

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-509969
(P2025-509969A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全109頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-556148(P2024-556148)		(71)出願人	514063906	
(86)(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)			バイオメッド バレー ディスカバリーズ	
(85)翻訳文提出日	令和6年11月7日(2024.11.7)			, インコーポレイティド	
(86)国際出願番号	PCT/US2023/064908			アメリカ合衆国, ミズーリ 6 4 1 1 1	
(87)国際公開番号	WO2023/183905			, カンザス シティ, メイン ストリート	
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)			4 4 3 5, スイート 5 5 0	
(31)優先権主張番号	63/323,221		(74)代理人	100078282	
(32)優先日	令和4年3月24日(2022.3.24)			弁理士 山本 秀策	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100113413	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ			弁理士 森下 夏樹	
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),		(74)代理人	100181674	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(			弁理士 飯田 貴敏	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,		(74)代理人	100181641	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV			弁理士 石川 大輔	
	最終頁に続く		(74)代理人	230113332	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 E R Kのピロール阻害剤の重水素化アナログ、その合成およびその中間体

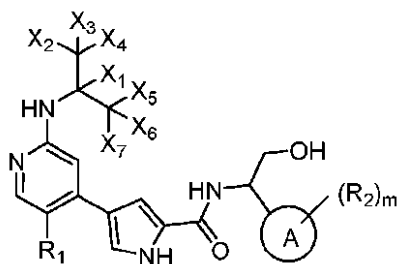
(57)【要約】
本開示は、とりわけ、E R Kタンパク質キナーゼの有効な阻害剤であり、驚くべきほどに改善された薬物動態および代謝産物形成特性を有する、ウリキセルチニブの重水素化アナログおよびその薬学的に許容される塩を提供する。本開示はまた、とりわけ、それを作製し、使用する方法を提供する。そのような重水素化アナログの化合物および医薬組成物を含有するキットも提供される。一部の態様では、本開示はまた、本明細書に開示される化合物を含む組成物、および増殖性障害、例えばがんを含む種々の障害を処置するまたはその重症度を低下させるための方法におけるそのような化合物の使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 の化合物：

【化 1 3 5】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ [式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のそれぞれは、独立に、水素、重水素、および $C_{1\sim4}$ 脂肪族からなる群から選択され、

R_1 は、水素、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、

A は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、

20

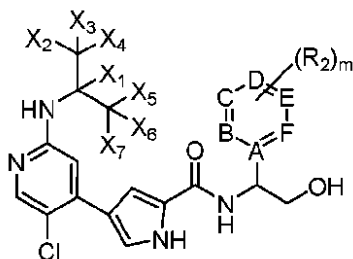
R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-$ ハロアルキル、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、

m は、0、1、または 2 である]。

【請求項 2】

式 2 A の化合物：

【化 1 3 6】



30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ [式中、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立に、水素および重水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され、 R^2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-$ ハロアルキル、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または 2 であり、 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、および F は、独立に、炭素または窒素から選択される]。

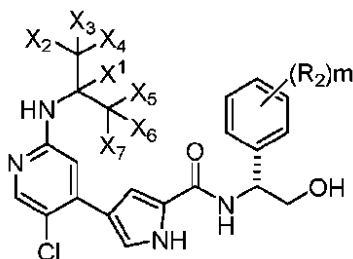
40

【請求項 3】

式 2 B の化合物：

50

【化 1 3 7】



2B

10

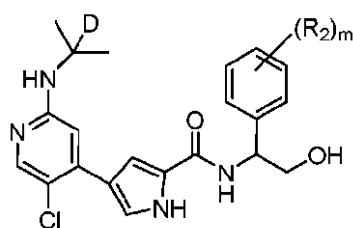
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立に、水素および重水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族から選択され、 R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または 2 である〕。

【請求項 4】

式 3 A の化合物：

20

【化 1 3 8】



3A

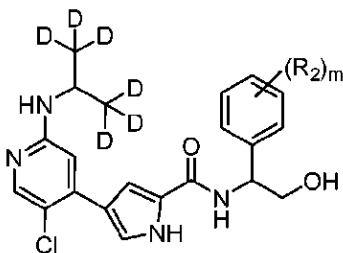
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、 R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または 2 である〕。

30

【請求項 5】

式 3 B の化合物：

【化 1 3 9】



3B

40

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、 R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、

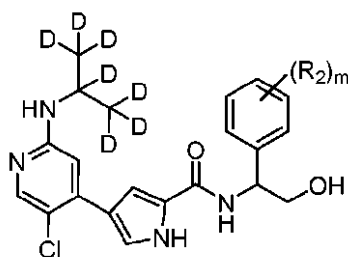
50

—NRC(O)N(R)₂、—NRSO₂R、またはN(R)₂であり、各Rは、独立に、水素またはC₁～4脂肪族であり、mは、0、1、または2である】。

【請求項6】

式3Cの化合物：

【化140】



3C

10

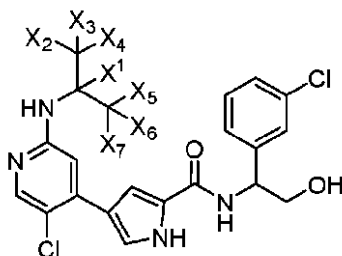
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、R₂は、独立に、—R、ハロゲン、—ハロアルキル、—OR、—SR、—CN、—NO₂、—SO₂R、—SOR、—C(O)R、—CO₂R、—C(O)N(R)₂、—NRC(O)R、—NRC(O)N(R)₂、—NRSO₂R、またはN(R)₂であり、各Rは、独立に、水素またはC₁～4脂肪族であり、mは、0、1、または2である】。

20

【請求項7】

式4の化合物

【化141】



4

30

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、各X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇は、独立に、水素および重水素またはC₁～4脂肪族から選択される】。

【請求項8】

4—(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-d₇)アミノ)ピリジン-4-イル)—N—(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)—1H-ピロール-2-カルボキサミド、

40

4—(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d₆)アミノ)ピリジン-4-イル)—N—(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)—1H-ピロール-2-カルボキサミド、

4—(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,1,2,3-d₅)アミノ)ピリジン-4-イル)—N—(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)—1H-ピロール-2-カルボキサミド、

4—(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,1,2-d₄)アミノ)ピリジン-4-イル)—N—(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)—1H-ピロール-2-カルボキサミド、

4—(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,2-d₃)アミノ)ピリジン

50

－４－イル）－Ｎ－（１－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド、

４－（５－クロロ－２－（（プロパン－２－イル－１，２－ｄ２）アミノ）ピリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド、

４－（５－クロロ－２－（（プロパン－２－イル－２－ｄ１）アミノ）ピリジン－４－イル）－Ｎ－（１－（３－クロロフェニル）－２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド、

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグから選択される、請求項１に記載の化合物。

10

【請求項９】

鏡像異性的に純粋な１Ｓ－または１Ｒ－ウリキセルチニブアナログである、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

重水素として指定されていない任意の原子が、その天然の同位体存在量で存在する、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１１】

前記重水素有する位置のそれぞれが、少なくとも１％の重水素濃縮率を有する、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物および薬学的に許容される担体、賦形剤またはビヒクルを含む、医薬組成物。

20

【請求項１３】

疾患、障害、または状態を処置する方法であって、治療有効量の請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物または請求項１２に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、前記疾患、障害、または状態が、がん、自己免疫障害、神経変性障害および神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、ならびに心臓障害のうちの１つまたは複数を含む、方法。

【請求項１４】

前記治療有効量の前記化合物または医薬組成物を投与した後、前記化合物の投与量単位当たり、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも１種の多形的に発現されたシトクロムＰ₄₅₀アイソフォームによる前記化合物の低下した代謝が存在する、請求項１３に記載の方法。

30

【請求項１５】

前記シトクロムＰ₄₅₀アイソフォームが、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｂ６、およびＣＹＰ２Ｅ１からなる群から選択される、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

非同位体濃縮化合物と比較して、前記化合物が、その投与量単位当たりの少なくとも１種のシトクロムＰ₄₅₀の低下した阻害を有する、請求項１２に記載の方法。

40

【請求項１７】

前記シトクロムＰ₄₅₀が、ＣＹＰ１Ａ１、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ１Ｂ１、ＣＹＰ２Ａ６、ＣＹＰ２Ａ１３、ＣＹＰ２Ｂ６、ＣＹＰ２Ｃ８、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１８、ＣＹＰ２Ｃ１９、ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ２Ｅ１、ＣＹＰ２Ｇ１、ＣＹＰ２Ｊ２、ＣＹＰ２Ｒ１、ＣＹＰ２Ｓ１、ＣＹＰ３Ａ４、ＣＹＰ３Ａ５、ＣＹＰ３ＡＳＰ１、ＣＹＰα５Ｐ２、ＣＹＰ３Ａ７、ＣＹＰ４Ａ１１、ＣＹＰ４Ｂ１、ＣＹＰ４Ｆ２、ＣＹＰ４Ｆ３、ＣＹＰ４Ｆ８、ＣＹＰ４Ｆ１１、ＣＹＰ４Ｆ１２、ＣＹＰ４Ｘ１、ＣＹＰ４Ｚ１、ＣＹＰ５Ａ１、ＣＹＰ７Ａ１、ＣＹＰ７Ｂ１、ＣＹＰ８Ａ１、ＣＹＰ８Ｂ１、ＣＹＰ１１Ａ１、ＣＹＰ１１Ｂ１、ＣＹＰ１１Ｂ２、ＣＹＰ１７、ＣＹＰ１９、ＣＹＰ２１、ＣＹＰ２４、ＣＹＰ２６Ａ１、ＣＹＰ２６Ｂ１、ＣＹＰ２７Ａ１、ＣＹＰ２７Ｂ１、ＣＹＰ３９、ＣＹＰ４６、

50

および CYP51 からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

医薬として使用するための、請求項 1 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

ERKタンパク質キナーゼの阻害によって寛解させられる障害の防止または処置のための医薬の製造において使用するための、請求項 1 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

重水素を有する各位置が、少なくとも 1% の重水素組込み率を有する、請求項 1～8 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 21】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 1 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 2 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 3 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 24】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 4 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 5 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のうちの少なくとも 6 つが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のそれぞれが重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 28】

X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のそれぞれが重水素であり、X¹ が水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ のそれぞれが水素であり、X¹ が重水素である、請求項 1～3 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

細胞中の ERK1/2 を阻害する方法であって、前記細胞を、請求項 1～8 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物と接触させるステップを含む、方法。

40

【請求項 31】

前記化合物または医薬組成物が、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも 1 種の多形的に発現されたシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる前記化合物または医薬組成物の代謝を低下させるのに有効である、請求項 1～8 に記載の化合物または請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

前記シトクロム P₄₅₀ アイソフォームが、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J

50

2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51からなる群から選択される、請求項31に記載の化合物または医薬組成物。

【請求項33】

前記シトクロムP₄₅₀アイソフォームが、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、およびCYP2E1からなる群から選択される、請求項32に記載の化合物または医薬組成物。

10

【請求項34】

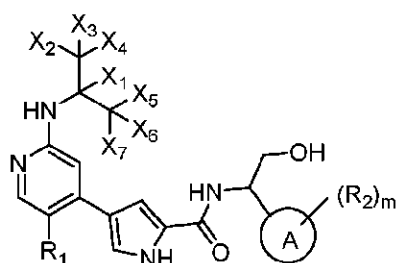
前記化合物または医薬組成物が、それを必要とする対象に投与された場合、前記化合物または医薬組成物の対応する非重水素化形態と比較して、前記化合物または医薬組成物の代謝の、非同位体濃縮化合物と比較して少なくとも約5%超、約10%超、約20%超、約30%超、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、約55%超、または約60%超の低下をもたらす、請求項1～8に記載の化合物または請求項12に記載の医薬組成物。

20

【請求項35】

式1：

【化142】



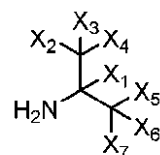
式1

30

に従う重水素化化合物を合成する方法であって、

(i) 式5の化合物：

【化143】



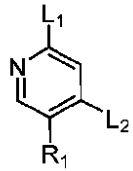
式5

40

を、式6の化合物：

50

【化 1 4 4】

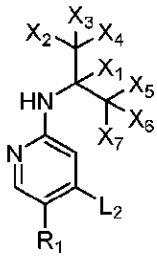


式 6

と反応させて、式 7 の化合物：

10

【化 1 4 5】



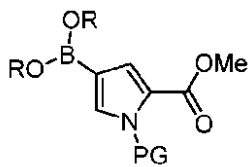
式 7

20

を生成するステップと、

(i i) 前記式 7 の化合物を、式 8 の化合物：

【化 1 4 6】

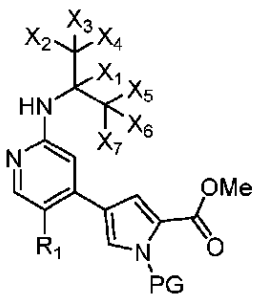


式 8

30

と反応させて、式 9 の化合物：

【化 1 4 7】



式 9

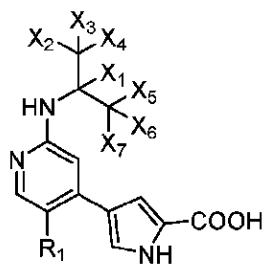
40

を生成するステップと、

(i i i) 前記式 9 の化合物を LiOH と反応させて、式 10 の化合物：

50

【化 1 4 8】



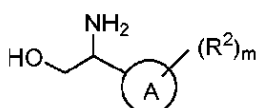
式 10

10

を生成するステップと、

(i v) 前記式 1 0 の化合物を、式 1 1 の化合物：

【化 1 4 9】

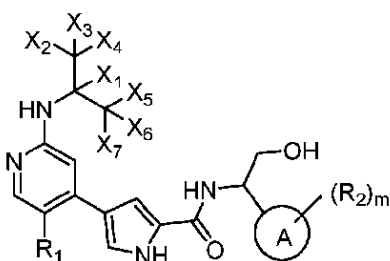


式 11

20

と反応させて、前記式 1 の化合物：

【化 1 5 0】



式 1

30

を生成するステップとを含む、方法

【式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のそれぞれは、独立に、水素、重水素、および $C_1 \sim 4$ 脂肪族からなる群から選択され、

R_1 は、水素、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、

A は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、

40

R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

m は、0、1、または 2 であり、

PG は保護基であり、

L_1 および L_2 は、独立に選択された脱離基である】。

【請求項 3 6】

式 1：

50

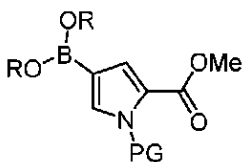
10

(i) 式 12 の化合物：

*c1cc(NC2=CC=CC=C2)nc(R1)c(L2)c1

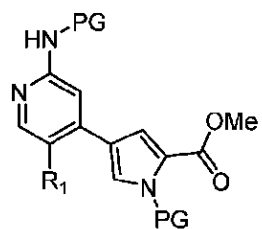
20

【化 1 5 3】



30

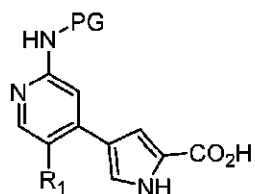
【化 1 5 4】



40

(i i) 前記式 1 3 の化合物を LiOH と反応させて、式 1 4 の化合物：

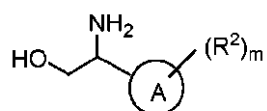
【化 1 5 5】



式 14

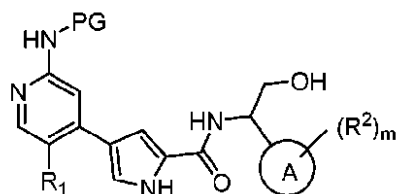
を生成するステップと、
 (i i i) 前記式 1 4 の化合物を、
 【化 1 5 6】

10



と反応させて、式 1 5 の化合物：
 【化 1 5 7】

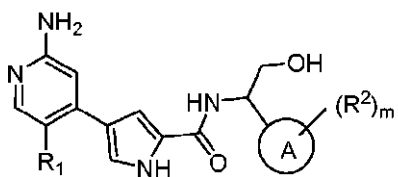
20



式 15

を生成するステップと、
 (i v) 前記式 1 5 の化合物を脱保護して、式 1 6 の化合物：
 【化 1 5 8】

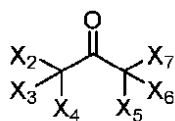
30



式 16

を生成するステップと、
 (v) 前記式 1 6 の化合物を、式 1 7 の化合物：
 【化 1 5 9】

40

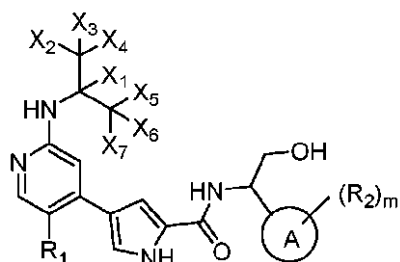


式 17

と反応させて、前記式 1 の化合物：

50

【化 1 6 0】



式 1

10

を生成するステップとを含む、方法

〔式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のそれぞれは、独立に、水素、重水素、および $C_{1\sim4}$ 脂肪族からなる群から選択され、

R_1 は、水素、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、

A は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリアル環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、

R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族から選択され、

20

m は、0、1、または2であり、

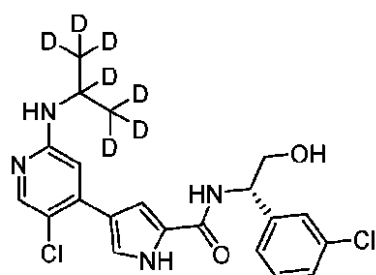
PG は保護基であり、

L_2 は脱離基である〕。

【請求項 3 7】

式 1 8 :

【化 1 6 1】



式 18

30

の重水素化ウリキセルチニブまたはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、
(i) 式 7 A の化合物：

40

50

【化 1 6 2】

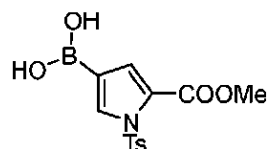


式 7A

10

を、式 8 A の化合物：

【化 1 6 3】

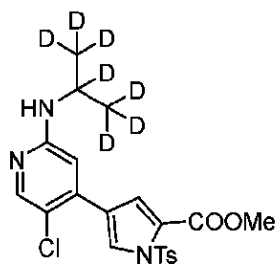


式 8A

20

と反応させて、式 9 A の化合物：

【化 1 6 4】



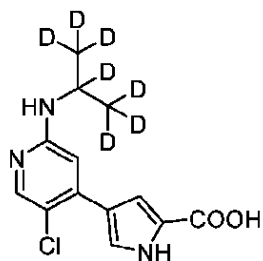
式 9A

30

を生成するステップと、

(i i) 前記式 9 A の化合物を L i O H と反応させて、式 1 0 A の化合物：

【化 1 6 5】



式 10A

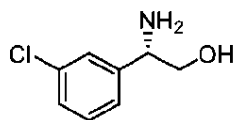
40

を生成するステップと、

(i i i) 前記式 1 0 A の化合物を、式 8 B の化合物：

50

【化 1 6 6】

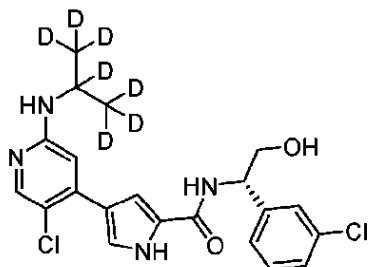


式 111888

と反応させて、前記式 1 8 の化合物：

【化 1 6 7】

10



式 18

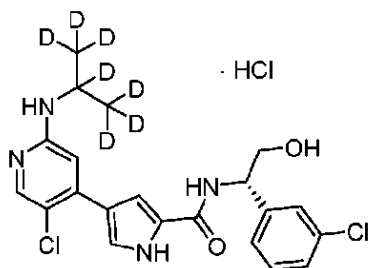
20

を生成するステップとを含む、方法。

【請求項 3 8】

式 1 8 を HCl と反応させて、式 1 8 A の化合物：

【化 1 6 8】



式 18A

30

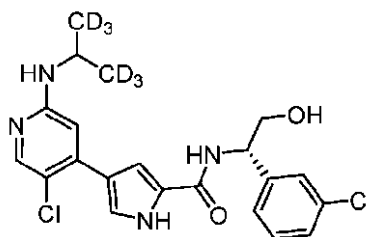
を生成するステップをさらに含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

