒドロキシ (C_{1-5}) アルキル及びイソオキサゾリジーンオンーイル (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される。

10

【0302】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_8 は、メチル、エチル、プロピル、 n -ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、テトラヒドロフラニルメチル、テトラヒドロフラニルエチル、ピロリジノリルメチル、チアゾリジニルメチル、チアゾリジニルエチル、ヒドロキシループロパンーオンーイル、メトキシプロパンーオンーイル、ブテニル、ヒドロキシブタニル、 N -メトキシアセトアミドメチル、テトラヒドロ-2H-1, 2-オキサジーンオンーイルメチル、 N -（メチルスルフィニルエトキシ）-アミノメチル、 N -（メチルスルフィニルプロピル）-アミノメチル、メチルスルホニルエトキシメチル、イミダゾリジーンオンーイルエチル、ジヒドロキシブタニル及びイソオキサゾリジーンオンーイルメチルからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_8 はメチルである。

20

【0303】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_9 はハロである。

【0304】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_{10} は存在しないか又はハロである。

30

【0305】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_{11} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

【0306】

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

【0307】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_{13} は、それぞれ置換又は非置換の、ヒドロキシル、 (C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される。

40

【0308】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_{14} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0309】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 n は、1、2及び3からなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 n は2である。

50

【0310】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、各 R_{15} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、 (C_{1-5}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0311】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、各 R_{16} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ヒドロキシル、 (C_{1-5}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0312】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 m は、1、2及び3からなる群から選択される。 10

【0313】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_{17} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、カルボニル、 (C_{1-5}) アルキル及び (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される。

【0314】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_{17a} は、水素、ハロ及び置換又は非置換の (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0315】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_{17b} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、カルボニル、アルコキシ、 (C_{1-3}) アルキル及び (C_{3-12}) シクロアルキルからなる群から選択される。 20

【0316】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_{17c} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、チオ、 (C_{1-3}) アルキル及びヒドロキシ (C_{1-3}) アルキルからなる群から選択される。

【0317】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_{18} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

【0318】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_{19} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。 30

【0319】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 R_{20} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

【0320】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 R_{21} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。

【0321】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 R_{22} は、水素及び置換又は非置換の (C_{1-10}) アルキルからなる群から選択される。 40

【0322】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 R_{23} はヒドロキシである。

【0323】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 R_b はメチルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 R_c はメチルである。

【0324】

上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 Z_1 は 50

フルオロである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 Z_2 はフルオロである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 Z_3 はクロロメチルである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上更なるバリエーションでは、 Z_4 は、メトキシ、エトキシ及びジメチルアミノからなる群から選択される。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの他のバリエーションでは、 Z_5 はヨードである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお他のバリエーションでは、 Z_6 はブromoである。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのその上他のバリエーションでは、 Z_7 は (C_{1-3}) アルコキシカルボニル (例、エトキシカルボニル) である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれの更なるバリエーションでは、 Z_8 はハロ (例、クロロ) である。上記実施態様及びバリエーションのそれぞれのなお更なるバリエーションでは、 Z_9 は (C_{1-3}) アルキル (例、メチル) である。

10

【0325】

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

【0326】

更に、この化合物は立体異性体の混合物で存在してもよく、あるいは、この化合物は単一の立体異性体から構成されてもよいことに留意する。

20

【0327】

本発明は、有効成分として上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物を含む、医薬組成物も提供する。一つの特定のバリエーションでは、該組成物は、経口投与に適した固体製剤である。他の特定のバリエーションでは、該組成物は、経口投与に適した液体製剤である。その上他の特定のバリエーションでは、該組成物は錠剤である。なお他の特定のバリエーションでは、該組成物は、非経口投与に適した液体製剤である。

【0328】

そのまた別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つに記載の化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、経口腔 (*transbuccally*)、鼻腔内、リポソーム、吸入経路、膺、眼内、局所送達経路 (例えば、カテーテルまたはステントによる)、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路による投与に適している。

30

【0329】

そのまた別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物並びに説明書を含むキットが提供され、この説明書は、組成物が投与される疾患状態の表示、組成物の保存情報、投薬情報及び組成物の投与方法に関する指示からなる群から選択される一以上の情報形態を含む。一つの具体的なバリエーションでは、このキットは複数回の投与形態で該化合物を含む。

【0330】

そのなお別の局面では、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物、並びに包装材料を含む製品が提供される。一態様として、包装材料は、該化合物を収容する容器を含む。一つの具体的なバリエーションとして、本容器は、化合物が投与される疾患状態、保存情報、投薬情報、及び／又は化合物の投与方法に関する指示からなる群の一以上の要素を示すラベルを含む。別のバリエーションとして、製品は、複数回の投与形態でその化合物を含む。

40

【0331】

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

【0332】

50

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

【0333】

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

【0334】

その更なる局面では、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含む、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK）を阻害する方法が提供される。該第二の化合物はインビボでMEKを阻害し、該第二の化合物は上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物である。

10

【0335】

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

【0336】

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

20

【0337】

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

【0338】

それぞれの上記方法の一つのバリエーションでは、該疾患状態は、癌性過剰増殖異常（例、脳癌、肺癌（例、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、扁平上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、腎臓（renal）癌、腎臓（kidney）癌、卵巣癌、前立腺癌、結腸直腸癌、扁平上皮癌、食道癌、精巣癌、婦人科癌又は甲状腺癌）；非癌性過剰増殖異常（例、良性皮膚過形成（例、乾癬）、再狭窄及び良性前立腺肥大症（BPH））；膵炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞の移植の予防；脈管形成又は血管形成に関する疾患の治療（例、腫瘍血管形成、急性及び慢性炎症性疾患（例、関節性リウマチ）、アテローム性動脈硬化、炎症性腸疾患、皮膚疾患（例、乾癬、湿疹及び強皮症）、糖尿病、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、加齢性黄斑変性症、血管腫、神経膠腫、黒色腫、カポジ肉腫、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病及び卵巣癌、乳癌、肺癌（例、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、膵臓癌、前立腺癌、結腸癌及び扁平上皮癌）；喘息；好中球走化性（例、心筋梗塞及び脳梗塞における再かん流障害並びに炎症性関節炎）；敗血性ショック；免疫抑制が有効であろうT細胞が介在する疾患（例、臓器移植拒絶反応、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症及び関節性リウマチの予防）；アテローム性動脈硬化；成長因子カクテルに対するケラチノサイト応答の阻害；慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び他の疾患からなる群から選択される。

30

40

【0339】

それぞれの上記方法の他のバリエーションでは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK）はMEK1である。それぞれの上記方法の更に他のバリエーションでは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MEK）はMEK2である。

50

【0340】

そのまた別の局面では、細胞外調節キナーゼ（E R K）に上記実施態様及びバリエーションのいずれかの化合物を接触させることを含む、E R Kを阻害する方法が提供される。

【0341】

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

【0342】

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

10

【0343】

上記方法の一つのバリエーションでは、細胞外調節キナーゼ（E R K）がE R K 1である。上記方法の他のバリエーションでは、細胞外調節キナーゼ（E R K）がE R K 2である。

【0344】

そのまた別の局面では、B-R a f 遺伝子の変異が疾患の状態の病理及び／又は症候に寄与する疾患状態（例、黒色腫、肺癌、結腸癌及び他の腫瘍タイプを含む）を治療する方法が提供される。

20

【0345】

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

【0346】

その更に他の局面では、本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（M E K）を阻害するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つに記載の化合物の使用に関する。

【0347】

その更なる局面では、本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（M E K）が活性を有し、該活性が疾患状態の病理及び／又は症候に寄与するような疾患状態を治療するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つに記載の化合物の使用に関する。

30

【0348】

そのなお更なる局面では、本発明は、過剰増殖異常；膵炎；腎疾患；疼痛；未分化胚芽細胞移植関連疾患；脈管形成又は血管形成関連疾患；喘息；好中球走化性；敗血性ショック；免疫抑制が有効であろうT-細胞が介在する疾患；アテローム性動脈硬化；及び成長因子カクテルに対するケラチノサイト応答の阻害を治療するための医薬の製造における、上記実施態様及びバリエーションのいずれか一つの化合物の使用に関する。

【0349】

M E K阻害剤の塩、水和物及びプロドラッグ

40

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

【0350】

本発明の化合物が遊離塩基の形態を有する場合、該遊離塩基の形態の化合物を薬学的に許容される無機又は有機の酸と反応させることによって薬学的に許容される酸付加塩（例、ハイドロハライド（例、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩）；他の鉱酸及びそれらの対応する塩（例、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）；並びにアルキル及びモノアリアル

50

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

【0351】

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

【0352】

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

リスチル及びステアリルのクロライド、ブロマイド並びにヨージド) ; 及びアリール (C₁ - 4) アルキルハライド (例、ベンジルクロライド及びフェネチルブロマイド) のような試薬を用いて四級化されてもよい。このような塩により、水溶性及び油溶性双方の本発明の化合物の調製が可能となる。

【0353】

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

10

【0354】

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

20

【0355】

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

【0356】

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

30

【0357】

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

40

【0358】

MEK阻害剤を含む組成物

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

50

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

【0359】

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

【0360】

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

10

【0361】

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

20

【0362】

非経口、皮内、皮下又は局所適用のために使用される液剤又は懸濁剤は、一以上の以下の成分を任意に含んでもよい：無菌希釈剤（例、注射用水、食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒）；抗菌剤（例、ベンジルアルコール及びメチルパラベン）；抗酸化剤（例、アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウム）；キレート剤（例、エチレンジアミン四酢酸（E D T A））；緩衝剤（例、酢酸塩、クエン酸塩、及びリン酸塩）；張性調節用の薬剤（例、塩化ナトリウム又はデキストロース）及び該組成物の酸性度又はアルカリ度を調節する薬剤（例、アルカリもしくは酸性化剤又は緩衝剤（例、炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸及びクエン酸等の有機酸））。非経口製剤は、アンプル、使い捨ての注射器、又は、ガラス、プラスチックもしくは他の適当な材料製の単回もしくは複数回投与用バイアルに任意に収容することができる。

30

【0363】

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

【0364】

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

40

【0365】

本発明の組成物は、単位投与形態（例、適当量の該化合物、特にその薬学的に許容される塩、好ましくはそのナトリウム塩を含有する、錠剤、カプセル、ピル、粉剤、吸入器用の乾燥粉剤、顆粒剤、無菌非経口投与用液剤もしくは懸濁剤、及び経口投与用液剤もしくは懸濁剤及び油－水乳剤）で、ヒト及び動物に投与するために、任意に提供される。薬学的に治療上活性な化合物及びその誘導体は、典型的には、単位投与形態又は複数回投与形態で処方され、投与される。本明細書で用いられる単位投与形態とは、ヒト及び動物の対

50

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

【0366】

本発明の一以上の化合物に加えて、該組成物は、希釈剤（例、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム、又はカルボキシメチルセルロース）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク）；並びに結合剤（例、スターチ、アカシアゼラチンゴム等の天然ゴム、グルコース、糖液、ポリビニルピロリジン、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン）及び当業者に公知の他のそのような結合剤を含み得る。液体の薬学上投与可能な組成物は、例えば、上記で定義した活性化合物及び任意の医薬アジュバントを、担体（例、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、グリコール、エタノール等）中で、溶解、分散又は混合することで調製することができ、液剤又は懸濁剤を形成し得る。また、所望の場合、投与されるべき医薬組成物は少量の補助的な物質（例、湿潤剤、乳化剤、又は可溶化剤、pH緩衝剤等（例、酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレエート））及び他のこのような薬剤を含み得る。このような投与形態を調製する実際の方法は、当該分野において公知であり、あるいは当業者には明らかであろう（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.、第15版、1975を参照）。投与されるべき組成物又は処方物は、いずれにしても、インビボでMEK活性を低下させるのに十分な量の本発明の阻害剤を含み、それによって対象の疾患状態を治療するであろう。

【0367】

投与形態又は組成物は、0.005%～100%（重量／重量）の範囲で一以上の本発明の化合物を任意に含んでもよく、残りはは、本明細書において記載されたような追加の物質を含む。経口投与では、薬学的に許容される組成物は、一以上の通常利用されるあらゆる賦形剤（例、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク）を、任意に含んでもよい。このような組成物としては、液剤、懸濁剤、錠剤、カプセル、粉剤、吸入用の乾燥粉剤、及び徐放性製剤（例えば、インプラント及びマイクロカプセル化されたデリバリーシステムであるが、これらに限定されない）、並びに生分解性、生体適合性のポリマー（例、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリアンハライド、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸及びその他）が挙げられる。これらの製剤を調製する方法は、当業者に公知である。本組成物は、一以上のMEK阻害剤を、任意に0.01%～100%（重量／重量）含んでもよく、任意に0.1～95%含んでもよく、任意に1～95%含んでもよい。

【0368】

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

【0369】

経口投与用製剤

経口の医薬投与剤形は、固体、ゲル又は液体であり得る。固体の投与剤形の例としては

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

【0370】

幾つかの実施態様において、本発明の化合物は、固体の投与剤形、好ましくはカプセル又は錠剤として提供される。錠剤、ピル、カプセル、トローチ等は、一以上の下記の成分又は類似の性質の化合物を任意に含み得る：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤；甘味剤；及び香料。

10

【0371】

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

【0372】

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

【0373】

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

20

【0374】

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

【0375】

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

30

【0376】

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

【0377】

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

【0378】

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

40

【0379】

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

【0380】

用いられ得る制吐剤コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理したセラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0381】

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

【0382】

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

【0383】

10

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

【0384】

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

【0385】

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

20

【0386】

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

30

【0387】

用いられ得る液体の経口投与剤形の例としては、水性液剤、乳剤、懸濁剤、非発泡性顆粒剤から再構成された液剤及び／又は懸濁剤並びに発泡性顆粒剤から再構成された発泡性製剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0388】

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

40

【0389】

乳剤は、二相系を意味し、そこでは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の形態で分散されている。乳剤は、任意に、水中油型又は油中水型の乳剤であり得る。乳剤に用いられ得る薬学的に許容される担体の例としては、非水性の液体、乳化剤、及び保存剤

50

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0390】

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

【0391】

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

【0392】

着色剤及び香料は、上記の全ての投与剤形において任意に用いられ得る。

【0393】

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

【0394】

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

【0395】

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

【0396】

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

【0397】

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

【0398】

用いられ得る有機酸の具体例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0399】

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

【0400】

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

【0401】

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

【0402】

あるいは、液体又は半固体の経口製剤は、該活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例、プロピレンカーボネート）及び他のこのような担体中に溶解又は分散させ、これらの液剤又は懸濁剤を、硬質又は軟質のゼラチンカプセルの殻内に封入することにより、調製され得る。他の有用な製剤としては、米国特許第Re28,819号及び同第4,358,603号に掲載されているものが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0403】

注射剤、液剤及び乳剤

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

【0404】

本発明の注射剤と併せて用いられ得る賦形剤の例としては、水、食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。また、注射可能な組成物は、少量の非毒性の補助的な物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解性促進剤及び他の薬剤、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミノレエート及びシクロデキストリンを任意に含み得る。本明細書では、一定レベルの用量が維持されるような徐放性又は持続放出性システムの導入（例、米国特許第3,710,795号参照）もまた意図されている。このような非経口用組成物中に含まれる活性化合物の割合は、その固有の性質、ならびに該化合物の活性及び対象の要求に大きく依存している。

10

【0405】

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

20

【0406】

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

【0407】

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

30

【0408】

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

【0409】

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

40

【0410】

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

【0411】

用いられ得る等張化剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。用いられ得る緩衝液の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。用いられ得

50

る酸化防止剤の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。用いられ得る局所麻酔剤の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。用いられ得る懸濁剤及び分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。用いられ得る乳化剤の例としては、ポリソルベート 80 (TWEEN 80) が挙げられる。金属イオンの封鎖剤又はキレート剤としては、EDTA が挙げられる。

【0412】

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

10

【0413】

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

【0414】

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

【0415】

20

注射剤は、局所及び全身投与用に設計され得る。典型的には、治療上の有効用量は、治療される組織に対し、少なくとも約 0.1 % w/w から約 90 % w/w 以上、好ましくは、1 % w/w を超える濃度の MEK 阻害剤を含むように処方される。阻害剤は、一度に投与されてもよいし、又は複数のより少量の用量に分割され、時間間隔をもって投与され得る。正確な用量及び治療の継続時間は、組成物が非経口的に投与される部位、担体及び他の変数の関数であり、これは、公知の試験プロトコルを用いて経験的に、あるいはインビボ若しくはインビトロにおける試験データを外挿することにより、決定され得ることが理解される。濃度及び投薬量は、治療した個体の年齢によってもまた変化し得ることに留意すべきである。更に、任意の特定の対象にとって、具体的な投薬計画は、個々の必要性及び該製剤を投与し、又はその投与を管理する人の専門的判断に従って、時間の経過に伴って調節される必要があり得ることが理解されるべきである。従って、本明細書に記載する濃度範囲は、例示的なものとして意図されるものであり、特許請求された製剤の範囲又はその実行を制限することを意図するものではない。

30

【0416】

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

【0417】

40

凍結乾燥粉末

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

【0418】

無菌凍結乾燥粉末は、デキストロース又は他の適した賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝溶液中に化合物を溶解することで調製され得る。当業者には公知の標準的な条件下での、溶液のその後の滅菌濾過及びこれに続く凍結乾燥は、所望の製剤を提供する。簡単に言えば、この凍結乾燥粉末は、任意に、約 1 ~ 20 %、好ましくは約 5 ~ 15 % で、典型的にはおおよそ中性 pH にて、適当な緩衝剤（例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウム又はリ

