

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7219218号

(P7219218)

(45)発行日 令和5年2月7日(2023.2.7)

(24)登録日 令和5年1月30日(2023.1.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/94 (2006.01)

C 0 7 D 239/94

A 6 1 K 45/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/06

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 K 31/337(2006.01)

A 6 1 K 31/337

請求項の数 30 (全225頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-534303(P2019-534303)

(86)(22)出願日 平成29年12月21日(2017.12.21)

(65)公表番号 特表2020-504742(P2020-504742
A)

(43)公表日 令和2年2月13日(2020.2.13)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/084265

(87)国際公開番号 WO2018/115380

(87)国際公開日 平成30年6月28日(2018.6.28)

審査請求日 令和2年12月21日(2020.12.21)

(31)優先権主張番号 16206422.4

(32)優先日 平成28年12月22日(2016.12.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 503385923

ベーリンガー インゲルハイム インター

ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ

シュレンクテル ハフツング

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル

ハイム アム ライン ピンガー シュトラ

ーセ 1 7 3

(74)代理人 100094569

弁理士 田中 伸一郎

(74)代理人 100103610

弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100109070

弁理士 須田 洋之

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

最終頁に続く

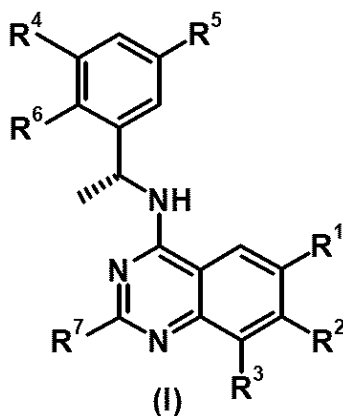
(54)【発明の名称】 新規のベンジルアミノ置換キナゾリンおよびSOS1阻害剤としての誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(式中、

R¹は、-O-R^Aであり、R^Aは、C₃₋₁₀シクロアルキルおよび3~10員ヘテロシクリルからなる群から選択され、C₃₋₁₀シクロアルキルおよび3~10員ヘテロシクリルは、両方ともに、1つまた

は複数の同一のまたは異なる R^{a1} および / または R^{b1} で置換されていてもよく、

各 R^{a1} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} および / または R^{c1} で置換されていてもよく、

各 R^{b1} は、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c1}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

10

各 R^{c1} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

または

R^1 は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および / または R^{b2} で置換されていてもよく、

20

各 R^{a2} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} で置換されていてもよく、

各 R^{b2} は、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、ならびに 2 価の置換基 = O および = NH からなる群から独立して選択され、= O および = NH は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

30

各 R^{c2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} は、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e2}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

40

各 R^{e2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} は、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{g2}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる

50

群から独立して選択され、=Oは、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{g2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、

または

R^1 は、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルは、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} は、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-C(O)NHOR^{c3}$ 、および $-C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})OR^{c3}$ からなる群から選択され、

各 R^{c3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d3} および / または R^{e3} で置換されていてもよく、

各 R^{d3} は、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-S(O)_2R^{e3}$ 、 $-S(O)_2NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-NHC(O)R^{e3}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{e3}$ 、および2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{e3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

R^2 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-6} シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、3 ~ 6 員ヒドロキシ-ヘテロシクリル、ハロゲン、および $-SO_2-C_{1-4}$ アルキルからなる群から選択され、

R^5 は、水素および $-NH_2$ からなる群から選択され、

R^6 は、水素、 C_{1-4} アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^7 は、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される)

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、 C_{3-10} シクロアルキルおよび3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{3-10} シクロアルキルおよび3 ~ 10 員ヘテロシクリルが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a1} および / または R^{b1} で置換されていてもよく、

各 R^{a1} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} および / または R^{c1} で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-S(O)_2R^{c1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{c1}$ 、 $-NHC(O)R^{c1}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{c1}$ 、および2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シク

ロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a1} および/または R^{b1} で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルであり、

各 R^{a1} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} および/または R^{c1} で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、および2価の置換基=Oからなる群から独立して選択され、=Oは、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} で置換されていてもよい3～7員ヘテロシクリルであり、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、および2価の置換基=Oからなる群から独立して選択され、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項1から3までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルからなる群から選択され、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、および2価の置換基=Oからなる群から独立して選択され、=Oは、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、請求項1から4までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

R^1 が、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)$

10

20

30

40

50

OR^{c2} 、ならびに 2 価の置換基 $=O$ および $=NH$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ および $=NH$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NH$ 10
 $C(O)R^{e2}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{e2}$ 、および 2 価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NH$ 20
 $C(O)R^{g2}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{g2}$ 、および 2 価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{g2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} およ 30
び / または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 7 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 7 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} 40
で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、ならびに 2 価の置換基 $=O$ および $=NH$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ 40
および $=NH$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 7 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 7 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} 50
で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、ならびに $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 7 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} 50

アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および/または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、ならびに $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{g2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項6に記載の化合物またはその塩。

【請求項8】

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、ならびに2価の置換基 $=O$ および $=NH$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ および $=NH$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および/または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、ならびに $-CN$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキルならびに C_{6-10} アリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルならびに C_{6-10} アリールが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および/または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ であり、

各 R^{g2} が、 C_{1-6} アルキルである、請求項6または7に記載の化合物またはその塩。

【請求項9】

R^1 が、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルが、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} が、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-C(O)NHOR^{c3}$ 、および $-C(O)N(C_{1-4}アルキル)OR^{c3}$ からなる群から選択され、

各 R^{c3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d3} および/または R^{e3} で置換されていてもよく、

各 R^{d3} が、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-S(O)_2R^{e3}$ 、 $-S(O)_2NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-NHC(O)R^{e3}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{e3}$ 、および2価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{e3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項1に記載の化合物またはその塩。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

R¹が、C₂₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルからなる群から選択され、C₂₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルが、両方ともにR^{b3}で置換されており、

R^{b3}が、-C(O)R^{c3}、-C(O)OR^{c3}、-C(O)NR^{c3}R^{c3}、-C(O)NHOR^{c3}、および-C(O)N(C₁₋₄アルキル)OR^{c3}からなる群から選択され、

各R^{c3}が、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なるR^{d3}および/またはR^{e3}で置換されていてもよく、

各R^{d3}が、-OR^{e3}、-NR^{e3}R^{e3}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{e3}、-C(O)OR^{e3}、-C(O)NR^{e3}R^{e3}、-S(O)₂R^{e3}、-S(O)₂NR^{e3}R^{e3}、-NHC(O)R^{e3}、および-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{e3}からなる群から独立して選択され、

各R^{e3}が、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、請求項9に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R¹が、C₂₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルからなる群から選択され、C₂₋₄アルキルおよびC₂₋₄アルケニルが、両方ともにR^{b3}で置換されており、

R^{b3}が、-C(O)OR^{c3}、-C(O)NR^{c3}R^{c3}、および-C(O)NHOR^{c3}からなる群から選択され、

各R^{c3}が、水素、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₇シクロアルキルからなる群から独立して選択され、C₁₋₆アルキルおよびC₃₋₇シクロアルキルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なるハロゲンで置換されていてもよい、請求項9または10に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

R²が、水素、C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、請求項1から11までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

R³が、水素、C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、請求項1から12までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 14】

R⁴が、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄ハロアルキル、ヒドロキシ-C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、および-SO₂-C₁₋₄アルキルからなる群から選択される、請求項1から13までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

R⁶が、水素、メチル、およびフッ素からなる群から選択される、請求項1から14までのいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 16】

請求項1から15までのいずれか1項に記載の化合物であるSOS1阻害剤化合物を含む、がんの治療および/または予防で使用するための医薬組成物であって、前記SOS1阻害剤化合物が、少なくとも1種の他の薬理活性物質と組み合わせて投与され、前記他の薬理活性物質のそれぞれが、

MEKおよび/またはその突然変異体の阻害剤；

EGFRおよび/またはその突然変異体の阻害剤；

KRAS G12Cの阻害剤；

免疫療法剤；

タキサン；

10

20

30

40

50

代謝拮抗剤；

F G F R 1 および / もしくは F G F R 2 および / もしくは F G F R 3 ならびに / またはその突然変異体の阻害剤；

分裂期キナーゼ阻害剤；

抗血管新生薬；

トポイソメラーゼ阻害剤；

白金含有化合物；

A L K および / またはその突然変異体の阻害剤；

c - M E T および / またはその突然変異体の阻害剤；

B C R - A B L および / またはその突然変異体の阻害剤；

E r b B 2 (H e r 2) および / またはその突然変異体の阻害剤；

A X L および / またはその突然変異体の阻害剤；

N T R K 1 および / またはその突然変異体の阻害剤；

R O S 1 および / またはその突然変異体の阻害剤；

R E T および / またはその突然変異体の阻害剤；

A - R a f および / もしくは B - R a f および / もしくは C - R a f ならびに / またはその突然変異体の阻害剤；

E R K および / またはその突然変異体の阻害剤；

M D M 2 阻害剤；

m T O R の阻害剤；

B E T の阻害剤；

I G F 1 / 2 および / または I G F 1 - R の阻害剤； ならびに

C D K 9 の阻害剤

からなる群から選択される、医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記 S O S 1 阻害剤化合物が、少なくとも 1 種の他の薬理活性物質と同時に、並行して、逐次的に、連続的に、交互に、または個別に投与される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記他の薬理活性物質が、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、およびレファメチニブからなる群から選択される、M E K および / またはその突然変異体の阻害剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記他の薬理活性物質が、イピリムマブ、ニボルマブ、ベムプロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、P D R - 0 0 1、およびビジリズマブからなる群から選択される、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

前記他の薬理活性物質が、アフアチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、オルムチニブ、および E G F - 8 1 6からなる群から選択される、E G F R および / またはその突然変異体の阻害剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

前記他の薬理活性物質が、K R A S G 1 2 C の阻害剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記他の薬理活性物質が、パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、およびドセタキセルからなる群から選択されるタキサンである、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

10

20

30

40

50

前記他の薬理活性物質が、5 - フルオロウラシル、カペシタビン、フロクスウリジン、シタラビン、トリフルリジンおよびチピラシルの組合せ (= T A S 1 0 2)、ならびにゲムシタビンからなる群から選択される、代謝拮抗剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記他の薬理活性物質が、ニンテダニブである、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

前記他の薬理活性物質が、パルボシクリブ、リボシクリブ、およびアベマシクリブからなる群から選択される、C D K 4 / 6 阻害剤である、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 6】

請求項 1 から 1 5 までのいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 2 7】

S O S 1 ならびに R A S ファミリータンパク質および / または R A C 1 の相互作用の阻害が、治療的に有益である、疾患および / または状態の治療および / または予防で使用するための、請求項 2 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

がんの治療および / または予防で使用するための、請求項 2 6 または 2 7 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 9】

疾患またはがんが、膵がん、肺がん、結腸直腸がん、胆管癌、多発性骨髄腫、黒色腫、子宮体がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、尿路上皮がん、胃がん、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食道がん、慢性リンパ性白血病、肝細胞がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膠芽腫、腎がん、および肉腫からなる群から選択される、請求項 2 6 から 2 8 までのいずれか 1 項、または請求項 1 6 から 2 5 までのいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

ラス病の治療で使用するための、請求項 1 から 1 5 までのいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその医薬的に許容される塩を含む医薬組成物。

30

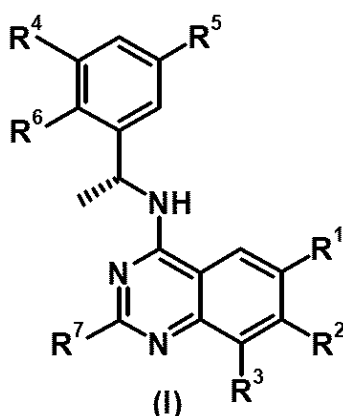
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規のベンジルアミノ置換キナゾリンおよび式 (I) の誘導体

【化 1】



40

(式中、基 R¹ ~ R⁷ は、特許請求の範囲および明細書に記載の意味を有する)、S O S 1 の阻害剤としてのそれらの使用、この種類の化合物を含む医薬組成物、ならびに医薬品

50

／医療用途としての、特に腫瘍学的疾患の治療および／または予防のための薬剤としてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

K R A S (V - K i - r a s 2 カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ)、N R A S (神経芽細胞腫 R A S ウイルス癌遺伝子ホモログ) および H R A S (ハーベイマウス肉腫ウイルス癌遺伝子) を含む R A S ファミリータンパク質、ならびにそれらの任意の突然変異体は、G T P 結合または G D P 結合状態のいずれかで細胞中に存在する低分子量 G T P アーゼである (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8、Nimnual et al., Sci. STKE., 2002, 2002(145):pe36)。R A S ファミリータンパク質は、内因性の G T P アーゼ活性が低く、ヌクレオチド交換速度が遅い (Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35)。N F 1 などの G T P アーゼ活性化タンパク質 (G A P) の結合により、R A S ファミリータンパク質の G T P アーゼ活性が高まる。S O S 1 (S o n o f S e v e n l e s s 1) などのグアニンヌクレオチド交換因子 (G E F) の結合により、R A S ファミリータンパク質からの G D P の放出を促進し、G T P 結合を可能にする (Chardin et al., Science, 1993, 260(5112):1338-43)。G T P 結合状態の場合、R A S ファミリータンパク質は活性であり、C - R A F およびホスホイノシチド 3 - キナーゼ (P I 3 K) を含むエフェクタータンパク質を係合して、R A F / 分裂促進因子または細胞外シグナル制御キナーゼ (M E K / E R K) 経路、P I 3 K / A K T / 哺乳動物ラパマイシン標的タンパク質 (m T O R) 経路、および R a l G D S (R a l g u a n i n e n u c l e o t i d e d i s s o c i a t i o n s t i m u l a t o r : R a l グアニンヌクレオチド解離刺激因子) 経路を促進する (McCormick et al., J. Mol. Med. (Berl.), 2016, 94(3):253-8、Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6)。これらの経路は、増殖、生存、代謝、運動性、血管新生、免疫、および成長などの多様な細胞プロセスに影響を及ぼす (Young et al., Adv. Cancer Res., 2009, 102:1-17、Rodriguez-Viciana et al., Cancer Cell. 2005, 7(3):205-6)。

【0003】

R A S ファミリータンパク質におけるがん関連突然変異は、G T P 結合性 / 活性 R A S ファミリータンパク質の集団が増加するのを引き起こす、それらの内因性で G A P 誘導性の G T P アーゼ活性を抑制する (McCormick et al., Expert Opin. Ther. Targets., 2015, 19(4):451-4、Hunter et al., Mol. Cancer Res., 2015, 13(9):1325-35)。これは、順次、R A S ファミリータンパク質の下流のエフェクター経路 (例えば、M E K / E R K、P I 3 K / A K T / m T O R、R a l G D S 経路) の持続的な活性化を引き起こす。K R A S 突然変異 (例えば、アミノ酸 G 1 2、G 1 3、Q 6 1、A 1 4 6) は、肺がん、結腸直腸がん、および膵がんを含む様々なヒトのがんで見出される (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51)。H R A S (例えば、アミノ酸 G 1 2、G 1 3、Q 6 1) および N R A S (例えば、アミノ酸 G 1 2、G 1 3、Q 6 1、A 1 4 6) における突然変異もまた、様々なヒトのがんのタイプで見出されるが、典型的には K R A S 突然変異と比較して頻度は低い (Cox et al., Nat. Rev. Drug Discov., 2014, 13(11):828-51)。R A S ファミリータンパク質における変異 (例えば、突然変異、過剰発現、遺伝子増幅) もまた、E G F R 抗体であるセツキシマブおよびパニツムマブ (Leto et al., J. Mol. Med. (Berl). 2014 Jul;92(7):709-22)、ならびに E G F R チロシンキナーゼ阻害剤であるオシメルチニブ / A Z D 9 2 9 1 (Ortiz-Cuaran et al., Clin. Cancer Res., 2016, 22(19):4837-47、Eberlein et al., Cancer Res., 2015, 75(12):2489-500) などのがん薬物に対する抵抗機構として記載されている。

【0004】

S o n o f S e v e n l e s s 1 (S O S 1) は、当初同定されたショウジョウバエ属 (D r o s o p h i l a) のタンパク質 S o n o f S e v e n l e s s のヒトホモログである (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56、Chardin et

al., *Cytogenet. Cell. Genet.*, 1994, 66(1):68-9)。SOS1タンパク質は、1333個のアミノ酸(150kDa)からなる。SOS1は、2つのタンデムN末端ヒストンドメイン(HD)と、続くDbl相同性ドメイン(DH)、プレクストリン相同性ドメイン(PH)、ヘリカルリンカー(HL)、RAS交換モチーフ(REM)、CDC25相同性ドメイン、およびC末端プロリンリッチドメインとを有する、マルチドメインタンパク質である。SOS1は、RASファミリータンパク質に対して2つの結合部位、GDP結合RASファミリータンパク質に結合してグアニンヌクレオチド交換を促進する触媒部位、および、SOS1の触媒GEF機能においてさらなる増加を引き起こすGTP結合RASファミリータンパク質に結合するアロステリック部位を有する(Freedman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2006, 103(45):16692-7、Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56)。掲載されたデータは、突然変異のKRAS活性化およびがんの発癌シグナル伝達においてSOS1の決定的関与を示す(Jeng et al., *Nat. Commun.*, 2012, 3:1168)。SOS1レベルが枯渇することで、KRAS突然変異を担持する腫瘍細胞の増殖速度および生存率が低下したのに対して、KRAS野生型細胞株では何らの影響も観察されなかった。SOS1の損失の影響は、SOS1が突然変異した触媒部位を導入することにより救出することはできず、KRAS突然変異がん細胞におけるSOS1 GEF活性の重要な役割を示した。

【0005】

SOS1は、RASファミリータンパク質の突然変異以外で、機構を介するがんにおけるRASファミリータンパク質シグナル伝達の活性化に決定的に関与する。SOS1は、アダプタータンパク質Grb2と相互作用し、得られるSOS1/Grb2複合体は、活性化/リン酸化受容体チロシンキナーゼ(例えば、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、PDGFR-A/B、FGFR1/2/3、IGF1R、INSR、ALK、ROS、TrkA、TrkB、TrkC、RET、c-MET、VEGFR1/2/3、AXL)と結合する(Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56)。SOS1はまた、T細胞受容体(TCR)、B細胞受容体(BCR)、および単球コロニー刺激因子受容体などの他のリン酸化細胞表面受容体に動員する(Salojin et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275(8):5966-75)。RASファミリータンパク質の近位での、SOS1の原形質膜への局在化は、SOS1がRASファミリータンパク質活性を促進することを可能にする。RASファミリータンパク質のSOS1活性化はまた、SOS1/Grb2と、慢性骨髄性白血病で通常見出されるBCR-ABL癌タンパク質との相互作用により媒介できる(Kardinal et al., 2001, *Blood*, 98:1773-81、Sini et al., *Nat. Cell Biol.*, 2004, 6(3):268-74)。

【0006】

さらに、SOS1での変異は、がんに関係している。SOS1突然変異は、胎児性横紋筋肉腫、セルトリ細胞精巣腫瘍、皮膚の顆粒細胞腫瘍(Denayer et al., *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49(3):242-52)、および肺腺癌(Cancer Genome Atlas Research Network., *Nature*. 2014, 511(7511):543-50)で見出される。一方、SOS1の過剰発現は、膀胱がん(Watanabe et al., *IUBMB Life.*, 2000, 49(4):317-20)および前立腺がん(Timofeeva et al., *Int. J. Oncol.*, 2009, ;35(4):751-60)で記載されている。がんに加えて、遺伝性SOS1突然変異は、例えばヌーナン症(NS)、心臓・顔・皮膚症候群(CFC)、および遺伝性歯肉線維腫症1型などのラス病の病因に関与する(Pierre et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2011, 82(9):1049-56)。

【0007】

SOS1はまた、GTPアーゼRAC1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1: Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1)の活性化に対するGEFである(Innocenti et al., *J. Cell Biol.*, 2002, 156(1):125-36)。RASファミリータンパク質のようなRAC1は、様々なヒトのがんおよび他の疾患の病因に関係する(Bid et al., *Mol. Cancer Ther.* 2013, 12(10):1925-34)。

【0008】

10

20

30

40

50

Son of Sevenless 2 (SOS2) は、哺乳動物細胞における SOS1 のホモログであるが、RASファミリータンパク質の活性化に対するGEFとしても作用する (Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82(9):1049-56、Buday et al., Biochim. Biophys. Acta., 2008, 1786(2):178-87) ノックアウトマウスモデルからの掲載されたデータは、成人マウスにおいて、生体恒常性での SOS1 および SOS2 の余剰的な役割を示唆する。マウスでの SOS1 の生殖系ノックアウトが、胎生中期の妊娠の間での致死という結果となる一方 (Qian et al., EMBO J., 2000, 19(4):642-54)、全身条件的な SOS1 ノックアウト成人マウスは、生存できる (Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78)。SOS2 遺伝子ターゲティングは、マウスでのいかなる明白な表現型にもならなかった (Esteban et al., Mol. Cell. Biol., 2000, 20(17):6410-3)。これに対して、SOS1 および SOS2 のダブルノックアウトは、成人マウスにおいて急速な致死を引き起こす (Baltanas et al., Mol. Cell. Biol., 2013, 33(22):4562-78)。これらの掲載されたデータは、個々の SOS アイソフォームの選択的なターゲティング (例えば、選択的 SOS1 ターゲティング) が、SOS1 / RASファミリータンパク質駆動性のがん (または他の SOS1 / RASファミリータンパク質の病態) ならびに正常細胞および組織の間の治療指数を達成することを適切に許容できることを示唆する。

【0009】

SOS1 の触媒部位と RASファミリータンパク質との結合を選択的薬理的に阻害することで、RASファミリータンパク質のGTP結合の形態に対する SOS1 媒介活性化を予防することが期待される。このような SOS1 阻害剤化合物は、RASファミリータンパク質 (例えば、ERKリン酸化) の下流の細胞でのシグナル伝達を結果的に阻害することが期待される。RASファミリータンパク質 (例えば、KRAS突然変異がん細胞株) に対する依存性に関連するがん細胞において、SOS1 阻害剤化合物は、抗がん有効性 (例えば、増殖、生存、転移などの阻害) を送達することが期待される。SOS1 : RASファミリータンパク質結合 (ナノモルレベルの IC₅₀ 値) および細胞における ERKリン酸化 (ナノモルレベルの IC₅₀ 値) の阻害に対する高い有効性は、SOS1 阻害剤化合物に対する望ましい特質である。さらに、SOS1 阻害剤化合物の望ましい特質は、SOS2 を越える SOS1 の選択的阻害であろう。この結論は、上述した通り、SOS1 ノックアウトマウスの生存できる表現型および SOS1 / SOS2 ダブルノックアウトマウスの致死性に基いている。

【0010】

これらの特質は、先に記載した SOS1 阻害剤化合物において達成されない。この十年間、RASファミリータンパク質 - SOS1 タンパク質相互作用は、認識を向上させてきた。今日まで、結合剤を同定し最適化するいくつかの取り組みは、RASのエフェクター結合部位または SOS1 の触媒結合部位のいずれかを標的にするが (選択的なレビューとして Lu et al., ChemMedChem. 2016, 11(8):814-21 を参照のこと)、限定的な成功にとどまっている。

最近、活性化する小分子が同定されたが、これは、RAS結合部位に近接する SOS1 の親油性ポケットに結合する (Burns et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2014, 111(9):3401-6)。しかし、これらの分子の結合は、ヌクレオチド交換が増加し、それにより非活性化の代わりに RAS の活性化を引き起こすように思われる。

RASファミリータンパク質と SOS1 とのタンパク質 - タンパク質相互作用を安定化し、GTPで RASファミリータンパク質を再載することを防ぐ取り組みにおいて、その後、いくつかの異なる断片が同定された (Winter et al., J. Med. Chem. 2015, 58(5):2265-74)。しかし、SOS1 に対する断片の可逆的な結合は、ヌクレオチド交換の測定可能な効果に変わらず、弱い効果のみが RAS と共有結合した断片で観察された。