式 1 9 の重水素化ウリキセルチニブ、またはその薬学的に許容される塩

【化 1 6 9】

40

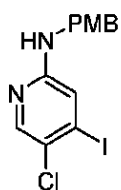


式 19

を合成する方法であって、

50

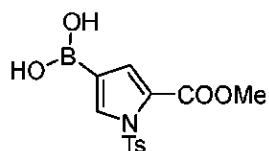
(i) 式 1 2 A の 化 合 物 :
【 化 1 7 0 】



式 12A

10

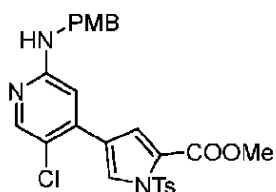
を、式 8 A の 化 合 物 :
【 化 1 7 1 】



式 8A

と 反 応 さ せ て、式 1 3 A の 化 合 物 :
【 化 1 7 2 】

20

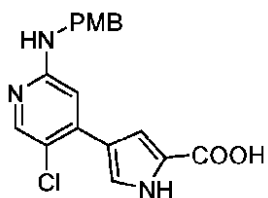


式 13A

を 生 成 す る ス テ ッ プ と、

30

(i i) 前 記 式 1 3 A の 化 合 物 を L i O H と 反 応 さ せ て、式 1 4 A の 化 合 物 :
【 化 1 7 3 】

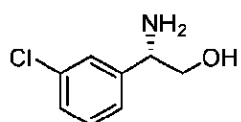


式 14A

40

を 生 成 す る ス テ ッ プ と、

(i i i) 前 記 式 1 4 A の 化 合 物 を、式 8 B の 化 合 物 :
【 化 1 7 4 】

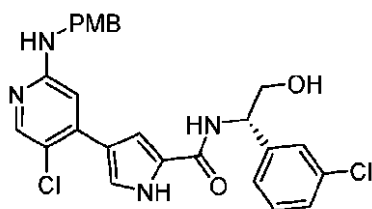


式 8B

50

と反応させて、式 15 A の化合物：

【化 1 7 5】



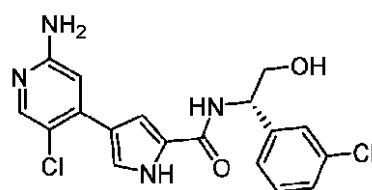
式 15A

10

を生成するステップと、

(i v) 前記式 1 5 A の化合物を T F A と反応させて、式 1 6 A の化合物：

【化 1 7 6】



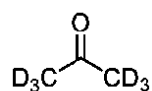
式 16A

20

を生成するステップと、

(v) 前記式 1 6 A の化合物を、

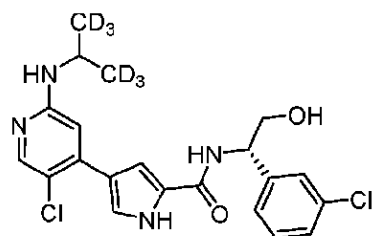
【化 1 7 7】



30

と反応させて、前記式 1 9 の化合物：

【化 1 7 8】



式 19

40

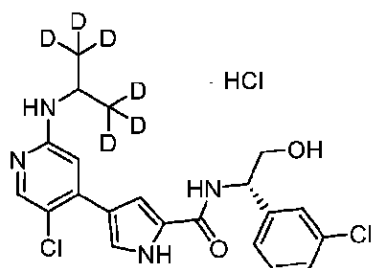
を生成するステップとを含む、方法。

【請求項 4 0】

式 1 9 を H C l と反応させて、式 1 9 A の化合物：

50

【化 1 7 9】



19A

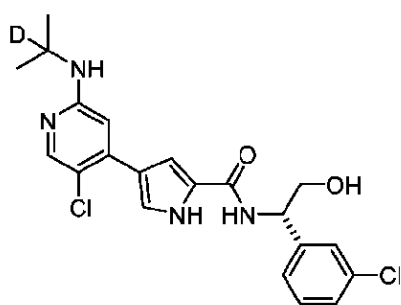
10

を生成するステップをさらに含む、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

式 2 1 の重水素化ウリキセルチニブ、またはその薬学的に許容される塩：

【化 1 8 0】



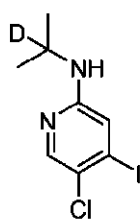
式 21

20

を合成する方法であって、

(i) 式 7 B の化合物：

【化 1 8 1】

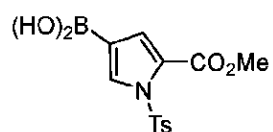


式 7B

30

を、式 8 A の化合物：

【化 1 8 2】



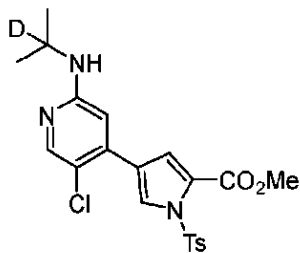
式 8A

40

と反応させて、式 9 B の化合物

50

【化 1 8 3】



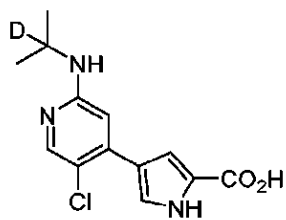
式 9B

10

を生成するステップと、

(i i) 前記式 9 B の化合物を LiOH と反応させて、式 1 0 B の化合物：

【化 1 8 4】



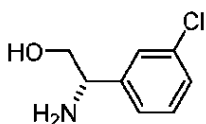
式 10B

20

を生成するステップと、

(i i i) 前記式 1 0 B の化合物を、式 8 B の化合物：

【化 1 8 5】

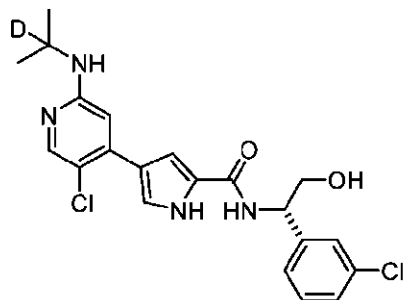


式 8B

30

と反応させて、前記式 2 1 の化合物：

【化 1 8 6】



式 21

40

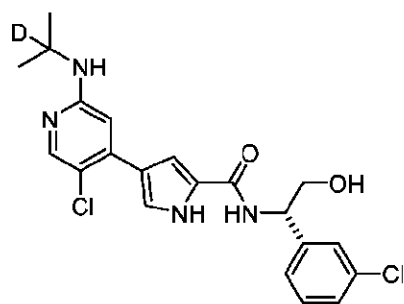
を生成するステップとを含む、方法。

【請求項 4 2】

式 2 1 A の重水素化ウリキセルチニブを合成する方法であって、式 2 1 の化合物：

50

【化 1 8 7】

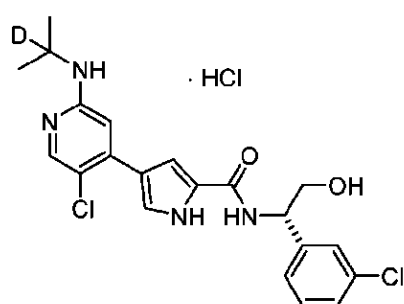


式 21

10

を HCl と反応させて、前記式 2 1 A の化合物：

【化 1 8 8】



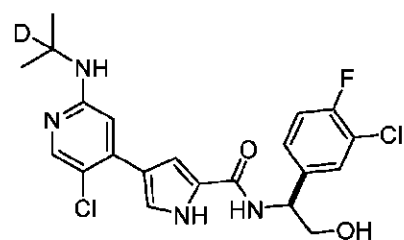
式 21A

20

を生成するステップを含む、方法。

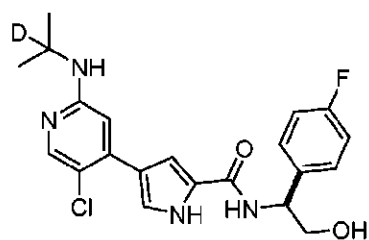
【請求項 4 3】

【化 1 8 9】



式 3A-1

30

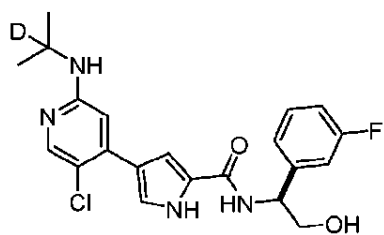


式 3A-2

40

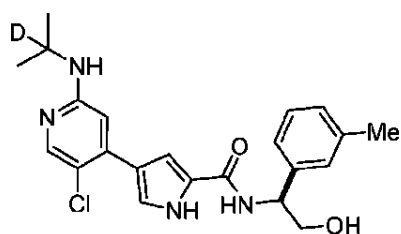
50

【化 1 9 0】



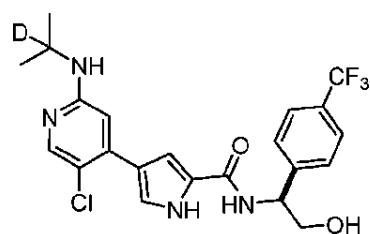
式 3A-3

10



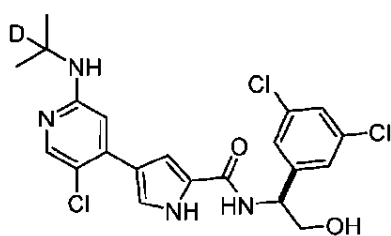
式 3A-4

20



式 3A-5

30

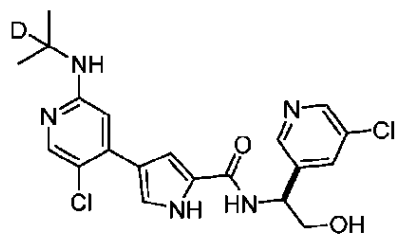


式 3A-6

40

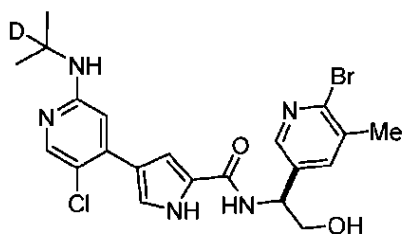
50

【化 1 9 1】



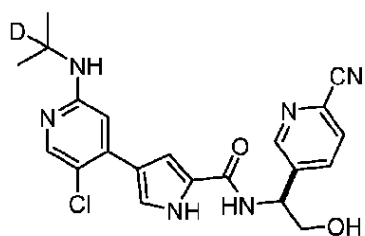
式 3A-7

10



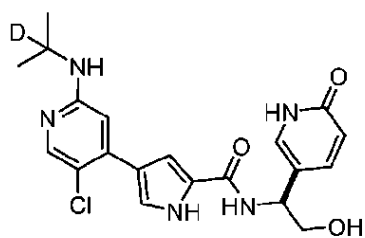
式 3A-8

20



式 3A-9

30

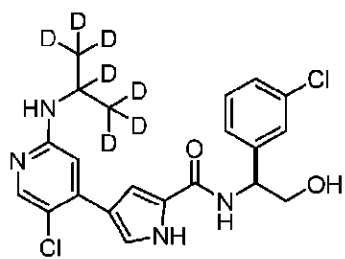


式 3A-10

40

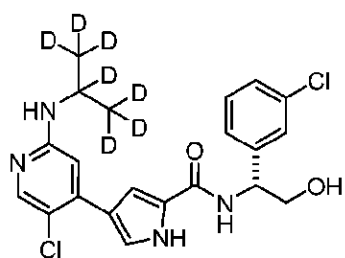
50

【化 1 9 2】



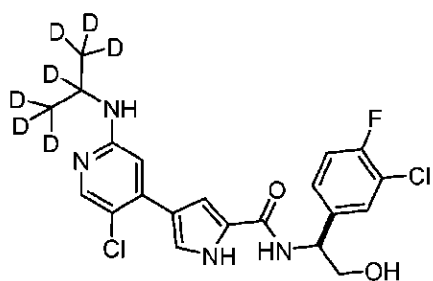
式 3C-1

10



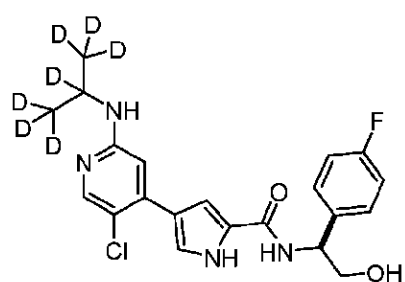
式 3C-2

20



式 3C-3

30

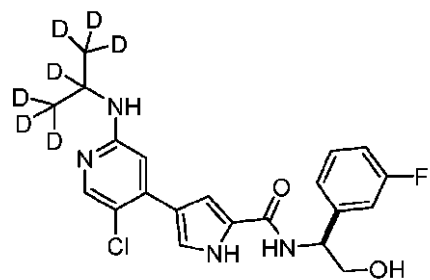


式 3C-4

40

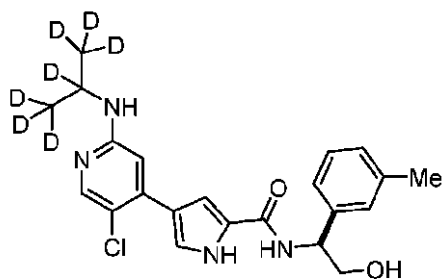
50

【化 1 9 3】



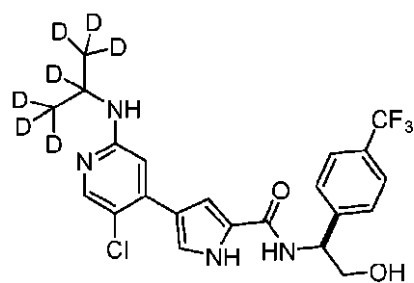
式 3C-5

10



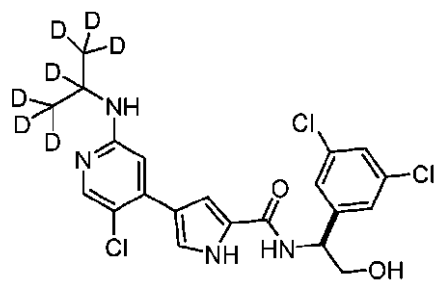
式 3C-6

20



式 3C-7

30

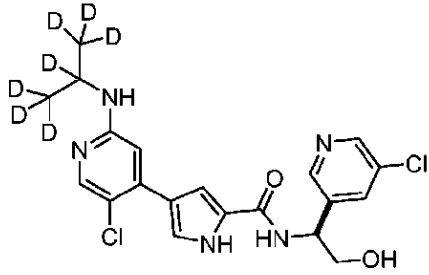


式 3C-8

40

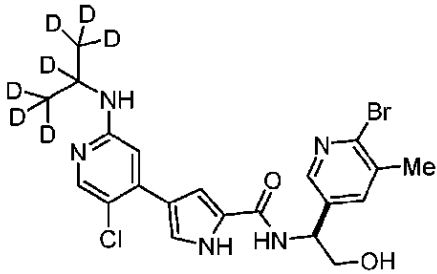
50

【化 1 9 4】



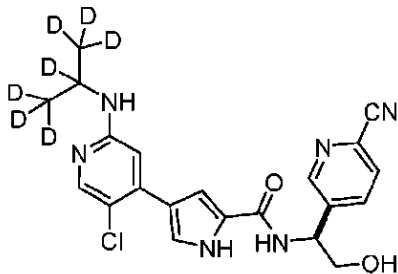
式 3C-9

10



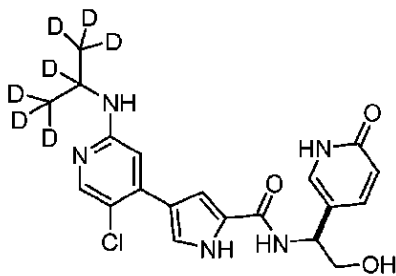
式 3C-10

20



式 3C-11

30



式 3C-12

40

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグから選択される、化合物。

【請求項 4 4】

対象における疾患の影響を処置するまたは寛解させるためのキットであって、その使用のための使用説明書と一緒にパッケージされた請求項 1～8 に記載の化合物または請求項 1 2 に記載の医薬組成物を含む、キット。

【請求項 4 5】

前記化合物または医薬組成物が、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも 1 種の多形的に発現されたシトクロム P 4 5 0 アイソフォームによる前記化合物または医

50

薬組成物の代謝を低下させるのに有効である、請求項 44 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月24日出願の米国仮特許出願第63／323，221号の利益を主張するものであり、その出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

背景

薬物の吸収、分布、代謝および排出 (ADME) 特性は、安全／有効な薬物と、臨床的および商業的失敗との差を意味し得る非常に重要な特徴である。薬物製剤化技術（および薬物コンジュゲートまたはプロドラッグ）の近年の進歩は、限られた症例において ADME 特性を改善する能力をいくらか提供してきたが、根本的な ADME 問題は、今もなお、臨床試験における薬物の失敗の主要原因である。現在承認されている薬物および薬物候補に伴う共通の ADME 問題は、急速な代謝である。その他の点では *in vitro* および前臨床試験において高度に効果的な薬物候補が、あまりにも急速に代謝され、身体から取り除かれ、薬理学的効果をほとんどまたは全く与えないことがある。急速な代謝を克服するための戦略には、非常に高レベルで投与することまたは非常に頻繁に投与することが含まれるが、それらの戦略には、共に、薬物の副作用の増大、毒性代謝産物への曝露の増大、および頻度に起因する患者の投与コンプライアンスの低下を含む著しい欠点がある。

【0003】

一部の事例では、代謝阻害剤は、特定の薬物の特徴を改善するために使用されてきた。(Kempf, D. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41(3), p. 654 (1997); Wang, L. et al. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56(6 Pt. 1), p. 659 (1994)を参照されたい。しかし、この戦略は、不要な重篤な副作用、および薬物と薬物の望ましくない相互反応をもたらし得るので、広く使用されてはいない。薬物構造の最適化は、通常、生物学的活性および／または代謝特性を改善するための構造改変の反復プロセスを伴う。しかし、生物学的分解プロセスを停止または減速させるために所望のファーマコフォア構造の著しい改変が必要とされるので、より良好な代謝プロファイルは、多くの場合、生物学的効力および有効性の犠牲の上で成り立つ。

【0004】

生物学的効力および有効性を実質的に変えることなく薬物の代謝プロファイルを改善する可能性がある一戦略は、1つまたは複数の水素原子を重水素で置換して、シトクロム P₄₅₀ 媒介代謝を減速させることである。シトクロム P₄₅₀ 酵素は、ほとんどの薬物の酸化および還元的生体内変換を触媒することができる酵素のファミリーであり、薬物の薬物動態および処置への患者の応答を変動させる主な原因である。重水素は、その核にさらなる中性子を含んでいる水素の同位体であり、安全であり、安定であり、非放射性である。重水素の質量が水素と比較して増大していることにより、炭素と重水素との間の結合は、水素と炭素との間の結合と比較して、切断するのにより大きいエネルギーが必要であり、それによって代謝反応速度が低下し得る。特に、結合の切断のための遷移状態に達するために必要な活性化エネルギーは、炭素－水素結合と比較して炭素－重水素結合の方が大きく、したがって、反応速度がより遅い。代謝反応速度の低下は、分子の ADME 特性に都合よく影響を及ぼし、改善された有効性、安全性、および耐容性をもたらすことができる。重水素の他の物理的特徴は、水素と本質的に同一であり、重水素置換えによる分子に対する生物学的に関連する効果はないと予測することができる。

【0005】

代謝を改善するために重水素置換を用いる薬物が、少数ではあるが試験されてきた(Blake, M. et al. *J. Pharm. Sci.*, 64, p. 367 (1975); Foster, A. Ad

10

20

30

40

50

v. Drug Res., 14, p. 1 (1985); Kushner, D. et al. Can. J. Physiol. Pharmacol., p. 79 (1999); Fisher M. et al. Curt. Opin. Drug Discov. Devel., 9, p. 101 (2006)を参照されたい)。しかし、代謝速度に対する水素の重水素置換えの効果は、予測不可能であり、結果が変化しやすいことが証明されている。一部の事例では、重水素化合物は、*in vivo*で代謝クリアランスを低下させ、他の事例では、代謝クリアランスに変化をもたらさず、さらに他の事例では、予想外に代謝クリアランスの上昇を示した。ADMEのこの予測不可能性は、代謝速度を低下させるための戦略的薬物設計の改変としての重水素置換えにとって、著しい課題となっている(上記のFosterおよびFisherを参照されたい)。

【0006】

代謝の部位および位置が既知である場合でも、重水素置換えは、代謝速度に対する効果が予測不可能である。特定の重水素置換薬物(候補)の調製および試験によって初めて、代謝速度の変化の程度を決定することができる。Fukuto, J. et al. J. Med. Chem., 34(9), p. 2871 (1991)を参照されたい。ほとんどではないにしても多くの薬物候補が、代謝が可能な複数の部位を有しており、その代謝部位のプロファイルは、各薬物分子に独特である。したがって、重水素置換えは、代謝効果について薬物候補ごとに新しい研究が必要である。Harbeson, L. and Tung, R. Medchem News, 2, p. 8 (2014)およびその中の引用文献を参照されたい。水素の重水素置換が代謝速度および／もしくは代謝切替えの増強をもたらした、または代謝が減速した後も*in vivo*で分子の代謝プロファイルに変化がなかった、薬物候補のいくつかの例がある。Harbesonらは、代謝的に不安定と予測された位置におけるパロキセチンの選択的重水素化により、実際にアナログが生成され、それによって*in vivo*で代謝の上昇が実証されたことを明らかにした(Scott L. Harbeson and Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011))。さらに、Miwaは、代謝的に不安定な部位の重水素化により、代替代謝経路の増強(または切替え)が生じ得るが、結果が未確定であったことを報告している(Miwa, G., Lu, A., Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioassays, 215-19 (1987))。例えば、フェンテルミンが、その代謝速度を低下させるために重水素化されたが、重水素でのN, N-ジメチル水素の置換えでは、変化は観察されなかった(Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in Drug Research, (14), 1-40 (1985))。同様に、トラマドールの代謝活性部位の重水素化は、効果持続期間を延長しなかった(Shao et al., "Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16), 691-94 (2006))。

ウリキセルチニブ(BVD-523)は、元々、Martinez-Botellaらによって米国特許第7,354,939号に開示され(その全体が参照により組み込まれる)、例えば、ERK1/2の強力な阻害剤であり、がんおよび他の疾患の処置に有望な治療剤になることが示された。しかし、ウリキセルチニブは、*in vivo*に投与される場合、代謝されて、その一部が望ましくないことがある少なくとも6種の代謝産物を形成することがあり、また容易に取り除かれてしまう。(Bin Yu et al., "Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry," Separation Science, vol. 43, issue 7, pages 1275-1283 (2020)を参照されたい)したがって、代謝産物の形成を低減または減速させ、全身クリアランスおよび全身循環以前のクリアランスを低減するウリキセルチニブのアナログが必要である。本開示は、これらおよび他の必要性を満たすことを対象とする。

【先行技術文献】

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

【非特許文献 1】 Kempf, D. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 41(3), p. 654 (1997)

【非特許文献 2】 Wang, L. et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 56(6 Pt. 1), p. 659 (1994)

【非特許文献 3】 Blake, M. et al. J. Pharm. Sci., 64, p. 367 (1975)

【非特許文献 4】 Foster, A. Adv. Drug Res., 14, p. 1 (1985)

【非特許文献 5】 Kushner, D. et al. Can. J. Physiol. Pharmacol., p. 79 (1999)

【非特許文献 6】 Fisher M. et al. Curt. Opin. Drug Discov. Devel., 9, p. 101 (2006) 10

【非特許文献 7】 Fukuto, J. et al. J. Med. Chem., 34(9), p. 2871 (1991)

【非特許文献 8】 Harbeson, L. and Tung, R. Medchem News, 2, p. 8 (2014)

【非特許文献 9】 Scott L. Harbeson and Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011)

【非特許文献 10】 Miwa, G., Lu, A., Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioassays, 215-19 (1987)

【非特許文献 11】 Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in Drug Research, (14), 1-40 (1985) 20

【非特許文献 12】 Shao et. al., "Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16), 691-94 (2006)).

【非特許文献 13】 Bin Yu et al., "Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry," Separation Science, vol. 43, issue 7, pages 1275-1283 (2020)

【発明の概要】 30

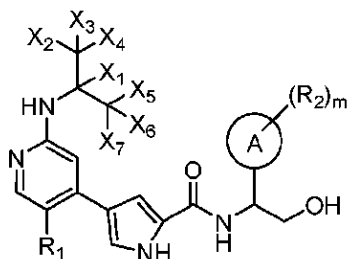
【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

開示の概要

一部の態様によれば、本開示は、ERKタンパク質キナーゼの阻害剤として有効なウリキセルチニブ誘導体である新規な化合物、およびその薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、これらの化合物は、一般式 1 :

【化 1】



1

(その薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグを含む) [式中、各 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、および X₇ は、独立に、水素および重水素または C₁~4 脂肪族からなる群から選択され、環 A、R₁、R₂、および m のそれぞれは、本明細書に 50

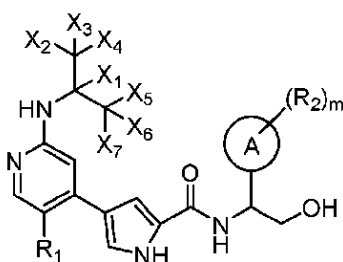
【 0 0 0 9 】

【 0 0 1 0 】

10

【 0 0 1 1 】

【化 2】



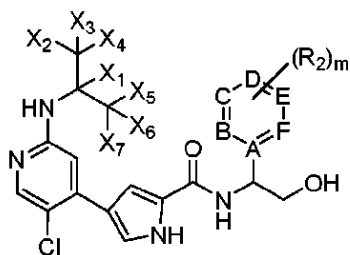
1

30

【 0 0 1 2 】

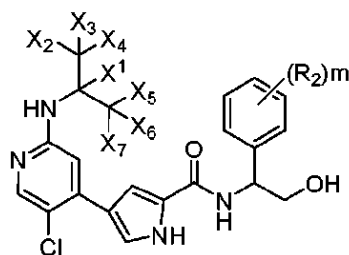
40

【化 3】



2A

もしくは



2B

10

の化合物

【0013】

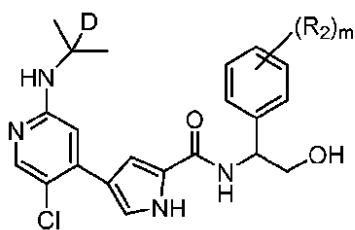
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立に、水素および重水素または $C_{1\sim 4}$ 脂肪族から選択され、 R^2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_{1\sim 4}$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または2であり、 A 、 B 、 C 、 D 、 E 、および F は、独立に、炭素または窒素から選択される〕を提供する。

20

【0014】

一部の実施形態によれば、本開示は、式

【化 4】

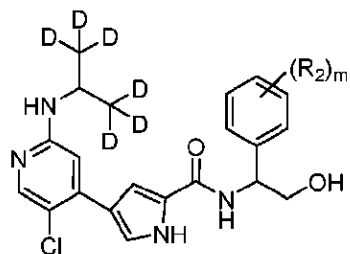


3A

30

【0015】

【化 5】



3B

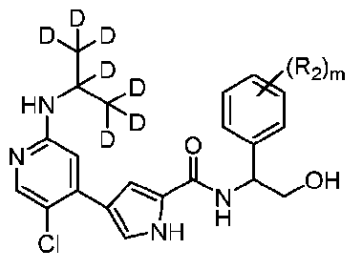
40

もしくは

【0016】

50

【化 6】



3C

10

のいずれかに従う化合物

【0017】

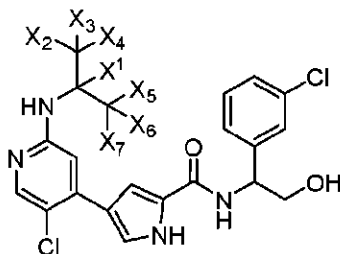
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、 R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または2である〕を提供する。

【0018】

一部の実施形態によれば、本開示は、式4：

20

【化 7】



4

30

に従う化合物

【0019】

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ〔式中、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立に、水素および重水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族から選択される〕を提供する。

【0020】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、

【0021】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-d7)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

40

【0022】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

【0023】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1,1,1,2,3-d5)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

50

【0024】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1, 1, 2-d4)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

【0025】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1, 1, 2-d3)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

【0026】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-1, 2-d2)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

【0027】

4-(5-クロロ-2-((プロパン-2-イル-2-d1)アミノ)ピリジン-4-イル)-N-(1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグから選択される。

【0028】

一部の実施形態では、化合物は、S-またはR-ウリキセルチニブアナログの実質的に純粋な鏡像異性体である。一部の実施形態では、化合物は、1S-ウリキセルチニブアナログの実質的に純粋な鏡像異性体である。一部の実施形態では、化合物は、1R-ウリキセルチニブアナログの実質的に純粋な鏡像異性体である。一部の実施形態では、化合物は、S-またはR-ウリキセルチニブアナログの鏡像異性体混合物である。一部の実施形態では、化合物は、主に(すなわち、50%超)S-ウリキセルチニブアナログである。一部の実施形態では、化合物は、主に(すなわち、50%超)R-ウリキセルチニブアナログである。一部の実施形態では、化合物は、等量のS-およびR-ウリキセルチニブアナログの鏡像異性体混合物である。

【0029】

一部の実施形態では、重水素として指定されていない任意の原子は、その天然の同位体存在量で存在する。一部の実施形態では、前記重水素を有する位置のそれぞれは、少なくとも1%の重水素濃縮率を有する。

【0030】

一部の態様によれば、本開示は、本明細書に開示される化合物および薬学的に許容される担体、賦形剤またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【0031】

一部の態様によれば、本開示は、疾患、障害、または状態を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、疾患、障害、または状態が、がん、自己免疫障害、神経変性障害および神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、ならびに心臓障害のうちの1つまたは複数を含む、方法を提供する。一部の実施形態では、治療有効量の化合物を投与した後、その投与量単位当たり、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも1種の多形的に発現されたシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる化合物の低下した代謝速度が存在する。一部の実施形態では、シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、およびCYP2E1からなる群から選択される。一部の実施形態では、非同位体濃縮化合物と比較して、化合物は、その投与量単位当たりの少なくとも1種のシトクロムP₄₅₀の低下した阻害を有する。一部の実施形態では、シトクロムP₄₅₀は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP

10

20

30

40

50

3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51からなる群から選択される。

【0032】

一部の態様によれば、本開示は、医薬として使用するための、本明細書に開示される化合物または医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬は、ERKタンパク質キナーゼの阻害によって寛解させられる障害の防止または処置のための医薬である。

10

【0033】

一部の態様によれば、本明細書に開示される重水素を有する化合物または医薬組成物は、少なくとも1%の重水素組込み率を有する。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも1つは重水素である。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも2つは重水素である。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも3つは重水素である。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも4つは重水素である。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも5つは重水素である。一部の実施形態では、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のうちの少なくとも6つは重水素である。一部の実施形態では、X₁は水素である。一部の実施形態では、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のそれぞれは重水素であり、X₁は水素である。一部の実施形態では、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のそれぞれは水素であり、X₁は重水素である。

20

【0034】

一部の態様によれば、本開示は、細胞中のERK1/2を阻害する方法であって、細胞を、本明細書に開示される化合物または医薬組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。

30

【0035】

一部の実施形態では、化合物または医薬組成物は、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも1種の多形的に発現されたシトクロムP₄₅₀アイソフォームによる化合物の代謝を低下させるのに有効である。一部の実施形態では、シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51からなる群から選択される。一部の実施形態では、シトクロムP₄₅₀アイソフォームは、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、およびCYP2E1からなる群から選択される。一部の実施形態では、代謝の低下は、非同位体濃縮化合物と比較して約5%超、約10%超、約20%超、約30%超、約35%超、約40%超、約45%超、約50%超、または約55%超である。一部の実施形態では、化合物または医薬組成物は、少なくとも1種の多形的に発現されたシトクロムP₄₅₀アイソフォームによるヒト細胞における化合

40

50

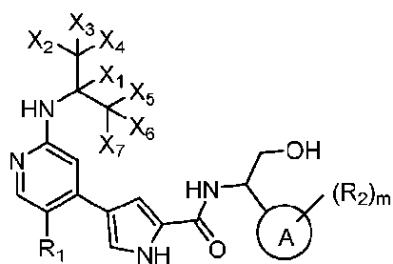
物の代謝を、対応する非同位体濃縮化合物と比較して約 10 % 超 約 20 % 超、約 30 % 超、約 35 % 超、約 40 % 超、約 50 % 超、約 55 % 超、または約 60 % 超低下させるのに有効である。

【0036】

一部の態様によれば、本開示は、式 I :

【0037】

【化 8】



式 1

10

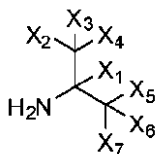
に従う重水素化化合物を合成する方法であって、

【0038】

(i) 式 5 の化合物 :

【0039】

【化 9】



式 5

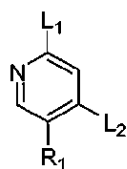
20

【0040】

を、式 6 の化合物 :

【0041】

【化 10】



式 6

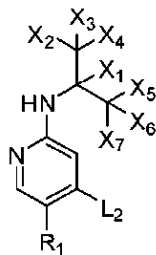
30

【0042】

と反応させて、式 7 の化合物 :

【0043】

【化 11】



式 7

40

を生成するステップと、

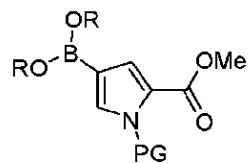
50

【 0 0 4 4 】

(i i) 式 7 の化合物を、式 8 の化合物：

【 0 0 4 5 】

【 化 1 2 】



式 8

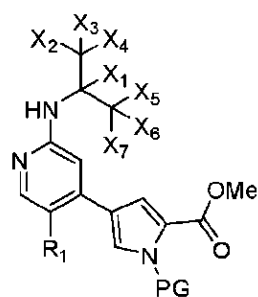
10

【 0 0 4 6 】

と反応させて、式 9 の化合物：

【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 】



式 9

20

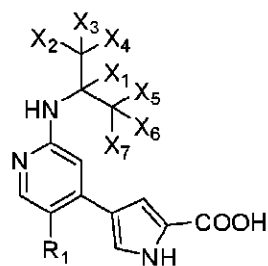
を生成するステップと、

【 0 0 4 8 】

(i i i) 式 9 の化合物を L i O H と反応させて、式 1 0 の化合物：

【 0 0 4 9 】

【 化 1 4 】



式 10

30

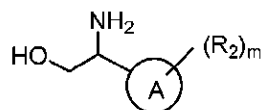
を生成するステップと、

【 0 0 5 0 】

(i v) 式 1 0 の化合物を、式 1 1 の化合物：

【 0 0 5 1 】

【 化 1 5 】



式 11

40

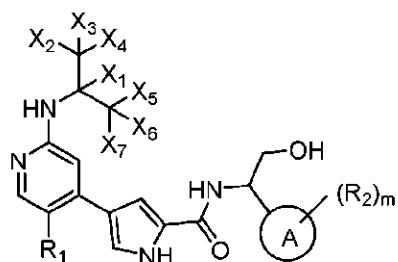
【 0 0 5 2 】

と反応させて、式 1 の化合物：

【 0 0 5 3 】

50

【化 1 6】



式 1

10

を生成するステップとを含む、方法

【0054】

【式中、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のそれぞれは、独立に、水素、重水素、および $C_1 \sim 4$ 脂肪族からなる群から選択され、

【0055】

R_1 は、水素、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、 A は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、 R^2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-ハロアルキル$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

20

【0056】

m は、0、1、または2であり、 PG は保護基であり、 L_1 および L_2 は、独立に選択された脱離基である]

を提供する。

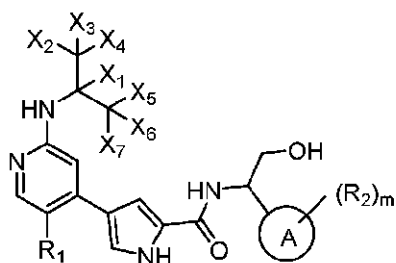
【0057】

一部の態様によれば、本開示は、式1：

【0058】

30

【化 1 7】



式 1

に従う重水素化化合物を合成する方法であって、

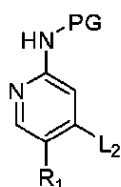
40

【0059】

(i) 式12の化合物：

【0060】

【化 1 8】



式 12

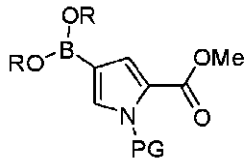
50

【 0 0 6 1 】

を、式 8 の化合物：

【 0 0 6 2 】

【 化 1 9 】



式 8

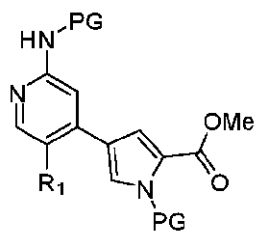
10

【 0 0 6 3 】

と反応させて、式 1 3 の化合物：

【 0 0 6 4 】

【 化 2 0 】



式 13

20

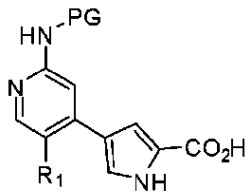
を生成するステップと、

【 0 0 6 5 】

(i i) 式 1 3 の化合物を L i O H と反応させて、式 1 4 の化合物：

【 0 0 6 6 】

【 化 2 1 】



式 14

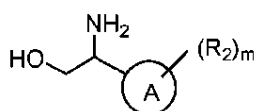
30

を生成するステップと、

【 0 0 6 7 】

(i i i) 式 1 4 の化合物を、

【 化 2 2 】



(式 11)

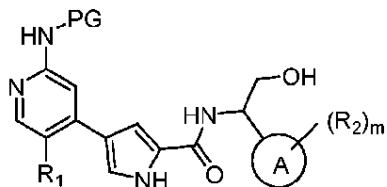
40

と反応させて、式 1 5 の化合物：

【 0 0 6 8 】

50

【化 2 3】



式 15

を生成するステップと、

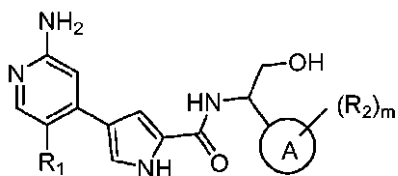
【 0 0 6 9 】

10

(i v) 式 1 5 の化合物を脱保護して、式 1 6 の化合物：

【 0 0 7 0 】

【化 2 4】



式 16

を生成するステップと、

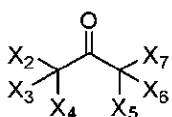
20

【 0 0 7 1 】

(v) 式 1 6 の化合物を、式 1 7 の化合物：

【 0 0 7 2 】

【化 2 5】



式 17

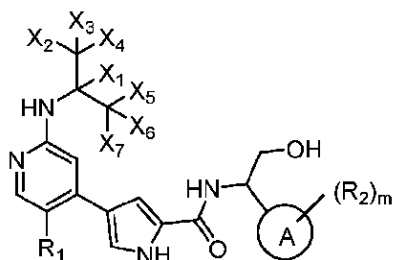
【 0 0 7 3 】

30

と反応させて、式 1 の化合物：

【 0 0 7 4 】

【化 2 6】



式 1

40

を生成するステップとを含む、方法

【 0 0 7 5 】

【式中、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、およびX₇のそれぞれは、独立に、水素、重水素、およびC₁～4脂肪族からなる群から選択され、

【 0 0 7 6 】

R₁は、水素、C₁～3脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、Aは、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘテロ原子を有する5～6員の単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される1～5個のヘ

50

テロ原子を有する 5～6 員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、 R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Halo$ アルキル、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、各 R は、独立に、水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族であり、 m は、0、1、または 2 であり、 PG は保護基であり、 L_2 は脱離基である]を提供する。

【0077】

一部の実施形態によれば、上記の一般的プロセスは、本明細書に開示される式 18、19、または 21 のいずれかを作製するために使用することができる。

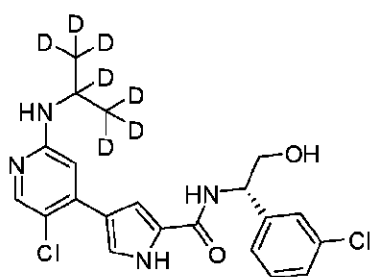
10

【0078】

一部の態様によれば、本開示は、式 18：

【0079】

【化 27】



20

【0080】

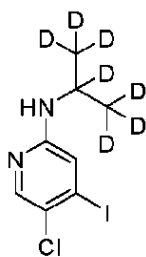
の重水素化ウリキセルチニブまたはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、

