

に R^7 で1回又は2回置換されており、

R^2 は出現毎に独立に、ハロ、6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^4 、 NR^4R^4 、 SO_2R^4 、 SO_2NHR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル及び $C_2\sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル及び3～6員シクロアルキルは場合により R^3 で置換されており、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル又は $C_2\sim C_6$ アルキニルはそれぞれ場合により R^4 で1回、2回又は3回置換されており、

R^3 はハロ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 SO_2R^4 、 SO_2NHR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル及び4～7員複素環からなる群から選択され、ここで4～7員複素環は場合により $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルキル- OH 、ハロ及び $=O$ で置換されており、

R^4 は出現毎に独立に、水素、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(3～7員シクロアルキル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(4～7員シクロアルケニル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(6～10員アリール)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(5～6員ヘテロアリール)又は $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(4～7員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール又は4～7員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ場合により R^5 で1回、2回又は3回置換されており、

R^5 は出現毎に独立に、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $O(CH_2)_{1\sim 3}OH$ 、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ (6～10員アリール)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ (5～6員ヘテロアリール)及び $(CH_2)_{0\sim 3}$ (4～7員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール及び4～7員ヘテロシクロアルキルは場合により、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 NH_2 、 $NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 SO_2NH_2 、 $(CH_2)_{1\sim 2}OH$ 、 $C(O)(CH_2)_{1\sim 2}OH$ 及び $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されており、

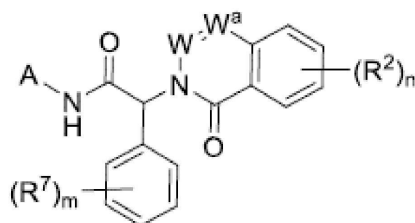
R^6 は出現毎に独立に $C_1\sim C_6$ アルキル又はハロであり、

R^7 は出現毎に独立に、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_3$ アルコキシ、 $C_1\sim C_3$ ハロアルコキシ、ハロ、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 $(CH_2)_{1\sim 4}OH$ 、 $S(O)_{0\sim 2}H$ 、 $S(O)_{0\sim 2}NH_2$ 又は CN である)。

【請求項2】

式Iの化合物が式II:

【化2】



(II)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項1に記載の化合物

(式中、

Aはチアゾール又はピリジンであり、

W及び W^a はそれぞれ独立にCH、 CR^6 又はNであり、

R^2 は、存在しない、ハロ、6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルからなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルは場合により R^3 で置換されており、

R^3 はハロ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、C

2～C₆アルキニル、6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル及び4～7員複素環からなる群から選択され、ここで4～7員複素環は場合によりC₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルキル-OH、ハロ及び=Oで置換されており、R⁷は、ハロ、-OH、-SH、-CN、-NO₂及び-NH₂からなる群から選択され、mは0、1又は2であり、nは、1又は2である)。

【請求項3】

R⁷が存在しない、又はハロである、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R⁷がフルオロである、請求項1又は2に記載の化合物。

10

【請求項5】

Aがチアゾールである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

Aがピリジンである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R²が、存在しない、ハロ、6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルからなる群から選択され、ここで6～10員アリールは場合によりR⁴で置換されている、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R²がハロである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項9】

R²がブromo又はフルオロである、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R²がR³で更に置換されているフェニルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R³が場合によりC₁～C₄アルキルで置換されている6員複素環である、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

R³がメチルで更に置換されているピペリジンである、又はR³がメチルで更に置換されているピペラジンである、化合物であって、R³がパラ位にある、請求項10又は11に記載の化合物。

30

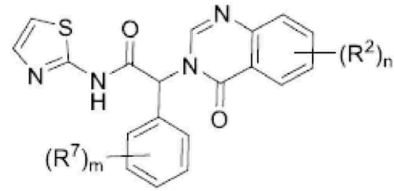
【請求項13】

式Iの化合物が式III、式IV、式V、式VI、式VII又は式VIII:

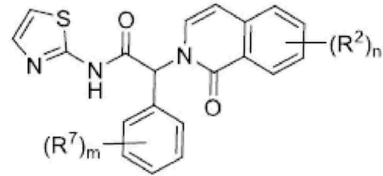
40

50

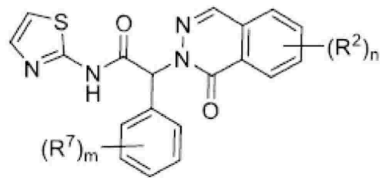
【化 3】



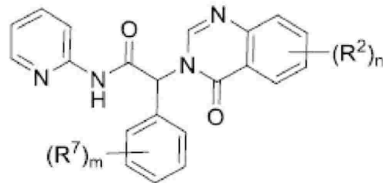
(III)



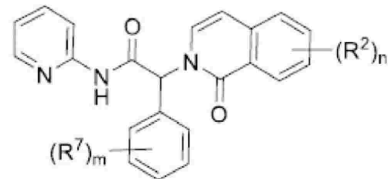
(IV)



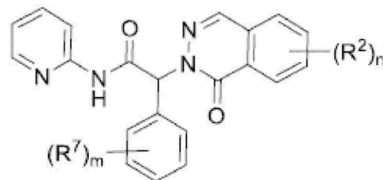
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項1から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下：

10

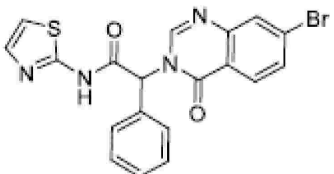
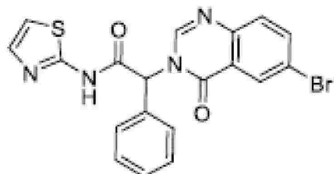
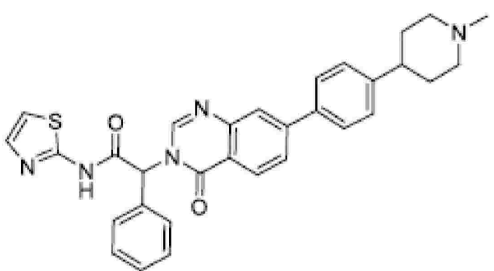
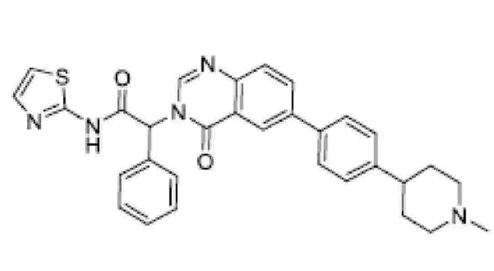
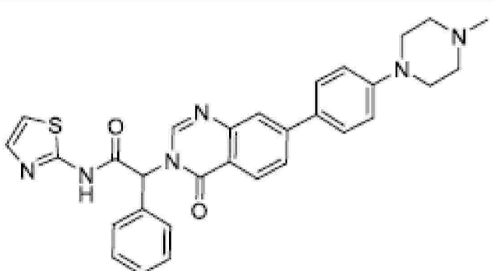
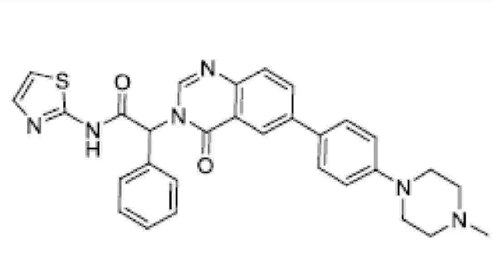
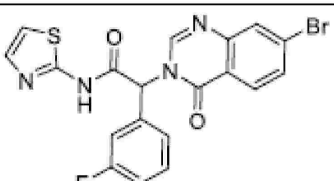
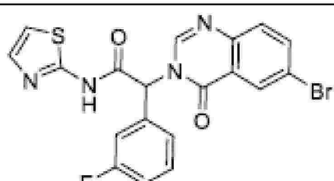
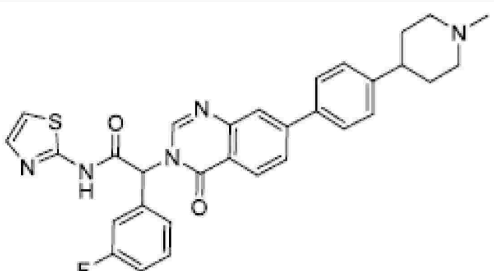
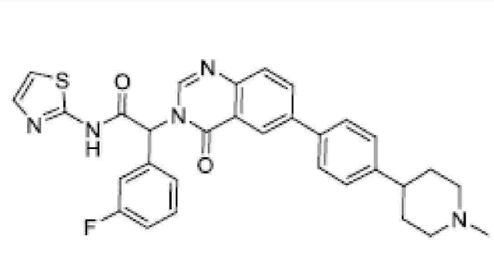
20

30

40

50

【表 1 A】

10

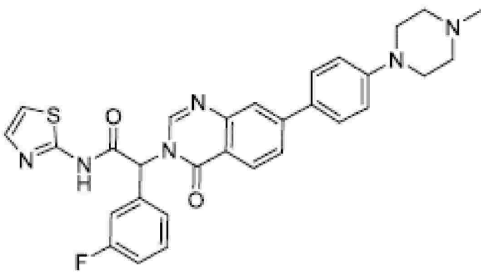
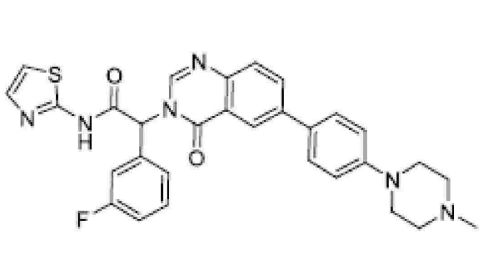
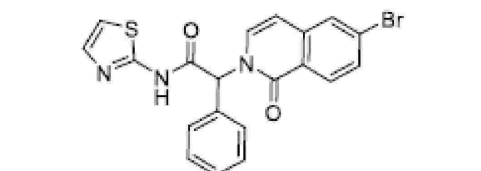
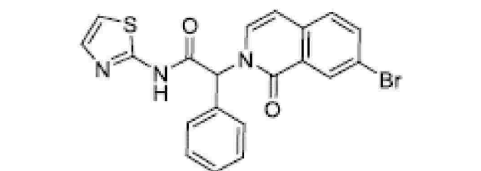
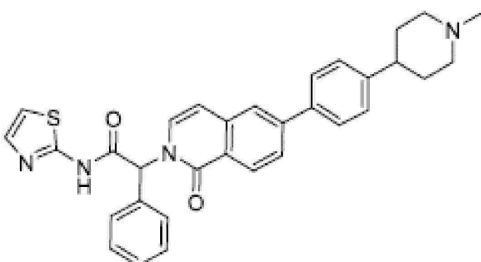
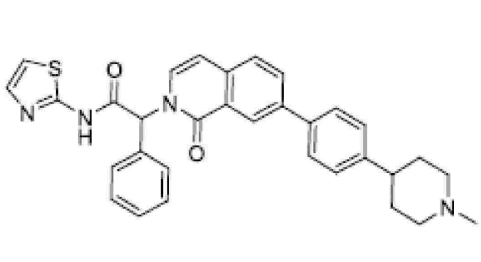
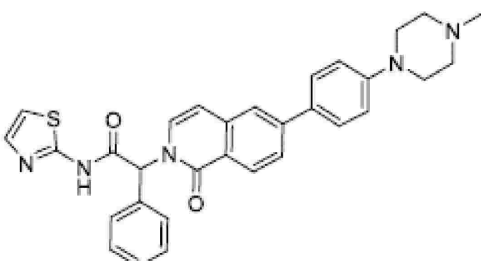
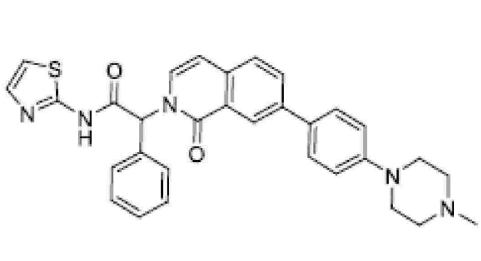
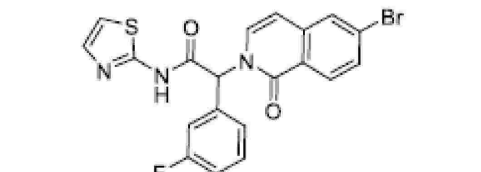
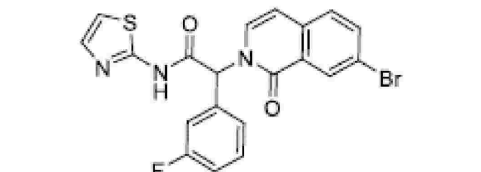
20

30

40

50

【表 1 B】

10

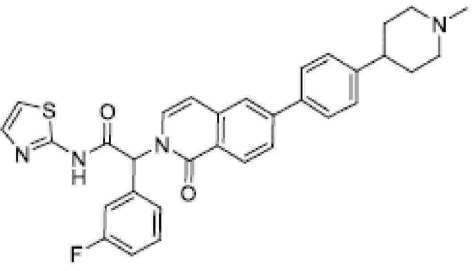
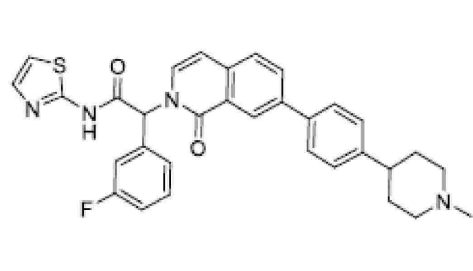
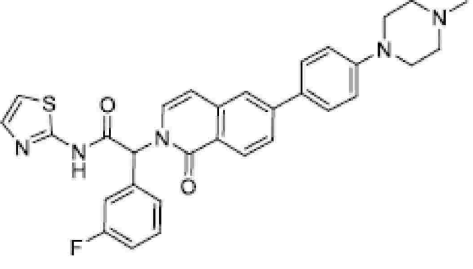
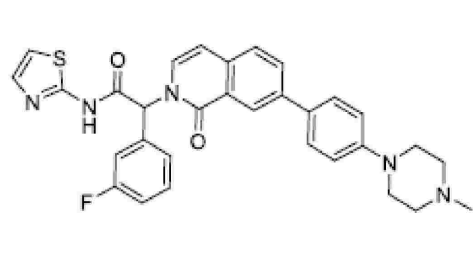
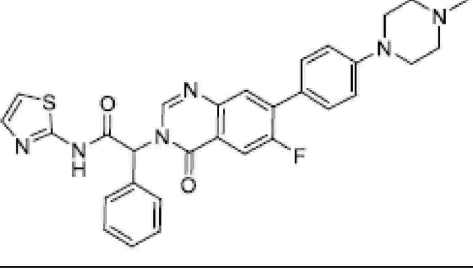
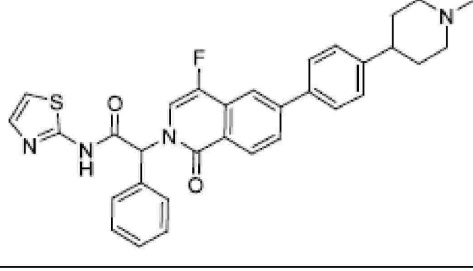
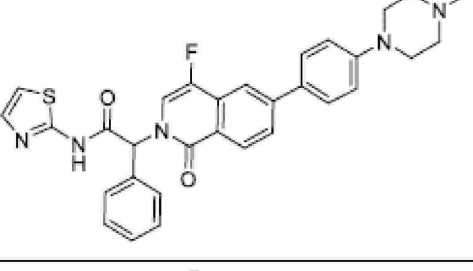
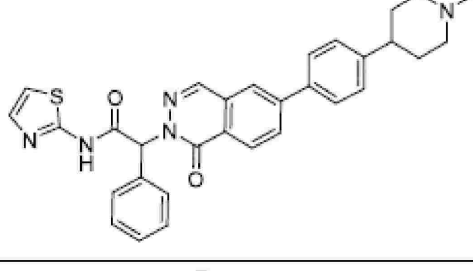
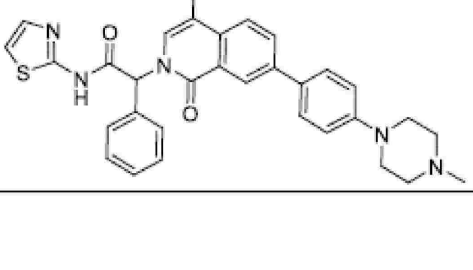
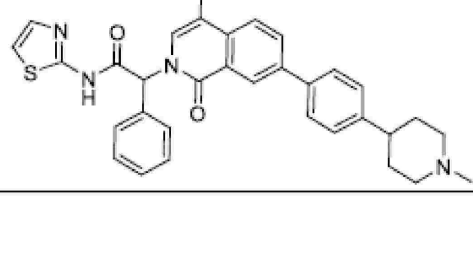
20

30

40

50

【表 1 C】

10

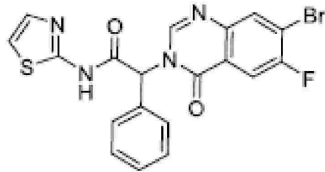
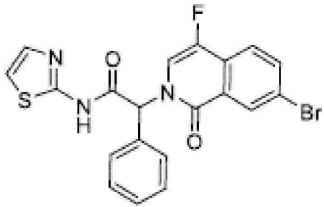
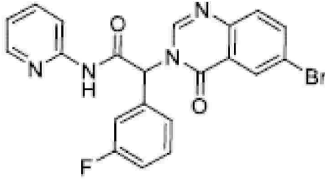
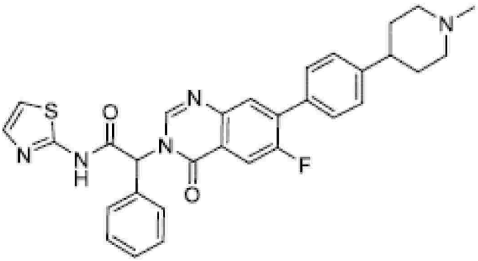
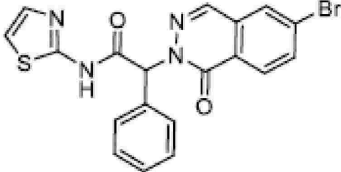
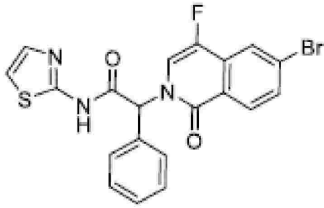
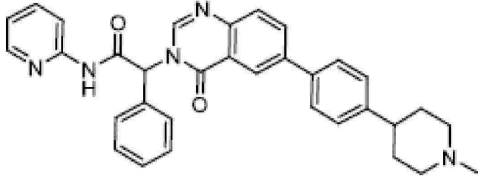
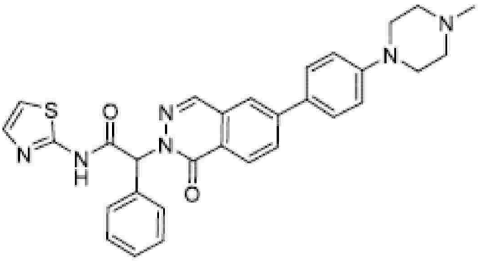
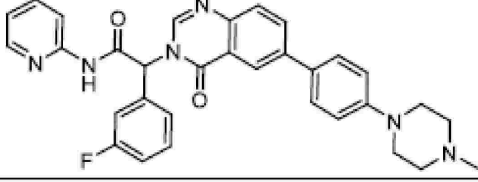
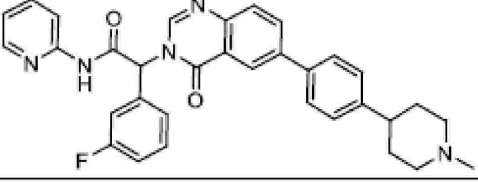
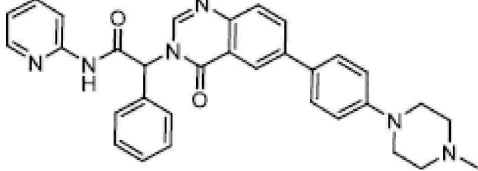
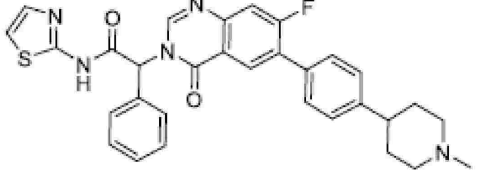
20

30

40

50

【表 1 D】

10

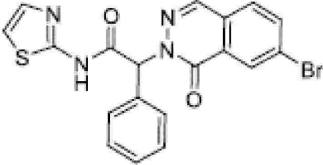
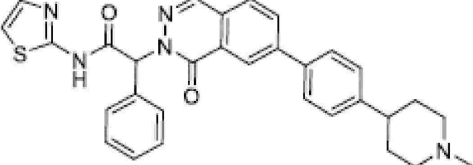
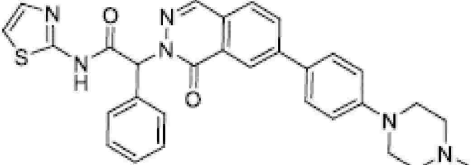
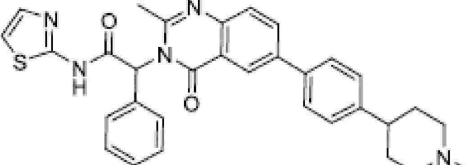
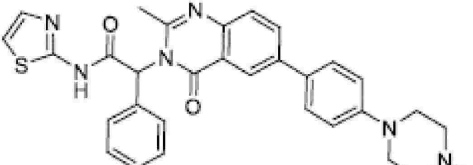
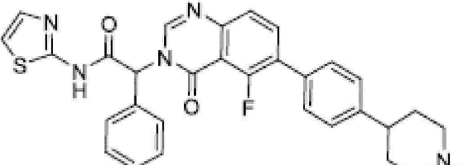
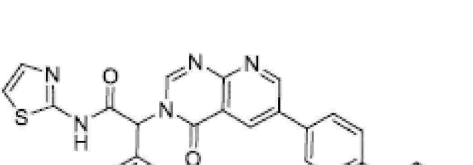
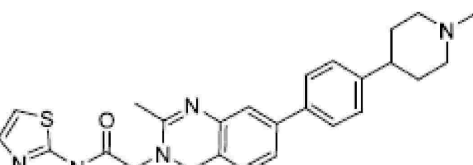
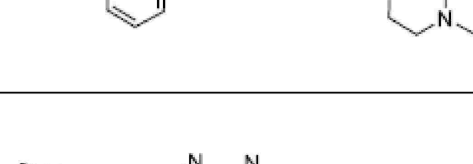
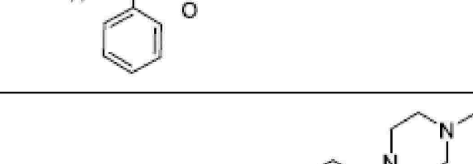
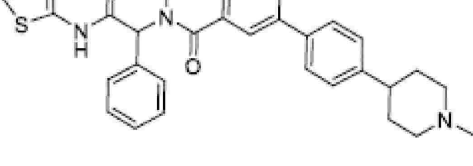
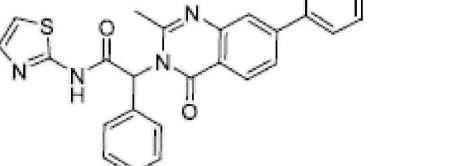
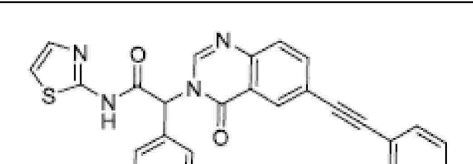
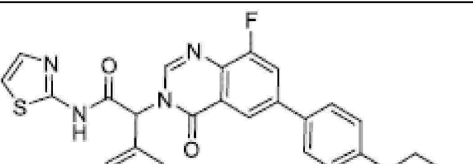
20

30

40

50

【表 1 E】

10

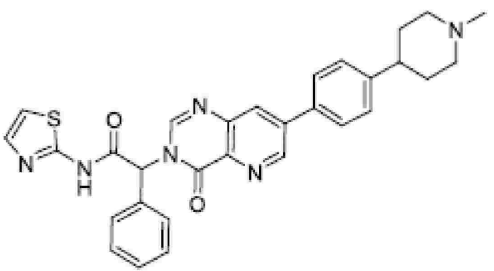
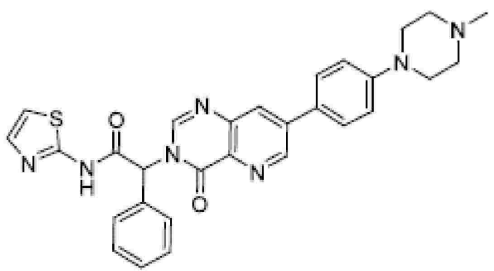
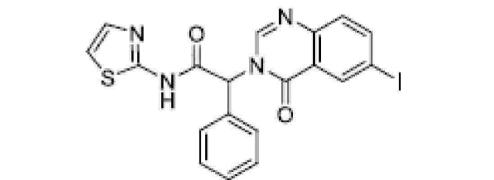
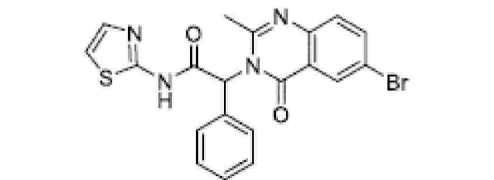
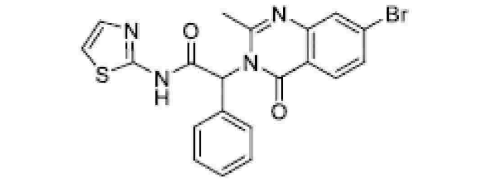
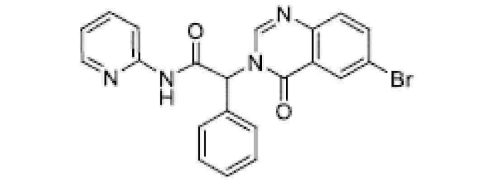
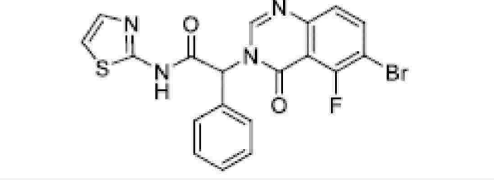
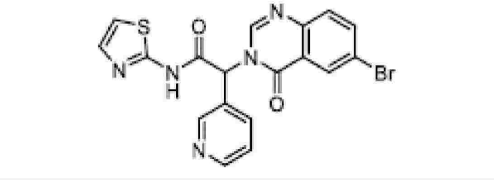
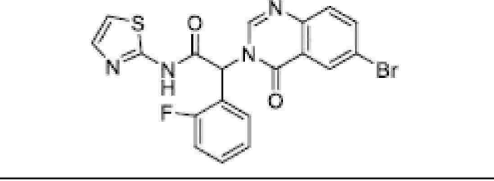
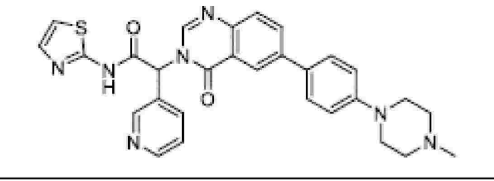
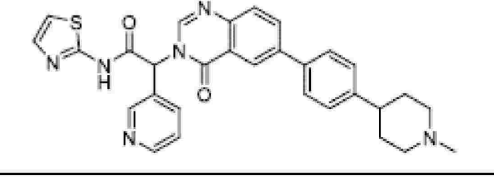
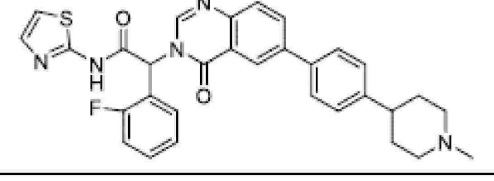
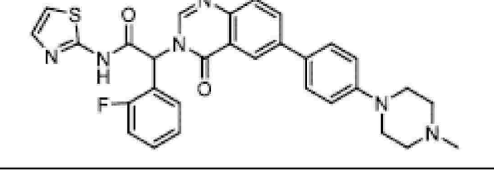
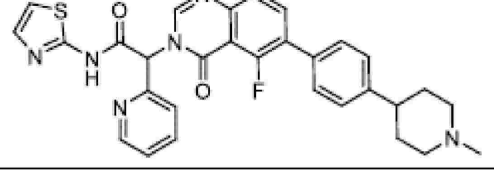
20

30

40

50

【表 1 F】

10

20

30

40

50

【表 1 G】

10

20

30

【表 1 H】

40

50

又はそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物。

【請求項15】

請求項1から14のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項16】

対象においてEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤であって、MEK阻害剤、PI3K阻害剤及びmTor阻害剤からなる群から選択される、第2の活性薬剤、又はATP競合EGFR阻害剤である第2の活性薬剤を更に含む、請求項15に記載の医薬組成物。

【請求項17】

第2の活性薬剤が、セツキシマブ、トラスツズマブ及びパニツムマブからなる群から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項18】

ATP競合EGFR阻害剤がオシメルチニブである、請求項16に記載の医薬組成物。

【請求項19】

必要とする対象におけるがんを処置するための組成物であって、前記がんが、肺がん、結腸がん、乳がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、神経膠腫、扁平上皮癌及び前立腺がんからなる群から選択される、請求項15から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項20】

がんが非小細胞肺がん(NSCLC)である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

必要とする対象におけるキナーゼを阻害するための組成物であって、前記キナーゼがEGFRである、請求項15から18のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項22】

必要とする対象におけるキナーゼが媒介する障害を処置又は予防するための組成物であって、前記キナーゼが媒介する障害がEGFR標的療法に対して耐性であり、EGFR処置療法が、ゲフィチニブ、エルロチニブ及びオシメルチニブからなる群から選択される、請求項15から18のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府による資金提供を受けた研究又は開発に関する記載

本発明は、米国国立衛生研究所(NIH)により授与された助成金第R01 CA201049号の下で政府の支援により行われた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【0002】

関連出願

本出願は、2019年6月21日出願の米国仮出願第62/864,914号、2019年7月22日出願の第62/877,093号及び2020年5月20日出願の第63/027,734号の優先権を主張するものであり、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

【背景技術】

【0003】

上皮成長因子受容体(EGFR、Erb-B1)は、正常細胞及び悪性細胞の増殖、分化及び生存を媒介する受容体型チロシンキナーゼファミリーに属する(Arteaga, C. L., J. Clin. Oncol. 19, 2001, 32~40頁)。EGFRの脱制御は多くのタイプのヒトのがんに関係していることが示唆されており、ヒトのがんの少なくとも70%に該受容体が過剰発現しており(Seymour, L. K., Curr. Drug Targets 2, 2001, 117~133頁)、それらには非小細胞肺癌、乳がん、神経膠腫、頭頸部扁平上皮癌及び前立腺がんが含まれる(Raymond, E.ら、Drugs 60(Suppl. 1), 2000, 15~23頁、discussion 41~2頁; Salomon, D. S.ら、Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19, 1995, 183~232頁; Voldborg B. R.ら、Ann. Oncol. 8, 1997, 1197~1206頁)。従って、EGFRは、診断薬及び治療薬であって、がん細胞内で特異的に結合すること及び該受容体のチロシンキナーゼ活性及びシグナル伝達

10

20

30

40

50

経路を阻害することができる診断薬及び治療薬のデザイン及び開発のための魅力的な標的として知られるようになった。例えば、NSCLC及び進行型肺がんの処置用に、EGFRチロシンキナーゼ(EGFR-TK)可逆的阻害剤のTARCEVA(登録商標)がFDAによって承認されている。ラパチニブ及びIRESSA(登録商標)を含めた他の抗EGFR標的化分子も承認されてきた。

【0004】

上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)は、EGFR変異進行型非小細胞肺癌(NSCLC)の患者にとって有効な臨床治療である(Mok、T. S.ら、N. Engl. J. Med. 361、2009、947～57頁;Paez、J. G.ら、Science 304、2004、1497～500頁;Lynch、T. J.ら、N. Engl. J. Med. 350、2004、2129～39頁;Rosell、R.ら、Lancet Oncol. 13、2012、239～46頁)。進行型EGFR変異NSCLCに対して最初の全身処置として使用した場合には、奏効率(RR)及び無増悪生存期間(PFS)で評価する限り、EGFR TKIは化学療法よりも有効であることが複数の無作為化臨床試験によって実証されている(Mok、T. S.ら、N. Engl. J. Med. 361、2009、947～57頁;Rosell、R.ら、Lancet Oncol. 13、2012、239～46頁;Sequest、L. V.ら、J. Clin. Oncol. 31、2013、3327～34頁;Wu、Y. L.ら、Lancet Oncol. 15、2014、213～22頁;Maemondo、M.ら、N. Engl. J. Med. 362、2010、2380～8頁;Zhou、C.ら、Lancet Oncol. 12、2011、735～42頁;Mitsudomi、T.ら、Lancet Oncol. 11、2010、121～8頁)。しかし、患者の大部分では、EGFR TKIでの処置が成功した後に、疾患の進行が現れることになる。患者の60%で検出される獲得耐性の最も共通するメカニズムは、EGFRの位置T790Mにおける二次変異(T790M)である(Yu、H. A.ら、Clin. Cancer Res. 19、2013、2240～7頁)。この変異はATPの親和性向上につながり、それにより可逆的EGFR TKIのゲフィチニブ及びエルロチニブのEGFR TKIドメインへの結合がより困難になる(Yun C. H.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105、2008、2070～5頁)。

【0005】

共有結合性のEGFR阻害剤が、EGFR T790Mを含有するがんを阻害するものとして知られるようになった。しかし肺癌患者においては、アファチニブのみがEGFR TKIタイプのEGFR変異がんにおいて有効であり、ゲフィチニブ又はエルロチニブに対して耐性を獲得したNSCLCの患者においては10%未満のRRである(Miller、V. A.ら、Lancet Oncol. 13、2012、528～38頁)。アファチニブは、変異体及び野生型(WT)の両EGFRの強力な阻害剤である。WT EGFRの阻害は皮膚の発疹及び下痢を含めた毒性につながり、患者におけるアファチニブの用量をEGFR T790Mを阻害するために必要な用量にまで高めていくための能力を制限する。ツール化合物WZ4002並びに臨床化合物CO-1686及びAZD9291を含めた不可逆的ピリミジンEGFR阻害剤は、アファチニブの制限の多くを克服している(Zhou、W.ら、Nature 462、2009、1070～4頁;Walter、A. O.ら、Cancer Discov. 3、2013、1404～15頁;Cross、D. A. E.ら、Cancer Discov. 4、2014、1046～61頁)。それらはEGFR T790Mに対してより強力であるだけでなく、変異体をWT EGFRよりも選択的に阻害するため、アファチニブと比較して高い臨床効果及び低い毒性へとつながるものとなる(Zhou、W.ら;Walter A. O.ら、Cross、D. A. E.ら)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Arteaga、C. L.、J. Clin. Oncol. 19、2001、32～40頁

【文献】Seymour、L. K.、Curr. Drug Targets 2、2001、117～133頁

【文献】Raymond、E.ら、Drugs 60 (Suppl. 1)、2000、15～23頁、discussion 41～2頁

【文献】Salomon、D. S.ら、Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19、1995、183～232頁

【文献】Voldborg B. R.ら、Ann. Oncol. 8、1997、1197～1206頁

【文献】Mok、T. S.ら、N. Engl. J. Med. 361、2009、947～57頁

【文献】Paez、J. G.ら、Science 304、2004、1497～500頁

10

20

30

40

50

【文献】Lynch、T. J.ら、N. Engl. J. Med. 350、2004、2129～39頁

【文献】Rosell、R.ら、Lancet Oncol. 13、2012、239～46頁

【文献】Sequest、L. V.ら、J. Clin. Oncol. 31、2013、3327～34頁

【文献】Wu、Y. L.ら、Lancet Oncol. 15、2014、213～22頁

【文献】Maemondo、M.ら、N. Engl. J. Med. 362、2010、2380～8頁

【文献】Zhou、C.ら、Lancet Oncol. 12、2011、735～42頁

【文献】Mitsudomi、T.ら、Lancet Oncol. 11、2010、121～8頁

【文献】Yu、H. A.ら、Clin. Cancer Res. 19、2013、2240～7頁

【文献】Yun C. H.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105、2008、2070～5頁

【文献】Miller、V. A.ら、Lancet Oncol. 13、2012、528～38頁

【文献】Zhou、W.ら、Nature 462、2009、1070～4頁

【文献】Walter、A. O.ら、Cancer Discov. 3、2013、1404～15頁

【文献】Cross、D. A. E.ら、Cancer Discov. 4、2014、1046～61頁

【文献】Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、1418頁

【文献】Journal of Pharmaceutical Science、66、2(1977)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかし、現行の全てのEGFR TKIはATP部位を標的にしており、第三世代の不可逆的阻害剤がT790Mを克服し得る一方で、処置されている患者において既に発生しているC797S変異によってそれらは全て無力となる。キナーゼの変異による活性化は受容体二量体化の事実上「下流」であるため、受容体の二量体化を妨害する抗EGFR抗体のセツキシマブは、EGFR変異NSCLCにおいて有効ではない。それゆえ、EGFRを阻害するための代替の戦略が必要となる。現時点では、変異体EGFRを標的とする、代替の作用メカニズムを有する適した化合物は入手可能ではない。従って、変異体EGFRを標的とする、代替の作用メカニズムを有する強力な低分子EGFR阻害剤が必要である。

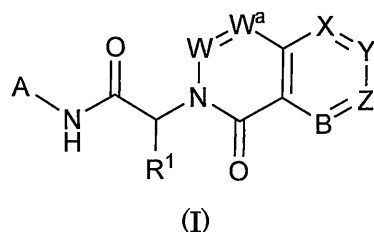
【課題を解決するための手段】

【0008】

本明細書で提供されるのは、式I:

【0009】

【化1】



【0010】

の化合物又はその薬学的に許容される塩である

(式中、

Aは6～10員アリール又は5～10員ヘテロアリールであり、

W及びW^aはそれぞれ独立にCH、CR⁶又はNであり、

X及びBはそれぞれ独立にN、CH、CF又はC-(C₁～C₃アルキル)であり、

Y及びZはそれぞれ独立にN、CH又はCR²であり、

ただしX、Y、Z又はBの少なくとも1つはCHであり、

R¹はフェニル又はピリジニルであり、ここでフェニル又はピリジニルは場合により独立

に R^7 で1回又は2回置換されており、

R^2 は出現毎に独立に、ハ口、6～10員アリアル、5～6員ヘテロアリアル、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 OR^4 、 NR^4R^4 、 SO_2R^4 、 SO_2NHR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル及び $C_2\sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで6～10員アリアル、5～10員ヘテロアリアル、4～7員ヘテロシクロアルキル及び3～6員シクロアルキルは場合により R^3 で置換されており、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル又は $C_2\sim C_6$ アルキニルはそれぞれ場合により R^4 で1回、2回又は3回置換されており、