【0011】

最近はまだ、SOS1 の小分子阻害剤 (Evelyn et al., Chem. Biol. 2014, 21(12):1618-28、Evelyn et al., J. Biol. Chem. 2015, 290(20):12879-98、Zheng et al.,

10

20

30

40

50

WO 2016/077793)、すなわち、S O S 1 と結合しタンパク質 - タンパク質相互作用を R A S ファミリータンパク質で阻害する化合物を同定するために合理的な設計およびスクリーニングプラットフォームを組み合わせる研究が実施されている。S O S 1 でのわずかな阻害効果を有する化合物を同定されているが、グアニンヌクレオチド交換および細胞シグナル伝達の変調(例えば、E R K リン酸化)の効果は弱い。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

本明細書で、新規のS O S 1 阻害剤化合物を説明するが、これは、S O S 1 触媒部位と結合し(結晶解析法によって確認される)、同時にR A S ファミリータンパク質との相互作用およびR A S ファミリータンパク質の活性化を防ぐ。これにより、S O S 1 のR A S ファミリータンパク質、特にK R A S (1桁低いナノモルのI C₅₀活性)との相互作用での言明した阻害効果、および、結果的に、K R A S 突然変異がん細胞株におけるE R K リン酸化の著しい低下という結果となる。

【0013】

本明細書に記載する選択的S O S 1 阻害剤化合物は、R A S ファミリータンパク質シグナル伝達に対する依存性に関連するがん患者に、薬学的な利益を送達することが期待される。S O S 1 阻害剤化合物により標的にされることを期待されるこのようながんは、K R A S、N R A S、H R A S、受容体チロシンキナーゼ(例えば、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、P D G F R - A / B、F G F R 1 / 2 / 3、I G F 1 R、I N S R、A L K、R O S、T r k A、T r k B、T r k C、R E T、c - M E T、V E G F R 1 / 2 / 3、A X L)、G A P (例えば、N F 1)、およびS O S 1などの、R A S ファミリータンパク質での構成成分(タンパク質、遺伝子)の変異(突然変異、遺伝子増幅、過剰発現)を呈するものを含む。加えて、R A C 1 活性化におけるS O S 1 の役割があり、R A C 1 に対する依存性を示すがんは、S O S 1 阻害剤化合物により標的にされることを期待される。さらに、神経線維腫症、ヌーナン症(N S)、心臓・顔・皮膚症候群(C F C)、および遺伝性歯肉線維腫症1型などのR A S ファミリータンパク質経路調節不全に関連する他の疾患において、S O S 1 阻害剤化合物はまた、薬学的な利益を送達することが期待される。

阻害効果および有効性に加えて、本明細書で開示する化合物は、ヒトキノームのキナーゼを越える、良好な溶解性、きめ細かなD M P K 特性、および良好な選択性を示す。

【課題を解決するための手段】

【0014】

化合物

ここで、驚くべきことに、式(I)(式中、基R¹~R⁷が以下で得られる意味を有する)の化合物が、S O S 1 の触媒部位の相互作用の阻害剤として、細胞増殖の制御に関与するR A S ファミリータンパク質と作用することを見出している。ゆえに、本発明による化合物は、例えば、過剰または異常な細胞増殖により特徴づけられる疾患の治療のために使用することができる。

【0015】

したがって、本発明は、式(I)

10

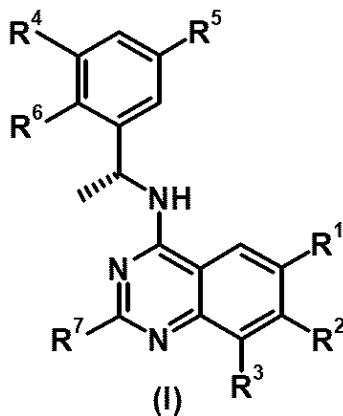
20

30

40

50

【化 2】



10

(式中、

[A 0]

R¹は、- O - R^Aであり、

R^Aは、C₃₋₁₀シクロアルキルおよび3 ~ 10員ヘテロシクリルからなる群から選択され、C₃₋₁₀シクロアルキルおよび3 ~ 10員ヘテロシクリルは、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なるR^{a1}および/またはR^{b1}で置換されていてもよく、

各R^{a1}は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールは、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なるR^{b1}および/またはR^{c1}で置換されていてもよく、

20

各R^{b1}は、- OR^{c1}、- NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、- CN、- C(O)R^{c1}、- C(O)OR^{c1}、- C(O)NR^{c1}R^{c1}、- S(O)₂R^{c1}、- S(O)₂NR^{c1}R^{c1}、- NHC(O)R^{c1}、- N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c1}、および2価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各R^{c1}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、
または

30

【 0 0 1 6 】

R¹は、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールからなる群から選択され、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルケニル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールは、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なるR^{a2}および/またはR^{b2}で置換されていてもよく、

各R^{a2}は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、3 ~ 10員ヘテロシクリル、および5 ~ 10員ヘテロアリールは、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なるR^{b2}および/またはR^{c2}で置換されていてもよく、

40

各R^{b2}は、- OR^{c2}、- NR^{c2}R^{c2}、ハロゲン、- CN、- C(O)R^{c2}、- C(O)OR^{c2}、- C(O)NR^{c2}R^{c2}、- OC(O)R^{c2}、- S(O)₂R^{c2}、- S(O)₂NR^{c2}R^{c2}、- NHC(O)R^{c2}、- N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c2}、- NHC(O)OR^{c2}、および2価の置換基 = O および = NH からなる群から独立して選択され、= O および = NH は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

50

各 R^{c2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてよく、

【0017】

各 R^{d2} は、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{e2}$ 、および 2 価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

10

各 R^{e2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてよく、

各 R^{f2} は、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{g2}$ 、および 2 価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

20

各 R^{g2} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択されるか、
または

【0018】

R^1 は、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルは、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} は、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-C(O)NHOR^{c3}$ 、および $-C(O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})OR^{c3}$ からなる群から選択され、

30

各 R^{c3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールは、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d3} および / または R^{e3} で置換されていてよく、

各 R^{d3} は、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-S(O)_2R^{e3}$ 、 $-S(O)_2NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-NHC(O)R^{e3}$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})C(O)R^{e3}$ 、および 2 価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

40

各 R^{e3} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

[B0]

R^2 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

[C0]

R^3 は、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、およびハロゲンからなる群から選択され、

[D0]

50

R^4 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ- C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクリル、3～6員ヒドロキシ-ヘテロシクリル、ハロゲン、および-SO₂- C_{1-4} アルキルからなる群から選択され、

[E 0]

R^5 は、水素および-NH₂からなる群から選択され、

[F 0]

R^6 は、水素、 C_{1-4} アルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

[G 0]

R^7 は、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} ハロアルキルからなる群から選択される)の化合物またはその塩に関する。

10

【0019】

一態様[A 1]において、本発明は、

R^1 が、-O- R^A であり、

R^A が、 C_{3-10} シクロアルキルおよび3～10員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{3-10} シクロアルキルおよび3～10員ヘテロシクリルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a1} および/または R^{b1} で置換されていてもよく、

各 R^{a1} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} および/または R^{c1} で置換されていてもよく、

20

各 R^{b1} が、-OR^{c1}、-NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、-CN、-C(O)R^{c1}、-C(O)OR^{c1}、-C(O)NR^{c1}R^{c1}、-S(O)₂R^{c1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{c1}、-NHC(O)R^{c1}、-N(C₁₋₄アルキル)C(O)R^{c1}、および2価の置換基=Oからなる群から独立して選択され、=Oは、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

30

【0020】

別の態様[A 2]において、本発明は、

R^1 が、-O- R^A であり、

R^A が、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a1} および/または R^{b1} で置換されていてもよい3～10員ヘテロシクリルであり、

各 R^{a1} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} および/または R^{c1} で置換されていてもよく、

40

各 R^{b1} が、-OR^{c1}、-NR^{c1}R^{c1}、ハロゲン、-C(O)R^{c1}、-C(O)OR^{c1}、-C(O)NR^{c1}R^{c1}、および2価の置換基=Oからなる群から独立して選択され、=Oは、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【0021】

別の態様[A 3]において、本発明は、

R^1 が、-O- R^A であり、

R^A が、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} で置換されていてもよい3～7員

50

ヘテロシクリルであり、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0022】

別の態様 [A4] において、本発明は、

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルからなる群から選択され、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b1} で置換されていてもよく、

各 R^{b1} が、 $-OR^{c1}$ 、 $-NR^{c1}R^{c1}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c1}$ 、 $-C(O)OR^{c1}$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c1} が、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0023】

別の態様 [A5] において、本発明は、

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルからなる群から選択され、テトラヒドロフリルおよびピロリジニルが、両方ともに、 R^{b1} で置換されていてもよく、

R^{b1} が、 $-C(O)R^{c1}$ および $-C(O)OR^{c1}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{c1} が、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0024】

別の態様 [A6] において、本発明は、

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

R^A が、 R^{b1} で (好ましくは窒素に) 置換されていてもよいピロリジニルであり、

R^{b1} が、 $-C(O)R^{c1}$ および $-C(O)OR^{c1}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{c1} が、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [A7] において、本発明は、

R^1 が、 $-O-R^A$ であり、

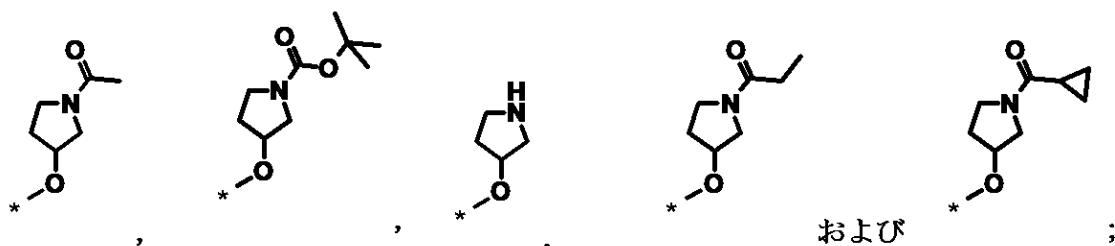
R^A が、テトラヒドロフリルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0025】

別の態様 [A8] において、本発明は、

R^1 が、

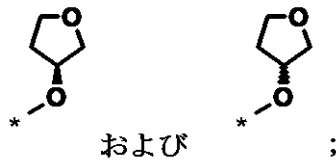
【化3】



からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0026】

別の態様 [A 9] において、本発明は、
 R^1 が、
 【化 4】



10

からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 2 7 】

別の態様 [A 1 0] において、本発明は、

R^1 が、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および / または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} で置換されていてもよく、

20

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、および 2 価の置換基 = O および = NH からなる群から独立して選択され、= O および = NH は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてもよく、

30

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、 $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-S(O)_2R^{e2}$ 、 $-S(O)_2NR^{e2}R^{e2}$ 、 $-NHC(O)R^{e2}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{e2}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、および 5 ~ 10 員ヘテロアリールが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてもよく、

40

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、 $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-S(O)_2R^{g2}$ 、 $-S(O)_2NR^{g2}R^{g2}$ 、 $-NHC(O)R^{g2}$ 、 $-N(C_{1-4}アルキル)C(O)R^{g2}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、= O は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{g2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シク

50

ロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【0028】

別の態様[A11]において、本発明は、

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^c で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-S(O)_2R^{c2}$ 、 $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、ならびに2価の置換基 $=O$ および $=NH$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ および $=NH$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および/または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e2}$ 、 $-C(O)OR^{e2}$ 、ならびに $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および/または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ 、 $-NR^{g2}R^{g2}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{g2}$ 、 $-C(O)OR^{g2}$ 、ならびに $-C(O)NR^{g2}R^{g2}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{g2} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【0029】

別の態様[A12]において、本発明は、

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から選択され、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および/または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および/または R^{c2} で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-NR^{c2}R^{c2}$ 、ハロゲン、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)R^{c2}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{c2}$ 、 $-NHC(O)OR^{c2}$ 、ならびに2価の置換基 $=O$ および $=NH$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ および $=NH$ は、非芳香族環系のみにおける置換基で

あってもよく、

各 R^{c2} が、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素、 C_{1-6} アルキルならびに C_{6-10} アリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルならびに C_{6-10} アリールが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ であり、

各 R^{g2} が、 C_{1-6} アルキルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0030】

別の態様 [A13] において、本発明は、

R^1 が、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルケニルおよび 3 ~ 10 員ヘテロシクリルが、すべて、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{a2} および / または R^{b2} で置換されていてもよく、

各 R^{a2} が、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{b2} および / または R^{c2} で置換されていてもよく、

各 R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-OC(O)R^{c2}$ 、および 2 価の置換基 = O からなる群から独立して選択され、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルが、両方ともに、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および / または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルが、1 つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および / または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ であり、

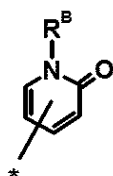
各 R^{g2} が、 C_{1-6} アルキルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0031】

別の態様 [A14] において、本発明は、

R^1 が、

【化5】



であり、

R^B が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルが、 R^{b2} で置換されていてもよく、

R^{b2} が、 $-C(O)OR^{c2}$ および $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ からなる群から選択され、

各 R^{c2} が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0032】

別の態様 [A15] において、本発明は、

10

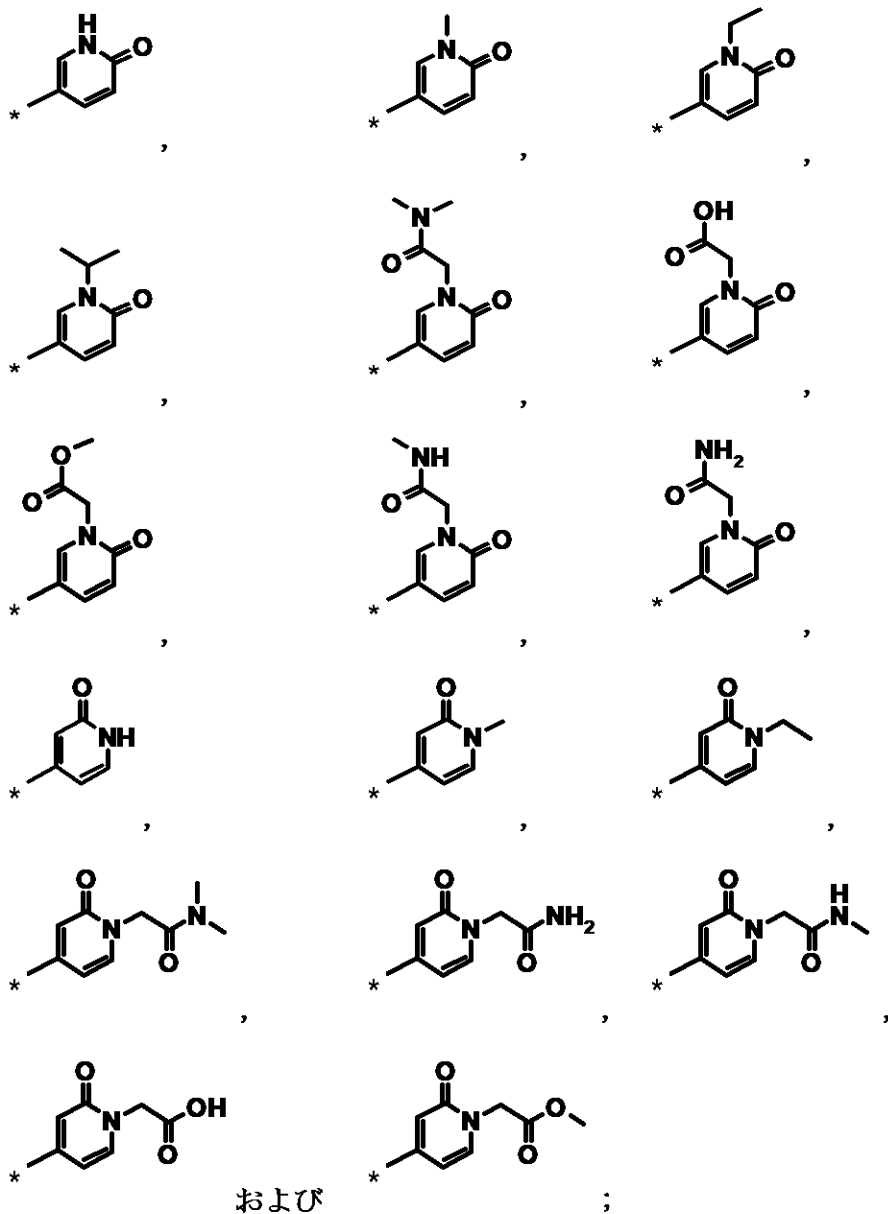
20

30

40

50

【化 6】



10

20

30

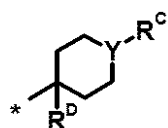
からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 3 3 】

別の態様 [A 1 6] において、本発明は、

R^1 が、

【化 7】



であり、

Y が、 CH および N からなる群から選択され、

R^C が、水素、 R^{a2} および R^{b2} からなる群から選択され、

R^{a2} が、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルが、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ もしくは $-C(O)OR^{c2}$ で置換されていてもよく、

40

50

R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-C(O)R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、および $-OC(O)R^{c2}$ からなる群から選択され、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキルおよび3～7員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d2} および/または R^{e2} で置換されていてもよく、

各 R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ 、 $-NR^{e2}R^{e2}$ 、ハロゲン、および $-CN$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e2} が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{f2} および/または R^{g2} で置換されていてもよく、

各 R^{f2} が、 $-OR^{g2}$ であり、

各 R^{g2} が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^D が、水素および $-OH$ からなる群から選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【0034】

別の態様[A17]において、本発明は、

R^1 が、

10

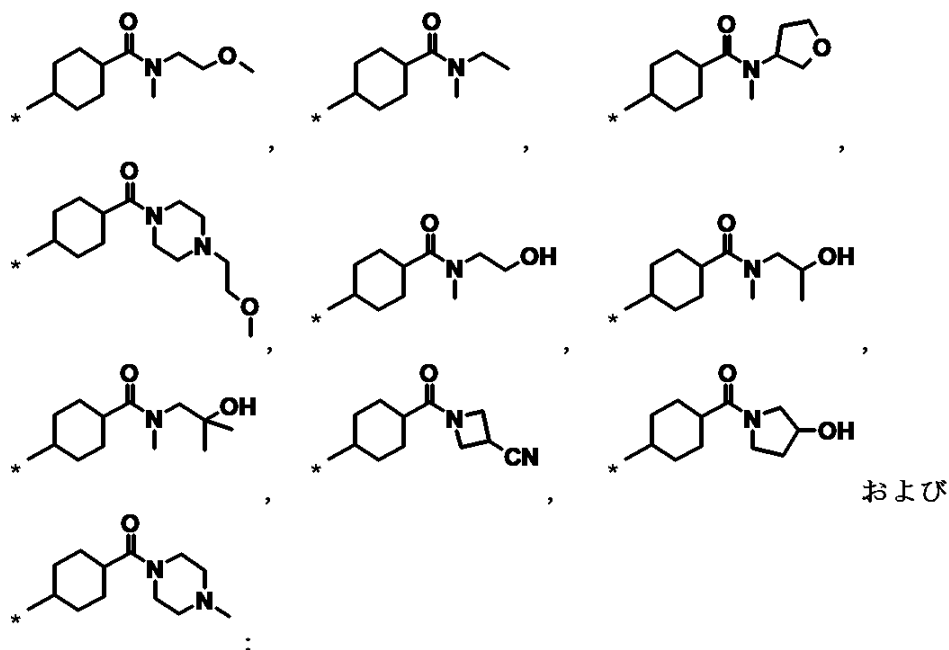
20

30

40

50

40



10

20

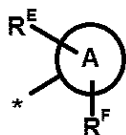
からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 3 5 】

別の態様 [A 1 8] において、本発明は、

R^1 が、

【 化 9 】



30

であり、

環 A が、ピリジル、ピラゾリル、およびフェニルからなる群から選択され、

R^E が、 R^{a2} および R^{b2} からなる群から選択され、

R^{a2} が、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から選択され、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルが、両方ともに、 $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、もしくは $-C(O)R^{c2}$ で置換されていてもよく、

R^{b2} が、 $-OR^{c2}$ 、 $-C(O)OR^{c2}$ 、および $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{c2} が、水素、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび 3 ~ 7 員ヘテロシクリルが、両方ともに、 R^{d2} で置換されていてもよく、

40

R^{d2} が、 $-OR^{e2}$ であり、

R^{e2} が、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から独立して選択され、

R^F が、水素、 C_{1-4} アルコキシおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

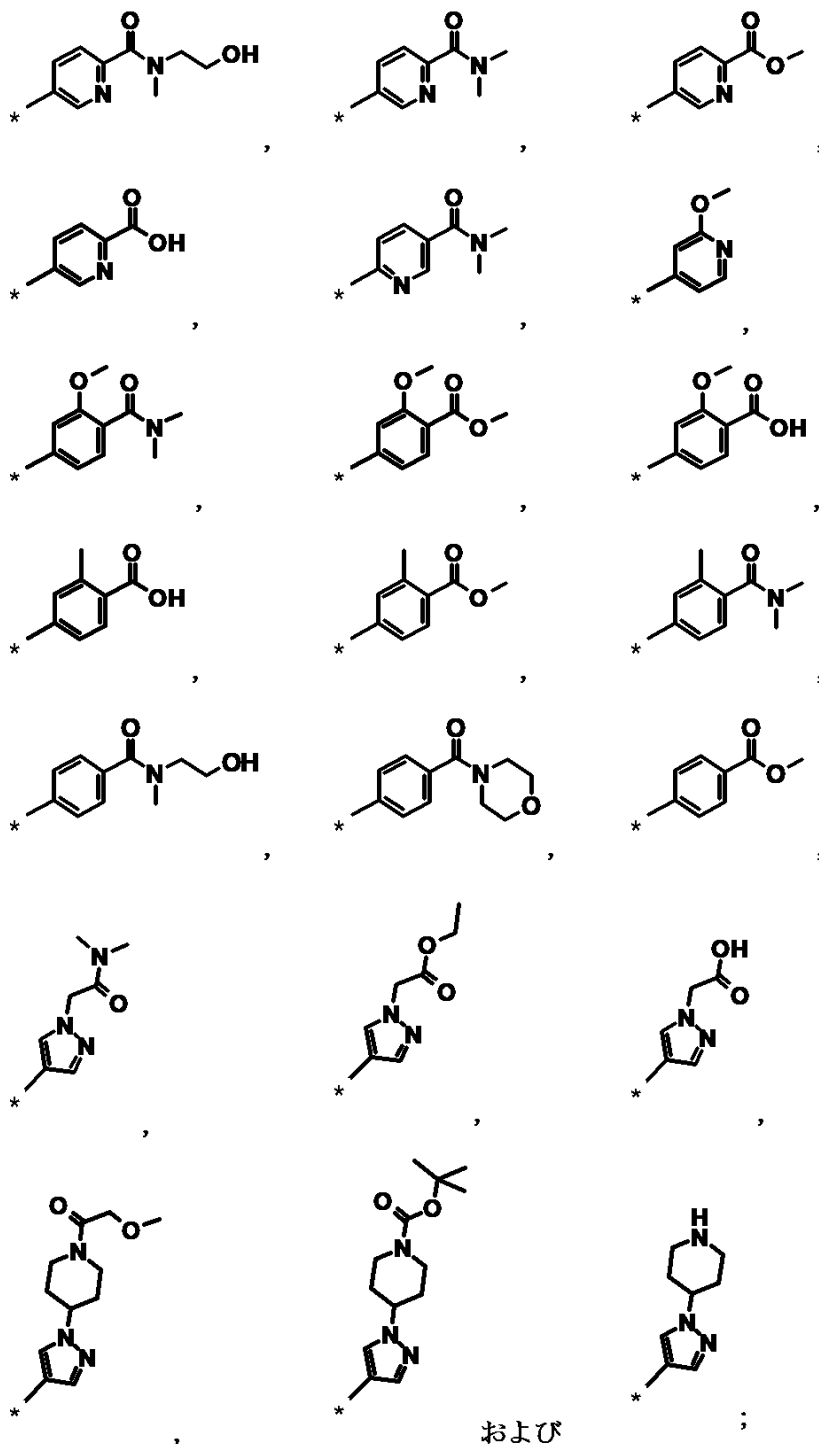
【 0 0 3 6 】

別の態様 [A 1 9] において、本発明は、

R^1 が、

50

【化 10】



10

20

30

40

からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【0037】

別の態様 [A20] において、本発明は、

R^1 が、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルが、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} が、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-C(O)NHOR^{c3}$ 、および $-C(O)N(C_{1-4}アルキル)OR^{c3}$ からなる群から選択され、