【0081】

(i) 式 7A の化合物：

【0082】

【化 28】



式 7A

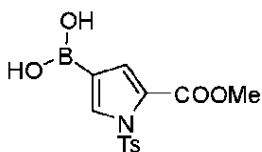
30

【0083】

を、式 8A の化合物：

【0084】

【化 29】



式 8A

40

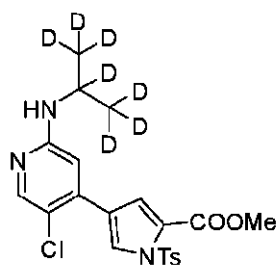
【0085】

と反応させて、式 9A の化合物：

【0086】

50

【化 3 0】



式 9A

を生成するステップと、

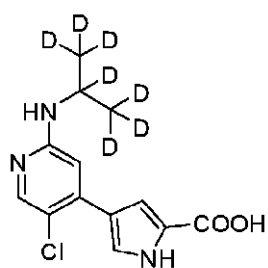
10

【0087】

(i i) 式 9 A の化合物を L i O H と反応させて、式 1 0 A の化合物：

【0088】

【化 3 1】



式 10A

20

【0089】

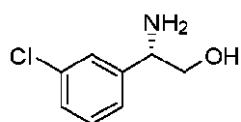
を生成するステップと、

【0090】

(i i i) 式 1 0 A の化合物を、式 8 B の化合物：

【0091】

【化 3 2】



式 8B

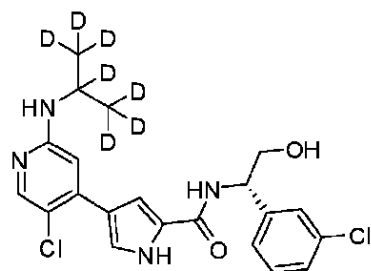
30

【0092】

と反応させて、式 1 8 の化合物：

【0093】

【化 3 3】



式 18

40

を生成するステップとを含む、方法を提供する。

【0094】

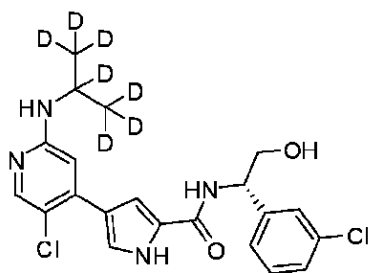
一部の態様によれば、本開示は、重水素化ウリキセルチニブアナログの H C l 塩形態を

50

合成する方法であって、式 18 の化合物：

【0095】

【化34】



式 18

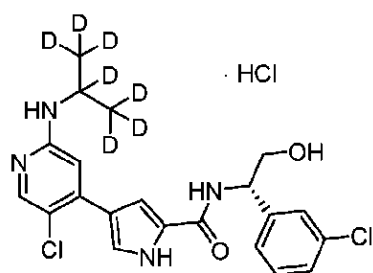
10

【0096】

を HCl と反応させて、式 18A の化合物：

【0097】

【化35】



式 18A

20

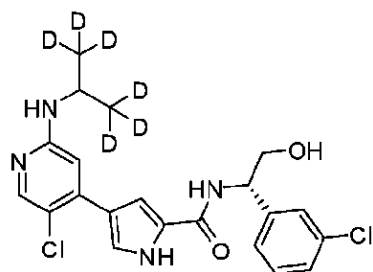
を生成するステップを含む、方法を提供する。

【0098】

一部の態様によれば、本開示は、式 19 の重水素化ウリキセルチニブ、またはその薬学的に許容される塩：

【0099】

【化36】



式 19

30

【0100】

を合成する方法であって、

【0101】

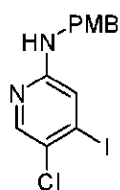
(i) 式 12A の化合物：

【0102】

40

50

【化 3 7】



式 12A

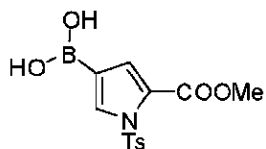
【 0 1 0 3】

を、式 8 A の化合物：

【 0 1 0 4】

10

【化 3 8】



式 8A

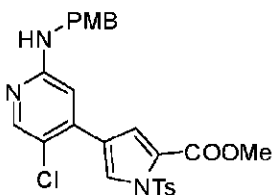
【 0 1 0 5】

と反応させて、式 1 3 A の化合物：

【 0 1 0 6】

20

【化 3 9】



式 13A

を生成するステップと、

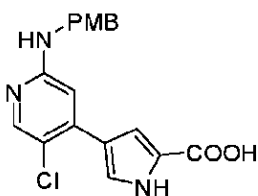
【 0 1 0 7】

(i i) 式 1 3 A の化合物を L i O H と反応させて、式 1 4 A の化合物：

30

【 0 1 0 8】

【化 4 0】



式 14A

を生成するステップと、

40

【 0 1 0 9】

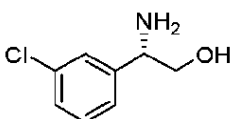
(i i i) 式 1 4 A の化合物を、

【 0 1 1 0】

式 8 B の化合物：

【 0 1 1 1】

【化 4 1】



式 8B

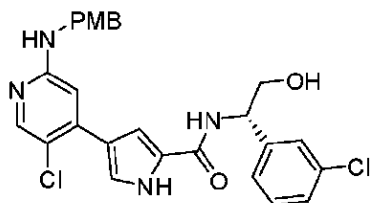
50

【 0 1 1 2 】

と反応させて、式 1 5 A の化合物：

【 0 1 1 3 】

【 化 4 2 】



式 15A

10

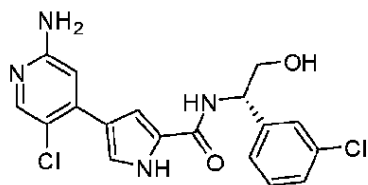
を生成するステップと、

【 0 1 1 4 】

(i v) 式 1 5 A の化合物を T F A と反応させて、式 1 6 A の化合物：

【 0 1 1 5 】

【 化 4 3 】



式 16A

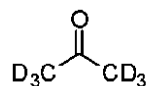
20

を生成するステップと、

【 0 1 1 6 】

(v) 式 1 6 A の化合物を、

【 化 4 4 】



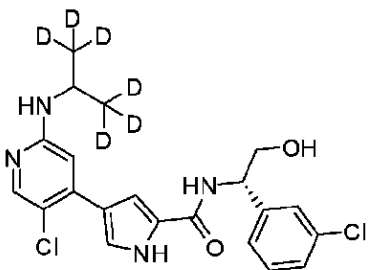
(式 20)

30

と反応させて、式 1 9 の化合物：

【 0 1 1 7 】

【 化 4 5 】



式 19

40

を生成するステップとを含む、方法を提供する。

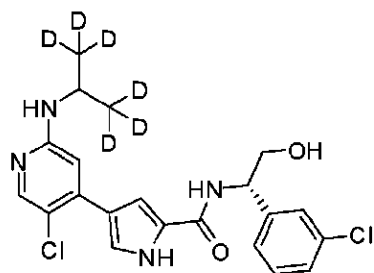
【 0 1 1 8 】

一部の態様によれば、本開示は、重水素化ウリキセルチニブアナログの H C l 塩形態を合成する方法であって、式 1 9 の化合物：

【 0 1 1 9 】

50

【化 4 6】



式 19

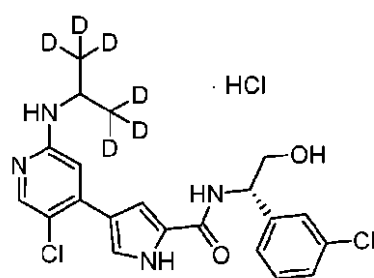
10

【0 1 2 0】

を HCl と反応させて、式 19 A の化合物：

【0 1 2 1】

【化 4 7】



式 19A

20

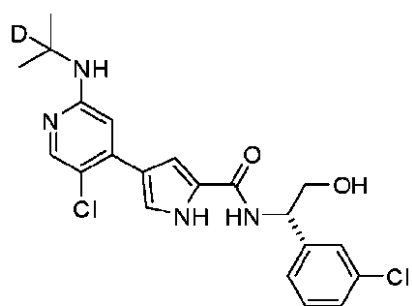
を生成するステップを含む、方法を提供する。

【0 1 2 2】

一部の態様によれば、本開示は、式 21 の重水素化ウリキセルチニブ、またはその薬学的に許容される塩：

【0 1 2 3】

【化 4 8】



式 21

30

【0 1 2 4】

を合成する方法であって、

【0 1 2 5】

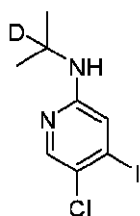
(i) 式 7 B の化合物：

【0 1 2 6】

40

50

【化 4 9】



式 7B

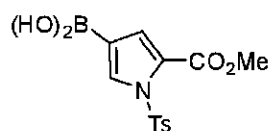
【 0 1 2 7】

10

を、式 8 A の化合物：

【 0 1 2 8】

【化 5 0】



式 8A

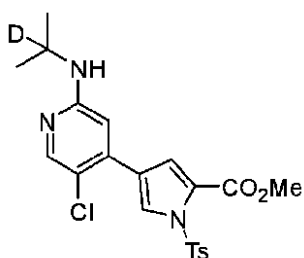
【 0 1 2 9】

20

と反応させて、式 9 B の化合物：

【 0 1 3 0】

【化 5 1】



式 9B

30

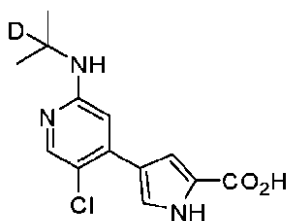
を生成するステップと、

【 0 1 3 1】

(i i) 式 9 B の化合物を L i O H と反応させて、式 1 0 B の化合物：

【 0 1 3 2】

【化 5 2】



式 10B

40

を生成するステップと、

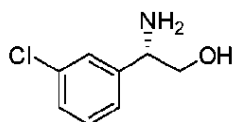
【 0 1 3 3】

(i i i) 式 1 0 B の化合物を、式 8 B の化合物：

【 0 1 3 4】

50

【化 5 3】



式 8B

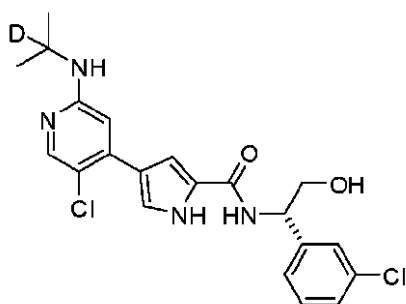
【0 1 3 5】

と反応させて、式 2 1 の化合物：

【0 1 3 6】

【化 5 4】

10



式 21

20

を生成するステップとを含む、方法を提供する。

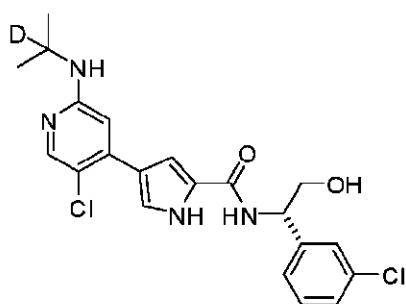
【0 1 3 7】

一部の態様によれば、本開示は、重水素化ウリキセルチニブアナログを合成する方法であって、式 2 1 の化合物：

【0 1 3 8】

【化 5 5】

30



式 21

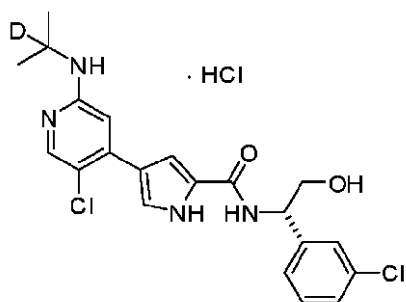
【0 1 3 9】

を HCl と反応させて、式 2 1 A の化合物：

【0 1 4 0】

【化 5 6】

40



式 21A

50

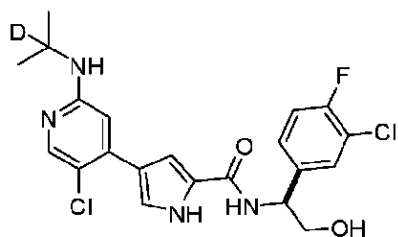
を生成するステップを含む方法を提供する。

【0141】

一部の態様によれば、本開示は、

【0142】

【化57】

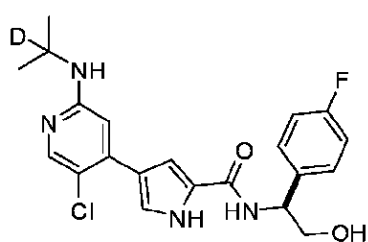


式3A-1

10

【0143】

【化58】

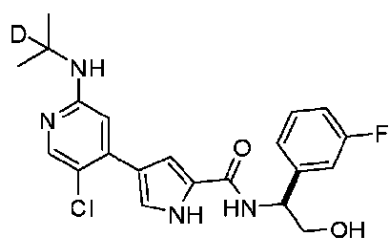


式3A-2

20

【0144】

【化59】

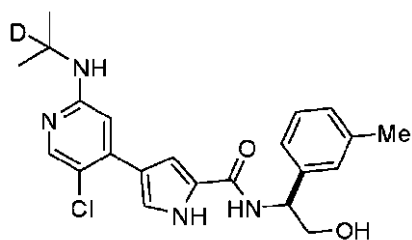


式3A-3

30

【0145】

【化60】



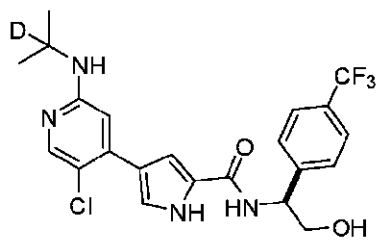
式3A-4

40

【0146】

50

【化 6 1】

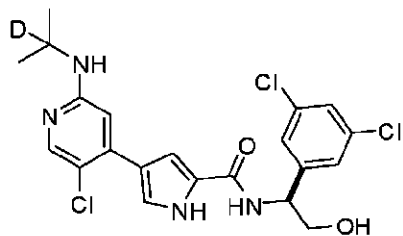


式 3A-5

【 0 1 4 7 】

10

【化 6 2】

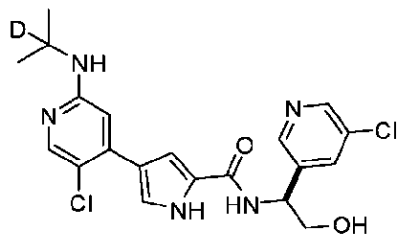


式 3A-6

【 0 1 4 8 】

20

【化 6 3】

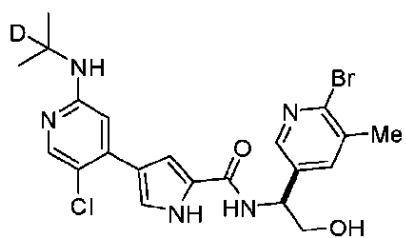


式 3A-7

【 0 1 4 9 】

30

【化 6 4】

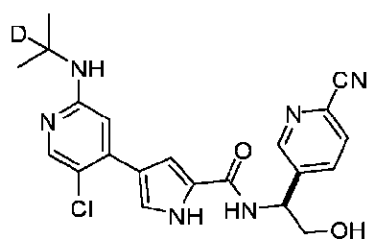


式 3A-8

【 0 1 5 0 】

40

【化 6 5】

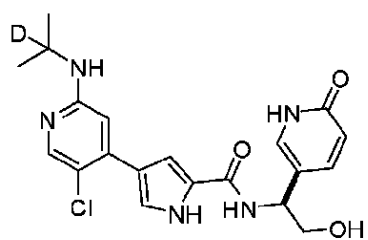


式 3A-9

【 0 1 5 1 】

50

【化 6 6】

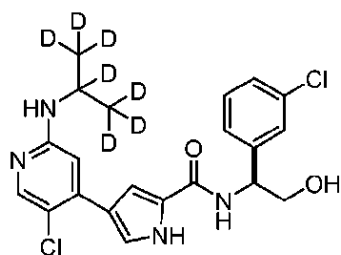


式 3A-10

【 0 1 5 2】

10

【化 6 7】

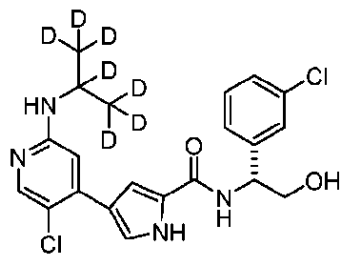


式 3C-1

【 0 1 5 3】

20

【化 6 8】

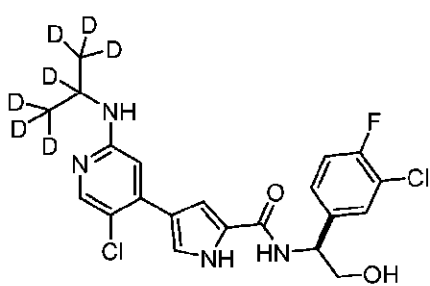


式 3C-2

【 0 1 5 4】

30

【化 6 9】

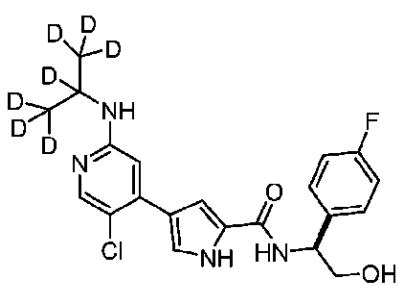


式 3C-3

【 0 1 5 5】

40

【化 7 0】

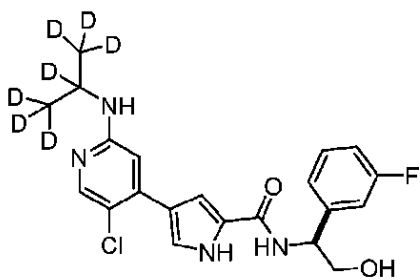


式 3C-4

50

【0156】

【化71】

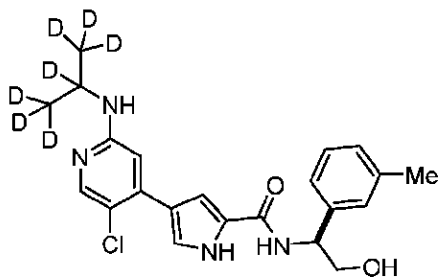


式 3C-5

10

【0157】

【化72】

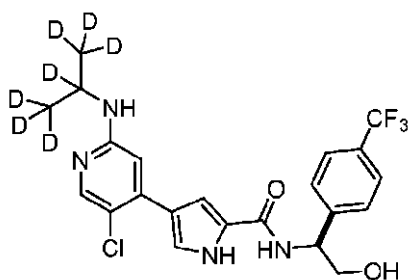


式 3C-6

20

【0158】

【化73】

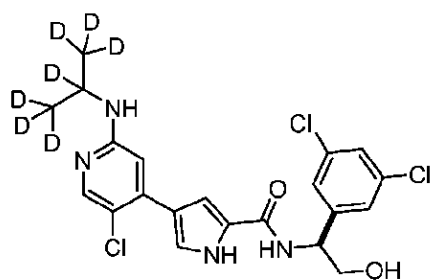


式 3C-7

30

【0159】

【化74】



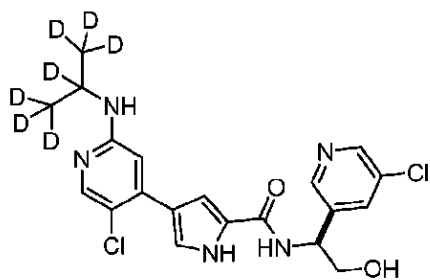
式 3C-8

40

【0160】

50

【化 7 5】

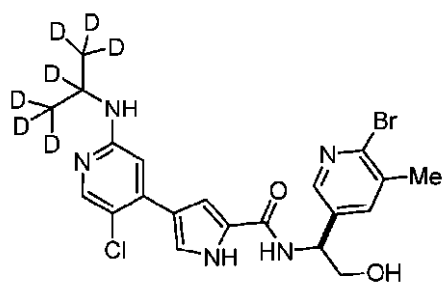


式 3C-9

10

【 0 1 6 1】

【化 7 6】

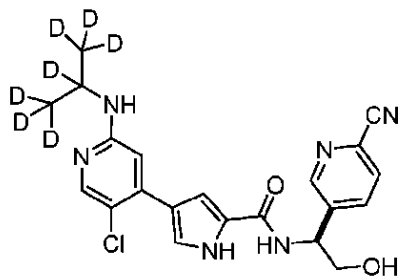


式 3C-10

20

【 0 1 6 2】

【化 7 7】

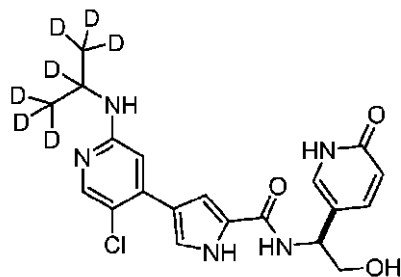


式 3C-11

30

【 0 1 6 3】

【化 7 8】



式 3C-12

40

【 0 1 6 4】

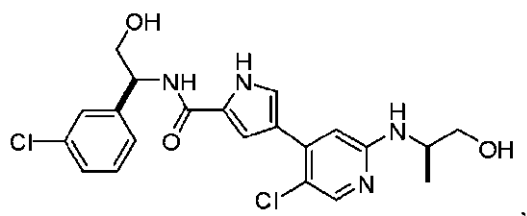
、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグから選択される化合物を提供する。

【 0 1 6 5】

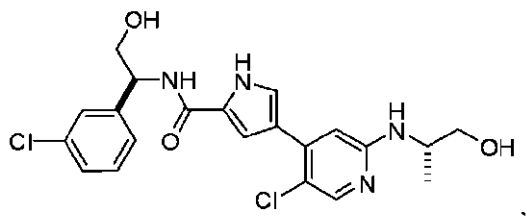
一部の態様によれば、本開示は、

50

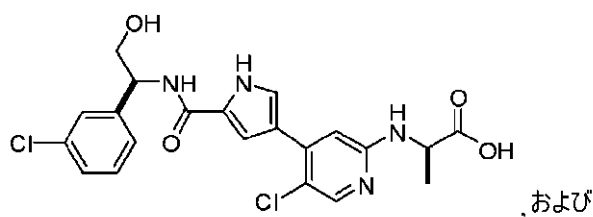
【化 7 9】



10



20



から選択される化合物を提供する。

【0166】

一部の態様では、本開示は、対象における疾患の影響を処置するまたは寛解させるためのキットであって、その使用のための使用説明書と一緒にパッケージされた本明細書に開示される化合物または医薬組成物を含む、キットを提供する。一部の実施形態では、キットにおける化合物または医薬組成物は、対応する非同位体濃縮化合物と比較して、少なくとも1種の多形的に発現されたシトクロム P₄₅₀ アイソフォームによる化合物または医薬組成物の代謝を低下させるのに有効である。

30

【発明を実施するための形態】

【0167】

詳細な説明

一部の態様によれば、本開示は、式 I のウリキセルチニブの重水素化アナログ、その溶媒和物、プロドラッグ、および薬学的に許容される塩、ならびにそれらの調製および使用のための方法、ならびにその医薬組成物を提供する。

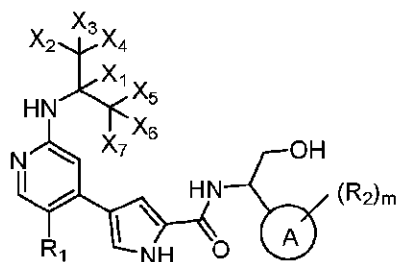
40

【0168】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるウリキセルチニブの重水素化アナログは、式 1 :

50

【化 8 0】



1

10

に見出される一般構造によって表される化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグを含む）〔式中、各 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、独立に、水素および重水素または $C_{1\sim4}$ 脂肪族からなる群から選択され、環 A、 R_1 、 R_2 、および m のそれぞれは、本明細書で定義される通りである〕である。一部の実施形態では、

【0169】

R_1 は、水素、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フルオロ、またはクロロであり、

【0170】

環 A は、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立に選択される 1～5 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和もしくは部分的に不飽和の複素環式環から選択される、必要に応じて置換されている基であり、

20

【0171】

R_2 は、独立に、 $-R$ 、ハロゲン、 $-Haloalkyl$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2R$ 、 $-SOR$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)N(R)_2$ 、 $-NRSO_2R$ 、または $N(R)_2$ であり、

【0172】

m は、0、1、または 2 である。

【0173】

一部の実施形態によれば、化合物には、上記に一般に記載される化合物が含まれ、化合物は、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに示される。

30

定義

【0174】

別段指定されない限り、以下の定義が適用される。本明細書で使用される場合、化学元素は、元素周期表 CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. に従って特定される。加えて、有機化学の一般原則は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 および "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、それらの内容全体は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0175】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、活性薬物を放出するために体内で変換される必要があり、親薬物分子よりも改善された物理的特性および／または送達特性を有する、親薬物分子の誘導体を指す。プロドラッグは、親薬物分子と関連する薬学的および／または薬物動態学的に基づく特性を増強するように設計される。プロドラッグの利点は、親薬物と比較して、その物理的特性、例えば、生理的 pH における非経口投与のために水溶性が増強されていることにあり、または消化管からの吸収を増強し、または長期間保存のために薬物の安定性を増強し得る。カルボキシルまたはヒドロキシル官能基を含有する薬物のためのプロドラッグの種類としてエステルを使用することは、例え

50

ば、Academic Pressによって刊行されている"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction" Richard Silverman(1992)に記載されている通り、当技術分野で公知である。

【0176】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」は、溶質（例えば、式1の化合物、またはその塩もしくはプロドラッグ）および溶媒によって形成された可変の化学量論の複合体を指す。本発明の目的のためのそのような溶媒は、溶質の生物学的活性を妨げることはない。好適な溶媒の例として、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。一般に、使用される溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒の例として、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。一般に、使用される溶媒は、水である。

10

【0177】

本明細書に記載される通り、本明細書に開示される化合物は、例えば、上記に一般に示されている、または本明細書に開示される特定のクラス、サブクラス、および種によって例示される通りの1つまたは複数の置換基で、必要に応じて置換されていてもよい。「必要に応じて置換されている」という句は、「置換または非置換」という句と交換可能に使用されることを理解されよう。一般に、「置換されている」という用語は、「必要に応じて」という用語が先行していようといまいと、特定の置換基のラジカルによる、所与の構造における水素ラジカルの置換を指す。別段指定されない限り、必要に応じて置換されている基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有することができ、所与のいずれかの構造における1つより多くの位置が、特定の基から選択される1つより多くの置換基で置換され得る場合、その置換基は、位置ごとに同じでも異なってもよい。

20

【0178】

本開示によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に可能な化合物の形成をもたらす組合せである。「安定な」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される目的の1つまたは複数のために、それらの生成、検出、ならびに好ましくはそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供された場合でも、実質的に変わらない化合物を指す。一部の実施形態では、安定な化合物または化学的に可能な化合物は、湿気または化学反応性が高い他の条件がない状態で、40℃またはそれ未満の温度で少なくとも1週間維持された場合でも、実質的に変わらない化合物である。

30

【0179】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書で使用される場合、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐）または分岐の置換または非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない（本明細書では「炭素環」、「脂環式」、または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、単環式炭化水素であって、分子の残りとの単一の結合点を有するものを意味する。ある特定の実施形態では、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、「脂環式」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りとの単一結合点を有する単環式C₃～C₆炭化水素を指す。好適な脂肪族基には、直鎖または分岐の置換または非置換の、アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0180】

「不飽和」という用語は、本明細書で使用される場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0181】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、場合

50

によってアルキル、アルケニルまたはアルコキシの、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されているものを意味する。「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

【0182】

単独で使用されるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」のようなより大きい部分の一部としての「アリール」という用語は、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の各環が3～7個の環員を含有している、合計5～14個の環員を有する単環式、二環式および三環式環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用され得る。

【0183】

別段記述されない限り、本明細書で図示される構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性、ジアステレオマー、および幾何（または配座））形態、例えば、各不斉中心に関するRおよびS構造、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または配座）異性体混合物が、本開示の範囲内にある。別段記述されない限り、化合物のすべての互変異性体が、本開示の範囲内にある。加えて、別段記述されない限り、本明細書で図示される構造は、1つまたは複数の同位体的に濃縮された原子が存在することだけが異なっている化合物を含むことも意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換えを除いては、本発明の構造を有する化合物は、本開示の範囲内にある。

【0184】

合成された化合物においては、合成に使用された化学的材料の起源に応じて、天然の同位体存在量の変動がいくらか生じることを認識されよう。したがって、本明細書に開示される化合物の調製は、本来的に、少量の重水素化アイソトポログを含有する。「アイソトポログ」という用語は、本明細書に開示される特定の化合物とはその同位体組成だけが異なっている種を指す。天然に豊富な安定な水素および炭素同位体の濃度は、この変動にもかかわらず、本開示の化合物の安定な同位体置換度と比較して小さく、取るに足らない。例えば、Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15、Gannes, L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725を参照されたい。

【0185】

本明細書に開示される化合物では、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子のいずれかの安定な同位体を表すことを意味する。別段記述されない限り、ある位置が「H」または「水素」として特に指定されている場合、その位置は、その天然存在量の同位体組成で水素を有していると理解される。また、別段記述されない限り、ある位置が特に「D」または「重水素」と指定されている場合、その位置は、重水素の天然存在量（これは0.015%（すなわち、少なくとも1%の重水素組込み率）である）よりも少なくとも66倍高い存在量で重水素を有していると理解される。

【0186】

「同位体濃縮係数」という用語は、本明細書で使用される場合、特定されている同位体の、同位体存在量と天然存在量との間の比を意味する。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、指定の重水素原子ごとに、少なくとも66（指定の重水素原子ごとに1%の組込み率）、少なくとも1666（25%の重水素組込み率）、少なくとも3333（50%の重水素組込み率）、少なくとも4000（60%の重水素組込み率）、少なくとも4500（67.5%の重水素組込み率）、少なくとも5000（75%の重水素）、少なくとも5500（82.5%の重水素組込み率）、少なくとも6000（90%の重水素組込み率）、少なくとも6333.3（95%の重水素組込み率）、少なくとも6466.7（97%の重水素組込み率）、少なくとも6533（98%の重水素組込み率）、少なくとも6600（99%の重水素組込み率）、または少なくとも6633.