50

ン酸カリウム、あるいは当業者には公知の他のこの種の緩衝剤) 中に、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適当な薬剤を溶解させることで調製され得る。次いで、MEK阻害剤が、好ましくは室温以上、より好ましくは約30～35℃にて、得られた混合物に添加され、そしてそれが溶解されるまで攪拌される。得られた混合物は、所望の濃度になるまで更に緩衝剤を加えて希釈される。得られた混合物は、滅菌濾過又は処理されて、微粒子を除去され且つ無菌性を保証され、そして凍結乾燥用のバイアルに配分される。各バイアルは、阻害剤を単回投与量又は複数回投与量で含み得る。

【0419】

局所投与

10

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

【0420】

MEK阻害剤は、例えば吸入による局所適用のためのエアロゾルとして製剤化され得る(米国特許第4, 044, 126号, 同第4, 414, 209号及び同第4, 364, 923号参照; これらは、炎症性の疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載している)。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独又はラク

20

【0421】

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

30

【0422】

他の投与経路のための製剤

また、治療される疾患の状態によって、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与等の他の投与経路も用いられ得る。例えば、直腸投与用の薬学上の投与形態とは、全身的な効果のための、直腸坐剤、カプセル及び錠剤である。本明細書で用いられる直腸坐剤とは、体温で溶解又は軟らかくなり、一以上の薬理学的に又は治療上活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固形体を意味する。直腸坐剤に利用される薬学的に許容される物質は、基剤又はベヒクル、及び融点を上昇させるための薬剤である。基剤の例としては、ココアバター(テオブロマ油)、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス(ポリオキシエチレングリ

40

【0423】

製剤例

以下は、本発明の化合物と共に任意に用いられ得る経口製剤、静脈内製剤及び錠剤製剤の具体例である。これらの製剤は、用いられる特定の化合物及び該製剤を使用するための

50

指示によって変化し得ることに留意する。

経口製剤

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

静脈内製剤

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

錠剤製剤

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

【0424】

M E K阻害剤を含むキット

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

【0425】

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

【0426】

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

【0427】

本発明のキット及び製品において用いられる包装材料は、複数の分割された容器、例えば分割されたボトル又は分割されたホイルパッケージ（*foil package*）を形成し得ることに留意する。該容器は、当該分野で公知の任意の従来型の型又は形状であり得、また薬学的に許容される材料で作られており、例えば、紙箱又は段ボール箱、ガラス又はプラスチックのボトル又はジャー、再封止可能なバッグ（例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰め替え」を保持する）、又はブリストアパック（治療計画に従って該パックから押し出すための個々の用量を有する）であり得る。採用される容器は、それに関わる正確な投与形態に依存し、例えば、従来型の段ボール箱は、一般的には、液体懸濁剤を保持するのには用いられない。2以上の容器を単一の包装内で一緒に使用して、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱の中に収納することができる。典型的には、該キットは、別個の成分を投与するための指示を含む。このキットの形態は、別個の成分が、好ましくは異なった投与形態（例、経口、局

10

20

30

40

50

所、経皮、及び非経口）で投与され、また異なった投与間隔で投与される場合、又は処方する医師が該組み合わせの個々の成分の容量設定を望む場合、特に有利である。

【0428】

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

10

【0429】

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

20

【0430】

用量、宿主及び安全性

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

30

【0431】

併用療法

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

40

【0432】

一つの実施態様では、抗増殖剤と組み合わせて、本発明の化合物で細胞を治療することを含む、細胞増殖疾患状態を治療する方法が提供される。それにより、細胞が抗増殖剤で治療される前に、同時に及び／又は後に、細胞が本発明の化合物で治療される（本明細書中、併用療法と表記する）。他方の薬剤での前の一方の薬剤での治療は、該薬剤と一緒に投与される場合であっても、本明細書中、連続治療と表記されることに留意する。併用療法は、薬剤が互いに前後して投与される場合（連続療法）、並びに薬剤が同時に投与される場合も包含することが意図されていることに留意する。

【0433】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る治療剤の例としては、抗癌剤、アルキル化

50

試薬、抗生物質薬剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、植物由来の薬剤及び生物学的薬剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0434】

アルキル化試薬は、水素イオンをアルキル基に置換する能力を有する、多機能化合物である。アルキル化試薬の例としては、ビス塩素原子エチルアミン（ナイトロジェンマスタード、（例、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロルエタミン、メルファラン、ウラシルマスタード））、アジリジン（例、チオテパ）、アルキルアルコン（alkone）スルホネート（例、ブスルファン）、ニトロソウレア（例、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的なアルキル化試薬（アルトレタミン、ダカルバジン及びプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラスチン（carbopla 10 astin））及びシスプラチン）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、ホスフェート、アミノ、ヒドロキシル、スルフィヒドリル（sulfhydryl）、カルボキシル及びイミダゾール基と反応する。生理的条件下、これらの薬剤は、イオン化され、感受性のある核酸及びタンパク質に結合する正電荷イオンを生成し、細胞周期の停止及び／又は細胞死を引き起こす。本発明の化合物及びアルキル化試薬を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

【0435】

抗生物質薬剤は、天然物の改変としての抗生物質と類似の方法で製造される一群の薬剤である。抗生物質薬剤の例としては、アントラサイクリン（例、ドキソルビシン、ダウノ 20 ルビシン、エピルビシン、イダルビシン及びアントラセンジオン）、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの抗生物質薬剤は、異なる細胞成分を標的とすることによって、細胞の増殖を妨げる。例えば、アントラサイクリンは、一般的に、転写活性DNAの領域で、DNAトポイソメラーゼIIの作用を妨げると考えられており、それがDNA鎖の切断を引き起こす。ブレオマイシンは、一般的に鉄をキレートすると考えられており、それが活性化複合体を形成し、次いでDNAの塩基と結合して、鎖の切断及び細胞死を引き起こす。本発明の化合物及び抗生物質薬剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

【0436】

代謝拮抗剤は、癌細胞の生理機能及び増殖に不可欠な代謝の過程を妨げる一群の薬剤である。活発に増殖している癌細胞は、大量の核酸、タンパク質、脂質及び他の不可欠な細胞構成物質の持続的な合成を必要とする。多くの代謝拮抗物質は、プリン又はピリミジンヌクレオシドの合成を阻害するか、あるいは、DNA複製酵素を阻害する。また、一部の代謝拮抗物質は、リボヌクレオシド及びRNAの合成、並びに／又は、アミノ酸代謝及びタンパク質合成も同様に妨げる。不可欠な細胞構成物質の合成を妨げることによって、代謝拮抗物質は、癌細胞の成長を遅らせるか、あるいは停止させ得る。代謝拮抗剤の例としては、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン（6-TG）、メルカプトプリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、フルダラビンホスフェート、クラドリビ 40 ン（2-CDA）、アスパラギナーゼ及びゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。MEK阻害剤及び代謝拮抗剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

【0437】

ホルモン剤は、それらのターゲット器官の成長及び発達を制御する一群の薬剤である。ほとんどのホルモン剤は、性ステロイド及びそれらの誘導体及びそれらの類縁体（例、エストロゲン、アンドロゲン及びプロゲステロン）である。これらのホルモン剤は、不可欠な遺伝子の受容体発現及び転写を下方制御するため性ステロイドに対する受容体の拮抗剤として働き得る。そのようなホルモン剤の例は、人工エストロゲン（例、ジエチルスチベス 50 トロール（diethylstilbestrol））、抗エストロゲン（例、タモキシフ

エン、トレミフェン、フルオキシメステロール (flouxymesterol) 及びラロキシフェン)、抗アンドロゲン (ビカルタミド、ニルタミド及びフルタミド)、アロマターゼ阻害剤 (例、アミノグルテチミド、アナストロゾール及びテトラゾール)、ケトコナゾール、ゴセレリンアセテート、リユープロリド、メゲストロールアセテート及びミフェプリストンである。本発明の化合物及びホルモン剤を含む併用療法は、癌に対して治療の相乗効果を有し、これらの化学療法剤に関連する副作用を減少させ得る。

【0438】

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

10

【0439】

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

20

【0440】

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

30

【0441】

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

【0442】

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

40

【0443】

また、サイトカイン以外の他の免疫調節薬剤も、細胞増殖異常を阻害するために、本発明の化合物と併せて用いることができる。そのような免疫調節薬剤の例としては、カルメット・ゲラン桿菌、レバミソール及びオクトレオチド、天然ホルモンソマトスタチンの効

50

果を模倣するような長時間効果のあるオクタペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0444】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体は、腫瘍により発現された抗原、好ましくは腫瘍特異抗原、に対して産生される抗体である。例えば、モノクローナル抗体HERCEPTIN（登録商標）（トラスツズマブ（Trastuzumab））は、転移性乳癌を含む一部の乳房の腫瘍において過剰発現する、ヒト上皮細胞増殖因子受容体2（HER2）に対して産生される。HER2タンパク質の過剰発現は、臨床で、疾患を更に進行させたり、予後を更に不良としたりすることに関与している。HERCEPTIN（登録商標）は、腫瘍がHER2タンパク質を過剰に発現している転移性乳癌の患者の治療のための単剤として用いられる。本発明の化合物及びHERCEPTIN（登録商標）を含む併用療法は、腫瘍、特に転移性の癌に対して、治療の相乗効果を有し得る。

10

【0445】

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

20

【0446】

腫瘍抑制遺伝子は、細胞増殖及び分裂周期を阻害する機能を有する遺伝子であり、これにより新生組織形成の進行を妨げる。腫瘍抑制遺伝子の変異は、細胞に阻害シグナルネットワークの一以上の構成要素を無視させ、細胞周期チェックポイントを乗り越えさせ、より高い率で制御された細胞増殖—癌—を引き起こす。腫瘍抑制遺伝子の例としては、DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及びBRCA2が挙げられるが、これらに限定されない。

【0447】

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

30

40

【0448】

癌ワクチンは、腫瘍に対する身体の特異的な免疫応答を誘導する一群の薬剤である。研究及び開発及び臨床試験下にあるほとんどの癌ワクチンは、腫瘍関連抗原（TAAs）である。TAAは、腫瘍細胞に存在し、正常な細胞と比較して存在しないか又は減少している構造（即ち、タンパク質、酵素又は炭水化物）である。腫瘍細胞にかなり特有であるという理由から、TAAは、それらを認識し破壊を引き起こす、免疫系のターゲットを提供する。TAAの例としては、ガングリオシド（GM2）、前立腺特異抗原（PSA）、αフェトプロテイン（AFP）、癌胎児性抗原（CEA）（結腸癌及び他の腺癌（例、乳癌、肺癌、胃癌及び膵臓癌）により生成されるもの）、黒色腫関連抗原（MART-1、gp100、MAGE1、3、チロシナーゼ）、パピローマウイルスE6及びE7断片、自

50

己 (antologous) 腫瘍細胞及び同種腫瘍細胞の全細胞又は部分／ライセートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0449】

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

【0450】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る治療剤の更なる例としては、P13/Aktシグナル阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。MEK阻害剤と組み合わせて用いられ得るP13/Akt阻害剤の例としては、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 (HER2) 阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。HER2阻害剤の例としては、Herceptin (登録商標) (トラスツズマブ (Trastuzumab)) 及びTykerb (登録商標) (ラパチニブ) が挙げられるが、これらに限定されない。Tykerb (登録商標) は、経口投与され得る小分子であり、ErbB1及びErbB2受容体のチロシンキナーゼ構成成分を阻害する。ErbB1及びErbB2の刺激は、細胞増殖、並びに腫瘍進行、浸潤及び転移に関与する多数のプロセスと関係がある。これらの受容体の過剰発現は、様々なヒト腫瘍において報告されており、予後不良及び全生存率の低下と関係がある。

【0451】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る治療剤のなお更なる例としては、ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。MEK阻害剤と組み合わせて用いられ得るHDAC阻害剤の例としては、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0452】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る治療剤の他の例としては、細胞増殖因子及び／又は細胞増殖因子受容体の作用阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る増殖因子及び増殖因子受容体阻害剤の例としては、分子標的剤、EGF阻害剤、TGF α 阻害剤、ハレグリン (haregulin) 阻害剤、インスリン阻害剤、IGF阻害剤、FGF阻害剤、KGF阻害剤、CSF阻害剤、EPO阻害剤、IL-2阻害剤、NGF阻害剤、PDGF阻害剤、TGF β 阻害剤、HGF阻害剤、VEGF阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、EGF受容体阻害剤、HER2阻害剤、HER4阻害剤、インスリン受容体阻害剤、IGF-1受容体阻害剤、IGF-2受容体阻害剤、FGF受容体1阻害剤、FGF受容体2阻害剤、FGF受容体3阻害剤、FGF受容体4阻害剤、VEGF受容体阻害剤、Tie-2阻害剤、PDGF受容体阻害剤、Ab1阻害剤、Bcr-Ab1阻害剤、Raf阻害剤、FLT3阻害剤、c-Kit阻害剤、Src阻害剤、PKC阻害剤、Trk阻害剤、Ret阻害剤、mTOR阻害剤、Aurora阻害剤、PLK阻害剤、MEK (例、MEK1/2) 阻害剤、MET阻害剤、CDK阻害剤、Akt阻害剤、ERK阻害剤等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0453】

特定の実施態様では、一以上の以下の治療剤が、本発明の本発明の化合物と組み合わせて用いられる：抗-VEGF抗体 (ベバシズマブ等)、抗-HER2抗体 (トラスツズマブ、ペルツズマブ等)、抗-EGFR抗体 (セツキシマブ、パニツムマブ、マツズマブ、ニモツズマブ (nimotuzumab) 等)、抗-VEGFR抗体、イマチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、パタラニブ、4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-メトキシ-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]キナゾリン (AZD-2171)、レスタウルチニブ、パゾパニブ、カネルチニブ、タンズチニブ (Tandutinib)

)、3-(4-ブromo-2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-[4-(1-ピロリジニル)ブチル]ウレイド]イソチアゾール-4-カルボキサミド(CP-547632)、アキシチニブ、N-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピリジン-3-カルボキサミド(AMG-706)、ニロチニブ、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE-788)、バンデタニブ、テムシロリムス、エベロリムス、エンザスタウリン、N-[4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルアミノ)ピリミジン-2-イルスルファニル]フェニル]シクロプロパンカルボキサミド(VX-680)、リン酸2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-1H-ピラゾール-3-イルアミノ]キナゾリン-7-イルオキシ]プロピル]-N-エチルアミノ]エチルエステル(AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ]安息香酸(MLN-8054)、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシンナトリウム塩(ON-1910Na)、4-[8-シクロペンチル-7(R)-エチル-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イルアミノ]-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(BI-2536)、5-(4-ブromo-2-クロロフェニルアミノ)-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボヒドロキサム酸2-ヒドロキシエチルエステル(AZD-6244)、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド(PD-0325901)等。

【0454】

本発明の化合物と組み合わせて有用である治療剤の更なる例としては：L-アスパラギナーゼ、アセグラトン、プロカルバジン塩酸塩、プロトポルフィリン-コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン-ナトリウム、トポイソメラーゼI阻害剤(例、イリノテカン、トポテカン等)、トポイソメラーゼII阻害剤(例、ソブゾキササン等)、分化誘導剤(例、レチノイド、ビタミンD等)、その他の血管形成阻害剤(例、フマギリン(humagilin)、サメ抽出物、COX-2阻害剤等)、α-ブロッカー(例、タムスロシン塩酸塩等)、ビスホスホン酸(例、パミドロン酸、ゾレドロン酸等)、サリドマイド、5アザシチジン、デシタビン、ボルテゾミブ、ドキシル(登録商標)、ゲムシタビン、抗腫瘍抗体(例、抗-CD20抗体等)、毒素標識抗体等が挙げられる。

【実施例】

【0455】

MEK阻害剤の調製

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

【0456】

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

【0457】

異なった立体異性体の混合物を分離する様々な方法が当該分野で公知である。例えば、ある化合物のラセミ混合物は、光学活性分割剤と反応させて、一对のジアステレオ異性体化合物を形成することができる。次いで、このジアステレオマーは分離され、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することができる。解離性の錯体を使用して、エナンチオマー

(例、結晶性ジアステレオ異性体塩)を分割してもよい。ジアステレオマーは、典型的には、十分に異なる物理学的性質(例、融点、沸点、溶解度、反応性等)を有しており、これらの非類似性を利用することによって容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、典型的には、クロマトグラフィーによって、又は溶解度の差異に基づいた分離/分割技術によって分離することができる。化合物の立体異性体をそれらのラセミ混合物から分割するために用いられ得る技術についてのより詳細な記述は、Jean Jacques Andre Collet、Samuel H. Wilen、Enantiomers, Racemates and Resolutions、John Wiley & Sons, Inc. (1981年)に見出すことができる。

【0458】

10

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

【0459】

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

20

【0460】

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

30

【0461】

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

【0462】

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

40

【0463】

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

【0464】

本発明の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物(例、水和物)として都合良く

50

調製又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシシン、テトラヒドロフラン、又はメタノール等の有機溶媒を用いて、水／有機溶媒混合物からの再結晶化によって、都合良く調製できる。

【0465】

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

10

【0466】

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

20

【0467】

【表 1 - 1】

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

10

20

30

【 0 4 6 8 】

【表 1 - 2】

i - P r O H (イソプロパノール)	L (リットル)
M (モル濃度)	m C P B A (m e t a - クロロ過安息香酸)
M e (メチル)	M e O H (メタノール)
m g (ミリグラム)	M H z (メガヘルツ)
m i n (分間)	m L (ミリリットル)
m M (ミリモル)	m m o l (ミリモル)
m o l (モル)	M O P S (モルホリンプロパンスルホン酸)
m p (融点)	N a O A c (酢酸ナトリウム)
O M e (メトキシ)	p s i (ポンド毎平方インチ)
R P (逆相)	R T (室温)
S P A (シンチレーション近接アッセイ)	T B A F (テトラ - n - ブチルアンモニウム フルオライド)
T B S (t - ブチルジメチルシリル)	t B u (t e r t - ブチル)
T E A (トリエチルアミン)	T F A (トリフルオロ酢酸)
T F A A (無水トリフルオロ酢酸)	T H F (テトラヒドロフラン)
T I P S (トリイソプロピルシリル)	T L C (薄層クロマトグラフィー)
T M S (トリメチルシリル)	T M S E (2 - (トリメチルシリル) エチル)
T r (保持時間)	

