

【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 07 D 498/14	(2006.01)
C 07 D 519/00	(2006.01)
A 61 K 31/553	(2006.01)
A 61 K 31/519	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 K 45/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D 498/14	C S P
C 07 D 519/00	3 0 1
A 61 K 31/553	
A 61 K 31/519	
A 61 P 35/00	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 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

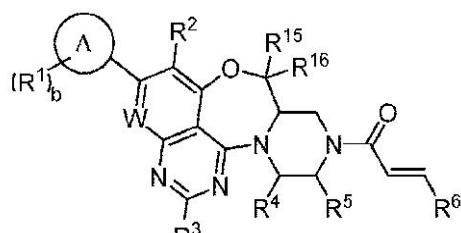
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ib)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、C_{1～4}アルキル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1～4}アルコキシ、C_{1～3}フルオロアルキル、C_{1～3}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CR^{1~3}であり；

R²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^{2~3}R^{2~4}、アセチレニル、又はCH₂OR^{2~5}であり；

R³は、H、C_{1~3}フルオロアルキル、OR^{2~6}、NR^{2~7}R^{2~8}、CH₂R^{2~9}、SR^{3~0}、又はC(O)R^{3~1}であり；

R⁴は、H又はMeであり；

R⁵は、H又是Meであり；

R⁶は、H又是CH₂NMe₂であり；

R⁷は、H、C_{1~4}アルキル、C(O)C_{1~3}アルキル、又是CO₂C_{1~3}アルキルであり；

R^{1~1}は、ヒドロキシ、シアノ、ヘテロシクリル、NR^{3~2}R^{3~3}、C(O)NR^{3~4}R^{3~5}、又是SO₂C_{1~3}アルキルであり；

R^{1~2}は、C_{1~3}アルキル、C_{1~3}フルオロアルキル、又是NR^{3~6}R^{3~7}であり；

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

R^{1~5}及びR^{1~6}は、H及びC_{1~3}アルキルから独立に選択され；

R^{2~6}は：

- H；

- ヒドロキシ、C_{1~3}アルコキシ、ハロ、NR^{3~8}R^{3~9}、C(O)NR^{4~0}R^{4~1}、SO₂Me、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^{2~7}は：

- H；

- C(O)R^{4~2}；

- ヒドロキシ、C_{1~3}アルコキシ、ハロ、NR^{4~3}R^{4~4}、C(O)NR^{4~5}R^{4~6}、SO₂Me、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_2 シクロプロビル、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、

$R^{2 \sim 8}$ は、H 又は Me であるか；或いは

$R^{2 \sim 7}$ 及び $R^{2 \sim 8}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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、 $C(O)Me$ 、 $NR^{4 \sim 7}R^{4 \sim 8}$ 、 $C_1 \sim 3$ 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、 C_2 シクロプロビル、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；

$R^{2 \sim 9}$ は：

- H；

- $NR^{4 \sim 9}R^{5 \sim 0}$ ；

- ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{5 \sim 1}R^{5 \sim 2}$ 、 $C(O)NR^{5 \sim 3}R^{5 \sim 4}$ 、 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、 C_2 シクロプロビル、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、

$R^{3 \sim 0}$ は：

- ヒドロキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、ハロ、 $NR^{5 \sim 5}R^{5 \sim 6}$ 、 $C(O)NR^{5 \sim 7}R^{5 \sim 8}$ 、 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、

