

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 3 年 6 月 17 日 (2021.6.17)

【公表番号】特表 2020-519589 (P2020-519589A)

【公表日】令和 2 年 7 月 2 日 (2020.7.2)

【年通号数】公開・登録公報 2020-026

【出願番号】特願 2019-561278 (P2019-561278)

【国際特許分類】

C 0 7 D 498/14 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 498/14 C S P

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/553

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 4 月 27 日 (2021.4.27)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

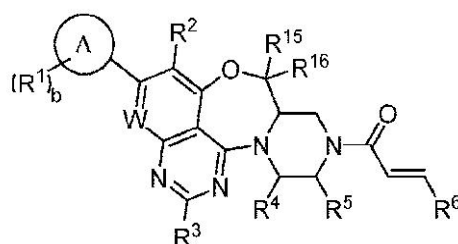
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I b) の化合物：

【化 1】



(Ib)

(式中：

環 A は、アリール、単環式ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され；

R¹ は、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、C₁ ~ 3 フルオロアルコキシ、シアノ、アセチレニル、NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、CH₂R¹¹、N=S(O)Me₂、S(O)Me、及び SO₂R¹² か

ら独立に選択され；

b は、0、1、2、又は3であり；

W は、N 又は $C R^{13}$ であり；

R^2 は、H、シアノ、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルキル、 $NR^{23}R^{24}$ 、アセチレニル、又は CH_2OR^{25} であり；

R^3 は、H、 C_{1-3} フルオロアルキル、 OR^{26} 、 $NR^{27}R^{28}$ 、 CH_2R^{29} 、 SR^{30} 、又は $C(O)R^{31}$ であり；

R^4 は、H 又は Me であり；

R^5 は、H 又は Me であり；

R^6 は、H 又は CH_2NMe_2 であり；

R^7 は、H、 C_{1-4} アルキル、 $C(O)C_{1-3}$ アルキル、又は CO_2C_{1-3} アルキルであり；

R^{11} は、ヒドロキシ、シアノ、ヘテロシクリル、 $NR^{32}R^{33}$ 、 $C(O)NR^{34}R^{35}$ 、又は SO_2C_{1-3} アルキルであり；

R^{12} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、又は $NR^{36}R^{37}$ であり；

R^{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、ハロ、 C_{1-3} フルオロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

R^{15} 及び R^{16} は、H 及び C_{1-3} アルキルから独立に選択され；

R^{26} は：

- H；
- ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、 $NR^{38}R^{39}$ 、 $C(O)NR^{40}R^{41}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又は C_{3-7} シクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている）；

- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル；

- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル；及び

- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

R^{27} は：

- H；

- $C(O)R^{42}$ ；

- ヒドロキシ、 C_{1-3} アルコキシ、ハロ、 $NR^{43}R^{44}$ 、 $C(O)NR^{45}R^{46}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換された C_{1-4} アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又は C_{3-7} シクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている）；

- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル；

- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3}

$C_3 \sim 7$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル；及び

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

$R^{2,8}$ は、H 又は Me であるか；或いは

$R^{2,7}$ 及び $R^{2,8}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4、5、6、又は7員の複素環を形成し、前記環は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $NR^{4,7}R^{4,8}$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されており；

$R^{2,9}$ は：

- H；

- $NR^{4,9}R^{5,0}$ ；

- ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{5,1}R^{5,2}$ 、 $C(O)NR^{5,3}R^{5,4}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている）；

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル；及び

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

$R^{3,0}$ は：

- ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{5,5}R^{5,6}$ 、 $C(O)NR^{5,7}R^{5,8}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている）；

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル；並びに

- $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

$R^{3,1}$ は、 $NR^{5,9}R^{6,0}$ であり；

$R^{4,2}$ は、任意選択的に置換されたヘテロアリール、又は任意選択的に置換された $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

R^{49} 及び R^{51} は、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立に選択され；

R^{59} 及び R^{60} は、H 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択されるか；或いは