R^3 はハ口、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 OR^4 、 NR^4R^4 、 SO_2R^4 、 SO_2NHR^4 、 $NHSO_2R^4$ 、 $C(O)OR^4$ 、 $C(O)NHR^4$ 、 $C(O)R^4$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、6～10員アリアル、5～6員ヘテロアリアル、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル及び4～7員複素環からなる群から選択され、ここで4～7員複素環は場合により $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_4$ アルキル- OH 、ハ口及び $=O$ で置換されており、

R^4 は出現毎に独立に、水素、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(3～7員シクロアルキル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(4～7員シクロアルケニル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(6～10員アリアル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(5～6員ヘテロアリアル)又は $(CH_2)_{0\sim 3}$ -(4～7員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここで6～10員アリアル、5～6員ヘテロアリアル又は4～7員ヘテロシクロアルキルはそれぞれ場合により R^5 で1回、2回又は3回置換されており、

R^5 は出現毎に独立に、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハ口アルコキシ、ハ口、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $O(CH_2)_{1\sim 3}OH$ 、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ (6～10員アリアル)、 $(CH_2)_{0\sim 3}$ (5～6員ヘテロアリアル)及び $(CH_2)_{0\sim 3}$ (4～7員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここで6～10員アリアル、5～6員ヘテロアリアル及び4～7員ヘテロシクロアルキルは場合により、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハ口アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハ口アルコキシ、ハ口、 NH_2 、 $NH(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 SO_2NH_2 、 $(CH_2)_{1\sim 2}OH$ 、 $C(O)(CH_2)_{1\sim 2}OH$ 及び $C(O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されており、

R^6 は出現毎に独立に $C_1\sim C_6$ アルキル又はハ口であり、

R^7 は出現毎に独立に、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハ口アルキル、 $C_1\sim C_3$ アルコキシ、 $C_1\sim C_3$ ハ口アルコキシ、ハ口、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 $(CH_2)_{1\sim 4}OH$ 、 $S(O)_{0\sim 2}H$ 、 $S(O)_{0\sim 2}NH_2$ 又は CN である)。

【0 0 1 1】

ある実施形態では、式Iの化合物は、

【0 0 1 2】

10

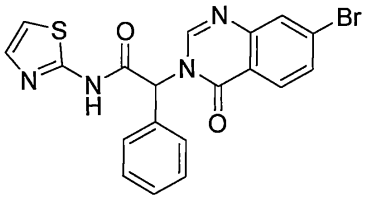
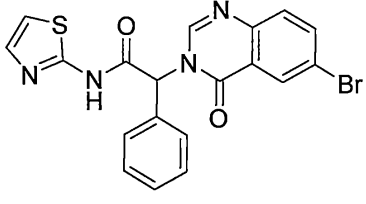
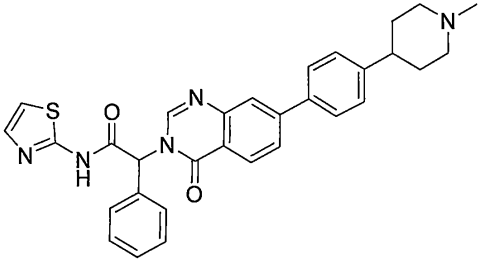
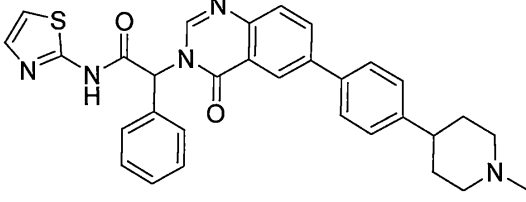
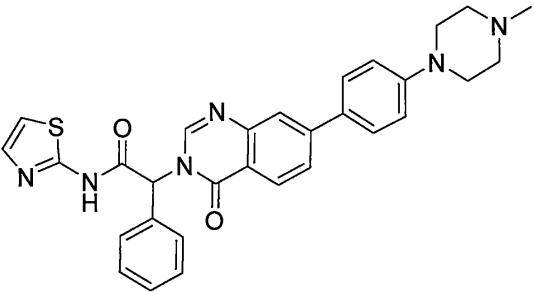
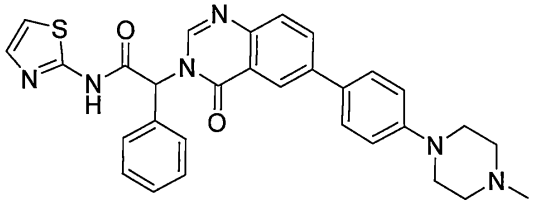
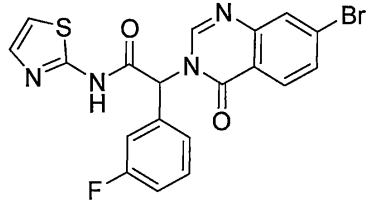
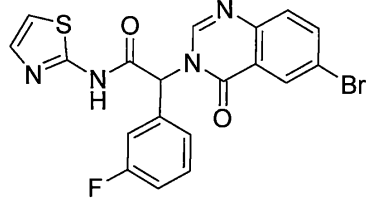
20

30

40

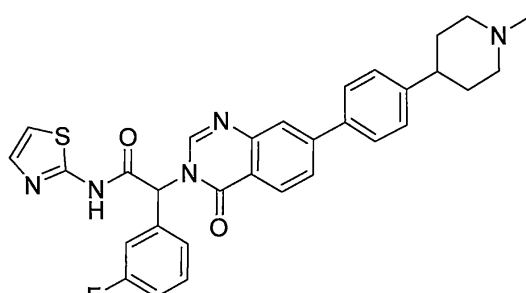
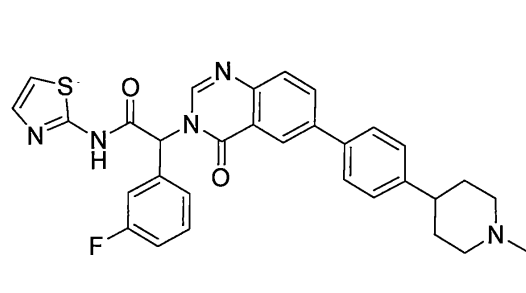
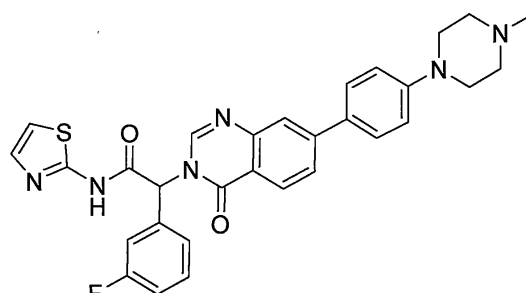
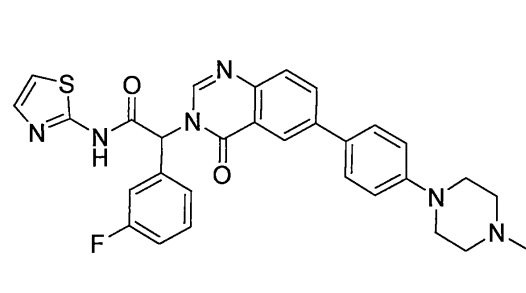
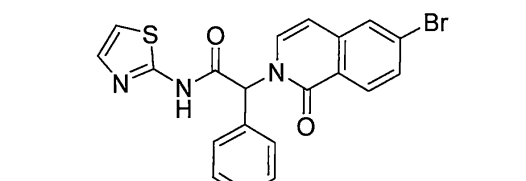
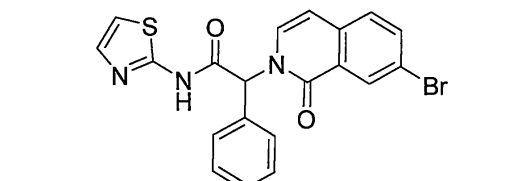
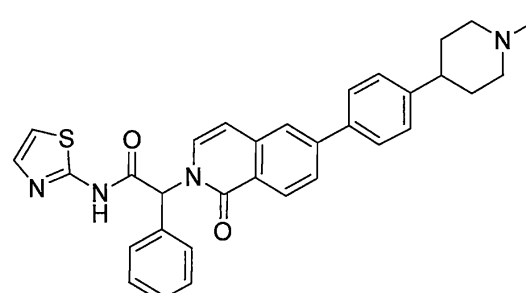
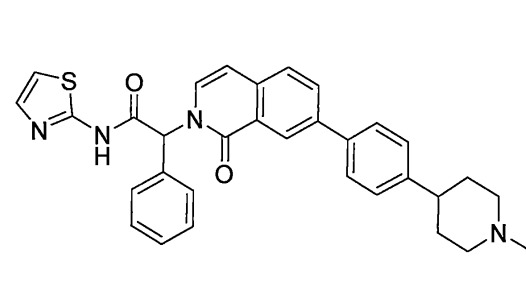
50

【表 1 A】

		10
		20
		30
		40

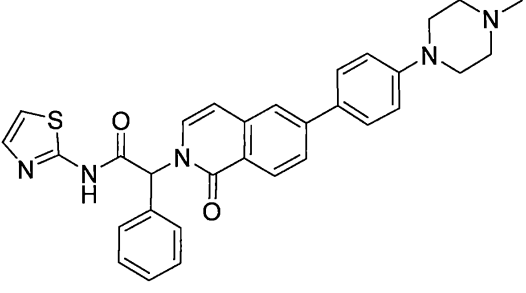
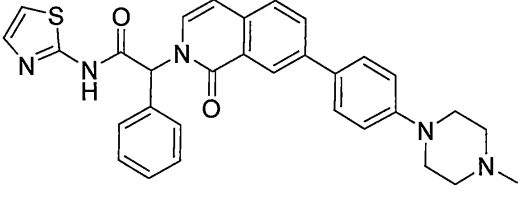
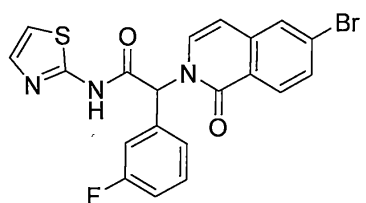
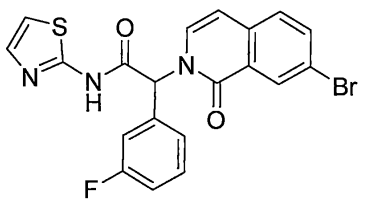
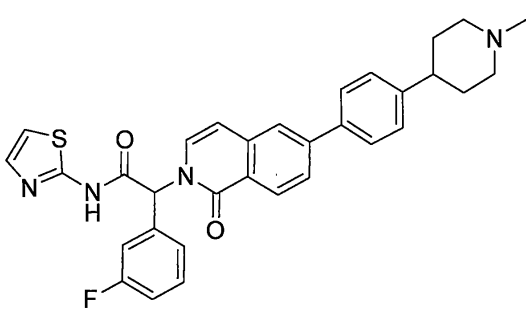
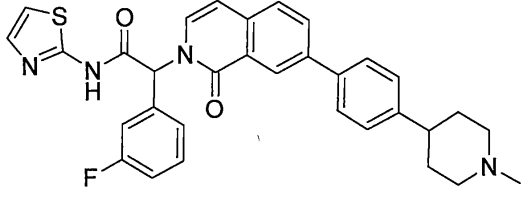
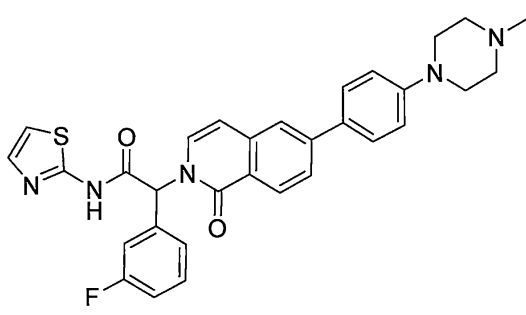
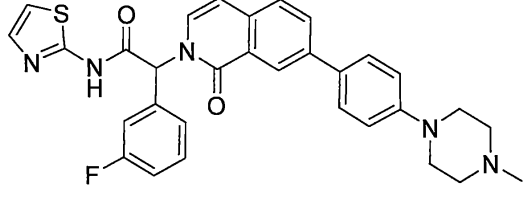
【0013】

【表 1 B】

		10
		20
		30
		40

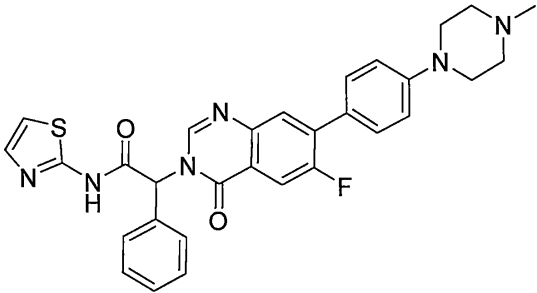
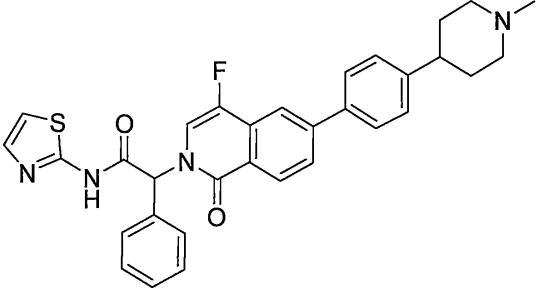
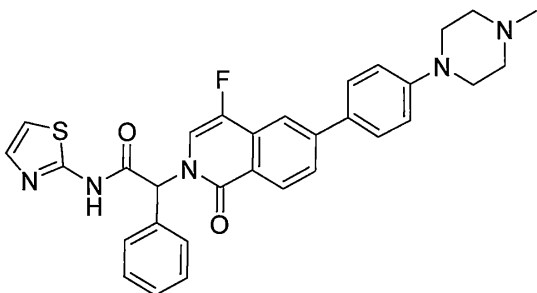
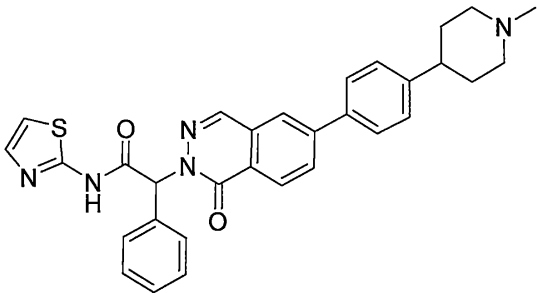
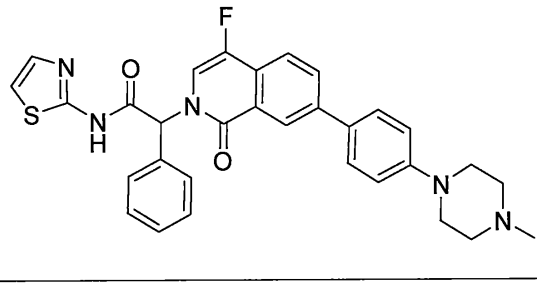
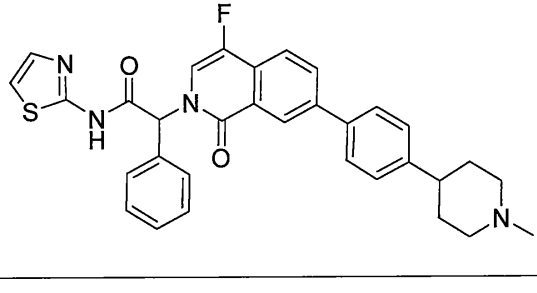
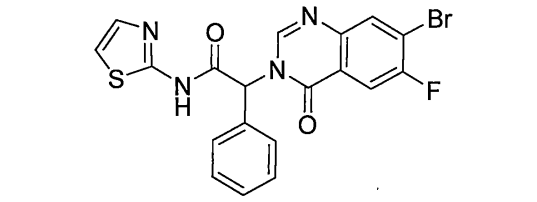
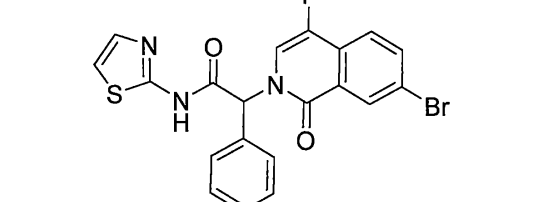
【 0 0 1 4 】

【表 1 C】

		10
		20
		30
		40

【 0 0 1 5 】

【表 1 D】

10

20

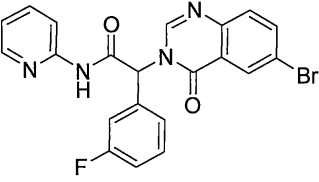
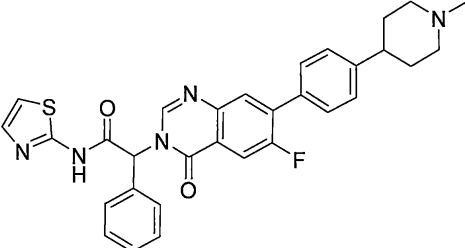
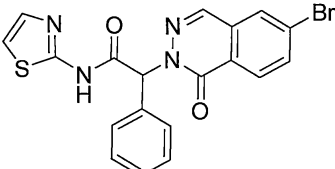
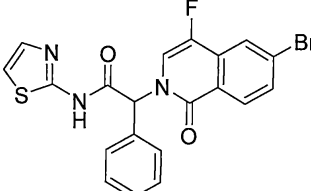
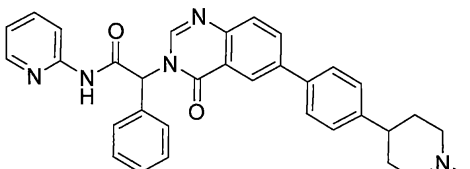
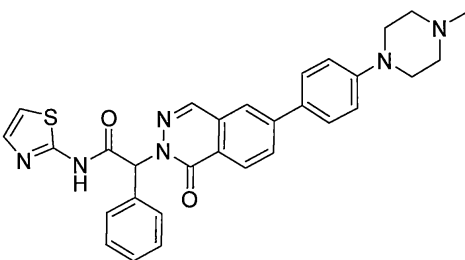
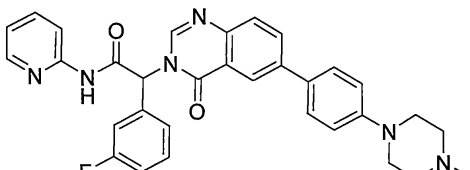
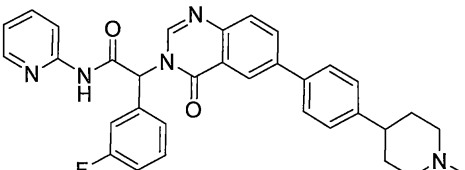
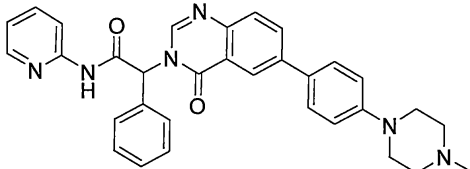
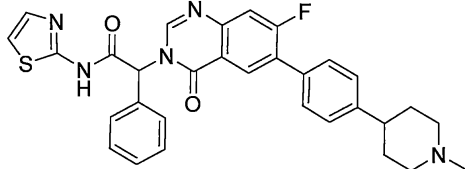
30

40

【0016】

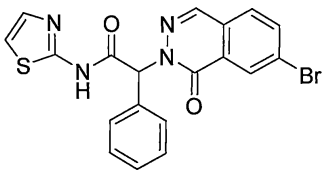
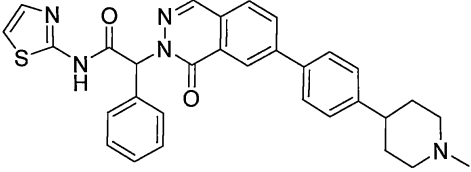
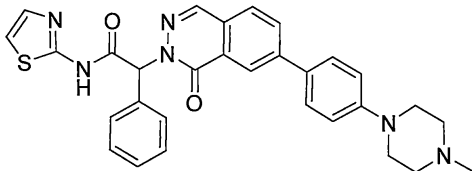
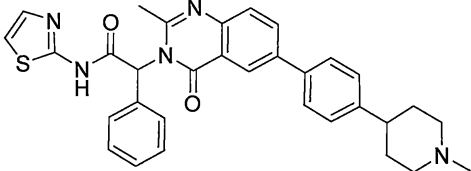
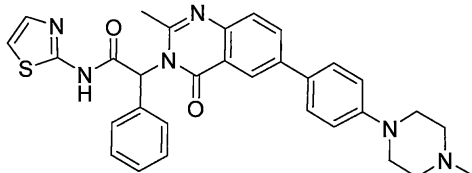
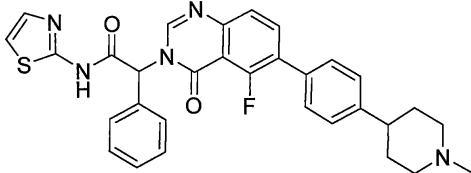
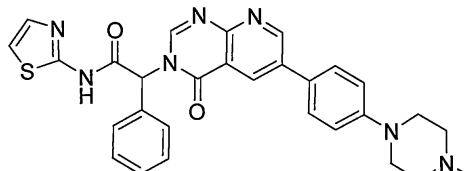
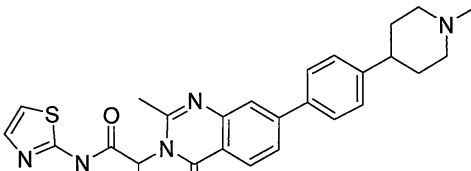
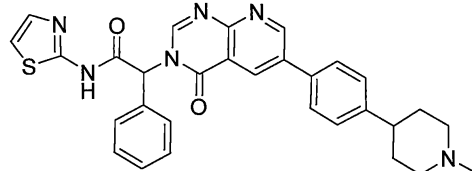
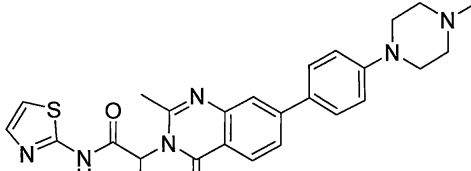
50

【表 1 E】

		10
		
		20
		30
		40

【 0 0 1 7 】

【表 1 F】

10

20

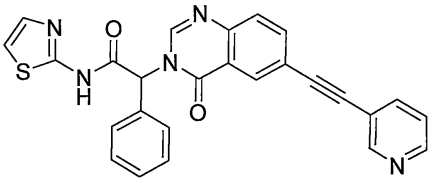
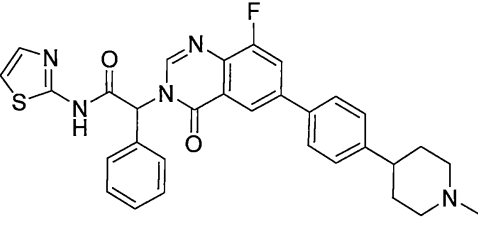
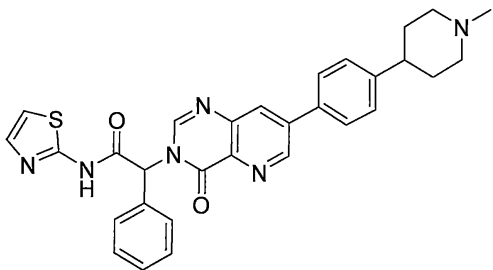
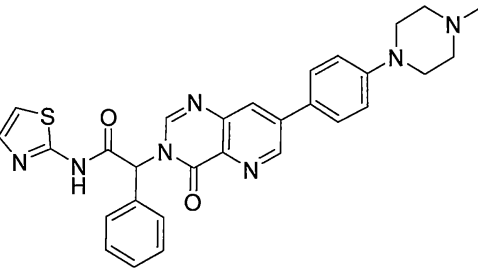
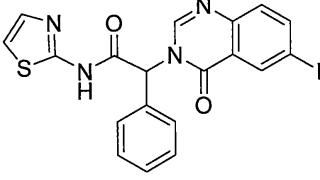
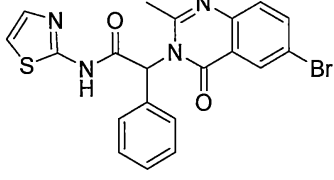
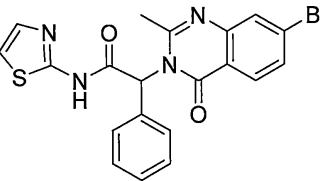
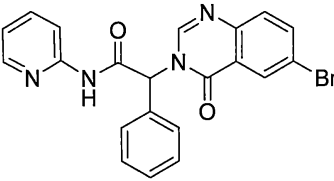
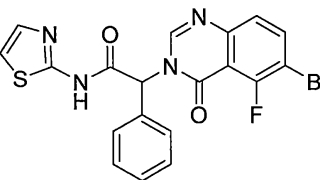
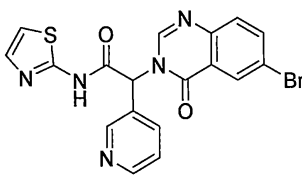
30

40

【 0 0 1 8 】

50

【表 1 G】

10

20

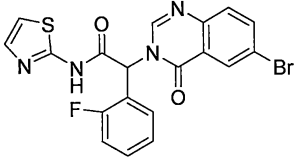
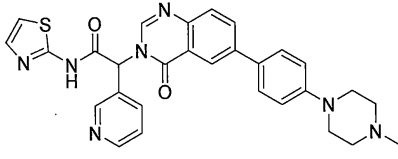
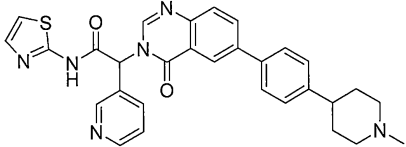
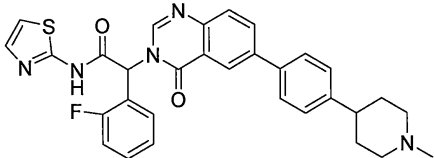
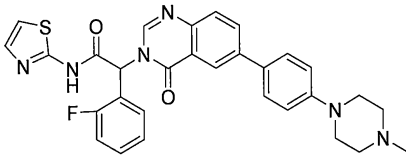
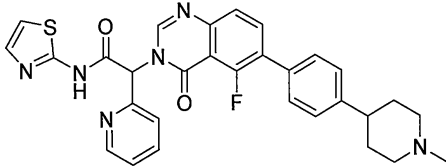
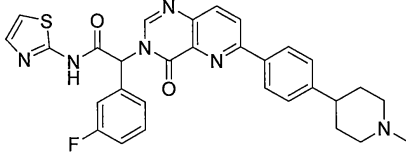
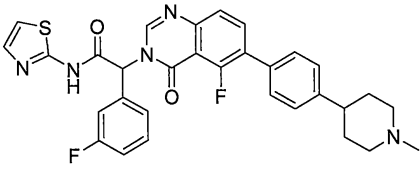
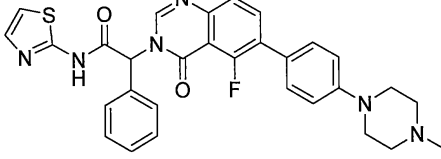
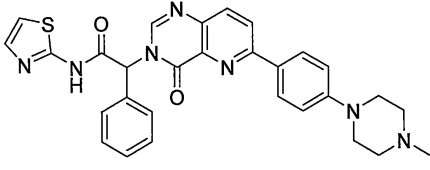
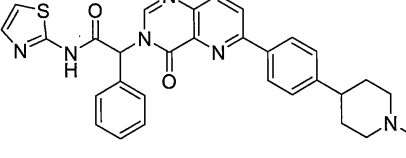
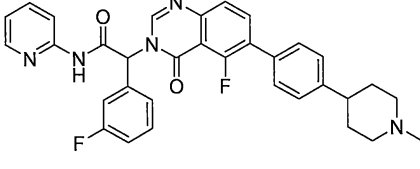
30

40

【 0 0 1 9 】

50

【表 1 H】

10

20

30

40

【 0 0 2 0 】

50

【表 1 I】

10

20

30

40

【0021】

又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0022】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で開示される任意の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【0023】

更に別の態様では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程

50

を含む、キナーゼの阻害方法である。一実施形態では、阻害されるキナーゼは上皮成長因子受容体(EGFR)である。更なる実施形態では、阻害されるEGFRは1つ又は複数の変異を含有する。更に更なる実施形態では、阻害されるEGFRは、T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S及びDelからなる群から選択される1つ又は複数の変異を含有する。別の実施形態では、式Iの化合物は、野生型EGFRと比べて少なくとも5倍を超える、1つ又は複数の変異を含有するEGFRの阻害を示す。別の実施形態では、方法は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を対象に投与する工程を更に含む。別の実施形態では、対象はヒトである。

【0024】

更に又別の態様では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、キナーゼが媒介する障害の処置又は予防方法である。一実施形態では、キナーゼが媒介する障害はEGFR標的療法に対して耐性である。更なる実施形態では、EGFR処置療法はゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686及びWZ4002からなる群から選択される。一実施形態では、方法は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を対象に投与する工程を更に含む。別の実施形態では、方法はATP競合EGFR阻害剤を更に含む。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。別の実施形態では、対象はヒトである。

【0025】

ある態様では、本明細書で提供されるのは、有効量の式Iの化合物又は式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、がん又は増殖疾患の処置方法である。一実施形態では、がんは肺がん、乳がん、神経膠腫、扁平上皮癌又は前立腺がんである。別の実施形態では、方法は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を対象に投与する工程を更に含む。別の実施形態では、対象はヒトである。

【0026】

本開示はまた、式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、EGFR活性を阻害することが可能な化合物、及びがんの処置における使用のための使用説明書を含むキットも提供する。一実施形態では、キットは、対象がEGFRにおける活性化変異又は薬物耐性変異を有するかどうかを決定する試験を実施するための構成要素を更に含む。別の実施形態では、キットは、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を更に含む。

【0027】

本開示はまた、式Iの化合物のプロドラッグにも関する。

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

以下に列挙されるのは、本明細書で開示される化合物及び組成物について記載するために使用される様々な用語の定義である。これらの定義は、具体的な例において特段の限定がない限り、本明細書及び特許請求の範囲の全体にわたって使用される用語に、個別に又はより大きな群の一部として適用される。

【0029】

特段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、全般的に、通常当業者によって理解されるものと同じ意味を有する。全般的に、本明細書で使用される命名法、並びに細胞培養、分子遺伝学、有機化学及びペプチド化学における実験手順は、当分野において公知でありかつ通常採用されるものである。

【0030】

本明細書で使用される場合、「a」及び「an」という冠詞は、冠詞の文法上の対象が1つ又は1つよりも多い(即ち、少なくとも1つである)ことを指す。例として、「an element」は、1つの要素又は1つより多くの要素を意味する。更に、「含んでいる(including)」という用語並びに「含む(include)」、「含む(includes)」及び「含んだ(included)」等

10

20

30

40

50

の他の形態の使用は、限定的ではない。

【0031】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は当業者によって理解され、それが使用される文脈に応じてある程度変化することになる。量、時間的な継続等の測定可能な値を指す場合に本明細書で使用される場合、「約」という用語は、そのような変動が開示される方法を実施するのに適切である限り、規定値から±5%、±1%及び±0.1%を含めた、±20%又は±10%の変動を包含することを意味する。

【0032】

本明細書で使用される「投与」等の用語は、対象に治療薬を与えることを指す。静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、点眼、経肺投与及び局所投与を含むがこれらに限定されない治療薬を投与する複数の技術が当分野において存在する。

10

【0033】

本明細書で使用される「同時投与」又は「併用投与」等の用語は、選択された複数の治療薬を単一患者に投与することを包含することを意味し、薬剤を必ずしも同じ投与経路で、又は同時に投与するとは限らない処置計画を含むことを意図するものである。

【0034】

「処置する」「処置された」「処置している」又は「処置」という用語は、処置されている状態、障害又は疾患に関連する又はそれらによって引き起こされる少なくとも1つの症状の縮小又は軽減を含む。特定の実施形態では、処置は、野生型又は変異体のEGFRを、がんと関係する状態を対象に本明細書で開示される有効量の化合物と接触させることを含む。

20

【0035】

本明細書で使用される場合、「予防する」又は「予防」という用語は、何も起こっていない場合には障害若しくは疾患の発症がないこと、又は障害若しくは疾患の発症が既にある場合には更なる障害若しくは疾患の発症がないことを意味する。障害又は疾患と関連付けられる症状の一部又は全てを予防するその能力とも考えられる。

【0036】

本明細書で使用される場合、「患者」、「個体」又は「対象」という用語は、ヒト又は非ヒト哺乳動物を意味する。非ヒト哺乳動物としては、例えば、ヒツジ種、ウシ種、ブタ種、イヌ種、ネコ種及び海洋の哺乳動物等の、家畜及び愛玩動物が挙げられる。好ましくは、患者、対象又は個体はヒトである。

30

【0037】

本明細書で使用される場合、「有効量」、「薬学的有効量」及び「治療有効量」という用語は、所望の生物学的結果をもたらす、薬剤の無毒であるが十分な量のことを指す。この結果は、疾患の兆候、症状若しくは原因の低減若しくは軽減、又は生物学的システムの他の何らかの所望の改変であってもよい。任意の個体の症例における適切な治療量は、定型化した実験法を使用して当業者により決定することができる。

【0038】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、生物学的活性又は化合物の特性を無効にしないかつ比較的無毒な、即ち、望ましくない生物学的作用を起こす又はそれを含有する組成物中の任意の成分と有害であるように相互作用をすることなく個体に投与することが可能な、担体又は希釈剤等の材料のことを指す。

40

【0039】

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、開示される化合物の誘導体であって、既存の酸又は塩基部分をその塩形態に変換することによりその親化合物が修飾された誘導体のことを指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミン等の塩基性残基の無機塩又は有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩には、親化合物の従来型の無毒な塩、例えば、無毒な無機酸又は有機酸から形成された塩が含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基又は酸部分を含有する親化

50

合物から合成することができる。一般的にそのような塩は、水中若しくは有機溶媒中、又はその2つの混合物中で(一般的にはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水性媒質が好ましい)、これらの化合物の遊離の酸又は遊離の塩基形態を、化学量論量の適切な塩基又は酸と反応させることによって調製することができる。「薬学的に許容される塩」というフレーズは、モノ塩即ち1:1塩に限定されない。例えば、「薬学的に許容される塩」には、ビス塩酸塩等のビス塩も含まれる。適した塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985、1418頁及びJournal of Pharmaceutical Science、66、2(1977)に見出され、そのそれぞれが参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。

10

【0040】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生体内で代謝活性化を経て活性な薬物を生じることになる前駆体化合物のことを指す。従って、例えば、式Iの化合物のプロドラッグは、対象に投与された場合、代謝活性化を経て式Iの化合物を生成することになる。

【0041】

本明細書で使用される場合、「組成物」又は「医薬組成物」という用語は、本開示内で有用な少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体との混合物を指す。医薬組成物は、患者又は対象への化合物の投与を容易にする。静脈内投与、経口投与、エアロゾル投与、非経口投与、点眼、経肺投与及び局所投与を含むがこれらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当分野において存在する。

20

【0042】

本明細書で使用される「組み合わせ医薬」という用語は、1つより多い有効成分を混合する又は組み合わせることによって得られる製品を意味し、有効成分の固定された組み合わせ及び固定されていない組み合わせの両方が含まれる。「固定された組み合わせ」という用語は、有効成分、例えば開示の化合物及び併用薬剤(co-agent)の両方を、単一体又は単一投与量の形態で、同時に患者に投与することを意味する。「固定されていない組み合わせ」という用語は、有効成分、例えば開示の化合物及び併用薬剤の両方を分離体として、同時に、並行に、又は具体的な時間制限なしに逐次的に患者に投与し、そのような投与により2つの化合物の治療有効レベルを患者の体内にもたらしことを意味する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の有効成分の投与にも適用される。

30

【0043】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、例えば液体フィラー若しくは固体フィラー、安定剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒又はカプセル化材料等の、薬学的に許容される材料、組成物又は担体であって、本開示内で有用な化合物を、その意図された機能が果たされ得るように患者内に又は患者に対して運搬即ち輸送することに関与する薬学的に許容される材料、組成物又は担体を意味する。典型的には、そのような構成物は、1つの器官又は体の一部から、別の器官又は体の一部に運搬即ち輸送される。それぞれの担体は、本開示内で有用な化合物を含めた製剤の他の成分との適合性があり、患者に対して傷害性がないという意味において「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として働き得る材料の一部の例としては、ラクトース、グルコース及びスクロース等の糖;トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン;カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体;トラガント末;麦芽;ゼラチン;タルク;カカオバター及び坐薬ワックス等の賦形剤;ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等の油;プロピレングリコール等のグリコール;グリセリン、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール等のポリオール;オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル;寒天;水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝化剤;表面活性薬剤;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;リン酸緩衝溶液;並びに医薬製剤において採用される他の無毒な適合

40

50

性のある物質が挙げられる。

【0044】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」にはまた、本開示内で有用な化合物の活性と適合性がありかつ患者に生理学的に許容されるありとあらゆるコーティング剤、抗菌及び抗真菌剤、並びに吸収遅延剤等も含まれる。補助活性化合物も組成物に組み込むことができる。「薬学的に許容される担体」には、本明細書で開示される化合物の薬学的に許容される塩が更に含まれ得る。医薬組成物に含めることのできる他の追加の成分が当分野において知られており、例えば、参照により本明細書に組み込まれている Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) において記載されている。

10

【0045】

「経口剤形」には、経口投与用に処方された、又は意図された単位剤形が含まれる。本明細書で提供される組み合わせ医薬のある実施形態では、本明細書で開示される EGFR 阻害剤が経口剤形として投与される。

【0046】

本明細書で使用される場合、「EGFR」という用語は、上皮成長因子受容体(或いは ErbB-1 又は HER1 とも称される)のことを指し、野生型の受容体又は1つ若しくは複数の変異を含有する受容体のことを指し得る。

【0047】

本明細書で使用される場合、「HER」又は「Her」という用語は、EGFR、ERBB2、HER3 及び HER4 を含めた ErbB 受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。