3 (99.5%の重水素組込み率)の同位体濃縮係数を有する。

【0187】

「化合物」という用語は、本明細書に開示される化合物に言及する場合、分子の構成原子の中に同位体変動が存在し得ることを除いて、同一の化学構造を有する分子の集まりを指す。したがって、指定された重水素原子を含有する特定の化学構造によって表される化合物は、その構造において指定された重水素位置のうちの1つまたは複数に水素原子を有する、より少量のアイソトポログも含有することが、当業者には明らかになる。本明細書に開示される化合物におけるそのようなアイソトポログの相対量は、化合物を作製するために使用された重水素化試薬の同位体純度および化合物を調製するために使用された多様な合成ステップにおける重水素の組込み効率を含むいくつかの要因に応じて決まる。しかし上述の通り、そのようなアイソトポログの相対量は、合計で化合物の49.9%未満になる。他の実施形態では、そのようなアイソトポログの相対量は、合計で化合物の47.5%未満、40%未満、32.5%未満、25%未満、17.5%未満、10%未満、5%未満、3%未満、1%未満、または0.5/0未満になる。

10

20

30

40

50

【0188】

本明細書に開示される化合物(式1の化合物を含む)は、例えば、重水素置換または別法の結果として、不斉炭素原子を含有し得る。したがって、本明細書に開示される化合物は、個々の鏡像異性体または鏡像異性体の混合物のいずれかとして存在することができる。したがって、本明細書に開示される化合物は、ラセミ混合物もしくはスケールミック(scalemic)混合物として、または別の可能な立体異性体を実質的に含まない個々のそれぞれの立体異性体として存在し得る。「他の立体異性体を実質的に含まない」または「実質的に純粋な鏡像異性体」という用語は、本明細書で使用される場合、25%未満の他の立体異性体、10%未満の他の立体異性体、5%未満の他の立体異性体、および2%未満の他の立体異性体、または「X」%未満の他の立体異性体(Xは、両端を含み0~100の間の数である)が存在することを意味する。所与の化合物の個々の鏡像異性体を得るまたは合成する方法は、当技術分野で公知であり、最終化合物、または出発物質もしくは中間体に対して実施可能なように適用され得る。

【0189】

「ラセミ体」または「ラセミ混合物」という用語は、等しい割合の鏡像異性体の混合物を指す。「キラル中心」という用語は、4つの異なる基が結合している炭素原子を指す。「鏡像異性的な濃縮」という用語は、本明細書で使用される場合、一方の鏡像異性体の量が、他方の鏡像異性体と比較して増大していることを指す。

【0190】

キラル中心を有する本発明の化合物は、光学活性な形態およびラセミ体形態で存在し得、単離され得ると理解される。一部の化合物は、多型を示し得る。本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する、本発明の化合物のいずれかのラセミ、光学活性、ジアステレオマー、多型もしくは立体異性の形態、またはそれらの混合物を包含することが理解されるべきであり、光学活性形態をどのように調製するかは、当技術分野で周知である(例えば、再結晶技術によるラセミ体形態の分割によって、光学活性な出発材料からの合成によって、キラル合成によって、またはキラル固定相を使用するクロマトグラフィー分離によって)。

【0191】

濃縮されたまたは純粋な鏡像異性体を得るための方法には、少なくとも以下が含まれる。

【0192】

i) 結晶の物理的分離 — 個々の鏡像異性体の巨視的結晶を手動で分離する技術。この技術は、別個の鏡像異性体の結晶が存在し、すなわち、材料が集合体であり、結晶が視覚的に区別可能である場合に使用することができる、

【0193】

ii) 同時結晶化 — 個々の鏡像異性体を、ラセミ体の溶液から別個に結晶化する技

術であり、後者が固体状態で集合体である場合にのみ可能である、

【0194】

i i i) 酵素的分割 — 酵素との鏡像異性体の反応速度が異なることによって、ラセミ体が部分的または完全に分離される技術、

【0195】

i v) 酵素的な不斉合成 — 合成の少なくとも1つのステップで酵素反応を使用して、所望の鏡像異性体の鏡像異性体的に純粋なまたは濃縮された合成前駆体を得る合成技術、

【0196】

v) 化学的な不斉合成 — 生成物において不斉性（すなわち、キラリティー）を生じる条件下で、アキラル前駆体から所望の鏡像異性体を合成する合成技術であり、これは、本明細書でより詳細に開示されるキラル触媒またはキラル補助剤を使用して達成され得る、

【0197】

v i) ジアステレオマー分離 — 個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する鏡像異性体的に純粋な試薬（キラル補助剤）と、ラセミ化合物を反応させる技術。次に、結果として生じたジアステレオマーは、ここでより明確になったそれらの構造的差異により、クロマトグラフィーまたは結晶化によって分離され、後にキラル補助剤を除去すると、所望の鏡像異性体を得られる、

【0198】

v i i) 一次および二次不斉転換 — ラセミ体からのジアステレオマーが平衡化して、所望の鏡像異性体からのジアステレオマーが溶液中で優勢になるか、または所望の鏡像異性体からのジアステレオマーの優先的結晶化が平衡を乱し、その結果、最終的に原則としてすべての材料が、所望の鏡像異性体からの結晶性ジアステレオマーに変換される技術。次に、所望の鏡像異性体が、ジアステレオマーから放出される、

【0199】

v i i i) 動態学的分割 — この技術は、動態条件下で鏡像異性体とキラルな非ラセミ試薬または触媒との反応速度が不均等になることによって、ラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）が達成されることを指す、

【0200】

i x) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成 — 所望の鏡像異性体が非キラル出発材料から得られ、立体化学的完全性が、合成の過程にわたって損なわれないまたは最小限にしか損なわれない合成技術、

【0201】

x) キラル液体クロマトグラフィー — ラセミ体の鏡像異性体が、固定相とのそれらの相互作用が異なることによって、液体移動相中で分離される技術。固定相は、キラル材料から作製することができ、または移動相は、異なる相互作用を誘発するためにさらなるキラル材料を含有することができる、

【0202】

x i) キラルガスクロマトグラフィー — ラセミ体が揮発させられ、固定された非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムと鏡像異性体との、気体移動相における相互作用が異なることによって、鏡像異性体が分離される技術、

【0203】

x i i) キラル溶媒を用いる抽出 — 一方の鏡像異性体を、特定のキラル溶媒中に優先的に溶解させることによって、鏡像異性体を分離する技術、

【0204】

x i i i) キラル膜を通過する輸送 — ラセミ体を薄膜バリアと接触させる技術。バリアは、典型的に、一方がラセミ体を含有している2種の混和性流体を分離し、濃度差または圧力差等の推進力が、膜バリアを通過する優先的な輸送を引き起こす。分離は、ラセミ体の一方の鏡像異性体だけを通過させる、膜の非ラセミキラル性質の結果として生じる。

【0205】

10

20

30

40

50

立体異性体は、塩基もしくはそれらの塩の分別結晶化、またはクロマトグラフィー技術、例えば、LCもしくはフラッシュクロマトグラフィーを含む、当業者に公知の通常の技術によっても分離され得る。(+)鏡像異性体は、当技術分野で周知の技術および手順、例えばJ. Jacques, et al., *antimomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc., 1981によって記載されているものを使用して(−)鏡像異性体から分離することができる。例えば、好適な有機溶媒、例えばエタノール／アセトニトリルおよびChiralpak ADパッキング、20ミクロンを用いるキラルクロマトグラフィーを、鏡像異性体の分離を行うために利用することもできる。

【0206】

「D」および「d」は、共に重水素を指す。

10

【0207】

「重水素で必要に応じて置換されている」という用語は、言及される部分における1つまたは複数の水素原子が、対応する数の重水素原子で置き換えられていてもよいことを意味する。

【0208】

本開示は、上記の式1の化合物のプロドラッグを提供する。一般に、そのようなプロドラッグは、必要とされる式1の化合物に*in vivo*で容易に変換可能な、式1の化合物の機能的誘導体である。好適なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための従来の手順は、例えば、*Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。そのようなプロドラッグには、アルコールと酸に由来するエステルプロドラッグ、およびアルコールのリン酸プロドラッグが含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグは、改善された化学的安定性、改善された患者の受容性およびコンプライアンス、改善されたバイオアベイラビリティ、延長された作用持続期間、改善された臓器選択性、改善された製剤化（水溶性（*hydrosolubility*）の増大を含む）、ならびに／または低減した副作用（毒性を含む）という目標を達成するために製剤化することができる。

20

【0209】

「鏡像異性的に純粋な」または「純粋な鏡像異性体」という用語は、化合物が、75重量%超、80重量%超、85重量%超、90重量%超、91重量%超、92重量%超、93重量%超、94重量%超、95重量%超、96重量%超、97重量%超、98重量%超、98.5重量%超、99重量%超、99.2重量%超、99.5重量%超、99.6重量%超、99.7重量%超、99.8重量%超または99.9重量%超の鏡像異性体を含むことを示す。ある特定の実施形態では、重量は、本明細書に開示される重水素化合物の全重量に基づく。

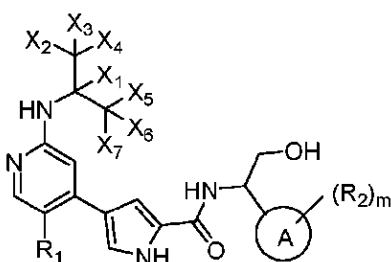
30

治療用化合物

【0210】

一部の実施形態では、本開示は、式1：

【化81】



1

40

に従う重水素化ピリジニルピロールカルボキサミドアナログ

【0211】

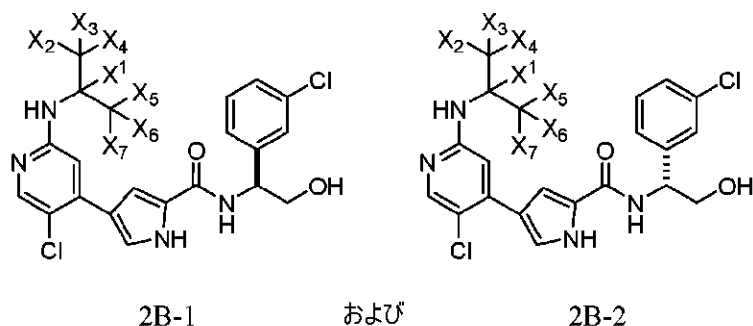
50

〔式中、環 A、置換基の数および種類、ならびに環上の置換パターンは変更される〕
を提供する。

【0212】

一態様では、本開示は、式 2B-1 および 2B-2 の化合物：

【化 8 2】



10

【0213】

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグ〔式中、

【0214】

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 のそれぞれは、独立に、水素および重水素から選択される〕

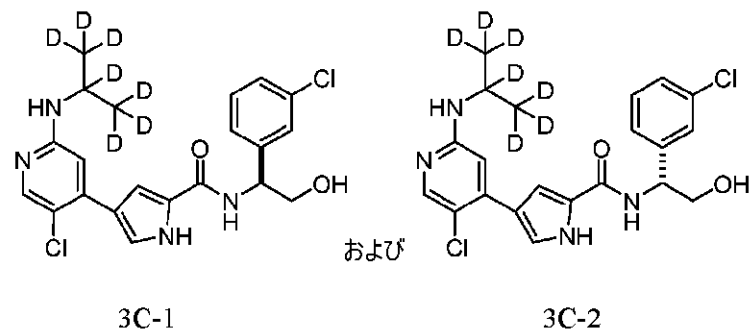
20

を提供する。

【0215】

一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は、ウリキセルチニブの重水素化アナログが、式 3C-1 および 3C-2 の構造：

【化 8 3】



30

【0216】

を有する化合物、ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグとなるように、重水素である。

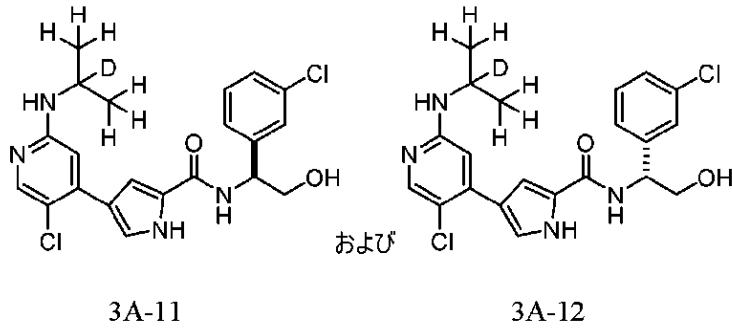
【0217】

一部の実施形態では、式 2B-1 および 2B-2 の化合物は、ウリキセルチニブの重水素化アナログが、式 3A-11 および 3A-12 の構造：

40

50

【化 8 4】



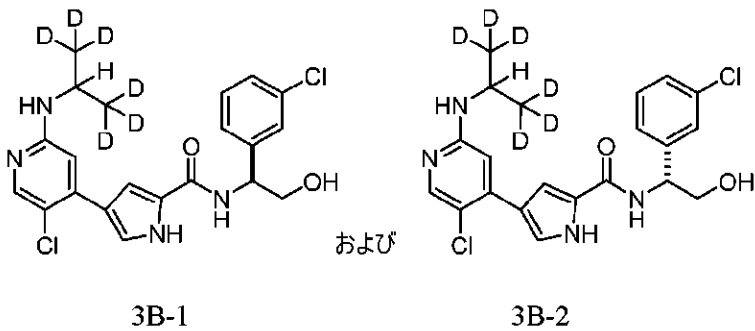
10

を有する化合物となるように、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 を水素として有する。

【0218】

一部の実施形態では、式2B-1および2B-2の化合物は、ウリキセルチニブの重水素化アナログが、式3B-1および3B-2の構造：

【化 8 5】



20

を有する化合物となるように、 X_1 を水素として有し、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、および X_7 は重水素である。

【0219】

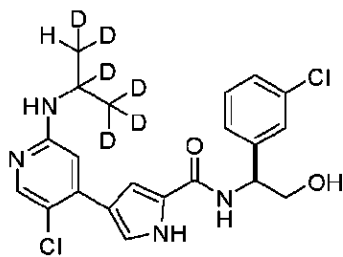
さらに他の実施形態では、以下の構造のうちの1つを有する式2B-1および2B-2に従う化合物が提供される。