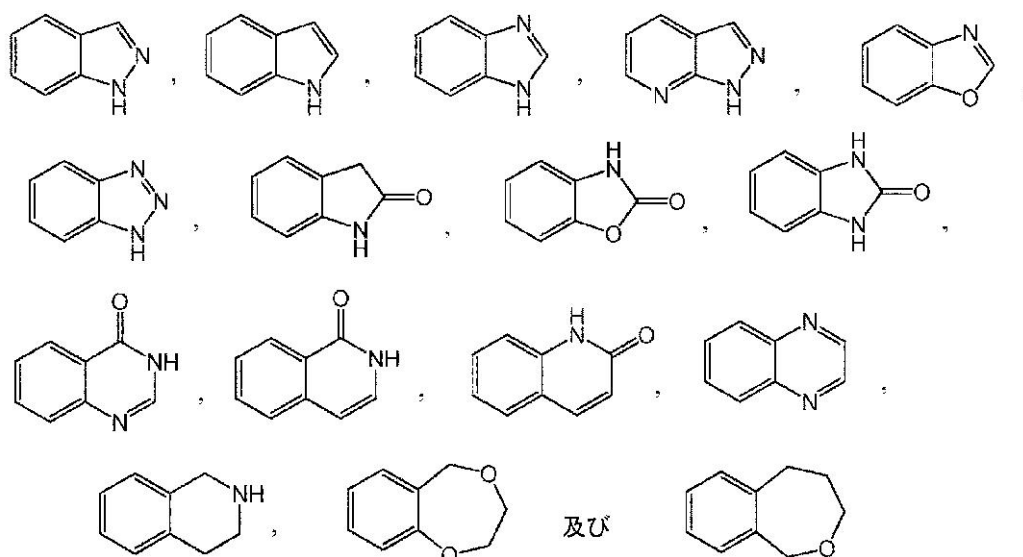
R^{59} 及び R^{60} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4、5、又は6員の複素環を形成し、前記環は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、又は $C(O)Me$ で任意選択的に置換されており；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、及び R^{58} は、H 及び $C_1 \sim 4$ アルキルから独立に選択される）又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

環 A が：

【化2】



からなる群から選択される二環式ヘテロアリールである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

環 A がフェニルである、請求項1に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

R^6 が H である、請求項1～3のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

X が O であり、Y が CH_2 である、請求項1～4のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

R^3 が H である、請求項1～5のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項7】

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] - 2 - プロペン - 1 - オン；

(E) - 1 - ((8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4

- イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a R) - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a R) - 6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 4 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

(E) - 1 - ((8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エン - 1 - オン ;

4 - [(8 a S) - 1 0 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - クロロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシフェニル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

2 - [(8 a S) - 1 0 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] - 3 - ヒドロキシベンゾニトリル ;

1 - [(8 a S) - 5 - (2 - アミノ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - 6 - クロロ - 8 a , 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

7 - [(8 a S) - 1 0 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 2 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7

- d e] キナゾリン - 5 - イル] - 3 - メチル - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - オン ;

N - { 3 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] フェニル } アセトアミド ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 4 - ベンゾジオキセピン - 9 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 2 - ベンゾオキセピン - 6 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - [2 - (メチルスルホニル) フェニル] - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

2 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] - N - メチルベンズアミド ;

3 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (キノキサリン - 5 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

メチル { 3 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] フェニル } カルバメート ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - [2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (3 - { [ジメチル (オキシド) - ~ 6 ~ - スルファニリデン] アミノ } フェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [

2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 7 - イル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - [2 - フルオロ - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - メチルフェニル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2, 3 - ジヒドロ - 5 H - 1, 4 - ベンゾジオキセピン - 6 - イル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

8 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8, 8 a, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 5 - イル] - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 4 - イル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

4 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8, 8 a, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 5 - イル] - 3 - メチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3 H) - オン ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

2 - { 2 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8, 8 a, 9, 10, 11, 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ [5, 6, 7 - de] キナゾリン - 5 - イル] フェニル } アセトアミド ;

1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 8 a, 9, 11, 12 - テトラヒドロピラジノ [2', 1' : 3, 4] [1, 4] オキサゼピノ

[5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 5 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 6 - クロロ - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 5 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] - 2 - ヒドロキシベンゾニトリル ;
 1 - [(8 a S) - 5 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 ;
 1 - [(8 a S) - 5 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - イル) - 6 - クロロ - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 ;
 { 3 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] フェニル } アセトニトリル ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

1, 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
3 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] ピリジン - 4 - カルボニトリル ;
2 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロロ - 8 , 8 a , 9 , 10 , 11 , 12 - ヘキサヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 5 - イル] ベンゾニトリル ;
1 - ((8 a S) - 6 - クロロ - 4 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 2 - [(1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
1 - ((8 a S) - 6 - クロロ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ; 及び
1 - ((8 a S) - 6 - クロロ - 2 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 5 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 8 a , 9 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼピノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (8 H) - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;