20

【0048】

本明細書で使用される場合、「アロステリック部位」という用語は、EGFR の結晶構造中で特徴付けられるような、ATP 結合部位以外の EGFR 上の部位を指す。「アロステリック部位」は、EGFR の結晶構造中で特徴付けられるような、ATP 結合部位に近接した部位であってもよい。例えば、例えば、1つのアロステリック部位には、1つ又は複数の、以下の上皮成長因子受容体(EGFR)のアミノ酸残基:Lys745、Leu788、Ala743、Cys755、Leu777、Phe856、Asp855、Met766、Ile759、Glu762 及び/又は Ala763、が含まれる。

【0049】

本明細書で使用される場合、「EGFR のダイマー形成を防ぐ薬剤」という用語又はその反復は、ダイマー形成であって、「アクチベーター」サブユニットの C ロープが「レシーバー」サブユニットの N ロープと衝突するダイマー形成を防ぐ薬剤のことを指す。EGFR のダイマー形成を防ぐ薬剤の例としては、セツキシマブ、コビメチニブ、トラスツズマブ、パニツムマブ及び Mig6 が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0050】

本明細書で使用される場合、それ自体での又は別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、特段の言明がない限り、明示された数の炭素原子を有する直鎖状又は分枝鎖状の炭化水素を意味し(即ち、C₁~C₆ アルキルは1から6個の炭素原子を有するアルキルを意味する)、直鎖及び分枝鎖を含む。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル及びヘキシルが挙げられる。C₁~C₆ アルキルの他の例としては、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル及び n-ヘキシルが挙げられる。

40

【0051】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、1つ又は複数のハロ置換基で置換された上記で定義されるアルキル基のことを指し、アルキル及びハロは本明細書で定義される通りである。ハロアルキルには、例として、クロロメチル、トリフルオロメチル、プロモエチル、クロロフルオロエチル等が含まれる。

【0052】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、-O-アルキル基のことを指し

50

、アルキルは本明細書で定義される通りである。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ等が含まれる。

【0053】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、-O-ハロアルキル基のことを指し、ハロアルキルは本明細書で定義される通りである。ハロアルコキシには、例として、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ブromoエトキシ、クロロフルオロエトキシ等が含まれる。

【0054】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、特定の実施形態では、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2から6個又は2から8個の炭素原子を含有する炭化水素部分に由来する一価の基のことを指す。アルケニル基は、別の基との結合点であってもなくてもよい。「アルケニル」という用語は、エテニル、1-プロペニル、1-ブテニル、ヘプテニル、オクテニル等を含むがこれらに限定されない。

10

【0055】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、特定の実施形態では、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する2から6個又は2から8個の炭素原子を含有する炭化水素部分に由来する一価の基のことを指す。アルキニル基は、別の基との結合点であってもなくてもよい。「アルキニル」という用語は、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニル等を含むがこれらに限定されない。

20

【0056】

本明細書で使用される場合、単独での又は別の置換基の一部としての「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、特段の言明がない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素又は臭素、より好ましくはフッ素又は塩素を意味する。

【0057】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、1、2又は3個の環を有する完全飽和した非芳香族炭素環系を意味し、ここではそのような環は縮合していてもよい。「縮合した」という用語は、第1の環と共通(即ち、共有)する2つの隣接する原子を有することにより第2の環が存在する(即ち、結合される又は形成される)ことを意味する。シクロアルキルにはまた、本質的に架橋又はスピロ環状であり得る二環構造であって、二環内の個々の環が3~8原子の範囲内で変化する二環構造も含まれる。「シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキシル、スピロ[3.3]ヘプタニル及びビスシクロ[1.1.1]ペンチルを含むがこれらに限定されない。

30

【0058】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」という用語は、1、2又は3個の環を有する部分的に飽和した非芳香族炭素環系を意味し、ここではそのような環は縮合していてもよく、ここでは少なくとも1つの環が sp^2 炭素-炭素結合を含有する。「シクロアルケニル」という用語は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、ビスシクロ[3.1.0]ヘキセニル、スピロ[3.3]ヘプタネニル及びビスシクロ[1.1.1]ペンテニルを含むがこれらに限定されない。

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」という用語は、N、O及びSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、且つ1、2又は3個の環を有する非芳香族炭素環系を意味し、ここではそのような環は縮合していてもよく、ここでの縮合は上記で定義される。ヘテロシクリルにはまた、本質的に架橋又はスピロ環状であり得る二環構造であって、二環内の個々の環が3~8原子の範囲内で変化する、0、1又は2個のN、O又はS原子を含有する二環構造も含まれる。「ヘテロシクリル」という用語は、環状エステル(即ち、ラクトン)及び環状アミド(即ち、ラクタム)を含み、具体的にはエポキシジル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル(

50

即ち、オキサニル)、ピラニル、ジオキサニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、1,3-オキサジナニル、1,3-チアジナニル、2-アザビシクロ-[2.1.1]ヘキサニル、5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザビシクロ[2.2.1]-ヘプタニル、3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]-ヘキサニル、2-アザビシクロ-[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]-ノナニル、3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、2-オキサ-5-アザビシクロ-[2.2.1]ヘプタニル、6-オキサ-3-アザ-ビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.3]-ヘプタニル、2-オキサスピロ[3.5]ノナニル、3-オキサスピロ[5.3]-ノナニル及び8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタニルも含むがこれらに限定されない。

【0060】

本明細書で使用される場合、「芳香族」という用語は、1つ又は複数の多価不飽和環を伴い、芳香族の特徴を有し、即ち $(4n+2)$ 個の非局在化した π (パイ)電子を有し、ここで n は整数である、炭素環又は複素環のことを指す。

【0061】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、1、2又は3個の環を含有する芳香族炭素環系を意味し、ここではそのような環は縮合していてもよく、ここでの縮合は上記で定義される。環が縮合している場合、環の1つは完全不飽和でなければならない、縮合環は完全飽和であっても、部分的に不飽和であっても、完全不飽和であってもよい。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インダニル及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニルを含むがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は6個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は6から10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は6から16個の炭素原子を有する。

【0062】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、N、O及びSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を含有し、且つ1、2又は3個の環を有する芳香族炭素環系を意味し、ここではそのような環は縮合していてもよく、ここでの縮合は上記で定義される。「ヘテロアリール」という用語は、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニル、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジニル、6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ-[c]ピリジニル、1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾリル、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-b][1,2,4]トリアゾリル、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル及び4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾリルを含むがこれらに限定されない。

【0063】

アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリル部分が、異なる環原子を介して明示された部分に結合し得るか又は別様に結合し得る(即ち、具体的な結合点が表示されることなく示されている又は記載されている)場合には、炭素原子を介してであろうが、例えば三価の窒素原子を介してであろうが、全ての可能な点が意図されていることを理解すべきである。例えば、「ピリジニル」という用語は、2-、3-又は4-ピリジニルを、「チエニル」という用語は、2-又は3-チエニル等を意味する。

【0064】

本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、原子又は原子団が、別の基

10

20

30

40

50

に結合した置換基として水素と置き換わっていることを意味する。

【0065】

本明細書で使用される場合、「場合により置換されている」という用語は、言及された基が置換されていても置換されていなくてもよいことを意味する。一実施形態では、言及された基は場合により0個の置換基で置換されている、即ち、言及された基は置換されていない。別の実施形態では、言及された基は場合により、本明細書に記載の基からそれぞれ独立に選択される1つ又は複数の追加の基で置換されている。

【0066】

化合物

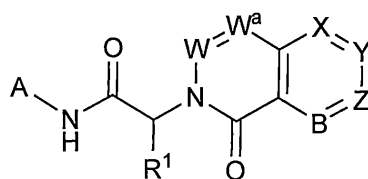
本明細書で提供されるのは、キナーゼが媒介するがん及び他の増殖疾患を含めた障害の処置において有用な、上皮成長因子受容体(EGFR)のアロステリック阻害剤である化合物である。

【0067】

一態様では、本明細書で提供されるのは、式I:

【0068】

【化2】



(I)

【0069】

の化合物又はその薬学的に許容される塩である

(式中、

Aは6～10員アリール又は5～10員ヘテロアリールであり、

W及びW^aはそれぞれ独立にCH、CR⁶又はNであり、

X及びBはそれぞれ独立にN、CH、CF又はC-(C₁～C₃アルキル)であり、

Y及びZはそれぞれ独立にN、CH又はCR²であり、

ただしX、Y、Z又はBの少なくとも1つはCHであり、

R¹はフェニル又はピリジニルであり、ここでフェニル又はピリジニルは場合により独立にR⁷で1回又は2回置換されており、

R²は出現毎に独立に、ハロ、6～10員アリール、5～6員ヘテロアリール、3～6員シクロアルキル、3～6員シクロアルケニル、5～7員ヘテロシクロアルキル、OR⁴、NR⁴R⁴、SO₂R⁴、SO₂NHR⁴、NHSO₂R⁴、C(O)OR⁴、C(O)NHR⁴、C(O)R⁴、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニルからなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルは場合によりR³で置換されており、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル又はC₂～C₆アルキニルはそれぞれ場合によりR⁴で1回、2回又は3回置換されており、

R³は、ハロ、-OH、-SH、-CN、-NO₂、-NH₂及び5～7員複素環からなる群から選択され、ここで5～7員複素環は場合によりC₁～C₄アルキルで置換されており、

R⁴は出現毎に独立に、水素、(CH₂)_{0～3}-(C₃～C₇シクロアルキル)、(CH₂)_{0～3}-(C₄～C₇シクロアルケニル)、(CH₂)_{0～3}-(C₆～C₁₀アリール)、(CH₂)_{0～3}-(5～6員ヘテロアリール)又は(CH₂)_{0～3}-(5～7員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここでアリール、ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキルはそれぞれ場合によりR⁵で1回、2回又は3回置換されており、

R⁵は出現毎に独立に、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C

$C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 $COOH$ 、 $C(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $O(CH_2)_{1 \sim 3}OH$ 、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $(CH_2)_{0 \sim 3}(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール)及び $(CH_2)_{0 \sim 3}(5 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル)からなる群から選択され、ここで $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール及び $5 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは場合により、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、ハロ、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N(C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 SO_2NH_2 、 $(CH_2)_{1 \sim 2}OH$ 、 $C(O)(CH_2)_{1 \sim 2}OH$ 及び $C(O)O(C_1 \sim C_6$ アルキル)から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されており、

R^6 は出現毎に独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり、

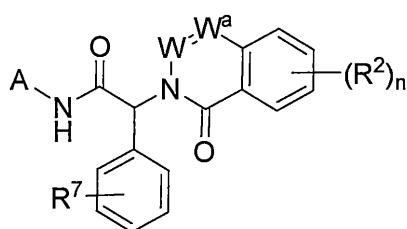
R^7 は出現毎に独立に、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、ハロ、 OH 、 SH 、 NO_2 、 NH_2 、 $(CH_2)_{1 \sim 4}OH$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}H$ 、 $S(O)_{0 \sim 2}NH_2$ 又は CN である)。

【0070】

ある実施形態では、式Iの化合物は、式II:

【0071】

【化3】



(II)

【0072】

の化合物又はその薬学的に許容される塩である

(式中、

Aは6～10員アリール又は5～10員ヘテロアリールであり、

W及び W^a はそれぞれ独立にCH、 CR^6 又はNであり、

R^2 は、存在しない、ハロ、6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルからなる群から選択され、ここで6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルは場合により R^3 で置換されており、

R^3 は、ハロ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 及び5～7員複素環からなる群から選択され、ここで5～7員複素環は場合により $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されており、

R^6 は出現毎に独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル又はハロであり、

R^7 は、存在しない、ハロ、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 及び $-NH_2$ からなる群から選択され、 n は、1又は2である)。

【0073】

別の実施形態では、 R^7 は存在しない。更に別の実施形態では、 R^7 はハロである。更に又別の実施形態では、 R^7 はフルオロである。

【0074】

ある実施形態では、Aは5～7員ヘテロアリールである。別の実施形態では、Aはチアゾールである。更に別の実施形態では、Aはピリジンである。

【0075】

更に又別の実施形態では、 R^2 は、存在しない、ハロ、6～10員アリール、5～10員ヘテロアリール及び3～6員シクロアルキルからなる群から選択され、ここで6～10員アリールは場合により R^4 で置換されている。ある実施形態では、 R^2 はハロである。別の実施形態では、 R^2 はブromoである。更に別の実施形態では、 R^2 はフルオロである。更に又別の実施形

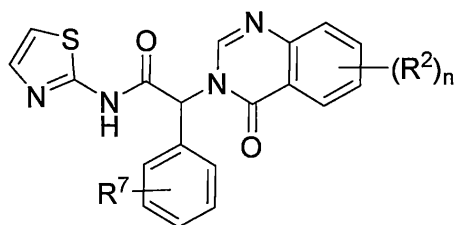
態では、 R^2 は、 R^3 で更に置換されているフェニルである。ある実施形態では、 R^3 は、場合により $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されている6員複素環である。別の実施形態では、 R^3 は、メチルで更に置換されているピペリジンである。更に又別の実施形態では、 R^3 は、メチルで更に置換されているピペラジンである。ある実施形態では、 R^3 は、パラ位にある。

【0076】

別の実施形態では、式Iの化合物は、式III:

【0077】

【化4】



(III)

【0078】

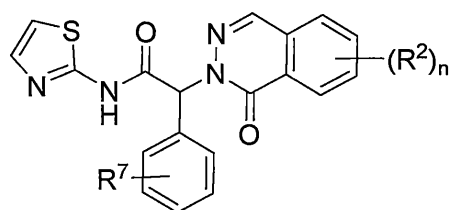
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0079】

更に別の実施形態では、式Iの化合物は式V:

【0080】

【化5】



(V)

【0081】

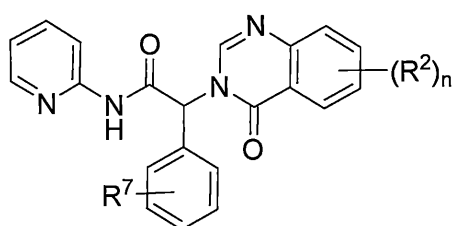
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【0082】

更に又別の実施形態では、式Iの化合物は式VI:

【0083】

【化6】



(VI)

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

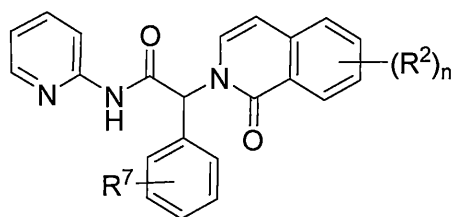
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 5 】

ある実施形態では、式Iの化合物は、式VII:

【 0 0 8 6 】

【化7】



(VII)

10

【 0 0 8 7 】

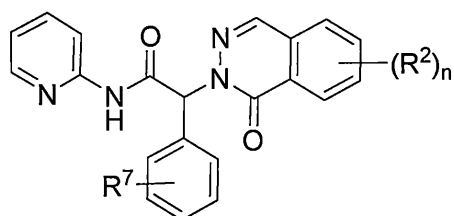
の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 8 8 】

別の実施形態では、式Iの化合物は、式VIII:

【 0 0 8 9 】

【化8】



(VIII)

30

【 0 0 9 0 】

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 0 9 1 】

更に別の実施形態では、式Iの化合物は、Table 1(表2)における化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される。

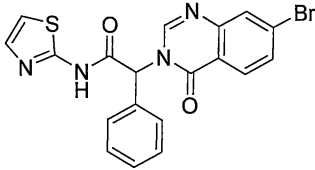
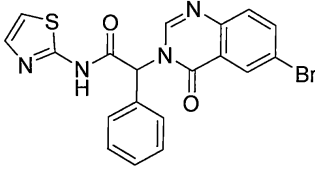
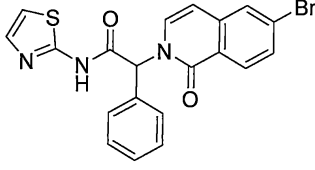
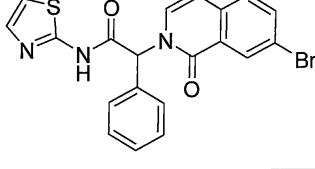
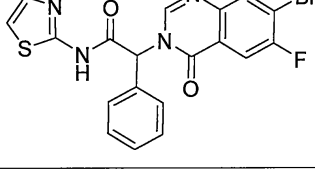
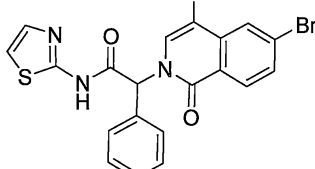
【 0 0 9 2 】

40

50

【表 2 A】

Table 1.

化合物番号	構造
001	
002	
003	
004	
005	
006	

【 0 0 9 3 】

10

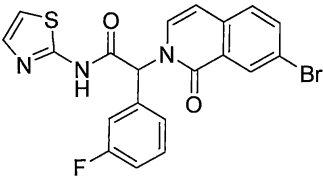
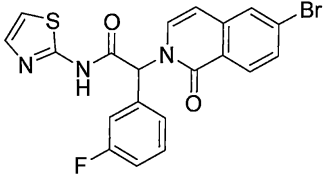
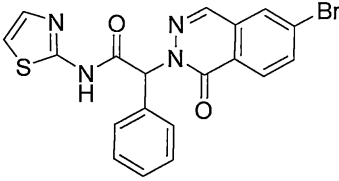
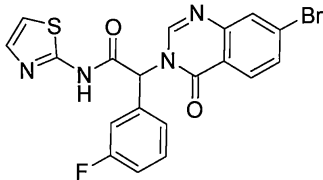
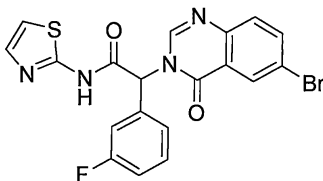
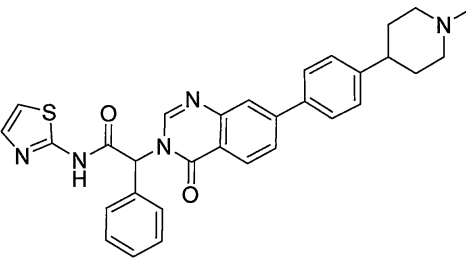
20

30

40

50

【表 2 B】

007	
008	
009	
010	
011	
012	

【 0 0 9 4 】

10

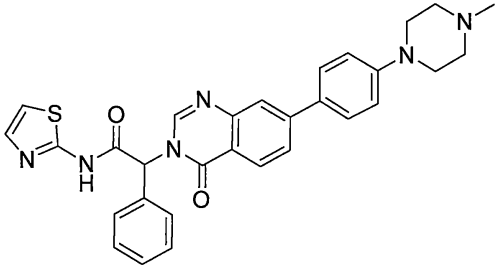
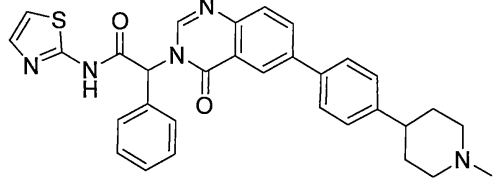
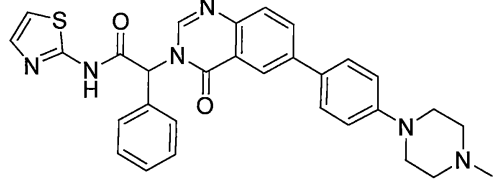
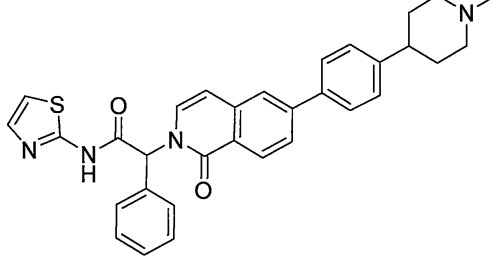
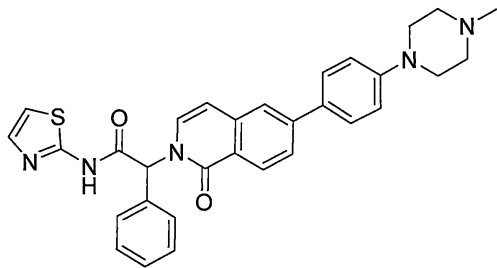
20

30

40

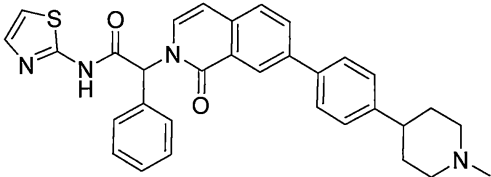
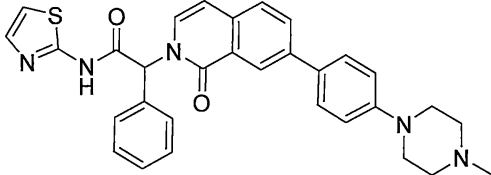
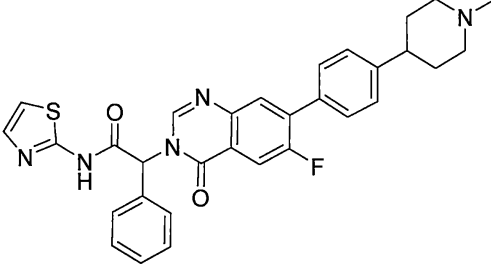
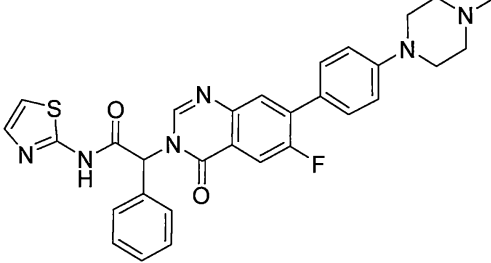
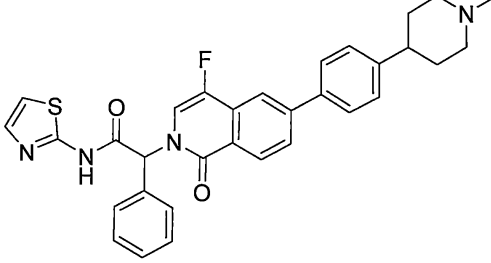
50

【表 2 C】

013	
014	
015	
016	
017	

【 0 0 9 5 】

【表 2 D】

018	
019	
020	
021	
022	

【 0 0 9 6 】

10

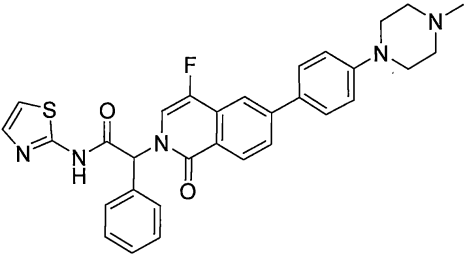
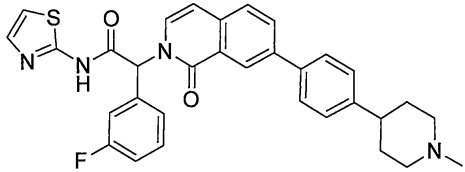
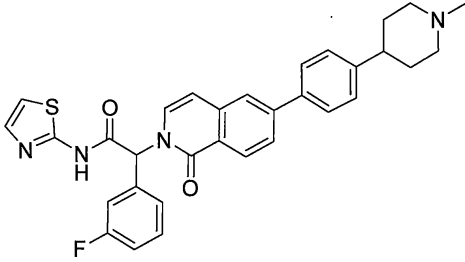
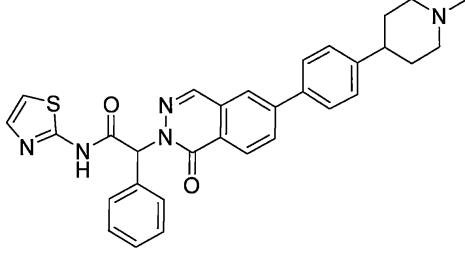
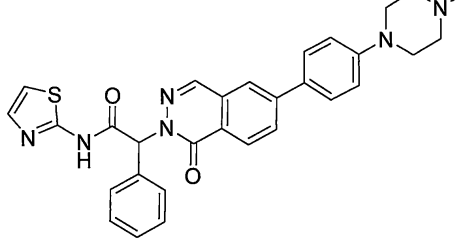
20

30

40

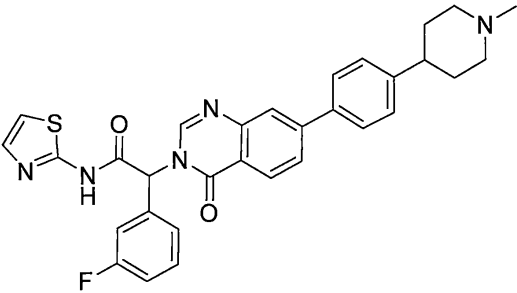
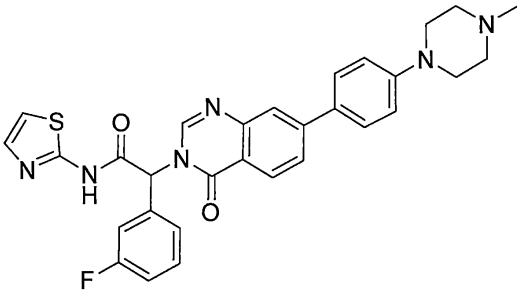
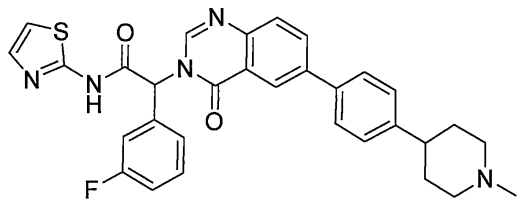
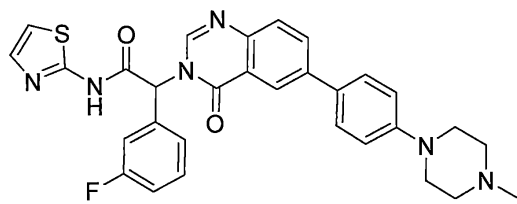
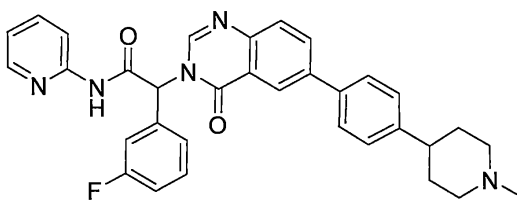
50

【表 2 E】

023	
024	
025	
026	
027	

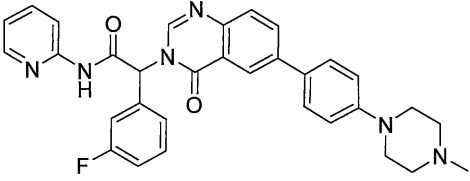
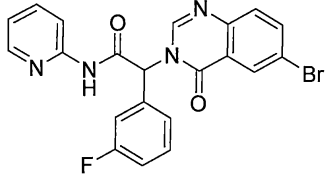
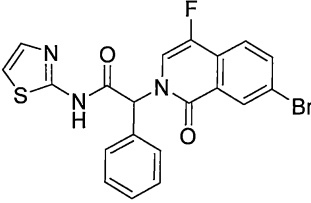
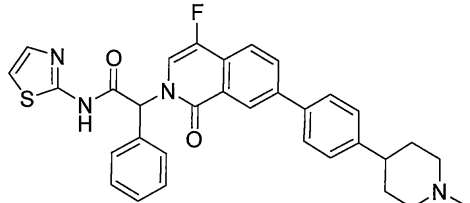
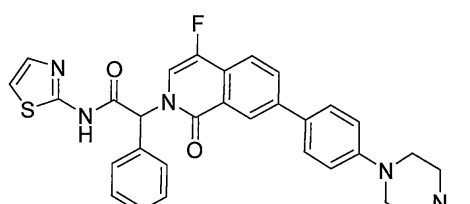
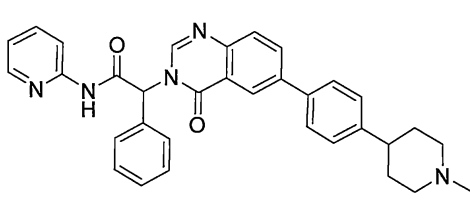
【 0 0 9 7 】

【表 2 F】

028	
029	
030	
031	
032	

【 0 0 9 8 】

【表 2 G】

033	
034	
035	
036	
037	
038	

【 0 0 9 9 】

10

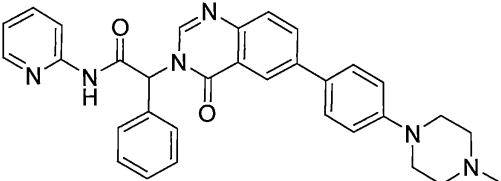
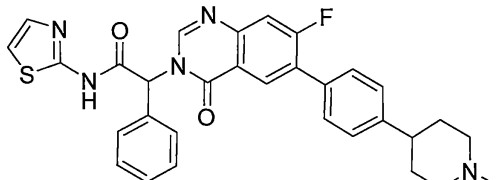
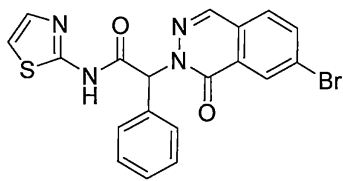
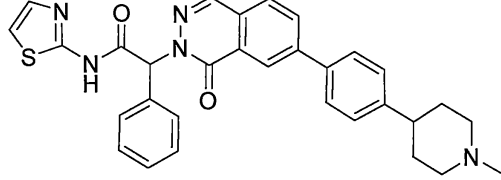
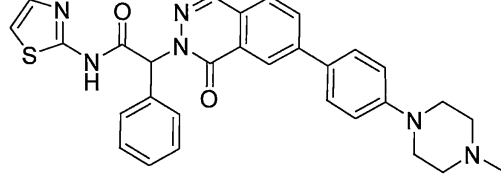
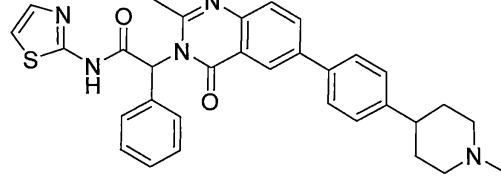
20

30

40

50

【表 2 H】

039	
040	
041	
042	
043	
044	

【 0 1 0 0 】

10

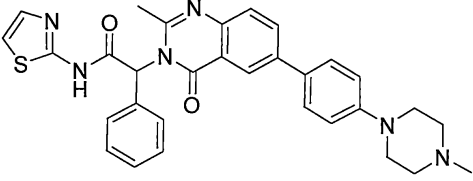
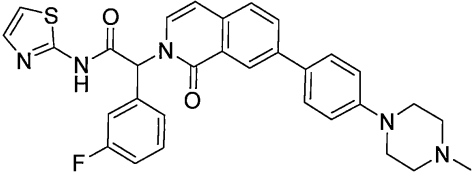
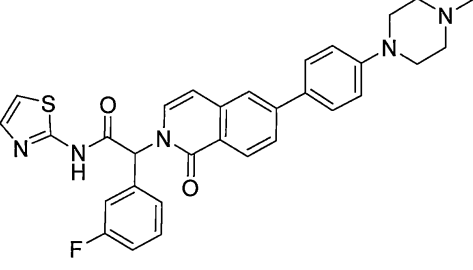
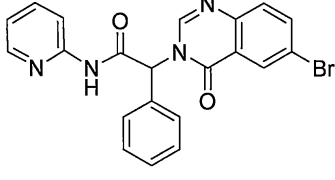
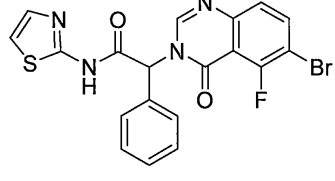
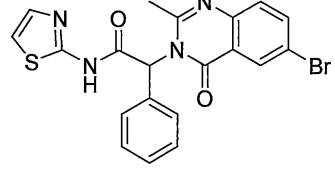
20

30

40

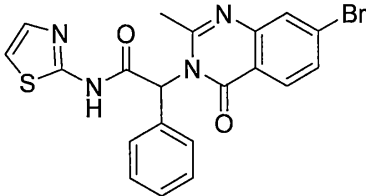
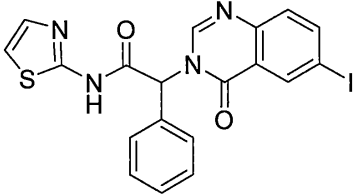
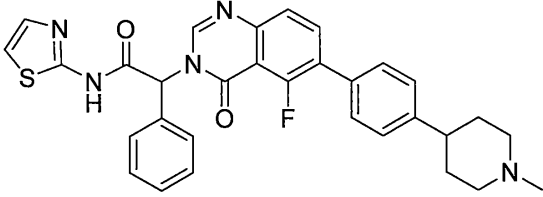
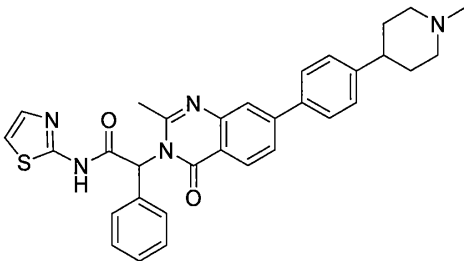
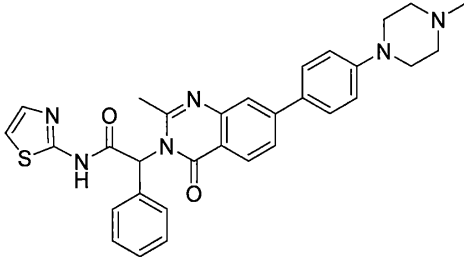
50

【表 2 I】

045	
046	
047	
048	
049	
050	

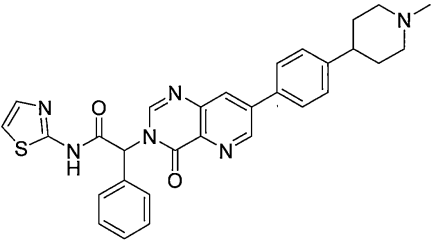
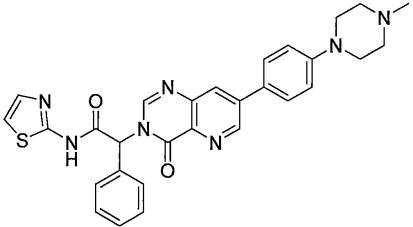
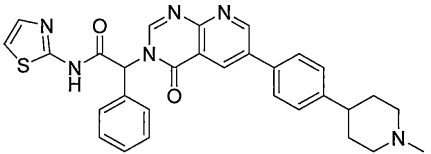
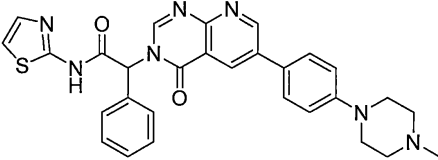
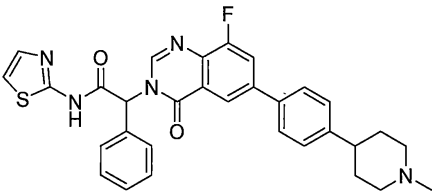
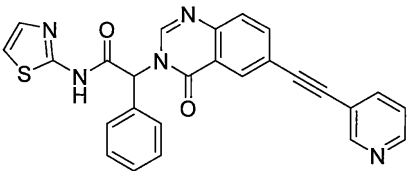
【 0 1 0 1 】

【表 2 J】

051	
052	
053	
054	
055	

【 0 1 0 2 】

【表 2 K】

056	
057	
058	
059	
060	
061	

【 0 1 0 3 】

10

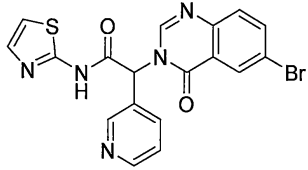
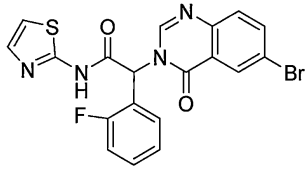
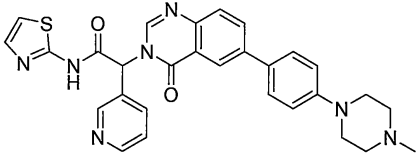
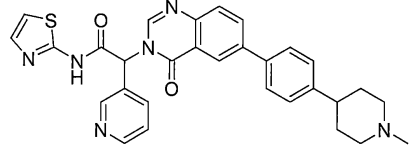
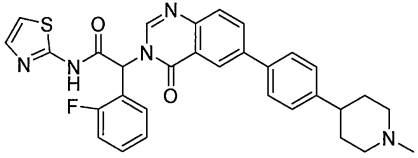
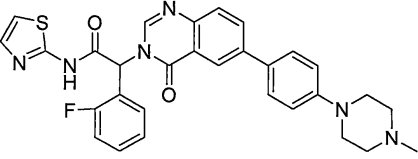
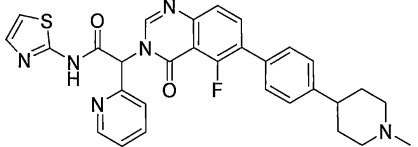
20

30

40

50

【表 2 L】

062	
063	
064	
065	
066	
067	
068	

【 0 1 0 4 】

10

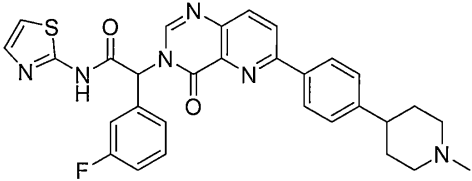
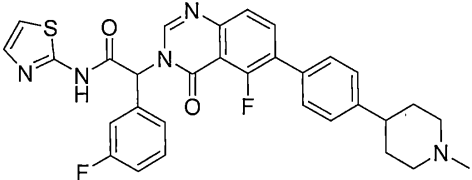
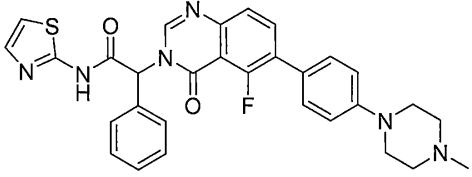
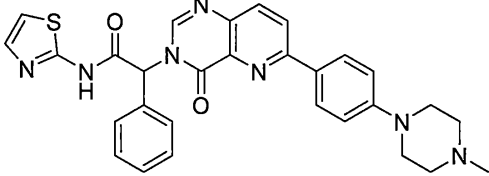
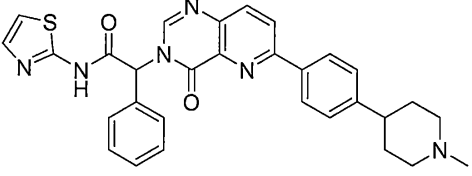
20