30

40

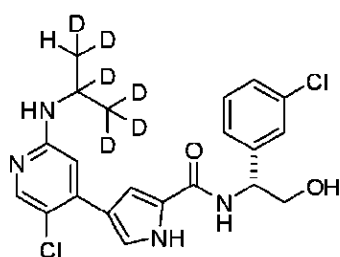
50

【化 8 6】



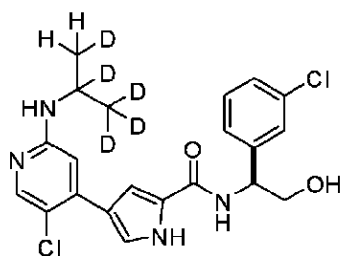
式 4A-1

10



式 4A-2

20



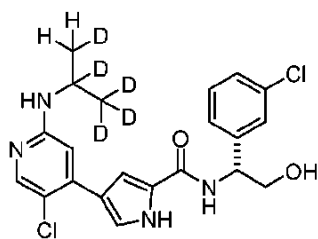
式 4B-1

30

40

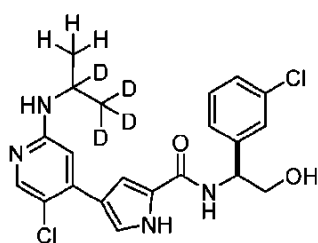
50

【化 8 7】



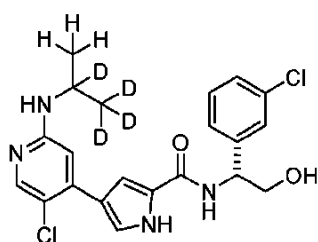
式 4B-2

10



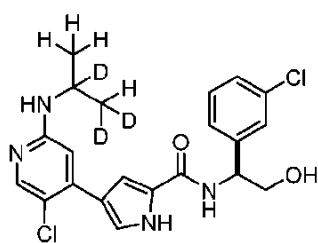
式 4C-1

20



式 4C-2

30

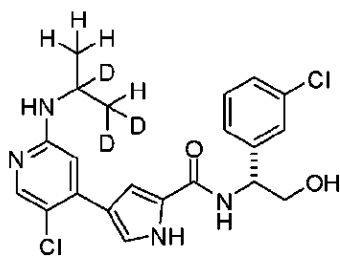


式 4D-1

40

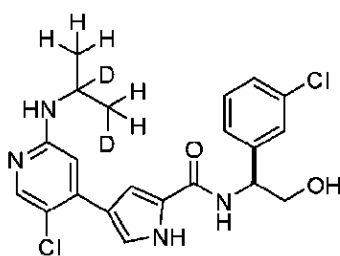
50

【化 8 8】



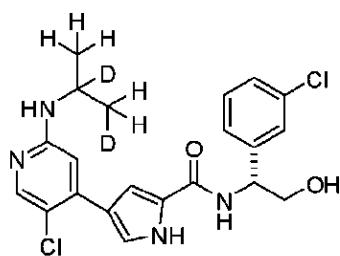
式 4D-2

10



式 4E-1

20



式 4E-2

30

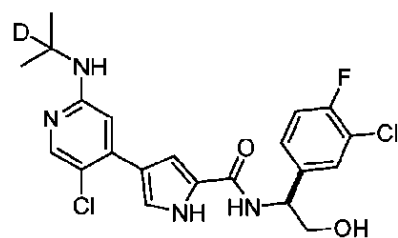
【 0 2 2 0】

式 1 の化合物のさらなる非限定的な例示的な実施形態には、以下が含まれる。

40

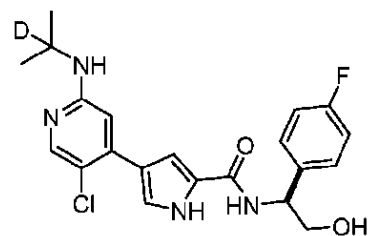
50

【化 8 9】



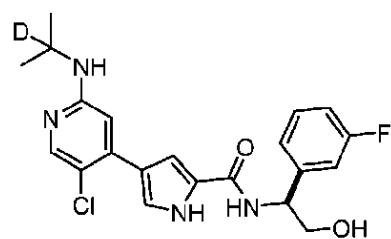
式 3A-1

10



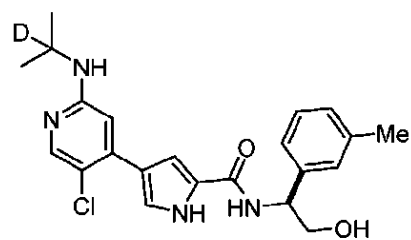
式 3A-2

20



式 3A-3

30

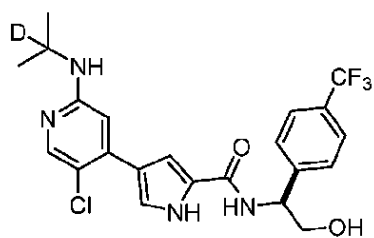


式 3A-4

40

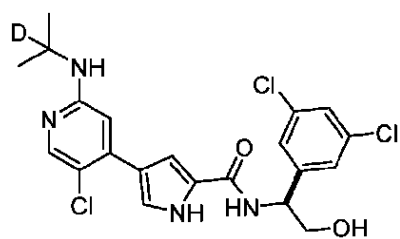
50

【化 9 0】



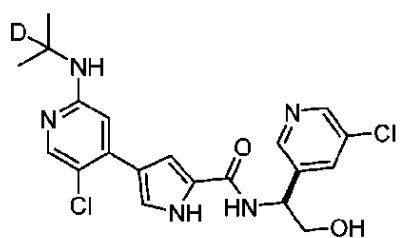
式 3A-5

10



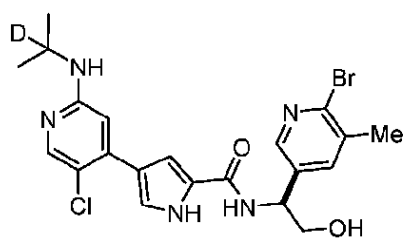
式 3A-6

20



式 3A-7

30

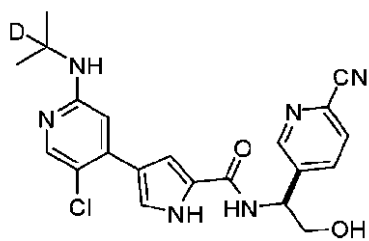


式 3A-8

40

50

【化 9 1】

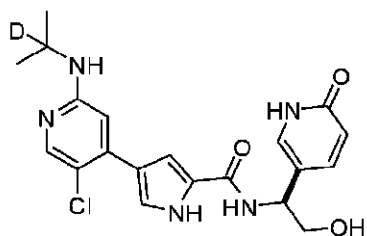


式 3A-9

10

【 0 2 2 1】

【化 9 2】

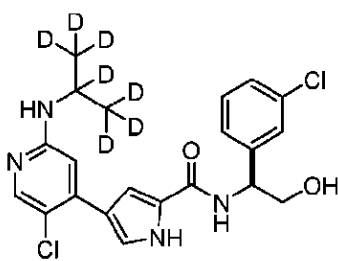


式 3A-10

20

【 0 2 2 2】

【化 9 3】

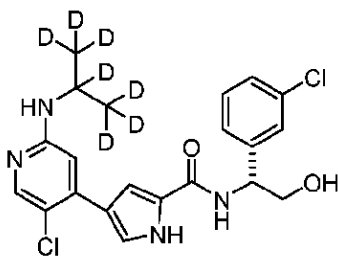


式 3C-1

30

【 0 2 2 3】

【化 9 4】



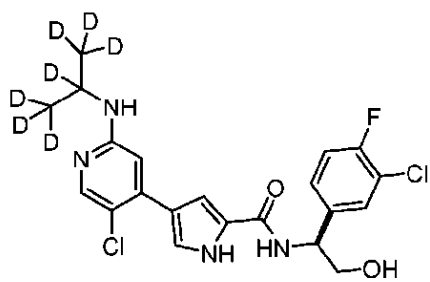
式 3C-2

40

【 0 2 2 4】

50

【化 9 5】

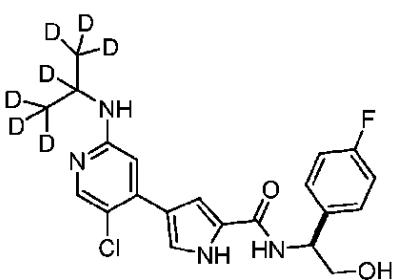


式 3C-3

10

【 0 2 2 5】

【化 9 6】

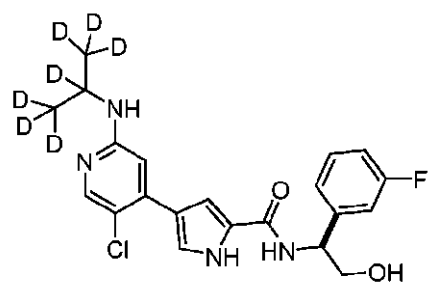


式 3C-4

20

【 0 2 2 6】

【化 9 7】

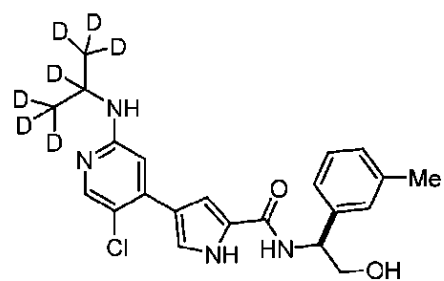


式 3C-5

30

【 0 2 2 7】

【化 9 8】



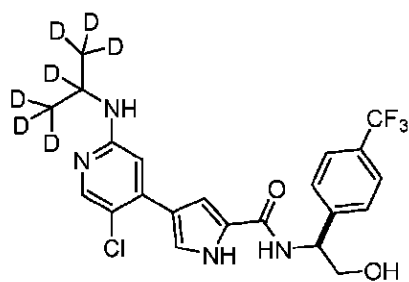
式 3C-6

40

【 0 2 2 8】

50

【化 9 9】

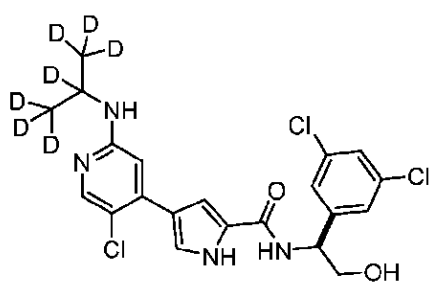


式 3C-7

10

【 0 2 2 9】

【化 1 0 0】

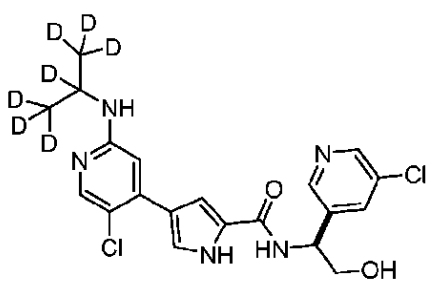


式 3C-8

20

【 0 2 3 0】

【化 1 0 1】

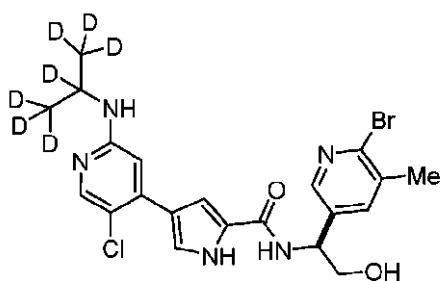


式 3C-9

30

【 0 2 3 1】

【化 1 0 2】



式 3C-10

40

【 0 2 3 2】

50

CC(O)[C@H](NC(=O)c1c[nH]c2cc(ccc12)c3cc(Cl)nc(NC(C)(C)C)c3)c4ccncc4C#N

式 3C-11

10

CC1(C(C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)N[C@@H](CO)C3=CC=C(C=C3)C(=O)N4C=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)N=C6C=CC(=C6)C(=O)N7C(C(C7)C8=CC=C(C=C8)C(=O)N[C@@H](CO)C9=CC=C(C=C9)C(=O)N[C@@H](CO)C10=CC=C(C=C10)C(=O)N[C@@H](CO)C11=CC=C(C=C11)C(=O)N[C@@H](CO)C12=CC=C(C=C12)C(=O)N[C@@H](CO)C13=CC=C(C=C13)C(=O)N[C@@H](CO)C14=CC=C(C=C14)C(=O)N[C@@H](CO)C15=CC=C(C=C15)C(=O)N[C@@H](CO)C16=CC=C(C=C16)C(=O)N[C@@H](CO)C17=CC=C(C=C17)C(=O)N[C@@H](CO)C18=CC=C(C=C18)C(=O)N[C@@H](CO)C19=CC=C(C=C19)C(=O)N[C@@H](CO)C20=CC=C(C=C20)C(=O)N[C@@H](CO)C21=CC=C(C=C21)C(=O)N[C@@H](CO)C22=CC=C(C=C22)C(=O)N[C@@H](CO)C23=CC=C(C=C23)C(=O)N[C@@H](CO)C24=CC=C(C=C24)C(=O)N[C@@H](CO)C25=CC=C(C=C25)C(=O)N[C@@H](CO)C26=CC=C(C=C26)C(=O)N[C@@H](CO)C27=CC=C(C=C27)C(=O)N[C@@H](CO)C28=CC=C(C=C28)C(=O)N[C@@H](CO)C29=CC=C(C=C29)C(=O)N[C@@H](CO)C30=CC=C(C=C30)C(=O)N[C@@H](CO)C31=CC=C(C=C31)C(=O)N[C@@H](CO)C32=CC=C(C=C32)C(=O)N[C@@H](CO)C33=CC=C(C=C33)C(=O)N[C@@H](CO)C34=CC=C(C=C34)C(=O)N[C@@H](CO)C35=CC=C(C=C35)C(=O)N[C@@H](CO)C36=CC=C(C=C36)C(=O)N[C@@H](CO)C37=CC=C(C=C37)C(=O)N[C@@H](CO)C38=CC=C(C=C38)C(=O)N[C@@H](CO)C39=CC=C(C=C39)C(=O)N[C@@H](CO)C40=CC=C(C=C40)C(=O)N[C@@H](CO)C41=CC=C(C=C41)C(=O)N[C@@H](CO)C42=CC=C(C=C42)C(=O)N[C@@H](CO)C43=CC=C(C=C43)C(=O)N[C@@H](CO)C44=CC=C(C=C44)C(=O)N[C@@H](CO)C45=CC=C(C=C45)C(=O)N[C@@H](CO)C46=CC=C(C=C46)C(=O)N[C@@H](CO)C47=CC=C(C=C47)C(=O)N[C@@H](CO)C48=CC=C(C=C48)C(=O)N[C@@H](CO)C49=CC=C(C=C49)C(=O)N[C@@H](CO)C50=CC=C(C=C50)C(=O)N[C@@H](CO)C51=CC=C(C=C51)C(=O)N[C@@H](CO)C52=CC=C(C=C52)C(=O)N[C@@H](CO)C53=CC=C(C=C53)C(=O)N[C@@H](CO)C54=CC=C(C=C54)C(=O)N[C@@H](CO)C55=CC=C(C=C55)C(=O)N[C@@H](CO)C56=CC=C(C=C56)C(=O)N[C@@H](CO)C57=CC=C(C=C57)C(=O)N[C@@H](CO)C58=CC=C(C=C58)C(=O)N[C@@H](CO)C59=CC=C(C=C59)C(=O)N[C@@H](CO)C60=CC=C(C=C60)C(=O)N[C@@H](CO)C61=CC=C(C=C61)C(=O)N[C@@H](CO)C62=CC=C(C=C62)C(=O)N[C@@H](CO)C63=CC=C(C=C63)C(=O)N[C@@H](CO)C64=CC=C(C=C64)C(=O)N[C@@H](CO)C65=CC=C(C=C65)C(=O)N[C@@H](CO)C66=CC=C(C=C66)C(=O)N[C@@H](CO)C67=CC=C(C=C67)C(=O)N[C@@H](CO)C68=CC=C(C=C68)C(=O)N[C@@H](CO)C69=CC=C(C=C69)C(=O)N[C@@H](CO)C70=CC=C(C=C70)C(=O)N[C@@H](CO)C71=CC=C(C=C71)C(=O)N[C@@H](CO)C72=CC=C(C=C72)C(=O)N[C@@H](CO)C73=CC=C(C=C73)C(=O)N[C@@H](CO)C74=CC=C(C=C74)C(=O)N[C@@H](CO)C75=CC=C(C=C75)C(=O)N[C@@H](CO)C76=CC=C(C=C76)C(=O)N[C@@H](CO)C77=CC=C(C=C77)C(=O)N[C@@H](CO)C78=CC=C(C=C78)C(=O)N[C@@H](CO)C79=CC=C(C=C79)C(=O)N[C@@H](CO)C80=CC=C(C=C80)C(=O)N[C@@H](CO)C81=CC=C(C=C81)C(=O)N[C@@H](CO)C82=CC=C(C=C82)C(=O)N[C@@H](CO)C83=CC=C(C=C83)C(=O)N[C@@H](CO)C84=CC=C(C=C84)C(=O)N[C@@H](CO)C85=CC=C(C=C85)C(=O)N[C@@H](CO)C86=CC=C(C=C86)C(=O)N[C@@H](CO)C87=CC=C(C=C87)C(=O)N[C@@H](CO)C88=CC=C(C=C88)C(=O)N[C@@H](CO)C89=CC=C(C=C89)C(=O)N[C@@H](CO)C90=CC=C(C=C90)C(=O)N[C@@H](CO)C91=CC=C(C=C91)C(=O)N[C@@H](CO)C92=CC=C(C=C92)C(=O)N[C@@H](CO)C93=CC=C(C=C93)C(=O)N[C@@H](CO)C94=CC=C(C=C94)C(=O)N[C@@H](CO)C95=CC=C(C=C95)C(=O)N[C@@H](CO)C96=CC=C(C=C96)C(=O)N[C@@H](CO)C97=CC=C(C=C97)C(=O)N[C@@H](CO)C98=CC=C(C=C98)C(=O)N[C@@H](CO)C99=CC=C(C=C99)C(=O)N[C@@H](CO)C100=CC=C(C=C100)C(=O)N[C@@H](CO)C101=CC=C(C=C101)C(=O)N[C@@H](CO)C102=CC=C(C=C102)C(=O)N[C@@H](CO)C103=CC=C(C=C103)C(=O)N[C@@H](CO)C104=CC=C(C=C104)C(=O)N[C@@H](CO)C105=CC=C(C=C105)C(=O)N[C@@H](CO)C106=CC=C(C=C106)C(=O)N[C@@H](CO)C107=CC=C(C=C107)C(=O)N[C@@H](CO)C108=CC=C(C=C108)C(=O)N[C@@H](CO)C109=CC=C(C=C109)C(=O)N[C@@H](CO)C110=CC=C(C=C110)C(=O)N[C@@H](CO)C111=CC=C(C=C111)C(=O)N[C@@H](CO)C112=CC=C(C=C112)C(=O)N[C@@H](CO)C113=CC=C(C=C113)C(=O)N[C@@H](CO)C114=CC=C(C=C114)C(=O)N[C@@H](CO)C115=CC=C(C=C115)C(=O)N[C@@H](CO)C116=CC=C(C=C116)C(=O)N[C@@H](CO)C117=CC=C(C=C117)C(=O)N[C@@H](CO)C118=CC=C(C=C118)C(=O)N[C@@H](CO)C119=CC=C(C=C119)C(=O)N[C@@H](CO)C120=CC=C(C=C120)C(=O)N[C@@H](CO)C121=CC=C(C=C121)C(=O)N[C@@H](CO)C122=CC=C(C=C122)C(=O)N[C@@H](CO)C123=CC=C(C=C123)C(=O)N[C@@H](CO)C124=CC=C(C=C124)C(=O)N[C@@H](CO)C125=CC=C(C=C125)C(=O)N[C@@H](CO)C126=CC=C(C=C126)C(=O)N[C@@H](CO)C127=CC=C(C=C127)C(=O)N[C@@H](CO)C128=CC=C(C=C128)C(=O)N[C@@H](CO)C129=CC=C(C=C129)C(=O)N[C@@H](CO)C130=CC=C(C=C130)C(=O)N[C@@H](CO)C131=CC=C(C=C131)C(=O)N[C@@H](CO)C132=CC=C(C=C132)C(=O)N[C@@H](CO)C133=CC=C(C=C133)C(=O)N[C@@H](CO)C134=CC=C(C=C134)C(=O)N[C@@H](CO)C135=CC=C(C=C135)C(=O)N[C@@H](CO)C136=CC=C(C=C136)C(=O)N[C@@H](CO)C137=CC=C(C=C137)C(=O)N[C@@H](CO)C138=CC=C(C=C138)C(=O)N[C@@H](CO)C139=CC=C(C=C139)C(=O)N[C@@H](CO)C140=CC=C(C=C140)C(=O)N[C@@H](CO)C141=CC=C(C=C141)C(=O)N[C@@H](CO)C142=CC=C(C=C142)C(=O)N[C@@H](CO)C143=CC=C(C=C143)C(=O)N[C@@H](CO)C144=CC=C(C=C144)C(=O)N[C@@H](CO)C145=CC=C(C=C145)C(=O)N[C@@H](CO)C146=CC=C(C=C146)C(=O)N[C@@H](CO)C147=CC=C(C=C147)C(=O)N[C@@H](CO)C148=CC=C(C=C148)C(=O)N[C@@H](CO)C149=CC=C(C=C149)C(=O)N[C@@H](CO)C150=CC=C(C=C150)C(=O)N[C@@H](CO)C151=CC=C(C=C151)C(=O)N[C@@H](CO)C152=CC=C(C=C152)C(=O)N[C@@H](CO)C153=CC=C(C=C153)C(=O)N[C@@H](CO)C154=CC=C(C=C154)C(=O)N[C@@H](CO)C155=CC=C(C=C155)C(=O)N[C@@H](CO)C156=CC=C(C=C156)C(=O)N[C@@H](CO)C157=CC=C(C=C157)C(=O)N[C@@H](CO)C158=CC=C(C=C158)C(=O)N[C@@H](CO)C159=CC=C(C=C159)C(=O)N[C@@H](CO)C160=CC=C(C=C160)C(=O)N[C@@H](CO)C161=CC=C(C=C161)C(=O)N[C@@H](CO)C162=CC=C(C=C162)C(=O)N[C@@H](CO)C163=CC=C(C=C163)C(=O)N[C@@H](CO)C164=CC=C(C=C164)C(=O)N[C@@H](CO)C165=CC=C(C=C165)C(=O)N[C@@H](CO)C166=CC=C(C=C166)C(=O)N[C@@H](CO)C167=CC=C(C=C167)C(=O)N[C@@H](CO)C168=CC=C(C=C168)C(=O)N[C@@H](CO)C169=CC=C(C=C169)C(=O)N[C@@H](CO)C170=CC=C(C=C170)C(=O)N[C@@H](CO)C171=CC=C(C=C171)C(=O)N[C@@H](CO)C172=CC=C(C=C172)C(=O)N[C@@H](CO)C173=CC=C(C=C173)C(=O)N[C@@H](CO)C174=CC=C(C=C174)C(=O)N[C@@H](CO)C175=CC=C(C=C175)C(=O)N[C@@H](

式 3C-12

20

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、一般に、類似の化合物について業者に公知の合成法によって、以下の一般スキームⅠ～Ⅴおよびそれに続く調製例によって示されている通り調製または単離され得る。

The scheme shows the synthesis of compound 8 from compound 22.
 Compound 22 (2-(trichloroacetyl)pyrrole) reacts with ICl in CH_2Cl_2 to form compound 23 (2-(trichloroacetyl)-3-iodopyrrole).
 Compound 23 reacts with NaOMe in MeOH to form compound 24 (2-(trichloroacetyl)-3-iodo-1H-pyrrole).
 Compound 24 reacts with DMAP and NEt_3 in the presence of a protecting group PG-Cl to form compound 25 (2-(trichloroacetyl)-3-iodo-1-(PG)-1H-pyrrole).
 Finally, compound 25 reacts with a boronic acid ester and $n\text{-BuLi}$ to form compound 8 (2-(trichloroacetyl)-3-(boronate)-1-(PG)-1H-pyrrole).

30

40

上記のスキームIは、本明細書に開示される化合物を調製するための一般法を図示している。式22のピロール化合物は、ヨウ化され、エステル化されて、式23の化合物を形成する。ピロール部分は、 $-NH-$ において好適なアミノ保護基で必要に応じて保護されて、式25の化合物を形成する。アミノ保護基は、当技術分野で周知であり、John Wiley and Sonsによって出版されたGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Ed.5, 2014, Theodora W. Greene and Peter G. M.

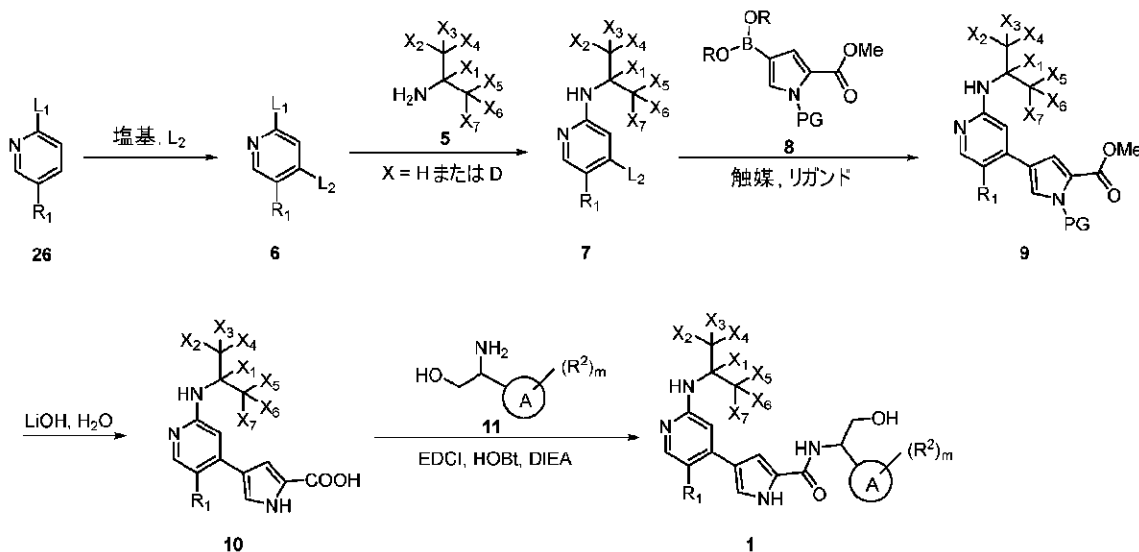
50

Wutsに詳細に記載されており、これはその全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。式25のヨード部分は、適切なボロン酸またはエステルによって置き換えられて、式8をもたらす。

【0237】

スキームII:

【化106】



10

20

【0238】

スキームIIは、本明細書に開示される化合物を調製するための一般的な合成経路を示している。本発明の化合物は多置換ピリジン部分に関するもので、反応順が考慮され、位置化学を方向付けるようにピリジン上の位置を活性化する方法が利用される。第1のステップでは、脱離基 L_2 が、位置選択的方式でピリジン環上に導入される。第2のステップでは、脱離基 L_1 が、所望に応じてアルコール、チオールまたはアミンによって置き換えられ得る。多様な L_1 脱離基がこの反応に受け入れられる。そのような基の例として、ハロゲン、活性化エーテルおよび活性化エステルが挙げられるが、これらに限定されない。この反応に、金属触媒クロスカップリング反応または求核性芳香族置換反応のいずれかによる第2の脱離基 L_2 の置換が続いて、式9の中間体が形成される。多様な L_2 脱離基がこの反応に受け入れられる。そのような基の例として、ハロゲンおよび活性化エーテル、活性化エステル、ボロン酸、ボロン酸エステル、またはホスホニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。次に、ピロール上の保護基は、アミノ保護基を除去するのに好適な方法によって除去される。どのアミノ保護基が使用されるかに応じて、アミノ保護基を除去するのに好適な条件により、同時にけん化するか、または別の方法で、式10の化合物に図示されているカルボキシレート官能基を提供することができる。アミノ保護基を除去するのに好適な条件が、式10のカルボキシレートを提供するのに好適でない場合には、別の化学変換ステップを用いることができる。式1の化合物は、得られたカルボン酸基を所望のアミンとカップリングさせることによって、式10から調製される。種々のアミド結合カップリング条件が、前記反応に有用であり、所望のアミンを用いる処理の前またはそれと同時に、式10の化合物のカルボン酸を活性化するステップを含むことができる。そのような条件には、以下の実施例の節に詳細に記載される条件が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0239】

式5の中間体に従う化合物は、商業的に入手可能であるか、または以下のスキームを介して合成することができる。以下のスキームでは、アセトン出発材料（例えば、D6-アセトン）は、商業的供給社から得ることができ、例えば、D6-およびD7-イソプロピルアミンの調製において使用することができる。生成された式5の中間体は、マレイン酸

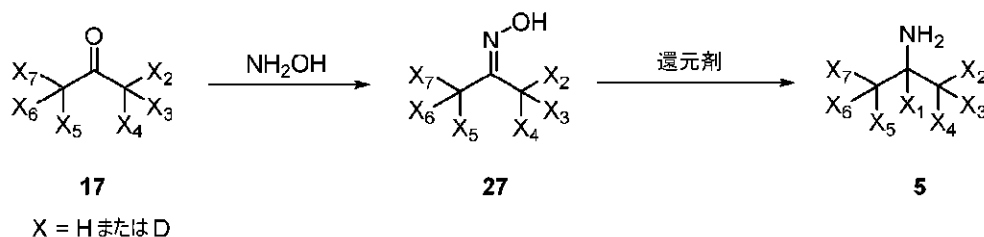
50

塩として単離することができる（以下の実施例の節に詳細に記載される）。

【0240】

スキームIII：

【化107】



10

【0241】

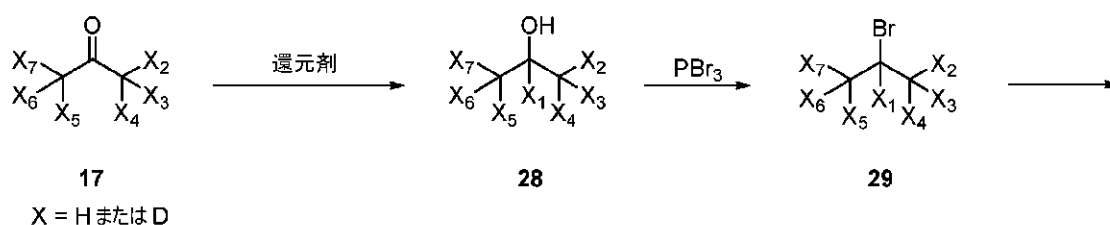
スキームIIIは、式5の中間体を調製するための一般的な合成経路を図示している。第1のステップでは、アセトンをヒドロキシルアミンでオキシム化して式27の中間体を提供するのに好適な条件が使用される。第2のステップでは、オキシムから式5の中間体におけるアミン官能基への還元は、適切な還元剤を使用して達成される。この手法は、D1-イソプロピルアミン（ $X_1 = D$ ）、D6-イソプロピルアミン（ $X_2 \sim 7 = D$ ）、およびD7-イソプロピルアミン（ $X_1 \sim 7 = D$ ）の調製のために使用することができる。

【0242】

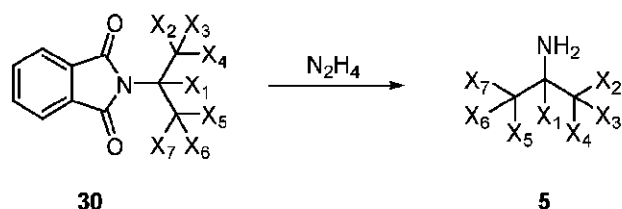
20

スキームIV：

【化108】



30



【0243】

スキームIVは、式5の中間体に従う化合物を調製するための、さらなる一般的な合成経路を図示している。このスキームに従う方法は、D6-イソプロピルアミンの調製についてその全体が参照により組み込まれるJournal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2016, 59: 552-556に公開されているが、とりわけ、D7-イソプロピルアミンの調製に拡張することができる。

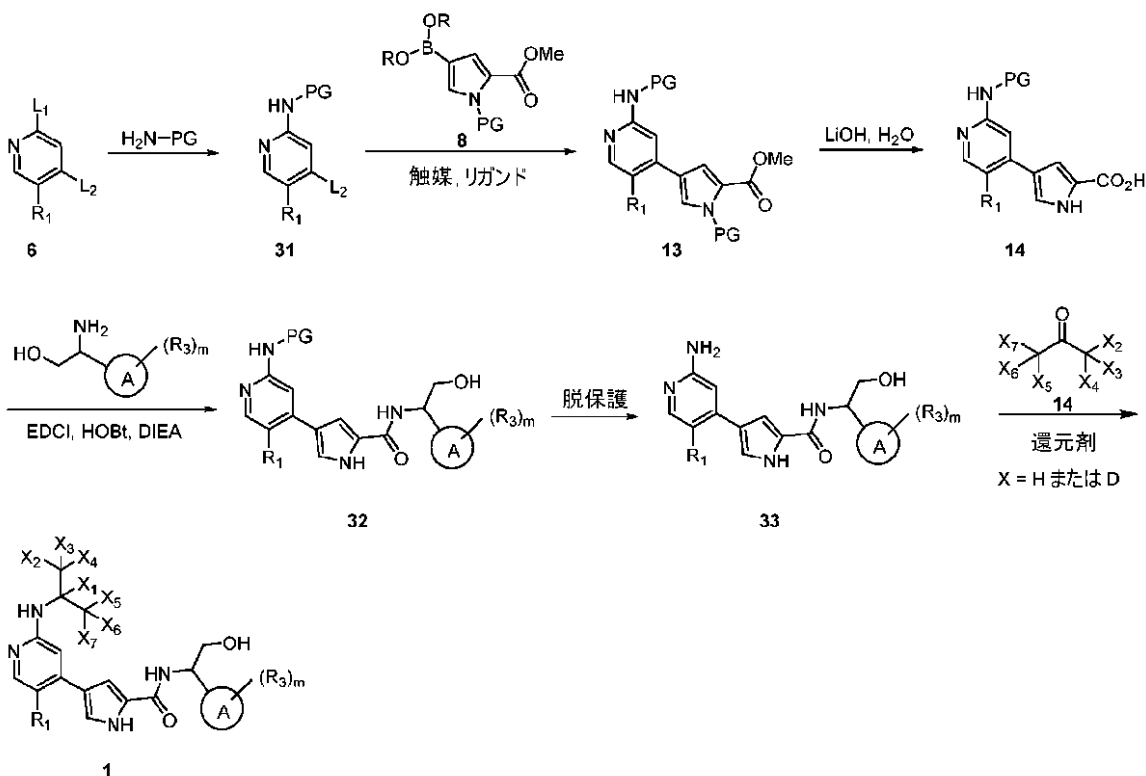
40

【0244】

スキームV：

50

【化 1 0 9】



【0 2 4 5】

上記のスキームVは、本明細書に開示される化合物を調製するための代替経路を図示している。式6の中間体のL₁基は、所望のアミンH₂N-PGで置き換えられて、式31の中間体をもたらす。次に、式31を利用して、スキームIIに記載される条件、以下の合成実施例に記載される条件、および当業者に公知の方法を含むがこれらに限定されない条件に従って、式32の中間体を調製することができる。アミノピリジン部分上の保護基は、使用されるアミノ保護基の脱保護に好適な方法によって除去される。好適な還元剤の存在下でケトンを用いる式33の中間体の還元的アミノ化を利用して、本明細書に開示される化合物を調製することができる。

【0 2 4 6】

さらなる好適なアミノ保護基は、当技術分野で周知であり、John Wiley and Sonsによって出版されたProtecting Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 1991に詳細に記載されているアミノ保護基が含まれる。一部の実施形態では、PG基は、アルキルまたはアリールスルホニル部分である。そのような基の例として、メシル、トシル、ノシル、プロシル、および2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル(「Mts」)が挙げられる。そのような他の基には、Bn、PMB、Ms、Ts、SiR₃、MOM、BOM、Tr、Ac、CO₂R、C₆H₂OCH₂CH₂Si(CH₃)₃が含まれる。

【0 2 4 7】

好適な脱離基は、取り込まれる所望の化学的部分によって容易に置き換えられる化学基である。したがって、特定の好適な脱離基の選択は、取り込まれる化学的部分によって容易に置き換えられるその能力を前提とする。好適な脱離基は当技術分野で周知であり、例えば、"Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y.を参照されたい。そのような脱離基には、ハロゲン、アルコキシ、スルホニルオキシ、必要に応じて置換されているアルキルスルホニル、必要に応じて置換されているアルケニルスルホニル、必要に応じて置換されているアリールスルホニル、およびジアゾニウム部分が含まれるが、これらに限定されない。好

適な脱離基の例として、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、メタンスルホニル（メシル）、トシル、トリフレート、ニトロフェニルスルホニル（ノシル）、およびブロモフェニルスルホニル（プロシル）が挙げられる。

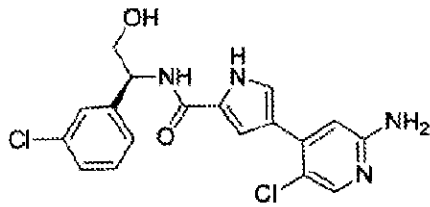
ウリキセルチニブの代謝産物

【0248】

一部の実施形態によれば、本明細書に開示される組成物は、非同位体濃縮化合物に対して変更された代謝産物プロファイルを有する。ウリキセルチニブの代謝産物の一部は、B in Yu et al., "Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry," Separation Science, vol. 43, issue 7, pages 1275-1283 (2020)によって既に記載されており、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。簡潔には、ウリキセルチニブの代謝産物は、以下を含む。

10

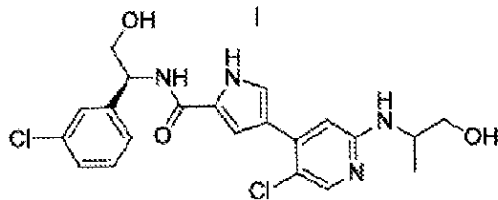
【化110】



20

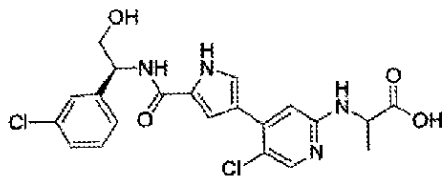
式 34

【化111】



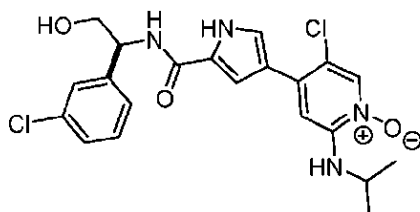
30

式 35



40

式 36



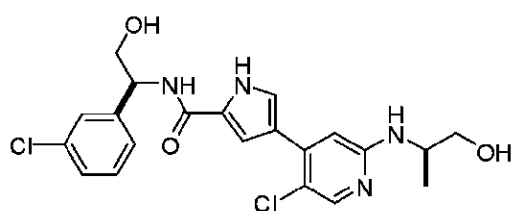
50

式 37

【0249】

一部の実施形態では、ウリキセルチニブの代謝産物は、

【化112】



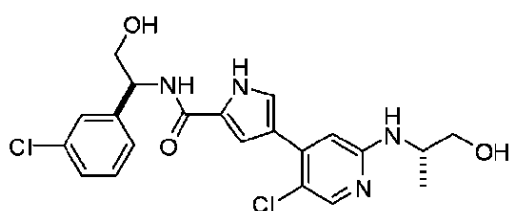
10

を含む。

【0250】

一部の実施形態では、ウリキセルチニブの代謝産物は、

【化113】



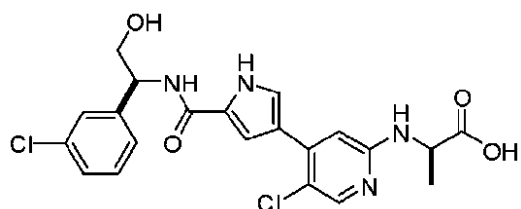
20

を含む。

【0251】

一部の実施形態では、ウリキセルチニブの代謝産物は、

【化114】



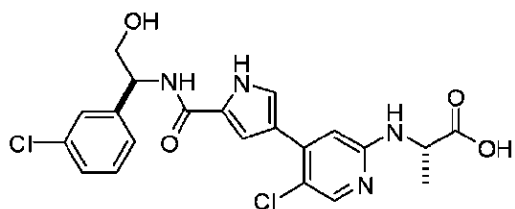
30

を含む。

【0252】

一部の実施形態では、ウリキセルチニブの代謝産物は、

【化115】



40

を含む。

【0253】

非同位体濃縮親ウリキセルチニブおよび関連代謝産物の、ラット（5日目）およびヒト対象（15日目）における定常状態の曝露レベルは、以下の表1に提供される。

50

【表 1】

表1

化合物ID	定常状態の AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{時間} / \text{mL}$, 平均 $\pm$ SD) (ウリキセルチニブ全関連曝露の%)	
	ラット	ヒト
式 35	1.2 ± 0.2 (0.6%)	3.4 ± 2.3 (4.3%)
式 34	15.9 ± 4.7 (8.1%)	39.4 ± 12.0 (49.9%)
式 37	0.4 ± 0.2 (0.2%)	6.5 ± 5.5 (8.2%)
ウリキセルチニブ	179 ± 49 (91.1%)	29.6 ± 16.1 (37.5%)
合計	196.5	78.9
式 34/ ウリキセルチニブ	0.09	1.3

10

【0254】

一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、非同位体濃縮化合物に対して1種または複数種の代謝産物の形成を低減した。一部の実施形態では、ウリキセルチニブの重水素化アナログは、式34のN-デスアルキル代謝産物の形成を低減するのに有効である。一部の実施形態では、式21、式19、および式18の1つまたは複数は、式34のN-デスアルキル代謝産物の形成を低減するのに有効である。例えば、表6（HLM）および8（ラット血漿）を参照されたい。一部の実施形態では、ウリキセルチニブの重水素化アナログは、式35のi-プロピルヒドロキシル代謝産物の形成を低減するの

20

【0255】

一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、非同位体濃縮化合物に対して1種または複数種の代謝産物の増大した形成、低減した形成、または同様の形成を有する。一部の実施形態では、ウリキセルチニブの重水素化アナログは、式37のN-オキシド代謝産物の形成を増大し、形成を低減し、または同様の形成を維持するのに有効である。例えば、表6（HLM）および8（ラット血漿）を参照されたい。

30

【0256】

一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物の代謝は、多形的に発現されたシトクロムP450代謝酵素の阻害および／または誘導を介して、非同位体濃縮化合物に対して変更される。一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、CYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2A6、CYP2A13、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2G1、CYP2J2、CYP2R1、CYP2S1、CYP3A4、CYP3A5、CYP3ASP1、CYPa5P2、CYP3A7、CYP4A11、CYP4B1、CYP4F2、CYP4F3、CYP4F8、CYP4F11、CYP4F12、CYP4X1、CYP4Z1、CYP5A1、CYP7A1、CYP7B1、CYP8A1、CYP8B1、CYP11A1、CYP11B1、CYP11B2、CYP17、CYP19、CYP21、CYP24、CYP26A1、CYP26B1、CYP27A1、CYP27B1、CYP39、CYP46、およびCYP51のうちの1つまたは複数

を誘導および／または阻害するのに有効である。一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、CYP3A4、CYP3A5、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2B6、およびCYP2E1のうちの1つまたは複数

を誘導および／または阻害するのに有効である。一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、本明細書に開示されるシトクロムP

40

50

450 酵素のうちの1種または複数種の阻害を介して、重水素化化合物の代謝を低減するのに有効である。一部の実施形態では、本明細書に開示される重水素化化合物は、同時に投与された薬物の代謝を阻害するのに有効である。

使用、製剤および投与

【0257】

上記で論じた通り、本開示は、タンパク質キナーゼの阻害剤である化合物を提供し、したがって本発明の化合物は、がん、自己免疫障害、神経変性障害および神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、ならびに心臓障害を含むがこれに限定されない疾患、障害、および状態の処置に有用である。したがって、本開示の別の態様では、薬学的に許容される組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載される化合物のいずれかを含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1種または複数種のさらなる治療剤をさらに含む。

10

【0258】

本開示の化合物のいくつかは、処置のための遊離形態で、または適切な場合にはその薬学的に許容される誘導体で存在し得ることも理解されよう。本開示によれば、薬学的に許容される誘導体には、薬学的に許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、あるいは必要とする患者に投与された際に、その他の点では本明細書に記載される化合物、またはその代謝産物もしくは残基であるものを直接的もしくは間接的にもたらすことができる他のいずれかの付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0259】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答等を伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合う塩を指す。「薬学的に許容される塩」は、レシピエントに投与した際に、本明細書に開示される化合物またはその阻害活性代謝産物もしくは残基を直接的または間接的にもたらすことができる、本明細書に開示される化合物のいずれかの非毒性の塩またはエステルの塩を意味する。本明細書で使用される場合、「その阻害活性代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基も、ERK2タンパク質キナーゼの阻害剤であることを意味する。

【0260】

30

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. B e r g eらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩には、好適な無機酸および有機酸ならびに無機塩基および有機から誘導された塩が含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成されるか、あるいは当技術分野で用いられる他の方法、例えばイオン交換を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。適切な塩基から誘導された塩には、ア

40

50

ルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ ($C_{1\sim 4}$ アルキル) $_4$ 塩が含まれる。本開示はまた、本明細書に開示される化合物のいずれかの塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水または油に可溶性または分散性の生成物は、そのような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、対イオン、例えば、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリアルスルホン酸イオンを使用して形成された非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。