$R^{3 \sim 1}$ は、 $NR^{5 \sim 9}R^{6 \sim 0}$ であり；

$R^{4 \sim 2}$ 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；

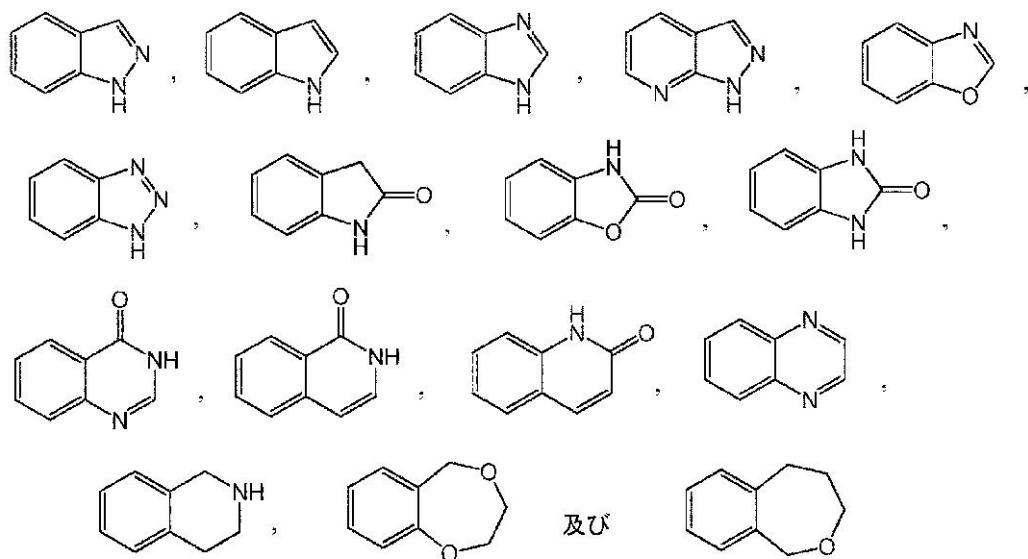
$R^{4\sim 9}$ 及び $R^{5\sim 1}$ は、H、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヘテロシクリル、及びヘテロアリールから独立に選択され；

$R^{5\sim 9}$ 及び $R^{6\sim 0}$ 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 $R^{5\sim 9}$ 及び $R^{6\sim 0}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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；

$R^{8\sim 9}$ 、 $R^{1\sim 0}$ 、 $R^{1\sim 4}$ 、 $R^{2\sim 3}$ 、 $R^{2\sim 4}$ 、 $R^{2\sim 5}$ 、 $R^{3\sim 2}$ 、 $R^{3\sim 3}$ 、 $R^{3\sim 4}$ 、 $R^{3\sim 5}$ 、 $R^{3\sim 6}$ 、 $R^{3\sim 7}$ 、 $R^{3\sim 8}$ 、 $R^{3\sim 9}$ 、 $R^{4\sim 0}$ 、 $R^{4\sim 1}$ 、 $R^{4\sim 3}$ 、 $R^{4\sim 4}$ 、 $R^{4\sim 5}$ 、 $R^{4\sim 6}$ 、 $R^{4\sim 7}$ 、 $R^{4\sim 8}$ 、 $R^{5\sim 0}$ 、 $R^{5\sim 2}$ 、 $R^{5\sim 3}$ 、 $R^{5\sim 4}$ 、 $R^{5\sim 5}$ 、 $R^{5\sim 6}$ 、 $R^{5\sim 7}$ 、及び $R^{5\sim 8}$ 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1～3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 , 11 , 12 - テトラヒドロピラジノ [2' , 1' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼビノ [5 , 6 , 7 - d e] キナゾリン - 10 (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) プト - 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) プト - 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) - 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] 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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] - N - メチルベンズアミド ;

3 - [(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] 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 , 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] プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;

メチル { 3 - [(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] 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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 , 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 - 10 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - d e] 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 - クロ口 - 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] - 1 - メチルキノリン - 2 (1 H) - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロ口 - 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 - 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 - クロ口 - 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 - d e] 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 - クロ口 - 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] - 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 - クロ口 - 5 - (5 - クロ口 - 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 ;
 2 - { 2 - [(8 a S) - 10 - アクリロイル - 6 - クロ口 - 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 - クロ口 - 5 - (2 - クロ口 - 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 - 1 0 (8 H) - イル] プロブ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロ口 - 5 - (5 - フルオロ - 2 - 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] オキサゼビ
 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 - クロ口 - 5 - (4 - 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] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (1 H - インドール - 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] オキサゼビノ [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) - 5 - (4 - アミノ - 2 - メチルフェニル) - 6 - クロ口 - 8 a , 9
 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼビノ [
 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 - クロ口 - 5 - (4 - メチルピリジン - 3 - 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] オキサゼビノ [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 ;
 5 - [(8 a S) - 1 0 - アクリロイル - 6 - クロ口 - 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] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 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) - 5 - (1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 7 - イル) - 6 - クロ口 - 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 ;
 { 3 - [(8 a S) - 1 0 - アクリロイル - 6 - クロ口 - 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] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 8 a , 9 , 1 1 , 1
 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (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] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) - 8 a , 9 , 1
 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (2 - 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] オキサゼビノ [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 - クロ口 - 5 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 8 a ,
 9 , 1 1 , 1 2 - テトラヒドロピラジノ [2 ' , 1 ' : 3 , 4] [1 , 4] オキサゼビノ
 [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 - クロ口 - 5 - [2 - (ヒドロキシメチル) 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] オキサゼビノ
 [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 - クロ口 - 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 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] プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 3 - [(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] ピリジン - 4 - カルボニトリル ;
 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] 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 , 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) プロプ - 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 , 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] プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;
 1 - [(8 a S) - 6 - クロロ - 2 - [(1 - シクロプロピルペリジン - 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 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 , 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] プロプ - 2 - エン - 1 - オン ;