30

40

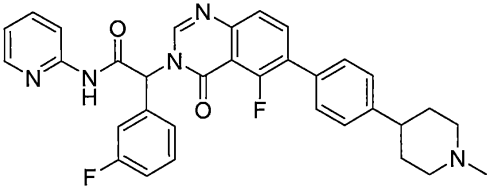
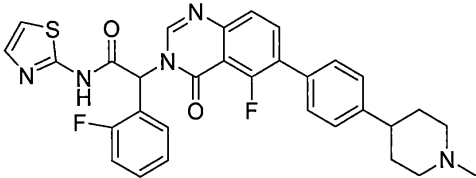
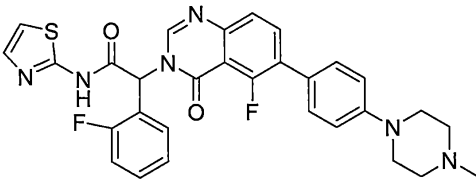
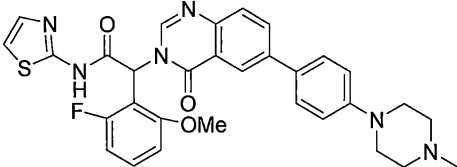
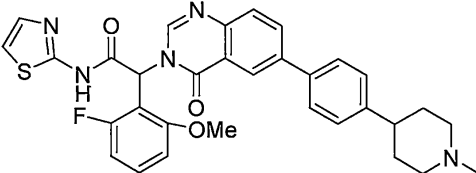
50

【表 2 M】

069	
070	
071	
072	
073	

【 0 1 0 5 】

【表 2 N】

074	
075	
076	
077	
078	

【 0 1 0 6 】

10

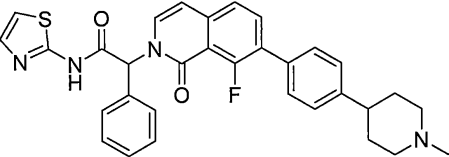
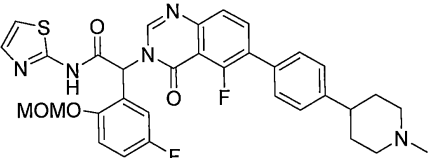
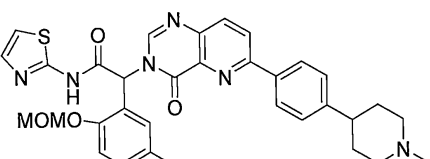
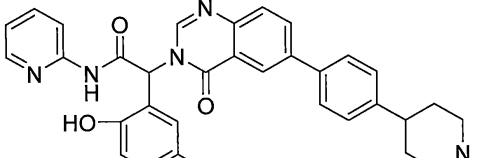
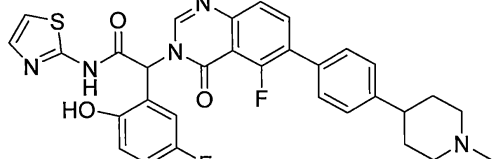
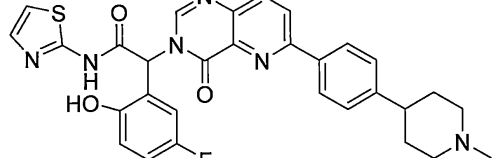
20

30

40

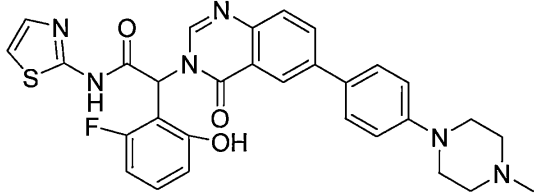
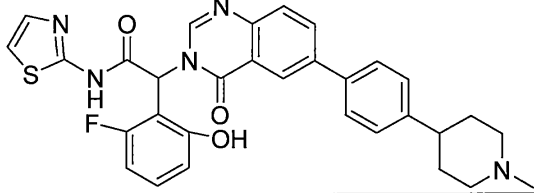
50

【表 20】

079	
080	
081	
082	
083	
084	

【0107】

【表 2 P】

085	
086	

10

【0108】

本明細書で開示される化合物は、互変異性体及び光学異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、ジアステレオマー混合物、ラセミ混合物等)として存在し得る。

20

【0109】

本開示の範囲において、生体内で変換されて式I~VIIIの化合物をもたらすことになるいかなる化合物もプロドラッグであることは、当技術分野において一般的に公知である。

【0110】

本明細書で提供されるのは、既知のEGFR阻害剤と比べて、薬物動態プロファイル、特に脂溶性に関する薬物動態プロファイルが改善された化合物及び組成物である。

【0111】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。別の態様では、医薬組成物は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤及び薬学的に許容される担体を更に含む。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツマブ又はパニツマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。

30

【0112】

場合によりEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせてもよい、本開示の化合物(例えば、本明細書で開示される式の化合物)等のEGFR内のアロステリック部位に結合する化合物は、EGFRの活性を調節することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、第2の活性薬剤(例えば、セツキシマブ、トラスツマブ又はパニツマブ等の抗体)を用いることなく、EGFRの活性を阻害する又は低下させることができる。他の実施形態では、本開示の化合物は、第2の活性薬剤と組み合わせる。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、EGFRのダイマー形成を防ぎ、且つ/又はEGFRの活性を阻害する若しくは低下させることができる。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツマブ又はパニツマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

40

【0113】

処置方法

50

ある態様では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の式Iの化合物を個体に投与する工程を含む、それを必要とする個体におけるがんの処置方法である。ある実施形態では、がんは、肺がん、結腸がん、乳がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、神経膠腫、扁平上皮癌及び前立腺がんからなる群から選択される。別の実施形態では、がんは非小細胞肺癌(N SCLC)である。

【0114】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の式Iの化合物を個体に投与する工程を含む、それを必要とする個体におけるキナーゼの阻害方法である。ある実施形態では、キナーゼはEGFRである。

【0115】

更に別の態様では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の式Iの化合物を個体に投与する工程を含む、それを必要とする個体におけるキナーゼが媒介する障害の処置又は予防方法である。ある実施形態では、キナーゼが媒介する障害はEGFR標的療法に対して耐性である。別の実施形態では、EGFR処置療法はゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686及びWZ4002からなる群から選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ又は複数の変異を含有するEGFRの活性を調節する(例えば、阻害する又は低下させる)ことができる。いくつかの実施形態では、変異体EGFRは、T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S及びDelから選択される1つ又は複数の変異を含有する。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはDel/L718Q、Del/L844V、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/L844V、L858R/L718Q、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、Del/T790M、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S及びL858R/T790M/L718Qから選択される。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはDel/L844V、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはL858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、1つ又は複数の変異を含有するEGFRの活性を調節する(例えば、阻害する又は低下させる)ことができる。いくつかの実施形態では、変異体EGFRは、T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S及びDelから選択される1つ又は複数の変異を含有する。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはDel/L718Q、Del/L844V、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/L844V、L858R/L718Q、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、Del/T790M、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S及びL858R/T790M/L718Qから選択される。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはDel/L844V、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される。他の実施形態では、変異体EGFRは変異の組み合わせを含有し、ここでは変異の組み合わせはL858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブで

10

20

30

40

50

ある。

【0118】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ又は複数の変異を含有するEGFRの活性を調節する(例えば、阻害する又は低下させる)ことができるが、野生型EGFRの活性には影響を及ぼさない。

【0119】

他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、1つ又は複数の変異を含有するEGFRの活性を調節する(例えば、阻害する又は低下させる)ことができるが、野生型EGFRの活性には影響を及ぼさない。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0120】

野生型EGFRの調節ではなく、本明細書に記載されるもの等の1つ又は複数の変異を含有するEGFRの調節は、がん及び転移、炎症、関節炎、全身性エリテマトーデス、皮膚関連障害、肺障害、心血管疾患、虚血、神経変性障害、肝疾患、胃腸障害、ウイルス及び細菌感染、中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷並びに末梢神経障害を含むがこれらに限定されない疾患の処置、予防又は改善に対するアプローチを提供する。

【0121】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対してより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、最大1000倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の変異の組み合わせ(例えば、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790M)を有するEGFRに対して、最大10000倍のより大きな阻害を示す。

【0122】

他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対してより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、最大10000倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の変異の組み合わせ(例えば、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790M)を有するEGFRに対して、最大10000倍のより大きな阻害を示す。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0123】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して約2倍から約10倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約10倍から約100倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約100倍から約1000倍のより大きな阻害を示す。種々の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約1000倍から約10000倍のより大きな阻害を示す。

10

【0124】

他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約2倍から約10倍のより大きな阻害を示す。他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約10倍から約100倍のより大きな阻害を示す。他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRに対して、約100倍から約1000倍のより大きな阻害を示す。他の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

20

【0125】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも2倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも3倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも5倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも10倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも25倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも50倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL85

30

40

50

8R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも100倍のより大きな阻害を示す。

【0126】

特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも2倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも3倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも5倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも10倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも25倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも50倍のより大きな阻害を示す。特定の実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本開示の化合物は、野生型EGFRと比べて、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S及びL858R/T790Mから選択される変異の組み合わせを有するEGFRに対して、少なくとも100倍のより大きな阻害を示す。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0127】

いくつかの実施形態では、EGFRの活性の阻害は、 IC_{50} によって測定される。

【0128】

いくつかの実施形態では、EGFRの活性の阻害は、 EC_{50} によって測定される。

【0129】

いくつかの実施形態では、開示の化合物によるEGFRの阻害が生化学的アッセイによって測定され得る。例示的且つ非限定的な例により、本明細書で開示される条件及び実験パラメーターを使用して、均一時間分解蛍光(homogenous time-resolved fluorescence)(HTRF)アッセイを、EGFRの活性の阻害を決定するために使用することができる。HTRFアッセイでは、例えば、約 $1\mu M$ の基質(例えば、ビオチン-Lck-ペプチド基質)濃度、約 $0.2nM$ から約 $40nM$ のEGFR(変異体又はWT)濃度、及び約 $0.000282\mu M$ から約 $50\mu M$ の阻害剤濃度を採用することができる。これらの条件下でスクリーニングされた開示の化合物は、例えば、約 $1nM$ から $>1\mu M$ 、約 $1nM$ から約 $400nM$ 、約 $1nM$ から約 $150nM$ 、約 $1nM$ から約 $75nM$ 、約 $1nM$ から約 $40nM$ 、約 $1nM$ から約 $25nM$ 、約 $1nM$ から約 $15nM$ 又は約 $1n$

10

20

30

40

50

Mから約10nMのIC₅₀値を示す。特定の実施形態では、L858R/T790M、L858R及びT790Mから選択される変異又は変異の組み合わせを有するEGFRの阻害に対し、上記の条件下でスクリーニングされた開示の化合物は、例えば、約1nMから>1μM、約1nMから約400nM、約1nMから約150nM、約1nMから約75nM、約1nMから約40nM、約1nMから約25nM、約1nMから約15nM又は約1nMから約10nMのIC₅₀値を示す。

【0130】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物はEGFR内のアロステリック部位に結合する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、Lys745、Leu788及びAla743から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基と相互作用する。他の実施形態では、本開示の化合物は、Cys755、Leu777、Phe856及びAsp855から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基と相互作用する。他の実施形態では、本開示の化合物は、Met766、Ile759、Glu762及びAla763から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基と相互作用する。他の実施形態では、本開示の化合物は、Lys745、Leu788及びAla743から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基;Cys755、Leu777、Phe856及びAsp855から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基;並びにMet766、Ile759、Glu762及びAla763から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)の少なくとも1つのアミノ酸残基と相互作用する。他の実施形態では、本開示の化合物は、Met793、Gly796及びCys797から選択される上皮成長因子受容体(EGFR)のいかなるアミノ酸残基とも相互作用しない。

【0131】

いくつかの実施形態では、本開示は、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、野生型EGFRと比べて、薬物耐性EGFR変異体に対してより強力な阻害剤である化合物を提供する。例えば、化合物は、野生型EGFRと比べて、薬物耐性EGFR変異体のキナーゼ活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍より強力であり得る。いくつかの実施形態では、薬物耐性EGFR変異体は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤に対して耐性である。

【0132】

いくつかの実施形態では、薬物耐性EGFR変異体には、Del及びL858R等の感受性化変異が含まれる。

【0133】

いくつかの実施形態では、本開示は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、野生型EGFRと比べて、薬物耐性EGFR変異体に対するより強力な阻害剤である化合物を提供する。例えば、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本化合物は、野生型EGFRと比べて、薬物耐性EGFR変異体のキナーゼ活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍より強力であり得る。いくつかの実施形態では、薬物耐性EGFR変異体は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤に対して耐性である。いくつかの実施形態では、薬物耐性EGFR変異体には、Del及びL858R等の感受性化変異が含まれる。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0134】

いくつかの実施形態では、本開示は、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、感受性化変異(例えば、Del及びL858R)並びに薬物耐性変異(例えば、T790M、L7

18Q、C797S及びL844V)を保有する薬物耐性EGFR変異体のキナーゼ活性を、感受性化変異は保有するが薬物耐性変異を保有しないEGFR変異体と比べて、効力(例えば、 IC_{50} によって測定される)において10倍未満の差で阻害する化合物を提供する。いくつかの実施形態では、効力における差は、約9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍又は2倍未満である。

【0135】

他の実施形態では、本開示は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、感受性化変異(例えば、Del及びL858R)並びに薬物耐性変異(例えば、T790M、L718Q、C797S及びL844V)を保有する薬物耐性EGFR変異体のキナーゼ活性を、感受性化変異は保有するが薬物耐性変異を保有しないEGFR変異体と比べて、効力(例えば、 IC_{50} によって測定される)において10倍未満の差で阻害する、第2の活性薬剤と組み合わせた化合物を提供する。いくつかの実施形態では、効力における差は、約9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍又は2倍未満である。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツマブ又はパニツマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、本開示は、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤よりも、1つ又は複数の本明細書に記載の変異、例えばT790M、L718Q、L844V、L858R、C797S及びDelを含有するEGFRの活性の阻害においてより強力である化合物を提供する。例えば、本化合物は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブよりも、1つ又は複数の本明細書に記載の変異を含有するEGFRの活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍より強力(例えば、 IC_{50} によって測定される)であり得る。

20

【0137】

他の実施形態では、本開示は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤よりも、1つ又は複数の本明細書に記載の変異、例えばT790M、L718Q、L844V、L858R、C797S及びDelを含有するEGFRの活性の阻害においてより強力である、第2の活性薬剤と組み合わせた化合物を提供する。例えば、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本化合物は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブよりも、1つ又は複数の本明細書に記載の変異を含有するEGFRの活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍より強力(例えば、 IC_{50} によって測定される)であり得る。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツマブ又はパニツマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

30

40

【0138】

いくつかの実施形態では、本開示は、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤よりも、野生型EGFRの活性の阻害において効力が低い化合物を提供する。例えば、本化合物は、

50

ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブよりも、野生型EGFRの活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍効力が低い(例えば、 IC_{50} によって測定される)可能性がある。

【0139】

他の実施形態では、本開示は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた、アロステリックキナーゼ阻害剤を含む化合物であって、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブを含むがこれらに限定されない1つ又は複数の既知のEGFR阻害剤よりも、野生型EGFRの活性の阻害において効力が低い、第2の活性薬剤と組み合わせた化合物を提供する。例えば、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた本化合物は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、WZ4002、HKI-272、CL-387785及びオシメルチニブよりも、野生型EGFRの活性の阻害において、少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は約100倍効力が低い(例えば、 IC_{50} によって測定される)可能性がある。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0140】

阻害剤の効力は、 EC_{50} 値によって決定することができる。実質的に類似の条件下で決定された EC_{50} 値が低い化合物は、 EC_{50} 値が高い化合物と比べてより強力な阻害剤である。いくつかの実施形態では、実質的に類似の条件には、EGFR依存性のリン酸化レベルをインビトロ又はインビボ(例えば、野生型EGFR、変異体EGFR又はそれらの任意の断片を発現する3T3細胞内)で決定することが含まれる。

【0141】

阻害剤の効力は、 IC_{50} 値によっても決定することもできる。実質的に類似の条件下で決定された IC_{50} 値が低い化合物は、 IC_{50} 値が高い化合物と比べてより強力な阻害剤である。いくつかの実施形態では、実質的に類似の条件には、EGFR依存性のリン酸化レベルをインビトロ又はインビボ(例えば、野生型EGFR、変異体EGFR又はそれらの任意の断片を発現する3T3細胞内)で決定することが含まれる。

【0142】

EGFR感受性化変異は、L858R、G719S、G719C、G719A、L861Q、エクソン19における欠失及び/又はエクソン20における挿入を含むがこれらに限定されない。薬物耐性EGFR変異体は、T790M、T854A、L718Q、C797S又はD761Yを含む薬物耐性変異を有し得るがこれらに限定されない。

【0143】

野生型EGFRと、本明細書に記載の1つ又は複数の変異を含有するEGFRとの間の選択性は、細胞増殖がキナーゼ活性に依存する細胞増殖アッセイを使用して測定することもできる。例えば、適したバリエーションの野生型EGFR(例えばVIII;WT EGFRキナーゼドメインを含有する)をトランスフェクトされたマウスBa/F3細胞、又はL858R/T790M、Del/T790M/L718Q、L858R/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R、又はエクソン19欠失/T790MをトランスフェクトされたBa/F3細胞を使用することができる。増殖アッセイは、様々な阻害剤濃度(10 μ M、3 μ M、1.1 μ M、330 nM、110 nM、33 nM、11 nM、3 nM、1 nM)で実施され、 EC_{50} が計算される。

【0144】

EGFRの活性に対する作用を測定するための代替方法は、EGFRのリン酸化をアッセイすることである。野生型又は変異体(L858R/T790M、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R又はL858R

/T790M/L718Q)EGFRは、NIH-3T3細胞(通常は内在性EGFRを発現していない)にトランスフェクトすることができ、EGFRのリン酸化を阻害するための阻害剤の能力を(上記の濃度を使用して)アッセイすることができる。細胞を、阻害剤の濃度を上昇させながら阻害剤に6時間曝露し、EGFで10分間刺激する。EGFRのリン酸化に対する作用を、リン酸化部位(Y1068)特異的EGFR抗体を使用してウエスタンブロットによりアッセイする。

【0145】

別の態様では、本開示は、EGFR内のアロステリック部位に結合する化合物であって、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異(例えば、L858R/T790M、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R又はL858R/T790M/L718Q)を含有するEGFRに対して、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍又は1000倍よりも大きな阻害を示す化合物に関する。

【0146】

他の実施形態では、本開示は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤と組み合わせた、EGFR内のアロステリック部位に結合する化合物であって、野生型EGFRと比べて、本明細書に記載の1つ又は複数の変異(例えば、L858R/T790M、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R又はL858R/T790M/L718Q)を含有するEGFRに対して、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍又は1000倍よりも大きな阻害を示す第2の活性薬剤と組み合わせた化合物を提供する。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0147】

更に又別の態様では、本開示は、上皮成長因子受容体(EGFR)の阻害方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を投与する工程を更に含む。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0148】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、疾患の処置又は予防方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、疾患はキナーゼが媒介する。更なる実施形態では、キナーゼは変異システイン残基を含む。更なる実施形態では、変異システイン残基は、EGFR内のCys797に相当する位置に位置しているか又はその近くに位置しており、Jak3、Blk、Bmx、Btk、HER2(ErbB2)、HER4(ErbB4)、Itk、Tec及びTxkにおけるそのような位置が含まれる。いくつかの実施形態では、本方法は、キナーゼのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を投与する工程を更に含む。いくつかの実施形態では、キナーゼのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、第2の活性薬剤はEGFRのダイマー形成を防ぐ。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0149】

いくつかの実施形態では、疾患はEGFRが媒介する(例えば、EGFRが疾患の惹起又は発症の一因となる)。いくつかの実施形態では、疾患はHerキナーゼが媒介する。更なる実施形態では、Her-キナーゼはHER1、HER2又はHER4である。

【0150】

特定の実施形態では、疾患はゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686又はWZ4002を含むがこれらに限定されない既知のEGFR阻害剤に対して耐性である。特定の実施形態では、疾患がEGFRにおける活性化変異と関連付けられるかどうかを決定するために、診断試験が実施される。特定の実施形態では、疾患が活性化変異及び/又は薬物耐性変異を保有するEGFRと関連付けられるかどうかを決定するために、診断試験が実施される。活性化変異は、L858R、G719S、G719C、G719A、L718Q、L861Q、エクソン19における欠失及び/又はエクソン20における挿入を含むがこれらに限定されない。薬物耐性EGFR変異体は、T790M、T854A、L718Q、C797S又はD761Yを含む薬物耐性変異を有し得るがこれらに限定されない。診断試験は、シーケンシング、パイロシーケンシング、PCR、RT-PCR、又はヌクレオチド配列を検出することが可能な、当業者に既知の類似の分析技術を含み得る。

10

【0151】

特定の実施形態では、疾患はがん又は増殖疾患である。

【0152】

更なる実施形態では、疾患は肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵臓がん、脳がん、腎臓がん、卵巣がん、胃がん(stomach cancer)、皮膚がん、骨がん、胃がん(gastric cancer)、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫又は固形腫瘍である。更なる実施形態では、疾患は肺がん、乳がん、神経膠腫、扁平上皮癌又は前立腺がんである。更に又更なる実施形態では、疾患は非小細胞肺がんである。

20

【0153】

特定の実施形態では、疾患はゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686又はWZ4002を含むがこれらに限定されない既知のEGFR阻害剤に対して耐性である。特定の実施形態では、疾患がEGFRにおける活性化変異と関連付けられるかどうかを決定するために、診断試験が実施される。特定の実施形態では、疾患が活性化変異及び/又は薬物耐性変異を保有するEGFRと関連付けられるかどうかを決定するために、診断試験が実施される。活性化変異は、L858R、G719S、G719C、G719A、L718Q、L861Q、エクソン19における欠失及び/又はエクソン20における挿入を含むがこれらに限定されない。薬物耐性EGFR変異体は、T790M、T854A、L718Q、C797S又はD761Yを含む薬物耐性変異を有し得るがこれらに限定されない。診断試験は、シーケンシング、パイロシーケンシング、PCR、RT-PCR、又はヌクレオチド配列を検出することが可能な、当業者に既知の類似の分析技術を含み得る。

30

【0154】

更に別の態様では、本明細書で提供されるのは、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、キナーゼが媒介する障害の処置方法である。いくつかの実施形態では、化合物は、HER1、HER2又はHER4の阻害剤である。他の実施形態では、追加の治療薬を対象に投与する。他の実施形態では、化合物及び追加の治療薬を同時又は逐次的に投与する。

40

【0155】

別の態様では、本開示は、キナーゼが媒介する障害の処置方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、化合物は、HER1、HER2又はHER4の阻害剤である。他の実施形態では、追加の治療薬を対象に投与する。他の実施形態では、化合物、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤及び追加の治療薬を、同時又は逐次的に投与する。いくつかの実施形

50

態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0156】

他の実施形態では、疾患はがんである。更なる実施形態では、がんは肺がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、肝がん、膵臓がん、脳がん、腎臓がん、卵巣がん、胃がん(stomach cancer)、皮膚がん、骨がん、胃がん(gastric cancer)、乳がん、膵がん、神経膠腫、神経膠芽腫、肝細胞癌、乳頭状腎癌、頭頸部扁平上皮癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫又は固形腫瘍である。更なる実施形態では、疾患は肺がん、乳がん、神経膠腫、扁平上皮癌又は前立腺がんである。更に又更なる実施形態では、疾患は非小細胞肺がんである。

【0157】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、活性化されたEGFRががん細胞に含まれるがんの処置方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法である。

【0158】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、活性化されたEGFRががん細胞に含まれるがんの処置方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【0159】

特定の実施形態では、EGFRの活性化は、EGFRの変異、EGFRの増幅、EGFRの発現、及びEGFRの活性化を媒介するリガンドから選択される。

【0160】

更なる実施形態では、EGFRの変異は、G719S、G719C、G719A、L858R、L861Q、エクソン19欠失変異及びエクソン20挿入変異から選択される。

【0161】

更に又別の態様では、本明細書で提供されるのは、がんの処置のためにEGFRの阻害を必要としていると特定される対象におけるがんの処置方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、対象に投与する工程を含む方法である。

【0162】

特定の実施形態では、EGFRの阻害を必要としていると特定される対象は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686又はWZ4002を含むがこれらに限定されない既知のEGFR阻害剤に対して耐性である。特定の実施形態では、対象がEGFRにおける活性化変異を有するかどうかを決定するために、診断試験が実施される。特定の実施形態では、対象が活性化変異及び/又は薬物耐性変異を保有するEGFRを有するかどうかを決定するために、診断試験が実施される。活性化変異は、L858R、G719S、G719C、G719A、L718Q、L861Q、エクソン19における欠失及び/又はエクソン20における挿入を含むがこれらに限定されない。薬物耐性EGFR変異体は、T790M、T854A、L718Q、C797S又はD761Yを含む薬物耐性変異を有し得るがこれらに限定されない。診断試験は、シーケンシング、パイロシーケンシング、PCR、RT-PCR、又はヌクレオチド配列を検出することが可能な、当業者に既知の類似の分析技術を含み得る。

【0163】

ある態様では、本明細書で提供されるのは、対象における、既知のEGFR阻害剤(ゲフィ

10

20

30

40

50

チニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686又はWZ4002を含むがこれらに限定されない)に対する耐性を防ぐ方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法である。

【0164】

別の態様では、本明細書で提供されるのは、疾患における、既知のEGFR阻害剤(ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、CO-1686又はWZ4002を含むがこれらに限定されない)に対する耐性を防ぐ方法であって、有効量の本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を、それを必要とする対象に投与する工程を含む方法である。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。

10

【0165】

本明細書で開示される方法のある実施形態では、対象はヒトである。

【0166】

別の態様では、本開示は、EGFRが一因である疾患の処置又は予防のための医薬の製造における使用のための、本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0167】

ある態様では、本明細書で提供されるのは、自己免疫性疾患、炎症性疾患、増殖性及び過剰増殖性疾患、免疫介在性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経疾患及び神経変性疾患、心血管疾患、ホルモン関連疾患、アレルギー、喘息及びアルツハイマー病からなる群から選択される状態の処置又は予防方法である。他の実施形態では、前記状態は増殖性障害及び神経変性障害から選択される。

20

【0168】

本開示の一態様は、過度の又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患、障害及び状態の処置に対して有用な化合物を提供する。そのような疾患には、増殖性及び過剰増殖性疾患、及び神経変性疾患が含まれるがこれらに限定されない。増殖性及び過剰増殖性疾患の例にはがんが含まれるが、これに限定されない。「がん」という用語は、以下のがん: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、結腸直腸がん、腺腫、膵臓がん、腺癌、甲状腺がん、濾胞性癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌及び胆道がん、腎臓癌、骨髄障害、リンパ系障害、ホジキン病、ヘアリー細胞、頰側口腔及び咽頭(口腔)がん、唇がん、舌がん、口がん、咽頭がん、小腸がん、結腸がん、直腸がん、大腸がん、直腸がん、脳がん及び中枢神経系がん、慢性骨髄性白血病(CML)、並びに白血病を含むがこれらに限定されない。「がん」という用語は、以下のがん:骨髄腫、リンパ腫、又は胃がん、腎がん、頭頸部がん、口腔咽頭がん、非小細胞肺癌(NSCLC)、子宮内膜がん、肝細胞癌、非ホジキンリンパ腫及び肺がんから選択されるがんを含むがこれらに限定されない。

30

【0169】

「がん」という用語は、腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病、リンパ腫等の悪性新生細胞の増殖に起因する任意のがんを指す。例えば、がんには、中皮腫、白血病及びリンパ腫、例えば、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、非皮膚末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)等のヒトT細胞リンパ向性ウイルス(HTLV)と関連付けられているリンパ腫、B細胞リンパ腫、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性(lymphocytic)白血病、慢性骨髄性(myelogenous)白血病、急性骨髄性(myelogenous)白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性(lymphatic)白血病(ALL)、慢性リンパ性(lymphatic)白血病(CLL)、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、急性骨髄性(myeloid)白血病(AML)、慢性骨髄性(myeloid)白血病(CML)、又は肝

40

50

細胞癌が含まれるがこれらに限定されない。更なる例には、骨髄異形成症候群、小児固形腫瘍、例えば脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍、及び軟部肉腫、成人によく見られる固形腫瘍、例えば頭頸部がん(例えば口腔、喉頭、鼻咽頭及び食道)、泌尿生殖器がん(例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣)、肺がん(例えば、小細胞及び非小細胞)、乳がん、膵がん、黒色腫及び他の皮膚がん、胃がん、脳腫瘍、ゴーリン症候群に係る腫瘍(例えば、髄芽腫、髄膜腫等)、並びに肝がんが含まれる。対象化合物によって処置され得るがんの更なる例示的な形態には、骨格又は平滑筋のがん、胃がん、小腸のがん、直腸癌、唾液腺のがん、子宮内膜がん、副腎がん、肛門がん、直腸がん、副甲状腺がん、及び下垂体がんが含まれるがこれらに限定されない。

【0170】

本明細書に記載の化合物が予防、処置及び研究において有用であり得る更なるがんは、例えば、結腸癌、家族性大腸ポリポーシス癌 及び遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん、又は黒色腫である。更に、がんには、陰唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺がん(髄様及び乳頭状甲状腺癌)、腎癌、腎臓実質癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛膜癌、精巣癌、泌尿器癌、黒色腫、脳腫瘍、例えば神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫及び末梢性神経外胚葉性腫瘍、胆嚢癌、気管支癌、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、並びに形質細胞腫が含まれるがこれらに限定されない。本開示の一態様では、本開示は、本明細書で開示される種々のタイプのがんを含むがこれらに限定されないがんの処置のための医薬の製造における、1つ又は複数の本開示の化合物の使用を提供する。

【0171】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がん、例えば、結腸直腸がん、甲状腺がん、乳がん及び肺がん、並びに骨髄増殖性障害、例えば、真性多血症、血小板血症、骨髄線維症を伴う骨髄化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、好酸球増加症候群、若年性骨髄単球性白血病及び全身性肥満細胞症の処置に対して有用である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、造血障害、具体的には、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性前骨髄球性白血病及び急性リンパ性白血病(ALL)の処置に対して有用である。

【0172】

本明細書で提供される「がん性細胞」という用語には、上記で特定された状態のいずれか1つによって傷ついた細胞が含まれる。

【0173】

本開示は、過形成、異形成及び前がん性病変等の細胞増殖性障害の処置又は予防方法を更に提供する。異形成は、病理学者による生検において認識可能な前がん性病変の最も初期の形態である。対象化合物は、前記過形成、異形成又は前がん性病変が拡大し続けること、又はがんになることを予防する目的のために投与され得る。前がん性病変の例は、皮膚、食道の組織、乳房及び子宮頸部上皮内の組織において生じ得る。

【0174】

神経変性疾患の例には、副腎白質ジストロフィー(ALD)、アレキサンダー病、アルパーズ病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ルー・ゲーリック病)、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病(シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・バッテン病(Spielmeier-Vogt-Sjogren-Batten disease)としても知られる)、ウシ海綿状脳症(BSE)、カナバン病、コケイン症候群、大脳皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、致死性家族性不眠症、前頭側頭葉変性症、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッベ病、レビー小体型認知症、神経ボレリア症、マシャド・ジョセフ病(脊髄小脳失調症3型)、多系統萎縮症、多発性硬化症、ナルコレプシー、ニーマン・ピック病、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッハ病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、進行性核上性麻痺、レフサム病、サンドホフ病、シルダー病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性連合性変性症、シュピールマイアー・フォークト・シェーグレン・バッテン病(バッテン

病としても知られる)、脊髄小脳失調症(特徴の異なる複数のタイプ)、脊髄性筋萎縮症、スティール・リチャードソン・オルゼウスキー病、脊髄ろう、及び中毒性脳症が含まれるがこれらに限定されない。

【0175】

本開示の別の態様は、有効量の化合物又は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工程を含む、増殖性若しくは過剰増殖性疾患又は神経変性疾患から選択される疾患の処置方法又は重症度の緩和方法を提供する。他の実施形態では、本方法は、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を投与する工程を更に含む。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

10

【0176】

本開示の化合物及び組成物のEGFRキナーゼ阻害剤としての活性は、インビトロ、インビボ又は細胞株においてアッセイすることができる。インビトロのアッセイには、活性化されたキナーゼのキナーゼ活性又はATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが含まれる。代替のインビトロアッセイはタンパク質キナーゼに結合する阻害剤の能力を定量化するものであり、阻害剤を結合する前に放射標識し、阻害剤/キナーゼ複合体を分離して結合した放射標識の量を決定することによるか、又は新規の阻害剤を既知の放射性リガンドと結合したキナーゼとインキュベートする競合実験を行うことによるかのいずれかにより測定することができる。種々のキナーゼの阻害剤として本開示において利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に明記される。

20

【0177】

上述に従って、本開示は、上記の任意の疾患又は障害の、そのような処置を必要とする対象における予防又は処置方法であって、治療有効量の本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び任意選択でEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を前記対象に投与する工程を含む方法を更に提供する。上記の使用のいずれに対しても、投与様式、処置される個々の状態、及び所望の作用に応じて、必要な投与量は変化することになる。

【0178】

他の実施形態では、化合物、及びEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は、同時又は逐次的に投与される。

30

【0179】

投与/投与量/製剤

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、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤等、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(具体的には綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油)、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及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物等の、当分野において通常使用される不活性な希釈剤を含有してもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤等のアジュバントを含んでもよい。

40

【0180】

注射用調製物(例えば、無菌の注射用の水性又は油性懸濁液)は、適した分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用調製物はまた、例えば1,3-ブタンジオールの溶液のような、無毒な非経口的に許容される希釈剤又は溶媒における、無菌の注射用溶液、懸濁液又はエマルションであってもよい。採用することのできる許容される媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル溶液、U.S.P.及び等

50

張食塩液がある。更に、無菌の固定油は、溶媒又は懸濁化媒質として従来採用されている。この目的のためには、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含めた、任意の刺激の少ない固定油を採用することができる。更に、オレイン酸等の脂肪酸が、注射物質の調製において使用される。

【0181】

薬物の作用を延ばすためには、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが、多くの場合は望ましい。これは、水に難溶性の結晶又は非晶質の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。その場合薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、そしてその溶解速度は結晶のサイズ及び結晶の形態に依存し得る。或いは、油媒体中に薬物を溶解又は懸濁させることによって、非経口投与される薬物形態の吸収の遅延は達成される。

10

【0182】

直腸内投与又は腔内投与のための組成物は好ましくは坐薬であり、それは本開示の化合物を、カカオバター、ポリエチレングリコール又は坐薬ワックス等の、室温では固体であるが体温では液体であるために直腸又は腔腔中で融解して活性化化合物を遊離する適した非刺激性の賦形剤即ち担体と混合することによって調製することができる。

【0183】

類似のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖並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て、軟充填及び硬充填ゼラチンカプセル剤におけるフィラーとして採用することもできる。

【0184】

活性化化合物はまた、1つ又は複数の上記で言及した賦形剤を有するマイクロカプセル化形態中にあってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び医薬製剤分野において公知の他のコーティング等のコーティング及びシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化化合物をスクロース、ラクトース又はデンプン等の少なくとも1つの不活性希釈剤と混ぜることができる。そのような剤形は、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロース等の錠剤化潤滑剤及び他の錠剤化助剤も含み得る。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合は、剤形は緩衝化剤も含み得る。

20

【0185】

本開示の化合物の局所投与又は経皮投与のための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤又は貼付剤が含まれる。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要とされる防腐剤又は緩衝液と混ぜる。点眼製剤、点耳剤、眼軟膏、粉末及び溶液もまた、本開示の範囲内にあるものとして企図される。

30

【0186】

軟膏、ペースト、クリーム及びゲルは、本開示の活性化化合物に加えて、賦形剤、例えば、動植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物を含有してもよい。

40

【0187】

粉末及び噴霧剤は、本開示の化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物を含有することができる。噴霧剤は、更に加えて、クロロフルオロヒドロカーボン等の通例の噴射剤を含有することができる。

【0188】

経皮貼付剤には、体への化合物の制御された送達を提供するという更なる利点がある。そのような剤形は、適切な媒質中に化合物を溶解又は分配することによって作製することができる。吸収賦活剤も、皮膚を通る化合物の流れを増加させるために使用することができる。速度は、速度制御膜を設けるか、又はポリマー・マトリックス若しくはゲル中に化

50

化合物を分散させることにより制御することができる。

【0189】

本開示の処置方法に従って、所望の結果を実現するために必要な量及び時間において、治療有効量の本開示の化合物を対象に投与することにより、ヒト又は他の動物等の対象において、障害は処置又は予防される。「治療有効量」の本開示の化合物という用語は、本明細書で使用される場合、対象において障害の症状を減少させるのに十分な量の化合物を意味する。医学分野においてよく理解されているように、治療有効量の本開示の化合物は、いかなる医学的処置にも適用可能な妥当なベネフィット/リスク比となる。

【0190】

一般的に、本開示の化合物は、当分野において既知の、任意の通例の許容される様式によって、治療有効量において単独で、又は1つ若しくは複数の治療薬と組み合わせて投与されることになる。治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力並びに他の要因に応じて広範に変化し得る。一般的に、良好な結果は、体重あたり約0.03から2.5mg/kgの1日の投与量において全身的に得られることが示されている。より大きな哺乳動物、例えばヒトにおいて示される1日の投与量は、約0.5mgから約100mgの範囲で、例えば最大1日4回の分割用量において、又は遅延形態(retard form)において、好都合なように投与される。経口投与用に適した単位剤形は、約1から50mgの有効成分を含む。

【0191】

特定の実施形態では、本開示の化合物の治療量又は用量は、約0.1mg/Kgから約500mg/Kg、或いは約1から約50mg/Kgの範囲であり得る。一般的に、本開示による処置計画は、そのような処置を必要とする患者への、単回用量又は複数回用量における1日あたり約10mgから約1000mgの本開示の化合物の投与を含む。治療量又は用量はまた、投与経路並びに他の薬剤との併用の可能性によっても変化することになる。