各 R^{c3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3~10員ヘテロシクリル、および5~10員ヘテロアリ

50

ールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d3} および/または R^{e3} で置換されていてもよく、

各 R^{d3} が、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-S(O)_2R^{e3}$ 、 $-S(O)_2NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-NHC(O)R^{e3}$ 、 $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e3}$ 、および2価の置換基 $=O$ からなる群から独立して選択され、 $=O$ は、非芳香族環系のみにおける置換基であってもよく、

各 R^{e3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクリル、および5～10員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

10

【0038】

別の態様[A21]において、本発明は、

R^1 が、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルが、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} が、 $-C(O)R^{c3}$ 、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、 $-C(O)NHOR^{c3}$ 、および $-C(O)N(C_{1-4}\text{アルキル})OR^{c3}$ からなる群から選択され、

各 R^{c3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールが、すべて、1つまたは複数の同一のまたは異なる R^{d3} および/または R^{e3} で置換されていてもよく、

20

各 R^{d3} が、 $-OR^{e3}$ 、 $-NR^{e3}R^{e3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{e3}$ 、 $-C(O)OR^{e3}$ 、 $-C(O)NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-S(O)_2R^{e3}$ 、 $-S(O)_2NR^{e3}R^{e3}$ 、 $-NHC(O)R^{e3}$ 、および $-N(C_{1-4}\text{アルキル})C(O)R^{e3}$ からなる群から独立して選択され、

各 R^{e3} が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、3～7員ヘテロシクリル、および5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【0039】

30

別の態様[A22]において、本発明は、

R^1 が、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルからなる群から選択され、 C_{2-4} アルキルおよび C_{2-4} アルケニルが、両方ともに R^{b3} で置換されており、

R^{b3} が、 $-C(O)OR^{c3}$ 、 $-C(O)NR^{c3}R^{c3}$ 、および $-C(O)NHOR^{c3}$ からなる群から選択され、

各 R^{c3} が、水素、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルおよび C_{3-7} シクロアルキルが、両方ともに、1つまたは複数の同一のまたは異なるハロゲンで置換されていてもよい、式(I)の化合物またはその塩に関する。

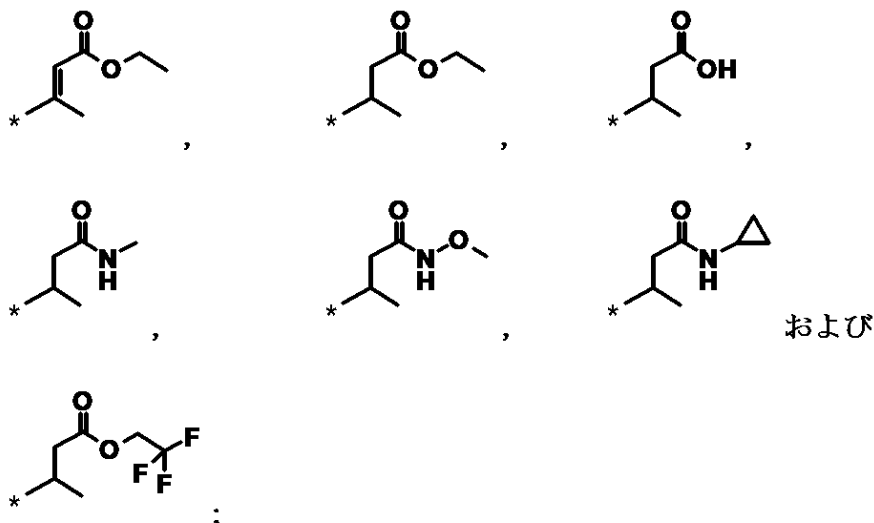
【0040】

40

別の態様[A23]において、本発明は、

R^1 が、

【化 1 1】



10

からなる群から選択される、式（Ⅰ）の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 1 】

別の態様「B1」において、本発明は、

R^2 が、水素、 C_{1-4} アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

別の態様「B2」において、本発明は、

R²が、水素、メチル、メトキシ、およびフッ素からなる群から選択される、式(Ⅰ)の化合物またはその塩に関する。

別の態様「B3」において、本発明は、

R^2 が、水素である、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 2 】

別の態様「B4」において、本発明は、

R^2 が、メトキシである、式(I)の化合物またはその塩に関する。

別の態様「C1」において、本発明は、

R³が、水素、C₁₋₄アルキル、-O-C₁₋₄アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

別の態様〔C2〕において、本発明は、

R^3 が、水素、メチル、メトキシ、およびフッ素からなる群から選択される、式(Ⅰ)の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 3 】

別の態様「C3」において、本発明は、

R^3 が、水素である、式(I)の化合物またはその塩に関する。

別の態様「C4」において、本発明は、

R³が、メチルである、式(I)の化合物またはその塩に関する。

別の態様「D1」において、本発明は、

R⁴が、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄ハロアルキル、ヒドロキシ-C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、および-SO₂-C₁₋₄アルキルからなる群から選択される、式(I)の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 4 】

別の態様「D2」において、本発明は、

R⁴が、メチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシ - エチル、ヒドロキシ - プロピル、ヒドロキシ - ジフルオロエチル、ヒドロキシ - シクロブチル、塩素、ヨ

ウ素、ヒドロキシ - オキシタニル、およびメチルスルホニルからなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [D 3] において、本発明は、

R^4 が、トリフルオロメチルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [D 4] において、本発明は、

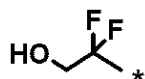
R^4 が、ジフルオロメチルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 5 】

別の態様 [D 5] において、本発明は、

R^4 が、

【 化 1 2 】



10

である、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [E 1] において、本発明は、

R^5 が、水素である、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 6 】

別の態様 [E 2] において、本発明は、

R^5 が、 $-NH_2$ である、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

20

別の態様 [F 1] において、本発明は、

R^6 が、水素、メチル、およびフッ素からなる群から選択される、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [F 2] において、本発明は、

R^6 が、水素である、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

別の態様 [F 3] において、本発明は、

R^6 が、フッ素である、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

【 0 0 4 7 】

別の態様 [G 1] において、本発明は、

R^7 が、 C_{1-4} アルキルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

30

別の態様 [G 2] において、本発明は、

R^7 が、メチルである、式 (I) の化合物またはその塩に関する。

すべての上述した構造的な態様 [A 1] ~ [A 2 3]、[B 1] ~ [B 4]、[C 1] ~ [C 4]、[D 1] ~ [D 5]、[E 1] および [E 2]、[F 1] ~ [F 3]、ならびに [G 1] および [G 2] は、それぞれ対応する態様 [A 0]、[B 0]、[C 0]、[D 0]、[E 0]、[F 0]、および [G 0] の好ましい実施形態である。本発明による化合物 (I) の異なる分子部分に関する構造的な態様 [A 0] ~ [A 2 3]、[B 0] ~ [B 4]、[C 0] ~ [C 4]、[D 0] ~ [D 5]、[E 0] ~ [E 2]、[F 0] ~ [F 3]、および [G 0] ~ [G 2] は、組合せ [A] [B] [C] [D] [E] [F] [G] で所望通り互いを組み合わせて、好ましい化合物 (I) を得ることができる。各組合せ [A] [B] [C] [D] [E] [F] [G] は、本発明による化合物 (I) の個々の実施形態または一般的なサブセットを表し、定義する。

40

【 0 0 4 8 】

構造 (I) を有する本発明の好ましい実施形態は、例示化合物 I - 0 0 1 ~ I - 3 8 4、およびそれらの任意のサブセットである。

本明細書に具体的に開示されているすべての合成中間体およびそれらの塩だけでなく、一般的に定義されたものも本発明の一部である。

さらに、本発明は、式 (I) の化合物の水和物、溶媒和物、多形、代謝産物、誘導体、異性体およびプロドラッグに関する。

さらに、本発明は、式 (I) の化合物の水和物に関する。

50

さらに、本発明は、式 (I) の化合物の溶媒和物に関する。

例えば、エステル基を持つ式 (I) の化合物は潜在的なプロドラッグであり、エステルは生理的条件下で切断される。

さらに、本発明は、式 (I) の化合物の医薬的に許容される塩に関する。

さらに、本発明は、無機もしくは有機の酸または塩基との式 (I) の化合物の医薬的に許容される塩に関する。

【 0 0 4 9 】

医療用途 - 治療の方法

本発明は、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物を目的とし、がんの治療および/または予防を含むが限定されない、S O S 1 に関連するか、またはS O S 1 により調節される疾患および/または状態の治療および/または予防に有用であり、特にS O S 1 ならびにR A S ファミリータンパク質および/またはR A C 1 の相互作用の阻害が、治療的に有益である。

10

別の態様において、本発明は、医薬品としての使用のための式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、人体または動物体の治療の方法における使用のための式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

【 0 0 5 0 】

別の態様において、本発明は、がんの治療および/または予防を含むが限定されない、疾患および/または状態の治療および/または予防で使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、S O S 1 ならびにR A S ファミリータンパク質および/またはR A C 1 の相互作用の阻害が、治療的に有益である。

20

別の態様において、本発明は、がんの治療および/または予防で使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の体のがんの治療および/または予防の方法で使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、がんの治療および/または予防で使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

30

【 0 0 5 1 】

別の態様において、本発明は、ヒトまたは動物の体のがんの治療および/または予防の方法で使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるように使用するための、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、前記S O S 1 阻害剤化合物は、少なくとも1種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

【 0 0 5 2 】

別の態様において、本発明は、上記で定義されるように使用するための、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、前記化合物は、少なくとも1種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

40

別の態様において、本発明は、上記で定義されるように使用するための、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、前記S O S 1 阻害剤化合物は、少なくとも1種の他の薬理活性物質と組み合わせて投与される。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるように使用するための、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関し、前記化合物は、少なくとも1種の他の薬理活性物質と組み合わせて投与される。

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物の使用のために上記で定義されるように使用するための、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、その後に、またはそれと共に投与するために調製された薬理活性物質に関する。

50

【 0 0 5 3 】

別の態様において、本発明は、式 (I) の化合物の使用のために上記で定義されるように使用するための、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、その後に、またはそれと共に投与するために調製された薬理活性物質に関する。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような治療のために使用するまたは治療方法を使用するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩に関する。

別の態様において、本発明は、がんの治療および / または予防のために医薬組成物を調製するための、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用に関する。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩の使用に関し、前記 S O S 1 阻害剤化合物は、少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用に関し、前記化合物は、少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

【 0 0 5 4 】

別の態様において、本発明は、治療のために上記で定義されるような、S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用に関する。

別の態様において、本発明は、疾患および / または状態の治療および / または予防のための方法に関し、S O S 1 および R A S ファミリータンパク質または R A C 1 の相互作用の阻害が、治療的に有益であり、治療有効量の S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩をヒトに投与することを含む。

別の態様において、本発明は、がんの治療および / または予防のための方法であって、治療有効量の S O S 1 阻害剤化合物、特に式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩をヒトに投与することを含む、方法に関する。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような方法に関し、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩は、少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような方法に関し、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩は、少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の前に、その後に、またはそれと共に投与される。

【 0 0 5 5 】

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような方法に関し、S O S 1 阻害剤化合物またはその医薬的に許容される塩は、治療有効量の少なくとも 1 種の他の薬理活性物質と組み合わせて投与される。

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような方法に関し、式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩は、治療有効量の少なくとも 1 種の他の薬理活性物質と組み合わせて投与される。

【 0 0 5 6 】

別の態様において、本発明は、上記で定義されるような治療のための方法に関する。

別の態様において、本発明は、

S O S 1 阻害剤化合物を含み、1 つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、および / またはビヒクルを含んでもよい、第 1 の医薬組成物または剤形、ならびに

別の薬理活性物質を含み、1 つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、および / またはビヒクルを含んでもよい、少なくとも第 2 の医薬組成物または剤形を含む、キットに関する。

【 0 0 5 7 】

別の態様において、本発明は、

式 (I) の化合物を含み、1 つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、およ

10

20

30

40

50

び／またはビヒクルを含んでもよい、第1の医薬組成物または剤形、ならびに

別の薬理活性物質を含み、1つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、および／またはビヒクルを含んでもよい、少なくとも第2の医薬組成物または剤形を含む、キットに関する。

別の態様において、本発明は、少なくとも1つ（好ましくは1つ）の式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、および、1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物に関する。

別の態様において、本発明は、式（I）の化合物またはその医薬的に許容される塩、および、少なくとも1種の他の薬理活性物質を含む、医薬調製物に関する。

【0058】

別の態様において、SOS1阻害剤化合物、特に式（I）の化合物（化合物（I）のすべての個々の実施形態もしくは一般的なサブセットを含む）と共に／組み合わせて、または本明細書（上記および下記）で定義するような医療用途、使用、治療および／もしくは予防の方法において使用される薬理活性物質は、以下のいずれか1つまたは複数から選択できる（好ましくは、これらすべての実施形態で使用されるただ1つの追加の薬理活性物質がある）：

- 1．EGFRおよび／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、アフマチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、オルムチニブ、EGF-816
 - b．好ましくは、アフマチニブ、オシメルチニブ、およびセツキシマブ
 - c．最も好ましくは、アフマチニブ
- 2．Erbb2（Her2）および／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、アフマチニブ、ラパチニブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ
 - b．好ましくは、アフマチニブ、およびトラスツズマブ
 - c．最も好ましくは、トラスツズマブ
- 3．ALKおよび／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、クリゾチニブ、アレクチニブ、エヌトレクチニブ、ブリガチニブ
 - b．好ましくは、クリゾチニブ、およびアレクチニブ
 - c．最も好ましくは、クリゾチニブ
- 4．MEKおよび／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、レファメチニブ
 - b．好ましくは、トラメチニブ、およびコビメチニブ
 - c．最も好ましくは、トラメチニブ
- 5．KRAS G12Cの阻害剤
 - a．例えば、ARS-853（国際公開第2014/152588号の化合物V-64）、国際公開第2016/044772号の例I-272
- 6．BCR-ABLおよび／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ
 - b．好ましくは、イマチニブ、およびニロチニブ
 - c．最も好ましくは、イマチニブ

【0059】

7．FGFR1および／もしくはFGFR2および／もしくはFGFR3ならびに／またはその突然変異の阻害剤、

- a．例えば、ニンテダニブ
- 8．ROS1および／またはその突然変異体の阻害剤
 - a．例えば、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、ローラチニブ、セリチニブ、メレスチニブ（merestininib）
 - b．好ましくは、クリゾチニブ、およびエヌトレクチニブ
 - c．最も好ましくは、クリゾチニブ

10

20

30

40

50

- 9 . c - M E T および / またはその突然変異体の阻害剤
- 10 . A X L および / またはその突然変異体の阻害剤
- 11 . N T R K 1 および / またはその突然変異体の阻害剤
- 12 . R E T および / またはその突然変異体の阻害剤
- 13 . タキサン
- a . 例えば、パクリタキセル、n a b - パクリタキセル、ドセタキセル
- b . 好ましくは、パクリタキセル
- 14 . 白金含有化合物
- a . 例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン
- 【0060】 10
- 15 . 代謝拮抗剤
- a . 例えば、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、フロクスウリジン、シタラビン、ゲムシタピン、トリフルリジンおよびチピラシルの組合せ (= T A S 102)
- b . 好ましくは、ゲムシタピン
- 16 . 分裂期キナーゼ阻害剤
- a . 例えば、C D K 4 / 6 阻害剤
- i . 例えば、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ
- i i . 好ましくは、パルボシクリブ、およびアベマシクリブ
- i i i . 最も好ましくは、アベマシクリブ
- 【0061】 20
- 17 . 免疫療法剤
- a . 例えば、免疫チェックポイント阻害剤
- i . 例えば、抗 C T L A 4 m A b、抗 P D 1 m A b、抗 P D - L 1 m A b、抗 P D - L 2 m A b、抗 L A G 3 m A b、抗 T I M 3 m A b
- i i . 好ましくは、抗 P D 1 m A b
- i i i . 例えば、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ピジリズマブ、P D R - 001 (国際公開第2017/019896号で開示され使用される、B A P 049 - クローン - E)
- i v . 好ましくは、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、および P D R - 001
- v . 最も好ましくは、ペムブロリズマブ 30
- 18 . 抗血管新生薬
- a . 例えば、ベバシズマブ、ニンテダニブ
- b . 最も好ましくは、ベバシズマブ
- 19 . トポイソメラーゼ阻害剤
- a . 例えば、イリノテカン、リポソームイリノテカン、トポテカン
- b . 最も好ましくは、イリノテカン
- 【0062】
- 20 . A - R a f および / もしくは B - R a f および / もしくはならびに / またはその突然変異 C - R a f の阻害剤
- a . 例えば、R A F - 709 (= 国際公開第2014/151616号の例131)
- 、L Y - 3009120 (= 国際公開第2013/134243号の例1)
- 21 . E R K および / またはその突然変異体の阻害剤
- a . 例えば、ウリキセルチニブ
- 22 . アポトーシス調節剤
- a . 例えば、p 53 (好ましくは機能性 p 53、最も好ましくは野生型 p 53) と M D M 2 (「M D M 2 阻害剤」) との相互作用の阻害剤
- i . 例えば、H D M - 201、N V P - C G M 097、R G - 7112、M K - 8242、R G - 7388、S A R 405838、A M G - 232、D S - 3032、R G - 7775、A P G - 115
- i i . 好ましくは、H D M - 201、R G - 7388、および A M G - 232 50

- b . 例えば、PARP 阻害剤
- c . 例えば、MCL - 1 阻害剤
- 23 . mTOR の阻害剤
 - a . 例えば、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス
- 24 . エピゲノム調節剤
 - a . 例えば、BET 阻害剤
 - i . 例えば、JQ - 1、GSK525762、OTX015 (= MK8628)、CPI0610、TEN - 010 (= RO6870810)
 - b . 例えば、CDK9 阻害剤
- 25 . IGF1 / 2 および / または IGF1 - R の阻害剤
 - a . 例えば、xentuzumab (国際公開第2010 / 066868号の抗体60833)、MEDI - 573 (= ドゥシギツマブ)

【0063】

本発明の中で、本発明による使用のための組合せ、組成物、キット、方法、使用、または化合物が、有効な構成成分または成分の同時、並行、逐次、連続、交互、または個別の投与を想定してもよいことを理解すべきである。SOS1 阻害剤化合物 (例えば、式 (I) の化合物) および少なくとも 1 種の他の薬理活性物質を、従属的または独立的のいずれかで製剤化されて投与できること、例えば、SOS1 阻害剤化合物 (例えば、式 (I) の化合物) および少なくとも 1 種の他の薬理活性物質が、同じ医薬組成物 / 剤形の一部として、または好ましくは個別の医薬組成物 / 剤形のいずれかで投与し得ることは認識されるだろう。

【0064】

文脈において、本発明の意味の中での「組合せ」または「組み合わせた」は、2 つ以上の有効成分を混合するか組み合わせることによって得られる生成物を含むが限定されず、構成成分または成分の、固定されたおよび固定されていない (例えば、自由な) 組合せ (キットを含む)、ならびに、例えば同時、並行、逐次、連続、交互、または個別の使用などの使用の両方を含む。「固定された組合せ」という用語は、有効成分が、両方ともに、単一のエンティティまたは投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「固定されていない組合せ」という用語は、有効な構成成分が、両方ともに、個別のエンティティとして同時に、並行して、または具体的な時間制限なしに逐次的に患者に投与され、このような投与が、患者の体内で治療有効レベルの 2 つの構成成分を提供することを意味する。

【0065】

SOS1 阻害剤化合物 (例えば、式 (I) の化合物) および少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の投与は、有効な構成成分または成分を同時投与することにより、例えば、単一のまたは 2 つまたは複数の個別の製剤または剤形でそれらを同時にまたは並行して投与することにより、行い得る。あるいは、SOS1 阻害剤化合物 (例えば、式 (I) の化合物) および少なくとも 1 種の他の薬理活性物質の投与は、例えば、2 つまたは複数の個別の製剤または剤形で逐次的にまたは交互に有効な構成成分または成分を投与することにより、行い得る。

【0066】

例えば、同時投与は、実質的に同じ時間での投与を含む。投与のこの形態はまた、「併用」投与とも呼ばれる。併用投与は、同じ一般的な時間帯の中で、例えば必ずしも同じ時間ではない同じ日に、活性剤を投与することを含む。交互投与は、1 つの時間帯に、例えば数日間または 1 週間にわたって、1 種の薬剤を投与し、次に、続く時間帯に、例えば数日間または 1 週間にわたって、他の薬剤を投与し、次いで 1 サイクルまたは複数サイクル、このパターンを繰り返すことを含む。逐次または連続投与は、第 1 の時間帯に (例えば数日間または 1 週間にわたって)、1 つまたは複数の用量を使用して 1 種の薬剤を投与し、次に、第 2 のおよび / または追加の時間帯に (例えば数日間または 1 週間にわたって)、1 つまたは複数の用量を使用して他の薬剤を投与することを含む。重複するスケジュールも利用し得るが、これは、規則的な順番に従う必要はなく、治療期間にわたって別の日

10

20

30

40

50

に活性剤を投与することを含む。これらの一般的な指針の変形も、例えば使用する薬剤や対象の状態に従って行うことができる。

【0067】

本発明の組合せの要素は、当業者に慣例である方法により、例えば、経口、経腸（enterical）、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、経皮、もしくは皮下注射、もしくはインプラント）、経鼻、経膈、直腸、または投与の局所的経路により（従属的または独立的に）投与でき、各投与経路に適切な、従来の非毒性で医薬的に許容される担体、賦形剤、および/またはビヒクルを含有する、好適な投与単位の製剤で、単独または併用して製剤化できる。

【0068】

したがって、本発明の一態様において、本発明は、がんの治療および/または予防のための方法であって、治療有効量のSOS1阻害剤化合物（例えば、式（I）の化合物）、および治療有効量の少なくとも1種の他の薬理活性物質を、それを必要とする患者に投与することを含み、SOS1阻害剤化合物（例えば、式（I）の化合物）が、少なくとも1種の他の薬理活性物質と同時に、並行して、逐次的に、連続的に、交互に、または個別に投与される、方法を提供する。

別の態様において、本発明は、がんの治療および/または予防で使用するためのSOS1阻害剤化合物（例えば、式（I）の化合物）を提供し、SOS1阻害剤化合物（例えば、式（I）の化合物）は、少なくとも1種の他の薬理活性物質と同時に、並行して、逐次的に、連続的に、交互に、または個別に投与される。

【0069】

別の態様において、本発明は、

SOS1阻害剤化合物（例えば、式（I）の化合物）を含み、1つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、および/またはビヒクルを含んでもよい、第1の医薬組成物または剤形、ならびに

別の薬理活性物質を含み、1つまたは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、および/またはビヒクルを含んでもよい、少なくとも第2の医薬組成物または剤形を含み、

がんの治療および/または予防で使用するためのキットであって、第1の医薬組成物が、第2のおよび/または追加の医薬組成物または剤形と同時に、並行して、逐次的に、連続的に、交互に、または個別に投与される、キットを提供する。

【0070】

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用のための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、同時に投与する。

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用のための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、並行して投与する。