10

20

【0469】

エーテル又は E t ₂ O に対する全ての言及は、ジエチルエーテルを意味し、ブラインは、N a C l の飽和水溶液を意味する。特に断りのない限り、全ての温度は、℃ (摂氏温度) で表記される。特に記載のない限り、全ての反応は、R T にて、不活性雰囲気下で実施される。

30

【0470】

¹ H N M R スペクトルは、B r u k e r A v a n c e 400 で記録した。化学シフトは、100 万分の 1 (p p m) で表す。結合定数は、ヘルツ (H z) 単位である。分裂パターンは、見かけ上の多重度を表し、s (シングレット)、d (ダブレット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、m (マルチプレット)、b r (ブロード) として表す。

【0471】

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

40

【0472】

これらの化合物を調製するのに用いた原料及び試薬は、A l d r i c h C h e m i c a l C o m p a n y (M i l w a u k e e, W I)、B a c h e m (T o r r a n c e, C A)、S i g m a (S t. L o u i s, M O) 等から市販品が入手可能であるか、又

50

は Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis、第1～17巻、John Wiley and Sons、New York、NY、1991年；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds、第1～5巻及びsupps.、Elsevier Science Publishers、1989年；Organic Reactions、第1～40巻、John Wiley and Sons、New York、NY、1991年；March J. : Advanced Organic Chemistry、第4版、John Wiley and Sons、New York、NY；及び Larock: Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、New York、1989年のような標準的な参考文献に記載されている手法に従って、当業者に周知の方法によって調製され得る。

10

【0473】

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

【0474】

本発明の化合物の合成スキーム

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

20

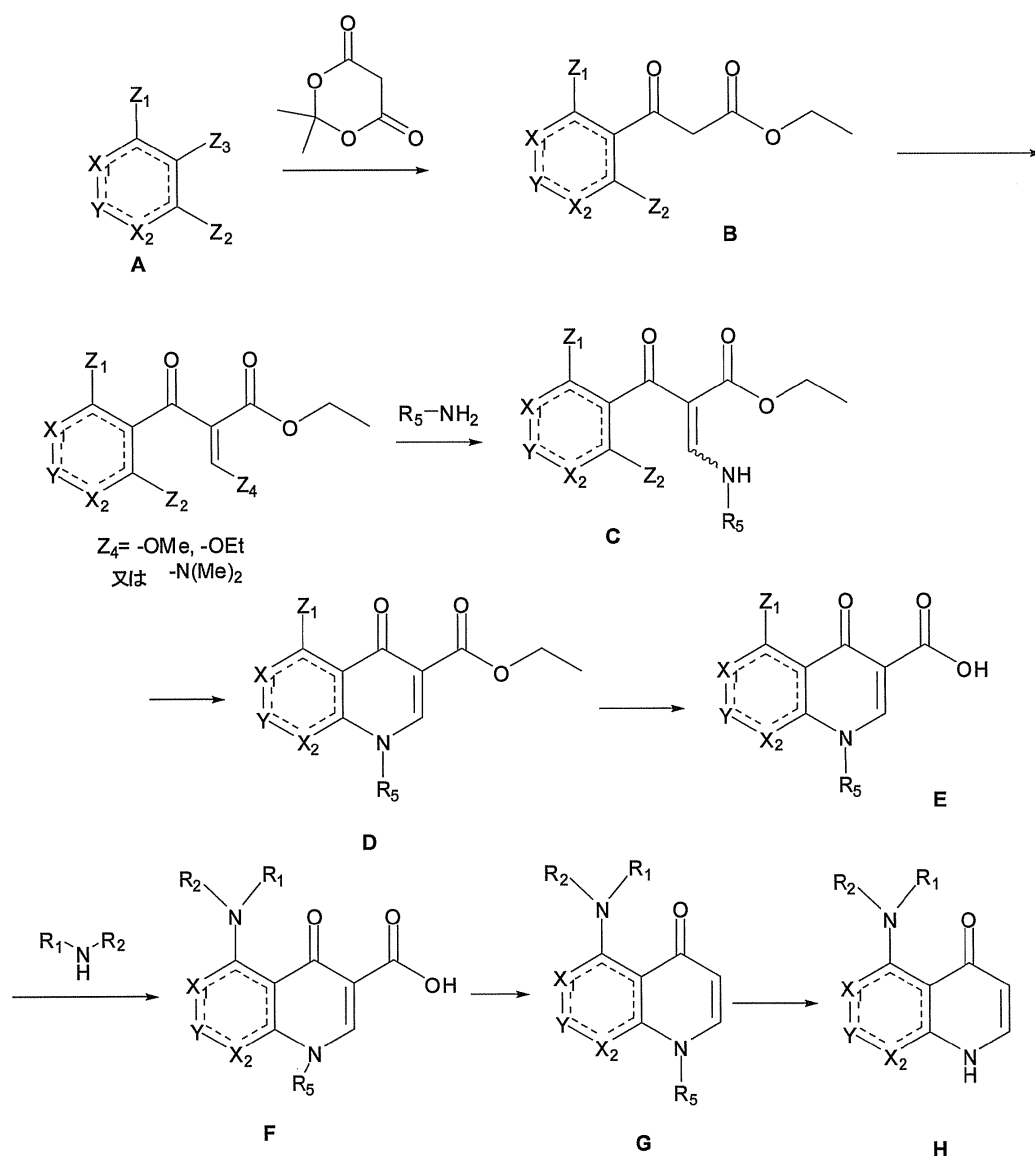
【0475】

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

【0476】

【化 7 4】

スキーム 1 :



【0 4 7 7】

本発明の化合物を製造するための一般的な合成経路を、スキーム 1 に示す。N, N-ジメチル-4-ピリジニアミンの溶液を、化合物 A 及び 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオンの溶液に加える。反応混合物を酸（例、1 N HCl）でクエンチした後、有機層を抽出し、任意で乾燥（例、MgSO₄）し、濃縮する。残渣を溶媒（例、エタノール）に取り、加熱する。溶液を、濃縮し、任意で（例、シリカゲルクロマトグラフィーで）精製し、化合物 B を得る。化合物 B、オルトギ酸トリエチル及び無水酢酸を反応させ、任意で濃縮し、残渣を溶媒（例、エタノール）に取る。R₅-NH₂ の溶液を

【0 4 7 8】

10

20

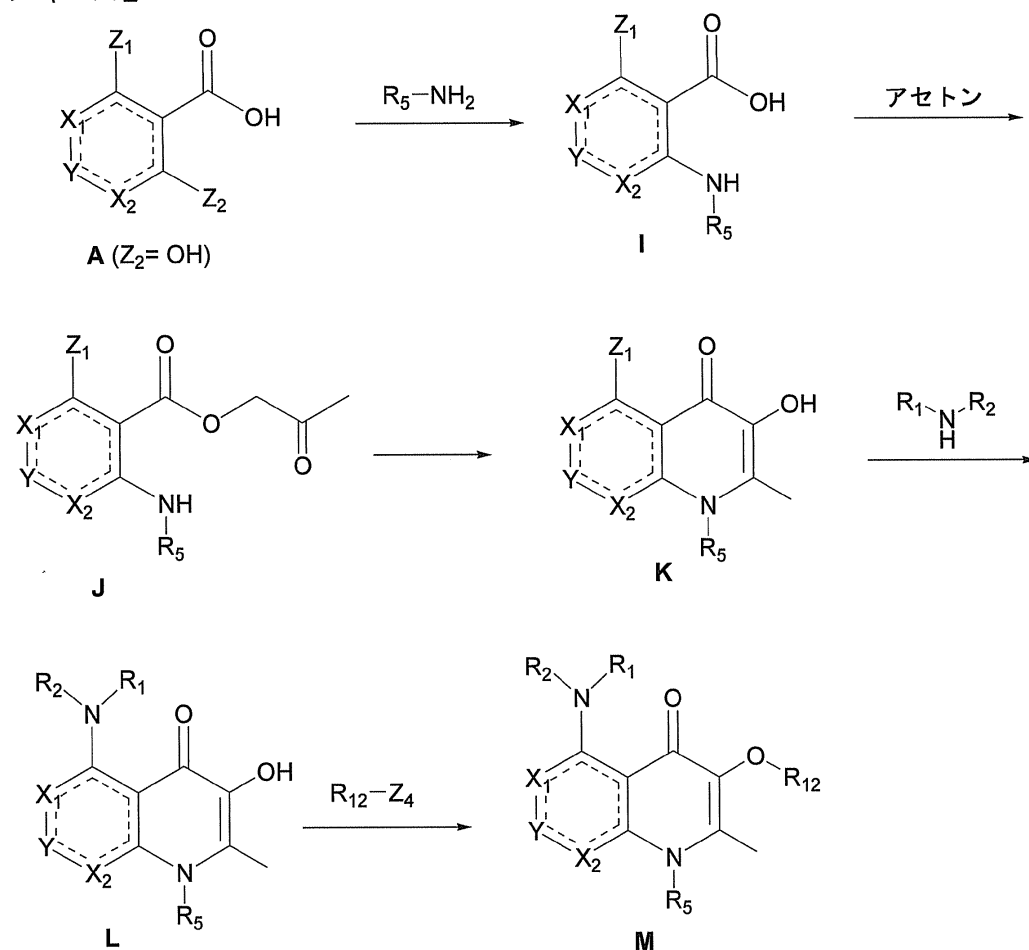
30

40

50

【化 7 5】

スキーム 2 :



10

20

【0479】

スキーム 2 に示すように、化合物 A 及び $\text{R}_5\text{-NH}_2$ を（例、ピリジン中、 120°C で）反応させる。次いで、溶液を濃縮し、残渣を（例、水に）取る。溶液を（例、 $\text{pH } 2 \sim 3$ まで、 1 N HCl で）酸性にし、得られた沈殿物を採取し、化合物 I を得る。化合物 I の溶液を炭酸カリウムで（例、 90°C で、1 時間攪拌し）処理する。アセトンを（例、室温で滴下して）加え、反応混合物を（例、 55°C で、1.5 時間）加熱する。次いで、反応混合物を（例、氷に注ぎ）冷却し、沈殿物を採取し、化合物 J を得る。化合物 J を酸（例、ポリリン酸）に加え、それを任意に（例、 110°C まで）予加熱する。反応を（例、水で、 110°C で）クエンチし、次いで、（例、 1 N NaOH で）中和する。沈殿物を採取し、化合物 K を得、それを任意に精製する。LDA を NHR_1R_2 の溶液に加え、化合物 K を加え、化合物 L を得、それを任意に（例、HPLC で）精製する。化合物 L を、 $\text{R}_{12}\text{-Z}_4$ と（例、DMF 中、 90°C で）反応させ、化合物 M を得、それを任意に（例、HPLC で）精製する。

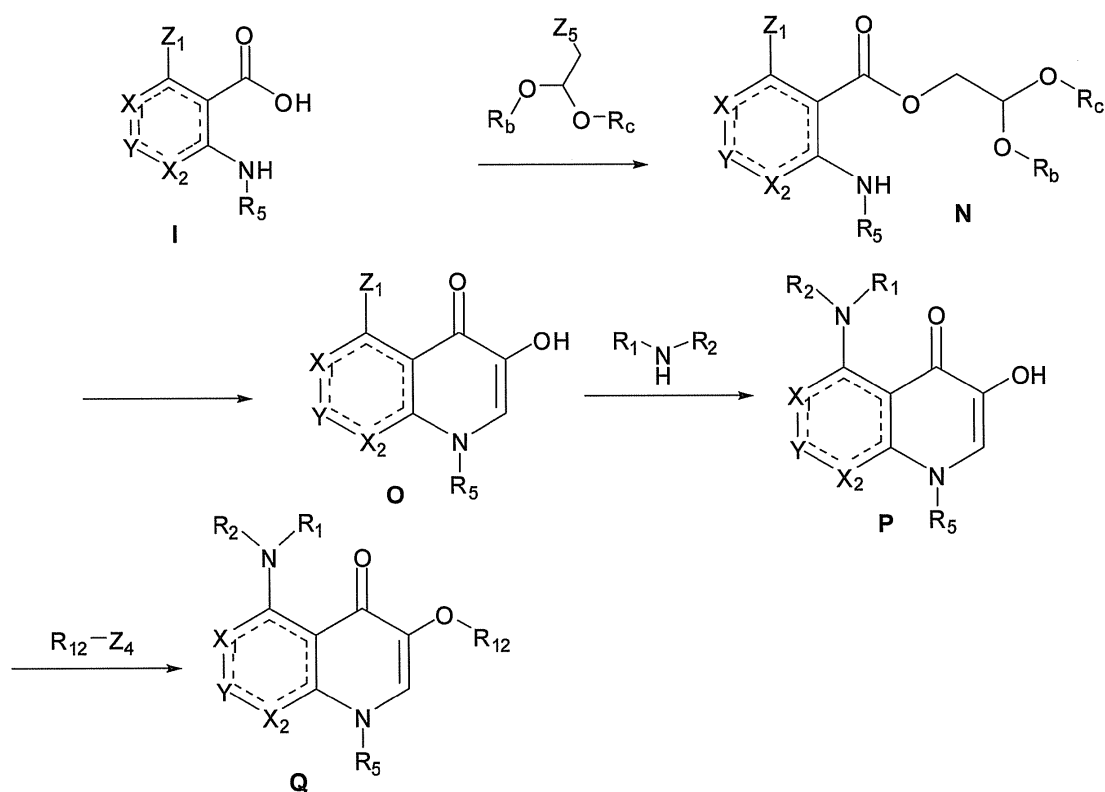
30

40

【0480】

【化 7 6】

スキーム 3 :



10

20

【0 4 8 1】

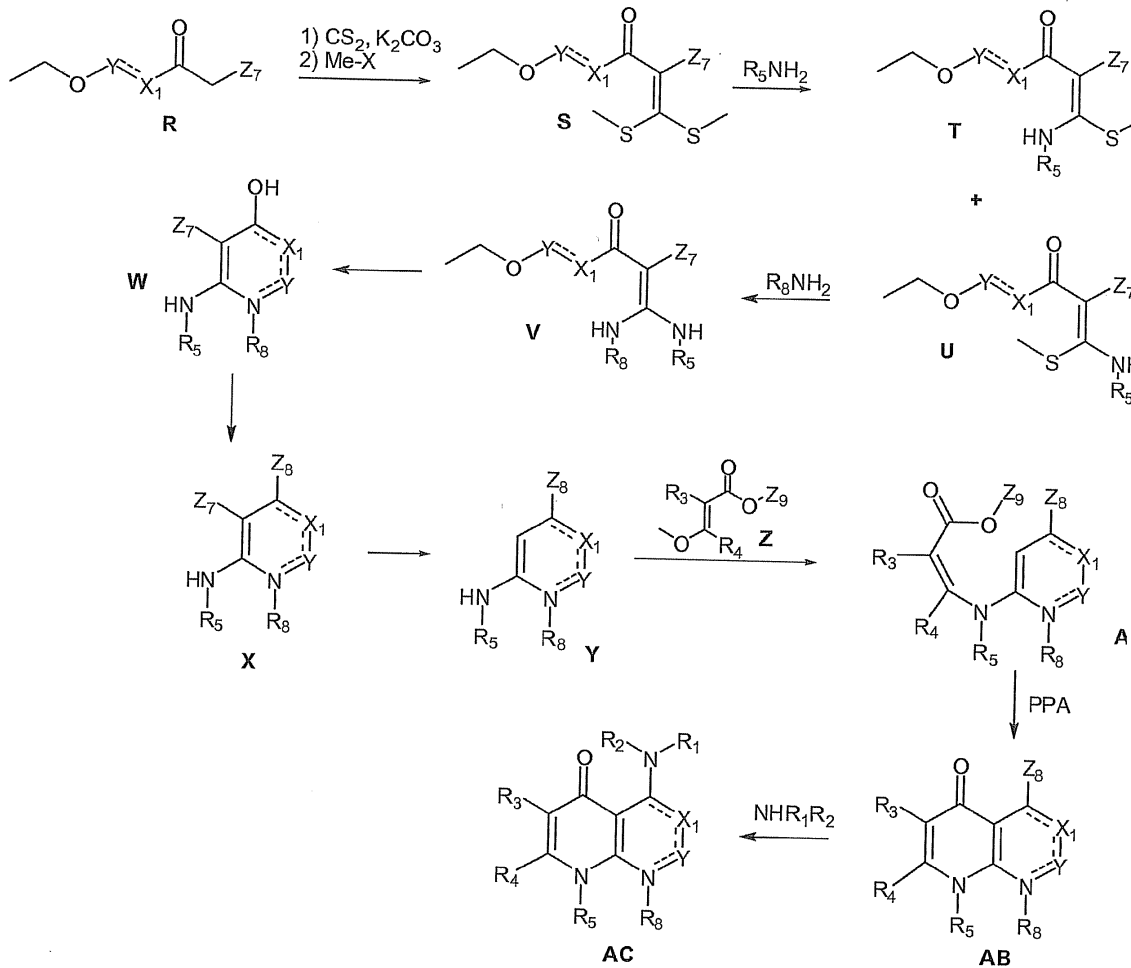
スキーム 3 に示すように、化合物 I を、 $\text{C}(\text{OR}_b)(\text{OR}_c)\text{Z}_5$ と反応させ、化合物 N を得る。化合物 N を酸（例、ポリリン酸）に加え、それを任意に（例、 110°C まで）予加熱する。反応を（例、水で、 110°C で）クエンチし、次いで、（例、 1N NaOH で）中和する。沈殿物を採取し、化合物 O を得、それを任意に精製する。LDA を NHR_1R_2 の溶液に加え、化合物 O を加え、化合物 P を得、それを任意に（例、HPLC で）精製する。化合物 P を $\text{R}_{12}\text{-Z}_4$ と（例、DMF 中、 90°C で）反応させ、化合物 Q を得、それを任意に（例、HPLC で）精製する。