【0192】

対象の状態が改善した時には、必要であれば、本開示の化合物、組成物又は配合剤の維持用量を投与することができる。その後に、投与の用量若しくは頻度、又は両方を、症状の関数として改善された状態が保持されるレベルにまで低減し、症状が所望のレベルにまで軽減した場合には処置を終えなければならない。しかし対象は、何らかの疾患の症状の再発時に、長期ベースでの断続的な処置を必要とし得る。

【0193】

しかし、本開示の化合物及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲において担当医師が決定するであろうことは理解されるであろう。任意の特定の患者のための具体的な阻害用量は、処置されている障害及び障害の重症度;採用される特定の化合物の活性;採用される特定の組成物;患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別及び食事;採用される特定の化合物の投与時期、投与経路及び排泄率;処置の継続時間;採用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物;並びに医学分野において公知の類似の要因を含めた種々の要因に依存することになる。

【0194】

本開示はまた、a)遊離形態又は薬学的に許容される塩形態における、本明細書で開示される開示の化合物である第1の薬剤、及びb)少なくとも1つの併用薬剤を含む組み合わせ医薬、例えばキットも提供する。キットは、その投与のための使用説明書を含み得る。

【0195】

特定の実施形態では、これらの組成物は、場合により1つ又は複数の追加の治療薬を更に含んでもよい。例えば、増殖性疾患及びがんを治療するために、EGFRのダイマー形成を防ぐ薬剤、化学療法剤又は他の抗増殖剤を本開示の化合物と組み合わせることができる。

【0196】

薬学的に許容される担体としての機能を果たし得る材料の一部の例としては、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;ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質;ホスフェート、グリシン、ソルビン酸又はソルビン酸カリウム等の緩衝物質;飽和植物

10

20

30

40

50

脂肪酸の部分グリセリド混合物;水;硫酸プロタミン等の塩又は電解質;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;コロイド状シリカ;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;ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー;羊毛脂;ラクトース、グルコース及びスクロース等の;トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン等のデンプン;カルボキシメチル・セルロース・ナトリウム、エチルセルロース及び酢酸セルロース等のセルロース及びその誘導体;トラガント末;麦芽;ゼラチン;タルク;カカオバター及び坐薬ワックス等の賦形剤;ピーナッツ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油等の油;プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等のグリコール;オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル等のエステル;寒天;水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム等の緩衝化剤;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;並びにリン酸緩衝溶液が含まれるが、これらに限定されない。更に、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム等の無毒な適合性のある潤滑剤だけではなく、着色剤、解除剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤並びに抗酸化剤も、配合者(formulator)の判断によって、組成物中に存在させることができる。タンパク質キナーゼ阻害剤又はその薬学的な塩は、動物又はヒトへの投与のための医薬組成物へと製剤化することができる。タンパク質キナーゼが媒介する状態を処置又は予防するのに効果的な量のタンパク質阻害剤、及び薬学的に許容される担体を含むこれらの医薬組成物は、本開示の他の実施形態である。

【0197】

キット

ある態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書で開示される1つ又は複数の化合物から選択される、キナーゼ活性を阻害することができる化合物又はその薬学的に許容される塩、及びがんの処置における使用のための使用説明書を含むキットである。特定の実施形態では、キットは、対象がEGFRにおける活性化及び/又は薬物耐性変異を有するかどうかを決定する試験を実施するための構成要素を更に含む。

【0198】

別の態様では、本開示は、本明細書で開示される化合物又はその薬学的に許容される塩から選択される、EGFR活性を阻害することができる化合物を含むキットを提供する。

【0199】

別の態様では、本開示は、本明細書で開示される1つ又は複数の化合物から選択される、キナーゼ活性を阻害することができる化合物又はその薬学的に許容される塩、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤、及びがんの処置における使用のための使用説明書を含むキットを提供する。特定の実施形態では、キットは、対象がEGFRにおける活性化及び/又は薬物耐性変異を有するかどうかを決定する試験を実施するための構成要素を更に含む。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。

【0200】

別の態様では、本開示は、本明細書で開示される化合物から選択される、EGFR活性を阻害することができる化合物又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤は抗体である。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブ、トラスツズマブ又はパニツムマブである。更なる実施形態では、EGFRのダイマー形成を防ぐ第2の活性薬剤はセツキシマブである。ある実施形態では、第2の活性薬剤は、ATP競合EGFR阻害剤である。別の実施形態では、ATP競合EGFR阻害剤はオシメルチニブである。

【実施例】

【0201】

本開示は以下の実施例及び合成スキームによって更に例示されるが、それらによって、

本開示が、範囲又は趣旨において、本明細書に記載の特定の手順に限定されると解釈されるべきではない。実施例は特定の実施形態を例示するために提供されるものであり、それにより本開示の範囲に対して制限が意図されるものではないということを理解すべきである。更に、本開示の趣旨及び/又は添付の特許請求の範囲から逸脱することなく当業者にそれ自体を示唆し得る種々の他の実施形態、変更形態及びそれらの等価物に頼る可能性があることも更に理解すべきである。

【0202】

略語

AC アセトニトリル

AcOH 酢酸

DBU 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

DCM ジクロロメタン

DIEA/DIPEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

Et₂O ジエチルエーテル

EtOAc 酢酸エチル

HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

Hex ヘキサン類

HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール

MeOH メタノール

OAc アセテート

TFA トリフルオロ酢酸

THF テトラヒドロフラン

【0203】

(実施例1)

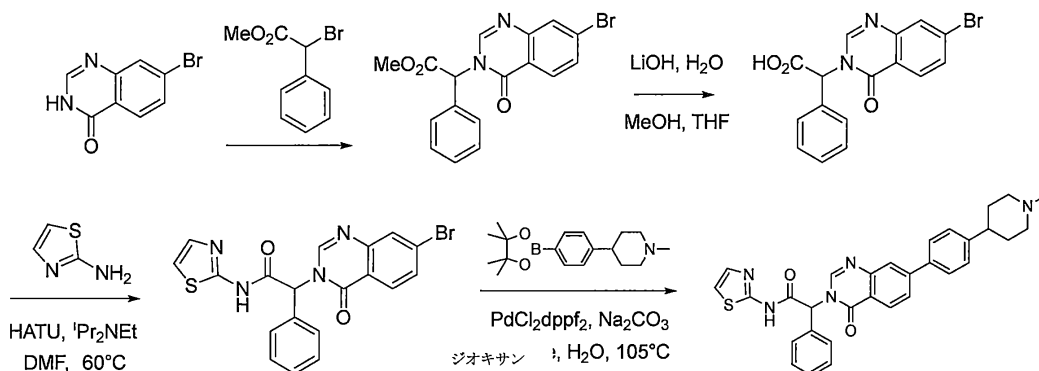
式Iの化合物及び中間体の調製

化合物001をスキーム1における反応プロトコールに従って調製した。

スキーム1

【0204】

【化9】



【0205】

2-(7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸メチル(エステル1)

【0206】

10

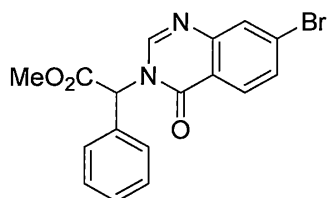
20

30

40

50

【化 10】



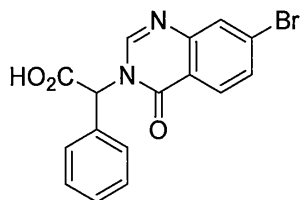
【0207】

7-ブロモキナゾリン-4(3H)-オン(1.0g、4.44mmol)、2-ブロモ-2-フェニル酢酸メチル(0.92mL、4.67mmol)及び炭酸セシウム(2.9g、8.89mmol)のDMF(3mL)中の混合物を、50℃に加熱した。2時間後、及び更に1時間後、2-ブロモ-2-フェニル酢酸メチルの追加分(0.10mL、0.51mmol)を添加し、混合物を更に30分間攪拌した。反応混合物を水に添加し、EtOAcで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の0～35% EtOAc)により精製して表題化合物を白色固体として得た(1.09g、66%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ 8.19 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.63 (dd, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.38 (m, 2H) 6.74 (s, 1H) 3.88 (s, 3H); MS (m/z): 375.0 [M+1]⁺.

2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸(酸1)

【0208】

【化 11】



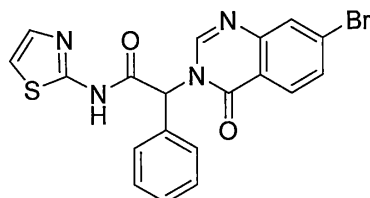
【0209】

2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸メチル(1.09g、2.9mmol)及び水酸化リチウム(1.2g、29mmol)の、THF(4mL)、MeOH(4mL)及び水(4mL)中の混合物を、20分間攪拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、水を添加し、溶液を6N HClで酸性化した。得られた沈殿物をろ過し、真空中で乾燥して表題化合物を白色固体として得た(0.28g、27%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.19 (s, 1H) 8.09 (d, 1H) 7.84 (d, 1H) 7.68 (dd, 1H) 7.38 (m, 2H) 7.33 (m, 2H) 7.27 (m, 1H) 6.30 (s, 1H); MS (m/z): 358.9 [M+1]⁺.

化合物001:2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0210】

【化 12】



10

20

30

40

50

【0211】

2-(7-ブromo-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸(0.28g、0.78mmol)及びHATU(0.59g、1.6mmol)のDMF(3mL)中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(0.68mL、3.9mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、次いで水に注ぎ込んだ。混合物をEtOAcで抽出し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の0～50% EtOAc)により精製して表題化合物を白色固体として得た(198mg、58%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.11 (d, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.77 (dd, 1H) 7.51 (m, 4H) 7.44 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 6.84 (s, 1H); MS (m/z): 442.9 [M+1]⁺.

【0212】

Table 2(表3)における以下の化合物を、対応するカルボン酸、及び2-アミノチアゾール又は2-アミノピリジンから、化合物001と類似の方法により調製した。

【0213】

10

20

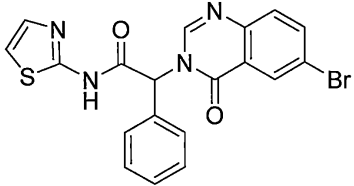
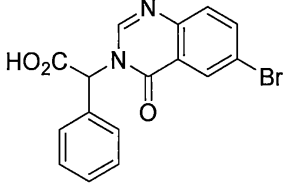
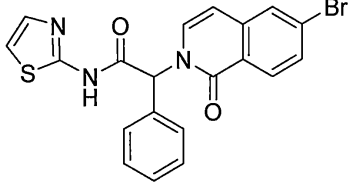
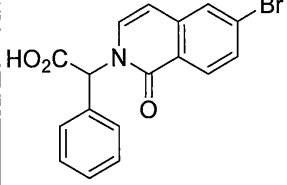
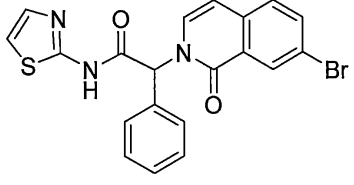
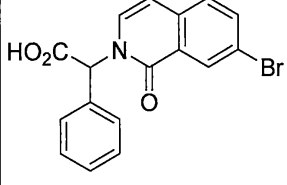
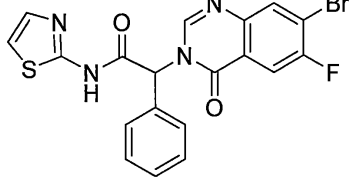
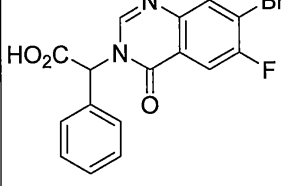
30

40

50

【表 3 A】

Table 2.

No.	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ - DMSO) δ	出発物質
002	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	443.0	8.29 (d, 1H) 8.03 (dd, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.51 (m, 4H) 7.45 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 6.85 (s, 1H)	
003	 2-(6-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	441.9	8.16 (d, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.50 (m, 4H) 7.37 (m, 2H) 7.29 (d, 1H) 6.97 (d, 1H) 6.90 (s, 1H) 6.58 (d, 1H)	
004	 2-(7-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	442.0	8.35 (d, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.51 (m, 4H) 7.37 (d, 2H) 7.30 (d, 1H) 6.97 (d, 1H) 6.91 (s, 1H) 6.63 (d, 1H)	
005	 2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	459.0	CDCl ₃ -d 8.04 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 8.00 (d, 1H) 7.45 (m, 6H) 7.10 (s, 1H) 7.07 (d, 1H)	

【 0 2 1 4】

10

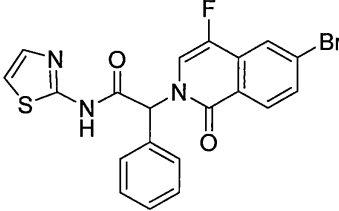
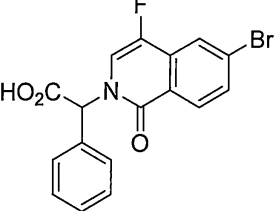
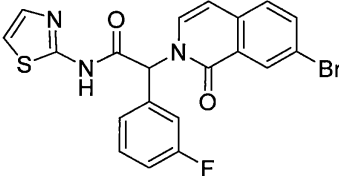
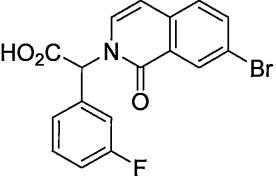
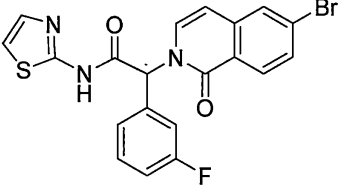
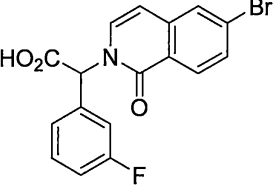
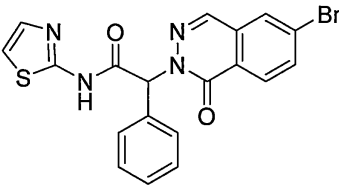
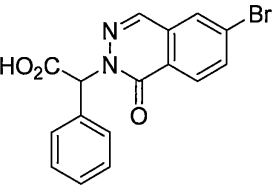
20

30

40

50

【表 3 B】

006	 2-(6-ブロモ-4-フルオロ-1-オキソ-イソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	458.0	CDCl₃-d 8.35 (dd, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.45 (m, 3H) 7.40 (m, 2H) 7.25 (s, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.04 (d, 1H)	
007	 2-(7-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	457.9	CDCl₃-d 8.73 (d, 1H) 7.76 (dd, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.34 (s, 1H) 7.22 (d, 1H) 7.20 (d, 1H) 7.12 (m, 1H) 7.06 (d, 2H) 6.51 (d, 1H)	
008	 2-(6-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	457.9	CDCl₃-d 8.31 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.60 (dd, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.21 (d, 1H) 7.16 (m, 1H) 7.06 (d, 4H) 6.44 (d, 1H)	
009	 2-(6-ブロモ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	443.0	CDCl₃-d 10.36 (br s, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.89 (dd, 1H) 7.85 (d, 1H) 7.57 (m, 2H) 7.42 (m, 3H) 7.38 (d, 1H) 7.13 (s, 1H) 6.97 (d, 1H)	

【 0 2 1 5 】

10

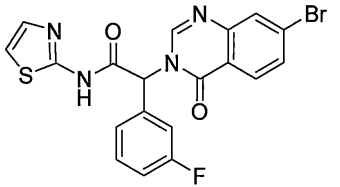
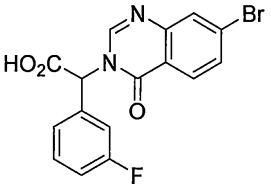
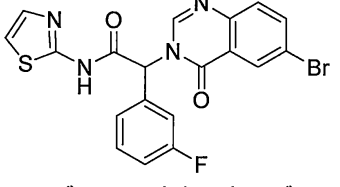
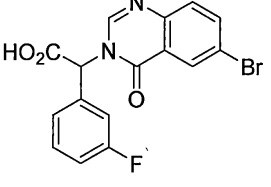
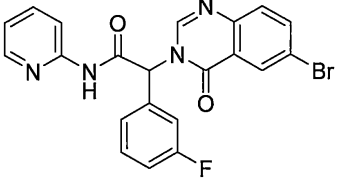
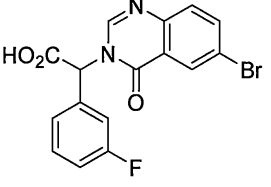
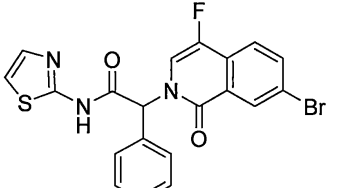
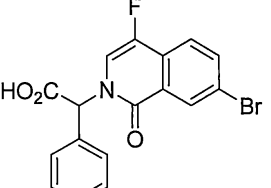
20

30

40

50

【表 3 C】

010	 2-(7-ブロモ-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	460.99	8.11 (d, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.78 (dd, 1H) 7.55 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.33 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 6.81 (s, 1H)	
011	 2-(6-ブロモ-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	460.93	8.28 (d, 1H) 8.04 (dd, 1H) 8.01 (s, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.54 (m, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.32 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 6.82 (s, 1H)	
034	 2-(6-ブロモ-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	453.03	11.36 (br s, 1H) 8.35 (d, 1H) 8.29 (d, 1H) 8.10 (d, 1H) 8.02 (dd, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.55 (m, 1H) 7.32 (m, 3H) 7.17 (m, 1H) 6.94 (s, 1H)	
035	 2-(7-ブロモ-4-フルオロ-1-オキソ-イソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	458.0	8.42 (m, 1H) 8.08 (dd, 1H) 7.76 (d, 1H) 7.51 (m, 5H) 7.41 (m, 2H) 7.31 (d, 1H) 7.08 (d, 1H) 6.90 (s, 1H)	

【 0 2 1 6 】

10

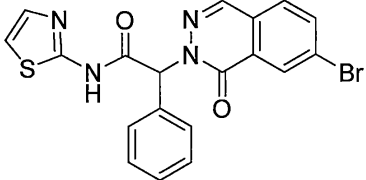
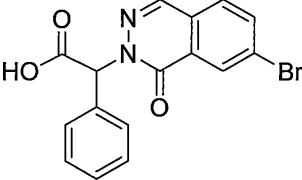
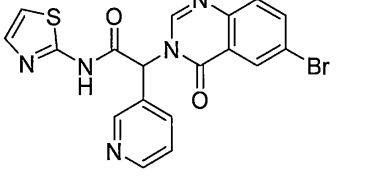
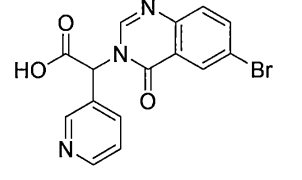
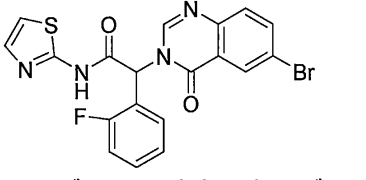
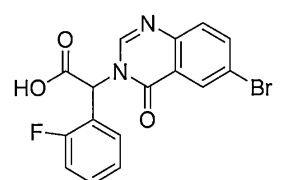
20

30

40

50

【表 3 D】

041	 2-(7-ブロモ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	443.0	-	
062	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	443.95	8.68 (d, 1H) 8.65 (dd, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.04 (dd, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.68 (d, 2H) 7.51 (m, 2H) 7.31 (br s, 1H) 6.83 (s, 1H)	
063	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	460.99	8.30 (d, 1H) 8.05 (dd, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.58 (dd, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.39 (m, 2H) 7.34 (m, 2H) 7.11 (s, 1H)	

【 0 2 1 7 】

Table 3(表4)における以下の化合物を、対応するカルボン酸、及び2-アミノチアゾール又は2-アミノピリジンから、化合物001と類似の方法により調製した。

【 0 2 1 8 】

10

20

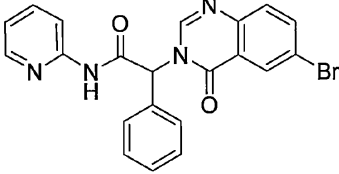
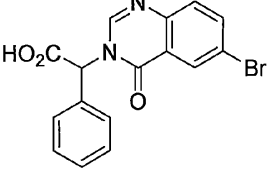
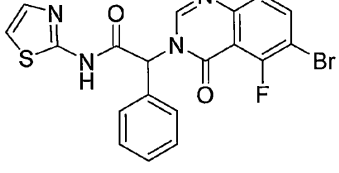
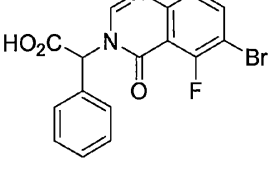
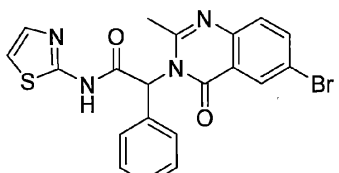
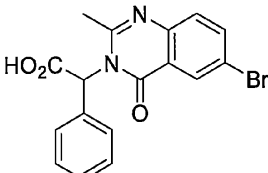
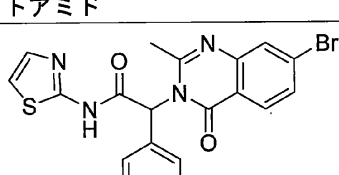
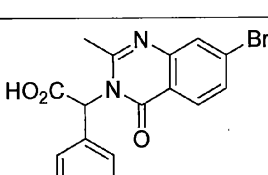
30

40

50

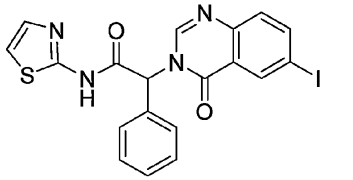
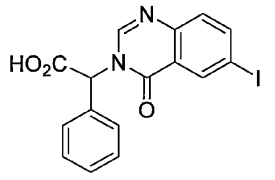
【表 4 A】

Table 3.

番号	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ	出発物質
048	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3-(4H)-イル)-2-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド	435.0	CDCl ₃ -d 8.43 (d, 1H) 8.21 (m, 1H) 8.15 (d, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.65 (m, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.38 (m, 5H) 7.01 (m, 1H) 6.83 (s, 1H)	
049	 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	461.0	8.14 (m, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.52 (m, 5H) 7.43 (m, 2H) 7.33 (s, 1H) 6.81 (s, 1H)	
050	 2-(6-ブロモ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	454.9	8.21 (d, 1H) 8.01 (m, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.38 (m, 5H) 7.22 (d, 1H) 6.59 (s, 1H) 2.53 (s, 3H)	
051	 2-(7-ブロモ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	455.0	-	

【 0 2 1 9 】

【表 4 B】

052	 2-(6-ヨード-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	488.5	CDCl ₃ -d 8.71 (d, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.04 (dd, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.45 (m, 5H) 7.06 (s, 1H) 7.05 (d, 1H)	
-----	---	-------	--	---

10

【 0 2 2 0 】

以下のTable 4(表5)におけるエステルを、対応する出発材料、及び2-ブromo-2-フェニル酢酸メチル又は2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸メチルから、エステル1と類似の方法により調製した。

【 0 2 2 1 】

20

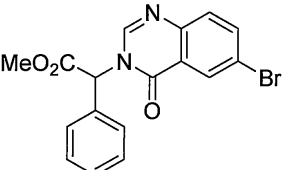
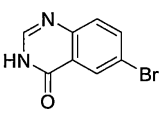
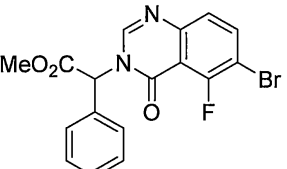
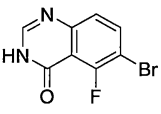
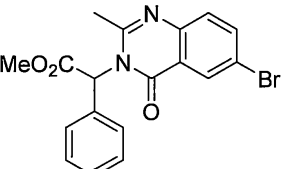
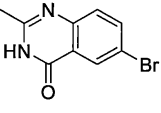
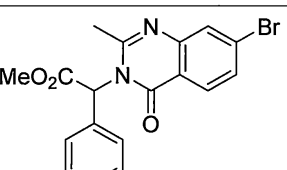
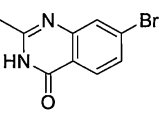
30

40

50

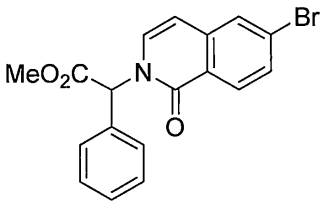
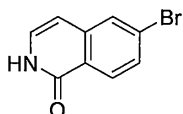
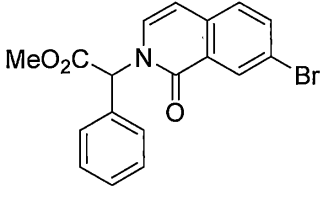
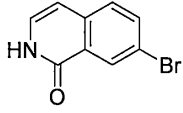
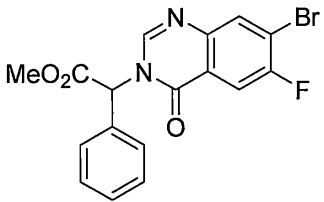
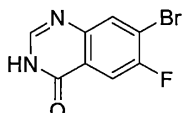
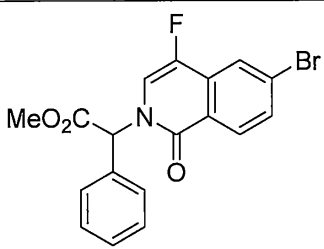
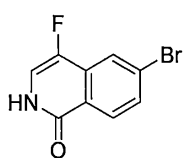
【表 5 A】

Table 4.

エ ス テ ル	構 造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃ -d) δ	出 発 物 質
2	 メチル 2-(6-ブロモ-4-オキ ソ-キナゾリン-3(4H)-イル)- 2-フェニルアセテート	375.0	8.49 (d, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.86 (dd, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.48 (m, 3H) 7.39 (m, 2H) 6.76 (s, 1H) 3.90 (s, 3H)	
3	 メチル 2-(6-ブロモ-5-フル オロ-4-オキソキナゾリン- 3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	390.9	7.88 (dd, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.40 (dd, 1H) 7.37 (m, 2H) 6.71 (s, 1H) 3.88 (s, 3H)	
4	 メチル 2-(6-ブロモ-2-メチ ル-4-オキソキナゾリン- 3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	387.0	8.15 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) 7.61 (m, 1H) 7.40 (m, 5H) 6.38 (s, 1H) 3.75 (s, 3H) 2.55 (s, 3H)	
5	 メチル 2-(7-ブロモ-2-メチ ル-4-オキソキナゾリン- 3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	387.0	8.15 (s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.38 (m, 5H) 6.38 (s, 1H) 3.84 (s, 3H) 2.55 (s, 3H)	

【 0 2 2 2 】

【表 5 B】

6	 メチル 2-(6-ブロモ-1-オキソ-イソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニルアセテート	374.0	DMSO 8.15 (d, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.70 (dd, 1H) 7.45 (m, 5H) 7.16 (d, 1H) 6.61 (d, 1H) 6.55 (s, 1H) 3.74 (s, 3H)	
7	 メチル 2-(7-ブロモ-1-オキソ-イソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニルアセテート	373.9	DMSO 8.33 (d, 1H) 7.92 (dd, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.45 (m, 5H) 7.15 (d, 1H) 6.66 (d, 1H) 6.55 (s, 1H) 3.74 (s, 3H)	
8	 メチル 2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニルアセテート	391.0	8.00 (d, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.36 (m, 2H) 6.72 (s, 1H) 3.88 (s, 3H)	
9	 メチル 2-(6-ブロモ-4-フルオロ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニルアセテート	390.0	8.31 (dd, 1H) 7.89 (d, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.35 (m, 2H) 6.91 (d, 1H) 6.80 (s, 1H) 3.86 (s, 3H)	

【 0 2 2 3 】

10

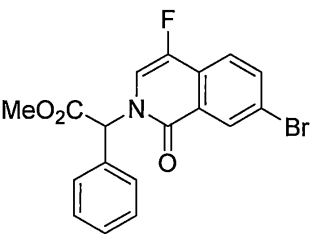
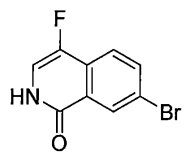
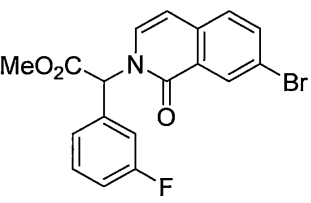
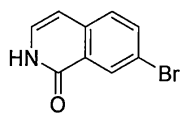
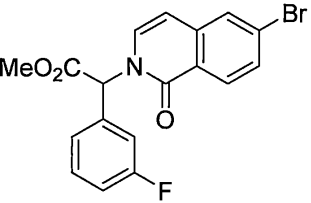
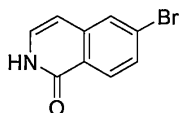
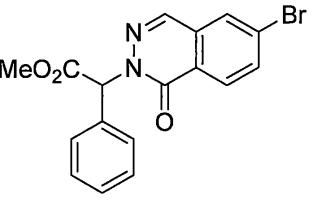
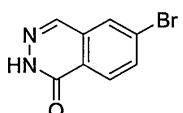
20

30

40

50

【表 5 C】

10	 メチル 2-(7-ブromo-4-フル オロ-1-オキソイソキノリ ン-2(1H)-イル)-2-フェニル アセテート	390.0	DMSO- <i>d</i> ₆) 8.40 (m, 1H) 8.08 (m, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.49 (m, 5H) 7.40 (d, 1H) 6.55 (s, 1H) 3.76 (s, 3H)	
11	 メチル 2-(7-ブromo-1-オキ ソ-イソキノリン-2(1H)イ ル)-2-(3-フルオロフェニル) アセテート	390.0	8.59 (d, 1H) 7.74 (dd, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.14 (m, 2H) 7.08 (m, 1H) 6.94 (d, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.42 (d, 1H) 3.87 (s, 3H)	
12	 メチル 2-(6-ブromo-1-オキ ソ-イソキノリン-2(1H)-イ ル)-2-(3-フルオロフェニル) アセテート	390.0	8.30 (d, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.60 (dd, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.14 (m, 2H) 7.08 (m, 1H) 6.95 (d, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.37 (d, 1H) 3.86 (s, 3H)	
13	 メチル 2-(6-ブromo-1-オキ ソ-フタラジン-2(1H)-イル)- 2-フェニアセテート	375.0	DMSO 8.42 (s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 8.07 (dd, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.37 (m, 3H) 6.74 (s, 1H) 3.70 (s, 3H)	

【 0 2 2 4 】

10

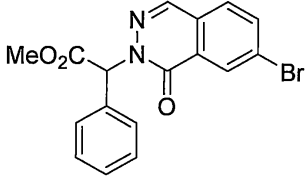
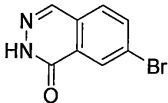
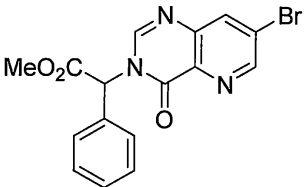
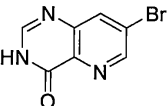
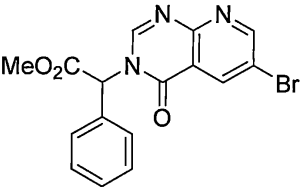
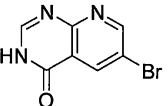
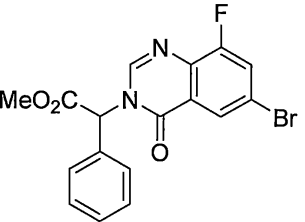
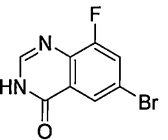
20

30

40

50

【表 5 D】

14	 メチル 2-(7-ブromo-1-オキ ソ-フタラジン-2(1H)-イル)- 2-フェニルアセテート	372.95	DMSO- <i>d</i> ₆ 8.50 (s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.19 (m, 1H) 7.94 (d, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.36 (m, 3H) 6.76 (s, 1H) 3.71 (s, 3H)	
15	 メチル 2-(7-ブromo-4-オキ ソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン -3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	373.8	N/A	
16	 メチル 2-(6-ブromo-4-オキ ソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン -3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	374.0	N/A	
17	 メチル 2-(6-ブromo-8-フル オロ-4-オキソキナゾリン- 3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	392.6	8.27 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.47 (m, 3H) 7.35 (m, 2H) 6.71 (s, 1H) 3.88 (s, 3H)	

【 0 2 2 5 】

10

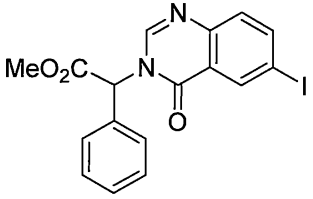
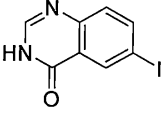
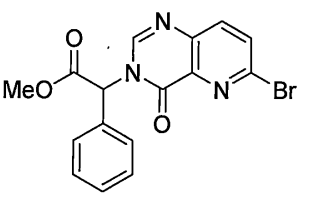
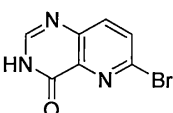
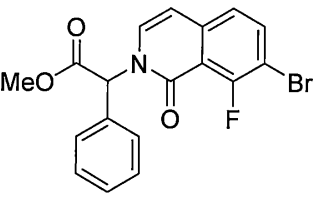
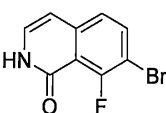
20

30

40

50

【表 5 E】

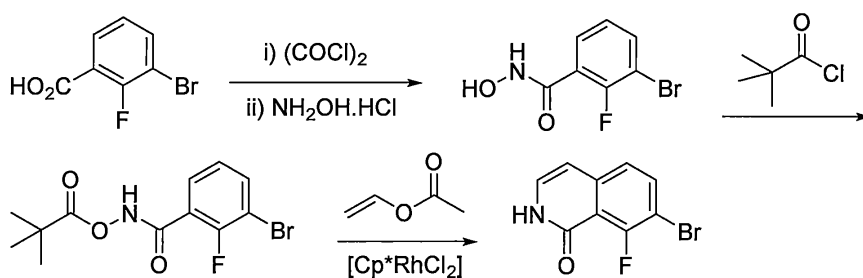
18	 メチル 2-(6-ヨード-4-オキ ソ-キノゾリン-3(4H)-イル)- 2-フェニルアセテート	421.1	8.69 (d, 1H) 8.05 (dd, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.48 (m, 3H) 7.44 (d, 1H) 7.39 (m, 2H) 6.75 (s, 1H) 3.89 (s, 3H)	
A	 メチル 2-(6-ブromo-4-オキ ソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン -3(4H)-イル)-2-フェニルア セテート	373.96	-	
B	 メチル 2-(7-ブromo-8-フル オロ-1-オキシイソキノリ ン-2(1H)-イル)-2-フェニル アセテート		8.00 (dd, 1H) 7.46 (m, 6H) 7.15 (d, 1H) 6.64 (dd, 1H) 6.50 (s, 1H) 3.76 (s, 3H)	

【 0 2 2 6 】

スキーム2

【 0 2 2 7 】

【化 1 3】



【 0 2 2 8 】

3-ブromo-2-フルオロ-N-ヒドロキシベンズアミド

【 0 2 2 9 】

10

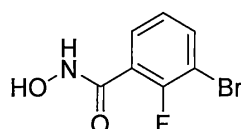
20

30

40

50

【化14】



【0230】

3-ブromo-2-フルオロ安息香酸(1g、4.6mmol)の0℃のDCM(15mL)懸濁液を、塩化オキサリル(474μL、5.5mmol)を2分かけて滴下することにより処理した。DMF(2滴)を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去して粗3-ブromo-2-フルオロベンゾイルクロリドを得、それを更なる精製を行わずに直ちに使用した。

10

【0231】

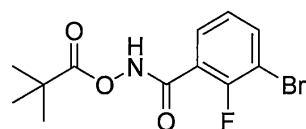
勢いよく攪拌させたEtOAc(36mL)、水(18mL)及びK₂CO₃(1.27g、9.2mmol)の懸濁液に、粗3-ブromo-2-フルオロベンゾイルクロリドのEtOAc(10mL)溶液を0℃で滴下した。反応混合物を一晩室温で攪拌した。相を分離し、水相をEtOAc(2x30mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た(700mg、65%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.10 (s, 1H) 9.33 (s, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.53 (m, 1H) 7.24 (m, 1H).

3-ブromo-2-フルオロ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド

20

【0232】

【化15】



【0233】

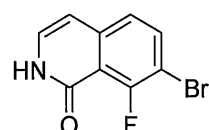
3-ブromo-2-フルオロ-N-ヒドロキシベンズアミド(700mg、3.0mmol)及びDIEA(572μL、3.3mmol)の無水THF(9mL)溶液に、塩化ピバロイル(407μL、3.3mmol)を滴下した。反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(15mL)中に溶解し、1N HCl(15mL)及び飽和塩水(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、シリカクロマトグラフィー(0~65% EtOAc/ヘキサン)により精製して表題化合物を得た(850mg、89%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.93 (m, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.30 (m, 1H) 1.29 (s, 9H).

30

7-ブromo-8-フルオロイソキノリン-1(2H)-オン

【0234】

【化16】



40

【0235】

3-ブromo-2-フルオロ-N-(ピバロイルオキシ)ベンズアミド(318mg、1.0mmol)、ペンタ-メチルシクロペンタジエニルロジウムジクロリド(6mg、0.01mmol)、Cs(OAc)(58mg、0.3mmol)、酢酸ビニル(131μL、1.5mmol)及びメタノール(8mL)の混合物を、N₂下で一晩45℃で攪拌した。追加の一定分量のペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム

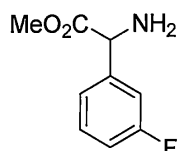
50

ジクロリド(6mg、0.01mmol)及び酢酸ビニル(131 μ L、1.5mmol)を添加し、反応物を45℃で更に48時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残渣を10mLの10% MeOH(Et₂O中)を用いてすりつぶした。固体を回収し、0~80%のACN/H₂O(0.038% TFA調整剤(TFA modifier))で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(116mg、48%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.41 (br s, 1H) 7.93 (dd, 1H) 7.45 (d, 1H) 7.24 (d, 1H) 6.56 (dd, 1H).