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用のための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、逐次的に投与する。

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用のための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、連続的に投与する。

【0071】

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用のための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、交互に投与する。

本発明のさらなる実施形態において、（すべての実施形態を含む）本発明による使用の

10

20

30

40

50

ための組合せ、キット、使用、方法、および化合物の構成成分（すなわち、組合せパートナー）を、個別に投与する。

投与される有効な構成要素の「治療有効量」は、疾患または障害を予防、緩解、または治療するために必要な最低量である。

本発明の組合せは、治療に有効な単回または分割された一日用量で投与できる。組合せの有効な構成要素は、単独療法での治療有効であるこのような用量で、または単独療法で使用する用量より低いこのような用量で、投与できるが、組み合わせた場合、所望の（共有の）治療有効量をもたらす。

【0072】

別の態様において、本明細書（上記および下記）で定義するような、SOS1阻害剤化合物、使用するためのSOS1阻害剤化合物、式（I）の化合物、使用するための式（I）の化合物、調製するための使用、ならびに、治療および/または予防のための方法で治療/予防する疾患/状態/がんは、膵がん、肺がん、結腸直腸がん、胆管癌、多発性骨髄腫、黒色腫、子宮体がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、尿路上皮がん、胃がん、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道がん、慢性リンパ性白血病、肝細胞がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膠芽腫、腎がん、および肉腫からなる群から選択される。

10

別の態様において、本明細書（上記および下記）で定義するような、SOS1阻害剤化合物、使用するためのSOS1阻害剤化合物、式（I）の化合物、使用するための式（I）の化合物、調製するための使用、ならびに、治療および/または予防のための方法で治療/予防する疾患/状態/がんは、膵がん、肺がん（好ましくは非小細胞肺がん（NSCLC））、胆管癌、および結腸直腸がんからなる群から選択される。

20

【0073】

別の態様において、本明細書（上記および下記）で定義するような、SOS1阻害剤化合物、使用するためのSOS1阻害剤化合物、式（I）の化合物、使用するための式（I）の化合物、調製するための使用、ならびに、治療および/または予防のための方法で治療/予防する疾患/状態は、ラス病であり、好ましくは、神経線維腫症1型（NF1）、ヌーナン症（NS）、多発黒子を伴うヌーナン症（NSML）（レオパード症候群ともいう）、毛細血管奇形-動静脈奇形症候群（CM-AVM）、コステロ症候群（CS）、心臓・顔・皮膚症候群（CFC）、レジウス症候群（NF1様症候群ともいう）、および遺伝性歯肉線維腫症からなる群から選択される。

30

別の態様において、本明細書（上記および下記）で定義するような、SOS1阻害剤化合物、使用するためのSOS1阻害剤化合物、式（I）の化合物、使用するための式（I）の化合物、調製するための使用、ならびに、治療および/または予防のための方法で治療/予防する疾患/状態/がんは、以下の分子特徴の1つまたは複数を呈する疾患/状態/がんである。

【0074】

1. KRAS変異:

a. KRAS増幅（野生型または突然変異体）

b. KRAS過剰発現（野生型または突然変異体）

40

c. KRAS突然変異:

i. G12突然変異（例えば、G12C、G12V、G12S、G12A、G12V、G12R、G12F、G12D）

ii. G13突然変異（例えば、G13C、G13D、G13R、G13V、G13S、G13A）

iii. T35突然変異（例えば、T35I）

iv. I36突然変異（例えば、I36L、I36M）

v. E49突然変異（例えば、E49K）

vi. Q61突然変異（例えば、Q61H、Q61R、Q61P、Q61E、Q61K、Q61L、Q61K）

50

v i i . K 1 1 7 突然変異 (例えば、K 1 1 7 N)

v i i i . A 1 4 6 突然変異 (例えば、A 1 4 6 T、A 1 4 6 V)

【 0 0 7 5 】

2 . N R A S 変異 :

a . N R A S 増幅 (野生型または突然変異体)

b . N R A S 過剰発現 (野生型または突然変異体)

c . N R A S 突然変異 :

i . G 1 2 突然変異 (例えば、G 1 2 A、G 1 2 V、G 1 2 D、G 1 2 C、G 1 2 S、G 1 2 R)

i i . G 1 3 突然変異 (例えば、G 1 3 V、G 1 3 D、G 1 3 R、G 1 3 S、G 1 3 C、G 1 3 A)

i i i . Q 6 1 突然変異 (例えば、Q 6 1 K、Q 6 1 L、Q 6 1 H、Q 6 1 P、Q 6 1 R)

i v . A 1 4 6 突然変異 (例えば、A 1 4 6 T、A 1 4 6 V)

【 0 0 7 6 】

3 . H R A S 変異 :

a . H R A S 増幅 (野生型または突然変異体)

b . H R A S 過剰発現 (野生型または突然変異体)

c . H R A S 突然変異 :

i . G 1 2 突然変異 (例えば、G 1 2 C、G 1 2 V、G 1 2 S、G 1 2 A、G 1 2 V、G 1 2 R、G 1 2 F、G 1 2 D)

i i . G 1 3 突然変異 (例えば、G 1 3 C、G 1 3 D、G 1 3 R、G 1 3 V、G 1 3 S、G 1 3 A)

i i i . Q 6 1 突然変異 (例えば、Q 6 1 K、Q 6 1 L、Q 6 1 H、Q 6 1 P、Q 6 1 R)

4 . E G F R 変異 :

a . E G F R 増幅 (野生型または突然変異体)

b . E G F R 過剰発現 (野生型または突然変異体)

c . E G F R 突然変異

i . 例えば、エキソン 2 0 挿入、エキソン 1 9 欠失 (D e l 1 9)、G 7 1 9 X (例えば、G 7 1 9 A、G 7 1 9 C、G 7 1 9 S)、T 7 9 0 M、C 7 9 7 S、T 8 5 4 A、L 8 5 8 R、L 8 6 1 Q、またはそれらの任意の組合せ

【 0 0 7 7 】

5 . E r b B 2 (H e r 2) 変異 :

a . E r b B 2 増幅

b . E r b B 2 過剰発現

c . E r b B 2 突然変異

i . 例えば、R 6 7 8、G 3 0 9、L 7 5 5、D 7 6 9、D 7 6 9、V 7 7 7、P 7 8 0、V 8 4 2、R 8 9 6、c . 2 2 6 4 _ 2 2 7 8 d e l (L 7 5 5 _ T 7 5 9 d e l)、c . 2 3 3 9 _ 2 3 4 0 i n s (G 7 7 8 _ P 7 8 0 d u p)、S 3 1 0

6 . c - M E T 変異 :

a . c - M E T 増幅

b . c - M E T 過剰発現

c . c - M E T 突然変異

i . 例えば、E 1 6 8、N 3 7 5、Q 6 4 8、A 8 8 7、E 9 0 8、T 1 0 1 0、V 1 0 8 8、H 1 1 1 2、R 1 1 6 6、R 1 1 8 8、Y 1 2 4 8、Y 1 2 5 3、M 1 2 6 8、D 1 3 0 4、A 1 3 5 7、P 1 3 8 2

【 0 0 7 8 】

7 . A X L 変異 :

a . A X L 増幅

10

20

30

40

50

- b . A X L 過剰発現
- 8 . B C R - A B L 変異 :
 - a . A B L 遺伝子を含む染色体再配置
- 9 . A L K 変異 :
 - a . A L K 増幅
 - b . A L K 過剰発現
 - c . A L K 突然変異
 - i . 例えば、1 1 5 1 T i n s、L 1 1 5 2 R、C 1 1 5 6 Y、F 1 1 7 4 L、L 1 1 9 6 M、L 1 1 9 8 F、G 1 2 0 2 R、S 1 2 0 6 Y、G 1 2 6 9 A
 - d . A L K 遺伝子を含む染色体再配置
- 【 0 0 7 9 】
- 1 0 . F G F R 1 変異 :
 - a . F G F R 1 増幅
 - b . F G F R 1 過剰発現
- 1 1 . F G F R 2 変異 :
 - a . F G F R 2 増幅
 - b . F G F R 2 過剰発現
- 1 2 . F G F R 3 変異 :
 - a . F G F R 3 増幅
 - b . F G F R 3 過剰発現
 - c . F G F R 3 遺伝子を含む染色体再配置
- 1 3 . N T R K 1 変異 :
 - a . N T R K 1 遺伝子を含む染色体再配置
- 1 4 . N F 1 変異 :
 - a . N F 1 突然変異
- 1 5 . R E T 変異 :
 - a . R E T 増幅
 - b . R E T 過剰発現
 - c . R E T 遺伝子を含む染色体再配置
- 【 0 0 8 0 】
- 1 6 . R O S 1 変異 :
 - a . R O S 1 増幅
 - b . R O S 1 過剰発現
 - c . R O S 1 突然変異
 - i . 例えば、G 2 0 3 2 R、D 2 0 3 3 N、L 2 1 5 5 S
 - d . R O S 1 遺伝子を含む染色体再配置
- 1 7 . S O S 1 変異
 - a . S O S 1 増幅
 - b . S O S 1 過剰発現
 - c . S O S 1 突然変異
- 1 8 . R A C 1 変異
 - a . R A C 1 増幅
 - b . R A C 1 過剰発現
 - c . R A C 1 突然変異
- 1 9 . M D M 2 変異
 - a . M D M 2 増幅
 - b . M D M 2 過剰発現
 - c . 機能性 p 5 3 と組み合わせた M D M 2 増幅
 - d . 野生型 p 5 3 と組み合わせた M D M 2 増幅
- 2 0 . R A S 野生型

- a . K R A S 野生型
- a . H R A S 野生型
- b . N R A S 野生型

【 0 0 8 1 】

特に好ましくは、本明細書（上記および下記）で定義するような、S O S 1 阻害剤化合物、使用するためのS O S 1 阻害剤化合物、式（ I ）の化合物、使用するための式（ I ）の化合物、調製するための使用、ならびに、治療および／または予防のための方法で治療／予防するがんは、以下からなる群から選択される：

G 1 2 C、G 1 2 V、G 1 2 D、およびG 1 2 Rからなる群から選択されるK R A S 突然変異を有する肺腺癌、

G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 C、G 1 2 R、およびG 1 3 Dからなる群から選択されるK R A S 突然変異を有する結腸直腸腺癌、ならびに

G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 R、G 1 2 C、およびQ 6 1 Hからなる群から選択されるK R A S 突然変異を有する膵腺癌。

【 0 0 8 2 】

任意の疾患／状態／がん、医療用途、使用、本明細書で開示または定義する治療および／または予防の方法（分子／遺伝的特徴を含む）は、明細書で開示または定義する任意の式（ I ）の化合物（化合物（ I ）のすべての個々の実施形態または一般的なサブセットを含む）で治療／実施できる。

【 図面の簡単な説明 】**【 0 0 8 3 】**

【図 1】P C - 9 細胞（E G F R d e l 1 9、K R A S 野生型）のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびアフアチニブの効果を示す。

【図 2】P C - 9 細胞（E G F R d e l 1 9、K R A S 野生型）のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびオルムチニブの効果を示す。

【図 3】P C - 9 細胞（E G F R d e l 1 9、K R A S 野生型）のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびエルロチニブの効果を示す。

【図 4】N C I - H 3 5 8（K R A S G 1 2 C）細胞において、アポトーシスに対するマーカーである切断されたP A R P のレベルでの、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびアフアチニブの効果を示す。

【図 5】A - 5 4 9（K R A S G 1 2 S）N S C L C 細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびレファメチニブの効果を示す。

【図 6】M I A P a C a - 2 細胞（対照は 1 0 0 % で設定（D M S O 対照））において、M E K 1（S e r 2 1 7 / 2 2 1）のリン酸化での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびトラメチニブの効果を示す。

【図 7】M I A P a C a - 2 細胞において、E R K 1 / 2（p 4 2、T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4）のリン酸化での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびトラメチニブの効果を示す。

【図 8】K R A S G 1 2 C 突然変異体 M I A P a C a - 2 膵臓異種移植片マウスモデルでの、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 およびトラメチニブのインビボ効果を示す。図は、連続治療の 2 2 日後の腫瘍体積を示す。

【図 9】N C I - H 3 5 8（K R A S G 1 2 C）N S C L C 細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 および K R A S G 1 2 C 阻害剤（国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 4 7 7 2 号の例 I - 2 7 2）の効果を示す。

【図 10】N C I - H 1 7 9 2（K R A S G 1 2 C）N S C L C 細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、S O S 1 阻害剤化合物 I - 1 3 および K R A S G 1 2 C 阻害剤（国際公開第 2 0 1 6 / 0 4 4 7 7 2 号の例 I - 2 7 2）の効果を示す。

10

20

30

40

50

【図11】NCI-H1792 (KRAS G12C) NSCLC細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびニンテダニブの効果を示す。

【図12】SW900 (KRAS G12V) NSCLC細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびニンテダニブの効果を示す。

【図13】NCI-H1792 (KRAS G12C) NSCLC細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびパクリタキセルの効果を示す。

【図14】A-549 (KRAS G12S) NSCLC細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびパクリタキセルの効果を示す。

10

【図15】A-549 (KRAS G12S) NSCLC細胞において、アポトーシスに対するマーカーである切断されたPARPのレベルでの、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびパクリタキセルの効果を示す。

【図16】KRAS G12C突然変異体MIA PaCa-2膵臓異種移植片マウスモデルでの、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびパクリタキセルのインビボ効果を示す。図は、連続治療の22日後の腫瘍体積を示す。

【図17】KRAS G12C突然変異体MIA PaCa-2膵臓異種移植片マウスモデルでの、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびゲムシタピンのインビボ効果を示す。図は、連続治療の22日後の腫瘍体積を示す。

20

【図18】NCI-H2122 (KRAS G12C) NSCLC細胞のインビトロ成長での、単独または組み合わせた、SOS1阻害剤化合物I-13およびCDK4/6阻害剤アベマシクリブの効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0084】

定義

本明細書で具体的に定義されていない用語は、開示および文脈を考慮して、当業者によりこれらに与え得る意味を与えられるべきである。しかし、本明細書で使用されるように、その逆を明記されない限り、下記の用語は示された意味を有し、以下の慣例に従う。

接頭辞 C_{x-y} は、ここで x および y がそれぞれ正の整数($x < y$)を表すが、直接的に関連付けて明記され言及される鎖もしくは環構造、または全体として鎖もしくは環構造もしくは組合せが、 y の最大値および x の最小値の炭素原子からなり得ることを示す。

30

1つまたは複数のヘテロ原子を含有する基(例えば、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル)の員数の表示は、すべての環員の原子の総数またはすべての環員および炭素鎖部分の総数に関する。

炭素鎖構造および炭素環構造の組合せからなる基(例えば、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル)内の炭素原子数の表示は、すべての炭素環員および炭素鎖員の炭素原子の総数に関する。明らかに、環構造は、少なくとも3つの員を有する。

【0085】

一般に、2つ以上の部分基を含む基(例えば、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル)については、最後の名称の部分基が基の結合点であり、例えば、置換基アリール- C_{1-6} アルキルは、 C_{1-6} アルキル基と結合したアリール基を意味し、 C_{1-6} アルキル基は、置換基が結合している核または基と結合している。

40

HO 、 H_2N 、 $(O)S$ 、 $(O)_2S$ 、 NC (シアノ)、 $HOOC$ 、 F_3C などのような基において、当業者は、基自身の自由原子価から分子に対するラジカル結合点分かる。

アルキルは、1価の飽和炭化水素鎖を表し、これは、直鎖(非分岐鎖)および分岐鎖の両方の形態で存在してもよい。アルキルが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換により、水素を持つすべての炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。

50

【 0 0 8 6 】

「 C_{1-5} アルキル」という用語は、例えば、 H_3C- 、 H_3C-CH_2- 、 $H_3C-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$ 、 $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$ 、 $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ および $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$ を含む。

【 0 0 8 7 】

アルキルの別の例は、メチル (Me; $-CH_3$)、エチル (Et; $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-プロピル; n-Pr; $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr; イソ-プロピル; $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-ブチル; n-Bu; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (イソ-ブチル; i-Bu; $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (sec-ブチル; sec-Bu; $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (tert-ブチル; t-Bu; $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル (イソ-ペンチル; $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,2-ジメチル-1-プロピル (ネオ-ペンチル; $-CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル (n-ヘキシル; $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、2,3-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_3$)、2,2-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3,3-ジメチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2C(CH_3)_3$)、2-メチル-1-ペンチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ペンチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘプチル (n-ヘプチル)、2-メチル-1-ヘキシル、3-メチル-1-ヘキシル、2,2-ジメチル-1-ペンチル、2,3-ジメチル-1-ペンチル、2,4-ジメチル-1-ペンチル、3,3-ジメチル-1-ペンチル、2,2,3-トリメチル-1-ブチル、3-エチル-1-ペンチル、1-オクチル (n-オクチル)、1-ノニル (n-ノニル); 1-デシル (n-デシル) などである。

何らかの別の定義がないプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの用語により、対応する数の炭素原子を有する飽和炭化水素基を意味し、すべての異性体型が含まれる。

アルキルが、別の(複合)基、例えば、 C_{x-y} アルキルアミノまたは C_{x-y} アルキルオキシなどの一部である場合、アルキルの上述の定義も適用される。

アルキレンという用語もアルキルに由来し得る。アルキレンは、アルキルとは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、アルキル内の水素原子を除去することにより、第2の原子価が生じる。対応する基は、例えば、 $-CH_3$ および $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_3$ および $-CH_2CH_2-$ または $>CHCH_3$ などである。

【 0 0 8 8 】

「 C_{1-4} アルキレン」という用語は、例えば、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3))-$

、 $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$ 、 $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$ 、 $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$ 、 $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$ 、 $-(CH(CH(CH_3)))_2)-$ および $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ を含む。

アルキレンの他の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、1-メチルエチレン、ブチレン、1-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン、ヘキシレンなどである。

【0089】

何らかの別の定義がないプロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどの一般名により、対応する数の炭素原子を有する考えられるすべての異性体を意味し、すなわち、プロピレンには、1-メチルエチレンが含まれ、ブチレンには、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン、1,1-ジメチルエチレンおよび1,2-ジメチルエチレンが含まれる。

アルキレンが、例えば、 $HO-C_{x-y}$ アルキレンアミノ内または H_2N-C_{x-y} アルキレンオキシ内のように別の(複合)基の一部である場合、アルキレンの上述の定義も適用される。

アルキルとは異なり、アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なくとも2個の隣接する炭素原子がC-C二重結合により互いに結合しており、炭素原子は、1つのC-C二重結合の一部のみであり得る。少なくとも2個の炭素原子を有する本明細書において先に定義したアルキル内で、隣接する炭素原子上の2個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して第2の結合を形成すると、対応するアルケニルが生成する。

【0090】

アルケニルの例は、ビニル(エテニル)、プロパ-1-エニル、アリル(プロパ-2-エニル)、イソプロペニル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、2-メチル-プロパ-2-エニル、2-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチル-プロパ-2-エニル、1-メチル-プロパ-1-エニル、1-メチリデンプロピル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-2-エニル、ペンタ-3-エニル、ペンタ-4-エニル、3-メチル-ブタ-3-エニル、3-メチル-ブタ-2-エニル、3-メチル-ブタ-1-エニル、ヘキサ-1-エニル、ヘキサ-2-エニル、ヘキサ-3-エニル、ヘキサ-4-エニル、ヘキサ-5-エニル、2,3-ジメチル-ブタ-3-エニル、2,3-ジメチル-ブタ-2-エニル、2-メチリデン-3-メチルブチル、2,3-ジメチル-ブタ-1-エニル、ヘキサ-1,3-ジエニル、ヘキサ-1,4-ジエニル、ペンタ-1,4-ジエニル、ペンタ-1,3-ジエニル、ブタ-1,3-ジエニル、2,3-ジメチルブタ-1,3-ジエンなどである。

【0091】

何らかの別の定義がないプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニルなどの一般名により、対応する数の炭素原子を有する考えられるすべての異性体を意味し、すなわち、プロペニルには、プロパ-1-エニルおよびプロパ-2-エニルが含まれ、ブテニルには、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ブタ-3-エニル、1-メチルプロパ-1-エニル、1-メチルプロパ-2-エニルなどが含まれる。

アルケニルは、二重結合に関して*c i s*配置または*t r a n s*配置またはE配置またはZ配置で存在してもよい。

アルケニルが、例えば、 C_{x-y} アルケニルアミノ内または C_{x-y} アルケニルオキシ内のように別の(複合)基の一部であるとき、アルケニルの上述の定義も適用される。

【0092】

アルキレンとは異なり、アルケニレンは、少なくとも2個の炭素原子からなり、少なく

10

20

30

40

50

とも 2 個の隣接する炭素原子が C - C 二重結合により互いに結合しており、炭素原子は、1 つの C - C 二重結合の一部のみであり得る。少なくとも 2 個の炭素原子を有する本明細書において先に定義したアルキレン内で、隣接する炭素原子の 2 個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して第 2 の結合を形成すると、対応するアルケニレンが生成する。

アルケニレンの例は、エテニレン、プロペニレン、1 - メチルエテニレン、ブテニレン、1 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレン、1, 2 - ジメチルエテニレン、ペンテニレン、1, 1 - ジメチルプロペニレン、2, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 2 - ジメチルプロペニレン、1, 3 - ジメチルプロペニレン、ヘキセニレンなどである。

【0093】

何らかの別の定義がないプロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレンなどの一般名により、対応する数の炭素原子を有する考えられるすべての異性体を意味し、すなわち、プロペニレンには、1 - メチルエテニレンが含まれ、ブテニレンには、1 - メチルプロペニレン、2 - メチルプロペニレン、1, 1 - ジメチルエテニレンおよび 1, 2 - ジメチルエテニレンが含まれる。

アルケニレンは、二重結合に関して *c i s* 配置または *t r a n s* 配置または E 配置または Z 配置で存在してもよい。

アルケニレンが、例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ アルケニレンアミノ内または $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ アルケニレンオキシ内のように別の（複合）基の一部であるとき、アルケニレンの上述の定義も適用される。

【0094】

アルキルとは異なり、アルキニルは、少なくとも 2 個の炭素原子からなり、少なくとも 2 個の隣接する炭素原子が C - C 三重結合により互いに結合している。少なくとも 2 個の炭素原子を有する本明細書において先に定義したアルキル内で、隣接する炭素原子のそれぞれの場合の 2 個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して別の 2 つの結合を形成すると、対応するアルキニルが生成する。

アルキニルの例は、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチル - プロパ - 2 - イニル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニル、3 - メチル - ブタ - 1 - イニル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、ヘキサ - 3 - イニル、ヘキサ - 4 - イニル、ヘキサ - 5 - イニルなどである。

【0095】

何らかの別の定義がないプロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどの一般名により、対応する数の炭素原子を有する考えられるすべての異性体を意味し、すなわち、プロピニルには、プロパ - 1 - イニルおよびプロパ - 2 - イニルが含まれ、ブチニルには、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、1 - メチルプロパ - 1 - イニル、1 - メチルプロパ - 2 - イニルなどが含まれる。

炭化水素鎖が、少なくとも 1 つの二重結合ならびに少なくとも 1 つの三重結合の両方を持つ場合、定義上、この炭化水素鎖はアルキニルの下位群に属する。

アルキニルが、例えば、 C_{x-y} アルキニルアミノ内または C_{x-y} アルキニルオキシ内のように別の（複合）基の一部である場合、アルキニルの上述の定義も適用される。

アルキレンとは異なり、アルキニレンは、少なくとも 2 個の炭素原子からなり、少なくとも 2 個の隣接する炭素原子が C - C 三重結合により互いに結合している。少なくとも 2 個の炭素原子を有する本明細書において先に定義したアルキレン内で、隣接する炭素原子のそれぞれの場合の 2 個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して別の 2 つの結合を形成すると、対応するアルキニレンが生成する。