【0261】

上記に記載される通り、本明細書に開示される薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルをさらに含み、それらは、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に適合する限り、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、表面活性剤、等張化剤、増粘剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、滑沢剤等を含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の製剤化に使用される多様な担体、およびその調製のための公知の技術を開示している。従来の任意の担体媒体が、例えば、望ましくないいずれかの生物学的効果を生じるか、またはそうでなければ薬学的に許容される組成物の他のいずれかの構成成分（複数可）と有害な様式で相互作用することによって、本明細書に開示される化合物と適合しない場合を除き、その使用は本開示の範囲内にあると考えられる。薬学的に許容される担体として働くことができる材料のいくつかの例として、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末化トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油；グリコール、例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性のある滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムが挙げられるがこれらに限定されず、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および賦香剤、防腐剤、ならびに酸化防止剤も、薬剤師の判断に従って組成物中に存在することができる。

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

【0262】

さらに別の態様では、がん、自己免疫障害、神経変性障害もしくは神経障害、肝疾患、または心臓障害を処置するまたはその重症度を低下させるための方法であって、有効量の本明細書に開示される化合物、または本明細書に開示される化合物を含む薬学的に許容される組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法が提供される。本開示のある特定の実施形態では、化合物または薬学的に許容される組成物の「有効量」は、がん、自己免疫障害、神経変性障害もしくは神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、または心臓障害から選択される疾患、状態、または障害を処置するまたはその重症度を

10

20

30

40

50

低下させるのに有効な量である。本明細書に開示される方法によれば、化合物および組成物は、がん、自己免疫障害、神経変性障害もしくは神経障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患、または心臓障害を処置するまたはその重症度を低下させるのに有効ないずれかの量およびいずれかの投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全体的な状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方法等に応じて対象ごとによって変わる。本明細書に開示される化合物は、好ましくは、投与を容易にし、投与量を均一にするために、単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という表現は、本明細書で使用される場合、患者が処置されるのに適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本明細書で開示される化合物および組成物の一日使用総量は、正しい医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることを理解されよう。いずれの特定の患者または生物のための特定の有効用量レベルも、処置される障害およびその障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置の持続期間；用いられる特定の化合物と併用されるまたは同時に使用される薬剤、ならびに医療分野で周知の類似の要因を含む種々の要因に応じて決まる。「患者」という用語は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

10

【0263】

本明細書に開示される薬学的に許容される組成物は、処置される感染の重症度に応じて、経口的、直腸内、非経口的、槽内、腔内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏剤または液滴剤によるものとして）、口腔頰側に、経口または鼻腔スプレー等として、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、所望の治療効果を得るために、対象の体重 1 kg につき 1 日当たり約 0.01 mg/kg ～約 50 mg/kg 、好ましくは約 1 mg/kg ～約 25 mg/kg の投与量レベルで 1 日 1 回または複数回、経口的または非経口的に投与され得る。

20

【0264】

経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルション剤、マイクロエマルション剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。液体剤形は、活性化合物に加えて、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒など、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。経口組成物は、不活性希釈剤の他に、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤、ならびに賦香剤を含むこともできる。

30

【0265】

注射可能な調製物、例えば、注射可能な滅菌水性または油性懸濁液剤は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用し、公知の技術に従って製剤化され得る。注射可能な滅菌調製物はまた、例えば 1,3-ブタンジオール溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液剤、懸濁液剤またはエマルション剤であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒として、水、リンゲル溶液、U.S.P. および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、従来、溶媒または懸濁媒体として滅菌固定油が用いられる。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性固定油を用いることができる。加えて、注射可能な製剤の調製には、脂肪酸、例えば、オレイン酸が使用される。

40

【0266】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルタを介する濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

50

【0267】

本明細書に開示される化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶性または非晶質物質の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次に、化合物の吸収速度は、その溶解速度に応じて決まり、次に溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形に応じて決まり得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド中で化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を捕捉することによっても調製される。

10

【0268】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度では固体であるが、体温では液体になり、したがって直腸または腔内で溶融し、活性化合物を放出する、好適な非刺激性の賦形剤または担体、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと本明細書に開示される化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

【0269】

20

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、ならびに／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴム等、c) 湿潤剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール等、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

30

【0270】

ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用し、軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として、類似の種類の固体組成物を用いることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、必要に応じて乳白剤を含有することができ、腸管のある特定の部分だけにまたは優先的に、活性成分（複数可）を必要に応じて遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）等の賦形剤を使用し、軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として、類似の種類の固体組成物を用いることもできる。

40

【0271】

活性化合物はまた、上記に記載される1種または複数種の賦形剤を用いてマイクロカプセル化された形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティング、徐放性コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。そのような

50

固体剤形では、活性化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。そのような剤形は、通常の実務通り、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化滑剤、ならびに他の錠剤化助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤も含み得る。それらは、必要に応じて乳白剤を含有することができ、腸管のある特定の部分だけにまたは優先的に、活性成分（複数可）を必要に応じて遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0272】

本明細書に開示される化合物の局所または経皮投与のための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性構成成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされ得る場合には必要とされるいずれかの防腐剤または緩衝剤と混合される。眼用製剤、点耳薬および点眼薬も、本開示の範囲内にあると考えられる。加えて、本開示は、経皮パッチの使用を提供し、経皮パッチは、身体への化合物の制御送達を提供するさらなる利点を有する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製することができる。皮膚を通過する化合物の流束を増大するために、吸収促進剤を使用することもできる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。

10

20

【0273】

上記に一般に記載される通り、本明細書に開示される化合物は、ERKタンパク質キナーゼの阻害剤として有用である。一実施形態では、本明細書に開示される化合物および組成物は、ERK1およびERK2タンパク質キナーゼの一方または両方の阻害剤であり、したがって、いかなる特定の理論にも縛られることを望むものではないが、化合物および組成物は、ERK1およびERK2タンパク質キナーゼの一方または両方の活性化が疾患、状態、または障害に関与する、疾患、状態、または障害を処置するまたはその重症度を低下させるのに特に有用である。ERK1および／またはERK2タンパク質キナーゼの活性化が特定の疾患、状態、または障害に関与する場合、その疾患、状態、または障害は、「ERK1またはERK2媒介性疾患」、状態、または疾患症状と呼ばれることもある。したがって、別の態様では、本開示は、ERK1およびERK2タンパク質キナーゼの一方または両方の活性化が、疾患、状態、または障害に関与する、前記疾患、状態、または障害を処置するまたはその重症度を低下させるための方法を提供する。

30

【0274】

ERK1および／またはERK2タンパク質キナーゼの阻害剤の活性は、*in vitro*、*in vivo*または細胞系中でアッセイされ得る。*in vitro*アッセイは、活性化ERK1またはERK2タンパク質キナーゼのリン酸化活性またはATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。代替の*in vitro*アッセイは、ERK1またはERK2タンパク質キナーゼに結合する阻害剤の能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前に阻害剤を放射標識し、阻害剤／ERK1または阻害剤／ERK2複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定することによって測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、既知の放射性リガンドに結合したERK1またはERK2タンパク質キナーゼと共に新しい阻害剤をインキュベートする競合実験を実施することによって決定され得る。

40

【0275】

「測定可能に阻害する」という用語は、本明細書で使用される場合、前記組成物およびERK1またはERK2タンパク質キナーゼを含む試料と、ERK1またはERK2タンパク質キナーゼを含むが前記組成物を含まない等価な試料との間の、ERK1またはERK2タンパク質キナーゼ活性の測定可能な変化を意味する。タンパク質キナーゼ活性のそのような測定は、当業者に公知であり、本明細書で以下に記載される方法を含む。

50

【0276】

別の実施形態によれば、本開示は、患者におけるERK1またはERK2タンパク質キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記患者に本明細書に開示される化合物または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0277】

「ERK媒介性状態」または「ERK媒介性疾患」という用語は、本明細書で使用される場合、ERKが役割を果たすことが既知であるあらゆる疾患または他の有害な状態を意味する。「ERK媒介性状態」または「ERK媒介性疾患」という用語はまた、ERK阻害剤で処置することによって緩和される疾患または状態を意味する。そのような状態には、がん、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心肥大を含む心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性繊維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、喘息を含むアレルギー性障害、炎症、神経障害、およびホルモン関連疾患が含まれるが、これらに限定されない。「がん」という用語には、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、精巣がん、泌尿生殖器がん、食道がん、喉頭がん、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃がん、皮膚がん、角化棘細胞腫、肺がん、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨がん、結腸がん、腺腫、膵臓がん、腺癌、甲状腺がん、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁道がん、腎癌、骨髄障害、リンパ系障害、ホジキン腫、有毛細胞がん、頬側口腔および咽頭（口内）がん、唇がん、舌がん、口腔がん、咽頭がん、小腸がん、結腸直腸がん、大腸がん、直腸がん、脳がんおよび中枢神経系がん、ならびに白血病が含まれるが、これらに限定されない。

【0278】

したがって、別の実施形態では、本開示は、ERKが役割を果たすことが既知である1つまたは複数の疾患を処置するまたはその重症度を軽減することを提供する。特に、本開示は、がん、脳卒中、糖尿病、肝肥大、心肥大を含む心血管疾患、アルツハイマー病、嚢胞性繊維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、乾癬、喘息を含むアレルギー性障害、炎症、神経障害、およびホルモン関連疾患から選択される疾患または状態を処置するまたはその重症度を軽減する方法であって、それを必要とする患者に、本明細書に開示される方法に従って組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0279】

別の実施形態によれば、本開示は、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、前立腺がん、精巣がん、泌尿生殖器がん、食道がん、喉頭がん、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃がん、皮膚がん、角化棘細胞腫、肺がん、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨がん、結腸がん、腺腫、膵臓がん、腺癌、甲状腺がん、濾胞腺癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌および胆汁道がん、腎癌、骨髄障害、リンパ系障害、ホジキン腫、有毛細胞がん、頬側口腔および咽頭（口内）がん、唇がん、舌がん、口腔がん、咽頭がん、小腸がん、結腸直腸がん、大腸がん、直腸がん、脳がんおよび中枢神経系がん、ならびに白血病から選択されるがんを処置する方法を提供する。

【0280】

別の実施形態は、それを必要とする患者における黒色腫、乳がん、結腸がん、または膵臓がんを処置する方法に関する。

【0281】

本明細書に開示される化合物および薬学的に許容される組成物は、併用療法において用いることができ、すなわち化合物および薬学的に許容される組成物は、他の1種または複数種の所望の治療または医療手順と同時に、その前、またはその後に投与され得ることも理解されよう。併用レジメンにおいて用いられる療法（治療剤または手順）の特定の組合せでは、所望の治療剤および／または手順との適合性、ならびに達成されるべき所望の治療効果が考慮される。用いられる療法により、同じ障害に対して所望の効果を達成することができ（例えば、本明細書に開示される化合物は、同じ障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）、または異なる効果（例えば、いずれかの有害効果の制

御)を達成することができることも理解されよう。本明細書で使用される場合、特定の疾患または状態を処置または防止するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置されている疾患または状態に適した」ものとして公知である。

【0282】

例えば、化学療法剤または他の抗増殖剤を、増殖性疾患およびがんを処置するために本明細書に開示される化合物と組み合わせることができる。公知の化学療法剤の例として、例えば、外科手術、放射線療法（ほんの数例を挙げると、ガンマ放射線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、プロトン治療、近接照射療法、および全身性放射性同位元素）、内分泌治療、生物学的応答修飾物質（数例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子（TNF））、温熱療法および寒冷療法、いずれかの有害効果を減弱させる薬剤（例えば、制吐剤）、ならびにアルキル化薬物（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、代謝拮抗剤（メトトレキセート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン（Cytarabine）、ゲムシタビン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシソルピシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、ならびにホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメゲストロール）、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドを含むがこれらに限定されない承認されている他の化学療法薬物を含む、本明細書に開示される抗がん剤と組み合わせて使用され得る他の療法または抗がん剤が挙げられるが、これらに限定されない。最新のがん治療のより包括的な議論については、<http://www.nci.nih.gov/>、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>のFDAにより承認されている腫瘍学薬物の一覧、およびThe Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999を参照されたく、そのそれぞれの内容全体は、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0283】

阻害剤と組み合わせることができる薬剤の他の例として、アルツハイマー病のための処置、例えば、Aricept（登録商標）およびExelon（登録商標）；パーキンソン病のための処置、例えば、L-DOPA／カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール（ropinrole）、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（trihexephendyl）、およびアマンダジン；多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤、例えば、ベータインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）、およびミトキサントロン；喘息のための処置、例えば、アルブテロールおよびSingulair（登録商標）；総合失調症を処置するための薬剤、例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール；抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン；神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗けいれん薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病薬；心血管疾患を処置するための薬剤、例えば、ベータ遮断薬、ACE阻害剤、利尿剤、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン；肝疾患を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤；血液障害を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬剤、および増殖因子；ならびに免疫不全障害を処置するための薬剤、例えば、ガンマグロブリンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0284】

本明細書に開示される組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性薬剤としてその治療剤を含む組成物中で通常投与され得る量以下である。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療活性薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲である。

【0285】

代替の実施形態では、さらなる治療剤を含有していない組成物を利用する本明細書に開示される方法は、前記患者にさらなる治療剤を別個に投与するさらなるステップを含む。これらのさらなる治療剤は、別個に投与される場合、本明細書に開示される組成物の投与前、順次、またはその後、患者に投与され得る。

【0286】

本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される組成物は、植込み型医療デバイス、例えば、人工器官、人工弁、血管グラフト、ステント、およびカテーテルをコーティングするための組成物に組み込むこともできる。したがって本開示は、別の態様では、上記に一般に記載され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載される化合物、ならびに前記植込み型デバイスをコーティングするのに好適な担体を含む、植込み型デバイスをコーティングするための組成物を提供する。さらに別の態様では、本開示は、上記に一般に記載され、本明細書のクラスおよびサブクラスに記載される化合物、ならびに前記植込み型デバイスをコーティングするのに好適な担体を含む組成物でコーティングされた植込み型デバイスを提供する。

【0287】

血管ステントは、例えば、再狭窄（傷害後に血管壁が再び狭くなること）を克服するために使用されてきた。しかし、ステントまたは他の植込み型デバイスを使用している患者には、血栓形成または血小板活性化のリスクがある。これらの不要な影響は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でデバイスを予めコーティングすることによって、防止または軽減され得る。好適なコーティングおよびコーティングされた植込み型デバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的に、生体適合性のポリマー材料、例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物である。コーティングは、組成物に制御放出の特徴を付与するために、フルオロシリコーン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組合せの好適なトップコートによって、必要に応じてさらに被覆され得る。

【0288】

本開示の別の態様は、生物学的試料または患者におけるERK1またはERK2タンパク質キナーゼ活性を阻害することに関し、その方法は、本明細書に開示される化合物もしくは前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップ、または前記生物学的試料を本明細書に開示される化合物もしくは前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む。

「生物学的試料」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞培養物またはそれらの抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液もしくは他の体液、またはそれらの抽出物を含むが、これらに限定されない。

【0289】

生物学的試料におけるERK1またはERK2タンパク質キナーゼ活性の阻害は、当業者に公知である多様な目的のために有用である。そのような目的の例として、輸血、臓器移植、生物学的検体の保存、および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【0290】

本明細書で使用される用語法は、特定の実施形態を説明することだけを目的とし、限定することを意図するものではない。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、状況に

10

20

30

40

50

よって別段明示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0291】

以下の実施例は、本開示の方法をさらに示すために提供される。これらの実施例は、単に本開示の範囲を示すものであり、制限することを意図するものでは決していない。

【実施例】

【0292】

(実施例1)

D7-ウリキセルチニブを、以下の通り調製した。

【化116】

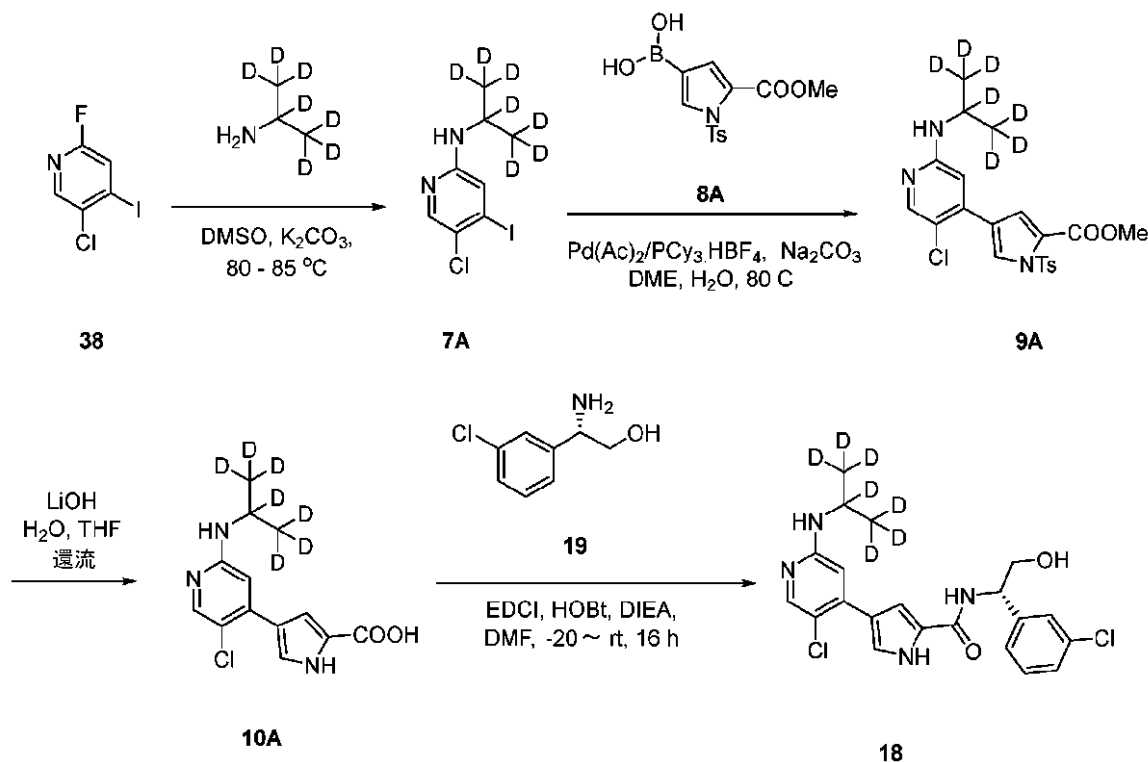
10

20

30

40

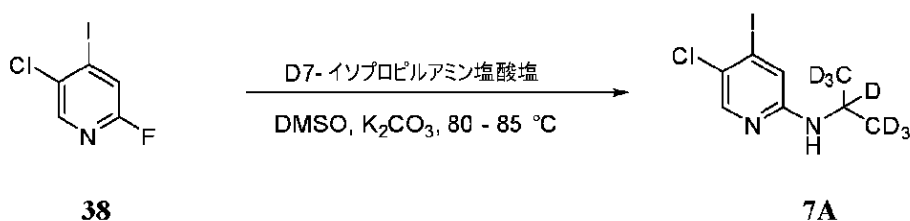
50



【0293】

式7Aの中間体の調製

【化117】



【0294】

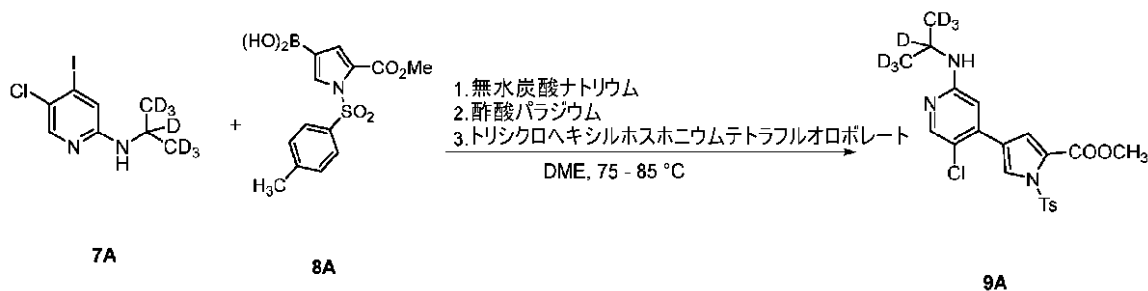
フラスコに、DMSO (128 mL、6 V)、式38 (21.37 g、1.0 当量)、d7-イソプロピルアミン塩酸塩 (12.72 g、1.5 当量) および K₂CO₃ (25.84 g、2.25 当量) を周囲温度で添加した。混合物の温度を 80 ~ 85 °C に上昇させ、反応が完了するまで攪拌した。混合物の温度を 20 ~ 25 °C に低下させ、水 (770 mL、36 V) を混合物に添加した。混合物を EtOAc (427 mL、20 V × 3) で抽出し、有機相を合わせた。EtOAc 溶液を、水 (427 mL、20 V × 2) およびブライン (213 mL、10 V × 1) で洗浄した。次に、溶液を、n-ヘプタン (214 mL、10 V × 2) に溶媒を切り替えて最終体積 6 にした。n-ヘプタン混合物の温度を 0

～10℃に低下させた。スラリーを濾過し、単離した固体を乾燥させて、生成物（式7A）16gをオフホワイトの固体として得た。収率：77.8%、HPLC純度：89.2%（215 nm）；LC-MS: m/z 304.0 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H).

【0295】

式9Aの中間体の調製

【化118】



10

【0296】

DME (15 mL、15 V) および水 (1 mL、1 V) 中、式7A (1.0 g、3.29 mmol、1当量) および式8A (1.28 g、3.95 mmol、1.2当量) の溶液に、酢酸パラジウム (0.01 g、0.45 mmol、0.14当量)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (tricyclohexylphosphonium tetrafluoroborate) (0.01 g、0.45 mmol、0.14当量) および炭酸ナトリウム (0.52 g、4.9 mmol、1.5当量) を窒素下で添加した。混合物の温度を75～85℃に上昇させ、12時間攪拌した。反応物を20～25℃に冷却し、混合物を濾過した。濾液を収集し、濃縮して残留物を得、それを、メタノール2.8 mLを用いて再スラリー化させた。メタノールスラリーを濾過し、濾過ケーキをメタノール (1 mL×2) で洗浄した。固体を窒素下で乾燥させて、生成物（式9A）1.1 gをオフホワイトの固体として得た。収率：79.0%、HPLC純度：99.6% (215 nm)；LC-MS: m/z 455.1 ($M+1$)； $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13-8.16 (d, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

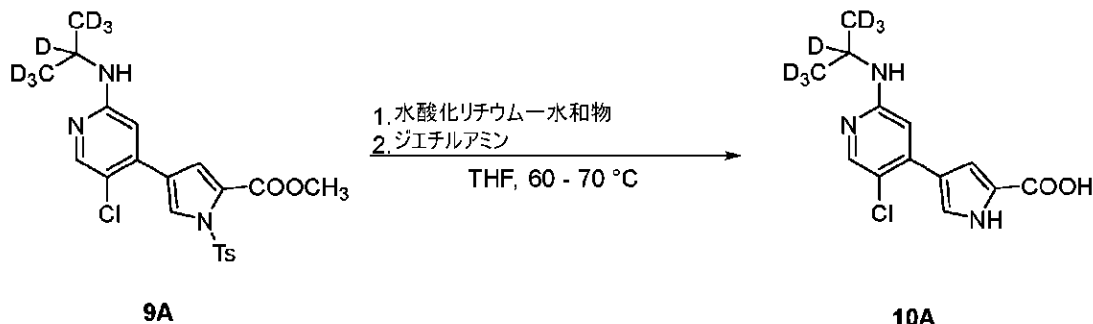
20

30

【0297】

式10Aの中間体の調製

【化119】



40

【0298】

LiOH (5.0当量、7 wt%) およびジエチルアミン (7.26 g、2.0当量) の水溶液を、THF (4 V) 中、式9A (22 g、1.0当量) の溶液に15～30℃で添加した。混合物の温度を、反応が完了するまで60～70℃に上昇させた。反応物の温度を20～25℃に低下させた。溶液を真空下で濃縮し、pHを1N HCl で6～7に調整した。固体を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、生成物（式10A）7.2

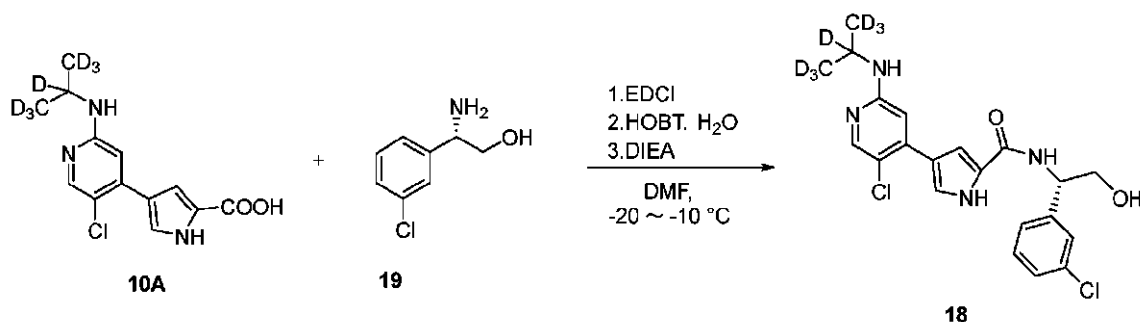
50

g をオフホワイトの固体として得た。収率：64.9%、HPLC 純度：98.9% (215 nm); LC-MS: m/z 287.1 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H).

【0299】

式18の化合物の調製

【化120】



10

【0300】

HOBt (1.2当量、5.21 g) を、DMF (1.5 V、12 mL) 中、式10A (1.0当量、8 g) の溶液に $-10 \sim -20^\circ\text{C}$ で添加し、続いてEDCI (1.1当量、5.94 g) を添加した。混合物の温度を $-20 \sim -30^\circ\text{C}$ に低下させ、式19 (1.2当量、5.84 g) およびDIEA (1.2当量 0.31 g) を反応混合物に添加した。混合物を、反応が完了するまで $0 \sim 10^\circ\text{C}$ で攪拌した。酢酸エチル (10 V、80 mL) および水 (4 V、32 mL) を反応混合物に添加した。相を分離し、水相を酢酸エチル (10 V $\times$ 3、80 mL) で抽出した。合わせた有機相を、水 (4 V $\times$ 2、それぞれ32 mL)、5%酢酸水溶液 (7 V $\times$ 2)、 Na_2CO_3 水溶液 (7 V $\times$ 2、17 wt%) およびブライン (10 V $\times$ 2) で順次洗浄した。シリカ (1 g/g、8 g) を有機溶液に入れ、シリカスラリーを2~4時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (4.5 g/g、36 mL) ですすいだ。合わせた濾液を真空下で1~2 Vに濃縮し、次にMTBE (1.48 g/g、11.8 g) を添加した。混合物の温度を 0°C に低下させ、2時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、乾燥させて、9.1 g (式18) をオフホワイトの固体として得た。収率：69.7%、HPLC 純度：99.0% (215 nm); HPLCキラル純度 (ee): 100.0% (254 nm); LC-MS: m/z 440.1 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (q, 1H), 3.85 (m, 2H).