かなる群から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む、医薬。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 10】

癌、例えば K R A S、N R A S、又は H R A S G 1 2 C 変異体により媒介される癌の治療に使用するための、請求項 8 に記載の医薬または請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

非小細胞肺癌又は結腸直腸癌の治療に使用するための、請求項 8 に記載の医薬または請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

他の抗腫瘍剤と組み合わせる癌の治療に使用するための、請求項 8 に記載の医薬または請求項 9 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0422

【補正方法】変更

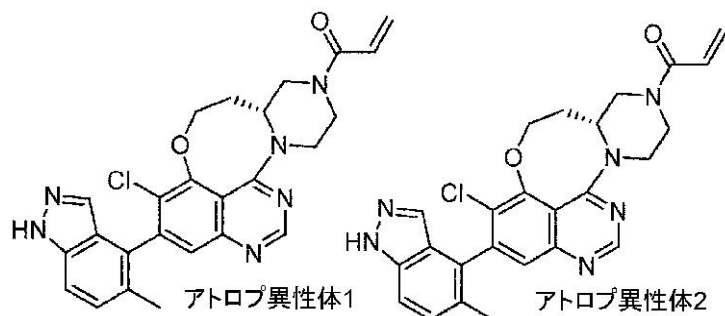
【補正の内容】

【 0 4 2 2 】

実施例 8 1 : 1 - [(6 a R) - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 5 , 6] [1 , 5] オキサゾシノ [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 8 - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン、アトロブ異性体 1 ; 及び

実施例 8 2 : 1 - [(6 a R) - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 5 , 6] [1 , 5] オキサゾシノ [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 8 - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン、アトロブ異性体 2

【 化 1 3 9 】



(6 a R) - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 5 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 5 , 6] [1 , 5] オキサゾシノ - [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン (8 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 及び D I P E A (0 . 1 m l 、 0 . 5 7 m m o l) を i - P r O H (0 . 5 m l) 及び D C M (1 . 5 m l) に溶解した溶液を攪拌しながら、塩化アクリロイル (0 . 0 5 m l) の D C M (1 m l) 溶液 (0 . 3 m l) を滴下した。混合物を 1 0 分間攪拌した。粗生成物を分取 H P L C (W a t e r s X S e l e c t C S H C 1 8 カラム、5 μ シリカ、径 3 0 m m 、長さ 1 0 0 m m) で精製し、溶出液として、水 (0 . 3 % N H ₃ 含有) 及び M e C N の混合物を、極性を徐々に低下させて使用した。所望の化合物を含む画分を蒸発乾固させることにより、1 - [(6 a R) - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 5 , 6] [1 , 5] オキサゾシノ [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 8 - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン (アトロブ異性体 1 、 2 9 m g 、 2 9 %) 白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 1 . 9 6 - 2 . 0 6 (m , 1 H) , 2 . 1 6 (t , J = 4 . 7 H z , 1 H) , 2 . 1 9 (s , 3 H) , 2 . 2 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 6 9 - 3 . 8 7 (m , 5 H) , 3 . 9 1 - 4 . 0 1 (m , 2 H) , 4 . 3 6 - 4 . 7 1 (m , 4 H) , 5 . 7 0 (d d , J = 2 . 3 , 1 0 . 5 H z , 1 H) , 6 . 1 3 (d d , J = 2 . 3 , 1 6 . 8 H z , 1 H) , 6 . 6 9 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 7 . 3 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 8 . 4 9 (s , 1 H) . m / z : E S + [M + H] + 4 7 5 . 次いで 1 - [(6 a R) - 3 - クロロ - 2 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 5 , 6 , 6 a , 7 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロ - 8 H - ピラジノ [1 ' , 2 ' : 5 , 6] [1 , 5] オキサゾシノ [4 , 3 , 2 - d e] キナゾリン - 8 - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン (アトロブ異性体 2 、 1 7 m g 、 1 7 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 1 . 8 6 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 2 . 2 2 - 2 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 4 4 - 3 . 5 5 (m , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 8 3 (m , 3 H) , 3 . 9 1 (d d , J = 4 . 4 , 1 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 5 - 4 . 1 (m , 2 H) , 4 . 3 6 - 4 . 7 8 (m , 4 H) , 5 . 6 8 - 5 . 7 9 (m , 1 H) , 6 . 1 8 (d d , J = 1 . 8 , 1 6 . 7 H z , 1 H) , 6 . 8 1 (d d , J = 1 0 . 8 , 1 6 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 6 1 (m , 2 H) , 8 . 4 6 (s , 1 H) . m / z : E S + [M +

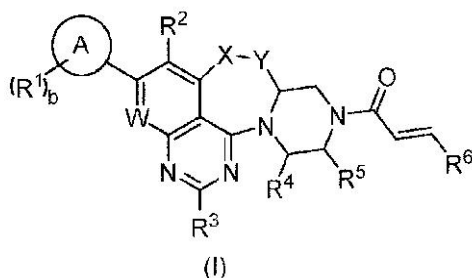
H] + 475.