【0096】

アルキニレンの例は、エチニレン、プロピニレン、1 - メチルエチニレン、ブチニレン、1 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレン、1, 2 - ジメチルエチニレン

10

20

30

40

50

、ペンチニレン、1, 1 - ジメチルプロピニレン、2, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 2 - ジメチルプロピニレン、1, 3 - ジメチルプロピニレン、ヘキシニレンなどである。

何らかの別の定義がないプロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレンなどの一般名により、対応する数の炭素原子を有する考えられるすべての異性体型を意味し、すなわち、プロピニレンには、1 - メチルエチニレンが含まれ、ブチニレンには、1 - メチルプロピニレン、2 - メチルプロピニレン、1, 1 - ジメチルエチニレンおよび1, 2 - ジメチルエチニレンが含まれる。

アルキニレンが、例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ アルキニレンアミノ内または $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ アルキニレンオキシ内のように別の（複合）基の一部である場合、アルキニレンの上述の定義も適用される。

10

ヘテロ原子により、酸素原子、窒素原子および硫黄原子を意味する。

【0097】

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）は、先に定義したアルキル（アルケニル、アルキニル）から、炭化水素鎖の1個または複数の水素原子を、同一でもよくまたは異なっているもよいハロゲン原子で互いに独立して置換することにより誘導される。ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）がさらに置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。

ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）の例は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}=\text{CF}_2$ 、 $-\text{CCl}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CBr}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{C})-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{CF}_3$ などである。

20

【0098】

先に定義したハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）に、ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）という用語も由来する。ハロアルキレン（ハロアルケニレン、ハロアルキニレン）は、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）とは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ハロアルキル（ハロアルケニル、ハロアルキニル）から水素原子を除去することにより、第2の原子価が生じる。

対応する基は、例えば、 $-\text{CH}_2\text{F}$ および $-\text{CHF}-$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ および $-\text{CHFCH}_2\text{F}-$ または $>\text{CFCH}_2\text{F}$ などである。

30

対応するハロゲン含有基が別の（複合）基の一部である場合、上述の定義も適用される。

ハロゲンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子および/またはヨウ素原子に関する。

【0099】

シクロアルキルは、下位群である単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環で構成される。系は飽和している。二環式炭化水素環では、2つの環が互いに結合しており、したがって、それらは少なくとも2個の共通の炭素原子を有する。スピロ炭化水素環では、1個の炭素原子（スピロ原子）が2つの環に共に属する。

シクロアルキルが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。シクロアルキル自体が、環系のあらゆる適した位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

40

【0100】

シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.2.0]ヘキシル、ビシクロ[3.2.0]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[4.3.0]ノニル（オクタヒドロインデニル）、ビシクロ[4.4.0]デシル（デカヒドロナフチル）、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル（ノルボルニル）、ビシクロ[4.1.0]ヘプチル（ノルカラニル）、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル（ピナニル）、スピロ[2.5]オクチル、スピロ[3.3]ヘプチルなどである。

シクロアルキルが、例えば、 C_{x-y} シクロアルキルアミノ内、 C_{x-y} シクロアルキルオキ

50

シ内または C_{x-y} シクロアルキルアルキル内のように別の（複合）基の一部である場合、シクロアルキルの上述の定義も適用される。

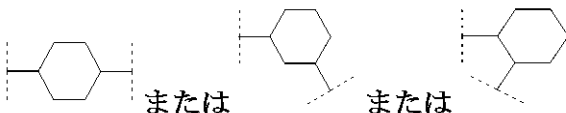
シクロアルキルの自由原子価が飽和すると、脂環式基が得られる。

ゆえに、シクロアルキレンという用語は、先に定義したシクロアルキルに由来し得る。シクロアルキレンは、シクロアルキルと異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、第2の原子価は、シクロアルキルから水素原子を除去することにより得られる。対応する基は、例えば、

【0101】

シクロヘキシル、および

【化13】



（シクロヘキシレン）

である。

シクロアルキレンが、例えば、 $HO-C_{x-y}$ シクロアルキレンアミノ内または H_2N-C_{x-y} シクロアルキレンオキシ内のように別の（複合）基の一部である場合、シクロアルキレンの上述の定義も適用される。

【0102】

シクロアルケニルも、下位群である単環式炭化水素環、二環式炭化水素環およびスピロ炭化水素環で構成される。しかし、系は飽和しておらず、すなわち、少なくとも1つのC-C二重結合が存在するが、芳香族系は存在しない。本明細書において先に定義したシクロアルキル内で、隣接する環状炭素原子の2個の水素原子が形式的に除去され、自由原子価が飽和して第2の結合を形成すると、対応するシクロアルケニルが得られる。

シクロアルケニルが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。シクロアルケニル自体が、環系のあらゆる適した位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

【0103】

シクロアルケニルの例は、シクロプロパ-1-エニル、シクロプロパ-2-エニル、シクロブタ-1-エニル、シクロブタ-2-エニル、シクロペンタ-1-エニル、シクロペンタ-2-エニル、シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキサ-1-エニル、シクロヘキサ-2-エニル、シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘプタ-1-エニル、シクロヘプタ-2-エニル、シクロヘプタ-3-エニル、シクロヘプタ-4-エニル、シクロブタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-1,4-ジエニル、シクロペンタ-1,3-ジエニル、シクロペンタ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,3-ジエニル、シクロヘキサ-1,5-ジエニル、シクロヘキサ-2,4-ジエニル、シクロヘキサ-1,4-ジエニル、シクロヘキサ-2,5-ジエニル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2,5-ジエニル（ノルボルナ-2,5-ジエニル）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-エニル（ノルボルネニル）、スピロ[4,5]デカ-2-エニルなどである。

シクロアルケニルが、例えば、 C_{x-y} シクロアルケニルアミノ内、 C_{x-y} シクロアルケニルオキシ内または C_{x-y} シクロアルケニルアルキル内のように別の（複合）基の一部であるとき、シクロアルケニルの上述の定義も適用される。

シクロアルケニルの自由原子価が飽和すると、不飽和脂環式基が得られる。

【0104】

したがって、シクロアルケニレンという用語は、先に定義したシクロアルケニルに由来し得る。シクロアルケニレンは、シクロアルケニルとは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。

10

20

30

40

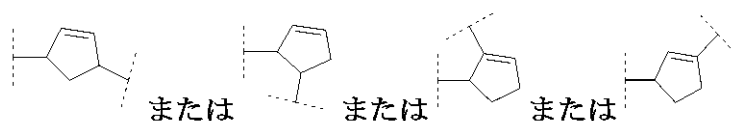
50

形式的には、第2の原子価は、シクロアルケニルから水素原子を除去することにより得られる。対応する基は、例えば、

【0105】

シクロペンテニル、および

【化14】



10

(シクロペンテニレン) などである。

シクロアルケニレンが、例えば、 $\text{HO} - \text{C}_{x-y}$ シクロアルケニレンアミノ内または $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_{x-y}$ シクロアルケニレンオキシ内のように別の(複合)基の一部である場合、シクロアルケニレンの上述の定義も適用される。

【0106】

アリールは、少なくとも1つの芳香族炭素環を有する単環式、二環式または三環式の炭素環を表す。好ましくは、アリールは、6個の炭素原子を有する単環式基(フェニル)または9個もしくは10個の炭素原子を有する二環式基(2つの6員環または5員環を有する1つの6員環)を表し、第2の環も芳香族であってもよいが、あるいは部分的に飽和していてもよい。

20

アリールが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上で互いに独立して行われてもよい。アリール自体が、環系のあらゆる適した位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。

【0107】

アリールの例は、フェニル、ナフチル、インダニル(2,3-ジヒドロインデニル)、インデニル、アントラセニル、フェナントレニル、テトラヒドロナフチル(1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、テトラリニル)、ジヒドロナフチル(1,2-ジヒドロナフチル)、フルオレニルなどである。最も好ましいのはフェニルである。

アリールが、例えば、アリールアミノ内、アリールオキシ内またはアリールアルキル内のように別の(複合)基の一部である場合、アリールの上述の定義も適用される。

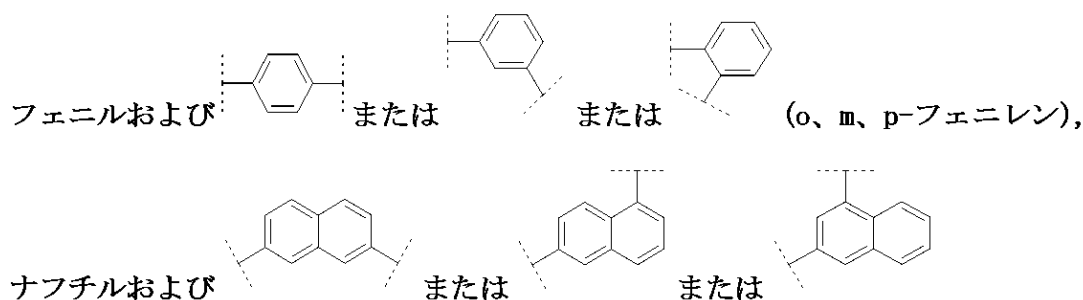
30

アリールの自由原子価が飽和すると、芳香族基が得られる。

【0108】

アリーレンという用語も、先に定義したアリールに由来し得る。アリーレンは、アリールとは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、アリールから水素原子を除去することにより、第2の原子価が生じる。対応する基は、例えば、

【化15】



40

などである。

アリーレンが、例えば、 $\text{HO} -$ アリーレンアミノ内または $\text{H}_2\text{N} -$ アリーレンオキシ内のように別の(複合)基の一部である場合、アリーレンの上述の定義も適用される。

50

【 0 1 0 9 】

ヘテロシクリルは環系を表し、これは、炭化水素環内の - C H₂ - 基のうちの 1 つもしくは複数を - O - 基、 - S - 基または - N H - 基で互いに独立して置換することにより、あるいは = C H - 基のうちの 1 つもしくは複数を = N - 基で置換することにより、先に定義したシクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールから誘導され、合計で 5 個を超えないヘテロ原子が存在してもよく、少なくとも 1 個の炭素原子が、2 個の酸素原子間および 2 個の硫黄原子間または酸素原子と硫黄原子との間に存在しなければならない、かつ環が全体として化学的安定性を有していなければならない。ヘテロ原子は、可能性のあるすべての酸化段階（硫黄 スルホキシド - S O -、スルホン - S O₂ - ; 窒素 N - オキシド）で存在してもよい。

10

ヘテロシクリルにおいて、ヘテロ芳香族環は存在しない、すなわち、ヘテロ原子は、芳香族系の部分ではない。

シクロアルキル、シクロアルケニルおよびアリールからの誘導の直接の結果は、ヘテロシクリルが、下位群である単環式ヘテロ環、二環式ヘテロ環、三環式ヘテロ環およびスピロヘテロ環で構成されることであり、これらは飽和型または不飽和型で存在してもよい。

【 0 1 1 0 】

不飽和により、当該環系に少なくとも 1 つの二重結合が存在するが、複素環式芳香族系は形成されないことを意味する。二環式ヘテロ環では、2 つの環が互いに結合しており、したがって、それらは少なくとも 2 個の共通の（ヘテロ）原子を有する。スピロヘテロ環では、1 個の炭素原子（スピロ原子）が 2 つの環に共に属する。

20

ヘテロシクリルが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上および / または窒素原子上で互いに独立して行われてもよい。ヘテロシクリル自体が、環系のあらゆる適した位置を介して置換基として分子に結合されてもよい。ヘテロシクリルの置換基は、ヘテロシクリルの員の数に依らない。

【 0 1 1 1 】

ヘテロシクリルの例は、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、1, 4 - ジオキサニル、アゼパニル、ジアゼパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、ホモチオモルホリニル、チオモルホリニル - S - オキシド、チオモルホリニル - S, S - ジオキシド、1, 3 - ジオキサニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、[1, 4] - オキサゼパニル、テトラヒドロチエニル、ホモチオモルホリニル - S, S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロ - ピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - S - オキシド、テトラヒドロチエニル - S, S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - S - オキシド、2, 3 - ジヒドロアゼト、2 H - ピロリル、4 H - ピラニル、1, 4 - ジヒドロピリジニル、8 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、8 - アザ - ビシクロ [5 . 1 . 0] オクチル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプチル、1 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクチル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクチル、3, 9 - ジアザ - ビシクロ [4 . 2 . 1] ノニル、2, 6 - ジアザ - ビシクロ [3 . 2 . 2] ノニル、1, 4 - ジオキサ - スピロ [4 . 5] デシル、1 - オキサ - 3, 8 - ジアザ - スピロ [4 . 5] デシル、2, 6 - ジアザ - スピロ [3 . 3] ヘプチル、2, 7 - ジアザ - スピロ [4 . 4] ノニル、2, 6 - ジアザ - スピロ [3 . 4] オクチル、3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデシル、2, 8 - ジアザスピロ [4, 5] デシルなどである。

30

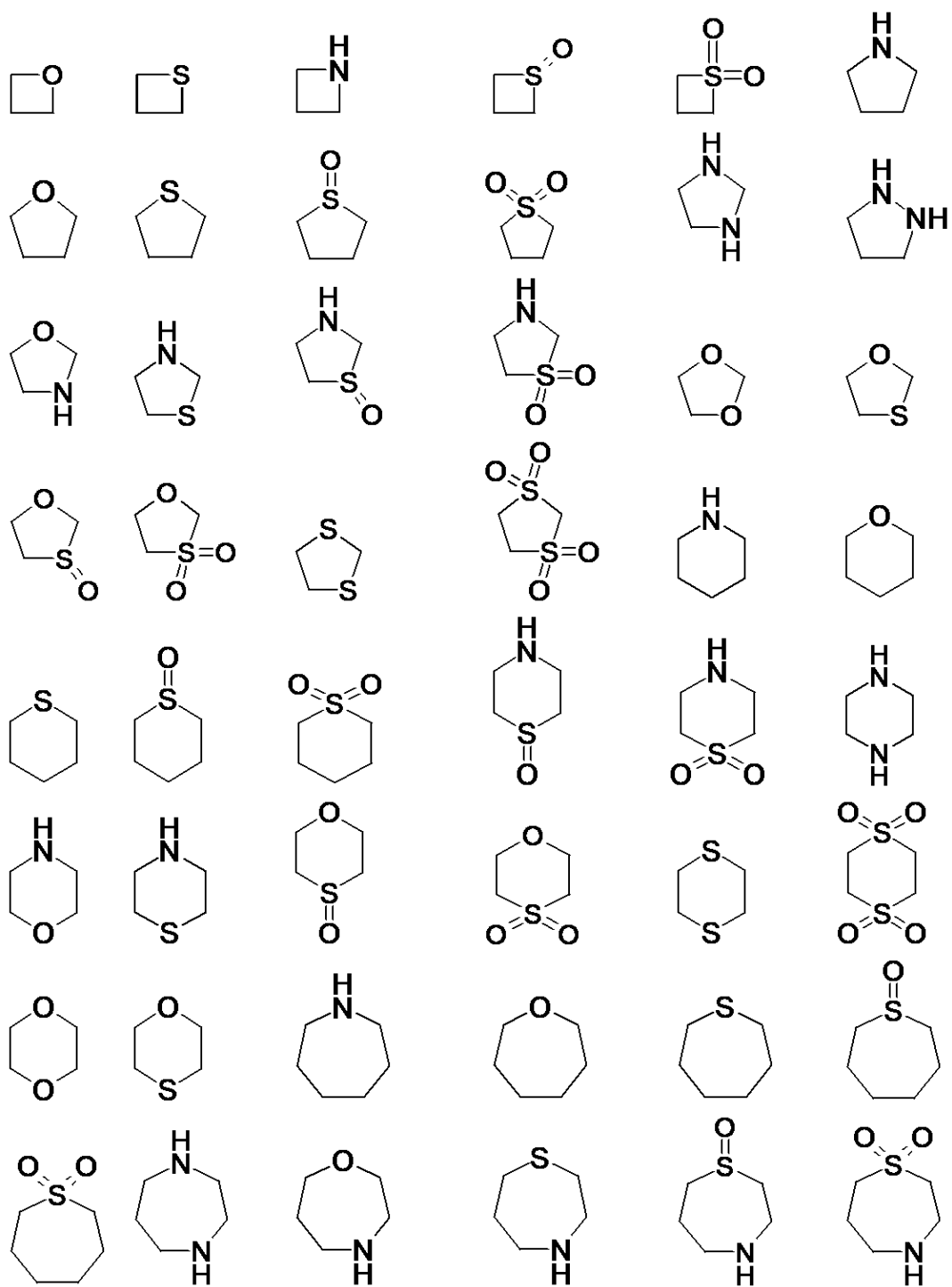
40

別の例は、以下に示した構造であり、これらは、（水素と交換された）水素を持つ原子それぞれを介して結合されてもよい。

50

【 0 1 1 2 】

【 化 1 6 】



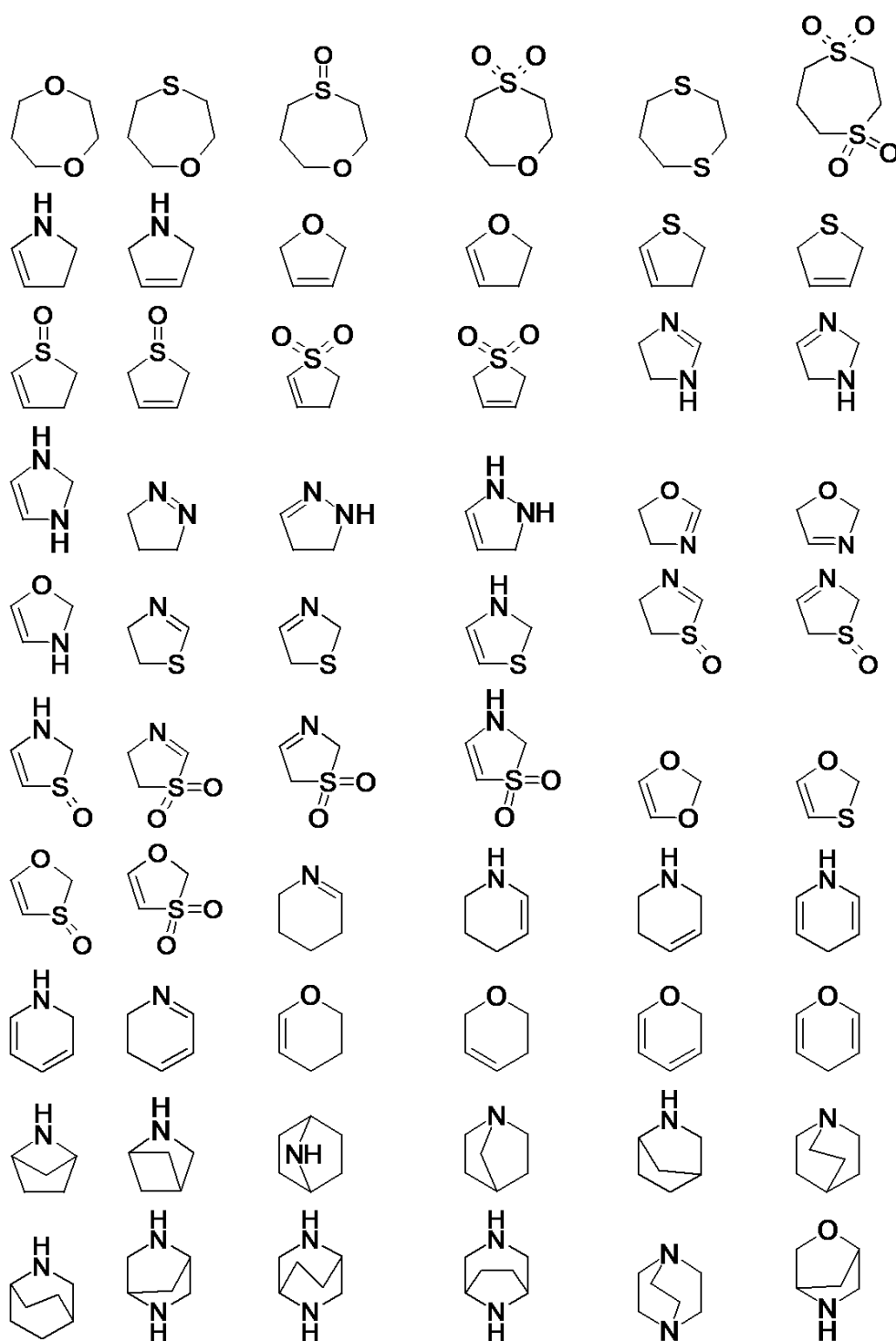
10

20

30

40

50



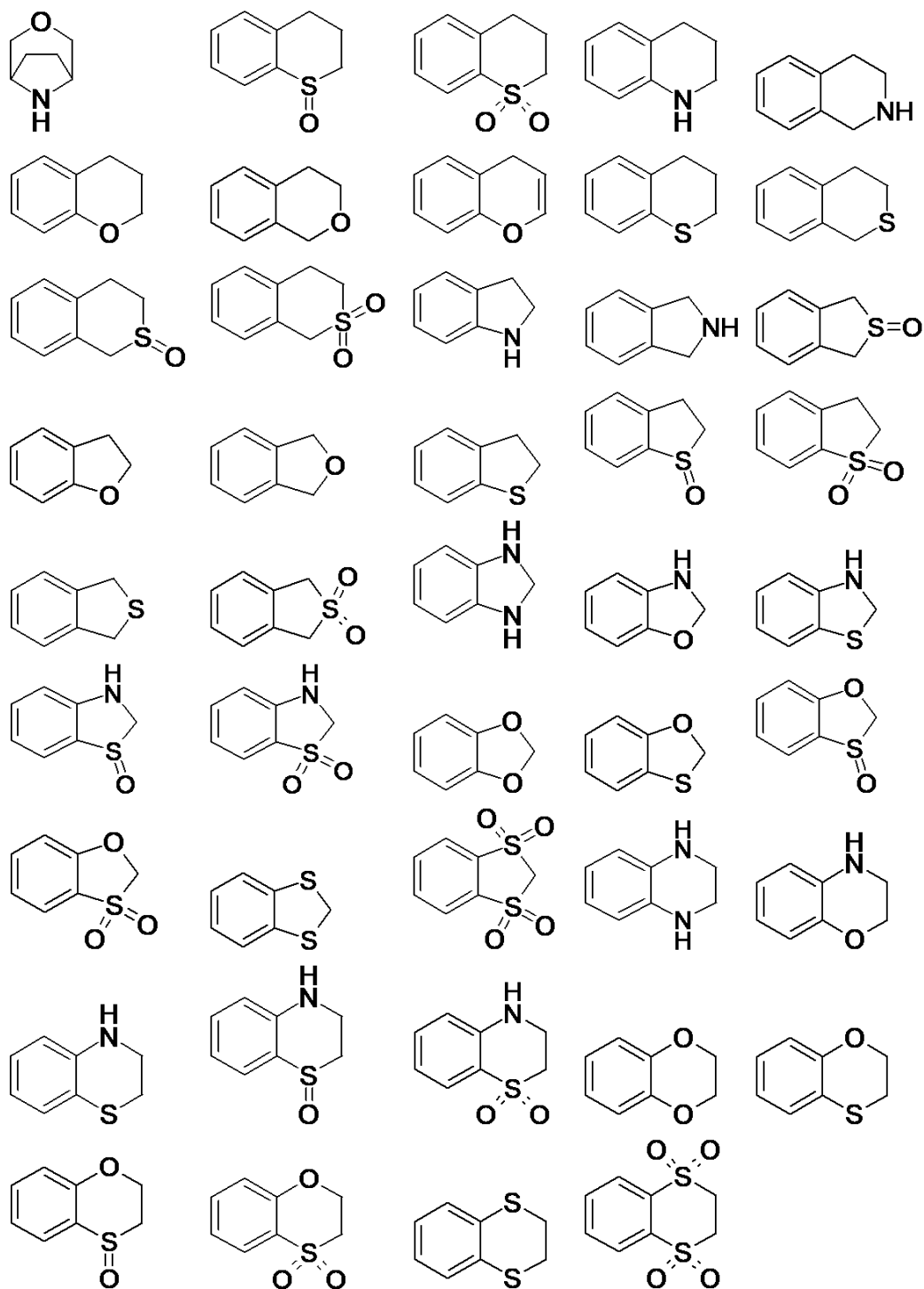
10

20

30

40

50



10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

好ましくは、ヘテロシクリルは、4～8員単環式であり、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有する。好ましいヘテロシクリルは、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルである。