30

【0 4 8 2】

【化 7 7】

スキーム 4 :



【0483】

スキーム 4 に示すように、化合物 R を二硫化炭素、次いで Me-X（式中、X はハロ（例、I）である）と反応させ、化合物 S を形成する。化合物 S をアミンと反応させ、化合物 T 及び U の混合物を形成し、それを、当分野で公知の任意の様々な技術を用いて、分離することができる。次いで、化合物 U をアミンと反応させ、化合物 V を形成する。あるいは、R₅ = R₈ の場合、化合物 V は、化合物 S と 2 当量以上のアミンとを反応させることによって、一工程で得ることができる。次いで、化合物 V を環化し、化合物 W を得、それを（例、POCl₃）で処理し、化合物 X を形成する。化合物 X を（例、LiOH）で化合物 Y を形成する条件下で、処理する。化合物 Y を化合物 Z と、化合物 AA を形成する条件下で反応させる。化合物 AA を（例、ポリリン酸等の酸で処理することで）環化し、化合物 AB を得る。次いで、化合物 AB をアミンと反応させて、化合物 AC を形成することができる。一つのバリエーションでは、化合物 Z の R₃ 及び Z₉ は一緒になって環を形成する。

【0484】

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

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

10

【0485】

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

20

【0486】

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

【0487】

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

【0488】

M E K 阻害剤の実施例

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

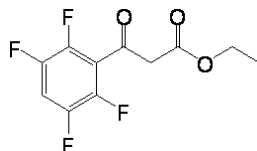
30

【0489】

実施例 1 a : 3-オキソ-3-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル

【0490】

【化78】



【0491】

40

N, N-ジメチル-4-ピリジンアミン (1 2. 9 5 g, 1 0 6 m m o l) の D C M (5 0 m L) 溶液を、テトラフルオロベンゾイル クロリド (1 1. 4 2 g, 5 3 m m o l) 及び 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキササン-4, 6-ジオン (6. 8 8 g, 4 7. 7 m m o l) の D C M (6 0 m L) 溶液に、攪拌しながら、0 °C で滴下した。反応混合物を室温まで加温に供し、1 7 時間攪拌した。反応混合物を 1 N H C l (2 0 0 m L) でクエンチした後、それを D C M で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥し (M g S O ₄)、真空中で濃縮した。残渣をエタノール (1 5 0 m L) に取り、還流下で 5 2 時間、加熱した。溶液を減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、7. 4 g (5 2 %) の表題化合物を、黄色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.09-8.16 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.93 (q, 2H, J = 7.2 Hz),

50

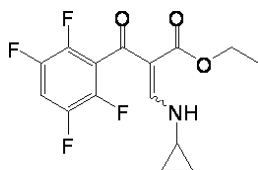
1.17 (t, 3H, J = 7.2 Hz). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_8F_4O_3$ の計算値として265; 実測値として265.

【0492】

実施例1b: 3-シクロプロピルアミノ-2-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル

【0493】

【化79】



10

【0494】

実施例1a (7.4 g, 27.88 mmol)、オルトギ酸トリエチル (6.95 mL, 41.82 mmol) 及び無水酢酸 (6 mL) を、還流下で3.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をエタノール (54 mL) に取った。シクロプロピルアミン (1.75 g, 30.67 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液を、反応混合物に0℃で加えた。反応混合物を室温まで加温に供し、15時間攪拌した。得られた沈殿物を濾取し、6.62 g (72%) の表題化合物を、桃色固体として得た。

MS (ES) [m+H] $C_{15}H_{13}F_4NO_3$ の計算値として332; 実測値として332。

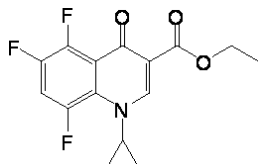
20

【0495】

実施例1c: 1-シクロプロピル-5, 6, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

【0496】

【化80】



30

【0497】

カリウムtert-ブトキシド (2.36 g, 21 mmol) を、攪拌しながら、実施例1b (6.62 g, 20 mmol) の1:1 THF/ジオキサン (60 mL) 溶液に、0℃でゆっくりと加えた。反応混合物を、0℃で5時間攪拌した。沈殿物を濾取し、5.22 g (79%) の純品の所望の生成物を、ベージュ固体として得た。いくつかの原料が混ざった生成物を含む濾液を、真空中で濃縮した。残渣 (1.3 g) を、更に1:1 THF/ジオキサン (6 mL) 中のカリウムtert-ブトキシド (350 mg, 3.12 mmol) で18時間処理した。シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.1 g (18%) の表題化合物を、ベージュ固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (s, 1H), 8.09-8.19 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.88-3.97 (m, 1H), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.08-1.14 (m, 4H). MS (ES) [m+H] $C_{15}H_{12}F_3NO_3$ の計算値として312; 実測値として312。

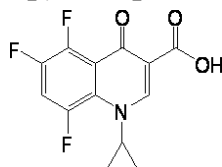
40

【0498】

実施例1d: 1-シクロプロピル-5, 6, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0499】

【化 8 1】



【0500】

実施例 1 c (5.22 g, 16.73 mmol) を、還流下で、8 : 6 : 1 AcOH / H₂O / H₂SO₄ (78 mL) の溶液中、1.5 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷に注いだ。溶液を 1 N NaOH で pH = 3 に調整し、沈殿物を濾取し、10

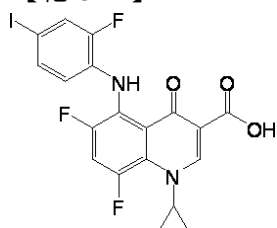
1.8 g (38%) の純品の所望の生成物を、白色粉末として得た。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (s, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 4H). MS (ES) [m+H] C₁₃H₈F₃NO₃ の計算値として 284; 実測値として 284。

【0501】

実施例 1 : 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0502】

【化 8 2】



【0503】

LDA (ヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼンの 2 N 溶液, 0.39 mL, 0.77 mmol) を、撹拌しながら、2-フルオロ-4-ヨードアニリン (165 mg, 0.70 mmol) の THF (1.2 mL) 溶液に、-78 °C で滴下した。15 分後、次いで実施例 1 d (100 mg, 0.35 mmol) の NMP (1.8 mL) 溶液を -78 °C で加えた。反応混合物を室温まで加温に供し、25 時間撹拌した。マストリガー分取 HPLC で精製し、7.6 mg (5%) の表題化合物を、黄色固体として得た。30

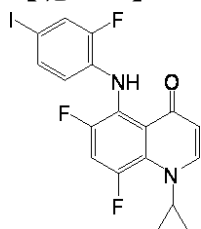
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.92 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11 (t, 1H, J = 11.2 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.74-6.79 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 4H). MS (ES) [m+H] C₁₉H₁₂F₃IN₂O₃ の計算値として 501; 実測値として 501。

【0504】

実施例 2 : 1-シクロプロピル-6,8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン

【0505】

【化 8 3】



【0506】

実施例 1 (20 mg, 0.04 mmol) 及びシアン化カリウム (3.1 mg, 0.048 mmol) を、DMF 中 150 °C で 35 時間撹拌した。マストリガー分取 HPLC で精製し、8.9 mg (49%) の表題化合物を、黄色固体として得た。50

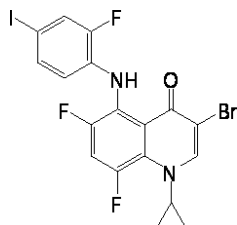
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.37 (dt, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 6.62-6.69 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 3.81-3.90 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.01-1.08 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{IN}_2\text{O}$ の計算値として457; 実測値として457。

【0507】

実施例3: 3-ブローモ-1-シクロプロピル-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン

【0508】

【化84】



10

【0509】

臭素 (8.4 mg, 0.052 mmol) の酢酸 (0.1 mL) 溶液を、攪拌しながら、実施例2 (14.4 mg, 0.0316 mmol) の酢酸 (0.4 mL) 溶液に、ゆっくりと加えた。反応混合物を3時間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、3 mg (18%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

20

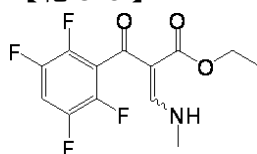
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.12 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.93 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.63 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.64-6.71 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 4H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{IN}_2\text{O}$ の計算値として535; 実測値として535。

【0510】

実施例4a: 3-メチルアミノ-2-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル

【0511】

【化85】



30

【0512】

表題化合物を、実施例1bに概説される一般的な方法に従って、実施例1a及びメチルアミンから、54%の収率で調製した。

MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ の計算値として306; 実測値として306。

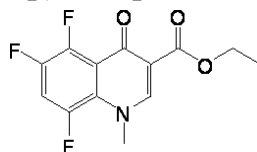
【0513】

実施例4b: 5, 6, 8-トリフルオロ-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

40

【0514】

【化86】



【0515】

表題化合物を、実施例1cに概説される一般的な方法に従って、実施例4aから86%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.51 (s, 1H), 8.05-8.14 (m, 1H), 4.22 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz),

50

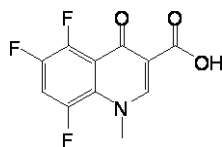
4.02 (d, 3H, $J = 10.0$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) $[m+H]$ $C_{13}H_{10}F_3NO_3$ の計算値として 285; 実測値として 285。

【0516】

実施例 4c: 5, 6, 8-トリフルオロ-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0517】

【化87】



10

【0518】

表題化合物を、実施例 1d に概説される一般的な方法に従って、実施例 4b から 91% の収率で調製した。

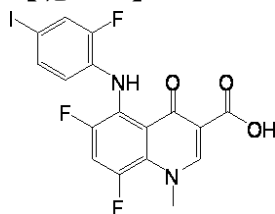
MS (ES) $[m+H]$ $C_{11}H_6F_3NO_3$ の計算値として 257; 実測値として 257。

【0519】

実施例 4: 6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0520】

【化88】



20

【0521】

表題化合物を、実施例 1 (溶媒を NMP から HMPA に変更している) に概説される一般的な方法に従って、実施例 4c から 32% の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.53 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.69-6.79 (m, 1H), 4.15 (d, 3H, $J = 10.0$ Hz). MS (ES) $[m+H]$ $C_{17}H_{10}F_3IN_2O_3$ の計算値として 475; 実測値として 475。

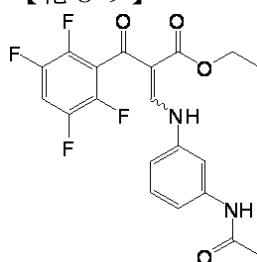
30

【0522】

実施例 5a: 3-(3-アセチルアミノフェニルアミノ)-2-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル

【0523】

【化89】



40

【0524】

表題化合物を、実施例 1b に概説される一般的な方法に従って、実施例 1a 及び N-(3-アミノフェニル)アセトアミドから 83% の収率で調製した。

MS (ES) $[m+H]$ $C_{20}H_{16}F_4N_2O_4$ の計算値として 425; 実測値として 425。

【0525】

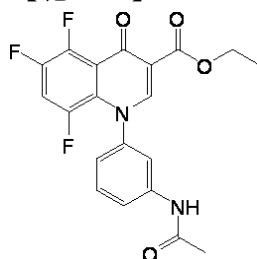
実施例 5b: 1-(3-アセチルアミノフェニル)-5, 6, 8-トリフルオロ-4-

50

オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

【0526】

【化90】



10

【0527】

表題化合物を、実施例1cに概説される一般的な方法に従って、実施例5aから52%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 7.93 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.47 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.20 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.06 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz), 1.24 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ の計算値として405; 実測値として405。

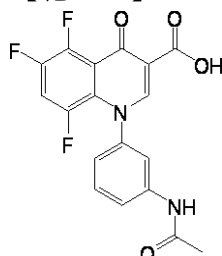
【0528】

実施例5c: 1-(3-アセチルアミノフェニル)-5, 6, 8-トリフルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

20

【0529】

【化91】



【0530】

30

いくつかの脱アセチル化された所望の生成物が混ざった表題化合物を、実施例1dに概説される一般的な方法に従って、実施例5bから66%の収率で調製し、精製せずに先に進めた。

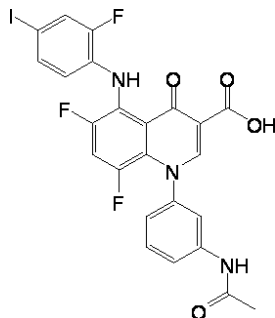
MS (ES) [m+H] $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ の計算値として377; 実測値として377。

【0531】

実施例5d: 1-(3-アセチルアミノフェニル)-6, 8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0532】

【化92】



40

【0533】

表題化合物を、実施例1(溶媒をNMPからHMPAに変更している)に概説される一

50

般的な方法に従って、実施例 5 c から 6 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.84 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 6.78-6.86 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_4$ の計算値として 594; 実測値として 594。

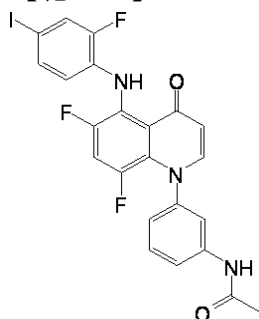
【0534】

実施例 5: N-(3-(6,8-ジフルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソキノリン-1(4H)-イル)フェニル)アセトアミド

【0535】

10

【化93】



【0536】

20

表題化合物を、実施例 2 に概説される一般的な方法に従って、実施例 5 d から 54 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.66-6.74 (m, 1H), 6.37 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 2.24 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ の計算値として 550; 実測値として 550。

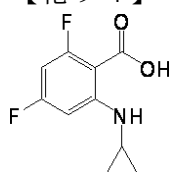
【0537】

実施例 6 a: 2-シクロプロピルアミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸

【0538】

30

【化94】



【0539】

2,4,6-トリフルオロ安息香酸 (9.0 g, 34.1 mmol) 及びシクロプロピルアミン (14.65 g, 256 mmol) を、ピリジン (30 mL) 中、120 °C、封管中で、22 時間攪拌した。溶液を真空中で濃縮した。残渣を水 (30 mL) に取り、溶液を 1 N HCl で pH 2~3 まで酸性化した。得られた沈殿物を濾取し、5.1 g (47 %) の純品の所望の生成物を、ベージュ固体として得た。

40

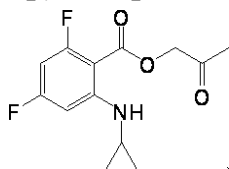
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.05 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.42 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz), 2.42-2.48 (m, 1H), 0.76-0.83 (m, 2H), 0.45-0.51 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として 213; 実測値として 213。

【0540】

実施例 6 b: 2-シクロプロピルアミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸 2-オキソプロピルエステル

【0541】

【化 9 5】



【 0 5 4 2 】

炭酸カリウム (2.3 g, 16.7 mmol) を、実施例 6a (5.1 g, 23.8 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に加えた。反応混合物を、90℃で1時間攪拌した。次いで、クロロアセトン (2.21 g, 23.8 mmol) を室温で滴下し、反応混合物を55℃で1.5時間加熱した。反応混合物を氷に注いだ。沈殿物を濾取し、6.53 g (定量的) の表題化合物を、オフホワイト固体として得た。

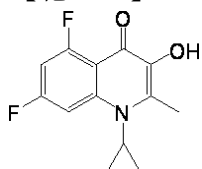
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.66 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H, J = 12.0, 1.2 Hz), 6.49 (dt, 1H, J = 12.0, 1.2 Hz), 5.02 (s, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.81-0.85 (m, 2H), 0.48-0.52 (m, 2H). MS (ES) [m+H] C₁₃H₁₃F₂NO₃ の計算値として 269; 実測値として 269。

【 0 5 4 3 】

実施例 6 c : 1-シクロプロピル-5, 7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-
1H-キノリン-4-オン

【 0 5 4 4 】

【化 9 6】



【 0 5 4 5 】

実施例 6 b (1.0 g, 3.7 mmol) を 110℃ まで予加熱したポリリン酸 (2.0 g) に加え、反応混合物を 30 分間この温度で攪拌した。反応を、注意深く、水、110℃ でクエンチした。50 分間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、1 N NaOH で中和した。沈殿物を濾取し、358 mg (38%) の表題化合物を、ベージュ固体として得た。濾液を、1:9 MeOH/DCM で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮し、更に 300 mg (32%) の純品の所望の生成物を得た。

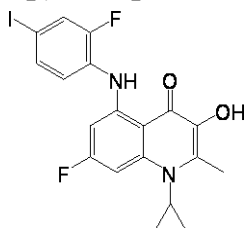
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.30 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.07 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 0.83-0.93 (m, 2H). MS (ES) [m + H]⁺ C₁₃H₁₁F₂NO₂ の計算値として 252; 実測値として 252。

【 0 5 4 6 】

実施例 6：1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【 0 5 4 7 】

【化 9 7】



【 0 5 4 8 】

LDA（ヘプタン／テトラヒドロフラン／エチルベンゼンの2 N溶液，6 mL及び12 mmol）を、攪拌しながら、2-フルオロ-4-ヨードアニリン（2.085 g，8.