20

30

【0301】

式18の化合物をHClとさらに反応させて、HCl塩である式18Aを生成した。15~25 $^\circ\text{C}$ で、濾過した無水エタノール (0.26 V)、濾過したメタノール (0.02 V)、および濾過したイソプロパノール (0.02 V) を、ガラスフラスコに入れ、20~30分間攪拌した。次に、塩化水素ガスを、攪拌下で混合物に10~25 $^\circ\text{C}$ で吹き込んだ。2時間後、混合物をサンプリングし、塩化水素含量が35 wt%以上に達するまで、2~4時間ごとに分析した。温度を15~25 $^\circ\text{C}$ に維持しながら、濾過した無水エタノール (9 V)、濾過したメタノール (0.5 V)、および濾過したイソプロパノール (0.5 V) を、インライン流体フィルタを介して別の反応器に入れ、20~30分間攪拌した。次に、式18 (1.0当量) を添加した。混合物の温度を、15~25 $^\circ\text{C}$ /時間の速度で70~75 $^\circ\text{C}$ に上昇させ、固体が完全に溶解するまで攪拌した。70~75 $^\circ\text{C}$ で、種結晶 (0.1 wt%) を混合物に添加し、次に無水HCl溶液を添加した。混合物を、攪拌しながら1~2時間、70~75 $^\circ\text{C}$ で維持した。混合物の温度を、5~15 $^\circ\text{C}$ /時間の速度で15~25 $^\circ\text{C}$ に低下させ、次に攪拌下で4~6時間、15~25 $^\circ\text{C}$ で維持した。混合

40

50

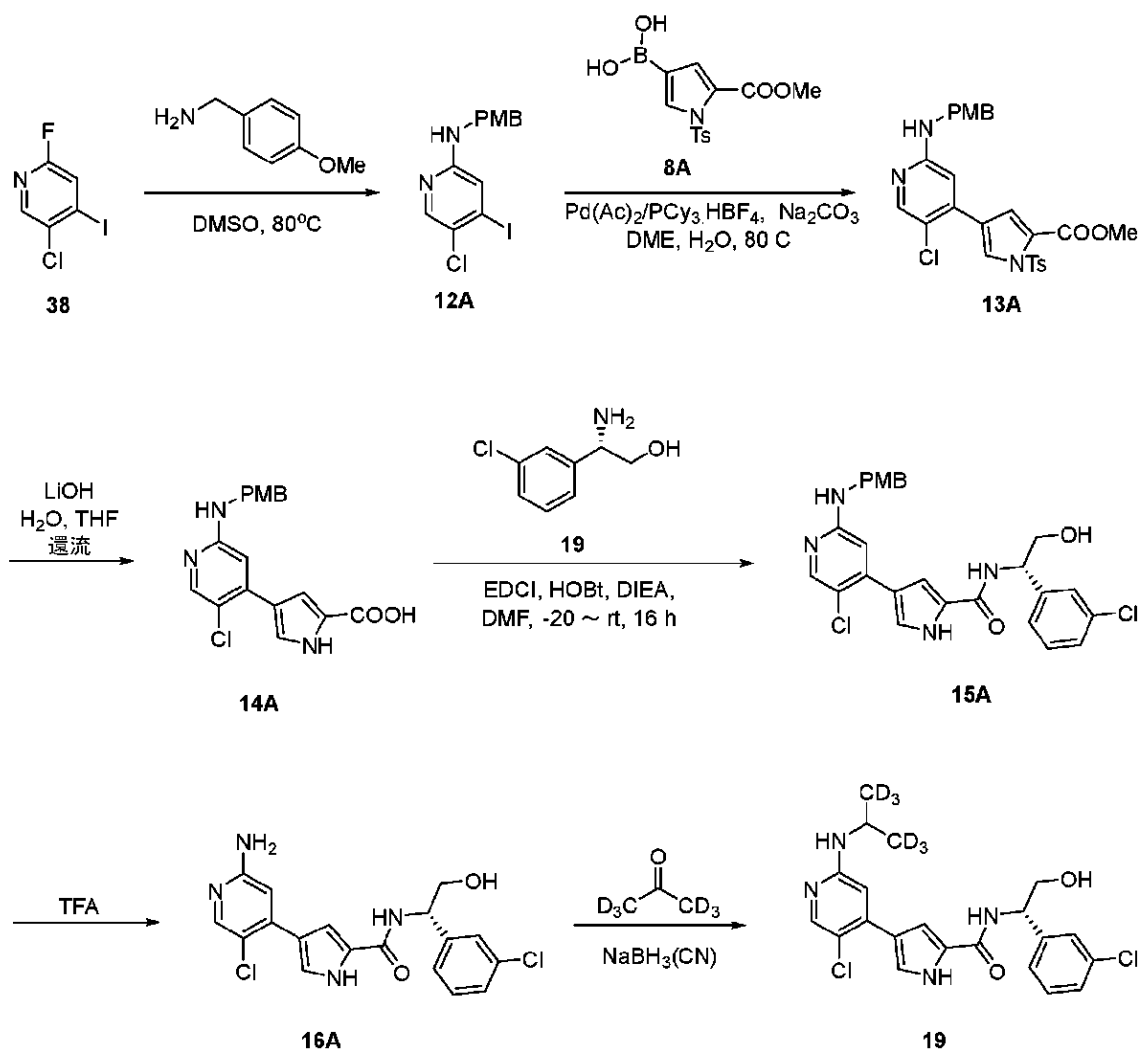
物を濾過し、濾過ケーキを濾過したMTBEですすいだ。濾過ケーキを、窒素下、40～50℃で24時間乾燥させて、生成物（式18A）8.29gを白色の固体として得た。収率：84.5%、HPLC純度：99.4%（215nm）；HPLCキラル純度（ee）：100.0%（254nm）；HPLCアッセイ純度：99%（215nm）：塩化物含量：7.31%：同位体純度：99.7%（CD₃），100%（CD）；LC-MS：m/z 440.2（M+1）；¹H-NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 7.99（s，1H），7.75（s，1H），7.48（s，1H），7.42（s，1H），7.39（s，1H），7.27-7.31（m，2H），7.08（s，1H），5.11（q，1H），3.88（m，2H）。

（実施例2）

【0302】

式19を、以下の通り調製した。

【化121】



【0303】

式12Aの調製

10

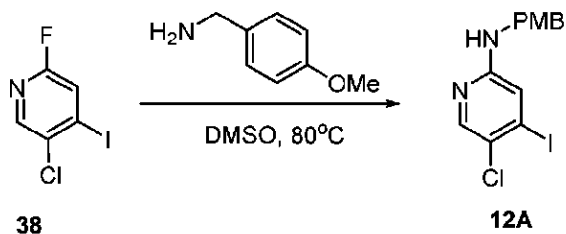
20

30

40

50

【化 1 2 2】



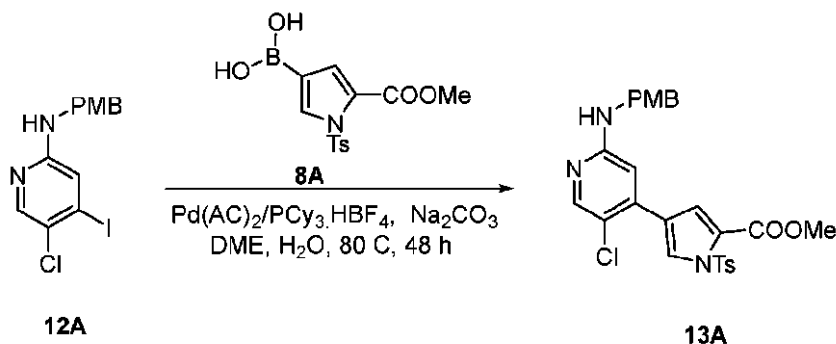
【0304】

式 38 (200 g、777 mmol、1 当量)、p-メトキシベンジルアミン (320 g、2.33 mol、3 当量) および DMSO (2500 mL) をフラスコに添加した。混合物の温度を 80℃ に上昇させ、12 時間攪拌した。反応混合物の温度を 20～25℃ に低下させた。反応物を水 (4 L) と DCM (4 L) との間で分配した。水 (4.5 L) を有機層に添加し、攪拌しながら pH を pH 3～4 に調整した。攪拌を停止し、水層を分離し、廃棄した。水 (4.5 L) を DCM 層に添加し、pH を 9 に調整した。混合物を 5 分間攪拌した。攪拌を停止し、水層を分離し、廃棄した。有機層を乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物 (式 12A) 240 g を白色の固体として得た。収率：82.5%、HPLC 純度：97.3% (254 nm); LC-MS: m/z 375.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.99 (s, 1H), 7.28-7.31 (t, 1H), 7.21-7.23 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.85-6.88 (d, 2H), 4.35-4.36 (d, 2H), 3.73 (s, 3H).

【0305】

式 13A の調製

【化 1 2 3】

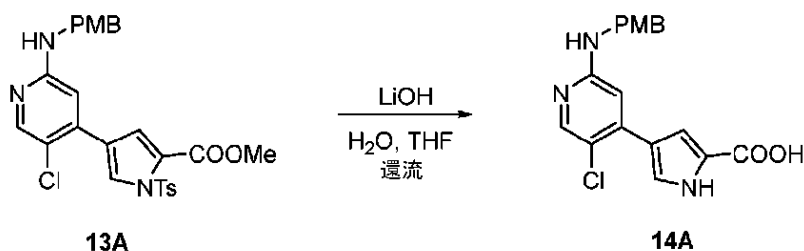


【0306】

式 12A (143 g、380 mmol、1 当量)、式 8A (123 g、380 mmol、1.0 当量)、Pd(OAc)₂ (2.56 g、11.4 mmol、0.03 当量)、PCy₃・HBF₄ (5.60 g、15.2 mmol、0.04 当量)、炭酸ナトリウム (60.42 g、570 mmol、1.5 当量)、DME (1500 mL、10 V) および水 (150 mL、1 V)。反応混合物の温度を窒素下で 80℃ に上昇させ、80℃ で 23 時間攪拌した。さらなる分量の式 8A (32 g) をフラスコに添加し、反応混合物を一晩攪拌した。混合物をセライトパッドで濾過し、濾液を収集し、減圧下で濃縮した。メタノール (750 mL) を残留物に添加し、スラリーを 2 時間攪拌し、濾過して、生成物 (式 13A) 180 g をオフホワイトの固体として得た。収率：89.6%、HPLC 純度：90.5% (254 nm); LC-MS: m/z 526.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.22 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95-7.97 (d, 2H), 7.48-7.50 (d, 2H), 7.24-7.26 (d, 2H), 7.14-7.17 (t, 1H), 6.86-6.88 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.41-4.42 (d, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.42 (s, 3H).

【0307】

式 1 4 A の調製
【化 1 2 4】



10

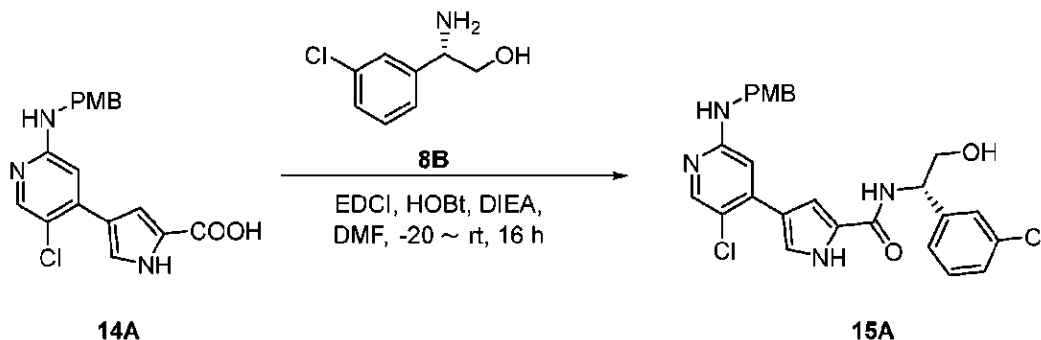
【0308】

式 1 3 A (170 g、323 mmol、1 当量)、水酸化リチウム一水和物 (67.8 g、1616 mmol、5 当量)、THF (1700 mL、10 V)、および水 (1500 mL、8.8 V) をフラスコに添加した。混合物の温度を 60~80℃に上昇させ、その温度で約 60 時間撹拌した。反応混合物の温度を 20~25℃に低下させた。混合物の pH を 3 に調整した。有機層を分離し、溶媒を減圧下で約 0.33 V に濃縮した。スラリーを濾過し、乾燥させて、生成物 (式 1 4 A) 196 g を薄黄色の固体として得た。固体を、さらに精製することなく次のステップで使用した。HPLC 純度: 82.5% (254 nm); LC-MS: m/z 358.1 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.48 (d, 2H), 7.26-7.28 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.09-7.11 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.92 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

20

【0309】

式 1 5 A の調製
【化 1 2 5】



30

【0310】

EDCI HCl (132 g、690 mmol、1.3 当量)、HOBT (107 g、795 mmol、1.5 当量) および DIEA (103 g、795 mmol、1.5 当量) を、乾燥 DMF (1330 mL) 中、式 1 4 A (190 g、530 mmol、1 当量) の溶液に -10~-20℃で添加した。混合物を 20 分間撹拌し、次に式 8 B の化合物 (109 g、640 mmol、1.2 当量) を混合物に添加した。反応混合物の温度を 20~25℃に上昇させ、16 時間撹拌した。混合物を EtOAc (1 L) と水 (1 L) との間で分配した。水相を EtOAc (3 L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を、水 (2 L)、ブライン (2 L) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物 (式 1 5 A) 173 g を黄色の固体として得た。収率 (2つのステップ): 100%; HPLC 純度: 97% (254 nm); LC-MS: m/z 511.1 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.86 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.40-4.41 (m, 2

40

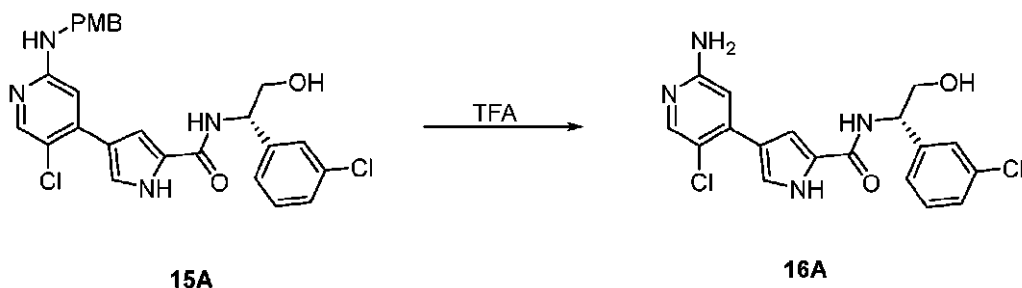
50

H), 3.71 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 2H);

【0311】

式16Aの調製

【化126】



10

【0312】

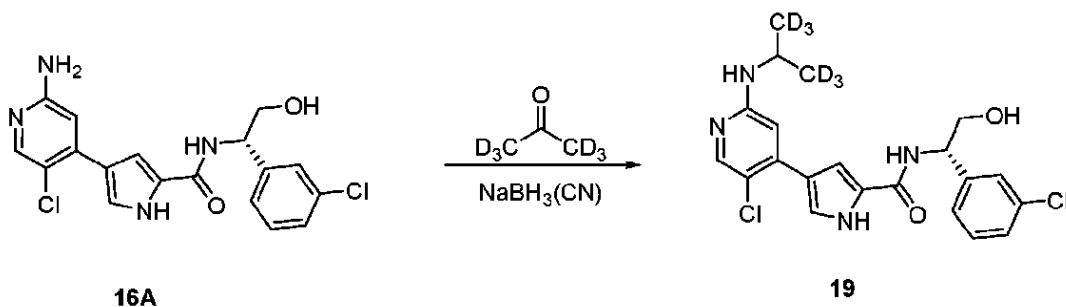
アニソール (25.4 g、235 mmol) を、TFA (480 mL) 中、式15A (80 g、156 mmol) の溶液に20~25℃で入れた。混合物を50℃で14時間攪拌し、次に温度を20~25℃に低下させた。溶液を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解させ、溶液を、飽和NaHCO₃水溶液でpH8に調整し、EtOAc (800 mL、10体積) を水溶液に添加し、混合物を攪拌した。固体を濾過し、EtOAc (50体積) を用いて再結晶して、生成物 (式16A) 38 gを白色の固体として得た。収率：61.5%、HPLC純度：96.9% (254 nm) : HPLCキラル純度 (ee) 99.9%、LC-MS m/z 391.0 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.86 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.62 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 5.02 (m, 2H), 3.67 (m, 2H).

20

【0313】

化合物118217 (BVD-523-D6) の調製

【化127】



30

【0314】

緩衝液 (2000 mL、NaOAc : 48 g、AcOH : 68 mL、MeOH : 2000 mL) 中、式16A (20 g、52.1 mmol) およびアセトン-d₆ (80 mL) の混合物を20~25℃で1時間攪拌した。次に、NaBH₃(CN) (48.3 g、768 mmol) を溶液に添加した。混合物を55℃で18時間攪拌し、次に20~25℃に低下させた。緩衝液 (400 mL) およびアセトン-d₆ (30 mL) を添加した。混合物を20~25℃で1時間攪拌し、次にさらなるNaBH₃(CN) (16 g) を添加した。混合物の温度を55℃に上昇させ、さらに14時間攪拌した。混合物の温度を20~25℃に低下させ、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。混合物を減圧下で濃縮し、2-MeTHF (1500 mL、75体積) で希釈した。溶液を、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーによって精製し、粗製固体を用いて再結晶して (MeOH : H₂O = 2.4 : 1、96 mL : 40 mL)、最終生成物 (式19) 14.14 gを白色の固体として得た。収率：63%、HPLC純度：98.2% (25

40

50

4 nm) ; HPLCキラル純度 (ee) : 99.9% ; LC-MS: m/z 439.1 (M+1); ¹H-NMR: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.87 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 6H), 6.59 (s, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H).

【0315】

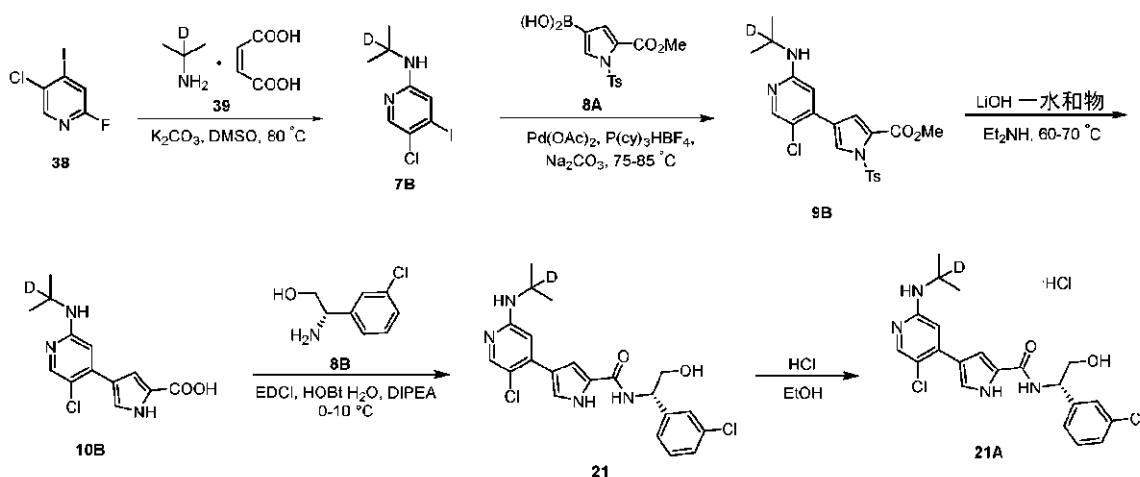
式19の化合物を、HClとさらに反応させて、HCl塩形態である式19Aを生成した。15～25℃で、濾過した無水エタノール(145g、0.26V)、濾過したメタノール(8.1g、0.02V)、および濾過したイソプロパノール(8.1g、0.02V)を、20Lガラスフラスコに入れ、20～30分間攪拌した。次に、塩化水素ガスを、攪拌下で混合物に10～25℃で吹き込んだ。2時間後、混合物をサンプリングし、塩化水素含量が35重量%以上に達するまで、2～4時間ごとに分析した。温度を15～25℃に維持しながら、濾過した無水エタノール(4292g、9V)、濾過したメタノール(232g、0.5V)、および濾過したイソプロパノール(232g、0.5V)を、インライン流体フィルタを介して別個の20L反応器に入れ、20～30分間攪拌した。次に、式19(580g、1.0当量)を添加した。混合物の温度を15～25℃/時間の速度で70～75℃に上昇させ、固体が完全に溶解するまで攪拌した。70～75℃で、種結晶(0.58g、0.1wt%)を混合物に添加し、次に無水HCl溶液(141g)を添加した。混合物を、攪拌しながら1～2時間、70～75℃で維持した。混合物の温度を、5～15℃/時間の速度で15～25℃に低下させ、次に攪拌下で4～6時間、15～25℃で維持した。混合物を濾過し、濾過ケーキを濾過したMTBEで20～30分間すすいだ。濾過ケーキを、窒素下、40～50℃で24時間乾燥させて、生成物(式19A)12.9gを白色の固体として得た。収率: 84.5%、HPLC純度: 99.4%(215nm); HPLCキラル純度(ee): 100.0%(254nm); HPLCアッセイ純度: 98.3%(215nm); 塩化物含量: 7.2%; 同位体純度: 97.9%; LC-MS: m/z 439.2 (M+1); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.05 (q, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H).

(実施例3)

【0316】

式21を、以下の通り調製した。

【化128】



【0317】

式39の調製

10

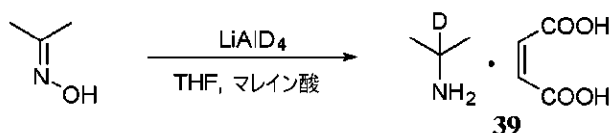
20

30

40

50

【化 1 2 9】



【0 3 1 8】

THF中、プロパン-2-オンオキシム（1.0当量）の溶液を、THF（16.7V）中、LiAlD₄（1.5当量）の懸濁液に50～55℃で入れた。混合物を60～65℃で12時間攪拌した。温度を0～10℃に低下させ、硫酸ナトリウム（0.5当量）を添加することによってクエンチした。混合物を1時間攪拌し、濾過した。濾過ケーキをTHF（5V）ですすいだ。濾液をフラスコに移し、マレイン酸（1.0当量）を15～30℃で添加した。混合物を20～25℃で2時間攪拌し、0～10℃の温度でさらに2時間攪拌した。スラリーを濾過し、濾過ケーキをTHF（1V）で洗浄した。固体を窒素下で乾燥させて、生成物（式39）1.95kgをオフホワイトの固体として得た。収率：39.0%、化学的純度：98.2%：同位体純度：99%；¹H-NMR（400 MHz, D₂O）：δ 6.22（s, 2H），1.18（s, 6H）。

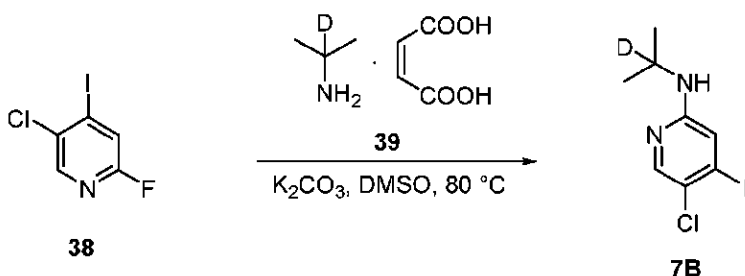
10

【0 3 1 9】

式 7 B の調製

【化 1 3 0】

20



【0 3 2 0】

式 3 9（3.0当量）およびK₂CO₃（4.5当量）を、DMSO（20V）中、式 3 8（1.0当量）の懸濁液に15～30℃で入れた。混合物の温度を75～85℃に上昇させ、24時間攪拌した。混合物の温度を15～25℃に低下させ、水（36V）を添加した。生成物をEtOAc（6V×3）で抽出し、有機相を合わせた。合わせた有機相を、水（10V×2）およびNaCl水溶液（10V×1）で洗浄した。溶液を減圧下で2Vに濃縮し、n-ヘプタン（5V）を混合物に添加した。ヘプタン混合物を減圧下で2Vに濃縮し、このプロセスを2回反復した。（N-ヘプタン（1V）を濃縮された残留物に添加し、15～25℃で4時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを、窒素下、20～30℃で12時間乾燥させて、生成物（式 7 B）640gをオフホワイトの固体として得た。収率：69.0%、HPLC純度：98.9%（215nm）：HPLCアッセイ純度：97.3%（215nm）：同位体純度：98%；¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.01（s, 1H），6.88（s, 1H），1.22（s, 6H）。

30

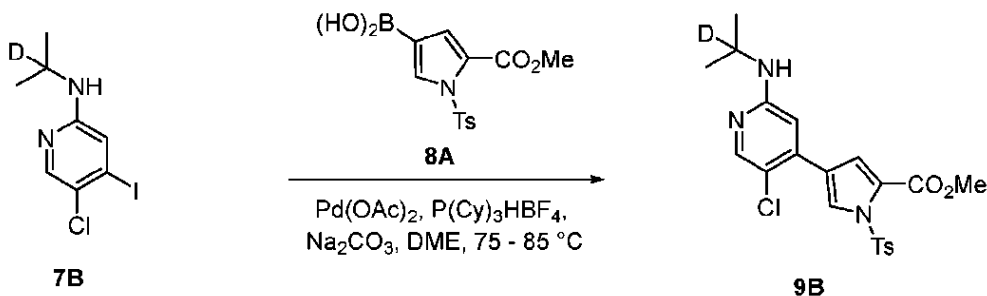
40

【0 3 2 1】

式 9 B の調製

50

【化 1 3 1】



10

【0 3 2 2】

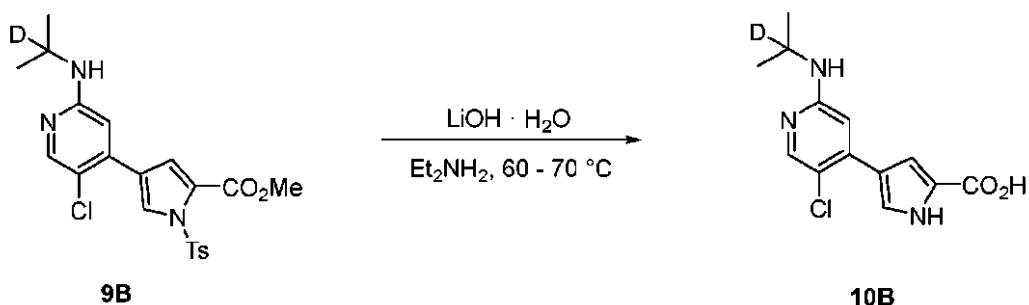
精製水（1 V）および無水炭酸ナトリウム（1.5 当量）を、グリコールジメチルエーテル（8 V）中、式 7 B（1.0 当量）および式 8 A（1.1 当量）の溶液に 20 ~ 30 °C で添加した。混合物を窒素で 30 分間脱気した。Pd (OAc)₂（0.02 当量）および P (Cy)₃HBF₄（0.05 当量）を、窒素保護下で混合物に添加した。添加後、混合物を脱気し、窒素を充填した。このプロセスを 10 回反復した。混合物の温度を 75 ~ 85 °C に上昇させ、4 時間攪拌した。反応混合物の温度を 25 ~ 35 °C に低下させ、濾過した。濾過ケーキを THF（1.3 V × 2）ですすいだ。濾液を合わせ、減圧下で 1 V に濃縮した。MeOH（1.3 体積）を 15 ~ 25 °C で混合物に添加し、15 ~ 25 °C で 2 時間攪拌した。スラリーを濾過し、濾過ケーキをメタノール（1 V × 2）ですすいだ。固体を、EtOAc : ヘキサンの混合物（1 : 6.5、5.6 V）中、15 ~ 25 °C で 2 時間再スラリー化させた。スラリーを濾過し、濾過ケーキをヘキサン（1 V）ですすぎ、窒素下で 8 時間乾燥させて、生成物（式 9 B）351 g を薄黄色の固体として得た。収率：85.0 %、HPLC 純度：96.5 %（215 nm）：HPLC アッセイ純度：95.1 %（215 nm）：同位体純度：98 %；¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 2H), 7.34-7.36 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.24 (s, 6H).

20

【0 3 2 3】

式 10 B の調製

【化 1 3 2】



30

【0 3 2 4】

LiOH 水溶液（5.0 当量、7 wt %）を、THF（5 V）中、式 9 B（1.0 当量）の溶液に 15 ~ 30 °C で添加した。次に、Et₂NH（2.0 当量）を混合物に添加し、混合物を 60 ~ 70 °C で 30 時間攪拌した。混合物の温度を 20 ~ 25 °C に低下させた。MTBE（5 V）を 15 ~ 25 °C で混合物に添加し、30 分間攪拌した。相を分離し、有機相を廃棄した。水相の pH を、6 N HCl で 1 ~ 2 の間に調整した。15 ~ 25 °C で、炭酸ナトリウムの水溶液を混合物に添加して、pH を 9 ~ 10 の間に調整して、固体を溶解させた。溶液の pH を、6 N HCl で 6.2 に調整した。混合物を濾過し、濾過ケーキを水（10 V）で再スラリー化させ、2 時間攪拌した。スラリーを濾過し、55 ~ 65 °C で 40 時間乾燥させた。固体を、MTBE（6 V）で、20 ~ 25 °C で 2 時間スラリー化させ、濾過した。濾過ケーキを乾燥させて、生成物（式 10 B）138 g をオフホ

40

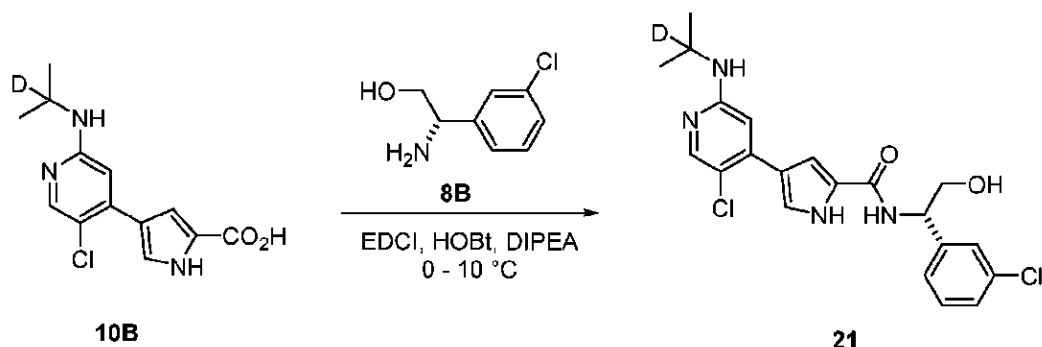
50

ワイトの固体として得た。収率：65.0%、HPLC純度：98.3% (215 nm) : HPLCアッセイ純度：89.4% (215 nm) : 同位体純度：99%；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 1.13 (s, 6H).

【0325】

式21の調製

【化133】



10

【0326】

HOBT (1.2当量) および EDCI (1.1当量) を、DMF (10 V) 中、式10B (1.0当量) の溶液に-10~-20 °Cで添加した。混合物の温度を-20~-30 °Cに低下させた。次に、式8B (1.05当量) およびDIPEA (1.2当量) を添加した。混合物を0~10 °Cで8時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (9 V) および水 (4 V) で希釈した。相を分離し、水相を酢酸エチル (9 V×3) で抽出した。有機相を合わせ、水 (4 V×2)、5%HOAc (7 V×2)、Na₂CO₃水溶液 (7 V×2、17 wt%) およびブライン (10 V×2) で順次洗浄した。シリカゲル (1 g/g) を有機相に添加し、15~30 °Cで4時間攪拌し、次に濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (4.5 V) ですすいだ。合わせた濾液を減圧下で2 Vに濃縮した。MTBE (2 V) を混合物に添加した。混合物を0 °C~10 °Cに冷却し、1時間攪拌した。混合物を濾過し、固体を乾燥させて、生成物 (式21) 181 gを黄色の固体として得た。収率：69.0%、HPLC純度：99.6% (215 nm) ; HPLCキラル純度 (ee) : 100.0% (254 nm) : HPLCアッセイ純度：99.0% (215 nm) : 同位体純度：99%；¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.08 (q, 1H), 3.69 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).