本願は、以下の態様も包含する。

[態様 1]

式 (I) の化合物：

【化 140】



(式中：

環 A は、アリール、単環式ヘテロアリール、及び二環式ヘテロアリールから選択され；

R¹ は、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、C₁ ~ 3 フルオロアルコキシ、シアノ、アセチレニル、NR⁷R⁸、C(O)NR⁹R¹⁰、CH₂R¹¹、N=S(O)Me₂、S(O)Me、及びSO₂R¹²から独立に選択され；

b は、0、1、2、又は3であり；

W は、N 又は CR¹³であり；

X は、O 又は NR¹⁴であり；

Y は、CR¹⁵R¹⁶、CR¹⁷R¹⁸CR¹⁹R²⁰、C=O、又はC(O)CR²¹R²²であり；

R² は、H、シアノ、ハロ、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、NR²³R²⁴、アセチレニル、又はCH₂OR²⁵であり；

R³ は、H、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、OR²⁶、NR²⁷R²⁸、CH₂R²⁹、SR³⁰、又はC(O)R³¹であり；

R⁴ は、H 又は Me であり；

R⁵ は、H 又は Me であり；

R⁶ は、H 又は CH₂NMe₂ であり；

R⁷ は、H、C₁ ~ 4 アルキル、C(O)C₁ ~ 3 アルキル、又はCO₂C₁ ~ 3 アルキルであり；

R¹¹ は、ヒドロキシ、シアノ、ヘテロシクリル、NR³²R³³、C(O)NR³⁴R³⁵、又はSO₂C₁ ~ 3 アルキルであり；

R¹² は、C₁ ~ 3 アルキル、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、又はNR³⁶R³⁷であり；

R¹³ は、H、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、又はC₁ ~ 4 アルコキシであり；

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、及びR¹⁸ は、H 及び C₁ ~ 3 アルキルから独立に選択され；

R¹⁹、R²⁰、R²¹、及びR²² は、H、C₁ ~ 3 アルキル、及びフルオロから独立に選択され；

R²⁶ は：

- H；

- ヒドロキシ、C₁ ~ 3 アルコキシ、ハロ、NR³⁸R³⁹、C(O)NR⁴⁰R⁴¹、SO₂Me、ヘテロアリール、C₃ ~ 7 シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換されたC₁ ~ 4 アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又はC₃ ~ 7 シクロアルキルは、C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又はC₁ ~ 4 アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ、ハロ、C(O)Me、C₁ ~ 3 アルコキシ、C₁ ~ 3 フルオロアルキル、C₃ ~ 7 シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで

更に任意選択的に置換されている) ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル ; 及び

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール ;

からなる群から選択され、

$R^{2,7}$ は :

- H ;

- $C(O)R^{4,2}$;

- ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{4,3}R^{4,4}$ 、 $C(O)NR^{4,5}R^{4,6}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される 1 又は 2 個の置換基で任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル (ここで、前記ヘテロアリール又は $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている) ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル ; 及び

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール ;

からなる群から選択され、

$R^{2,8}$ は、H 又は Me であるか ; 或いは

$R^{2,7}$ 及び $R^{2,8}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4、5、6、又は 7 員の複素環を形成し、前記環は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $NR^{4,7}R^{4,8}$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されており ;

$R^{2,9}$ は :

- H ;

- $NR^{4,9}R^{5,0}$;

- ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{5,1}R^{5,2}$ 、 $C(O)NR^{5,3}R^{5,4}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される 1 又は 2 個の置換基で任意選択的に置換された $C_{1 \sim 3}$ アルキル (ここで、前記ヘテロアリール又は $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている) ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル ;

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、 CH_2 シクロプロピル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル ; 及び

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

R^{30} は：

- ヒドロキシ、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{55}R^{56}$ 、 $C(O)NR^{57}R^{58}$ 、 SO_2Me 、ヘテロアリール、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、又はヘテロシクリルから選択される 1 又は 2 個の置換基で任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキル（ここで、前記ヘテロアリール又は $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで更に任意選択的に置換されており、前記ヘテロシクリルは、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで更に任意選択的に置換されている）；