8 mmol) の THF (14 mL) 溶液に、 -78°C で滴下した。10 分後、次いで実施例 6c (0.9 g, 3.57 mmol) の THF (30 mL) 溶液を -78°C で加えた。反応混合物を室温まで加温に供し、13 時間攪拌した。溶液を 0°C まで冷却し、1 N HCl (100 mL) でクエンチし、EtOAc で抽出し、乾燥 (MgSO_4) した。シリカゲルクロマトグラフィー (10% MeOH/DCM) で精製し、340 mg (20%) の表題化合物を、淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.49 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 6.62 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 2.54-2.53 (m, 3H), 1.35-1.42 (m, 2H), 0.84-0.89 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として 469; 実測値として 469.

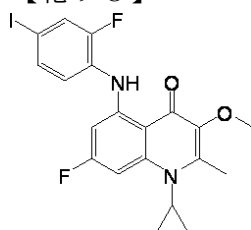
10

【0549】

実施例 7: 1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0550】

【化98】



20

【0551】

実施例 6 (23 mg, 0.049 mmol)、炭酸カリウム (17.6 mg, 0.128 mmol) 及びヨードメタン (289 mg, 2.03 mmol) を、DMF 中 90°C で 17 時間攪拌した。マストリガー分取 HPLC で精製し、23 mg (97%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.69 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 8.8, 1.6$ Hz), 7.44 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.32-1.38 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として 483; 実測値として 483.

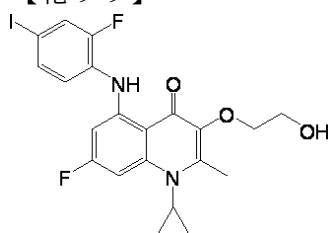
30

【0552】

実施例 8: 1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0553】

【化99】



40

【0554】

実施例 6 (20 mg, 0.043 mmol)、炭酸カリウム (75 mg, 0.543 mmol) 及び 2-ヨードエタノール (187 mg, 1.087 mmol) を、DMF (0.5 mL) 中 90°C で 7.5 時間攪拌した。マストリガー分取 HPLC で精製し、9 mg (42%) の表題化合物を、黄緑色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.62 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J = 10.4, 1.6$ Hz), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.44 (t, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.55 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 3.94-4.0

50

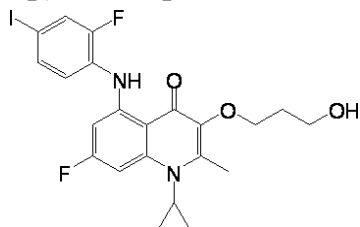
1 (m, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.36-1.40 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{22}H_{22}FIN_2O_4$ の計算値として525; 実測値として525。

【0555】

実施例9：1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0556】

【化100】



10

【0557】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例6及び3-ヨードプロパン-1-オールから、42%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 1.6$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 9.6, 1.6$ Hz), 7.38 (dt, 1H, $J = 9.6, 1.6$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 6.57 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 4.03 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.85 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.34-3.40 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.43-1.48 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{22}H_{21}F_2IN_2O_3$ の計算値として526; 実測値として526。

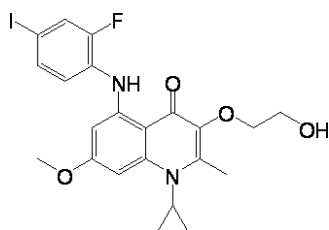
20

【0558】

実施例10：1-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-7-メトキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0559】

【化101】



30

【0560】

実施例8 (22 mg) をナトリウムメトキシド (30 wt % メタノール, 0.5 mL) 溶液に溶解し、100℃で2時間加熱した。マストリガー分取HPLCで精製し、18.8 mg (83%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.40 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.84 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 6.51 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 4.00-4.10 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75-3.89 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.43-1.50 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{22}H_{22}FIN_2O_4$ の計算値として525; 実測値として525。

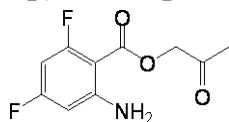
40

【0561】

実施例11a：2-アミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸2-オキソプロピルエステル

【0562】

【化 1 0 2】



【0 5 6 3】

表題化合物を、実施例 6 b に概説される一般的な方法に従って、2-アミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸から、99%の収率で調製した。

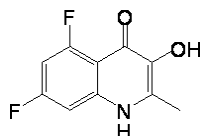
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.99 (bs, 2H), 6.38-6.43 (m, 1H), 6.31-6.37 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_3$ の計算値として 230; 実測値として 230。

【0 5 6 4】

実施例 11 b : 5,7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-2-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0 5 6 5】

【化 1 0 3】



【0 5 6 6】

表題化合物を、実施例 6 c に概説される一般的な方法に従って、実施例 11 a から、63%の収率で調製した。

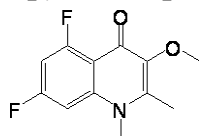
MS (ES) [m+H] $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として 212; 実測値として 212。

【0 5 6 7】

実施例 11 c : 5,7-ジフルオロ-3-メトキシ-1,2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン

【0 5 6 8】

【化 1 0 4】



【0 5 6 9】

実施例 11 b (200 mg, 0.95 mmol)、炭酸カリウム (1.31 g, 9.5 mmol) 及びヨードメタン (2.73 g, 19 mmol) を、DMF 中 90°C で 24 時間攪拌した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% から 20% MeOH / DCM) で精製し、117 mg (51%) の表題化合物を、ベージュ固体として得た。

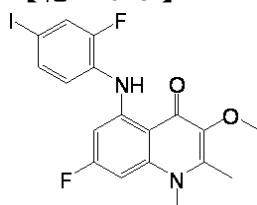
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.39 (dd, 1H, $J = 11.6, 1.6$ Hz), 6.96 (dt, 1H, $J = 11.6, 1.6$ Hz), 3.78-3.84 (m, 6H), 2.61 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として 226; 実測値として 226。

【0 5 7 0】

実施例 11 : 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-メトキシ-1,2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン

【0 5 7 1】

【化 1 0 5】



10

20

30

40

50

【0572】

表題化合物を、実施例4に概説される一般的な方法に従って、実施例11cから、20%の収率で調製した。

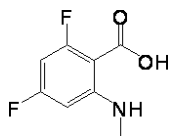
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53-7.61 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 6.70-6.78 (m, 1H), 6.56-6.64 (m, 1H), 3.70-3.86 (m, 6H), 2.55-2.64 (m, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として457; 実測値として457。

【0573】

実施例12a: 2, 4-ジフルオロ-6-メチルアミノ-安息香酸

【0574】

【化106】



10

【0575】

2, 4, 6-トリフルオロ安息香酸 (6.0 g, 34.1 mmol) 及びメチルアミン塩酸塩 (12.0 g, 170 mmol) のピリジン (24 mL) 溶液に、トリエチルアミン (24 mL, 170 mmol) を加えた。反応物 (reaction) を 110°C で15時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残渣を1N HCl (100 mL) で酸性にした。沈殿物を濾取し、5.83 gの純品の所望の生成物を、橙色固体 (91%) として得た。

20

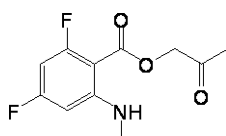
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 2.81 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として188; 実測値として188。

【0576】

実施例12b: 2, 4-ジフルオロ-6-メチルアミノ-安息香酸 2-オキソプロピルエステル

【0577】

【化107】



30

【0578】

表題化合物を、実施例6bに概説される一般的な方法に従って、実施例12aから、70%の収率で調製した。

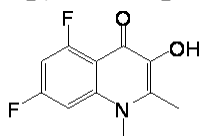
MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_3$ の計算値として244; 実測値として244。

【0579】

実施例12c: 5, 7-ジフルオロ-3-ヒドロキシー-1, 2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン

【0580】

【化108】



40

【0581】

表題化合物を、実施例6cに概説される一般的な方法に従って、実施例12bから、25%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.29 (bs, 1H), 7.46 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 10.8$ Hz), 3.72 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として226; 実

50

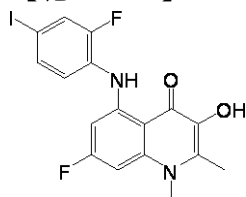
測値として226。

【0582】

実施例12d：7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1,2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン

【0583】

【化109】



10

【0584】

表題化合物を、実施例4に概説される一般的な方法に従って、実施例12cから、3%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.53-7.68 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として443; 実測値として443。

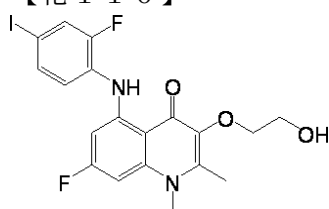
【0585】

実施例12：7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,2-ジメチル-1H-キノリン-4-オン

20

【0586】

【化110】



【0587】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例12dから、45%の収率で調製した。

30

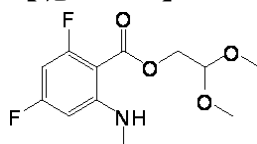
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (dd, 1H, $J = 9.6, 2.0$ Hz), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.43 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.07 (t, 2H, $J = 4.0$ Hz), 3.88-3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ の計算値として487; 実測値として487。

【0588】

実施例13a：2,4-ジフルオロ-6-メチルアミノ安息香酸2,2-ジメトキシエチルエステル

【0589】

【化111】



40

【0590】

実施例12a (3.83 g, 20.5 mmol) 及び炭酸カリウム (2.0 g, 14.4 mmol) の DMF (20 mL) 混合物を、90℃で加熱した。1時間攪拌後、混合物を r. t. まで冷却し、ブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール (3.74 g, 21.52 mmol) を滴下した。添加後、反応混合物を130℃まで11時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルに溶解し、シリ

50

カプラグを通し、減圧下で濃縮し、3.64 g (65%) の純品の所望の生成物を、橙色油状物として得た。

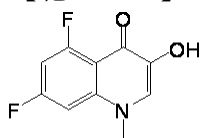
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (bs, 1H), 6.31-6.46 (m, 2H), 4.66 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 4.23 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.34 (s, 6H), 2.81 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_4$ の計算値として276; 実測値として276。

【0591】

実施例 13b: 5, 7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0592】

【化112】



【0593】

表題化合物を、実施例 6c に概説される一般的な方法に従って、実施例 13a から、18% の収率 (HPLC での精製後) で調製した。

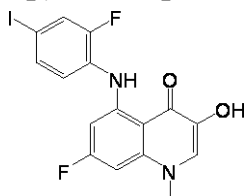
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.51 (bs, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 9.6$ Hz), 3.75 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$ の計算値として212; 実測値として212。

【0594】

実施例 13: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0595】

【化113】



【0596】

表題化合物を、実施例 4 に概説される一般的な方法に従って、実施例 13b から、4% の収率で調製した。

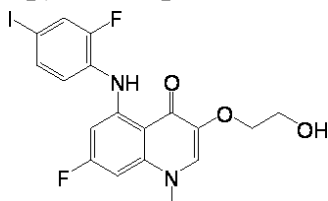
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.27-7.33 (m, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 6.34 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 3.51 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として429; 実測値として429。

【0597】

実施例 14: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0598】

【化114】



【0599】

表題化合物を、実施例 8 に概説される一般的な方法に従って、実施例 13 から、45% の収率で調製した。

10

20

30

40

50

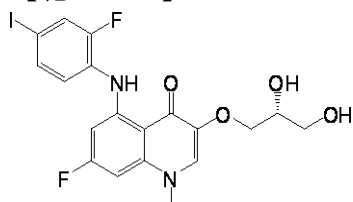
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.06 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.41 (dt, 1H, $J = 10.8, 1.6$ Hz), 6.31 (dd, 1H, $J = 10.8, 1.6$ Hz), 4.08-4.13 (m, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 3.74 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ の計算値として473; 実測値として473。

【0600】

実施例15: 3-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0601】

【化115】



【0602】

表題化合物を、実施例13及び(R)-4-(プロモメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサランから、1N HClを用いてジオールを脱保護した後、実施例8に概説される一般的な方法に従って、17%の収率で調製した。

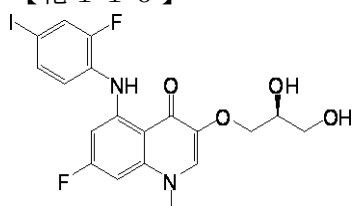
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.63 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 6.58 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 4.05-4.10 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 2H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ の計算値として503; 実測値として503。

【0603】

実施例16: 3-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0604】

【化116】



【0605】

表題化合物を、実施例13及び(S)-4-(プロモメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサランから、1N HClを用いてジオールを脱保護した後、実施例8に概説される一般的な方法に従って、38%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.37 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 6.56 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.76 (m, 2H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ の計算値として503; 実測値として503。

【0606】

実施例17: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1-メチルキノリン-4(1H)-オン

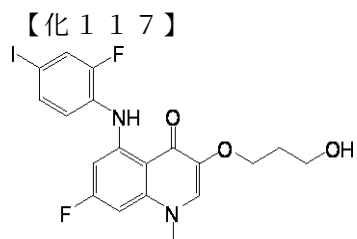
【0607】

10

20

30

40



【0608】

表題化合物を、実施例 8 に概説される一般的な方法に従って、実施例 1 3 及び 3-ブロ
モプロパン-1-オールから、20%の収率で調製した。

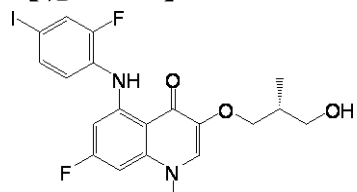
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.97 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J = 9.6, 1.6$ Hz), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.11 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.28 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 6.21 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz), 4.02-4.10 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 1.18 (s, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ の計算値として 487; 実測値として 487。

【0609】

実施例 1 8: (R)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-1-メチルキノリン-4(1H)-オン

【0610】

【化 1 1 8】



【0611】

表題化合物を、実施例 8 に概説される一般的な方法に従って、実施例 1 3 (R)-3-
ブromo-2-メチルプロパン-1-オールから、45%の収率で調製した。

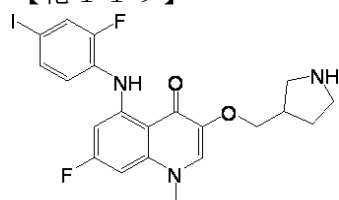
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.61 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 6.52-6.58 (m, 1H), 3.90 (d, 2H, $J = 6.4, 4.0$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.66 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.10-2.15 (m, 1H), 1.09 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ の計算値として 501; 実測値として 501。

【0612】

実施例 1 9: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メ
チル-3-(ピロリジン-3-イルメトキシ)キノリン-4(1H)-オン

【0613】

【化 1 1 9】



【0614】

表題化合物を、実施例 1 3 及び tert-ブチル 3-(ブromoメチル)ピロリジン-
1-カルボキシレートから、DCM中の10%TFAを用いてBOC-脱保護した後、実
施例 8 に概説される一般的な方法に従って、26%の収率で調製した。

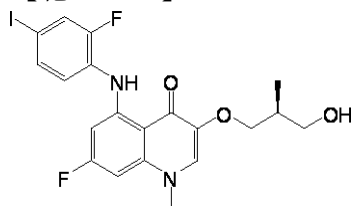
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.92 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.40 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 6.60-6.64 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.28-3.32 (m, 4H), 2.11-2.35 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$ の計算値として 512; 実測値として 512。

【0615】

実施例20：7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-((S)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0616】

【化120】



10

【0617】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例13及び(S)-3-ブロモ-2-メチルプロパン-1-オールから、54%の収率で調製した。

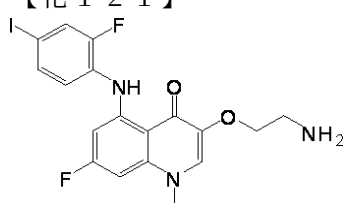
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.38 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.61 (dd, 1H, $J = 11.2, 1.6$ Hz), 6.53-6.58 (m, 1H), 3.90 (dd, 2H, $J = 6.4, 4.0$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.66 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz), 2.10-2.34 (m, 1H), 1.05 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_3$ の計算値として501; 実測値として501。

【0618】

実施例21：3-(2-アミノエトキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0619】

【化121】



20

【0620】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例13及び2-(2-ブロモエチル)イソインドリン-1,3-ジオンから、THF中のヒドラジンを用いてフタルイミドを脱保護した後、8%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 6.60-6.64 (m, 1H), 4.18 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.11-3.15 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$ の計算値として472; 実測値として472。

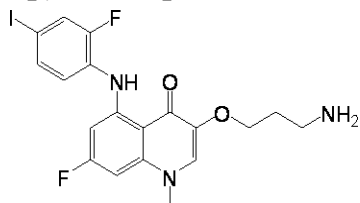
30

【0621】

実施例22：3-(3-アミノプロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-1H-キノリン-4-オン

【0622】

【化122】



40

【0623】

表題化合物を、実施例13及び2-(3-ブロモプロピル)イソインドリン-1,3-

50

ジオンから、THF中のヒドラジンを用いてフタルイミドを脱保護した後、実施例8に概説される一般的な方法に従って、10%の収率で調製した。

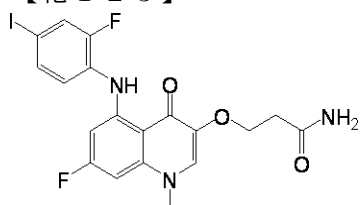
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.37 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 6.56-6.60 (m, 1H), 4.12 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.82 (s, 3H), 3.25 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.11-2.17 (m, 2H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_2$ の計算値として486; 実測値として486。

【0624】

実施例23: 3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イルオキシ]-プロピオンアミド

【0625】

【化123】



【0626】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例13及び3-プロモプロパンアミドから、10%の収率で調製した。

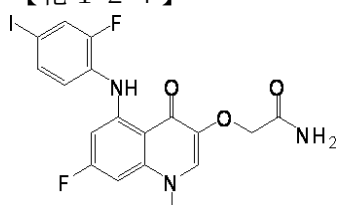
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.37 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 10.8, 2.0$ Hz), 6.54-6.58 (m, 1H), 4.20 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.68 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_3$ の計算値として500; 実測値として500。