2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸メチル

【0236】

【化17】

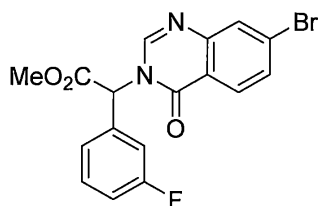


【0237】

2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸(6.0g、0.035mol)のメタノール(100mL)中の混合物に、塩化チオニル(7.72mL、0.106mol)を0℃で滴下した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで60℃で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc(150mL)中に溶解した。有機相を飽和塩水及び飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して表題化合物を得、更なる精製を行わずに使用した(6.49g)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.35 (m, 1H) 7.20 (d, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.03 (m, 1H) 3.74 (s, 3H)。エステル19:2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸メチル

【0238】

【化18】



【0239】

7-ブロモキナゾリン-4(3H)-オン(1.00g、4.44mmol)及び2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸メチル(977mg、5.33mmol)のCH₃CN(20mL)中の混合物に、DBU(1.00mL、6.66mmol)及びHATU(2.53g、6.66mmol)を添加し、反応物を60℃で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、飽和NH₄Cl溶液で洗浄した。有機相を乾燥(Na₂SO₄)し、残渣をシリカクロマトグラフィー(DCM中の0~5% MeOH)により精製して表題化合物を得た(517mg、30%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.37 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.77 (dd, 1H) 7.47 (m, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.28 (m, 1H) 6.59 (s, 1H); MS (m/z): 392.97 [M+1]⁺.

【0240】

Table 5(表6)におけるエステル20、C及びDを、6-ブロモキナゾリン-4(3H)-オン及び2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸メチルから、エステル19と類似の方法により調製した。

【0241】

10

20

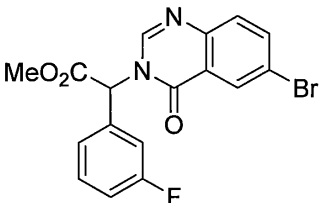
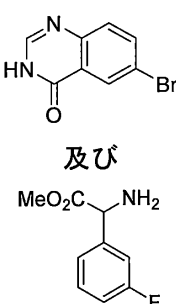
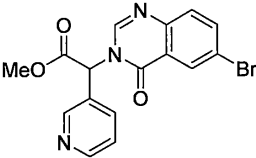
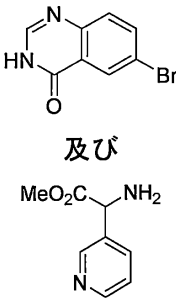
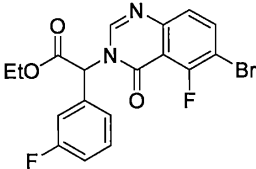
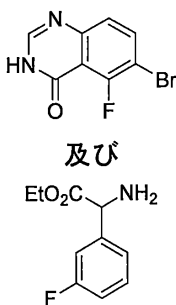
30

40

50

【表 6】

Table 5.

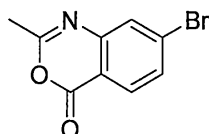
エステル	構造/名	m/z [M+1] ⁺	NMR ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃ -d) δ	出発物質
20	 メチル 2-(6-ブロモ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロ-フェニル)アセテート	390.99	8.38 (d, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.79 (dd, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.38 (m, 1H) 7.09 (m, 2H) 7.02 (m, 1H) 6.88 (s, 1H) 3.82 (s, 3H)	 及び
C	 メチル 2-(6-ブロモ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)アセテート	375.93	CDCl ₃ 8.71 (m, 2H) 8.45 (d, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.87 (dd, 1H) 7.85 (d, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.46 (dd, 1H) 6.73 (s, 1H) 3.90 (s, 3H)	 及び
D	 エチル 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロ-フェニル)アセテート	425.00	8.32 (s, 1H) 8.15 (dd, 1H) 7.50 (m, 2H) 7.41 (m, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.29 (m, 1H) 6.54 (s, 1H) 4.26 (q, 2H) 1.19 (t, 3H)	 及び

【0242】

7-ブロモ-2-メチル-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン

【0243】

【化19】



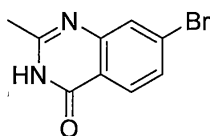
【0244】

2-アミノ-4-ブロモ安息香酸(1.50g、6.94mmol)及び無水酢酸(10mL、106mmol)の混合物を、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、得られた固体をろ過し、2mLの無水酢酸で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(750mg、45%)。

7-ブロモ-2-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

【0245】

【化20】



10

【0246】

7-ブロモ-2-メチル-4H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-4-オン(500mg、2.09mmol)及び30%のアンモニア水(6mL)の混合物を、密封圧力管中で80℃で2時間加熱した。室温に冷却後、固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(240mg、47%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.98 (d, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.62 (m, 1H) 2.36 (s, 3H); MS (m/z): 238.9 [M+1]⁺.

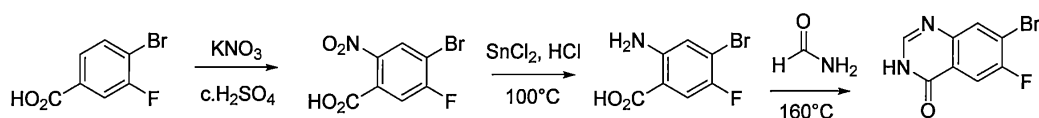
【0247】

スキーム3

【0248】

【化21】

20



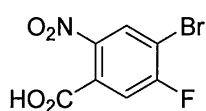
【0249】

4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸

【0250】

【化22】

30



【0251】

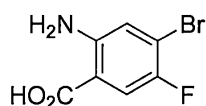
4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸(20.0g、91mmol)の濃硫酸(70mL)溶液に、硝酸カリウム(9.69g、96mmol)を少量ずつ添加した。反応溶液を3時間攪拌し、次いで250mLの砕いた氷に注意深く注ぎ込んだ。混合物を10分間攪拌し、ろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(21g、87%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51 (d, 1H) 7.90 (m, 1H).

40

2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ安息香酸

【0252】

【化23】



50

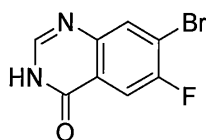
【0253】

4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸(9.4g、35.6mmol)の6N HCl(140mL)懸濁液に、塩化第一スズニ水和物(24g、107mmol)を添加した。混合物を100℃で3時間攪拌し、次いで冷却した。得られた固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(7.68g、92%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.50 (d, 1H) 7.09 (d, 1H); MS (m/z): 233.9 [M+1]⁺.

7-ブロモ-6-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【0254】

【化24】



10

【0255】

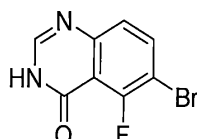
2-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ安息香酸(4.6g、20mmol)及びホルムアミド(23mL)の混合物を、160℃で6時間、窒素下で加熱した。混合物を冷却し、約200mLの氷水に注ぎ込んだ。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(3.44g、71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (d, 1H) 8.06 (d, 1H) 7.91 (d, 1H); MS (m/z): 242.9 [M+1]⁺.

20

6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【0256】

【化25】



30

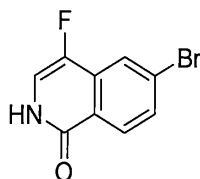
【0257】

6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(500mg、2.1mmol)及びホルムアミド(10mL)の混合物を、160℃で8時間加熱した。冷却後、反応混合物を100mLの水に添加した。固体をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(250mg、48%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.05 (s, 1H) 7.93 (dd, 1H) 7.49 (dd, 1H). MS (m/z): 242.9 [M+1]⁺.

6-ブロモ-4-フルオロイソキノリン-1(2H)-オン

【0258】

【化26】



40

【0259】

6-ブロモイソキノリン-1(2H)-オン(365mg、1.63mmol)、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)[セレクトフルオル](576mg、1.63mmol)及びジメチルアセトアミド(3.5mL)の混合物を、マイクロ波

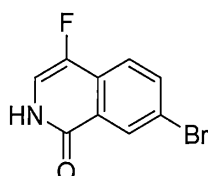
50

中で15分間150℃で加熱した。これを更に3回繰り返した。4回の実行分を合わせて、EtOAc(100mL)と水(100mL)の間で分液した。水相をEtOAc(2x100mL)で抽出し、有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の0~50% EtOAc)により精製して表題化合物を得た(230mg、25%)。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.30 (br s, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 7.78 (dd, 1 H) 7.47 (m, 1 H); MS (m/z): 241.9 $[\text{M}+1]^+$.

7-ブロモ-4-フルオロイソキノリン-1(2H)-オン

【0260】

【化27】



10

【0261】

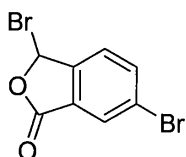
7-ブロモ-4-フルオロイソキノリン-1(2H)-オンは、7-ブロモイソキノリン-1(2H)-オンから、6-ブロモ-4-フルオロイソキノリン-1(2H)-オンと類似の手順に従い調製した。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.30 (m, 1H) 8.01 (m, 1H) 7.71 (d, 1H) 7.46 (d, 1H).

20

3,6-ジブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン

【0262】

【化28】



30

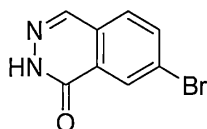
【0263】

6-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(1.0g、4.69mmol)、N-ブロモスクシンイミド(958mg、5.38mmol)及びクロロホルム(25mL)の混合物を、2.5時間還流加熱した。冷却後、反応を飽和 NaHCO_3 水(25mL)でクエンチした。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮し、残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の5~10% EtOAc)により精製して表題化合物を得た(350mg、26%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3-d) δ ppm 7.99 (d, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.44 (d, 1H) 7.29 (s, 1H).

7-ブロモフタラジン-1(2H)-オン

【0264】

【化29】



40

【0265】

3,6-ジブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(350mg、1.2mmol)及びヒドロキシルアミン水和物(300 μL 、6mmol)のエタノール(15mL)中の混合物を、1.5時間加熱還流した。

50

室温に冷却後、20mLの氷水を添加した。得られた沈殿物をろ過し、水で洗浄し、乾燥して表題化合物を得た(250mg、93%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.40 (s, 1H) 8.32 (d, 1H) 8.13 (m, 1H) 7.92 (d, 1H); MS (m/z): 224.9 [M+1]⁺.

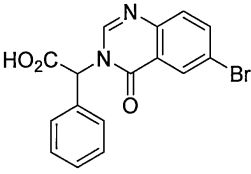
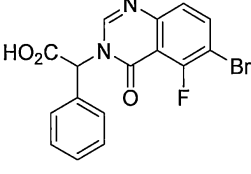
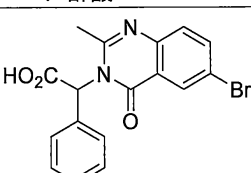
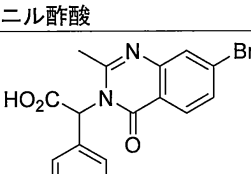
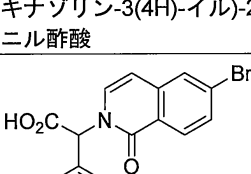
【0266】

Table 6(表7)中の酸2～17、A及びBを、対応するメチルエステルから、酸1と類似の方法により調製した。

【0267】

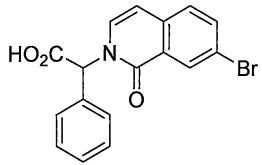
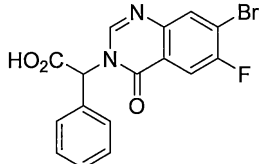
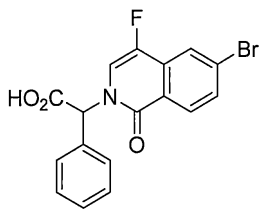
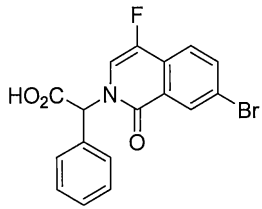
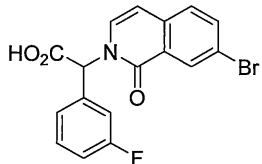
【表7A】

Table 6.

酸	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ
2	 2-(6-ブロモ-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	360.9	8.28 (d, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.02 (dd, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.51 (m, 2H) 7.45 (m, 3H) 6.50 (s, 1H)
3	 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	376.9	8.13 (m, 2H) 7.52 (m, 2H) 7.47 (m, 4H) 6.47 (s, 1H)
4	 2-(6-ブロモ-2-メチル-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	372.95	8.22 (d, 1H) 8.00 (m, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.43 (m, 2H) 7.34 (m, 3H) 6.42 (s, 1H) 2.56 (s, 3H)
5	 2-(7-ブロモ-2-メチル-4-オキシキノザリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	373.0	-
6	 2-(6-ブロモ-1-オクソイソキノリン-2-(1H)-イル)-2-フェニル酢酸	359.9	8.16 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.69 (dd, 1H) 7.44 (m, 5H) 7.14 (d, 1H) 6.58 (d, 1H) 6.53 (s, 1H)

【0268】

【表 7 B】

7	 2-(7-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2-(1H)-イル)-2-フェニル酢酸	359.9	8.34 (d, 1H) 7.89 (dd, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.44 (m, 5H) 7.12 (d, 1H) 6.62 (d, 1H) 6.53 (s, 1H)
8	 2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	377.0	-
9	 2-(6-ブロモ-4-フルオロ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル酢酸	376.0	8.22 (dd, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.85 (dd, 1H) 7.47 (m, 5H) 7.32 (d, 1H) 6.52 (s, 1H)
10	 2-(7-ブロモ-4-フルオロ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル酢酸	375.9	8.41 (m, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.48 (m, 5H) 7.32 (d, 1H) 6.53 (s, 1H)
11	 2-(7-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸	376.0	8.33 (d, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.48 (m, 1H) 7.33 (m, 1H) 7.28 (d, 2H) 7.25 (m, 1H) 6.66 (d, 1H) 6.50 (s, 1H)

【 0 2 6 9 】

10

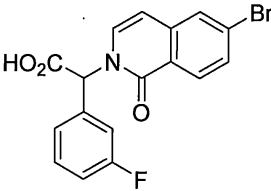
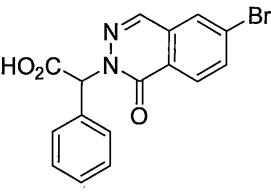
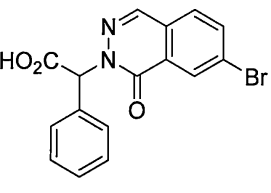
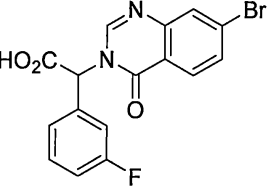
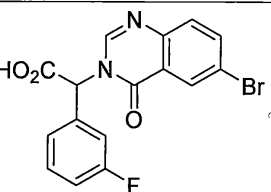
20

30

40

50

【表 7 C】

12	 2-(6-ブロモ-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸	376.0	8.14 (d, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.68 (dd, 1H) 7.48 (m, 1H) 7.33 (m, 1H) 7.26 (m, 3H) 6.61 (d, 1H) 6.50 (s, 1H)
13	 2-(6-ブロモ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-酢酸	360.9	8.40 (s, 1H) 8.24 (d, 1H) 8.19 (d, 1H) 8.06 (dd, 1H) 7.44 (m, 2H) 7.36 (m, 3H) 6.64 (s, 1H)
14	 2-(7-ブロモ-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-酢酸	360.9	8.47 (s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.17 (m, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.36 (m, 3H) 6.66 (s, 1H)
15	 2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸	378.92	-
16	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸	378.92	-

【 0 2 7 0 】

10

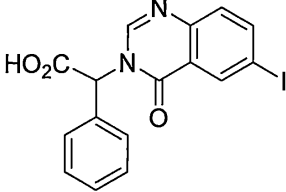
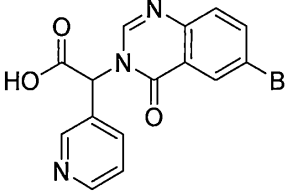
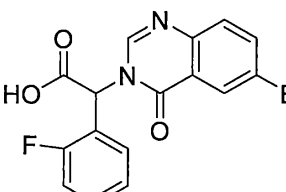
20

30

40

50

【表 7 D】

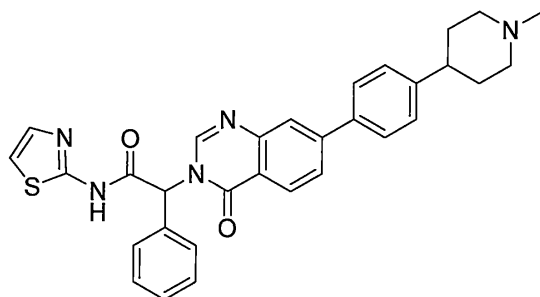
17	 2-(6-ヨード-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	407.0	8.47 (d, 1H) 8.16 (dd, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.49 (d, 1H) 7.45 (m, 3H) 6.50 (s, 1H)
A	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)酢酸	359.92	-
B	 2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロフェニル)酢酸	376.89	-

【0271】

化合物012:2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0272】

【化30】



【0273】

2-(7-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(70mg、0.16mmol)、1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-ピペリジン(72mg、0.24mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(26mg、0.03mmol)及び炭酸ナトリウム(50mg、0.48mmol)の混合物を、ジオキサン:水(4:1、3.5mL)中で、100℃で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、0～80%のACN/水で溶

出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(21mg、25%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.39 (br s, 1H) 8.26 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.92 (dd, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.45 (m, 2H) 7.40 (d, 2H) 7.32 (d, 1H) 6.89 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.86 (m, 2H); MS (m/z): 539.2 [M+1]⁺.

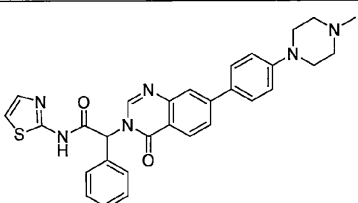
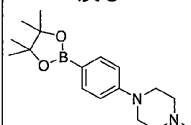
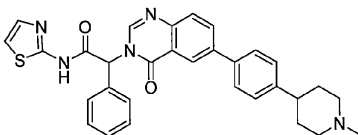
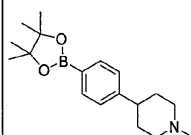
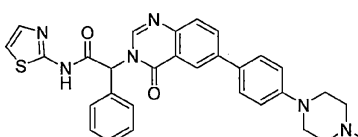
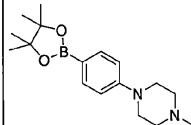
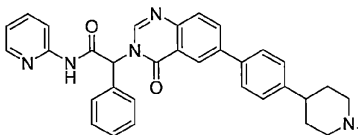
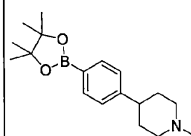
【0274】

以下の化合物を、対応する出発材料から、化合物012と類似の方法により調製した。

【0275】

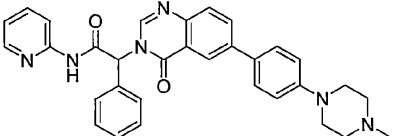
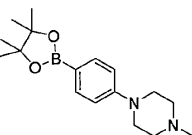
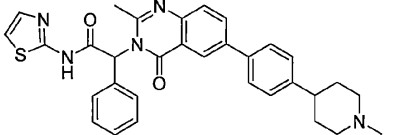
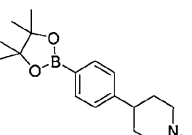
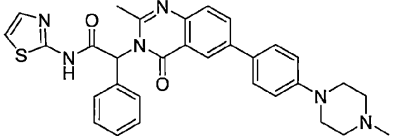
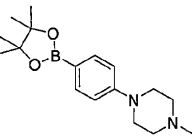
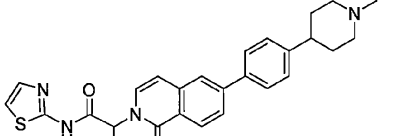
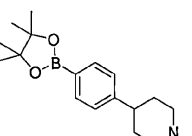
【表8A】

Table 7.

No.	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ	出発物質
013	 2-(7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	537.2	8.20 (d, 1H) 7.88 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 7.74 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.45 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.08 (d, 2H) 6.88 (s, 1H) 2.66 (m, 4H) 2.37 (br s, 3H) 4つのプロトンが水ピークによりマスクされている	化合物001 及び 
014	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	536.2	9.31 (br s, 1H) 8.40 (d, 1H) 8.19 (dd, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.51 (m, 4H) 7.46 (m, 2H) 7.40 (d, 2H), 7.32 (d, 1H) 6.89 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	化合物002 及び 
015	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	537.2	9.60 (br s, 1H) 8.35 (d, 1H) 8.17 (dd, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.51 (m, 4H) 7.46 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 6.88 (s, 1H) 3.97 (d, 2H) 3.53 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.88 (d, 3H)	化合物002 及び 
038	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	530.3	11.37 (s, 1H) 9.33 (br s, 1H) 8.41 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 8.19 (dd, 1H) 8.13 (d, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.50 (m, 5H) 7.40 (d, 2H) 7.17 (m, 1H) 7.01 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.85 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物048 及び 

【0276】

【表 8 B】

039	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	531.3	11.36 (s, 1H) 9.65 (br s, 1H) 8.37 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 8.16 (dd, 1H) 8.13 (d, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.74 (d, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.50 (m, 5H) 7.17 (m, 1H) 7.16 (d, 2H) 7.00 (s, 1H) 3.98 (d, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.19 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.88 (d, 3H)	化合物 048 及び 
044	 2-(2-メチル-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	550.2	9.23 (br s, 1H) 8.25 (d, 1H) 8.10 (dd, 1H) 7.70 (d, 2H) 7.68 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.31 (m, 5H) 7.14 (d, 1H) 6.53 (s, 1H) 3.46 (d, 2H) 3.02 (m, 2H) 2.79 (m, 1H) 2.76 (d, 3H) 2.48 (s, 3H) 1.99 (d, 2H) 1.77 (m, 2H)	化合物 050 及び 
045	 2-(2-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	551.2	9.64 (br s, 1H) 8.20 (d, 1H) 8.09 (dd, 1H) 7.65 (d, 2H) 7.64 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.31 (m, 5H) 7.14 (d, 1H) 7.04 (d, 2H) 6.52 (s, 1H) 3.88 (d, 2H) 3.46 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.94 (m, 2H) 2.80 (d, 3H) 2.48 (s, 3H)	化合物 050 及び 
016	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	535.2	9.33 (br s, 1H) 8.32 (d, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.85 (dd, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.51 (m, 4H) 7.39 (m, 4H) 7.30 (d, 1H) 6.95 (d, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.66 (d, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	化合物 003 及び 

【 0 2 7 7 】

10

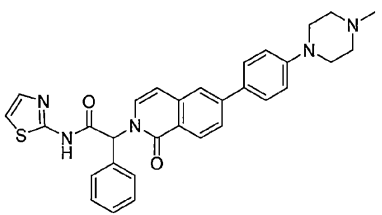
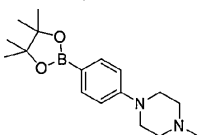
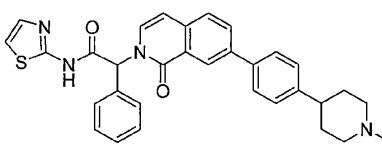
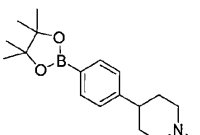
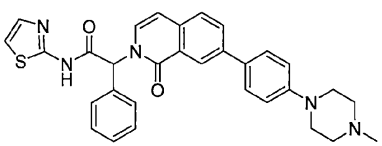
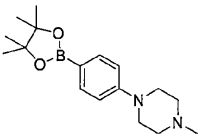
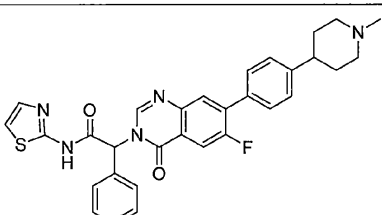
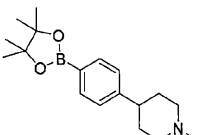
20

30

40

50

【表 8 C】

017	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	536.2	9.72 (br s, 1H) 8.27 (d, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.84 (dd, 1H) 7.76 (d, 2H) 7.51 (m, 4H) 7.38 (d, 2H) 7.30 (d, 1H) 7.14 (d, 2H) 6.93 (s, 1H) 6.92 (d, 1H) 6.64 (d, 1H) 3.98 (d, 2H) 3.52 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.88 (d, 3H)	化合物 003 及び 
018	 2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	535.4	9.30 (br s, 1H) 8.48 (d, 1H) 8.06 (dd, 1H) 7.76 (d, 3H) 7.51 (m, 4H) 7.38 (m, 4H) 7.30 (d, 1H) 6.94 (s, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.65 (d, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	化合物 004 及び 
019	 2-(7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	536.4	9.66 (br s, 1H) 8.44 (d, 1H) 8.04 (dd, 1H) 7.72 (d, 1H) 7.71 (d, 2H) 7.51 (m, 4H) 7.39 (m, 2H) 7.29 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 6.92 (s, 1H) 6.91 (d, 1H) 6.63 (d, 1H) 3.96 (d, 2H) 3.54 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.88 (d, 3H)	化合物 004 及び 
020	 2-(6-フルオロ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-4-オキソキノゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	554.2	9.45 (br s, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.59 (d, 2H) 7.46 (m, 4H) 7.38 (d, 2H) 7.35 (d, 2H) 7.26 (d, 1H) 6.82 (s, 1H) 3.48 (d, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.82 (m, 1H) 2.77 (d, 3H) 2.00 (d, 2H) 1.82 (m, 2H)	化合物 005 及び 

【 0 2 7 8 】

10

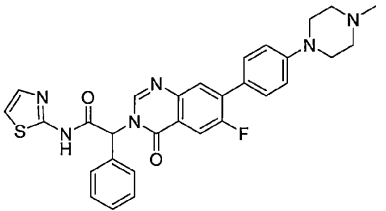
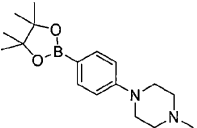
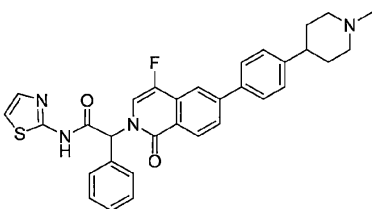
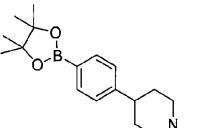
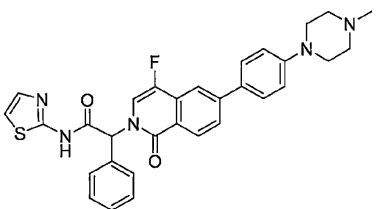
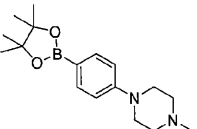
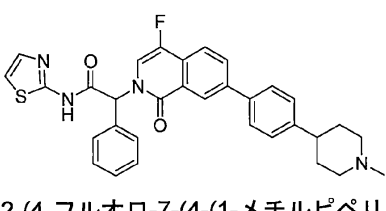
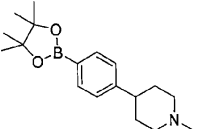
20

30

40

50

【表 8 D】

021	 2-(6-フルオロ-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキノリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	555.2	9.81 (br s, 1H) 7.95 (d, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.83 (d, 1H) 7.62 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.45 (m, 2H) 7.33 (d, 1H) 7.16 (d, 2H) 6.89 (s, 1H) 4.01 (d, 2H) 3.54 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.07 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 005 及び 
022	 2-(4-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	553.4	9.46 (br s, 1H) 8.39 (dd, 1H) 8.01 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.41 (m, 4H) 7.31 (d, 1H) 7.04 (d, 1H) 6.94 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.85 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.89 (m, 2H)	化合物 006 及び 
023	 2-(4-フルオロ-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	554.2	9.90 (br s, 1H) 8.34 (dd, 1H) 7.99 (dd, 1H) 7.93 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.52 (m, 4H) 7.40 (m, 2H) 7.31 (d, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.01 (d, 1H) 6.93 (s, 1H) 4.00 (d, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.19 (m, 2H) 3.06 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 006 及び 
036	 2-(4-フルオロ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	553.3	9.43 (br s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.22 (d, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.79 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.42 (m, 4H) 7.31 (d, 1H) 7.02 (d, 1H) 6.93 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.88 (m, 2H)	化合物 035 及び 

【 0 2 7 9 】

10

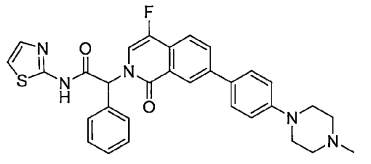
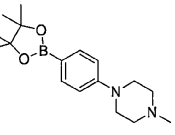
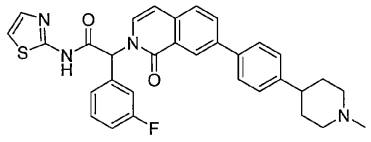
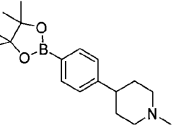
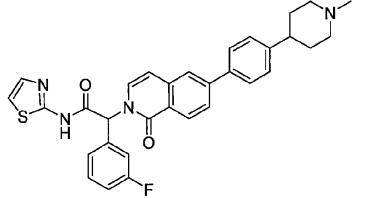
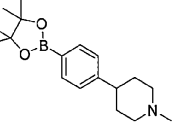
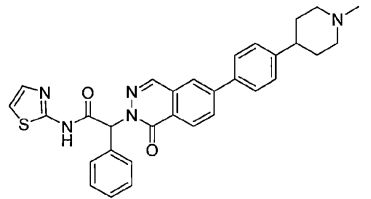
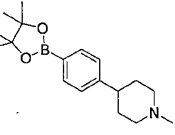
20

30

40

50

【表 8 E】

037	 2-(4-フルオロ-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	554.3	9.69 (br s, 1H) 8.50 (m, 1H) 8.20 (dd, 1H) 7.84 (d, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.53 (m, 4H) 7.42 (m, 2H) 7.31 (d, 1H) 7.17 (d, 2H) 6.98 (d, 1H) 6.92 (s, 1H) 3.99 (d, 2H) 3.19 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.88 (s, 3H) 2つのプロトンが水ピークによりマスクされている	化合物 035 及び 
024	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	553.3	9.43 (br s, 1H) 8.07 (dd, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.76 (d, 2H) 7.57 (m, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.35 (m, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.25 (m, 2H) 7.01 (d, 1H) 6.93 (s, 1H) 6.68 (d, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.85 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	化合物 007 及び 
025	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	553.2	9.35 (br s, 1H) 8.31 (d, 1H) 7.98 (d, 1H) 7.86 (dd, 1H) 7.81 (d, 2H) 7.57 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.35 (m, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.24 (m, 2H) 7.03 (d, 1H) 6.93 (s, 1H) 6.69 (d, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.85 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 008 及び 
026	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	536.2	CDCl ₃ -d 8.50 (d, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.99 (dd, 1H) 7.85 (d, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.63 (m, 3H) 7.43 (m, 4H) 7.39 (d, 2H) 7.14 (s, 1H) 7.04 (d, 1H) 3.75 (d, 2H) 2.87 (s, 3H) 2.83 (m, 3H) 2.37 (m, 2H) 2.10 (d, 2H)	化合物 009 及び 

【 0 2 8 0 】

10

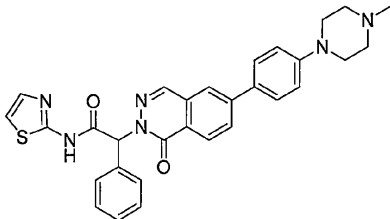
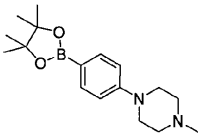
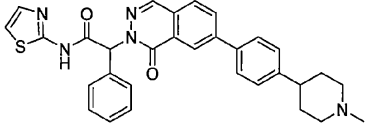
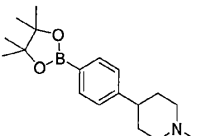
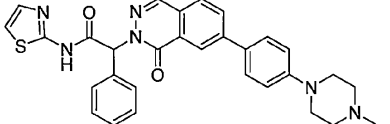
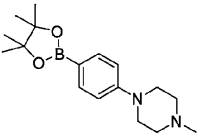
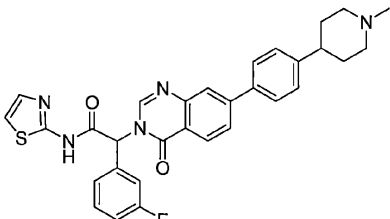
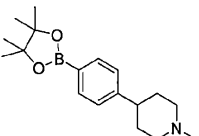
20

30

40

50

【表 8 F】

027	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	537.2	CDCl₃-d 8.46 (d, 1H) 8.27 (s, 1H) 7.97 (dd, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.62 (m, 4H) 7.42 (m, 4H) 7.13 (s, 1H) 7.04 (m, 3H) 3.76 (m, 2H) 3.70 (m, 2H) 3.45 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.89 (s, 3H)	化合物 009 及び 
042	 2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	536.2	9.38 (br s, 1H) 8.39 (m, 2H) 8.22 (dd, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.76 (d, 2H) 7.40 (d, 1H) 7.34 (m, 7H) 7.18 (d, 1H) 6.80 (s, 1H) 3.03 (m, 2H) 2.82 (m, 1H) 2.76 (d, 3H) 2.00 (d, 2H) 1.80 (m, 2H) 2 つのプロトンが水ピークによりマスクされている	化合物 041 及び 
043	 2-(7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-1-オキソフタラジン-2(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	537.2	9.76 (br s, 1H) 8.35 (s, 2H) 8.19 (dd, 1H) 7.92 (d, 1H) 7.71 (d, 2H) 7.41 (d, 1H) 7.34 (m, 5H) 7.17 (d, 1H) 7.10 (d, 2H) 6.78 (s, 1H) 3.93 (d, 2H) 3.47 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.98 (m, 2H) 2.81 (s, 3H)	化合物 041 及び 
028	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	554.16	9.45 (br s, 1H) 8.25 (d, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.96 (d, 1H) 7.92 (dd, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.33 (m, 3H) 7.29 (d, 1H) 6.86 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 010 及び 

10

20

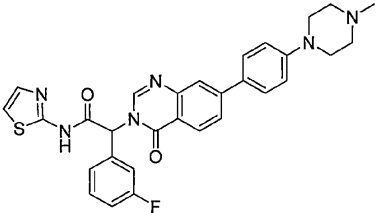
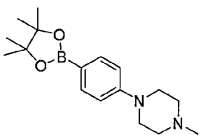
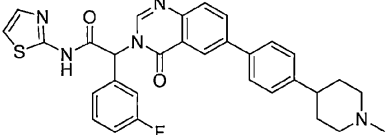
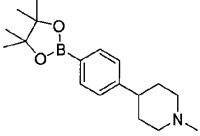
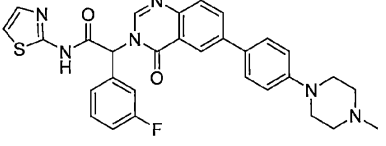
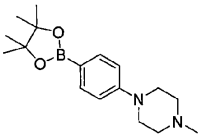
30

40

【 0 2 8 1 】

50

【表 8 G】

029	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(7-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	555.23	9.82 (br s, 1H) 8.21 (d, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.91 (dd, 1H) 7.79 (d, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.33 (m, 3H) 7.29 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 6.85 (s, 1H) 3.99 (d, 2H) 3.17 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.88 (s, 3H) 2 つのプロトンが水ピークによりマスクされている	化合物 010 及び 
030	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	554.27	9.49 (br s, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.19 (dd, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.80 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.35 (d, 2H) 7.32 (m, 2H) 6.86 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.06 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 011 及び 
031	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	555.23	9.83 (br s, 1H) 8.34 (d, 1H) 8.17 (dd, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.76 (d, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.31 (m, 3H) 7.15 (d, 2H) 6.85 (s, 1H) 3.97 (d, 2H) 3.54 (d, 2H), 3.18 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 011 及び 

10

20

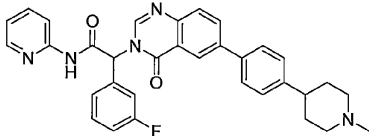
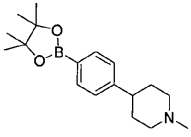
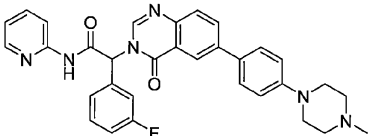
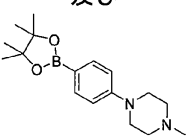
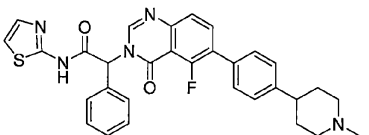
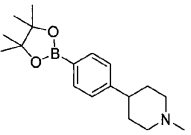
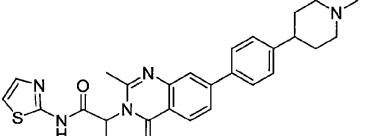
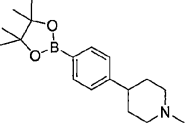
30

【 0 2 8 2 】

40

50

【表 8 H】

032	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド	548.24	11.38 (s, 1H) 9.45 (br s, 1H) 8.40 (d, 1H) 8.35 (dd, 1H) 8.18 (dd, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.56 (m, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.33 (m, 3H) 7.17 (m, 1H) 6.94 (s, 1H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.06 (d, 2H) 1.87 (m, 2H) 2つのプロトンが水ピークによりマスクされている	化合物 034 及び 
033	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド	549.24	11.37 (s, 1H) 9.83 (br s, 1H) 8.35 (m, 2H) 8.16 (dd, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.75 (d, 1H) 7.72 (d, 2H) 7.57 (m, 1H) 7.33 (m, 3H) 7.17 (m, 1H) 7.15 (d, 2H) 6.97 (s, 1H) 3.96 (d, 2H) 3.54 (m, 2H) 3.18 (m, 1H) 3.04 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 034 及び 
053	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	554.4	9.38 (br s, 1H) 7.97 (t, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.60 (d, 3H) 7.52 (m, 4H) 7.46 (m, 2H) 7.41 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 6.82 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.09 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 049 及び 
054	 2-(2-メチル-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	550.2	9.30 (br s, 1H) 8.18 (d, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.83 (m, 3H) 7.38 (m, 8H) 7.22 (s, 1H) 6.60 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.85 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	化合物 051 及び 

【 0 2 8 3 】

10

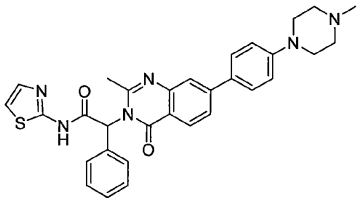
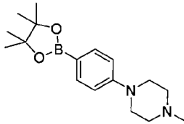
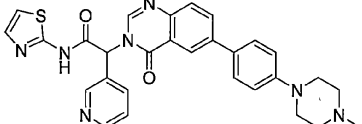
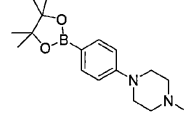
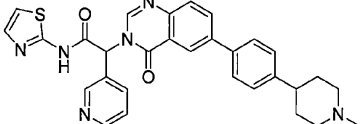
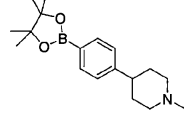
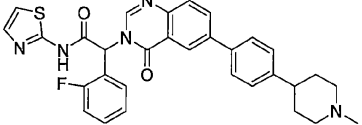
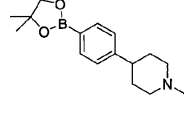
20

30

40

50

【表 8 I】

055	 2-(2-メチル-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	551.4	9.72 (br s, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.88 (d, 1H) 7.81 (dd, 1H) 7.79 (d, 2H) 7.42 (d, 1H) 7.37 (m, 5H) 7.21 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 6.57 (s, 1H) 3.99 (d, 2H) 3.54 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.87 (d, 3H) 2.53 (s, 3H)	化合物 051 及び 
064	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	538.2 7	9.91 (br s, 1H) 8.75 (d, 1H) 8.69 (dd, 1H) 8.34 (d, 1H) 8.18 (dd, 1H) 8.15 (s, 1H) 8.00 (dd, 1H) 7.78 (d, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.58 (dd, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.14 (d, 2H) 6.86 (s, 1H) 3.96 (d, 2H) 3.54 (m, 2H) 3.17 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 062 及び 
065	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-3-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	537.2 4	9.42 (br s, 1H) 8.74 (d, 1H) 8.69 (dd, 1H) 8.39 (d, 1H) 8.20 (dd, 1H) 8.17 (s, 1H) 7.99 (dd, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.78 (d, 2H) 7.57 (dd, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.31 (d, 1H) 6.86 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.06 (m, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 062 及び 
066	 2-(2-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	554.2 7	9.43 (br s, 1H) 8.41 (d, 1H) 8.20 (dd, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.79 (d, 2H) 7.59 (m, 1H) 7.52 (d, 2H) 7.40 (m, 4H) 7.37 (d, 1H) 7.33 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.07 (m, 2H) 1.87 (m, 2H)	化合物 063 及び 

10

20

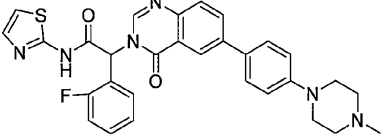
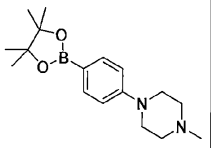
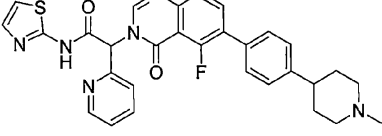
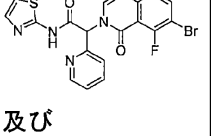
30

40

【 0 2 8 4 】

50

【表 8 J】

067  2-(2-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	555.2 3	9.80 (br s, 1H) 8.36 (d, 1H) 8.18 (dd, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.59 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.38 (m, 3H) 7.33 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 7.14 (s, 1H) 3.97 (d, 2H) 3.54 (m, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	化合物 063 及び 
068  2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	555.3 5	9.29 (br s, 1H) 8.65 (d, 1H) 8.14 (s, 1H) 7.97 (m, 2H) 7.65 (d, 1H) 7.61 (m, 3H) 7.50 (m, 2H) 7.40 (d, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.10 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	及び 

10

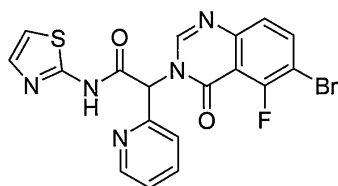
20

【0285】

2-(6-ブromo-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0286】

【化31】



30

【0287】

ステップ1: 2-(6-ブromo-5-フルオロ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)酢酸エチル(83mg、0.2mmol)、LiOH-H₂O(17mg、0.4mmol)、MeOH(2mL)及び水(0.5mL)の混合物を、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を真空中で一晩60℃で乾燥した。次のステップで、本材料を更なる精製を行わずに使用した。

40

【0288】

ステップ2: ステップ1由来の材料、HOBt-H₂O(46mg、0.3mmol)、EDC(57mg、0.3mmol)、DIEA(52μL、0.3mmol)、2-アミノチアゾール(20mg、0.2mmol)及び脱気したDMF(3mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。HATU(116mg、0.3mmol)を添加し、反応を更に1.5時間継続した。反応混合物を、0～80%のACN/H₂O(0.038% TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(15mg、16%、2ステップ)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.32 (dd, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.14 (dd, 1H) 7.95 (m, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.49 (m, 3H) 7.30 (d, 1H) 7.08 (s, 1H).