から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て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】0 4 2 2

【補正方法】変更

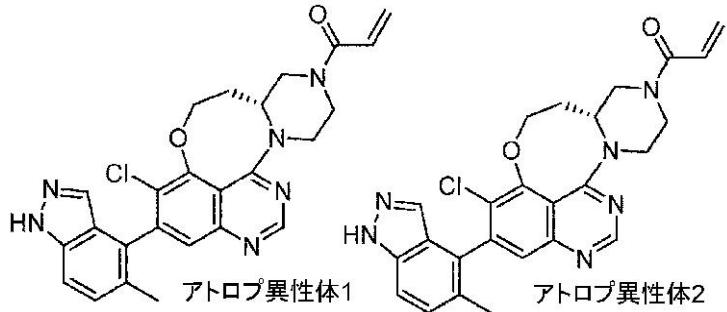
【補正の内容】

【0422】

実施例 81 : 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 , 10 - 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 82 : 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 , 10 - 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139】



(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 , 10 - 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 (80 mg 、 0.19 mmol) 及び D I P E A (0.1 ml 、 0.57 mmol) を i - P r O H (0.5 ml) 及び D C M (1.5 ml) に溶解した溶液を攪拌しながら、塩化アクリロイル (0.05 ml) の D C M (1 ml) 溶液 (0.3 ml) を滴下した。混合物を 10 分間攪拌した。粗生成物を分取 H P L C (Waters X Select C S H C 18 カラム、 5 μ シリカ、 径 30 mm 、長さ 100 mm) で精製し、溶出液として、水 (0.3 % NH₃ 含有) 及び MeCN 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 , 10 - 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 、 29 mg 、 29 %) 白色固体として得た。 1 H N M R (400 MHz , D M S O) 1.96 - 2.06 (m , 1 H) , 2.16 (t , J = 4.7 Hz , 1 H) , 2.19 (s , 3 H) , 2.2 - 2.31 (m , 1 H) , 3.69 - 3.87 (m , 5 H) , 3.91 - 4.01 (m , 2 H) , 4.36 - 4.71 (m , 4 H) , 5.70 (dd , J = 2.3 , 10.5 Hz , 1 H) , 6.13 (dd , J = 2.3 , 16.8 Hz , 1 H) , 6.69 - 6.79 (m , 1 H) , 7.32 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.40 (s , 1 H) , 7.50 (d , J = 1.0 Hz , 1 H) , 7.53 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 8.49 (s , 1 H) . m / z : E S + [M + H] + 475 . 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 , 10 - 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 、 17 mg 、 17 %) を白色固体として得た。 1 H N M R (400 MHz , D M S O) 1.86 - 2.09 (m , 2 H) , 2.20 (s , 3 H) , 2.22 - 2.31 (m , 1 H) , 3.44 - 3.55 (m , 1 H) , 3.58 - 3.83 (m , 3 H) , 3.91 (dd , J = 4.4 , 1.3 Hz , 1 H) , 3.95 - 4.1 (m , 2 H) , 4.36 - 4.78 (m , 4 H) , 5.68 - 5.79 (m , 1 H) , 6.18 (dd , J = 1.8 , 16.7 Hz , 1 H) , 6.81 (dd , J = 10.8 , 16.0 Hz , 1 H) , 7.3 - 7.39 (m , 2 H) , 7.47 - 7.61 (m , 2 H) , 8.46 (s , 1 H) . m / z : E S + [M +

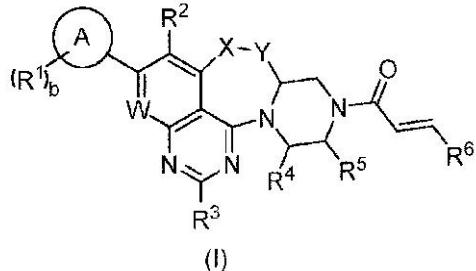
H] + 4 7 5 .