【0627】

実施例24: 2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-イルオキシ]-アセトアミド

【0628】

【化124】



【0629】

表題化合物を、実施例8に概説される一般的な方法に従って、実施例13及び2-プロモアセトアミドから、55%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.46 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.75 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 6.55-6.59 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{IN}_3\text{O}_3$ の計算値として486; 実測値として486。

【0630】

実施例25a: 3-オキソ-3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-プロピオン酸エチルエステル

【0631】

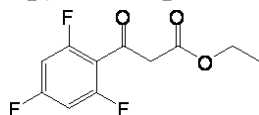
10

20

30

40

【化 1 2 5】



【0 6 3 2】

表題化合物を、実施例 1 a に概説される一般的な方法に従って、トリフルオロベンゾイルクロリドから、28%の収率で調製した。

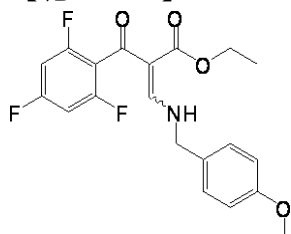
MS (ES) [m+H] $C_{11}H_9F_3O_3$ の計算値として247; 実測値として247。

【0 6 3 3】

実施例 2 5 b : 3-(4-メトキシベンジルアミノ)-2-(2,4,6-トリフルオロベンゾイル)-アクリル酸エチルエステル 10

【0 6 3 4】

【化 1 2 6】



【0 6 3 5】

表題化合物を、実施例 1 b に概説される一般的な方法に従って、実施例 2 5 a 及び (4-メトキシフェニル)メタンアミンから、61%の収率で調製した。

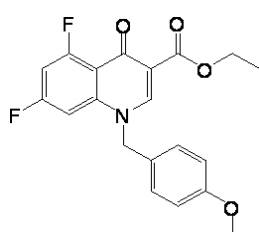
MS (ES) [m+H] $C_{20}H_{18}F_3NO_4$ の計算値として394; 実測値として394。

【0 6 3 6】

実施例 2 5 c : 5,7-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸エチルエステル

【0 6 3 7】

【化 1 2 7】



【0 6 3 8】

表題化合物を、実施例 1 c に概説される一般的な方法に従って、実施例 2 5 b から、56%の収率で調製した。

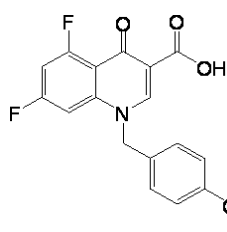
MS (ES) [m+H] $C_{20}H_{17}F_2NO_4$ の計算値として374; 実測値として374。

【0 6 3 9】

実施例 2 5 d : 5,7-ジフルオロ-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 40

【0 6 4 0】

【化 1 2 8】



【0 6 4 1】

20

30

50

表題化合物を、実施例 1 d に概説される一般的な方法に従って、実施例 2 5 c から、7 2 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.85 (s, 1H), 7.12 (dt, 2H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.04 (dt, 1H, $J = 10.0, 2.0$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.93 (dt, 2H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 5.36 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_4$ の計算値として 345; 実測値として 345。

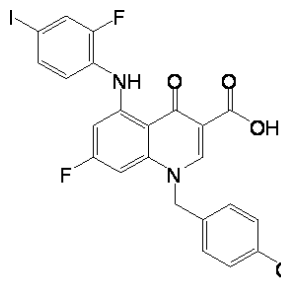
【0642】

実施例 2 5 e : 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸

【0643】

10

【化129】



【0644】

20

表題化合物を、実施例 4 に概説される一般的な方法に従って、実施例 2 5 d から、定量的な収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.52 (dd, 1H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.17 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (dt, 2H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 6.93 (dt, 2H, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 6.48 (dt, 1H, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 6.43 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 5.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ の計算値として 563; 実測値として 563。

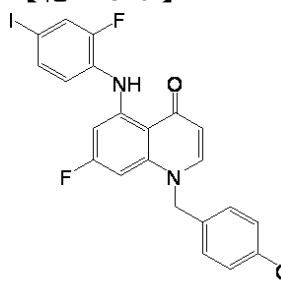
【0645】

実施例 2 5 f : 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-キノリン-4-オン

30

【0646】

【化130】



40

【0647】

表題化合物を、実施例 2 に概説される一般的な方法に従って、実施例 2 5 e から、7 1 % の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.49 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (dt, 2H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 6.90 (dt, 2H, $J = 9.2, 2.0$ Hz), 6.42 (dt, 1H, $J = 11.6, 2.0$ Hz), 6.21-6.26 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_4$ の計算値として 519; 実測値として 519。

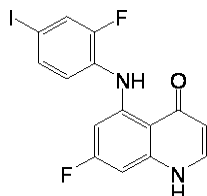
【0648】

実施例 2 5 : 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン

50

【0649】

【化131】



【0650】

実施例25f (500mg, 0.96mmol)をTFA (5mL)に溶解し、110℃で5時間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、24mg (6%)の表題化合物を、緑色油状物として得た。

10

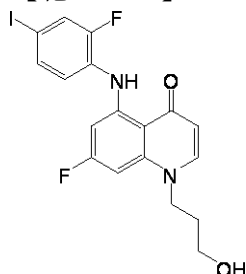
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.78 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.37 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.51-6.56 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H, $J = 9.6, 2.0$ Hz), 6.16 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}$ の計算値として399; 実測値として399。

【0651】

実施例26: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-キノリン-4-オン

【0652】

【化132】



20

【0653】

実施例25 (5mg, 0.0125mmol)、炭酸カリウム (8mg, 0.55mmol) 及び3-ブロモ-1-プロパノール (31.8mg, 0.22mmol)を、DMF (0.11mL)中90℃で5時間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、1.4mg (24%)の表題化合物を、オフホワイト固体として得た。

30

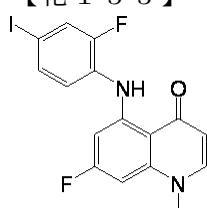
MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}_2$ の計算値として457; 実測値として457。

【0654】

実施例27: 7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1-メチルキノリン-4(1H)-オン

【0655】

【化133】



40

【0656】

表題化合物を、実施例26に概説される一般的な方法に従って、実施例25及びヨードメタンから、23%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 7.85 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.65 (dd, 1H, 11.2, 2.0 Hz), 6.57-6.61 (m, 1H), 6.16 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 3.78 (s, 3H). MS (ES) [$m+H$] $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{IN}_2\text{O}$ の計算値として413; 実

50

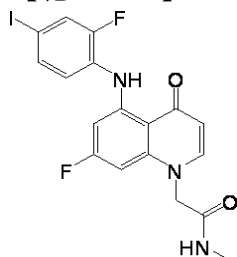
測値として413。

【0657】

実施例28：2-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イル]-N-メチルアセトアミド

【0658】

【化134】



10

【0659】

表題化合物を、実施例26に概説される一般的な方法に従って、実施例25及び2-ブロモ-N-メチルアセトアミドから、17%の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.79 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.35 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.56 (dd, 1H, J = 11.6, 2.0 Hz), 6.34-6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.86 (s, 2H), 2.78 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₈H₁₄F₂IN₂O₂の計算値として470; 実測値として470。

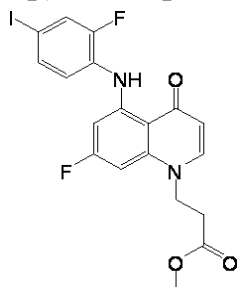
20

【0660】

実施例29：3-[7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-4-オキソ-4H-キノリン-1-イル]-プロピオン酸メチルエステル

【0661】

【化135】



30

【0662】

表題化合物を、実施例26に概説される一般的な方法に従って、実施例25及びメチル3-ブロモプロパノエートから、24%の収率で調製した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 7.91 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 10.0, 2.0 Hz), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.36 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 11.6, 2.0 Hz), 6.56-6.60 Hz (m, 1H), 6.15 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 4.46 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.68 (s, 3H), 2.89 (t, 2H, J = 6.0 Hz). MS (ES) [m+H] C₁₉H₁₅F₂IN₂O₃の計算値として485; 実測値として485。

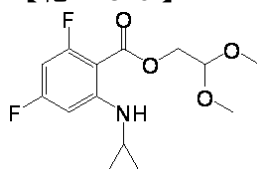
40

【0663】

実施例30a：2-シクロプロピルアミノ-4,6-ジフルオロ安息香酸2,2-ジメトキシエチルエステル

【0664】

【化136】



50

【0665】

表題化合物を、実施例13aに概説される一般的な方法に従って、実施例6aから、71%の収率で調製した。

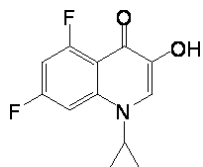
MS (ES) [m+H] $C_{14}H_{17}F_2NO_4$ の計算値として302; 実測値として302。

【0666】

実施例30b: 1-シクロプロピル-5, 7-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン

【0667】

【化137】



10

【0668】

表題化合物を、実施例6cに概説される一般的な方法に従って、実施例30aから、35%の収率 (HPLCで精製) で調製した。

MS (ES) [m+H] $C_{12}H_9F_2NO_2$ の計算値として238; 実測値として238。

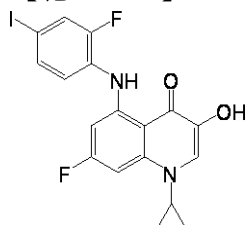
【0669】

実施例30c: 1-シクロプロピル-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-ヒドロキシ-1H-キノリン-4-オン

20

【0670】

【化138】



【0671】

表題化合物を、実施例4に概説される一般的な方法に従って、実施例30bから、15%の収率で調製した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.55 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 7.09-7.13 (m, 1H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.16-6.24 (m, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 1.17-1.22 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H). MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{13}F_2IN_2O_2$ の計算値として455; 実測値として455。

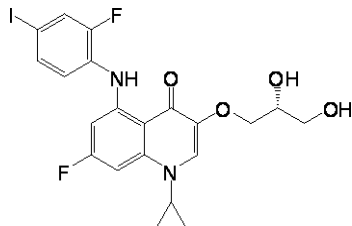
【0672】

実施例30: 1-シクロプロピル-3-((R)-2, 3-ジヒドロキシープロポキシ)-7-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-1H-キノリン-4-オン

40

【0673】

【化139】



【0674】

表題化合物を、実施例30c及び(R)-4-(ブロモメチル)-2, 2-ジメチル-

50

1, 3-ジオキソランから、1 N HClを用いてジオールを脱保護した後、実施例 8 に概説される一般的な方法に従って、4 %の収率で調製した。

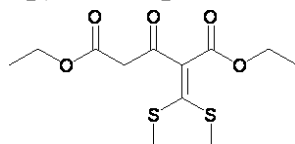
MS (ES) [m+H] $C_{21}H_{19}F_2IN_2O_4$ の計算値として 529; 実測値として 529。

【0675】

実施例 31a: 2-(ビス-メチルスルファニル-メチレン)-3-オキソ-ペンタン二酸ジエチルエステル

【0676】

【化140】



10

【0677】

炭酸カリウム (34.15 g, 247 mmol) を、ジエチル 1, 3-アセトンジカルボキシレート (50 g, 247 mmol) の無水 DMSO (64 mL) 溶液に、室温でゆっくりと加えた。反応混合物を 30 分間攪拌し、5 °C まで冷却した。二硫化炭素 (14.92 mL, 247 mmol) を 30 分以上 5 ~ 10 °C で滴下し、続いて、0 °C で 1 時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (30.8 mL, 494 mmol) を 10 °C で滴下し、反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。反応を水でクエンチした後、それを DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 ($MgSO_4$) し、減圧下で濃縮した。シリカゲル (1:7 EtOAc/ヘキサン) で精製し、20.2 g (26 %) の表題化合物を、黄色油状物として得た。

20

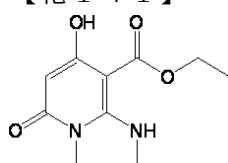
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4.18 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 1.23 (t, 3H), 1.18 (t, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_8F_4O_3$ の計算値として 307; 実測値として 307。

【0678】

実施例 31b: 4-ヒドロキシ-1-メチル-2-メチルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

【0679】

【化141】



30

【0680】

エタノール (45 mL) 中の実施例 31a (13.0 g, 42.5 mmol) を、メチルアミンのエタノール (33 % w, 42.5 mL, 425 mmol) 溶液に、室温で 2 時間以上 (3 秒毎に 1 滴) 滴下した。30 分間攪拌後、反応混合物を真空中で濃縮した。白色固体をエタノール (400 mL) に取り、100 °C で 3 時間加熱した。溶液を真空中で濃縮した。固体を EtOAc (50 mL) で微細分散 (trituated) し、濾取して、2.5 g (26 %) の所望の生成物を、白色固体として得た。

40

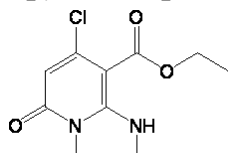
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.73 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.24 (q, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.81 (d, 3H), 1.26 (t, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{11}H_8F_4O_3$ の計算値として 227; 実測値として 227。

【0681】

実施例 31c: 4-クロロ-1-メチル-2-メチルアミノ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-カルボン酸エチルエステル

【0682】

【化 1 4 2】



【0 6 8 3】

ジメチルアニリン (0.770 mL, 0.61 mmol) を、攪拌しながら、実施例 3 1 b (15 g, 66.1 mmol) の POCl_3 (36 mL, 397 mmol) 溶液に 0 °C で加えた。反応混合物を室温まで加温に供し、21 時間攪拌した。反応物 (reaction) を真空中で濃縮し、氷上に注ぎ、得られた沈殿物を濾取して、14 g (87%) の純品の所望の生成物を、ベージュ固体として得た。濾液を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で濃縮して、更に 2 g (12%) の純品の所望の生成物を得た。

10

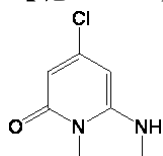
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.99 (q, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.80 (s, 1H), 4.23 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.32 (s, 3H), 2.76 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3$ の計算値として 245; 実測値として 245。

【0 6 8 4】

実施例 3 1 d : 4-クロロ-1-メチル-6-メチルアミノ-1H-ピリジン-2-オン

【0 6 8 5】

【化 1 4 3】



【0 6 8 6】

LiOH (2 N, 400 mmol, 200 mL) 水溶液を、0 °C でゆっくりと、攪拌しながら、実施例 3 1 c (16.0 g, 65.6 mmol) の MeOH / THF (200 mL / 100 mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温まで加温に供し、43 時間攪拌した。溶液を 1 N HCl で中性の pH に調整し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥 (MgSO_4) し、減圧下で濃縮して、6.8 g (60%) の純品の所望の生成物を、オフホワイト固体として得た。

30

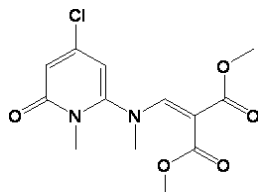
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.87 (q, 1H, $J = 4.4$ Hz), 5.63 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.72 (d, 3H, $J = 4.4$ Hz). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ の計算値として 173、175; 実測値として 173、175。

【0 6 8 7】

実施例 3 1 e : 2- { [(4-クロロ-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-2-イル) -メチル-アミノ] -メチレン } -マロン酸ジメチルエステル

【0 6 8 8】

【化 1 4 4】



【0 6 8 9】

実施例 3 1 d (2.35 g, 13.6 mmol)、メトキシメチレンマロン酸ジメチルエステル (11.8 g, 68 mmol) 及び 1, 2-ジクロロベンゼン (12 mL) を、15 時間還流下で攪拌した。シリカクロマトグラフィー (0 ~ 80% EtOAc / ヘキサン) で精製し、2.05 g (49%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.55 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.35 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 3.60

50

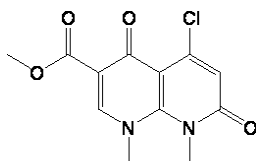
(s,3H),3.31 (s,3H),3.29 (s,3H),3.27 (s,3H). MS (ES) [m+H] $C_{13}H_{15}ClN_2O_5$ の計算値として315、317; 実測値として315、317。

【0690】

実施例31f: 5-クロロ-1,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-1,4,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル

【0691】

【化145】



10

【0692】

実施例31e (1.0 g, 3.2 mmol) を 110℃ まで予加熱したポリリン酸 (32 g) に加え、反応混合物を 30 分間この温度で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、氷上に注いだ。沈殿物を濾取し、600 mg (67%) の表題化合物を、淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.25 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{12}H_{11}ClN_2O_4$ の計算値として283、285; 実測値として283、285

。

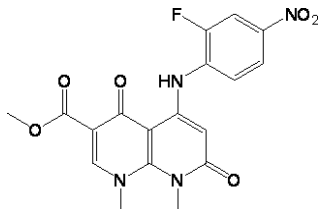
【0693】

20

実施例31g: 5-(2-フルオロ-4-ニトロフェニルアミノ)-1,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-1,4,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル

【0694】

【化146】



30

【0695】

オープンで乾燥したバイアルを、実施例31f (600 mg, 2.12 mmol)、 $Pd_2(dba)_2$ (5 mol%)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (6 mol%)、 Cs_2CO_3 (1.73 g, 5.3 mmol) 及び 2-フルオロ-4-ニトロアニリン (387 mg, 2.54 mmol) で満たした。得られた混合物を、数分間窒素パージした。ジオキサン (10.6 mL) を中隔 (septum) に導入した。バイアルを封管し、次いで 110℃ まで 1 時間超音波下で加熱した。反応混合物を冷却し、真空中で濃縮した。残渣を DCM に取り、シリカゲルクロマトグラフィー (0~20% MeOH/DCM) で精製して、650 mg (76%) の表題化合物を、褐色固体として得た。