化合物040: 2-(6-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

50

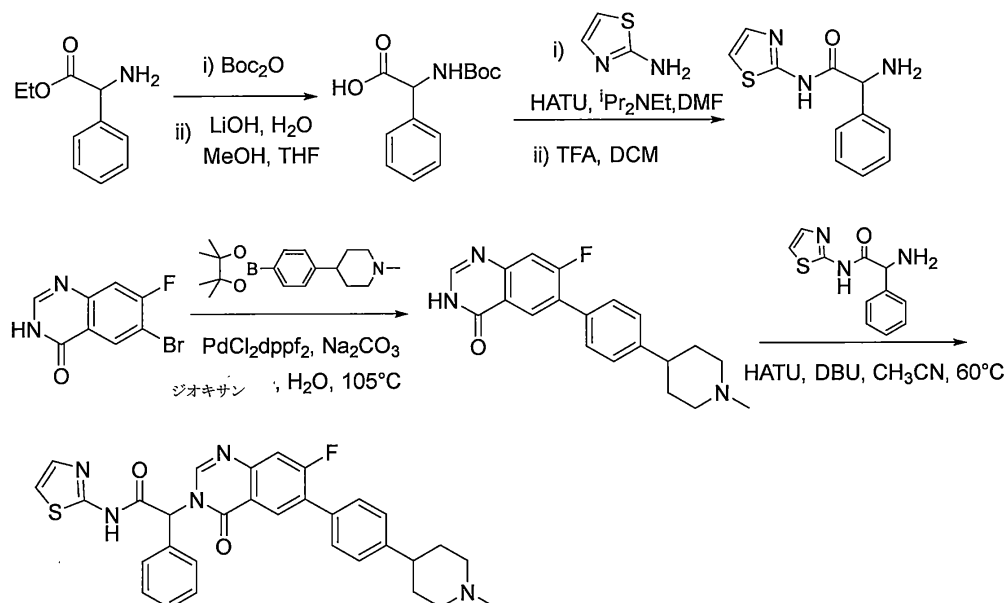
【0289】

化合物040をスキーム4における手順に従って調製した。

スキーム4

【0290】

【化32】



10

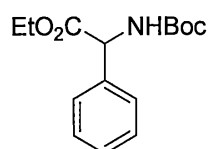
20

【0291】

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸エチル

【0292】

【化33】



30

【0293】

2-アミノ-2-フェニル酢酸エチル(1.0g、4.6mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.2g、5.5mmol)、DCM(20mL)及びDIEA(0.8mL、4.6mmol)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(100mL)に注ぎ込み、氷冷0.1N HCl(40mL)、飽和Na₂CO₃(40mL)、水(40mL)及び塩水(40mL)で洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た(1.3g、100%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 9.04 (d, 1H) 8.79 (d, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.48 (m, 1H) 7.19 (s, 2H) 7.11 (m, 1H) 4.39 (m, 2H) 1.57 (s, 9H) 1.35 (t, 3H)。

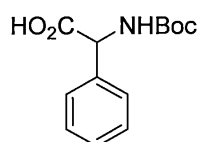
40

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸

【0294】

50

【化 3 4】



【 0 2 9 5】

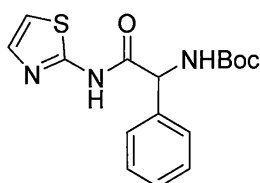
2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸を、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸エチル(1.3g、4.7mmol)から酸1と同様に調製し、550mgを47%で得た。

10

(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル

【 0 2 9 6】

【化 3 5】



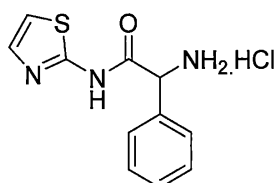
20

【 0 2 9 7】

(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチルを、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-フェニル酢酸(550mg、2.2mmol)から実施例1と同様に調製し、670mgを、92%で得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.48 (d, 1H) 7.39 (m, 5H) 7.02 (d, 1H) 5.70 (br s, 1H) 5.48 (br s, 1H) 1.46 (s, 9H). 2-アミノ-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩

【 0 2 9 8】

【化 3 6】



30

【 0 2 9 9】

(2-オキソ-1-フェニル-2-(チアゾール-2-イルアミノ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(670mg、2mmol)の、DCM(2.5mL)及びトリフルオロ酢酸(2.5mL)中の溶液を、15分間室温で攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をDCM(25mL)中に溶解し、ジオキサン中の4NHCl(5mL)で処理した。得られた沈殿物をろ取し、DCMで洗浄し、乾燥して表題化合物を得、更なる精製を行わずに使用した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (br s, 3H) 7.59 (dd, 2H) 7.46 (m, 4H) 7.31 (d, 1H) 5.25 (m, 1H).

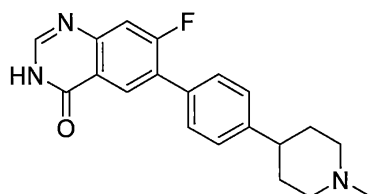
40

7-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)キナゾリン-4(3H)-オン

【 0 3 0 0】

50

【化 3 7】



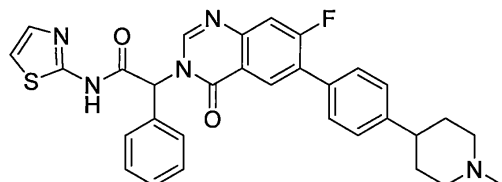
【0301】

6-ブロモ-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(100mg、0.4mmol)、1-メチル-4-(4-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン(187mg、0.6mmol)、Pd(dppf)Cl₂.DCM(67mg、0.08mmol)及び炭酸ナトリウム(131mg、1.2mmol)のジオキサン:水(4:1、4mL)中の混合物を脱気し、窒素で3回再充填した。混合物を100℃で3時間加熱した。冷却後、反応混合物をろ過し、濃縮し、残渣を0~80%のACN/水(0.035% TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製した。生成物を酢酸エチル中に溶解し、飽和Na₂CO₃及び飽和塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た(24mg、17%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.17 (d, 1H) 8.15 (s, 1H) 7.55 (m, 3H) 7.40 (d, 2H) 2.88 (d, 2H) 2.21 (s, 3H) 1.98 (m, 2H) 1.78 (m, 2H) 1.70 (m, 2H) 1つのプロトンが溶媒ピークによりマスクされている。

化合物040:2-(6-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0302】

【化 3 8】



【0303】

化合物040を、2-アミノ-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド塩酸塩及び7-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-キナゾリン-4(3H)-オンから、エステル19と同様に調製した。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.37 (br s, 1H) 8.26 (d, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.64 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.46 (m, 2H) 7.42 (d, 2H), 7.32 (d, 1H) 6.88 (s, 1H) 3.56 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.87 (m, 2H); MS (m/z): 554.2 [M+1]⁺.

化合物056の調製:2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド-[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【0304】

化合物056~060を以下の方法で調製した。以下のスキーム5に、化合物056の合成の実例を示す。

スキーム5

【0305】

10

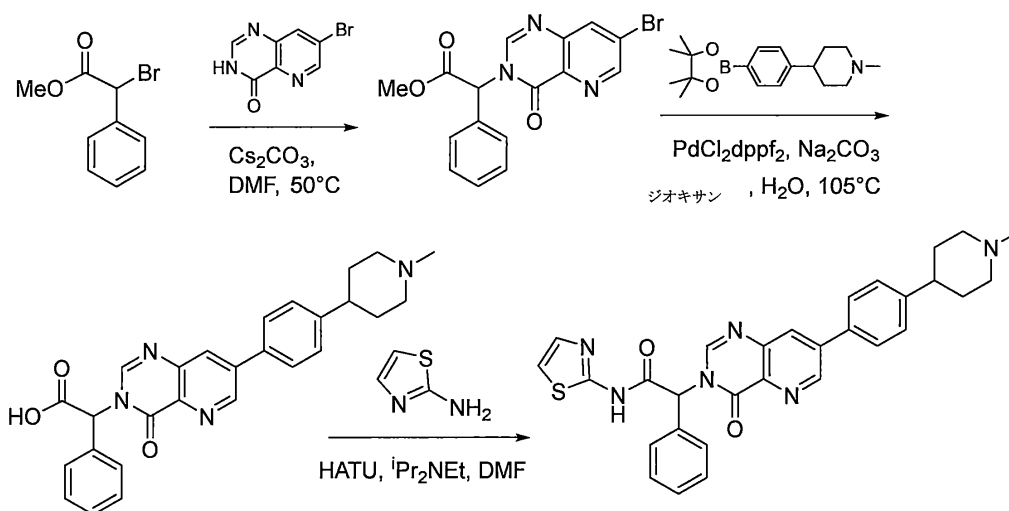
20

30

40

50

【化 3 9】



10

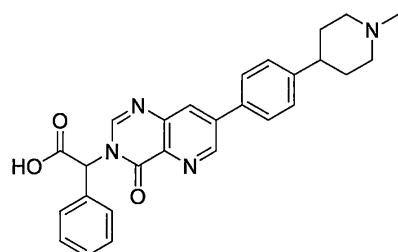
【 0 3 0 6】

酸X:2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸

20

【 0 3 0 7】

【化 4 0】



30

【 0 3 0 8】

2-(7-ブロモ-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸メチル(100mg、0.27mmol)、1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペリジン(88mg、0.29mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM(44mg、0.054mmol)及び炭酸ナトリウム(85mg、0.81mmol)のジオキサン:水(4:1、2mL)中の混合物を脱気し、窒素で3回再充填した。混合物を100℃で4時間窒素下で加熱した。冷却後、反応混合物をろ過し、0～80%のACN/水(0.035% TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(70mg、57%)。MS(m/z):454.9[M+1]⁺。

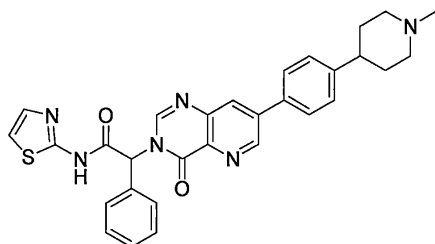
40

化合物056:2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【 0 3 0 9】

50

【化 4 1】



【 0 3 1 0】

2-(7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸(70mg、0.15mmol)、チアゾール-2-アミン(23mg、0.23mmol)、HATU(117mg、0.31mmol)、DIEA(80 μ L、0.46mmol)及び脱気したDMF(2mL)の混合物を、2.5時間60℃に加熱した。反応混合物を、0～80%のACN/水(0.035% TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(44mg、53%)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.55 (br s, 1H) 9.22 (d, 1H) 8.39 (d, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.93 (d, 2H) 7.53 (m, 4H) 7.48 (m, 2H) 7.44 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 6.92 (s, 1H) 3.56 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.91 (m, 1H) 2.85 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.89 (m, 2H); MS (m/z): 537.4 [M+1]⁺.

【 0 3 1 1】

Table 8(表9)における以下の化合物を、対応するカルボン酸及び2-アミノチアゾールから、化合物056と類似の方法により調製した。

【 0 3 1 2】

10

20

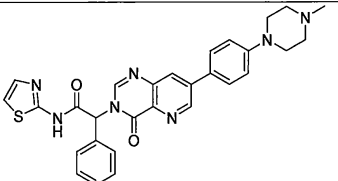
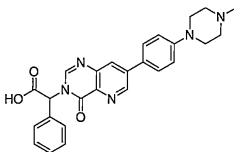
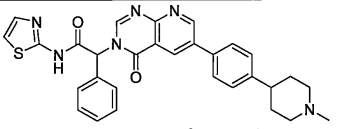
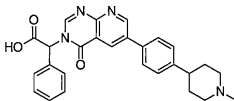
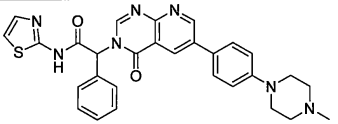
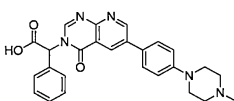
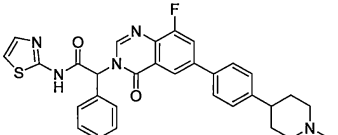
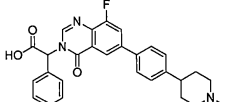
30

40

50

【表 9 A】

Table 8.

No.	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ	出発物質
057	 2-(7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソピリド [3,2-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド	538.2	9.88 (br s, 1H) 9.22 (d, 1H) 8.33 (d, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.53 (m, 4H) 7.48 (m, 2H) 7.33 (d, 1H) 7.18 (d, 2H) 6.91 (s, 1H) 4.04 (d, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.07 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	
058	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド [2,3-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド	537.3	9.37 (br s, 1H) 9.36 (d, 1H) 8.75 (d, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.53 (m, 4H) 7.49 (m, 2H) 7.43 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 6.87 (s, 1H) 3.56 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.90 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	
059	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソピリド [2,3-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル) アセトアミド	538.4	9.60 (br s, 1H) 9.26 (d, 1H) 8.62 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.45 (m, 4H) 7.40 (m, 2H) 7.25 (d, 1H) 7.10 (d, 2H) 6.78 (s, 1H) 3.93 (d, 2H) 3.47 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.97 (m, 2H) 2.80 (d, 3H)	
060	 2-(8-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド	554.4	8.24 (d, 1H) 8.14 (dd, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 7.52 (m, 4H) 7.47 (m, 2H) 7.40 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 6.88 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	

【 0 3 1 3 】

10

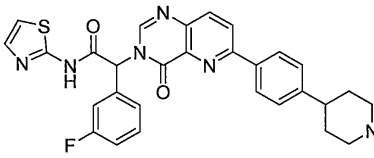
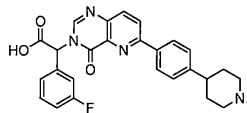
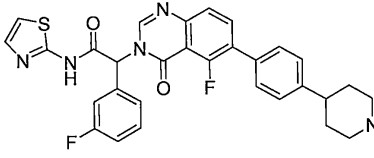
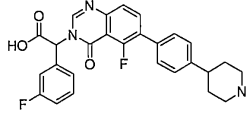
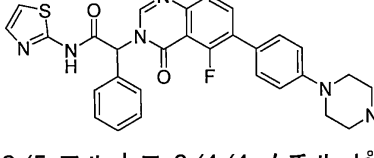
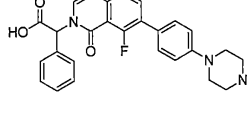
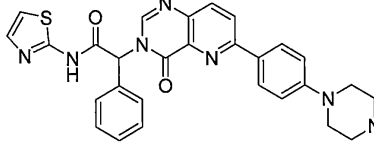
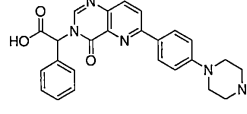
20

30

40

50

【表 9 B】

069	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	-	9.38 (br s, 1H) 8.46 (d, 1H) 8.22 (d, 3H) 8.05 (s, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.44 (d, 2H) 7.38 (m, 2H) 7.33 (m, 2H) 6.87 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.90 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.88 (m, 2H)	
070	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	572.2 1	9.29 (br s, 1H) 7.97 (m, 2H) 7.60 (m, 4H) 7.52 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.34 (m, 3H) 7.28 (d, 1H) 6.80 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.86 (m, 2H)	
071	 2-(5-フルオロ-6-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	555.2 3		
072	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	538.2	9.76 (br s, 1H) 8.40 (d, 1H) 8.18 (d, 2H) 8.13 (d, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.52 (m, 4H) 7.48 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.17 (d, 2H) 6.87 (s, 1H) 4.05 (d, 2H) 3.55 (d, 2H) 3.17 (m, 2H) 3.08 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	

10

20

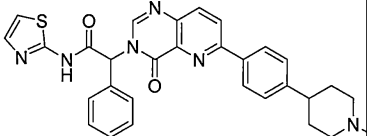
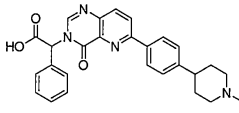
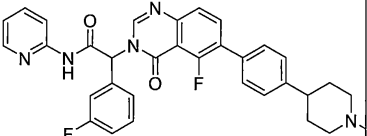
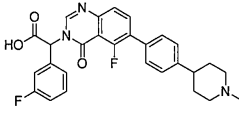
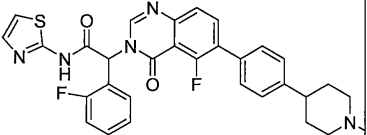
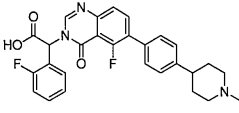
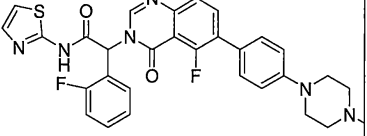
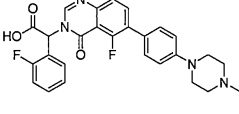
30

40

【 0 3 1 4 】

50

【表 9 C】

073	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]-ピリジン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	537.2 4	9.37 (br s, 1H) 8.45 (d, 1H) 8.22 (m, 3H) 7.90 (s, 1H) 7.52 (m, 4H) 7.48 (m, 2H) 7.44 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 6.89 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.10 (m, 2H) 2.91 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.88 (m, 2H)	
074	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド	566.2 9	11.30 (s, 1H) 9.27 (br s, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.04 (d, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.77 (m, 1H) 7.53 (m, 3H) 7.50 (m, 1H) 7.33 (d, 2H) 7.27 (m, 3H) 7.11 (dd, 1H) 6.84 (s, 1H) 3.48 (d, 2H) 3.04 (m, 2H) 2.81 (m, 1H) 2.77 (d, 3H) 2.02 (m, 2H) 1.80 (m, 2H)	
075	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロフェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	572.3 2	9.45 (br s, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.60 (m, 4H) 7.53 (d, 1H) 7.40 (m, 4H) 7.37 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.09 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.89 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.08 (m, 2H) 1.88 (m, 2H)	
076	 2-(5-フルオロ-6-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロ-フェニル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	573.2 7	9.78 (br s, 1H) 7.98 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.59 (m, 2H) 7.55 (d, 2H) 7.53 (d, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.37 (d, 1H) 7.35 (d, 1H) 7.15 (d, 2H) 7.08 (s, 1H) 3.98 (d, 2H) 3.54 (d, 2H) 3.18 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	

【 0 3 1 5 】

10

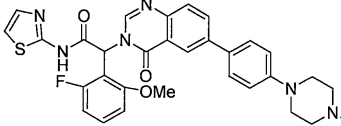
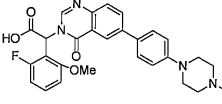
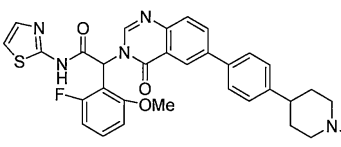
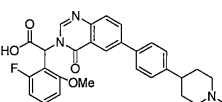
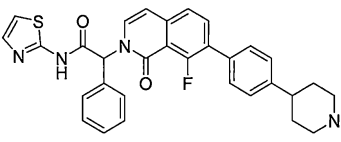
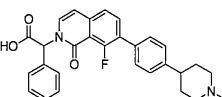
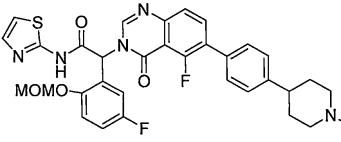
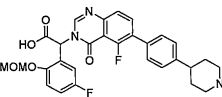
20

30

40

50

【表 9 D】

077	 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド	585.3 3	9.77 (br s, 1H) 8.36 (d, 1H) 8.18 (dd, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.75 (m, 3H) 7.56 (m, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.28 (d, 1H) 7.16 (d, 2H) 7.08 (s, 1H) 7.06 (d, 1H) 6.97 (m, 1H) 3.98 (d, 2H) 3.76 (s, 3H) 3.54 (m, 2H) 3.19 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.88 (s, 3H)	
078		584.4 3	9.45 (br s, 1H) 8.42 (d, 1H) 8.20 (dd, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.80 (m, 3H) 7.57 (m, 1H) 7.48 (s, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.27 (d, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.06 (d, 1H) 6.98 (m, 1H) 3.77 (s, 3H) 3.54 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.07 (m, 2H) 1.88 (m, 2H)	
079	 2-(8-フルオロ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2-(1H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド		9.33 (br s, 1H) 7.83 (dd, 1H) 7.59 (d, 2H) 7.53 (m, 5H) 7.39 (m, 4H) 7.30 (d, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.63 (dd, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.08 (d, 2H) 1.87 (m, 2H)	
080	 2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル)-2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド			

【 0 3 1 6 】

10

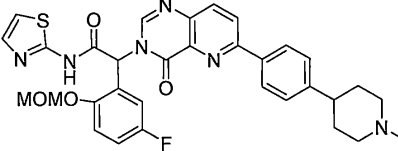
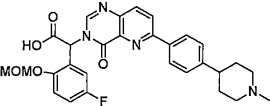
20

30

40

50

【表 9 E】

081	 2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)-アセトアミド			
-----	--	--	--	---

10

【0317】

Table 9(表10)における酸18～21及びC～Oを、対応する出発材料から、酸Xと類似の方法により調製した。

【0318】

20

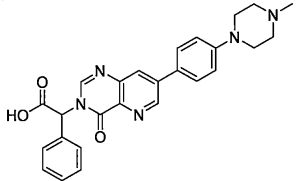
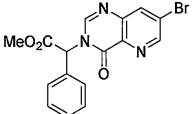
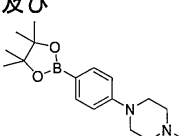
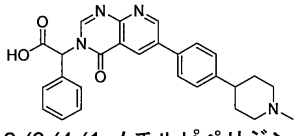
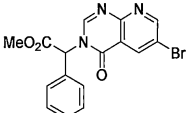
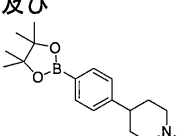
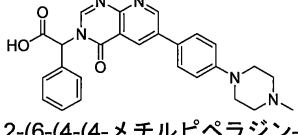
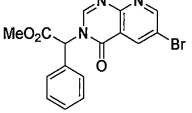
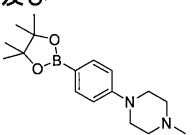
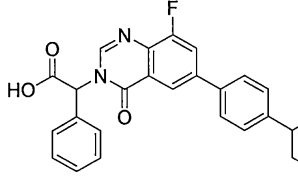
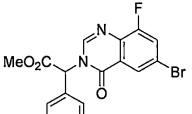
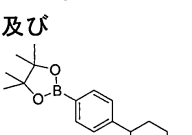
30

40

50

【表 10A】

Table 9

酸	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ	出発物質
18	 2-(7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソピリド [3,2-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル酢酸	455.9	-	 及び 
19	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4- イル)-フェニル)-4-オキソピリド [2,3-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル酢酸	455.2	-	 及び 
20	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1- イル)-フェニル)-4-オキソピリド [2,3-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル酢酸	456.2	-	 及び 
21		472.4	8.23 (d, 1H) 8.19 (s, 1H) 8.12 (d, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.54 (d, 2H) 7.43 - 7.50 (m, 3 H) 7.47 (m, 3H) 7.38 (m, 2H) 6.54 (s, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.09 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.83 (s, 3H) 2.06 (d, 2H) 1.88 (m, 2H)	 及び 

【0319】

10

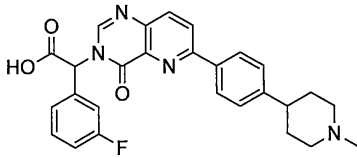
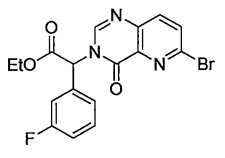
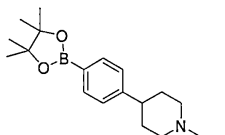
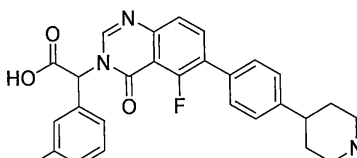
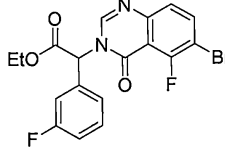
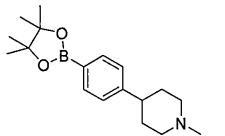
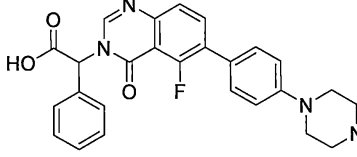
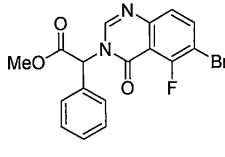
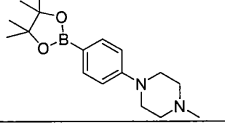
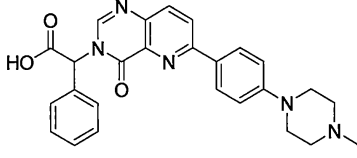
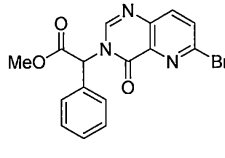
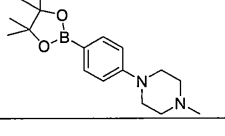
20

30

40

50

【表 10B】

C	 2-(3-フルオロフェニル)-2-(6-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)酢酸		-	 及び 
D	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸		-	 及び 
E	 2-(5-フルオロ-6-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸	473.17	8.08 (s, 1H) 7.93 (m, 1H) 7.54 (d, 1H) 7.52 (m, 4H) 7.45 (m, 3H) 7.12 (d, 2H) 6.46 (s, 1H) 3.40 (m, 4H) 3.02 (m, 4H) 2.64 (br s, 3H)	 及び 
F	 2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-フェニル酢酸		-	 及び 

【0320】

10

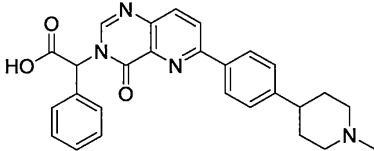
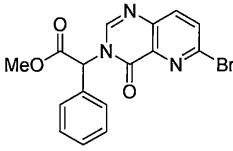
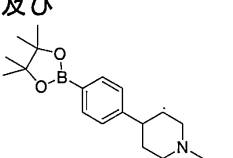
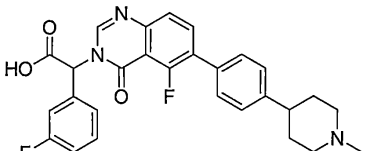
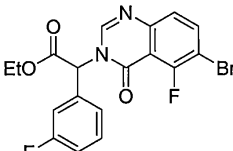
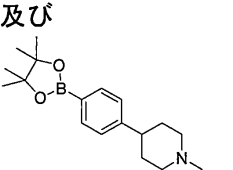
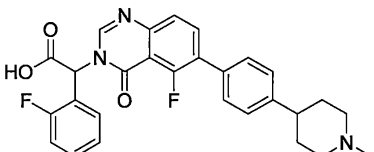
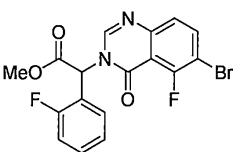
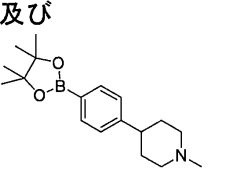
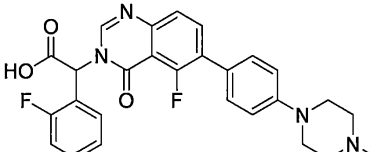
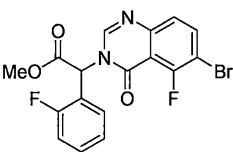
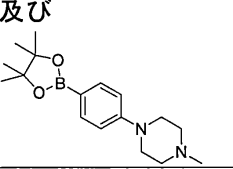
20

30

40

50

【表 10C】

G	 2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)-フェニル)-4-オキソピリド [3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)- 2-フェニル-酢酸		-	 及び 
H	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチル-ピ ペリジン-4-イル)フェニル)-4-オ キソキナゾリン-3(4H)-イル)-2- (3-フルオロフェニル)酢酸	490.15	-	 及び 
I	 2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチル-ピ ペリジン-4-イル)フェニル)-4-オ キソキナゾリン-3(4H)-イル)-2- (2-フルオロフェニル)酢酸	490.15	-	 及び 
J	 2-(5-フルオロ-6-(4-(4-メチル-ピ ペラジン-1-イル)フェニル)-4-オ キソキナゾリン-3(4H)-イル)-2- (2-フルオロフェニル)酢酸	491.16	-	 及び 

【0321】

10

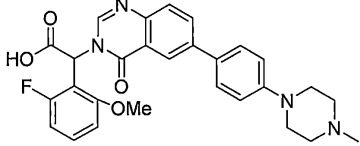
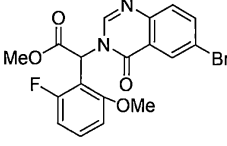
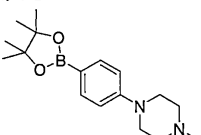
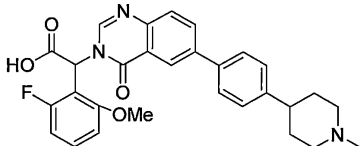
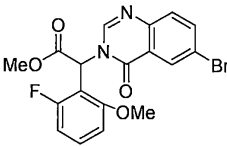
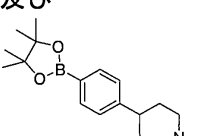
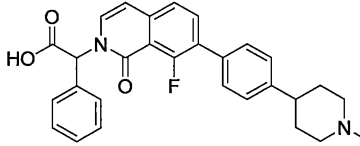
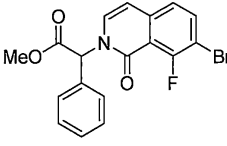
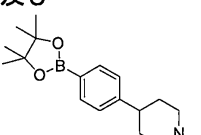
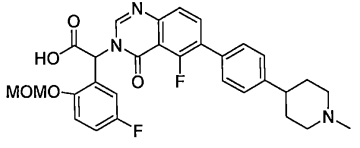
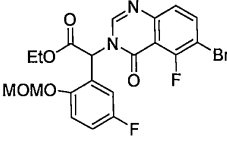
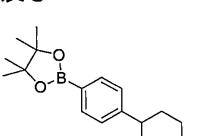
20

30

40

50

【表 10D】

K	 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸	503.18	-	 及び 
L	 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)酢酸	502.27	-	 及び 
M	 2-(8-フルオロ-7-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1-オキソイソキノリン-2(1H)-イル)-2-フェニル酢酸			 及び 
N	 2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル)-2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)酢酸			 及び 

【0322】

10

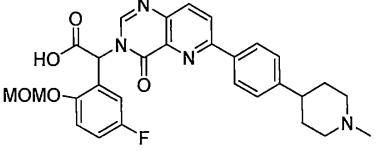
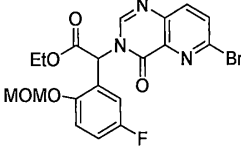
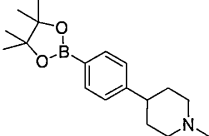
20

30

40

50

【表 10 E】

O	 2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]-ピリミジン-3(4H)-イル)酢酸			 及び 
---	--	--	--	---

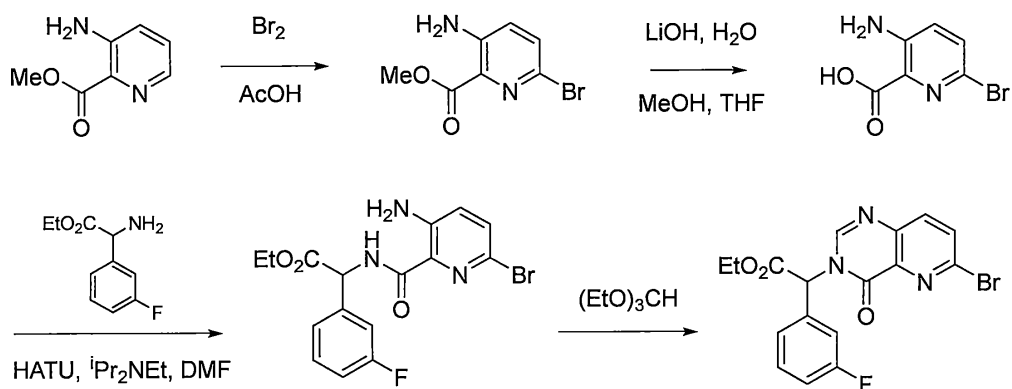
10

【0323】

スキーム6

【0324】

【化42】



20

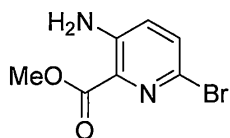
30

【0325】

3-アミノ-6-ブロモピコリン酸メチル

【0326】

【化43】



40

【0327】

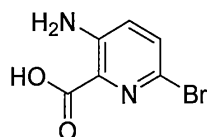
c. H_2SO_4 (207 μL 、4.0 mmol) を含有する 13 mL の水中の 3-アミノピコリン酸メチル (652 mg、4.27 mmol) の懸濁液に、臭素 (220 μL 、4.27 mmol) の AcOH (800 μL) 溶液を 1 分かけて滴下した。反応混合物を 15 分間攪拌し、次いで 10 N NaOH で pH6 に塩基性化した。反応混合物を EtOAc (3x30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、順相フラッシュクロマトグラフィー (0~60% EtOAc /ヘキサン) により精製して表題化合物を得た (600 mg、61%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.45 (d, 1H) 7.22 (d, 1H) 6.89 (s, 2H) 3.82 (s, 3H)。

3-アミノ-6-ブロモピコリン酸

50

【 0 3 2 8 】

【化 4 4】

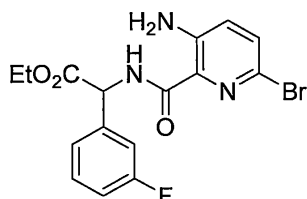


【 0 3 2 9 】

3-アミノ-6-ブロモピコリン酸メチル(600mg、2.6mmol)、LiOH·H₂O(600mg、5.5mmol)、THF(6mL)、MeOH(1.5mL)及び水(1.5mL)の混合物を45分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水(20mL)中に溶解した。溶液のpHを、2N HClでpH6に調整した(pH紙)。得られた固体をろ過し、冷水(約10mL)で洗浄し、乾燥して302mgの表題化合物を得た。母液を上記のように酸性化して更なる98mgの表題化合物を得、総収量を400mg、71%とした。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.43 (d, 1H) 7.20 (d, 1H), 2-(3-アミノ-6-ブロモピコリンアミド)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸エチル(アミドA)

【 0 3 3 0 】

【化 4 5】



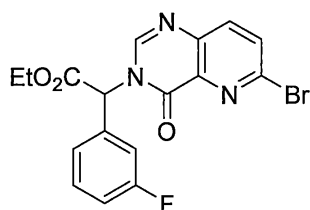
【 0 3 3 1 】

3-アミノ-6-ブロモピコリン酸(217mg、1.0mmol)、2-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)酢酸エチル塩酸塩(280mg、1.2mmol)、HATU(760mg、2.0mmol)、DIEA(1mL、5.75mmol)及び脱気したDMF(2mL)の溶液を、60℃で1時間攪拌した。冷却後、反応混合物を飽和塩水(約20mL)に注ぎ込み、EtOAc(2x30mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて飽和塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、順相フラッシュクロマトグラフィー(0~55% EtOAc/ヘキサン)により精製して表題化合物を得た(340mg、86%)。

2-(6-ブロモ-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸エチル(エステルE)

【 0 3 3 2 】

【化 4 6】



【 0 3 3 3 】

封管中の2-(3-アミノ-6-ブロモピコリンアミド)-2-(3-フルオロフェニル)酢酸エチル(320mg、0.8mmol)及びオルトギ酸トリエチル(4mL)の混合物を、210℃で70分間、MW照射にさらした。過剰のオルトギ酸トリエチルを、減圧下で除去した。残渣を順相フラッ

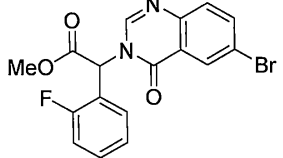
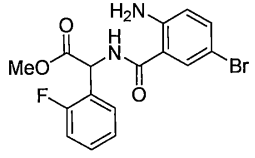
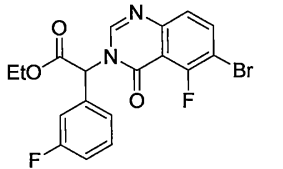
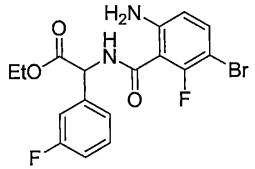
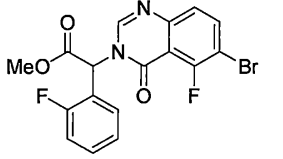
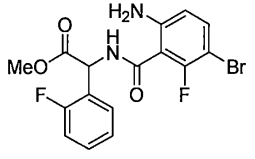
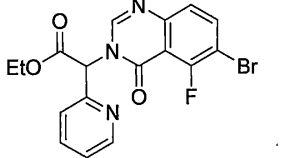
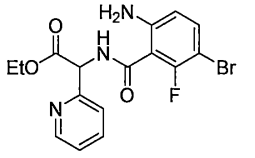
シュクロマトグラフィー(0~65% EtOAc/ヘキサン)により精製して表題化合物を得た(340mg、定量)。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.44 (s, 1H) 8.08 (m, 2H) 7.50 (m, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.37 (d, 1H) 7.29 (m, 1H) 6.60 (s, 1H) 4.26 (m, 2H) 1.19 (t, 3H).
【0334】

Table 10(表11)におけるエステルF~Kを、対応する出発材料から、エステルEと類似の方法により調製した。

【0335】

【表11A】

Table 10

エステル	構造/名	<i>m/z</i> [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ	出発物質
F	 メチル 2-(6-ブロモ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロフェニル)アセテート	392.97	8.33 (s, 1H) 8.28 (d, 1H) 8.05 (dd, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.54 (m, 1H) 7.52 (m, 1H) 7.32 (dd, 1H) 7.28 (m, 1H) 6.81 (s, 1H) 3.78 (s, 3H)	
G	 エチル 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(3-フルオロフェニル)アセテート		-	
H	 メチル 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロフェニル)アセテート	410.96	CDCl ₃ 7.97 (s, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.48 (m, 2H) 7.42 (dd, 1H) 7.27 (m, 1H) 7.19 (dd, 1H) 6.87 (s, 1H) 3.89 (s, 3H)	
I	 エチル 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-アセテート			

【0336】

10

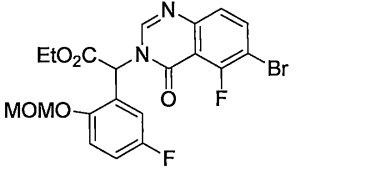
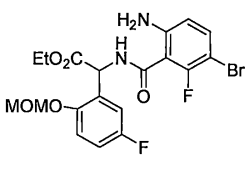
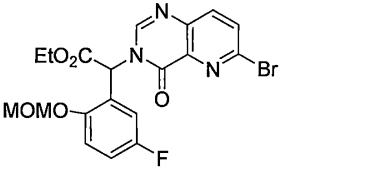
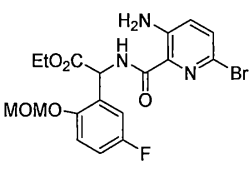
20

30

40

50

【表 1 1 B】

J	 エチル 2-(6-ブロモ-5-フルオロ-4-オキソ-キナゾリン-3(4H)-イル)-2-(5-フルオロ-2-(メトキシ-メトキシ)フェニル)アセテート			
K	 エチル 2-(6-ブロモ-4-オキソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-2-(5-フルオロ-2-(メトキシ-メトキシ)フェニル)アセテート			

10

20

【0 3 3 7】

Table 11(表12)におけるアミドB～Gを、対応する出発材料から、アミドAと類似の方法により調製した。

【0 3 3 8】

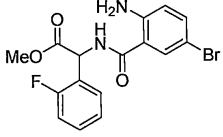
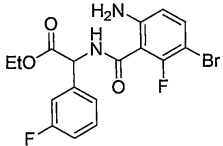
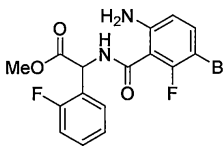
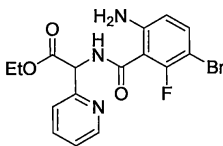
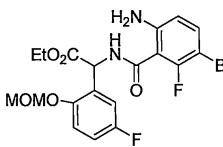
30

40

50

【表 1 2 A】

Table 11

アミド	構造/名	m/z [M+1] ⁺	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) δ
B	 メチル 2-(2-アミノ-5-ブロモ-ベンズ アミド)-2-(2-フルオロフェニル)アセ テート	382.98	9.15 (d, 1H) 7.81 (d, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.43 (m, 1H) 7.30 (dd, 1H) 7.25 (m, 2H) 6.69 (d, 1H) 6.59 (s, 2H) 5.91 (d, 1H) 3.68 (s, 3H)
C	 エチル 2-(6-アミノ-3-ブロモ-2-フル オロ-ベンズアミド)-2-(3-フルオロフ ェニル)アセテート		-
D	 メチル 2-(6-アミノ-3-ブロモ-2-フル オロ-ベンズアミド)-2-(2-フルオロフ ェニル)アセテート	401.03	9.34 (d, 1H) 7.47 (m, 1H) 7.42 (m, 1H) 7.33 (dd, 1H) 7.25 (m, 2H) 6.51 (d, 1H) 5.91 (d, 1H) 3.69 (s, 3H)
E	 エチル 2-(6-アミノ-3-ブロモ-2-フル オロ-ベンズアミド)-2-(ピリジン-2- イル)アセテート		
F	 エチル 2-(6-アミノ-3-ブロモ-2-フル オロ-ベンズアミド)-2-(5-フルオロ- 2-(メトキシ-メトキシ)フェニル)ア セテート		

【 0 3 3 9】

10

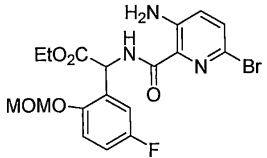
20

30

40

50

【表 1 2 B】

G	 エチル 2-(3-アミノ-6-ブロモ-ピコリンアミド)-2-(5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル)アセテート	458.0	
---	--	-------	--

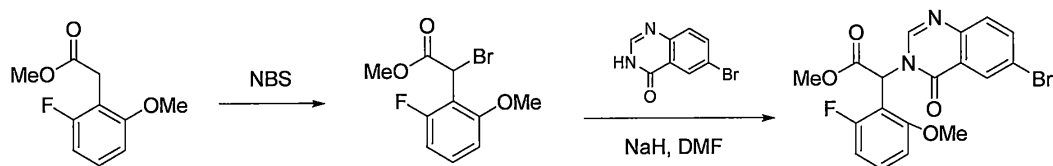
10

【0340】

スキーム7

【0341】

【化47】



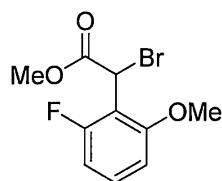
20

【0342】

2-ブロモ-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)酢酸メチル

【0343】

【化48】



30

【0344】

2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)酢酸メチル(4.30g、21.7mmol)の CCl_4 (120mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(4.05g、22.7mmol)及び過酸化ベンゾイル(524mg、2.16mmol)を添加し、反応混合物を 80°C で24時間加熱した。冷却後、ジクロロメタン(150mL)を添加し、有機相を飽和塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の0~10% EtOAc)により精製して表題化合物を得た(3.93g、65%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ CDCl_3 7.30 (m, 1H) 6.73 (m, 2H) 6.01 (s, 1H) 3.90 (s, 3H) 3.80 (s, 3H).

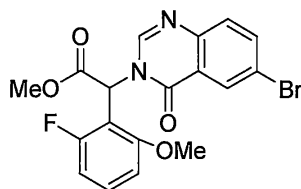
40

2-(6-ブロモ-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)酢酸メチル

【0345】

50

【化 4 9】



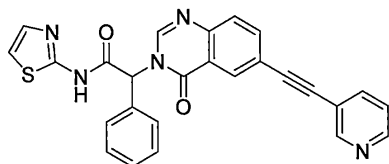
【 0 3 4 6 】

6-ブromoキナゾリン-4(3H)-オン(1.0g、4.44mmol)のDMF(20mL)溶液に、NaH(鋇物油中に60%、356mg)を0℃で添加し、その混合物を室温で1時間攪拌した。2-ブromo-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)酢酸メチル(1.5g、5.33mmol)のDMF(5mL)溶液を滴下した。反応物を一晩攪拌し、酢酸エチル(100mL)を添加した。混合物を飽和塩水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィー(Hex中の0~60% EtOAc)により精製して表題化合物を得た(1.42g、76%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.30 (s, 1H) 8.05 (dd, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.55 (m, 1H) 7.07 (d, 1H) 6.98 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 3.87 (s, 3H) 3.76 (s, 3H); MS (m/z): 423.09.

化合物061の調製:2-(4-オキソ-6-(ピリジン-3-イルエチニル)キナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド

【 0 3 4 7 】

【化 5 0】



【 0 3 4 8 】

2-(6-ヨード-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-2-フェニル-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(100mg、0.2mmol)、トリフェニルホスフィン(11mg、0.04mmol)、3-エチニルピリジン(32mg、0.3mmol)及びトリエチルアミン(85uL、0.6mmol)のDMF(2mL)中の混合物を脱気し、窒素で再充填した。Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (14mg、0.02mmol)及びCu(I)I(4mg、0.02mmol)を添加し、反応混合物を100℃で4時間加熱した。冷却後、反応混合物を、0~80%のACN/水(TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(7.6mg、8%)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.84 (m, 1H) 8.62 (dd, 1H) 8.35 (d, 1H) 8.07 (m, 1H) 8.03 (dd, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.76 (d, 1H) 7.52 (m, 5H) 7.45 (m, 2H) 7.32 (d, 1H) 6.88 (s, 1H); MS (m/z): 463.8 [$\text{M}+1$] $^+$.

2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド;塩酸塩(082)の調製スキーム8

【 0 3 4 9 】

10

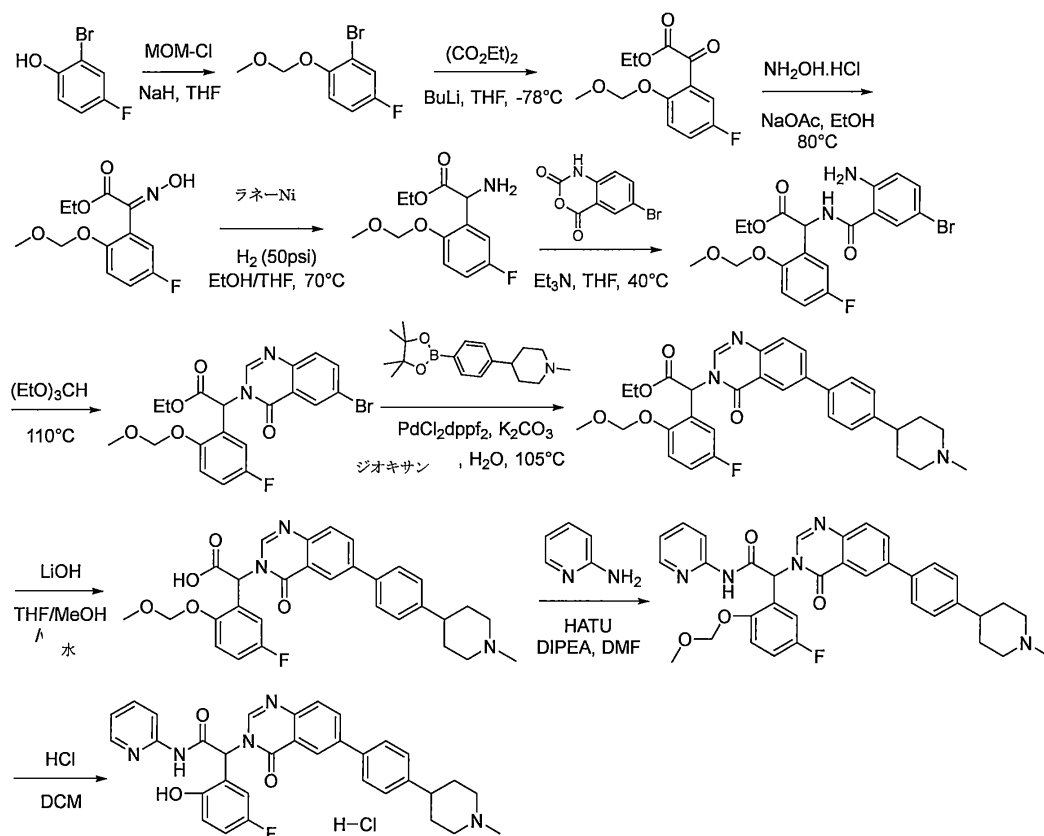
20

30

40

50

【化 5 1】



10

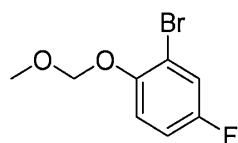
20

【 0 3 5 0】

2-ブromo-4-フルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン

【 0 3 5 1】

【化 5 2】



30

【 0 3 5 2】

2-ブromo-4-フルオロ-フェノール(100g、523mmol)のTHF(1L)溶液に、水素化ナトリウム(23.0g、575mmol、鉱物油中に60%)を 0°C で4時間にわたって添加した後、メトキシメチルクロリド(44.9、601mmol)を添加した。室温で10時間攪拌後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を石油エーテル中の1~10%の酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(80g、65%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.30 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.97 (m, 1H), 5.07-5.24 (m, 2H), 3.46-3.62 (m, 3H)。

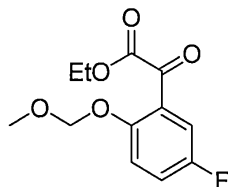
40

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-オキソ-酢酸エチル

【 0 3 5 3】

50

【化 5 3】



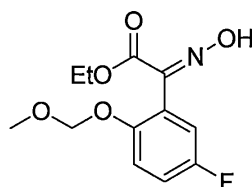
【 0 3 5 4】

2-ブロモ-4-フルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン(80.0g、340mmol)のTHF(1L)溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中に2.5M、142mL、357mmol)を-78℃で滴下した。-78℃で1時間攪拌後、シュウ酸ジエチル(74.4g、510mmol)の予冷された(-78℃)THF(500mL)溶液に、反応混合物をカニューレで添加した。添加の完了時に、反応混合物を室温にまで昇温させた。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル中の10%の酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(70g、80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.57 (dd, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.37-4.43 (m, 2H), 3.46-3.50 (m, 3H), 1.35-1.41 (m, 3H).

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシイミノ酢酸エチル

【 0 3 5 5】

【化 5 4】



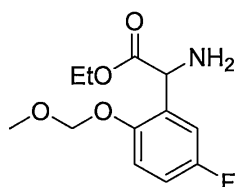
【 0 3 5 6】

ヒドロキシルアミン塩酸塩(37.9g、546mmol)のエタノール(500mL)溶液に、2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-オキソ-酢酸エチル(70.0g、273mmol)及び酢酸ナトリウム(44.7g、132mmol)を添加した。80℃で2.5時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水とジクロロメタンの間で分液した。水相を、更なるジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して表題化合物を得た(68g、92%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.76 (br s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.31-4.39 (m, 2H), 3.44-3.48 (m, 3H), 1.35-1.40 (m, 3H).

2-アミノ-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸エチル

【 0 3 5 7】

【化 5 5】



10

20

30

40

50

【0358】

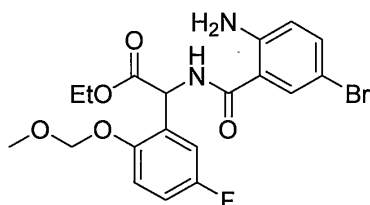
ラネーNi(1.46g、25.0mmol)のEtOH/THF(650mL、4/1)溶液に、2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシイミノ-酢酸エチル(34.0g、125mmol)を添加した。フラスコを排気し、水素で再び充填し、反応混合物を、水素雰囲気下(50psi)で、70℃で24時間撹拌させた。反応混合物を、エタノールで複数回洗浄したセライトパッドによりろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、石油エーテル中の33%の酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(30.6g、48%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.23 (dd, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 5.14-5.18 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.92-4.12 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.06-1.22 (m, 3H).

2-[(2-アミノ-5-ブromo-ベンゾイル)アミノ]-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸エチル

10

【0359】

【化56】



20

【0360】

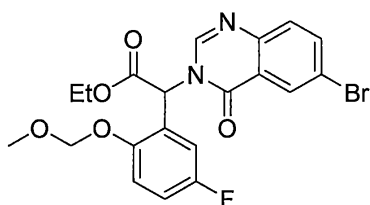
2-アミノ-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸エチル(10.0g、38.8mmol)及び6-ブromo-2,4-ジヒドロ-1H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4-ジオン(10.3g、42.6mmol)のTHF(80mL)溶液に、トリエチルアミン(7.85g、77.6mmol)を添加した。40℃で3時間撹拌後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、石油エーテル中の25%の酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(5g、28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.95 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.15-7.22 (m, 3H), 6.69 (d, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.99 (d, 1H), 5.19-5.27 (m, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.14-1.18 (m, 3H).

2-(6-ブromo-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]酢酸エチル

30

【0361】

【化57】



40

【0362】

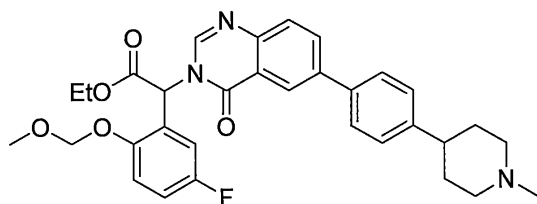
2-[(2-アミノ-5-ブromo-ベンゾイル)アミノ]-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル]酢酸エチル(5.25g、11.5mmol)のトリエトキシメタン(20mL)溶液を、110℃で22時間撹拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を石油エーテル中の10~33%の酢酸エチルで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(2.2g、41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.25-8.29 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.17-5.25 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H).

50

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]酢酸エチル

【0363】

【化58】



10

【0364】

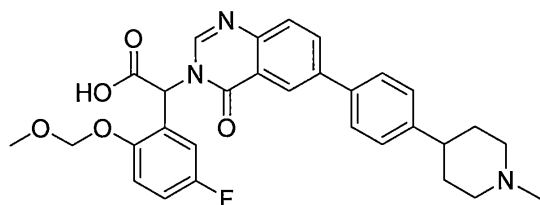
2-(6-ブromo-4-オキソ-キナゾリン-3-イル)-2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル]酢酸エチル(2.2g、4.72mmol)、1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]ピペリジン(1.98g、6.60mmol)、炭酸カリウム(1.96g、14.1mmol)及びジオキサン/水(20mL、4/1)の混合物を、窒素ガスで脱気した。[1,1'ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタンとの錯体(0.690g、0.944mmol)を添加し、次いで反応物を窒素下で更に1回脱気した。反応混合物を105℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで3回抽出した。有機抽出物を合わせて塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン中の0~15%のメタノールで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(1.8g、68%)。MS m/z:560.4[M+1]⁺。

20

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]酢酸

【0365】

【化59】



30

【0366】

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)-フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]酢酸エチル(1.80g、3.21mmol)のTHF/MeOH/水(30mL、1/1/1)溶液に、水酸化リチウム一水和物(0.404g、9.62mmol)を添加した。室温で3時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をHCl(1M)でpH3に調整した。得られた固体をろ取し、水で洗浄して表題化合物を得た(1.5g、88%)。MS m/z:532.1[M+1]⁺。

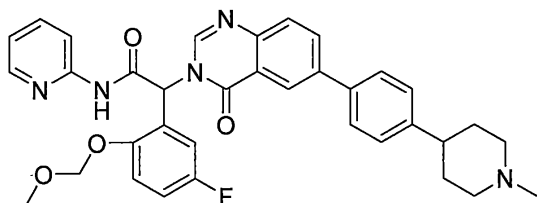
40

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]-N-(2-ピリジル)アセトアミド

【0367】

50

【化 6 0】



【 0 3 6 8】

10

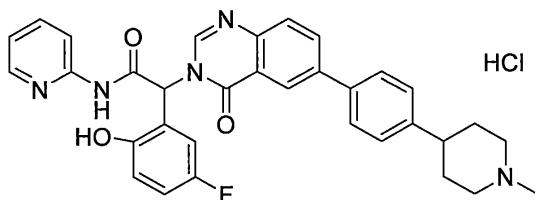
2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)-フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)-フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]酢酸(0.600g、1.12mmol)、2-アミノピリジン(0.158g、1.68mmol)及びHATU(0.638g、1.68mmol)のDMF(10mL)溶液に、DIPEA(0.434g、3.36mmol)を添加した。室温で10時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をジクロロメタン中の0~10%のメタノールで溶出を行うシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を得た(0.20g、29%)。MS m/z:608.5[M+1]⁺。

2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(ピリジン-2-イル)アセトアミド;塩酸塩(082)

【 0 3 6 9】

【化 6 1】

20



【 0 3 7 0】

30

2-[5-フルオロ-2-(メトキシメトキシ)フェニル]-2-[6-[4-(1-メチル-4-ピペリジル)フェニル]-4-オキソ-キナゾリン-3-イル]-N-(2-ピリジル)アセトアミド(0.200g、0.329mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、ジオキサン中のHCl(4M、0.102mL、0.408mmol)を添加した。室温で1時間攪拌後、溶媒を減圧下で除去した。残渣にジエチルエーテルを添加し、得られた固体をろ過により単離して表題化合物を得た(130mg、68%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.40 (d, 1H), 8.34-8.39 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.06-8.14 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.75-7.81 (m, 3H), 7.40 (d, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.95-7.06 (m, 3H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.02-3.17 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 2.78 (d, 3H), 1.94-2.15 (m, 4H). MS m/z: 564.3 [M+1]⁺。

【 0 3 7 1】

化合物083及び084を、対応するMOM保護中間体から、化合物082を調製するために使用した手順に従って調製した。

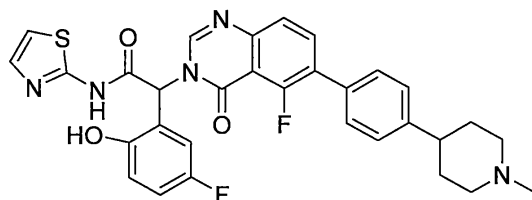
40

2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(5-フルオロ-6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(083)

【 0 3 7 2】

50

【化 6 2】



【 0 3 7 3】

10

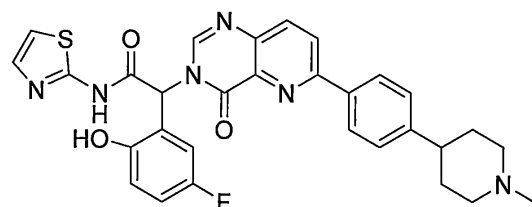
^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.24 (s, 1H) 9.37 (br s, 1H) 7.97 (m, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.60 (d, 3H) 7.52 (d, 1H) 7.39 (d, 2H) 7.32 (d, 1H) 7.21 (m, 1H) 6.96 (dd, 1H) 6.93 (dd, 1H) 6.86 (s, 1H) 3.55 (d, 2H) 3.12 (m, 2H) 2.87 (m, 1H) 2.83 (d, 3H) 2.07 (m, 2H) 1.86 (m, 2H); MS (m/z): 588.28.

2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソピリド[3,2-d]ピリミジン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(084)

【 0 3 7 4】

【化 6 3】

20



【 0 3 7 5】

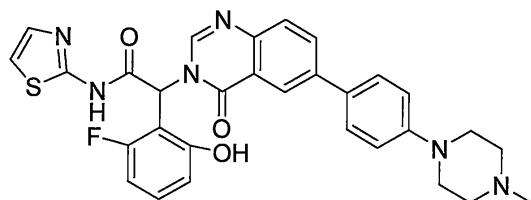
^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.23 (s, 1H) 9.32 (br s, 1H) 8.46 (d, 1H) 8.22 (d, 3H) 7.99 (s, 1H) 7.53 (d, 1H) 7.45 (d, 2H) 7.33 (d, 1H) 7.22 (m, 1H) 6.96 (m, 3H) 3.55 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.91 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.09 (d, 2H) 1.88 (m, 2H); MS (m/z): 571.31.

30

2-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(085)

【 0 3 7 6】

【化 6 4】



40

【 0 3 7 7】

トリフルオロアセト酢酸2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(191mg、0.273mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液に、 BBr_3 の溶液(DCM中に1M、1.37mL、1.37mmol)を -78°C で添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。それを -78°C に再度冷却し、更なる BBr_3 の溶液(DCM中に1M、2.73mL、2.73mmol)を添加し、混

50

化合物を一晩室温で撹拌した。ジクロロメタン(100mL)及び飽和塩水(100mL)を添加し、 NaHCO_3 を添加してpHを7に調整した。混合物をジクロロメタン(3x50mL)で抽出し、有機相を合わせて飽和塩水で洗浄した。溶媒を除去し、残渣を1~60%のACN/ H_2O (0.038% TFA調整剤)で溶出を行う逆相HPLCにより精製して表題化合物を得た(47mg)。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.82 (s, 1H) 9.80 (br s, 1H) 8.36 (d, 1H) 8.18 (dd, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.77 (d, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.48 (d, 1H) 7.39 (m, 1H) 7.26 (d, 1H) 7.16 (d, 2H) 7.06 (s, 1H) 6.80 (d, 1H) 6.79 (m, 1H) 3.98 (d, 2H) 3.54 (m, 2H) 3.19 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.88 (s, 3H); MS (m/z): 571.28.

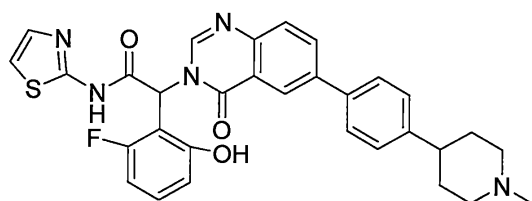
【0378】

以下の化合物を、化合物085と同様に調製した。

2-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(6-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル)-N-(チアゾール-2-イル)アセトアミド(086)

【0379】

【化65】



【0380】

^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.84 (s, 1H) 9.52 (br s, 1H) 8.42 (d, 1H) 8.20 (dd, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.80 (m, 3H) 7.57 (m, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.40 (d, 2H) 7.38 (m, 1H) 7.26 (d, 1H) 7.06 (s, 1H) 6.81 (d, 1H) 6.79 (m, 1H) 3.54 (d, 2H) 3.11 (m, 2H) 2.88 (m, 1H) 2.84 (d, 3H) 2.07 (m, 2H) 1.89 (m, 2H); MS (m/z): 570.25.

【0381】

(実施例2)

HTRFベースのEGFR生化学的アッセイ

EGFRの生化学的活性測定を、均一系時間分解蛍光(HTRF)アッセイ(Cisbio社)を使用して実施した。最初に、阻害剤及びDMSO標準液(DMSO normalization)を、空の黒色低容量384ウェルプレート(Corning社)に、D300デジタルリキッドディスペンサー(HP社)を用いて分注した。全ての反応は室温で実施し、Multidrop Combi試薬ディスペンサー(ThermoFisher社)を用いて、溶液をプレートに添加した。反応混合物(終量10 μL)は、反応緩衝液(50mM HEPES pH7.0、5mM MgCl_2 、1mM MnCl_2 、0.01% BSA、2mM TCEP、0.1mM NaVO_4)中に、1 μM のチロシンキナーゼペプチド-ビオチン基質及び変異体EGFRを含有した。酵素濃度は、異なるキナーゼ活性に合わせて調整した(L858R 0.1nM、L858R/T790M 0.02nM)。化合物を含有する384ウェルプレートに、酵素反応溶液(2x濃度、5 μL)を添加し、30分間インキュベートした。5 μL のATPを添加して終濃度を100 μM とすることにより酵素反応を開始し、20分間反応させた。EDTAを含有する検出緩衝液中のホスホチロシン抗体-ユーロピウム(III)クリプテート(1対180の体積比率)及びストレプトアビジン-XL665(46.7nM)を10 μL 添加することにより反応をクエンチし、次いで室温で1時間インキュベートし、PHERAstarプレートリーダー(励起=337nm、発光=620nm及び665nm)で読み取りを行った。IC₅₀値は、GraphPad Prism 7.0dにおける非線形最小二乗適合を用いて、3連における阻害曲線(1.0 μM から0.130nMまでの11ポイントの曲線又は1.0 μM から0.130pMまでの23ポイントの曲線)により決定した。HTRFベースのEGFR生化学的アッセイの結果を、以下のTable 12(表13)に要約する。

【0382】

【表 1 3 A】

Table 12: HTRF 活性

化合物 No.	IC ₅₀ (L858R/T790M) (nM)	IC ₅₀ (L858R) (nM)
001	62	1260
002	35	275
003	16	245
004	29	521
005	91	> 1000
006	36	> 1000
007	48	> 1000
008	64	> 1000
009	10	> 1000
010	54	1840
011	16	195
012	6	11
013	3	14
014	0.2	3
015	1	7
016	1	3
017	3	7
018	2	12
019	5	35
020	6	26
021	16	103
022	0.6	2
023	3	7
024	1	7
025	3	5
026	10	67
027	18	209
028	7	21
029	18	91
030	1	7
031	0.2	2

【 0 3 8 3】

10

20

30

40

50

【表 1 3 B】

032	0.4	4
033	2	51
034	18	>1000
035	11	101
036	0.3	4
037	1	8
038	2	9
039	9	191
040	1	9
041	31	>1000
042	4	35
043	10	90
044	283	>1000
045	297	>1000
053		1
054	42	91
055	79	264
056	7	32
057	7	50
058	2	8
059	8	48
060	0.6	4
062	220	>1000
063	28	260
064	5	78
065	2	29
066	0.2	2
067	1	13
068	0.7	5
069	0.5	7
070	0.2	1
071	0.7	5
072	1	12
073	0.6	7

10

20

30

40

【 0 3 8 4】

50

【表 1 3 C】

074	0.6	6
075	0.1	1
076	0.7	8
077	17	35
078	1	8
082	0.2	1
083	0.1	0.2
084	0.1	0.4
085	3	6
086	0.4	2

10

【 0 3 8 5】

(実施例3)

Ba/F3細胞増殖モデル

20

EGFR変異体L858R、Del E746_A750、L858R/T790M、Del E746_A750/T790M、L858R/T790M/C797S及びDel/T790M/C797SのBa/F3細胞について、以前に記載されている(Zhou、W.ら、Nature 462、2009、1070～1074頁)。全ての細胞株は、10%のFBS、100ユニット/mLのペニシリン、100ユニット/mLのストレプトマイシンを補ったRPMI 1640(Cellgro;株式会社Mediatech、Herndon、CA)中で維持した。メーカーの使用説明書に従ってQuick Change部位特異的変異誘発キット(Stratagene社;La Jolla, CA)を使用して、EGFRのI941R変異を部位特異的変異誘発により導入した。全てのコンストラクトを、DNAシーケンシングにより確認した。Cre組み換えシステム(Agilent Technologies社、Santa Clara, CA)を使用して、コンストラクトをレトロウイルスベクターJP1540にシャトルさせた。次いで、Ba/F3細胞を、以前に記載されたような(Zhouら、Nature 2009)標準的なプロトコールに従って、レトロウイルスに感染させた。ピューロマイシン(2 μ g/ml)中での選択により、安定なクローンを得た。

30

【 0 3 8 6】

増殖及び増殖阻害は、Cell Titer Gloアッセイ(Promega社、Madison、WI)により評価し、メーカーの使用説明書に従って実施した。Cell Titer Gloアッセイは、存在する代謝的に活性な細胞の量に正比例する存在するATPの定量化に基づく、生存細胞数決定のために使用される発光ベースの方法である。異なるEGFR遺伝子型のBa/F3細胞を、単一薬剤としての化合物に、又は1 μ g/mlのセツキシマブと組み合わせた化合物に72時間曝露し、実験ごとに使用する細胞数を以前に確立された(Zhouら、Nature 2009)ように経験的に決定した。全ての実験点は384ウェルプレート内に3連で配置し、全ての実験を少なくとも3回繰り返した。発光シグナルは分光計を使用して検出し、Windows用のGraphPad Prismバージョン5.0(GraphPadソフトウェア;www.graphpad.com)を使用してデータを図表で表示した。曲線は、シグモイド型用量反応を用いた非線形回帰モデルを使用して適合させた。IC₅₀の測定値を、以下のTable 13(表14)に示す。

40

【 0 3 8 7】

50

【表 1 4 A】

Table 13: EGFR L858R/T790M 変異 Ba/F3 細胞の増殖阻害

化合物 No.	細胞 IC ₅₀ BaF3 L858R/T790M 化合物+セツキシマブ (uM)	細胞 IC ₅₀ EGFR BaF3 L858R/T790M (uM)
001	8.3	>10
002	0.98	>10
003	2.0	>10
004	0.79	>10
005	4.8	>10
006	1.8	>10
007	1.5	>10
008	2.5	>10
009	> 10	>10
010	> 10	>10
011	0.35	>10
012	0.2	2.15
013	0.38	2.00
014	0.005	0.51
015	0.02	2.32
016	0.02	1.19
017	0.062	1.27
018	0.072	1.52
019	0.044	1.85
020	0.78	1.42
021	0.97	2.90
022	0.02	1.26
023	0.11	2.41
024	0.09	1.77
025	0.02	0.90
026	0.56	1.22
027	1.7	3.46
028	0.088	1.58
029	0.56	3.45
030	0.004	0.80
031	0.01	1.35

【 0 3 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 4 B】

032	0.021	1.58
033	0.044	1.55
034	1.8	>10
035	0.35	>10
036	0.023	0.92
037	0.022	2.65
038	0.057	1.86
039	0.076	1.78
040	0.76	4.07
041	>10	>10
042	0.25	1.46
043	0.38	2.16
044	0.79	2.46
045	4.1	4.10
053	0.002	0.35
054	0.41	2.48
055	1.5	3.94
056	0.41	3.97
057	0.7	4.73
058	0.012	0.93
059	0.084	1.37
060	0.009	0.71
061	0.028	4.52
062	> 10	>10
063	4.1	>10
064	0.49	6.15
065	0.38	7.81
066	0.02	1.88
067	0.041	3.96
068	0.018	1.56
069	0.028	2.81
070	0.005	0.55
071	0.020	2.37
072	0.055	1.60

10

20

30

40

【 0 3 8 9 】

50

【表 1 4 C】

073	0.015	1.94
074	0.022	2.35
075	0.007	1.03
076	0.044	3.36
077	2.1	6.46
078	0.62	4.20
082	0.002	0.23
083	0.009	0.04
084	0.048	0.86
085	0.066	5.77
086	0.033	3.16

10

【0 3 9 0】

20

本開示の主題は、本明細書に記載の特定の実施形態及び実施例により範囲が限定されるものではない。実際に、記載されるものに加え、本開示の種々の変更形態が上述の記載及び添付の図から当業者には明らかになるであろう。そのような変更形態は添付の特許請求の範囲に含まれるものとする。

【0 3 9 1】

本明細書で引用された全ての参照(例えば、公表文献又は特許又は特許出願)は、個々の参照(例えば、公表文献又は特許又は特許出願)が参照によりその全体が全ての目的のために組み込まれていると具体的且つ個別に示される場合と同程度に、参照によりそれらの全体が全ての目的のために本明細書に組み込まれている。他の実施形態は以下の特許請求の範囲内にある。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 417/14 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 471/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 K 39/395 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 471/04 1 1 6
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 K 31/506
A 6 1 P 43/00 1 2 1
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/027,734

(32)優先日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ーンビュー・アベニュー・26

(72)発明者 デイヴィッド・エー・スコット

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02461・ニュートン・ウォルナット・ヒル・ロード・109

(72)発明者 トーマス・ゲロ

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・01775・ストー・ウェスト・アクトン・ロード・265

(72)発明者 マイケル・エク

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02467・ブルックライン・ウォルコット・ロード・エクステンション・8

(72)発明者 デイヴィッド・ヘップナー

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02446・ブルックライン・マリオン・ストリート・6・14

(72)発明者 タイラー・ベイエット

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02446・ブルックライン・センター・ストリート・70・アパートメント・6ディー

(72)発明者 チリッチ・ト

アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02155・メドフォード・リバーズ・エッジ・ドライブ・100ーアパートメント・227

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 特表2018-522879(JP, A)

国際公開第2018/220149(WO, A1)

国際公開第2018/115218(WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)