ヘテロシクリルが、例えば、ヘテロシクリルアミノ内、ヘテロシクリルオキシ内またはヘテロシクリルアルキル内のように別の（複合）基の一部である場合、ヘテロシクリルの上述の定義も適用される。

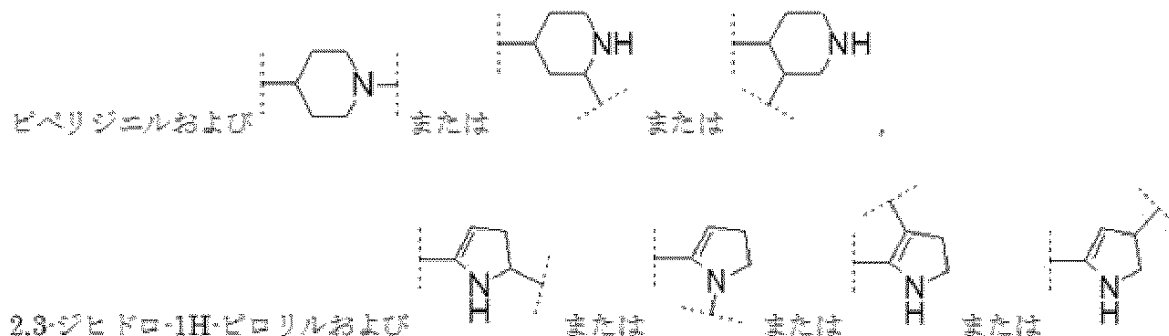
ヘテロシクリルの自由原子価が飽和すると、複素環式基が得られる。

50

【 0 1 1 4 】

ヘテロシクリレンという用語も、先に定義したヘテロシクリルに由来する。ヘテロシクリレンは、ヘテロシクリルとは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ヘテロシクリルから水素原子を除去することにより、第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば、

【 化 1 7 】



10

などである。

ヘテロシクリレンが、例えば、 HO - ヘテロシクリレンアミノ内または H_2N - ヘテロシクリレンオキシ内のように別の（複合）基の一部である場合、ヘテロシクリレンの上述の定義も適用される。

20

【 0 1 1 5 】

ヘテロアリールは、単環式複素環式芳香族環または少なくとも1つの複素環式芳香族環を有する多環式の環を表し、これらは、対応するアリールまたはシクロアルキル（シクロアルケニル）と比べて、1個または複数の炭素原子の代わりに、窒素、硫黄および酸素のなかから互いに独立して選択される1個または複数の同一であるか、または異なるヘテロ原子を含み、得られる基は、化学的に安定でなければならない。ヘテロアリールの存在の前提条件は、ヘテロ原子および複素環式芳香族系である。ヘテロアリールが置換される場合、置換は、それぞれの場合において一置換または多置換の形態で、水素を持つすべての炭素原子上および/または窒素原子上で互いに独立して行われてもよい。ヘテロアリール自体が、環系のあらゆる適した位置、炭素および窒素の両方を介して置換基として分子に結合されてもよい。ヘテロアリールの置換基は、ヘテロアリールの員の数に依らない。

30

【 0 1 1 6 】

ヘテロアリールの例は、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピリジル - N - オキシド、ピロリル - N - オキシド、ピリミジニル - N - オキシド、ピリダジニル - N - オキシド、ピラジニル - N - オキシド、イミダゾリル - N - オキシド、イソキサゾリル - N - オキシド、オキサゾリル - N - オキシド、チアゾリル - N - オキシド、オキサジアゾリル - N - オキシド、チアジアゾリル - N - オキシド、トリアゾリル - N - オキシド、テトラゾリル - N - オキシド、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアジニル、インドリジニル、オキサゾロピリジル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジル、ピリミドピリジル、プリニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、キノリニル - N - オキシド、インドリル - N - オキシド、イソキノリル - N - オキシド、キナゾリニル - N - オキシド、キノキサリニル - N - オキシド、フタラジニル - N - オキシド、インドリジニル - N - オキシド、インダゾリル - N - オキシド、ベンゾチアゾリル - N - オキシド、

40

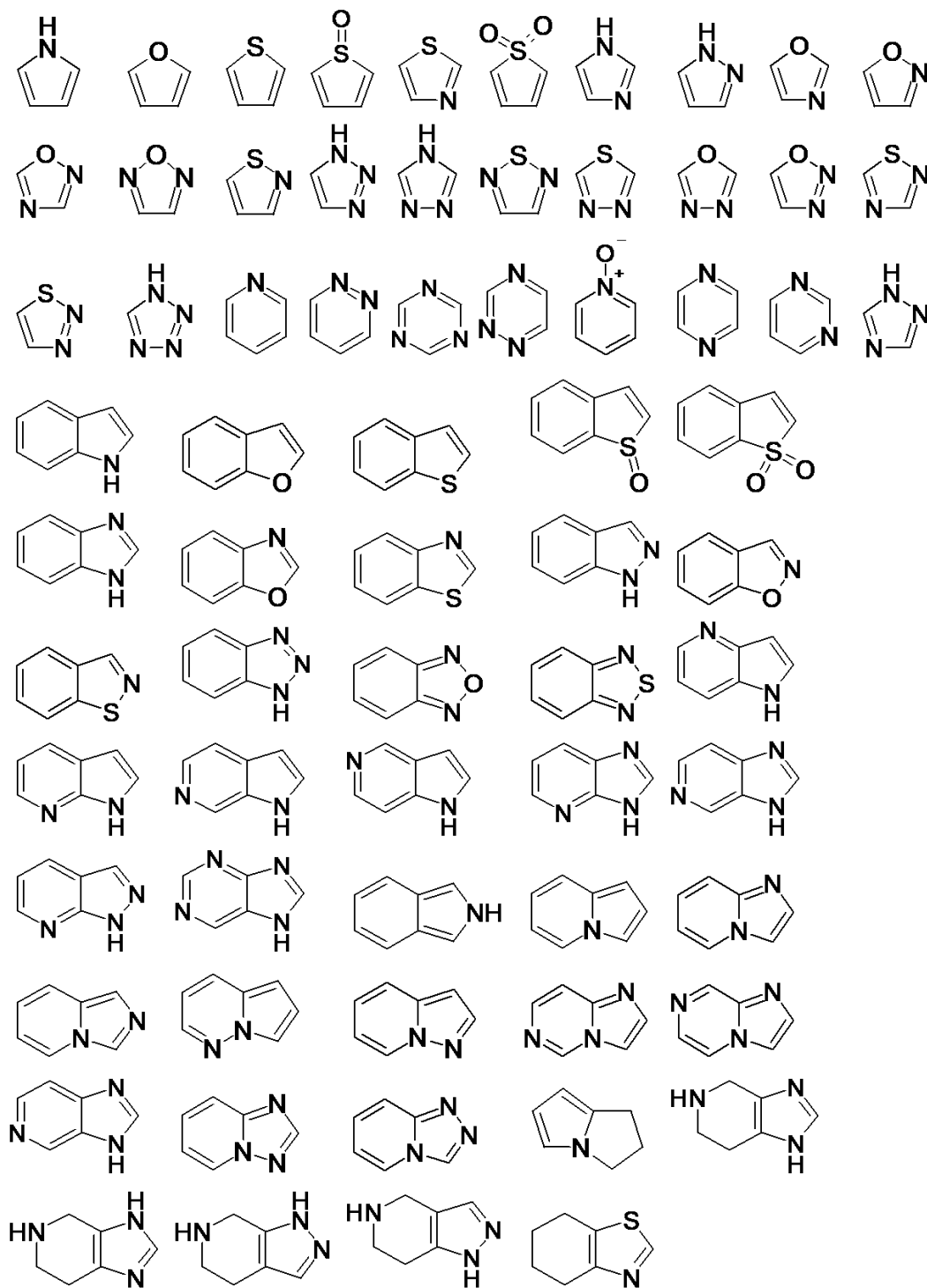
50

ベンゾイミダゾリル - N - オキシドなどである。

【 0 1 1 7 】

別の例は、以下に示した構造であり、これらは、（水素と交換された）水素を持つ原子それぞれを介して結合されてもよい。

【 化 1 8 】



好ましくは、ヘテロアリールは、5～6員単環式または9～10員二環式であり、それぞれが、酸素、窒素および硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を有する。

ヘテロアリールが、例えば、ヘテロアリールアミノ内、ヘテロアリールオキシ内またはヘテロアリールアルキル内のように別の（複合）基の一部である場合、ヘテロアリールの上述の定義も適用される。

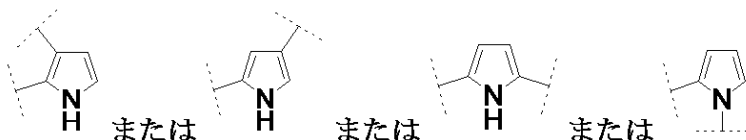
ヘテロアリールの自由原子価が飽和すると、複素環式芳香族基が得られる。

【0118】

ヘテロアリーレンという用語も、先に定義したヘテロアリールに由来する。ヘテロアリーレンは、ヘテロアリールとは異なり、2価であり、2つの結合パートナーを必要とする。形式的には、ヘテロアリールから水素原子を除去することにより、第2の原子価が得られる。対応する基は、例えば、

ピロリルおよび

【化19】



10

などである。

ヘテロアリーレンが、例えば、 HO -ヘテロアリーレンアミノ内または H_2N -ヘテロアリーレンオキシ内のように別の(複合)基の一部である場合、ヘテロアリーレンの上述の定義も適用される。

置換により、考慮中の原子に直接結合されている水素原子が、別の原子または原子の別の基(置換基)で置き換えられることを意味する。出発条件(水素原子の数)に応じて、1個の原子上で一置換または多置換が行われてもよい。特定の置換基による置換は、置換基の許容される原子価と、置換される原子の許容される原子価とが互に対応し、かつ置換が安定な化合物(すなわち、例えば、転位、環化または脱離により自発的に変換されない化合物)をもたらす場合のみ可能である。

20

【0119】

$=\text{S}$ 、 $=\text{NR}$ 、 $=\text{NOR}$ 、 $=\text{NNRR}$ 、 $=\text{NN}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ 、 $=\text{N}_2$ などのような2価置換基は、炭素原子の置換基のみであり得るのに対し、2価置換基 $=\text{O}$ および $=\text{NR}$ はまた、硫黄の置換基でもあり得る。一般的に、置換は、環系のみで2価置換基により行われてもよく、2つのジェミナルな水素原子、すなわち、置換前に飽和している同じ炭素原子に結合する水素原子の置換を必要とする。したがって、2価置換基による置換は、環系の $-\text{CH}_2-$ 基または硫黄原子($=\text{O}$ 基もしくは $=\text{NR}$ 基のみ、1つもしくは2つの $=\text{O}$ 基は可能、または例えば1つの $=\text{O}$ 基および1つの $=\text{NR}$ 基、各基は自由電子対(free electron pair)で置き換える)のみで可能である。

30

【0120】

立体化学/溶媒和物/水和物: 具体的に示されていない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲の全体にわたって、所与の化学式または化学名は、互変異性体と、すべての立体、光学および幾何異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、E/Z異性体など)とそれらのラセミ体ならびに異なる割合の別個のエナンチオマーの混合物、ジアステレオマーの混合物、またはそのような異性体およびエナンチオマーが存在する場合は前述の形態のいずれかの混合物、ならびにそれらの医薬的に許容される塩を含む塩、ならびにそれらの溶媒和物、例えば、遊離化合物の溶媒和物および水和物またはその化合物の塩の溶媒和物および水和物を含む水和物などを包含するものとする。

40

【0121】

一般に、実質的に純粋な立体異性体は、当業者に既知の合成原理に従って、例えば、対応する混合物の分離、立体化学的に純粋な出発材料の使用および/または立体選択的合成により得ることができる。ラセミ体の分割または合成によるなど、例えば、光学活性な出発材料から出発して、かつ/またはキラル試薬を使用することにより光学活性体を調製する方法は当技術分野において既知である。

本発明または中間体の鏡像異性的に純粋な化合物は、不斉合成により、例えば、既知の方法(例えば、クロマトグラフ分離または結晶化)により分離することができる適切なジ

50

アステレオマー化合物もしくは中間体の調製とその後の分離により、かつ／またはキラル試薬、例えば、キラル出発材料、キラル触媒もしくはキラル助剤の使用により調製することができる。

【 0 1 2 2 】

さらに、例えば、キラル固定相による対応するラセミ混合物のクロマトグラフ分離により、または適切な分割剤を使用するラセミ混合物の分割により、例えば、光学活性な酸もしくは塩基によるラセミ化合物のジアステレオマー塩の生成とその後の塩の分割および塩からの所望の化合物の遊離により、または光学活性キラル助剤による対応するラセミ化合物の誘導体化とその後のジアステレオマー分離およびキラル補助基の除去により、またはラセミ体の速度論的分割（例えば、酵素的分割）により；適した条件下の左右晶の塊からのエナンチオ選択的結晶化により、または光学活性キラル助剤の存在下の適した溶媒からの（分別）結晶化により、対応するラセミ混合物から鏡像異性的に純粋な化合物を調製する方法は当業者に既知である。

10

【 0 1 2 3 】

塩：「医薬的に許容される」という語句は、本明細書において、適切な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症がなく、ヒトおよび動物の組織と接触する使用に適しており、妥当な利益／リスク比に見合っている化合物、材料、組成物および／または剤形を指すために使用される。

本明細書において使用されるとき、「医薬的に許容される塩」は、その酸性塩または塩基性塩を調製することにより親化合物が修飾される開示されている化合物の誘導体を指す。医薬的に許容される塩の例には、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが含まれるが、これらに限定されない。

20

例えば、そのような塩には、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ゲンチシン酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、4 - メチルベンゼンスルホン酸、リン酸、サリチル酸、コハク酸、硫酸および酒石酸からの塩が含まれる。

別の医薬的に許容される塩をアンモニア、L - アルギニン、カルシウム、2 , 2 ' - イミノビスエタノール、L - リシン、マグネシウム、N - メチル - D - グルカミン、カリウム、ナトリウムおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンからのカチオンと共に生成することができる。

30

【 0 1 2 4 】

本発明の医薬的に許容される塩は、塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法により合成することができる。一般に、そのような塩は、水中で、あるいはエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールもしくはアセトニトリルまたはそれらの混合物のような有機希釈剤中で、遊離酸または遊離塩基の形態のこれらの化合物を十分な量の適切な塩基または酸と反応させることにより調製することができる。

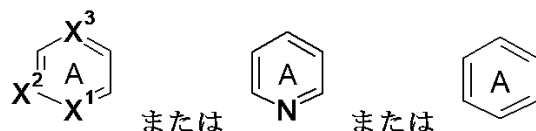
例えば、本発明の化合物（例えば、トリフルオロ酢酸塩）の精製または単離に有用な前述のもの以外の酸の塩も本発明の一部を含む。

【 0 1 2 5 】

40

例えば、

【 化 2 0 】

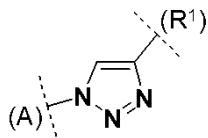


などの表現において、文字 A は、容易に作製するために、例えば、他の環に対する目的の環の結合を示すために、環を明示する機能を有する。

【 0 1 2 6 】

50

どの隣接基、どの原子価と結合するかを決定するために非常に重要である 2 価基に対して、対応する結合パートナーは、以下の表現のように、説明の目的に必要な括弧内に示す：
【化 2 1】

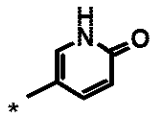


または $(R^2) - C(O)NH-$ または $(R^2) - NHC(O)-$;

【0 1 2 7】

例えば、

【化 2 2】



などの表現において、アスタリスクは、置換基としてそれぞれの基の結合の点を示す。

【0 1 2 8】

基または置換基は、対応する基の名称（例えば、 R^a 、 R^b など）を有するいくつかの代替の基 / 置換基のなかから選択されることが多い。分子の異なる部分内で本発明による化合物を定義するためにそのような基を繰り返し使用する場合、様々な使用は、互いに完全に独立しているとみなされるべきであることが指摘される。

本発明において、治療有効量により、病気の症状を除去したり、またはこれらの症状を予防もしくは軽減したりすることができる、あるいは治療患者の生存期間を延長する物質の量を意味する。

RAS ファミリータンパク質は、KRAS (V-Ki-ras 2 カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ)、NRAS (神経芽細胞腫RASウイルス癌遺伝子ホモログ)、およびHRAS (ハーベイマウス肉腫ウイルス癌遺伝子)、ならびにこれらの任意の突然変異を含むことを意味する。

【0 1 2 9】

SOS1 阻害剤化合物は、SOS1 と結合する化合物であり、それにより SOS1 媒介ヌクレオチド交換を防ぎ、その後、GTP 結合の形態においてRASのレベルを低下させる。さらに具体的には、SOS1 阻害剤化合物は、SOS1 の触媒部位のRASファミリータンパク質への結合の薬学的な阻害を示す。ゆえに、このような化合物は、SOS1、例えばSOS1 の触媒部位と相互作用し、SOS1 阻害剤化合物を添加しない前記結合に対して、RASファミリータンパク質への結合のレベルを低下させる。したがって、SOS1 阻害剤化合物が、前記阻害剤化合物を添加せずに達成される結合と比較する場合、約 5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、またはさらには 100 %、RASファミリータンパク質への結合のレベルを少なくともも低下させることを想定する。SOS1 の触媒部位への結合を測定する好適な試験システムを、本明細書で開示する。前記化合物は、化学的に合成され得るか（例えば、小分子）、もしくは微生物学的に生成され得るか（例えば、モノクローナル抗体）、および / または例えばサンプル、例えば植物、動物、もしくは微生物からの例えば細胞抽出物に含まれ得る。好ましくは、SOS1 阻害剤化合物は、小分子である。

【0 1 3 0】

略語のリスト

10

20

30

40

Ac	アセチル
AcCN	アセトニトリル
amphos	ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)
aq.	水性
ATP	アデノシントリホスフェート
Bn	ベンジル
Boc	tert-ブチロキシカルボニル
Bu	ブチル
c	濃度
Cbz	カルボキシベンジル
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
d	日
dba	ジベンジリデンアセトン
TLC	薄層クロマトグラフィー
DAST	ジエチルアミノスルトリフルオリド
Davephos	2-ジメチルアミノ-2'-ジシクロヘキシルアミノホスフィノビフェニル
DBA	ジベンジリデンアセトン
DCE	ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEA	ジエチルアミン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIPEA	N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EGTA	エチレングリコール四酢酸
eq	当量
ESI	電子スプレーイオン化法
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	エチルアセテート
EtOH	エタノール

10

20

30

40

50

h	時間
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IBX	2-ヨードキシ安息香酸
i	イソ
conc.	濃
LC	液体クロマトグラフィー
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド
sln.	溶液
Me	メチル
MeOH	メタノール
min	分
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー
MS	質量分析法
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMM	N-メチルモルホリン
NMP	N-メチルピロリドン
NP	順相
n.a.	利用不可
PBS	リン酸緩衝食塩水
Ph	フェニル
Pr	プロピル
Py	ピリジン
rac	ラセミ体
red.	還元
R _f (R _f)	保持因子
RP	逆相
rt	周囲温度
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
S _N	求核置換
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBDMS	tert-ブチルジメチルシリル
TBME	tert-ブチルメチルエーテル

10

20

30

40

50

TBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボレート
tBu	tert-ブチル
TEA	トリエチルアミン
temp.	温度
tert	三級
Tf	トリフレート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシリル
t _{Ret.}	保持時間(HPLC)
TRIS	トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン
TsOH	p-トルエンスルホン酸
UV	紫外線

10

本発明の特徴および利点は、範囲を限定せずに例として本発明の原理を説明する、以下の詳細な例から明らかとなるだろう。

20

【0131】

本発明による化合物の調製

一般

特に記載しない限り、すべての反応が、商業的に入手できる装置内で、化学実験室で一般に使用される方法を使用して実施される。空気および/または水分に対して敏感な出発材料は保護ガス下で保管され、それに対応する反応および操作が保護ガス（窒素またはアルゴン）下で実施される。

本発明による化合物は、ソフトウェアAutonom(Beilstein)を使用するCAS方式に従って命名される。化合物が、構造式および命名法の両方で表される場合、競合する場合は、構造式に決定する。

30

マイクロ波反応は、Biotage製の発生源/反応器内、またはCEM製のExplorer内、またはAnton Paar製のSynthos 3000もしくはMonowave 3000内で密封容器（好ましくは2、5または20mL）内で、好ましくは攪拌しながら実施される。

クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィーは、Merck製の既製のガラス上のシリカゲル60 TLCプレート（蛍光指示薬F-254を含む）上で実施される。

【0132】

本発明による例示化合物の分取用高圧クロマトグラフィー(RP HPLC)は、Waters（名称：SunFire（商標）Prep C18、OBD（商標）10 μm、50×150mm、またはSunFire（商標）Prep C18 OBD（商標）5 μm、30×50mm、またはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）10 μm、50×150mm、またはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5 μm、30×150mm、またはXBridge（商標）Prep C18、OBD（商標）5 μm、30×50mm）、およびYMC（名称：Actus-Triart Prep C18、5 μm、30×50mm）により作製されたカラムを用いてAgilentまたはGilsonシステムで行う。

40

【0133】

H₂O/アセトニトリルの異なる勾配を使用して化合物を溶出する一方、Agilent

50

システムでは、5%酸性調整剤(H_2O /アセトニトリル(1/1)1Lに対して20mLの HCOOH)を水に加える(酸性条件)。Gilsonシステムでは、水を0.1% HCOOH に加える。

Agilentシステムに対する塩基性条件下でのクロマトグラフィーでは、 H_2O /アセトニトリル勾配も使用する一方、5%塩基性調整剤(50gの NH_4HCO_3 +50mLの NH_3 (H_2O 中25%)を H_2O で1Lにする)を加えることにより、水をアルカリ性にする。Gilsonシステムでは、水を以下の通り、アルカリ性にする： NH_4HCO_3 溶液5mL(1Lの H_2O 中158g)および NH_3 (H_2O 中28%)2mLを、 H_2O で1Lに補充する。

【0134】

本発明による中間体および例示化合物の超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)を、以下のカラムを用いてJASCO SFCシステムで行う：Chiralcel OJ(250×20mm、5 μm)、Chiralpak AD(250×20mm、5 μm)、Chiralpak AS(250×20mm 5 μm)、Chiralpak IC(250×20mm、5 μm)、Chiralpak IA(250×20mm、5 μm)、Chiralcel OJ(250×20mm、5 μm)、Chiralcel OD(250×20mm、5 μm)、Phenomenex Lux C2(250×20mm、5 μm)。

【0135】

中間体および最終化合物の分析HPLC(反応制御)は、Waters製(名称：XBridge(商標)C18、2.5 μm 、2.1×20mmまたはXBridge(商標)C18、2.5 μm 、2.1×30mmまたはAquity UPLC BEH C18、1.7 μm 、2.1×50mm)およびYMC製(名称：Triart C18、3.0 μm 、2.0×30mm)およびPhenomenex製(名称：Luna C18、5.0 μm 、2.0×30mm)のカラムを使用して実施される。この分析機器は、それぞれの場合において質量検出器も備えている。

【0136】

HPLC質量分析/UV分光測定

本発明による例示化合物を特徴づける保持時間/MS-ESI⁺を、HPLC-MS装置(質量検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー)を使用して生成する。注入ピークで溶出する化合物を、保持時間 $t_{\text{Ret.}} = 0.00$ と定める。

【0137】

HPLC法(分取用)