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H, $J = 11.2, 2.8$ Hz), 8.14 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 7.88 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.04 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (s, 3H). MS (ES) [m+H] $C_{18}H_{15}FN_4O_6$ の計算値として403; 実測値として403。

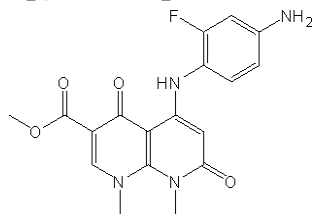
【0696】

実施例31h: 5-(4-アミノ-2-フルオロフェニルアミノ)-1,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-1,4,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル

【0697】

50

【化 1 4 7】



【0 6 9 8】

実施例 3 1 g (150 mg, 0.37 mmol)、亜鉛 (20 メッシュ, 121 mg, 1.86 mmol)、酢酸 (3.7 mL) 及びメタノール (1 mL) を、70 °C で 2 時間 10
 攪拌した。反応混合物を濃縮減少し、DCM に取り、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、セライトで濾過した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して、88 mg (64%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

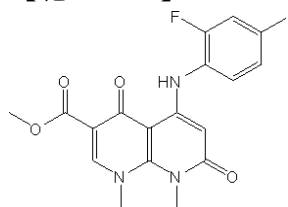
MS (ES) [m+H] C₁₈H₁₇FN₄O₄ の計算値として 373; 実測値として 373。

【0 6 9 9】

実施例 3 1 : 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 1, 4, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸メチルエステル

【0 7 0 0】

【化 1 4 8】



【0 7 0 1】

HCl (1 N, 0.2 mL) 水溶液を、0 °C で攪拌しながら、実施例 3 1 h (88 mg, 0.24 mmol) 及びナトリウム亜硝酸塩 (16.3 mg, 0.24 mmol) の H 30
 OAc / H₂O (1 mL / 1 mL) 溶液に加えた。30 分間攪拌後、CuI (192 mg, 1.2 mmol) 及び触媒量の I₂ の混合物を加えた。反応物 (reaction) を r. t. まで加温に供し、70 °C で 30 分間加熱した。反応混合物を r. t. まで冷却し、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を、2 N NaHSO₃ 水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して、48 mg (42%) の表題化合物を、黄色固体として得た。

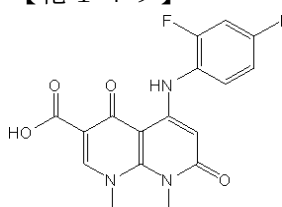
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.13 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 5.69 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). MS (ES) [m+H] C₁₈H₁₅FIN₃O₄ の計算値として 484; 実測値として 484。

【0 7 0 2】

実施例 3 2 : 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 4, 7 - ジオキソ - 1, 4, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 3 - カルボン酸 40
 ボン酸

【0 7 0 3】

【化 1 4 9】



【0704】

LiOH水溶液（2N，0.08mL）を、攪拌しながら、実施例31（10mg，0.021mmol）のMeOH（0.15mL）溶液に加えた。反応混合物を、r.t.で2時間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、0.4mg（4%）の表題化合物を、淡黄色固体として得た。

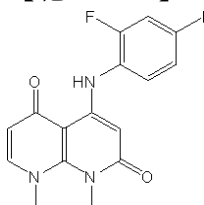
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.29 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.17 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 5.73 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FIN}_3\text{O}_4$ の計算値として470; 実測値として470。

【0705】

実施例33：4-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1,8-ジメチル-1H,8H-[1,8]ナフチリジン-2,5-ジオン 10

【0706】

【化150】



【0707】

実施例32（7mg，0.015mmol）及びシアン化ナトリウム（0.8mg，0.0155mmol）を、ドライDMF（0.6mL）中150℃で30分間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、4.4mg（69%）の表題化合物を、ベージュ固体として得た。

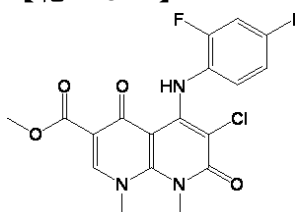
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 12.04 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.75 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FIN}_3\text{O}_2$ の計算値として426; 実測値として426。

【0708】

実施例34：6-クロロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-1,4,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸メチルエステル 30

【0709】

【化151】



【0710】

実施例31（15mg，0.031mmol）及びN-クロロサクシンイミド（5mg，0.037mmol）を、DCM（0.3mL）中2時間攪拌した。マストリガー分取HPLCで精製し、7mg（44%）の表題化合物を、白色固体として得た。MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClFIN}_3\text{O}_4$ の計算値として518、520; 実測値として518、520。

【0711】

実施例35：6-クロロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-1,8-ジメチル-4,7-ジオキソ-1,4,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-3-カルボン酸

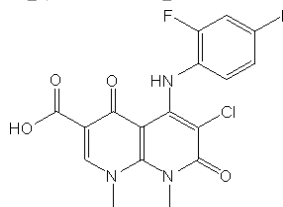
【0712】

20

40

40

【化 1 5 2】



【 0 7 1 3】

表題化合物を、実施例 3 2 に概説される一般的な方法に従って、実施例 3 4 から、20 % の収率で調製した。

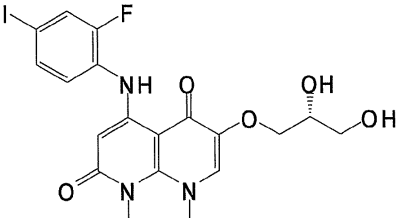
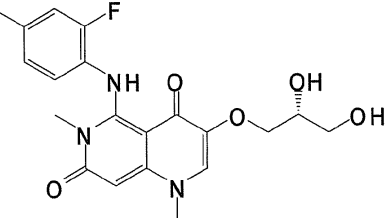
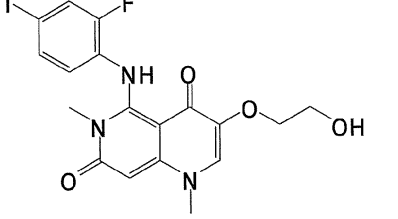
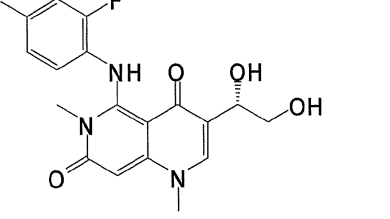
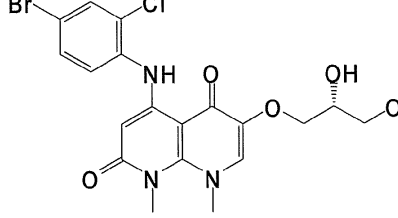
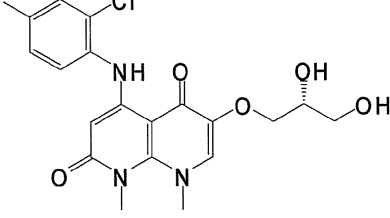
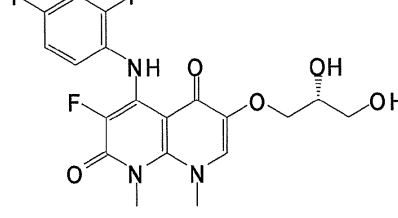
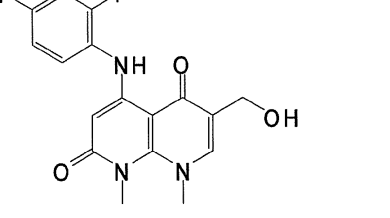
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.09 (s, 1H), 11.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 6.79 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 3.97 (s, 3H), 3.71 (s, 3H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClFIN}_3\text{O}_4$ の計算値として 503、505; 実測値として 503、505。

【 0 7 1 4】

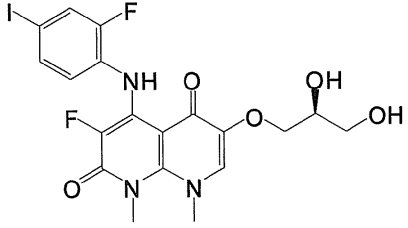
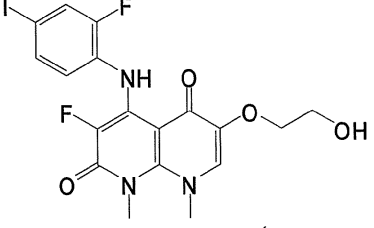
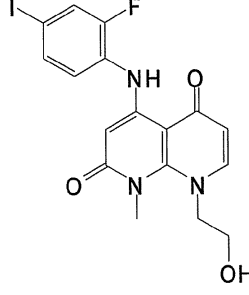
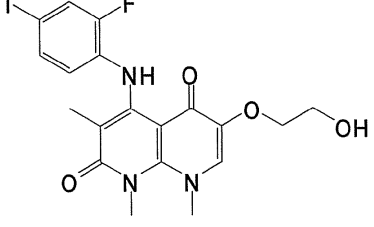
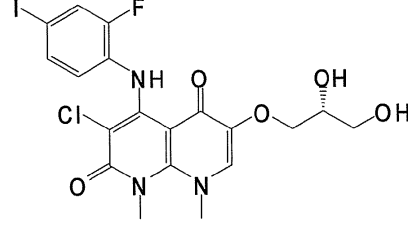
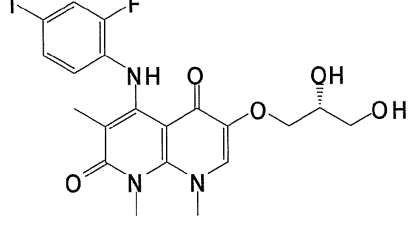
上記に加え、上記反応スキーム及びその変形を用いて、以下のものを調製することができる：

【 0 7 1 5】

【表 2 - 1】

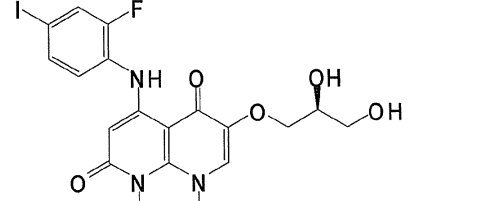
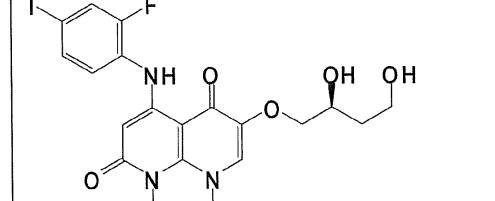
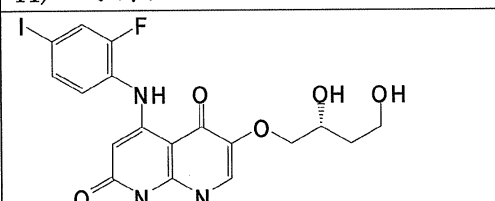
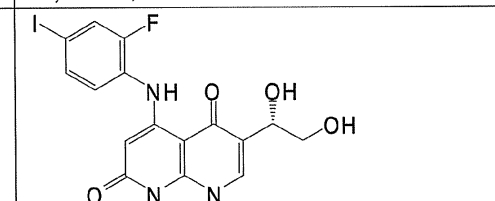
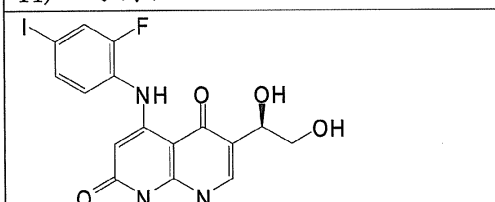
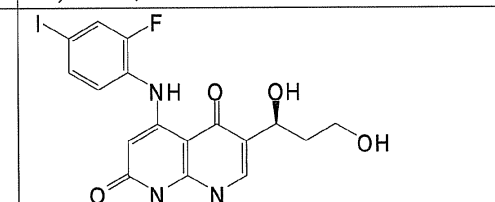
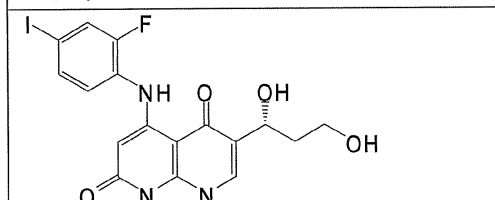
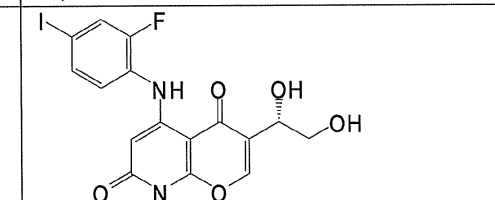
 (R) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (R) - 3 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7 (1H, 6H) - ジオン	10
 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 3 - (2-ヒドロキシエトキシ) - 1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7 (1H, 6H) - ジオン	 (S) - 3 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 6-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-4, 7 (1H, 6H) - ジオン	20
 (R) - 4 - (4-ブロモ-2-クロロフェニルアミノ) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (R) - 4 - (2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	30
 (R) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 3-フルオロ-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	40

【表 2 - 2】

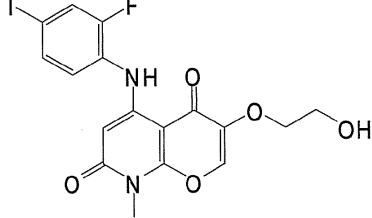
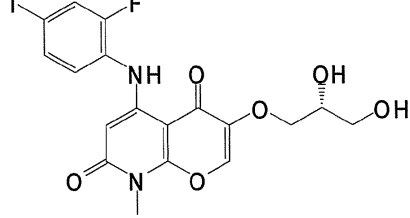
 (S) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 3 - フルオロ - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	10
 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1, 3, 8 - トリメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	
 (R) - 3 - クロロ - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 8 - ジメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (R) - 6 - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 1, 3, 8 - トリメチル - 1, 8 - ナフチリジン - 2, 5 (1H, 8H) - ジオン	30

【0717】

【表 2 - 3】

 (S) - 6 - (2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (S) - 6 - (2, 4-ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン
 (R) - 6 - (2, 4-ジヒドロキシブトキシ) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (S) - 6 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン
 (R) - 6 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (S) - 6 - (1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン
 (R) - 6 - (1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 4 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 1, 8-ジメチル-1, 8-ナフチリジン-2, 5 (1H, 8H) - ジオン	 (S) - 3 - (1, 2-ジヒドロキシエチル) - 5 - (2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) - 8-メチル-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-4, 7 (8H) - ジオン

【表 2 - 4】

 5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエトキシ)-8-メチル-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4,7(8H)-ジオン	 (R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチル-4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-4,7(8H)-ジオン
--	---

10

【0719】

生物学的試験

MEK阻害剤としての化合物の活性は、インビトロ、インビボ又は細胞株でアッセイされ得る。更に、本発明の化合物は、一以上のMEKに対する活性についてスクリーニングされ得る。MEK1及びERK1に対する活性のためのアッセイを以下に提供する。

【0720】

精製MEK1、MEK2及びERK1は、以下の方法で得ることができる。

20

【0721】

MEK1については、ヒトの酵素の全長配列の残基2～393(del aa 32-51、S218E/S222D)をコードするDNAを、PCRによって増幅し、pFastbac(Invitrogen)のBamHI/XbaI部位にクローニングすることができ、それによってN-末端に6-ヒスチジンタグが組み込まれる。残基32～51からの欠失及び二個の変異、S218E及びS222Dは、クイックチェンジPCRによって得ることができる。配列番号：1は、残基32～51からの欠失及び変異S218E/S222Dを有し、N-末端6-ヒスチジンタグを有する、残基2～393に対応する。配列番号：2は、配列番号：1をコードするために用いられたDNA配列である。

【0722】

30

MEK2については、ヒトの酵素の全長配列の残基1～400(S222E/S226D)をコードするDNAを、PCRによって増幅し、pFastbac(Invitrogen)にクローニングすることができ、それによってN-末端に6-ヒスチジンタグが組み込まれる。二個の変異、S222E及びS226Dは、クイックチェンジPCRによって得ることができる。配列番号：3は、変異S222E/S226Dを有し、N-末端6-ヒスチジンタグを有する、残基1～400に対応し、SEQ. I. D. No. 4は、配列番号：3をコードするために用いられたDNA配列である。

【0723】

ERK1については、ヒトの酵素の全長配列の残基1～379をコードするDNAを、PCRによって増幅し、pGEX-6p-3(GE Healthcare)のSmaI/SalI部位にクローニングすることができ、それによってN-末端にGSTタグが組み込まれる。配列番号：5は、N-末端GSTタグを有する残基1～379に対応する。配列番号：6は、配列番号：5をコードするために用いられたDNA配列である。

40

【0724】

MEK1及びMEK2のコンストラクトを組み込んだ組み換えバキュロウイルスは、Bac-to-Bacシステム(Invitrogen)を用いた遺伝子転移により、構築することができる。高力価ウイルスストックは、スポドプテラフルギペルダSf9細胞の感染により生成することができる；組み換えタンパク質の発現は、スポドプテラフルギペルダSf9(Invitrogen)を、5Lのウェーブバイオリアクター(Wave Biotech)中で感染させることにより、実施することができる。

50

【0725】

組み換えタンパク質は、プロボンド樹脂 (Invitrogen) を通すことにより、細胞抽出物から単離することができる。次いで、部分的に精製された全てのMEK1の抽出物は、SEC2000ゲル濾過樹脂を用いた高速液体クロマトグラフィーによって、更に精製することができる。MEK1及びMEK2タンパク質の純度は、変性SDS-PAGEゲルで決定することができる。精製されたMEK1及びMEK2は、次いで、それぞれ最終濃度の3.4mg/ml及び5.4mg/mlまで濃縮することができる。タンパク質は、50mM TRIS-HCl pH7.6、250mM NaCl、0.1mM EDTA及び0.125mM TCEPを含む緩衝液中、-78℃で保存することもでき、あるいは、グリセロールの存在下（グリセロールの最終濃度で50%）、-20℃で保存することもできる。