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロで任意選択的に置換された $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル；

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、 $C(O)Me$ 、 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 3}$ フルオロアルキル、 $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールで任意選択的に置換されたヘテロシクリル；並びに

- $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、又は $C_{1 \sim 4}$ アルコキシで任意選択的に置換されたヘテロアリール；

からなる群から選択され、

R^{31} は、 $NR^{59}R^{60}$ であり；

R^{42} は、任意選択的に置換されたヘテロアリール、又は任意選択的に置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルであり；

R^{49} 及び R^{51} は、H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立に選択され；

R^{59} 及び R^{60} は、H 及び $C_{1 \sim 4}$ アルキルから独立に選択されるか；或いは

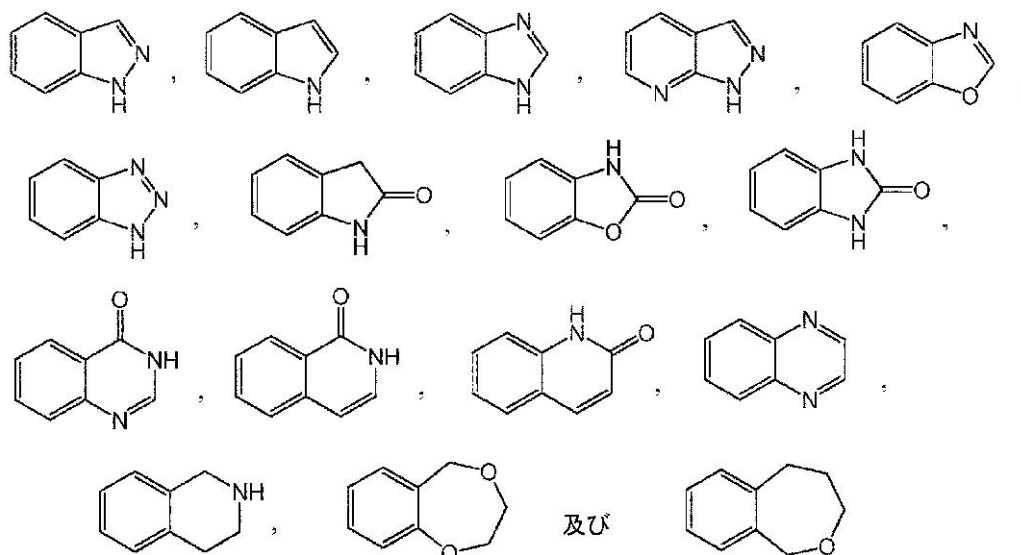
R^{59} 及び R^{60} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4、5、又は 6 員の複素環を形成し、前記環は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、又は $C(O)Me$ で任意選択的に置換されており；

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{50} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、及び R^{58} は、H 及び $C_{1 \sim 4}$ アルキルから独立に選択される）又はその薬学的に許容可能な塩。

[態様 2]

環 A は：

【化 1 4 1】



からなる群から選択される二環式ヘテロアリールである、態様 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 3 】

環 A はフェニルである、態様 1 に記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 4 】

R^6 は H である、態様 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 5 】

X は O であり、Y は CH_2 である、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 6 】

X は O であり、Y は CH_2CH_2 である、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 7 】

R^3 は H である、態様 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 8 】

医薬として使用するための、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 9 】

ヒト等の温血動物の癌の予防又は治療に使用するための、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 10 】

KRAS、NRAS、又はHRAS G12C 変異体により媒介される障害の治療に使用するための、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 11 】

非小細胞肺癌又は結腸直腸癌の治療に使用するための、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【 態様 12 】

癌の予防又は治療を、そのような治療を必要とするヒト等の温血動物において行うための方法であって、前記動物に、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又は

その薬学的に許容可能な塩を有効量で投与することを含む、方法。

[態様 1 3]

態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な添加剤とを含む医薬組成物。

[態様 1 4]

医薬の製造に使用するための、態様 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[態様 1 5]

前記医薬は、K R A S、N R A S、又はH R A S G 1 2 C 変異体により媒介される障害の治療用である、態様 1 4 に記載の使用のための化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[態様 1 6]

態様 1 ~ 6 のいずれか一つに記載の式 (I) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、他の抗腫瘍剤とを含む、癌の治療に使用するのに適した組合せ。