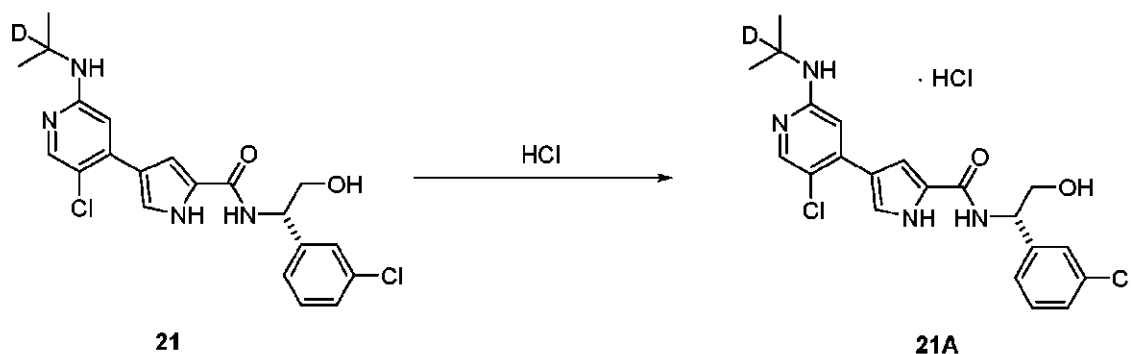
20

30

【0327】

式21Aの調製

【化134】



40

15~25 °Cで、濾過した無水エタノール (145 g、0.26 V)、濾過したメタノール (8.1 g、0.02 V)、および濾過したイソプロパノール (8.1 g、0.02

50

V) をフラスコに入れ、20～30分間攪拌した。次に、塩化水素ガスを、攪拌下で混合物に10～25℃で吹き込んだ。2時間後、混合物をサンプリングし、塩化水素含量が35重量%以上に達するまで、2～4時間ごとに分析した。温度を15～25℃に維持しながら、濾過した無水エタノール(4292g、9V)、濾過したメタノール(232g、0.5V)、および濾過したイソプロパノール(232g、0.5V)を、インライン流体フィルタを介して別個の20L反応器に入れ、20～30分間攪拌した。次に、式21(580g、1.0当量)を添加した。混合物の温度を15～25℃/時間の速度で70～75℃に上昇させ、固体が完全に溶解するまで攪拌した。70～75℃で、種結晶(0.58g、0.1wt%)を混合物に添加し、次に無水HCl溶液(141g)を添加した。混合物を、攪拌しながら1～2時間、70～75℃で維持した。混合物の温度を、5～15℃/時間の速度で15～25℃に低下させ、次に攪拌下で4～6時間、15～25℃で維持した。混合物を濾過し、濾過ケーキを濾過したMTBEで20～30分間すすいだ。濾過ケーキを、窒素下、40～50℃で24時間乾燥させて、生成物(式21A)580gを白色の固体として得た。収率：92.0%、HPLC純度：99.9%(215nm)；HPLCキラル純度(ee)：100.0%(254nm)：HPLCアッセイ純度：99%(215nm)：塩化物含量：7.6%：同位体純度：99%；¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.32 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.05 (q, 1H), 3.70 (m, 2H), 1.22 (s, 6H).

(実施例4)

ウリキセルチニブの重水素化(deturated)アナログの特徴付けデータ

【0328】

作用機序(MOA)細胞アッセイ - A375細胞増殖、pERK/ERKおよびpRSK/RSK分析

【0329】

A375増殖アッセイの結果

【表2】

表2

化合物	IC ₅₀ (μM)
ウリキセルチニブ	0.25
式18 (D7)	0.30
式21 (D1)	0.31

【0330】

簡潔には、A375細胞を、3つの96ウェルプレートに10,000細胞/ウェルで蒔いた。プレートを37℃で一晩インキュベートし、回復させた。細胞をDPBS 150μLで洗浄し、新鮮培地90μLを各ウェルに添加した。次に、細胞を、用量応答の選択化合物で処理した。化合物をストック濃厚物(DMSO中10mM)から希釈した。系列希釈をDMSOで行い、化合物ごとに合計8つの異なる濃度を得た。化合物の添加時に、対照プレートを、Cell Titer Gloを使用して分析して、増殖についてベースラインを設定した。化合物で処理した細胞を、37℃/5%CO₂で72時間成長させ、次に、キットプロトコールに従ってCell Titer Gloを使用して分析した。

【0331】

A375 pERK/ERK用量応答研究

【表 3】

表 3

化合物	IC ₅₀ (μM)
ウリキセルチニブ	0.058
式 18 (D7)	0.070
式 21 (D1)	0.064

10

【0332】

簡潔には、A375細胞を、2×96ウェルプレートに30,000細胞／ウェルで蒔き、一晚回復させ、翌日に洗浄し、新鮮培地を供給し、次に用量応答の選択化合物で処理した。37℃／5%CO₂における化合物による所定の前処理時間の後に、培地を吸引し、細胞を、冷却した完全MESO Scale Discovery (MSD) 溶解緩衝液で溶解させた。pERKおよび全ERK1／2レベルを、MESO Scale Discovery ホスホ (Thr202／Tyr204：Thr185／Tyr187)／全ERK1／2キットを使用して測定した。プロトコールおよびすべての試薬がキットで提供された。すべてのウェルをブロッキング溶液150μlで1時間ブロックした。細胞溶解物25mlに加えて溶解緩衝液25mlをウェルごとに添加し、4℃で一晩インキュベートした。一晚インキュベートした後、ウェルをTris洗浄緩衝液で3回洗浄し、次に1倍の検出抗体25mlをウェルごとに添加し、激しく振とうしながら室温で1時間インキュベートした。次に、すべてのウェルをTris洗浄緩衝液で3回洗浄した後、1倍の読み取り緩衝液150μlをウェルごとに添加し、MSD Sectorイメージャーを使用してプレートを読み取った。データを、全ERK1／2に対するホスホERK1／2の比として計算して、試料の標準化を可能にした。

20

【0333】

A375 pRSK／RSK用量応答研究

【表 4】

表 4

化合物	IC ₅₀ (μM)
ウリキセルチニブ	0.037
式 18 (D7)	0.040
式 21 (D1)	0.037

30

【0334】

簡潔には、A375細胞を、2×96ウェルプレートに30,000細胞／ウェルで蒔き、一晚回復させ、翌日に洗浄し、新鮮培地を供給し、次に用量応答の選択化合物で処理した。37℃／5%CO₂における化合物による所定の前処理の後に、培地を吸引し、細胞を、冷却した完全MSD溶解緩衝液で溶解させた。pRSKおよび全RSKを、CST／PathScan pRSKおよび全RSK ELISASをそれぞれのキットプロトコールに従って使用して分析した。すべての試料を、残りの試料の90%をpRSKで分析し、残りの試料の10%を全RSK ELISAで分析し、それらをキットプロトコールに従って実施した。

40

【0335】

ヒト肝ミクロソーム (HLM) 中ウリキセルチニブ、式18、式19、および式21の

50

半減期決定
【表 5】

表 5

ヒト肝ミクロソーム中で測定された半減期, t½ (分)の値							
化合物 ID	繰り返し 番号 1	繰り返し 番号 2	繰り返し 番号 3	繰り返し 番号 4	繰り返し 番号 5	繰り返し 番号 6	平均 ± SD (ウリキ セルチニブに 対する 変化%)
ウリキセルチニブ	49.2	51.2	50.3	46.2	48.5	48.1	48.9 ± 1.8
式 21	60.9	75.8	64.4	61.5	59.5	60.8	63.8 ± 6.1 (+30%)
式 19	43.4	45.2	46.1	44.9	47.8	44.9	45.4 ± 1.5 (-7%)
式 18	59.2	58.7	60.6	55.8	57.5	62.0	59.0 ± 2.2 (+21%)

【 0 3 3 6 】

10人のドナーのプールからのヒトミクロソームを、商業的供給源から得た。リン酸カリウム緩衝剤中で調製したミクロソームに、ウリキセルチニブ、式18、式19、および式21を個々に6連で最終濃度1 μMでスパイク添加した。NADPHを使用して実験を開始した。NADPHを含まない（補因子を含まない）対照も、ヒト肝ミクロソーム安定性と並行して実施した。被験物質をスパイク添加した後、ミクロソーム複製物を、以下の時間経過：0、5、10、15、20、30、45および60分で、37℃のインキュベーター内に置いた。試料を、内部標準（トルブタミド）を含有する氷冷アセトニトリルからなるタンパク質沈殿クエンチ液で抽出した。試料を、ウリキセルチニブ、式18、式19、および式21について分析した。ウリキセルチニブ、式18、式19、および式21の半減期を、排出速度（ke）を決定するための時間に対する残り%からの線の傾きの自然対数によって、下記の式を使用して特徴付けた。

【数 1】

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\text{Ln}(0.5)}{k_e} = \text{分}$$

ke（排出速度）：時間（分）に対するln（残りパーセント）の傾き

【 0 3 3 7 】

N-デスアルキル、i-プロピルヒドロキシル、アルデヒド、ピリジンN-オキシドおよびカルボン酸代謝産物の形成を、各親被験物質と同時にモニタした。N-デスアルキル（M2）、i-プロピルヒドロキシル（M3）、N-オキシド（M6）およびカルボン酸（M7）代謝産物についての代謝産物形成のパーセント値を、同じ時点について形成された代謝産物のピーク面積と被験物質のピーク面積とに基づいて計算した。

形成% = [(PA代謝産物) / (PAp0)] × 100

PA代謝産物：所与の時点における代謝産物のピーク面積比

PAp0：時間0における被験物質のピーク面積比

【 0 3 3 8 】

表5は、式21が、アッセイにおいて、ウリキセルチニブよりも30%長い半減期を有し、式18が、ウリキセルチニブよりも21%長い半減期を有し、一方、式19は、ウリ

キシセルチニブと比較して7%短い半減期を有することを示している。

【0339】

ヒト肝ミクロソームと共にインキュベートした後に形成された代謝産物の観察された平均パーセント

【表6】

表6

ヒト肝ミクロソーム中でインキュベートした後に代謝産物について観察されたパーセント (60分時点における平均±SD)				
化合物 ID	式34 M2	式35 M3	式37 M6	式36 M7
ウリキシセルチニブ	16.5 ± 3.1	3.83 ± 0.69	11.2 ± 1.4	0.189 ± 0.054
式21	7.78 ± 0.60	2.88 ± 0.52	10.3 ± 0.2	0.239 ± 0.041
式19	14.0 ± 2.4	0.00 ± 0.00	10.4 ± 1.1	0.00 ± 0.00
式18	5.11 ± 0.47	0.00 ± 0.00	17.8 ± 1.8	0.00 ± 0.00

10

20

【0340】

表6は、式21(D1)が、アッセイでは、ウリキシセルチニブに対してM2の形成を53%低下させ、M3の形成を25%低下させ、M6の形成を8%低下させ、M7の形成を26%上昇させることを示している。式19(D6)は、アッセイでは、ウリキシセルチニブに対してM2の形成を15%低下させ、M3の形成を100%低下させ、M6の形成を7%低下させ、M7の形成を100%低下させる。式18は、アッセイでは、ウリキシセルチニブに対してM2の形成を69%低下させ、M3の形成を100%低下させ、M6の形成を59%上昇させ、M7の形成を100%低下させる。

【0341】

実施例化合物である式18、19、および21についてのラットにおける薬物動態および代謝産物の形成の評価

30

【0342】

ウリキシセルチニブ、式18A、19A、および21Aを、ラットに経口強制飼育(PO)により5日間連続で1日2回(12時間置く、±30分)投与した(10回の用量/動物)。各化合物を、ラット6匹(雄3匹/雌3匹、N=ラット6匹/化合物)に12.5mg/kgの用量で投与した。各化合物を、水中1%(w/v)カルボキシメチルセルロース(CMC)中、1.25mg/mLの濃度で製剤化した。5日目の2回目(午後)の投与の後、投与後およそ0.5、1、2、4、6、8、および12時間目に血液試料を各ラットから収集した。血液試料を遠心分離して、血漿を得た。血漿試料を、投与された化合物および選択された代謝産物の濃度について、確立されたLC-MS/MS法を使用して分析した。各化合物の定量下限は、1.00ng/mLであった。化合物ごとのラット半減期の値(WinNonlinソフトウェアを使用して非コンパートメント分析によって決定した)を表7に示し、投与された化合物および選択された代謝産物ごとに線形台形法を使用して計算した0から12時間目までの曲線下面積(AUC₀₋₁₂)を、表8に提示する。

40

50

【表 7】

表 7

ラット血漿中で測定された半減期, $t_{1/2}$ (時間)の値		
投与された化合物		$t_{1/2}$ (時間)
ウリキセルチニブ	平均	3.67
	SD	1.44
	CV%	39.3
式 21A – D1	平均	3.81 (+4% ^a)
	SD	1.27
	CV%	33.3
式 19A – D6	平均	4.00 (+9% ^a)
	SD	1.18
	CV%	29.4
式 18A – D7	平均	4.18 (+14% ^a)
	SD	0.813
	CV%	19.4

^aウリキセルチニブに対する変化パーセント

【 0 3 4 3 】

表 7 は、式 2 1 A (D 1) が、ウリキセルチニブよりも 4 % 長い平均半減期を有し、式 1 9 A (D 6) が、ウリキセルチニブよりも 9 % 長い平均半減期を有し、式 1 8 A (D 7) が、ウリキセルチニブよりも 1 4 % 長い平均半減期を有することを示している。

【表 8】

表 8

ラット血漿中の親および関連代謝産物についての AUC ₀₋₁₂ (μg*時間/mL)					
投与された化合物		親	M3	M2	M6
ウリキセルチニブ	平均	173.0	0.725	17.8	0.203
	SD	43.1	0.147	7.38	0.124
	CV%	24.8	20.2	41.4	61.1
式 21A – D1	平均	193.0 (+12% ^a)	0.784 (+8% ^a)	14.7 (-17% ^a)	0.217 (+7% ^a)
	SD	64.5	0.209	6.15	0.127
	CV%	33.4	26.7	42.0	58.5
式 19A – D6	平均	199.0 (+15% ^a)	0.113 (-84% ^a)	14.7 (-17% ^a)	0.132 (-35% ^a)
	SD	80.5	0.0433	7.16	0.0633
	CV%	40.4	38.3	48.6	47.8
式 18A – D7	平均	228.0 (+32% ^a)	0.179 (-75% ^a)	17.1 (-4% ^a)	0.254 (+25% ^a)
	SD	87.6	0.0802	8.71	0.104
	CV%	38.5	44.8	51.0	41.0

^a ウリキセルチニブに対する変化パーセント

【 0 3 4 4 】

シトクロム P 4 5 0 代謝酵素の阻害および誘導の評価

【 0 3 4 5 】

*in vitro*でのCYP阻害研究

【0346】

この研究は、ヒト肝ミクロソーム中の主なCYP酵素（すなわち、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4／5）を直接的に時間依存的に阻害する、4種の被験物質の能力を評価するように設計された。インキュベーションを、7種のプロトタイプのCYP基質のカクテルを使用して実施して、同時に投与された薬物の代謝を阻害する各被験物質の潜在的な能力を確認した。200種のヒト肝臓ミクロソーム試料の性別混合プールを、この研究のために使用した。水、リン酸カリウム緩衝剤（50mM）、MgCl₂（3mM）、EDTA（1mM）、NADPH再生系（NADP [1mM]、グルコース6リン酸 [5mM]、グルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ [1単位／mL]）、およびプローブ基質（すなわち、7種基質のカクテル）を含有するインキュベーション混合物（pH7.4）200μL中、表9に指定された最終濃度において、およそ37℃でインキュベーションを実施した。NADPH再生系を添加することによって反応を開始させ、およそ5分後に、停止試薬であるアセトニトリルに混合した内部標準を添加することによって、自動的に終了させた。試料を、10℃で、920×gで10分間遠心分離した。上清画分をLC-MS/MSによって分析した。各被験物質（直接的な阻害を評価するために使用した濃度と同じ濃度（すなわち0、0.02、0.06、0.2、0.6、2、6、20μM）を、CYP酵素の時間依存的な阻害剤として作用するその能力を調べるために、NADPH強化ヒト肝ミクロソームと共に37±2℃でおよそ30分間プレインキュベートした。NADPH再生系を添加することによって、プレインキュベーションを開始した。30分後、プローブ基質カクテルを添加することによって、プローブ基質のインキュベーションを開始した。インキュベーションを終了させ、試料をLC-MS/MSによって分析した。阻害が観察された場合、IC₅₀値の決定のために、レーベンバーグ・マルカートアルゴリズムを利用することによって、LIMSを用いてデータを処理して、以下の4パラメーターのシグモイドーロジスティックIC₅₀等式へのデータの非線形回帰フィッティングを実施した。

【数2】

$$Y = \text{Min} + \frac{(\text{Max} - \text{Min})}{(1 + (\text{Conc}/\text{IC}_{50})^{\text{傾き}})}$$

【0347】

対照値のパーセントを利用するので、最小値（Min）を0に設定し、最大値（Max）を100に設定する（または適宜、他の値）。LIMSは、IC₅₀値が、研究した阻害剤の濃度範囲内にある場合だけ、そのIC₅₀値を計算する。したがって、IC₅₀値が研究した濃度範囲外にある場合、そのIC₅₀値は、評価した被験物質の最高濃度よりも大きいと報告される。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9

ヒト肝ミクロソーム中で測定されたシトクロム P450 酵素についての IC ₅₀ (μM) 値														
基質濃度 (μM)	CYP1A2		CYP2B6		CYP2C19		CYP2C8		CYP2C9		CYP2D6 デキストロメトルファン (Dextramethorphan)		CYP3A4/5	
	フェナセチン (90)		ブプロピオン (90)		S-メフェニトイン (60)		パクリタキセル (5)		ジクロフェナク (12)		(10)		ミダゾラム (3)	
ブレインキューベーション時間 (分)	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0	30
ウリキセルチニブ	>20	13	11	16	8.5	9.2	8.5	9.2	3.1	3.4	>20	18	>20	14
式 21A – D1	>20	>20	17	19	19	19	19	19	3.4	4.4	>20	>20	>20	17
式 19 – D6	>20	19	14	16	10	12	10	12	3.1	4.3	20	>20	>20	13
式 18 – D7	>20	17	12	16	9.6	11	9.6	11	3.5	3.9	>20	19	>20	14

【0348】

i n v i t r o での C Y P 誘導研究

【0349】

この研究は、培養ヒト肝細胞中、主な C Y P 酵素（すなわち C Y P 1 A 2、C Y P 2 B 6 および C Y P 3 A 4）の m R N A 発現を誘導する、4 種の被験物質（B V D – 5 2 3 ウリキセルチニブ、式 1 8、式 2 1 A、および式 1 9）の能力を評価するように設計された。移植不可能なヒト肝臓から単離された、特徴付けられた凍結保存ヒト肝細胞の単一調製物を、この研究で処理した。培養物のそれぞれについて 3 連のウェルを、0 . 1 v / v % D M S O（溶媒対照）、3 つのうちの 1 つの濃度の各被験物質（1、1 0 および 2 0 μ M）、または正の対照である C Y P 酵素誘発物質オメプラゾール（5 0 μ M）、フェノバルビタール（1 0 0 0 μ M）もしくはリファンピン（2 0 μ M）を含有する添加 M C M を含む 4 8 ウェルプレート中で処理した（3 7 ± 2 ° C）。培養物を、加湿培養チャンバ（9 5 % 相対湿度、9 5 / 5 % 空気 / C O₂ で 3 7 ± 2 ° C）内でインキュベートした。処置のおよそ 2 4 時間後、肝細胞を、β – メルカプトエタノール（1 0 0 : 1）を含有する B u f f e r R L T 試薬中で溶解させた。培地を吸引し、B u f f e r R L T を各ウェルに添加した。細胞溶解物を、ピペット操作および振とうを繰り返すことによって調製した。全 R N A を、R N e a s y M i n i キットを使用して単離した。R N A の質および濃度を、プレートリーダーで 2 6 0 および 2 8 0 n m における吸光度を測定することによって決定した。一本鎖 c D N A を、R T M a s t e r ミックスを用いて R N A から調製した。R T M a s t e r ミックスは、1 0 倍の R T 緩衝剤、2 5 倍のデオキシ N T P、1 0 倍のランダムプライマー、R N アーゼ阻害剤（2 0 U / μ L）、M u l t i S c r i b e 逆転写酵素（5 0 U / μ L）および R N アーゼ不含水を含む。R T M a s t e r ミックスを各 R N A 試料に添加して、反応の構成成分を完成させた。テンプレートなしの対照（N T C）が分析に含まれていた。N T C 反応については、R N A 試料の代わりに R N アーゼ不含水を添加した。調製された c D N A 試料を、q R T – P C R によって分析した後、– 2 0 ± 5 ° C で保存した。各 P C R を 4 連で実施した。プライマーミックスを、遺伝子発現アッセイごとに調製した。典型的なプライマーミックスは、T a q M a n F a s t A d v a n c e d M a s t e r ミックス（1 倍）、遺伝子発現アッセイ（1 倍、9 0 0 n M フォワードおよびリバースプライマー）および R N アーゼ不含水を含む。反応ミックスを、プライマーミックスを c D N A に添加することによって調製した。あるパーセンテージの試料（1 0 % 以上）が、N A C（増幅対照なしの）試料を含んでいた。N A C 試料は、逆転写されていない R N A 試料であり、ゲノム D N A ではなく m R N A が P C R 蛍光シグナル源であることを示すために使用される。反応を P C R 配列検出系で分析

した。対照 cDNA (GAPDH) の相対的分量と比較した標的 cDNA の相対的分量を、 $\Delta\Delta C_t$ 法によって決定した。相対的定量により、対照試料 (例えば、DMSO) における mRNA 発現の変化に対する試験試料における mRNA 発現の変化を測定する。この方法により、標的増幅の効率と、内因性対照増幅の効率とがほぼ等しいと想定される。

【0350】

20 μ M までのウリキセルチニブ、式 18、式 21A、および式 19 を用いる処理は、CYP1A2 mRNA 発現の増大に、それぞれ 6.63 倍、7.56 倍、8.51 倍および 12.1 倍までの変化をもたらした。注目すべきことには、ウリキセルチニブ、式 21A、および式 19 について、10 μ M において最大限の倍の変化が観察され、続いてそれぞれ 6.42 倍、4.00 倍および 9.52 倍の変化に低下した。20 μ M までのウリキセルチニブ、式 18、式 21A、および式 19 を用いる処理は、CYP2B6 mRNA 発現の濃度依存的増大に、それぞれ 2.43 倍、2.54 倍、2.22 倍および 2.44 倍までの変化をもたらした。20 μ M までのウリキセルチニブ、式 18、式 21A、および式 19 を用いる処理は、CYP3A4 mRNA 発現の濃度依存的増大に、それぞれ 8.26 倍、7.06 倍、6.86 倍および 11.7 倍までの変化をもたらした。結果を、以下の表 10 にまとめる。

【表 10】

表10

培養したヒト肝細胞中のシトクロム P450 酵素の mRNA 発現の変化の倍数									
処置群	CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
	1 μ M	10 μ M	20 μ M	1 μ M	10 μ M	20 μ M	1 μ M	10 μ M	20 μ M
ウリキセルチニブ	3.73	6.63	6.42	1.25	1.99	2.43	1.52	6.84	8.26
式 21A-D1	2.22	8.51	4.00	1.08	2.04	2.22	1.39	5.29	6.86
式 19-D6	3.57	12.1	9.52	1.47	2.10	2.44	2.06	9.42	11.7
式 18-D7	3.02	5.94	7.56	1.36	1.90	2.54	1.83	5.39	7.06

引用文献

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

Kempf, D. et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 41(3), p. 654 (1997);

Wang, L. et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 56(6 Pt. 1), p. 659 (1994);

Blake, M. et al. J. Pharm. Sci., 64, p. 367 (1975);

Foster, A. Adv. Drug Res., 14, p. 1 (1985);

Kushner, D. et al. Can. J. Physiol. Pharmacol., p. 79 (1999);

10

Fisher M. et al. Curt. Opin. Drug Discov. Devel., 9, p. 101 (2006);

Fukuto, J. et al. J. Med. Chem., 34(9), p. 2871 (1991);

Harbeson, L. and Tung. R. Medchem News, 2, p. 8 (2014);

Scott L. Harbeson and Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011);

Miwa. G., Lu, A., Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioessays, 215-19 (1987);

20

Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in Drug Research, (14), 1-40 (1985)

【表 1 1 - 2】

Shao et. al., "Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16), 691-94 (2006);

30

Bin Yu et al., "Pharmacokinetics and metabolism of ulixertinib in rat by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry," Separation Science, vol. 43, issue 7, pages 1275-1283 (2020);

"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Interaction" Richard Silverman, published by Academic Press (1992);

Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980.

40

【0 3 5 1】

本出願に引用したすべての文献は、あたかも本明細書に全体が引用されているかのように、これにより参照により本明細書に組み込まれる。

【0 3 5 2】

本発明の例示的な実施形態を本明細書に記載してきたが、本発明は、記載されるものに限定されず、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく種々の他の変更または改変が

50

当業者によって行われ得ることを理解されたい。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 401/04 (2023.01)

ADD. - A61P 35/00 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 401/04 (2023.05)

ADD. - A61P 35/00; C07B 2200/05 (2023.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0221987 A1 (BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC et al.) 04 August 2016 (04.08.2016) entire document	1, 10, 12
A	US 2015/0051209 A1 (BOCK et al.) 19 February 2015 (19.02.2015) entire document	1, 10, 12
A	US 2006/0108069 A1 (MARTINEZ-BOTELLA et al.) 18 May 2006 (18.05.2006) entire document	1, 10, 12

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"D" document cited by the applicant in the international application

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2023

Date of mailing of the international search report

AUG 25 2023

Name and mailing address of the ISA/
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/064908

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☒ Claims Nos.: 13-34, 38, 44, 45 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: See extra sheet(s). 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1, 10, 12	
Remark on Protest	☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064908

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/064908

Claim 16 is objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because claim 16 is indefinite for the following reason(s):

Regarding claim 16, the claim depends from claim 12 which fails to provide sufficient antecedent basis for "The method ...". For the purposes of the Written Opinion proposed, claim 16 has been analyzed as depending from claim 13 to provide sufficient antecedent basis, as best interpreted.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-12 and 43 are drawn to compounds of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 2A, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 2B, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3A, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3B, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3C, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, and pharmaceutical compositions thereof.

Group II+: claims 35-37 and 39-42 are drawn to methods of synthesizing a deuterated compound, and methods of synthesizing a deuterated ulixertinib.

The first invention of Group I+ is restricted to a compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, wherein each of X1, X2, X3, X4, X5, X6, and X7 is independently hydrogen, and wherein: R1 is hydrogen; A is phenyl unsubstituted; R2 is absent; and m is 0; and pharmaceutical compositions thereof. It is believed that claims 1, 10, and 12 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to a method of synthesizing a deuterated compound according to Formula 1; comprising the steps of (i) reacting a compound of Formula 5 with a compound of Formula 6 to produce the compound of Formula 7; (ii) reacting the compound of Formula 7 with the compound of Formula 8 to produce the compound of Formula 9; (iii) reacting the compound of Formula 9 with LiOH to produce the compound of Formula 10; (iv) reacting the compound of Formula 10 with the compound of Formula 11 to produce the compound of Formula 1, wherein each of X1, X2, X3, X4, X5, X6, and X7 is independently deuterium, and wherein: R1 is hydrogen; A is phenyl unsubstituted; R2 is absent; R is hydrogen; m is 0; PG is a protecting group, wherein PG is mesy; and L1 and L2 are independently leaving groups, wherein L1 and L2 are independently F.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, wherein each of X1, X2, X3, X4, X5, X6, and X7 is independently deuterium, and wherein: R1 is hydrogen; A is phenyl unsubstituted; R2 is absent; and m is 0; and pharmaceutical compositions thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ and II+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 2A, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 2B, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3A, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3B, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 3C, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, compounds of Formula 4, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof, and pharmaceutical compositions thereof, are not present in Group II+, and the special technical features of Group II+, methods of synthesizing a deuterated compound, and methods of synthesizing a deuterated ulixertinib, are not present in Group I+.

The Groups I+ and II+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for compound variables X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, R1, A, R2, m, R, PG, L1, and L2 and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ and II+ were considered to share the technical features of a compound of the core structure of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof; a pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or vehicle; a method of synthesizing a deuterated compound, comprising the steps of (i) reacting a compound of Formula 5 with a compound of Formula 6 to produce the compound of Formula 7; (ii) reacting the compound of Formula 7 with the compound of Formula 8 to produce the compound of Formula 9; (iii) reacting the compound of Formula 9 with LiOH to produce the compound of Formula 10; (iv) reacting the compound of Formula 10 with the compound of Formula 11 to produce the compound of Formula 1; and a method of synthesizing a deuterated ulixertinib thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2016/0221987 A1 to Biomed Valley Discoveries Inc et al. and US 2015/0061209 A1 to Bock et al.

US 2016/0221987 A1 to Biomed Valley Discoveries Inc et al. discloses a compound of the core structure of Formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or prodrug thereof (Pg. 26, ASYM-111935, see shown structure of product compound); a pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or vehicle (Para. [0209], pharmaceutical compositions of the invention may comprise one or more active ingredients, e.g., one or more solid forms of the present invention optionally in combination with other anti-cancer agents anti-cancer agents, in admixture with one or more pharmaceutically-acceptable diluents or carriers); and a method of synthesizing ulixertinib (Para. [0228], 4-(5-Chloro-2-isopropylaminopyridin-4-yl)-1H pyrrole-2-carboxylic acid 1-(3-chlorophenyl)-2-hydroxy ethylamide free base was prepared according to the following synthesis scheme), comprising the steps of (i) reacting a compound of Formula 5 with a compound of Formula

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2023/064908

6 to produce the compound of Formula 7 (Para. [0228], Step 1, ASYM-111806 reacted with Isopropylamine to produce ASYM-112080); (ii) reacting the compound of Formula 7 with the compound of Formula 8 to produce the compound of Formula 9 (Para. [0228], Step 2, ASYM-112080 reacted with ASYM-111938 to produce ASYM-112393); (iii) reacting the compound of Formula 9 with LiOH to produce the compound of Formula 10 (Para. [0228], Step 3, ASYM-112393 reacted with Lithium hydroxide monohydrate to produce ASYM-112394); (iv) reacting the compound of Formula 10 with the compound of Formula 11 to produce the compound of Formula 1 (Para. [0228], Step 4, ASYM-112394 reacted with ASYM-111888 to produce ASYM-111935).

US 2015/0051209 A1 to Bock et al. teach a method of synthesizing a deuterated compound thereof (Para. [0279]. Compounds of the invention can be prepared according to reaction Scheme 1; Para. [0031]. Examples of isotopes that may be incorporated into the compounds of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof include, but are not limited to, isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen and oxygen such as ^2H).

The inventions listed in Groups I+ and II+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14
A 6 1 K	31/444	(2006.01)	A 6 1 K	31/444

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

弁護士 山本 健策

(72)発明者 デクレッセンゾ, ゲイリー

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 4 1 5 2, パークビル, ウェストウッド コート 6 1 3 5

(72)発明者 テレスク, マーティン

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 4 1 5 2, パークビル, サウスレイク ドライブ 6 1 5 0

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC17 GA07 GA08 GA16 GA20 MA01
MA04 NA05 NA12 NA14 ZA01 ZA18 ZA36 ZA75 ZA96 ZB08 ZB26
ZC20 ZC41