10

【0726】

ERK1コンストラクトを組み込んだ組み換えタンパク質は、発現ベクターの大腸菌株HD5α (Invitrogen) への形質転換により、生成することができる。ERK1タンパク質を発現するために、形質転換された大腸菌株をOD0.6になるまで37℃で培養し、次いで最終濃度が0.5mMとなるようIPTGを添加して誘導し、25℃で終夜細胞の培養を継続することができる。

【0727】

組み換えERK1タンパク質は、グルタチオン (Amersham) を通過させることにより、細胞抽出物から単離することができる。次いで、ERK1の部分的に精製された抽出物は、BioSep SEC3000ゲル濾過樹脂を用いて高速液体クロマトグラフィーにより、更に精製することができる。ERK1タンパク質の純度は、変性SDS-PAGEゲルで決定することができる。次いで、精製されたERK1は、最終濃度1.9mg/mlまで濃縮することができる。タンパク質は、25mM TRIS-HCl pH7.6、150mM NaCl、1mM EDTA及び0.25mM TCEPを含む緩衝液中-78℃で保存することもでき、あるいは、グリセロールの存在下（グリセロールの最終濃度で50%）、-20℃で保存することもできる。

20

【0728】

様々な他の発現系及び宿主もまたMEK1及びERK1の発現に適切であり、そのことは当業者に容易に理解されるであろうことに留意すべきである。

30

【0729】

MEK1又はMEK2と比較した化合物の阻害特性は、黒色の384ウェルプレートの形式を用いて、以下の反応条件下で決定することができる：50mM HEPES pH7.3、10mM NaCl、10mM MgCl₂、0.01%Brij35、1nM MEK1又は4nM MEK2、25nM ERK1、400μM ATP、500nM IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH (FI-Erk tide) 及び1%DMSO。反応生成物は、Molecular Devices社製のプログレッシブIMAPビーズを用い、蛍光偏光法により定量的に決定する。

【0730】

アッセイ反応は、以下のようにして開始することができる：プレートの各ウェルに、2μlの混合物（1.5μM FI-Erk tide及び75nM ERK）と3%DMSOを含む2μlの阻害剤（各阻害剤につき2倍ずつ段階希釈して11データポイント）を加え、続いて、2μlの混合物（3nM MEK1若しくは12nM MEK2、及び1200μM ATP）を加えて、反応を開始した（最終酵素濃度は、MEK1に対して1nM又はMEK2に対して4nMであった）。次いで、反応混合物を室温で22分間インキュベートし、20μlの80%緩衝液A中、20%緩衝液B及び0.003%Tween 20中1:200希釈のプログレッシブIMAPビーズ (Molecular Devices) を加えることによって、クエンチ及び発色させることができる。1時間室温でインキュベートした後、得られた反応混合物の蛍光偏光を測定することができる。

40

【0731】

50

IC_{50} 値は、標準 IC_{50} 方程式への化合物濃度及び蛍光偏光シグナルの非線形カーブフィッティングにより、計算することができる。選択された化合物の IC_{50} 値を、表 1 に示す。

【0732】

【表 3】

表 1：MEK1 に対する例示された化合物の IC_{50}

実施例	pIC_{50} (nM)
1	5.6 – 5.9
2	≤ 5.5
3	5.6 – 5.9
4	5.6 – 5.9
5	≥ 6.0
6	≤ 5.5
7	≤ 5.5
8	5.6 – 5.9
9	≤ 5.5
10	≤ 5.5
11	≤ 5.5
12	≥ 6.0
13	5.6 – 5.9
14	≥ 6.0
15	≥ 6.0
16	≥ 6.0
17	≥ 6.0
18	5.6 – 5.9
19	≥ 6.0
20	≤ 5.5
21	≥ 6.0
22	≥ 6.0
23	5.6 – 5.9
24	≤ 5.5
25	5.6 – 5.9
26	≤ 5.5
27	≥ 6.0
28	5.6 – 5.9
29	≤ 5.5
30	5.6 – 5.9
31	≥ 6.0
32	5.6 – 5.9
33	≥ 6.0
34	≥ 6.0
35	≥ 6.0

【0733】

本発明の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット及び方法に、様々な改変及び変形がなされ得ることは、当業者に明らかであろう。従って、本発明の改変及び変形が添付の特許請求の範囲及びこれに均等なものの範囲内に入るものであれ

10

20

30

40

50

ば、本発明はそれらを包含することが意図される。

【図 1 A】

残基 32～51 の欠失、変異 S218E 及び S222D、並びに N-末端 6-ヒスチジンタグを有するヒト MEK1 の残基 2～393 をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO: 1]

```
Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1      5      10      15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
20      25      30

Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
35      40      45

Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
50      55      60

Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
65      70      75      80

Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
85      90      95

Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
100     105     110

Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys
115     120     125

Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly
130     135     140

Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln
145     150     155     160

Val Leu Lys Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val
165     170     175

Ser Ile Ala Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys
180     185     190
```

【図 1 B】

```
Ile Met His Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg
195     200     205

Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp
210     215     220

Glu Met Ala Asn Asp Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu
225     230     235     240

Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met
245     250     255

Gly Leu Ser Leu Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro
260     265     270

Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly
275     280     285

Asp Ala Ala Glu Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu
290     295     300

Ser Ser Tyr Gly Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu
305     310     315     320

Leu Asp Tyr Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val
325     330     335

Phe Ser Leu Glu Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn
340     345     350

Pro Ala Glu Arg Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile
355     360     365

Lys Arg Ser Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser
370     375     380

Thr Ile Gly Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
385     390     395     400
```

【図 1 C】

SEQ ID NO: 1 をコードする DNA 配列 [SEQ ID NO: 2]

```
argtctact accatcacca tcacacacac gattacgata tcccaacgan cgaanaactg      60
tatatttcagg gggccatggg atcccccaag aagaagccga cggccatcca gctgaacccg      120
ggccccgaag gctctgcagt taacgggacc agctctggcg agaccaactt ggaggccttt      180
cttaccocaga agcagaaggt gggagaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagtgag      240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtgtgttcc aaggctctccc acaagccttc tggcctggcc      300
atggccagaa agctaattca tctgcagatc aaacccqcaa tccggascca gatcataagg      360
gagctgcagg ttctgcata gtcgaactct ccgtacatcg tgggcttcta tgggtcgctc      420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcagt gacgacatgg atggaggttc totggatcaa      480
gtctotgaaga aagctggaag aattcctgaa caaattttag gaaaagttag cattgcgtga      540
ataaaaggcc tgaatatctc gagggagaag cacaagatca tgcacagaga tgtcaagccc      600
tccaaactcc tagtcaactc ccgtggggag atcaagctct gtgactttgg ggtcagcggg      660
cagctcatcg acaaatggc caacgaactc gtgggcacaa ggtactacat gtgcacagaa      720
agactccagg ggaactatta ctctgtcgag tcagacatct ggaagatggg actgtctctg      780
gtagagatgg cggttggggg gtatcccatc cctctccag atgccaaaga gcctgagctg      840
atgtttgggt gccaggtgga aggagatgg gctgagaccc caccagggcc aaggaccccc      900
gggagggccc ttactcata cggaatggac agccgaactc ccatggcaat ttttsgttg      960
ttggattaca tagtcaacga gctctccca aaactgcaca gtggagtgtc cagtctgaa      1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agalttgaa      1080
caactcatgg ttcaagcitt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtgga ttttgcagg      1140
tggctctgct ccacactggg ccttaacag cccagacacac caaaccatgc tgtggcgctc      1200
taa                                         1203
```

【図 1 E】

```
Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly      195
Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys      210
Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Gly Ile Lys Leu Cys Asp      225
Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val      240
Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr      260
Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu      275
Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu      290
Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His      305
Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His      320
Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr      335
Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro      350
Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu      365
Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser      380
```

【図 1 D】

変異 S 2 2 2 E 及び S 2 2 6 D、並びに N-末端 6-ヒスチジンタグを有するヒト MEK2 の残基 1 ~ 400 をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO: 3]

```
Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr      1
Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg      20
Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu      35
Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp      50
Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Asp Glu Gln Gln Lys Lys      65
Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys      80
Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly      95
Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg      110
Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile      125
Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly      140
Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu      155
His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg      170
```

【図 1 F】

```
Glu Val Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg      405
Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val      420
```

SEQ ID NO: 3 をコードする DNA 配列 [SEQ ID NO: 4]

```
atgtctact accatcacca tcacacacac gattacgata tcccaacgac cgaanaactg      60
tatatttcagg gggccatggg atcccccaag aagaagccga cggccatcca gctgaacccg      120
accatcacca ctacatcgc cgaaggccca tccctacca gcgaggccgc ctccgaggca      180
aacctgtgtg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacagca gaagaagaa      240
cggttggaag cttttctcac ccagaagacc aagctggcg aactcaaga cgaatgattc      300
gaaagatctc cagagctggg cgcgggcaac ggcggggtgg tcaaccaagt ccagcacaga      360
cctctgggccc tcatcatggc caggaagctg atccacttg agatcaagcc ggcctaccg      420
aacagatcaa tccgagagct gaagtcctg caggaatgca actgcctga catgtgggc      480
ttctacgggg cctttacag tgacggggag atcagattt gcatggaaca catggaagc      540
ggctccctgg accaggtgct gaagaggccc aagaggatc ccagaggaga cctggggaaa      600
gtcagcatcg cgtttctccg ggtgttgccg tacctccag agaagacca gatcatgac      660
cgagatgga agccttcaa catctctg aactctagc ggaagatcaa gctgtgtgac      720
ttcgggtgga gggccagct catagacgaa atggccaag acttctggg cagcgctcc      780
tacatggctc cggagcgtt gcagggcaca cattaactcg tgcagtccga catctggagc      840
atgggctgyl cctgggtgga gctggcctc ggaaggtacc ccatcccccc gccgacgcc      900
aaagagctgg aggcattct tggccgccc gtggtcgacg ggaagaagg agagcctcac      960
agcatctcgc ctggcccgag gcccccggc cgcctccgca gcggtccag gatgatagc      1020
cggtctgcaa tggcatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaac      1080
```

【図 1 G】

ccgcccaacg gtgtgttcac ccgcgacttc caggagtttg tcaataaatg cctcatcaag 1140
aaccacgcgg agcgggcgga cctgaagatg ctccaaaacc acaccttcac caagcgggtcc 1200
gaggcggaag aagtggtatt tgcgggtgg ttgtgtaaaa ccctgcggct gaaccagccc 1260
ggcacaccca cgcgcacgcg cgtgtaa 1287

N-末端GSTタグを有するヒトERK1の残基1～379をコードするタンパク質配列 [SEQ ID NO : 5]

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro 1 5 10 15
Thr Arg Leu Leu Leu Gly Tyr Leu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu 20 25 30
Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu 35 40 45
Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys 50 55 60
Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn 65 70 75 80
Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu 85 90 95
Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser 100 105 110
Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu 115 120 125
Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn 130 135 140
Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp 145 150 155 160

【図 1 I】

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln 370 375 380
Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg 385 390 395 400
Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys 405 410 415
Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His 420 425 430
Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro 435 440 445
Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp 450 455 460
Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe 465 470 475 480
Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu 485 490 495
Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala 500 505 510
Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala 515 520 525
Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg 530 535 540
Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu 545 550 555 560
Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val 565 570 575

【図 1 H】

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu 165 170 175
Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr 180 185 190
Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala 195 200 205
Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu 210 215 220
Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala 225 230 235 240
Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly 245 250 255
Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp 260 265 270
Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Gly Ala Tyr 275 280 285
Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala 290 295 300
Tle Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr 305 310 315 320
Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile 325 330 335
Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp 340 345 350
Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu 355 360 365

【図 1 J】

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys 580 585 590
Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro 595 600 605
Gly Val Leu Glu Ala Pro 610

SEQ ID NO : 5をコードするDNA配列 [SEQ ID NO : 6]

atgtccoccta tactaggtta ttggaasatt aagggcottg tgcacccac tcgaattcct 60
ttggaaatgc ttgaagaaaa atatgaagag cattgtatg agcgcgatga agtgatataa 120
tggcgaaaca aaaagttaga attgggttgg gagttcccca atcttcoccta ttatattgac 180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatagctt atatagctga caagcacaac 240
atgttcggtg gttgtccaaa aagacgtgca gagallccea tgcitgaagg agcgtttttg 300
gatattaga: acgtgttttc gagaattgca tatagtaag accttgaaac totcaagtt 360
gattttccta gcaagctacc tgaatgctg aaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa 420
acatatttaa atgggtgaca tgtaacccat cctgacctca tcttgtatga cgtctttgat 480
gttcttttat acatggaacc aatgtgcttg gatgcgttcc caaaattagt ttgtttttaa 540
aaacgtattg aagctatccc acaaatgtat aagtacttga aaaccaacaa gtatatagca 600
tgccotttgc aggcctggca agccacgttt ggtggtggcg accatctcc aaaaatggat 660
ctggaagtgc ttttccaggg gccctggga tccccgaatt ccgggatggc gccgcgcgcg 720
gtccaggggg gcctggggcg ggaagccctg agaaccgag gggtcgcccc ggggtcccg 780
ggggaggtgg agatggcaa ggggcagccg ttcgaactgg gccgcgccta cgcgaattg 840
cagtacatcg gcggggcgcc gtacggcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgaaag 900
actcgcgtgg coatacagaa gatcagcccc ttgaaacata agacctactg ccagcgcacg 960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgcttc cgcctagaga atgtacagg catcagagac 1020
attctgcggg gttccacccct ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacgtgatg 1080

【図 1 K】

```
qagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgcac 1140
ttcctctaac agatcctcgg gggcctcaag tacatccact ccgccaaagt gctccaccga 1200
gatctaaagc cctccaaoot gctcatcaac accacctcgg accttaagat ttgtgatttc 1260
ggcctggccc ggattgcoga tcccgagcat gaccacaccg gcttcotgao ggaagtatgtg 1320
gctacgcgct ggtaccgggc cccagagato atgctgaact ccaagggcta taccagttcc 1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagagc tctctaaccg gcccatcttc 1440
cctggcaagc actacctgga tcaagctcaac cacattctgg gcatcctggg ctcccatcc 1500
caggaggacc tgaattglal calcaacatg aaggcccgaa actacctaca gtctctgccc 1560
tccaaagacc aggtggcttg ggcacaagctt ttccccaagt cagactcava agcccttgac 1620
ctgctggacc ggatgttaac cttaacccc aataaacgga tcacagtgga ggaagcgctg 1680
gctcacccct acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc 1740
ttcaccttcg coattggcct ggatgacctt cctaaggagc ggotgaagga gctcatcttc 1800
caggagacag cagccttaca gcccgagtg cggaggccc cctag 1845
```

【配列表】

0005363350000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
		A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ドン、キン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 3 0、サン ディエゴ、フrintウッド ウェイ 1
 2 9 3 5
- (72)発明者 カヌーニ、トゥーフィケ
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 0 4、サン ディエゴ、ミシシッピー ストリート
 3 6 7 5
- (72)発明者 ウォレス、マイケル ビー.
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 1 7、サン ディエゴ、トマホーク レーン 3 7 6
 6

審査官 中西 聡

- (56)参考文献 国際公開第2005/051300 (WO, A2)
 国際公開第2005/051301 (WO, A2)
 国際公開第2004/056781 (WO, A1)
 国際公開第94/010163 (WO, A1)
 欧州特許出願公開第01319656 (EP, A1)
 国際公開第2007/017083 (WO, A1)
 国際公開第2006/050779 (WO, A1)
 国際公開第2006/040056 (WO, A1)
 特表2005-504807 (JP, A)
 特開昭51-032597 (JP, A)
 MANUKIAN, B.K. et al, 13. Farbstoffe aus Bibenzyl-Reihe, Helvetica Chimica Acta, 1975年, Vol.58, No.1, p.110-15
 BURDESKA, K. et al, 185. Über die Synthese von in 1-Stellung substituierten 4-Nitro-acridonen, Helvetica Chimica Acta, 1972年, Vol.55, No.6, p.1948-1958
 LEHMSTEDT, K. et al, 265. Kurt Lehmsiedt und Karl Schrader: Synthesen in der Acridonreihe (XVII. Mitteil. über Acridin)), Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen, 1937年, Vol.70B, p.1526-1538
 NISHIGAKI, S. et al, Synthetic antibacterials. II. Synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives., Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1970年, Vol.18, No.7, p.1385-13

93

GORELIK,M.V. et al, Cyclization of 1-acylaminoacridones into 7H-pyrido[2,3,4-kl]acridin-2(3H)-ones, Russian Chemical Bulletin, International Edition, 2006年, Vol.55, No.8, p.1487-1491

ROMANOWSKI,J. et al, Nucleophilic substitution of halogen in 1-halogeno-4-nitroacridone, Roczniki Chemii, 1977年, Vol.51, No.12, p.2455-2461

ROMANOWSKI,J. et al, Chlorine nucleophilic displacement in 5-chloro-6H-v-triazolo[4,5,1-d,e]acridin-6-one, Polish Journal of Chemistry, 1980年, Vol.54, No.3, p.605-610

LEANDRI,G. et al, 87.Giuseppe LEANDRI e Carlo ANGELINI. - Ricerche nella serie acridinica. - Derivati del 1-cloro-2-4-dinitro-acridone., Annali di Chimica(Rome, Italy), 1950年, Vol.40, p.682-688

ALY,S.M. et al, Synthesis, molecular modeling and antitumor activity of some substituted acridine derivatives, Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002年, Vol.43, No.1-2, p.29-51

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/00-217/26, 471/00-471/22

A61K 31/33-31/80

A61P 1/00-43/00

REGISTRY (STN)

CAPLUS (STN)