本願は、以下の態様も包含する。

[態様 1]

式 (I) の化合物 :

【化 1 4 0 】



(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)CR²¹

R²² 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、S

R³⁰、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) ;

- C₁ ~ 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 C₃ ~ ₇ シクロアルキル；

- 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任意選択的に置換されたヘテロシクリル；及び

- 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、

R²7 は：

- H；

- C(O)R⁴2；

- ヒドロキシ、C₁ ~ ₃ アルコキシ、ハロ、NR⁴3 R⁴4、C(O)NR⁴5 R⁴6、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)；

- C₁ ~ 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 C₃ ~ ₇ シクロアルキル；

- 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、CH₂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

- 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、

R²8 は、H又はMeであるか；或いは

R²7 及び R²8 は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、4、5、6、又は7員の複素環を形成し、前記環は、C₁ ~ ₄ アルキル、ヒドロキシ、ハロ、C(O)Me、NR⁴7 R⁴8、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、CH₂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アリールで任意選択的に置換されており；

R²9 は：

- H；

- NR⁴9 R⁵0；

- ヒドロキシ、C₁ ~ ₃ アルコキシ、ハロ、NR⁵1 R⁵2、C(O)NR⁵3 R⁵4、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 ~ ₃ 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)；

- C₁ ~ 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 C₃ ~ ₇ シクロアルキル；

- 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、CH₂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；

$R^{4\ 9}$ 及び $R^{5\ 1}$ 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；

$R^{5\ 9}$ 及び $R^{6\ 0}$ 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

$R^{5\ 9}$ 及び $R^{6\ 0}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、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；

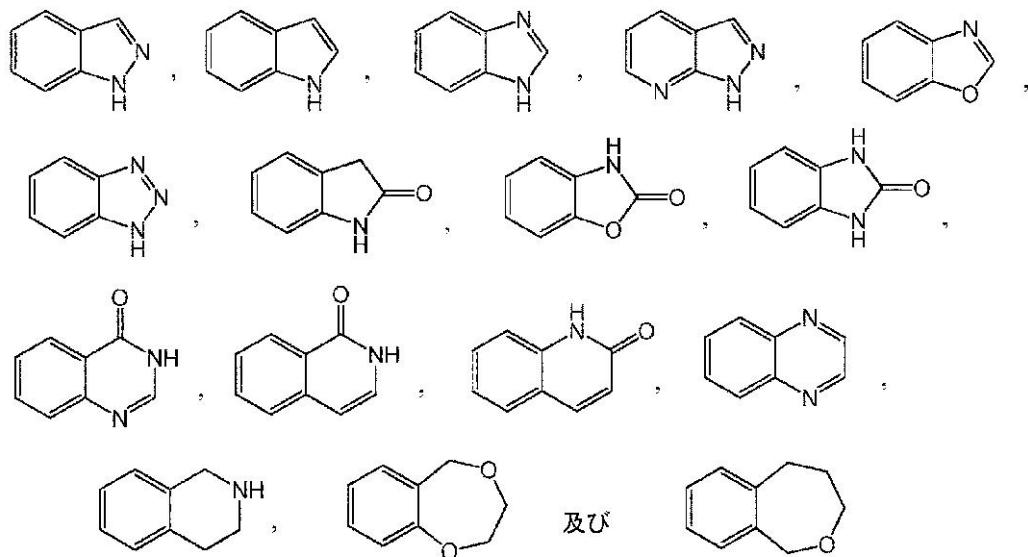
R^8 、 R^9 、 $R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{2\ 3}$ 、 $R^{2\ 4}$ 、 $R^{2\ 5}$ 、 $R^{3\ 2}$ 、 $R^{3\ 3}$ 、 $R^{3\ 4}$ 、 R^3
 5 、 $R^{3\ 6}$ 、 $R^{3\ 7}$ 、 $R^{3\ 8}$ 、 $R^{3\ 9}$ 、 $R^{4\ 0}$ 、 $R^{4\ 1}$ 、 $R^{4\ 3}$ 、 $R^{4\ 4}$ 、 $R^{4\ 5}$ 、 R^4
 6 、 $R^{4\ 7}$ 、 $R^{4\ 8}$ 、 $R^{5\ 0}$ 、 $R^{5\ 2}$ 、 $R^{5\ 3}$ 、 $R^{5\ 4}$ 、 $R^{5\ 5}$ 、 $R^{5\ 6}$ 、 $R^{5\ 7}$ 、及び

$R^{5\ 8}$ 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141】



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]

R⁶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CH₂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CH₂CH₂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]

R³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。