分取用HPLC1

HPLC：333および334ポンプ

カラム：Waters X-Bridge C18 OBD、10 μm 、30×100mm、パーツ番号186003930

溶媒：A： H_2O 中10mMの NH_4HCO_3 、B：アセトニトリル(HPLC等級)

検出：UV/Vis-155

流量：50mL/分

勾配：0.00～1.50分：1.5%B

1.50～7.50分：様々

7.50～9.00分：100%B

分取用HPLC2

HPLC：333および334ポンプ

カラム：Waters Sunfire C18 OBD、10 μm 、30×100mm、パーツ番号186003971

溶媒：A： H_2O +0.2% HCOOH 、B：アセトニトリル(HPLC等級)+0.2% HCOOH

検出：UV/Vis-155

流量：50 mL / 分

勾配：0.00 ~ 1.50 分：1.5 % B

1.50 ~ 7.50 分：様々

7.50 ~ 9.00 分：100 % B

【0138】

HPLC法（分析用）

LCMSBAS1

HPLC：Agilent 1100シリーズ

MS：Agilent LC/MSD SL

カラム：Phenomenex Mercury Gemini C18、3 μm、2 × 20 mm、パーツ番号00M-4439-B0-CE 10

溶媒：A：H₂O中5 mMのNH₄HCO₃ / 20 mMのNH₃、B：アセトニトリル（HPLC等級）

検出：MS：ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲：120 ~ 900 m/z

流量：1.00 mL / 分

カラム温度：40

勾配：0.00 ~ 2.50 分：5 % B 95 % B

2.50 ~ 2.80 分：95 % B

2.81 ~ 3.10 分：95 % B 5 % B 20

【0139】

FECB5

HPLC：Agilent 1100 / 1200シリーズ

MS：Agilent LC/MSD SL

カラム：Waters X-Bridge C18 OBD、5 μm、2.1 × 50 mm

溶媒：A：H₂O中5 mMのNH₄HCO₃ / 19 mMのNH₃、B：アセトニトリル（HPLC等級）

検出：MS：ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲：105 ~ 1200 m/z

流量：1.20 mL / 分 30

カラム温度：35

勾配：0.00 ~ 1.25 分：5 % B 95 % B

1.25 ~ 2.00 分：95 % B

2.00 ~ 2.01 分：95 % B 5 % B

【0140】

FECBM3ESI

HPLC：Agilent 1100 / 1200シリーズ

MS：Agilent LC/MSD SL

カラム：Waters X-Bridge C18 OBD、5 μm、2.1 × 50 mm

溶媒：A：H₂O中5 mMのNH₄HCO₃ / 19 mMのNH₃、B：アセトニトリル（HPLC等級） 40

検出：MS：マルチモードESI ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲：105 ~ 1200 m/z

流量：1.20 mL / 分

カラム温度：35

勾配：0.00 ~ 1.25 分：5 % B 100 % B

1.25 ~ 2.00 分：100 % B

2.00 ~ 2.01 分：100 % B 5 % B

【0141】

VAB

HPLC: Agilent 1100 / 1200 シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 × 30 mm XP

溶媒: A: H₂O 中 5 mM の NH₄HCO₃ / 19 mM の NH₃、B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲: 100 ~ 1200 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 5 % B 100 % B

1.00 ~ 1.37 分: 100 % B

1.37 ~ 1.40 分: 100 % B 5 % B

【0142】

B F E C

HPLC: Agilent 1100 / 1200 シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters X-Bridge BEH C18、2.5 μm、2.1 × 30 mm XP

溶媒: A: H₂O 中 5 mM の NH₄HCO₃ / 19 mM の NH₃、B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲: 50 ~ 1000 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 15 % B 100 % B

1.00 ~ 1.30 分: 100 % B

A F E C

HPLC: Agilent 1100 / 1200 シリーズ
 MS: Agilent LC/MSD SL
 カラム: Waters Sunfire C18、5 μm、2.1 × 50 mm

溶媒: A: H₂O + 0.2 % ギ酸、B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲: 50 ~ 1000 m/z

流量: 1.40 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.00 ~ 1.00 分: 15 % B 100 % B

1.00 ~ 1.23 分: 100 % B

F A - 8

HPLC-MS: Waters - Alliance 2996
 カラム: Symmetry shield C18、5 μm、4.6 × 250 mm
 溶媒: A: H₂O + 0.1 % TFA、B: アセトニトリル (HPLC 等級)

検出: MS: ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲: 100 ~ 1200 m/z

流量: 1.00 mL / 分

カラム温度: 25

勾配: 2.00 ~ 8.00 分: 20 % B 80 % B

8.00 ~ 19.00 分: 80 % B

19.00 ~ 20.00 分: 80 % B 20 % B

【0143】

10

20

30

40

50

F S U N 2

H P L C : A g i l e n t 1 1 0 0 / 1 2 0 0 シリーズ

M S : A g i l e n t L C / M S D S L

カラム : W a t e r s S u n f i r e C 1 8、5 μ m、2 . 1 \times 5 0 mm溶媒 : A : H₂O + 0 . 2 % 酢酸、B : アセトニトリル (H P L C 等級)

検出 : M S : ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲 : 1 0 5 ~ 1 2 0 0 m / z

流量 : 1 . 2 0 m L / 分

カラム温度 : 3 5

勾配 : 0 . 0 分 : 5 % B

0 . 0 ~ 1 . 5 0 分 : 5 % B 9 5 % B

1 . 5 0 ~ 2 . 0 0 分 : 9 5 % B

2 . 0 0 ~ 2 . 0 1 分 : 9 5 % B 5 % B

10

【 0 1 4 4 】

L C M S A

H P L C - M S : L C M S / M S A P I 2 0 0 0 (A p p l i e d B i o s y s t e m)

カラム : A g i l e n t Z o r b a x E x t e n d C 1 8 4 . 6 \times 5 0 mm、5 μ m溶媒 : A : H₂O 中 1 0 mM の N H₄O A c、B : アセトニトリル (H P L C 等級)

検出 : M S : ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲 : 1 0 0 ~ 8 0 0 m / z

流量 : 1 . 2 0 m L / 分

カラム温度 : 2 5

勾配 : 0 . 0 分 : 1 0 % B

0 . 0 ~ 1 . 5 0 分 : 1 0 % B 3 0 % B

1 . 5 0 ~ 3 . 0 0 分 : 3 0 % B 9 0 % B

3 . 0 0 ~ 4 . 0 0 分 : 9 0 % B

4 . 0 0 ~ 5 . 0 0 分 : 9 0 % B 1 0 % B

20

L C M S B

H P L C - M S : A l l i a n c e H T W a t e r s Z Q M a s s (W a t e r s)

カラム : A g i l e n t Z o r b a x E x t e n d C 1 8 4 . 6 \times 5 0 mm、5 μ m溶媒 : A : H₂O 中 1 0 mM の N H₄O A c、B : アセトニトリル (H P L C 等級)

検出 : M S : ポジティブおよびネガティブモード

質量範囲 : 1 0 0 ~ 8 0 0 m / z

流量 : 1 . 2 0 m L / 分

カラム温度 : 5 0

勾配 : 0 . 0 1 分 : 5 % B

0 . 0 1 ~ 0 . 7 5 分 : 5 % B

0 . 7 5 ~ 1 . 5 0 分 : 5 % B 1 5 % B

1 . 5 0 ~ 3 . 0 0 分 : 1 5 % B 9 0 % B

3 . 0 0 ~ 4 . 0 0 分 : 9 0 % B

4 . 0 0 ~ 5 . 0 0 分 : 9 0 % B 5 % B

30

40

【 0 1 4 5 】

R N D - F A - 2 . 6

H P L C : A g i l e n t I n f i n i t y - 1 2 9 0 シリーズ

M S : A g i l e n t S Q D - 6 1 3 0 (A P I - E S + / - 3 0 0 0 V)

M S D シグナル設定 : スキャンポジ 1 0 0 ~ 1 0 0 0、スキャンネガ 1 0 0 ~ 1 0 0 0

50

カラム：Aq u i t y B E H C 1 8、2 . 1 × 5 0 m m、1 . 7 μ m

溶離液：A：水中0 . 1 %ギ酸、B：アセトニトリル中0 . 1 %ギ酸

検出シグナル：U V 2 1 5 n m (バンド幅 4、リファレンスオフ)

スペクトル：範囲：2 0 0 ~ 4 0 0 n m、ステップ：2 n m

ピーク幅：> 0 . 0 2 5 分 (0 . 5 S)

注入：洗浄口でニードル洗浄を用いて0 . 5 μ L 注入

流速：0 . 8 m L / 分

カラム温度：6 0

勾配：0 . 0 ~ 0 . 2 分：3 % B

0 . 2 ~ 1 . 5 分：3 % B 9 5 % B

1 . 5 ~ 2 . 5 分：9 5 % B

2 . 5 ~ 2 . 6 分：9 5 % B 3 % B

10

G V K _ L C M S _ 0 3

H P L C : A g i l e n t R R L C (1 2 0 0 シリーズ)

M S : A g i l e n t S Q D - 6 1 3 0 (A P I - E S / A P C I (マルチモード) + / - 3 0 0 0 V、Corona Current 4 μ A)

M S D シグナル設定：スキャンポジ 9 0 ~ 1 0 0 0、スキャンネガ 9 0 ~ 1 0 0 0

カラム：X - b r i d g e C 1 8、4 . 6 × 5 0 m m、2 . 5 μ m

溶離液：A：5 m M の酢酸アンモニウム、B：アセトニトリル

検出シグナル：U V 2 1 5 n m (バンド幅 4、リファレンスオフ)

20

スペクトル：範囲：2 0 0 ~ 4 0 0 n m、ステップ：2 n m

ピーク幅：> 0 . 1 分 (2 . 0 S)

注入：ニードル洗浄を用いて5 μ L 注入

流速：0 . 6 m L / 分

カラム温度：3 5

勾配：0 . 0 ~ 1 . 0 分：5 % B

1 . 0 ~ 1 . 8 分：5 % B 5 5 % B

1 . 8 ~ 3 . 5 分：5 5 % B 9 8 % B

3 . 5 ~ 5 . 5 分：9 8 % B

5 . 5 ~ 6 . 0 分：9 8 % B 5 % B

30

【 0 1 4 6 】

R N D - F A - 3 . 2

H P L C : A g i l e n t I n f i n i t y - 1 2 9 0 シリーズ

M S : A g i l e n t S Q D - 6 1 5 0 (A P I - E S + / - 3 0 0 0 V)

M S D シグナル設定：スキャンポジ 1 0 0 ~ 1 0 0 0、スキャンネガ 1 0 0 ~ 1 0 0 0

カラム：Aq u i t y B E H C 1 8、2 . 1 × 5 0 m m、1 . 7 μ m

溶離液：A：水中0 . 1 %ギ酸、B：アセトニトリル中0 . 1 %ギ酸

検出シグナル：U V 2 1 5 n m (バンド幅 4、リファレンスオフ)

スペクトル：範囲：2 0 0 ~ 4 0 0 n m、ステップ：2 n m

ピーク幅：> 0 . 0 2 5 分 (0 . 5 S)

40

注入：洗浄口でニードル洗浄を用いて0 . 5 μ L 注入

流速：0 . 8 m L / 分

カラム温度：4 5

勾配：0 . 0 ~ 0 . 2 分：2 % B

0 . 2 ~ 1 . 5 分：2 % B 9 8 % B

1 . 5 ~ 2 . 6 分：9 8 % B

2 . 6 ~ 2 . 6 1 分：9 8 % B 2 % B

2 . 6 1 ~ 3 . 2 分：2 % B

【 0 1 4 7 】

R N D - F A - 4 . 5

50

HPLC: Waters UPLC
 MS: Waters Micromass Triple Quad (API-ES +
 / - 3500 V、コーン電圧25 ~ 50 V)
 MSDシグナル設定: スキャンポジ100 ~ 900、スキャンネガ100 ~ 900
 カラム: Acquity BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm
 溶離液: A: 水中0.1%ギ酸、B: アセトニトリル中0.1%ギ酸
 検出シグナル: UV 215 nm (バンド幅1、リファレンスオフ)
 スペクトル: 範囲: 200 ~ 400 nm、ステップ: 1 nm
 ピーク幅: < 0.01分 (0.1 S)
 注入: 0.5 μL 標準的な注入
 流速: 0.4 mL / 分
 カラム温度: 35
 勾配: 0.0 ~ 0.5分: 5% B
 0.5 ~ 2.0分: 5% B 50% B
 2.0 ~ 3.5分: 50% B 100% B
 3.5 ~ 5.0分: 100% B
 5.0 ~ 5.1分: 100% B 5% B

10

【0148】

GVK__LCMS__05

LC: Waters UPLC Acquity
 MS: Micromass Quattro micro (商標)
 MSDシグナル設定: スキャンポジ/ネガ100 ~ 1200
 カラム: Kinetex C18、2.1 × 100 mm、1.7 μm
 溶離液: A: 水 + 0.1%ギ酸、B: アセトニトリル (HPLC等級) + 0.1%ギ酸
 検出シグナル: UV 215 / 254 nm (バンド幅4、リファレンスオフ)
 スペクトル: 範囲: 200 ~ 400 nm、解像度: 1.2 nm
 サンプリング速度: 5点 / 秒
 注入: 0.5 μL 標準的な注入
 流量: 0.4 mL / 分
 カラム温度: 35
 勾配: 0.0 ~ 0.3分: 5% B
 0.3 ~ 1.5分: 5% B 50% B
 1.5 ~ 3.0分: 50% B 100% B
 3.0 ~ 4.5分: 100% B
 4.5 ~ 5.0分: 100% B 5% B
 5.0 ~ 6.0分: 5% B

20

30

【0149】

RND__AA__6.0

HPLC: Agilent RRLC (1200シリーズ)
 MS: Agilent SQD-6130 (API-ES / APCI (マルチモード
) + / - 3000 V、Corona Current 4 μA)
 MSDシグナル設定: スキャンポジ90 ~ 1000、スキャンネガ90 ~ 1000
 カラム: X-bridge C18、4.6 × 50 mm、2.5 μm
 溶離液: A: 5 mMの酢酸アンモニウム、B: アセトニトリル
 検出シグナル: UV 215 nm (バンド幅4、リファレンスオフ)
 スペクトル: 範囲: 200 ~ 400 nm、ステップ: 2 nm
 ピーク幅: > 0.1分 (2.0 S)
 注入: ニードル洗浄を用いて5 μL 注入
 流速: 0.6 mL / 分
 カラム温度: 35

40

50

勾配：0.0～1.0分：5% B
 1.0～1.8分：5% B 55% B
 1.8～3.5分：55% B 98% B
 3.5～5.5分：98% B
 5.5～6.0分：98% B 5% B

【0150】

RND__XBRIDGE__7

HPLC: Agilent RRLC (1200シリーズ)

MS: Agilent SQD-6130 (API-ES/APCI (マルチモード)
) + / - 3000 V、Corona Current 4 μA)

10

MSDシグナル設定：スキャンポジ90～1000、スキャンネガ90～1000

カラム：X-bridge C18、4.6×75 mm、3.5 μm

溶離液：A：水中5 mMの酢酸アンモニウム、B：アセトニトリル

検出シグナル：UV 215 / 254 nm (バンド幅4、リファレンスオフ)

スペクトル：範囲：200～400 nm、ステップ：2 nm

ピーク幅：> 0.1分 (2.0 S)

注入：ニードル洗浄を用いて5 μL 注入

流速：1.30 mL / 分

カラム温度：35

勾配：0.0～1.0分：10% B

20

1.0～5.0分：10% B 90% B

5.0～5.5分：90% B 98% B

5.5～7.0分：98% B

7.0～7.01分：98% B 10% B

【0151】

GVK__LCMS__11

HPLC: Agilent Infinity-1290シリーズ

MS: Agilent SQD-6130 (API-ES + / - 3000 V)

MSDシグナル設定：スキャンポジ100～1000、スキャンネガ100～1000

カラム：Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm

30

溶離液：A：水中0.1%ギ酸、B：アセトニトリル中0.1%ギ酸

検出シグナル：UV 215 nm (バンド幅4、リファレンスオフ)

スペクトル：範囲：200～400 nm、ステップ：2 nm

ピーク幅：> 0.025分 (0.5 S)

注入：洗浄口でニードル洗浄を用いて0.5 μL 注入

流速：0.6 mL / 分

カラム温度：25

勾配：0.0～0.4分：3% B

0.4～3.2分：3% 98% B

3.2～3.8分：98% B

40

3.8～4.2分：98% 3% B

4.2～4.5分：3% B

【0152】

GVK__LCMS__15

HPLC: Agilent RRLC (1200シリーズ)

MS: Agilent SQD-6130 (API-ES/APCI (マルチモード)
) + 3500 V、-2500 V、Corona Current 10 μA)

MSDシグナル設定：スキャンポジ90～1000、スキャンネガ90～1000

カラム：Atlantis (登録商標) T3、4.6×250 mm、5.0 μm

溶離液：A：10 mMの酢酸アンモニウム、B：アセトニトリル

50

検出シグナル：UV 215 nm / 254 nm (バンド幅 4、リファレンスオフ)

スペクトル：範囲：200 ~ 400 nm、ステップ：2 nm

ピーク幅：> 0.1 分 (2.0 S)

注入：ニードル洗浄を用いて 5 µL 注入

流速：1.00 mL / 分

カラム温度：35

勾配：0.0 ~ 2.0 分：5 % B

2.0 ~ 12.0 分：5 % B 95 % B

12.0 ~ 18.0 分：95 % B

18.0 ~ 18.1 分：95 % B 5 % B

18.1 ~ 20.0 分：5 % B

10

【 0 1 5 3 】

G V K _ L C M S _ 1 8

H P L C : A g i l e n t I n f i n i t y - 1 2 9 0 シリーズ

M S : A g i l e n t S Q D - 6 1 3 0 (A P I - E S + 3 5 0 0 V / - 3 0 0 0

V)

M S D シグナル設定：スキャンポジ 100 ~ 1200、スキャンネガ 100 ~ 1200

カラム：A q u i t y B E H C 1 8、2.1 × 50 mm、1.7 µm

溶離液：A：アセトニトリル中 0.1 % ギ酸、B：水中 0.1 % ギ酸

検出シグナル：UV 215 / 254 nm (バンド幅 4、リファレンスオフ)

20

スペクトル：範囲：200 ~ 400 nm、ステップ：2 nm

ピーク幅：> 0.025 分 (0.5 S)

注入：洗浄口でニードル洗浄を用いて 0.5 µL 注入。

流速：0.8 mL / 分

カラム温度：60

勾配：0.0 ~ 0.4 分：97 % B

0.4 ~ 2.2 分：97 % B 2 % B

2.2 ~ 2.6 分：2 % B

2.6 ~ 2.61 分：2 % B 97 % B

2.61 ~ 3.0 分：97 % B

30

【 0 1 5 4 】

G V K _ L C M S _ 1 9

H P L C : A g i l e n t R R L C (1 2 0 0 シリーズ)

M S : A g i l e n t S Q D - 6 1 3 0 (A P I - E S / A P C I (マルチモード) + 3 5 0 0 V、- 2 5 0 0 V、Corona Current 10 µA)

M S D シグナル設定：スキャンポジ 90 ~ 1000、スキャンネガ 90 ~ 1000

カラム：X - b r i d g e C 1 8、4.6 × 75 mm、3.5 µm

溶離液：A：10 mM の酢酸アンモニウム、B：アセトニトリル

検出シグナル：UV 215 nm / 254 nm (バンド幅 4、リファレンスオフ)

40

スペクトル：範囲：200 ~ 400 nm、ステップ：2 nm

ピーク幅：> 0.1 分 (2.0 S)

注入：ニードル洗浄を用いて 5 µL 注入

流速：2.00 mL / 分

カラム温度：35

勾配：0.0 ~ 0.2 分：10 % B

0.2 ~ 2.5 分：10 % 75 % B

2.5 ~ 3.0 分：75 % 100 % B

3.0 ~ 4.8 分：100 % B

4.8 ~ 5.0 分：100 % 10 % B

【 0 1 5 5 】

50

GVK__LCMS__21

LC: Agilent Infinity 1290 シリーズ

MS: Agilent 6130 Quadrupole LCMS (SQ)

MSD シグナル設定: スキャンポジ / ネガ 80 ~ 1200

カラム: Aquity BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm

溶離液: A: 水 + 0.1% ギ酸、B: アセトニトリル (HPLC 等級) + 0.1% ギ酸

検出シグナル: UV 215 / 254 nm (バンド幅 4、リファレンスオフ)

スペクトル: 範囲: 200 ~ 400 nm、ステップ: 2.0 nm

ピーク幅: > 0.01 分 (0.2 S)

注入: 0.5 μL 標準的な注入

流量: 0.8 mL / 分

カラム温度: 60

勾配: 0.0 ~ 0.2 分: 3% B

0.2 ~ 1.5 分: 3% B 95% B

1.5 ~ 2.5 分: 95% B

2.5 ~ 2.6 分: 95% B 3% B

2.6 ~ 3.2 分: 3% B

【0156】

GVK__LCMS__22

HPLC: Agilent Infinity - 1290 シリーズ

MS: Agilent SQD - 6150 (API - ES + / - 3000 V)

MSD シグナル設定: スキャンポジ 100 ~ 1000、スキャンネガ 100 ~ 1000

カラム: Aquity BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm

溶離液: A: 水中 0.1% ギ酸、B: アセトニトリル中 0.1% ギ酸

検出シグナル: UV 215 nm (バンド幅 4、リファレンスオフ)

スペクトル: 範囲: 200 ~ 400 nm、ステップ: 2 nm

ピーク幅: > 0.025 分 (0.5 S)

注入: 洗浄口でニードル洗浄を用いて 0.5 μL 注入

流速: 0.8 mL / 分

カラム温度: 45

勾配: 0.0 ~ 0.2 分: 2% B

0.2 ~ 1.5 分: 2% B 98% B

1.5 ~ 2.6 分: 98% B

2.6 ~ 2.61 分: 98% B 2% B

2.61 ~ 3.2 分: 2% B

【0157】

本発明による化合物は、一般式の置換基が本明細書において先述の意味を有する以下に記載の合成方法により調製される。これらの方法は、特許請求される化合物のその主題および範囲をこれらの例に限定しない本発明の例示を意図している。

出発化合物の調製物が記載されていない場合、それらは、商業的に入手できるか、またはそれらの合成法が先行技術に記載されているか、または本明細書に記載の既知の先行技術の化合物もしくは方法と同様に調製され得る。文献に記載の物質は、公開された合成方法に従って調製できる。

【0158】

本発明による化合物 (I) への合成経路の一般的な反応スキームおよび概要

スキーム 1:

10

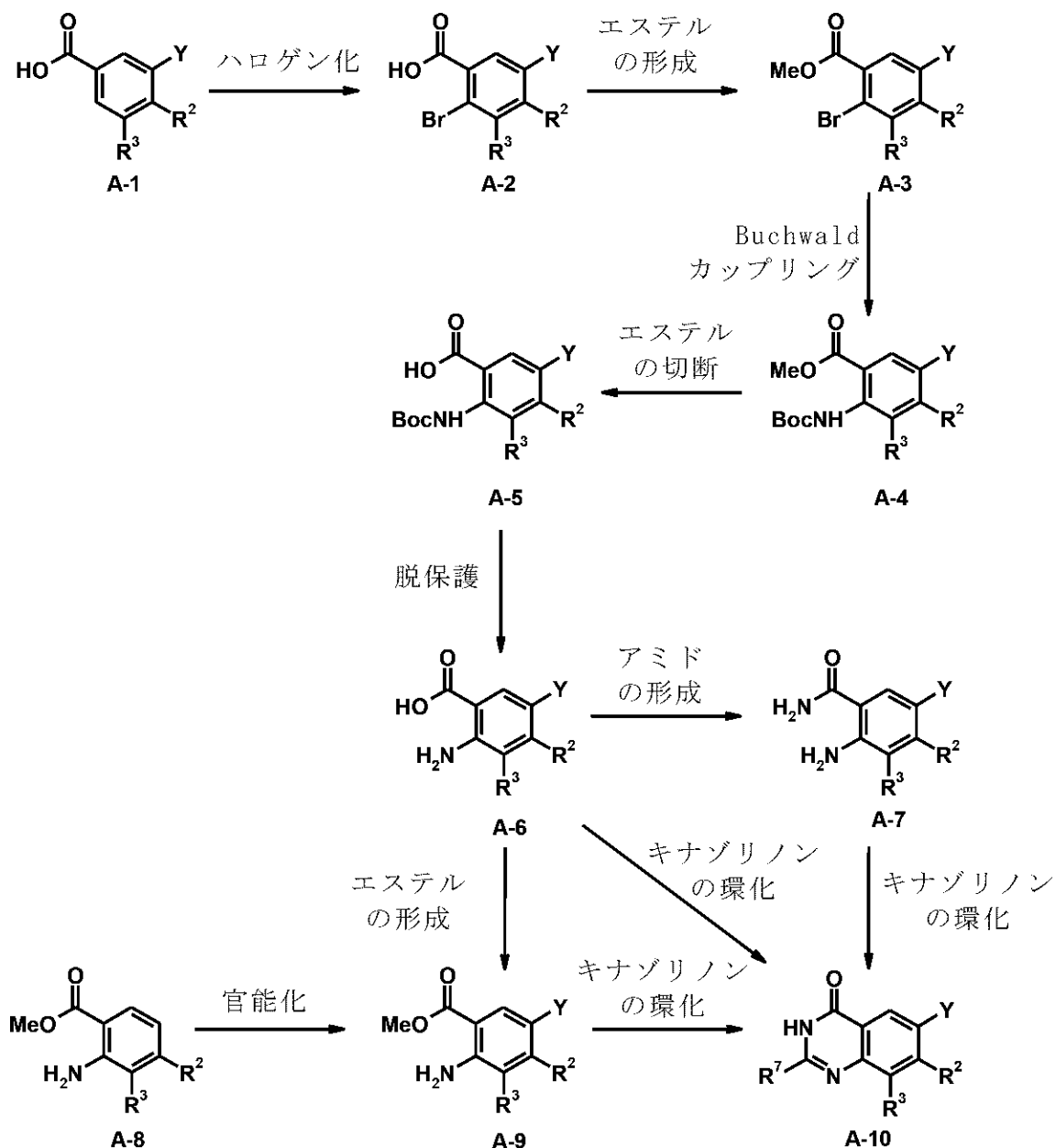
20

30

40

50

【化 2 3】



本発明による化合物（I）は、スキーム 1 およびスキーム 2 に示された合成から始めて段階的に調製できる。

スキーム 1 は、第 1 の重要な中間体 A - 10 までの合成を概説する。

重要な中間体 A - 10 を、カルボン酸（A - 6）、カルボン酸エステル（A - 9）、またはアミド官能基（A - 7）のいずれかを持つ、対応するアニリンの環化を介して調製できる。

【0159】

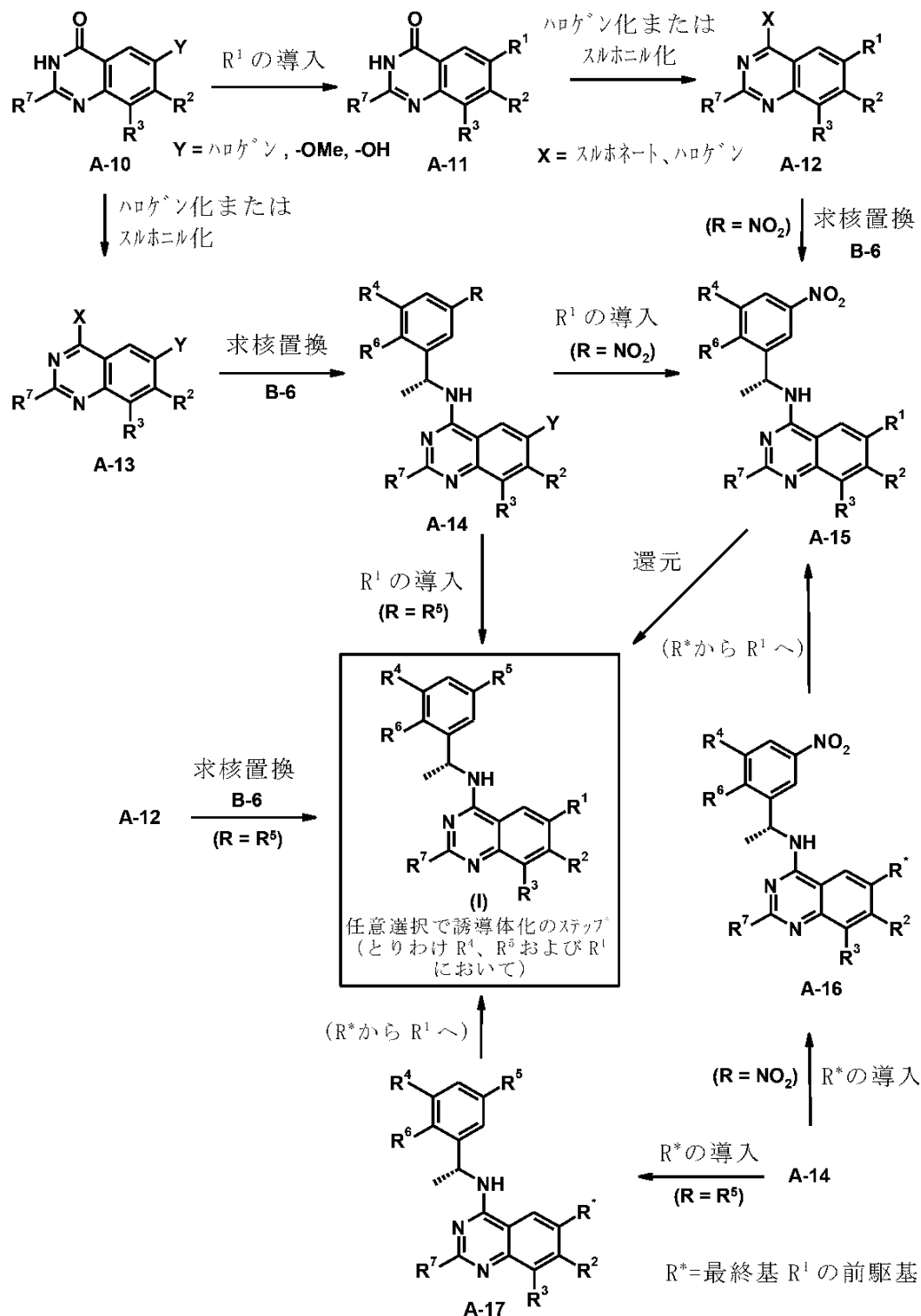
アニリン A - 6 は、商業的に入手できるか、またはカルボン酸 A - 1 から始めて合成できる。ハロゲン化（A - 2）およびカルボン酸の対応するカルボン酸エステル（A - 3）への形質転換の後、アミンを例えば BUCHWALD - HARTWIG カップリングを介して設置して、中間体 A - 4 を得る。エステル（A - 5）の切断およびアミンの脱保護は、中間体 A - 6 をもたらす。

カルボン酸エステル A - 9 は、市販されているか、またはカルボン酸 A - 6 からの対応するアニリン A - 8 のハロゲン化を介して合成できる。

【0160】

スキーム 2 :

【化 2 4】



次いで、キナゾリノン A - 10 (スキーム 2) を、例えば求核置換、アルキル化、もしくはスズキもしくはヘックカップリングなどのような遷移金属触媒クロスカップリングにより、または G R I G N A R D 添加などのメタルハライドの添加により、官能化 (R^1 の導入) して、キナゾリノン A - 11 をもたらしてもよい。最終化合物 (I) が、 R^1 でエーテル部分を持つ場合、合成はジメトキシキナゾリン A - 10 から始まる。選択的エーテル切断と、続くヒドロキシ官能基の求核置換もまた、所望の中間体 A - 11 をもたらす。

【 0 1 6 1】

次いで、中間体 A - 11 を、例えばハロゲン化またはスルホニル化などを介して、対応

するキナゾリン A - 1 2 に移すことができる。A - 1 2 のベンジルアミン B - 6 との求核置換は、最終化合物 (I) を直接もたらすか、あるいは、順次、最終化合物 (I) に還元できるニトロ中間体 A - 1 5 をもたらす。

【 0 1 6 2 】

最終化合物 (I) への代替的な合成経路は、例えばハロゲン化またはスルホニル化などを介して、対応する官能化キナゾリン A - 1 3 への中間体 A - 1 0 の形質転換である。キナゾリン A - 1 3 は、ベンジルアミン B - 6 で求核置換を受けてキナゾリン A - 1 4 をもたらし、これを例えばスズキもしくはヘックカップリングなどのような遷移金属触媒クロスカップリング、G R I G N A R D 添加などのメタルハライドの添加、求核置換、またはアルキル化などでさらに官能化して、最終化合物 (I) をもたらしてもよい。最初に得ら

10

【 0 1 6 3 】

スキーム 3 :

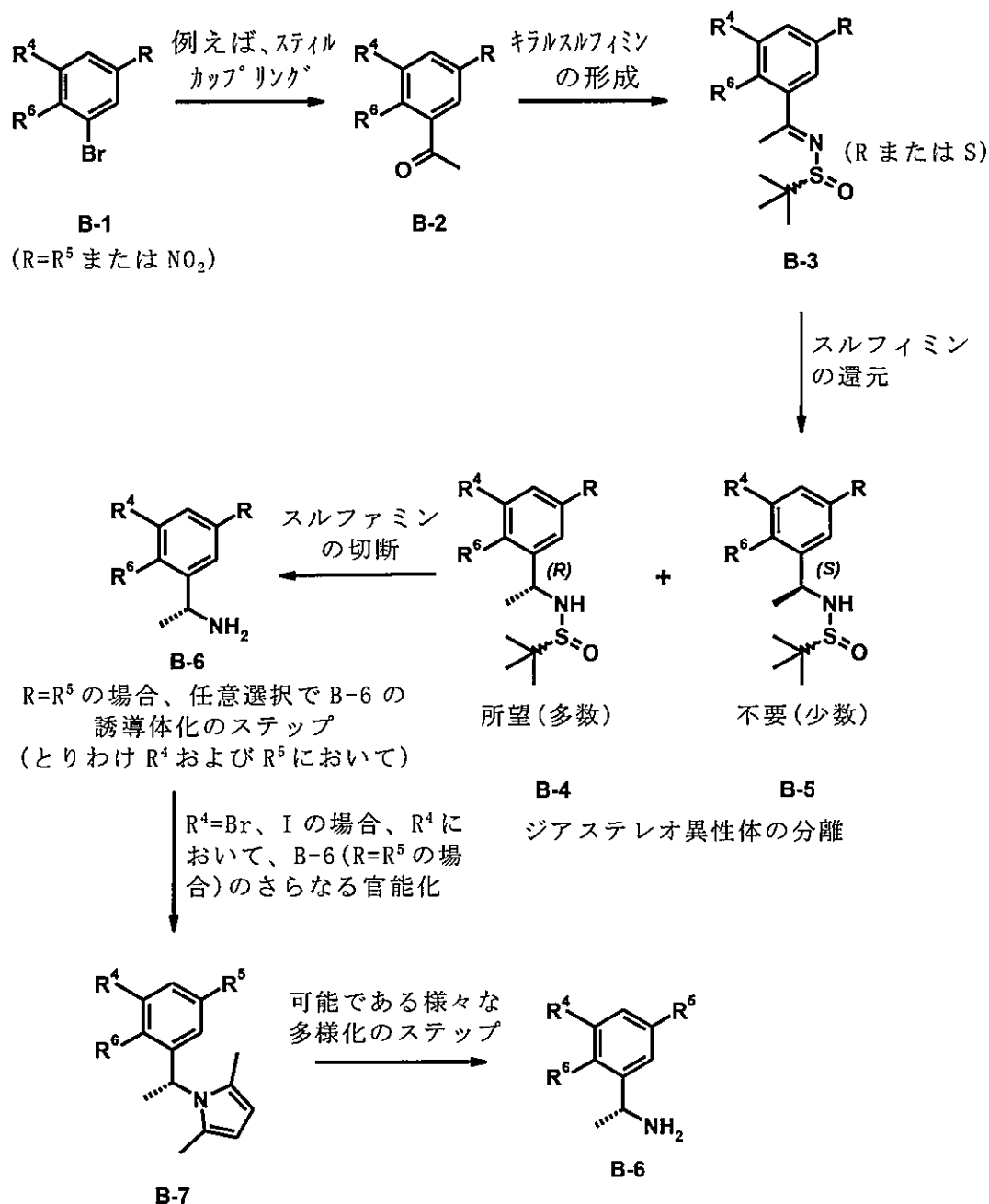
20

30

40

50

【化 2 5】



必要とするベンジルアミン B - 6 を、スチールカップリングなどの金属触媒クロスカップリングを介して、対応するアセトフェノン B - 2 へと形質転換する芳香族臭化物 B - 1 から調製できる。キラルスルフィミン B - 3 の形成と、続く例えば水素化ホウ素ナトリウムまたは L - セレクトライドでのスルフィミンの還元により、分離できる B - 4 および B - 5 のジアステレオマー混合物を得る。所望のジアステレオ異性体 B - 4 のみを、次のステップに取り入れ、(スルフィミンの切断後に) 所望のキラルベンジルアミン B - 6 を得る。 R^4 の性質によって、最初に得られるキラルベンジルアミン B - 6 を、さらに異なるキラルベンジルアミン B - 6 をもたらす、例えば金属触媒クロスカップリングまたは有機金属の追加を使用して、(例えば B - 7 を介するアミノ保護後に) さらに改変できる。

【0164】

中間体 A - 2 の合成

A - 2 a の合成のための実験手順

10

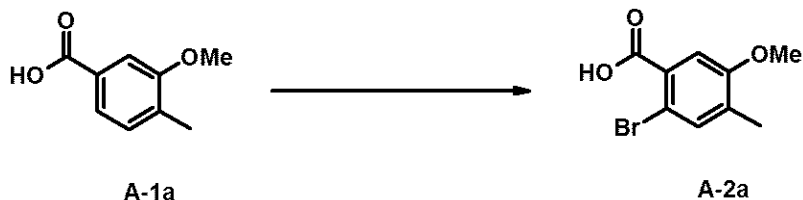
20

30

40

50

【化 2 6】



酢酸 (3 . 8 m L) および水 (3 . 8 m L) の混合物中の 3 - メトキシ - 4 - メチル - 安息香酸 A - 1 a (5 0 0 . 0 m g 、 3 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、臭素 (5 7 8 . 0 m g 、 3 . 6 m m o l 、 1 . 2 当量) を室温でゆっくり加える。反応物を 6 0 まで 1 時間加熱する。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾去して、所望の生成物 A - 2 a を得る (H P L C 法 : R N D - F A - 4 . 5 : t_{ret} [分] = 1 . 7 9 ; $[M+H]^+ = 245.0$) 。

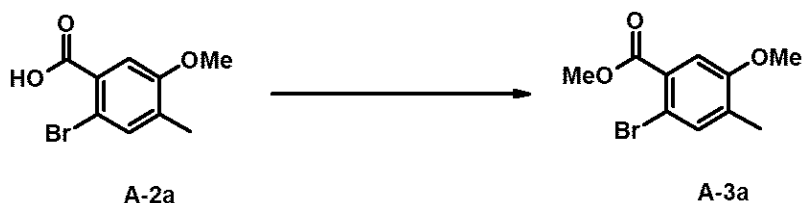
10

【 0 1 6 5】

中間体 A - 3 の合成

A - 3 a の合成のための実験手順

【化 2 7】



20

2 - ブロモ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - 安息香酸 (6 . 2 g 、 2 5 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を、MeOH (2 0 . 0 m L) に溶解する。溶液を 0 まで冷却し、塩化チオニル (4 . 5 g 、 3 7 . 9 m m o l 、 1 . 5 当量) をゆっくり加える。次いで、反応混合物を 8 0 まで 4 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水で希釈し EtOAc で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去し、所望の生成物 A - 3 a を得る (H P L C 法 : R N D - F A - 4 . 5 : t_{ret} [分] = 2 . 1 4 ; $[M+H]^+ = 259.0$) 。

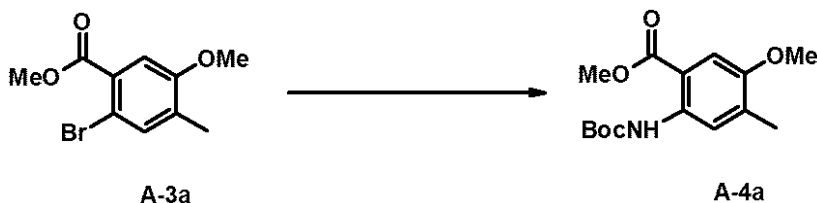
30

【 0 1 6 6】

中間体 A - 4 の合成

A - 4 a の合成のための実験手順

【化 2 8】



40

乾燥 1 , 4 - ジオキサン (4 0 m L) 中の 2 - ブロモ - 5 - メトキシ - 4 - メチル - 安息香酸メチルエステル (4 . 2 g 、 1 6 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、キサントホス (9 3 7 . 0 m g 、 1 7 . 8 m m o l 、 1 0 m o l %) 、 *tert* - ブチルカルバメート (2 . 1 g 、 1 7 . 8 m m o l 、 1 . 1 当量) 、炭酸セシウム (1 0 . 7 g 、 3 2 . 4 m m o l 、 2 . 0 当量) 、および酢酸パラジウム (1 8 2 m g 、 0 . 8 m m o l 、 5 . 0 m o l %) を加え、反応混合物を 1 6 時間還流する。次いで、反応混合物を真空中で濃縮する。粗生成物を、溶離液として EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 4 a を得る (H P L C 法 : B F E C : t_{ret} [分] = 5 . 7 9 ; $[M+H-Boc]^+ = 196.1$) 。

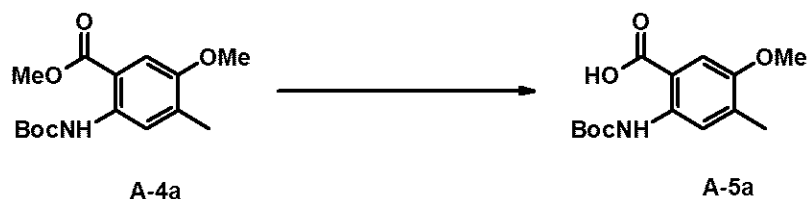
【 0 1 6 7】

50

中間体 A - 5 の合成

A - 5 a の合成のための実験手順

【化 2 9】



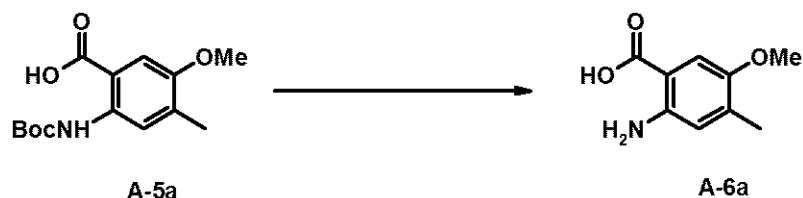
A - 4 a (4 . 2 g 、 1 4 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) を、MeOH (7 . 0 m L) および THF (1 0 . 0 m L) に溶解する。次いで、LiOH (1 . 2 g 、 2 8 . 4 m m o l 、 2 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水で希釈し、クエン酸で酸性化し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去し、所望の生成物 A - 5 a を得る (HPLC 法 : GVK __ LCMS __ 0 5 : t_{ret} [分] = 2 . 4 7 ; $[M - H]^+ = 2 8 0 . 3$)。

【 0 1 6 8 】

中間体 A - 6 の合成

A - 6 a の合成のための実験手順

【化 3 0】



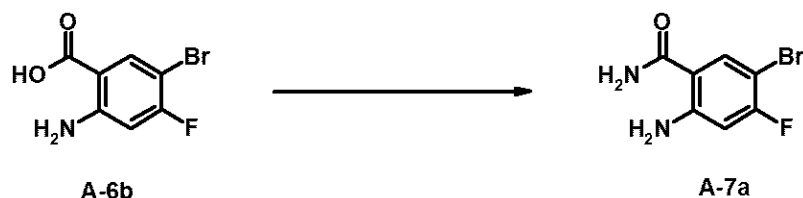
A - 5 a (3 . 5 g 、 1 3 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を、1 , 4 - ジオキサン (4 0 . 0 m L) 中の HCl に溶解し、室温で 4 時間攪拌する。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を水で希釈し、中和し、DCM / MeOH (1 0 : 1) で抽出する。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去し、所望の生成物 A - 6 a を得る (HPLC 法 : GVK __ LCMS __ 0 5 : t_{ret} [分] = 1 . 5 2 ; $[M + H]^+ = 1 8 2 . 3$)。

【 0 1 6 9 】

中間体 A - 7 の合成

A - 7 a の合成のための実験手順

【化 3 1】



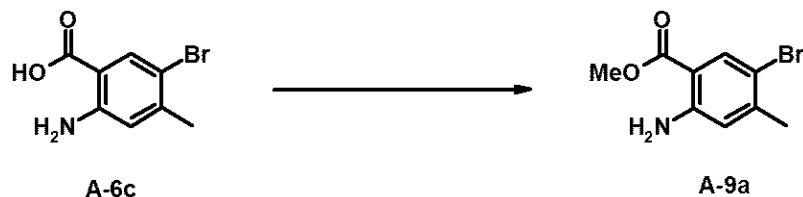
A - 6 b (5 0 . 0 g 、 2 1 4 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を、DMF (5 0 m L) に溶解し、0 °C まで冷却する。HATU (1 2 1 . 8 g 、 3 2 0 . 0 m m o l 、 1 . 5 当量) および DIPEA (1 9 1 . 4 m L 、 1 0 6 8 . 0 m m o l 、 5 . 0 当量) を加え、反応混合物を 0 °C で 2 0 分間攪拌する。次いで、 NH_4Cl (5 7 . 7 g 、 1 0 6 8 . 0 m m o l 、 5 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応物を氷水で停止し、EtOAc で抽出する (3 × 2 0 0 m L)。合わせた有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、濾過し、真空中で濃縮して、生成物 A - 7 a を得る (HPLC 法 : GVK __ LCMS __ 0 5 : t_{ret} [分] = 1 . 0 6 ; $[M + H]^+ = 2 3 3 . 0$)。

【0170】

中間体 A - 9 の合成

A - 9 a の合成のための実験手順

【化32】



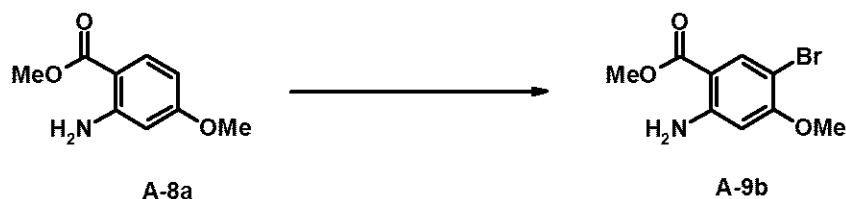
10

A - 6 c (5 . 0 g 、 2 1 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を、M e O H (5 0 m L) に溶解し、0 まで冷却する。塩化チオニル (1 2 . 9 g 、 1 0 8 . 7 m m o l 、 5 . 0 当量) を滴加し、次いで、反応混合物を 8 0 で 2 4 時間攪拌する。M e O H を蒸発させ、水を反応混合物に加え、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空中で濃縮して、生成物 A - 9 a を得る (H P L C 法 : G V K _ L C M S _ 0 5 : t_{ret} [分] = 1 . 6 7 ; [M + H] ⁺ = 1 9 6 . 1) 。

【0171】

A - 9 b の合成のための実験手順

【化33】



20

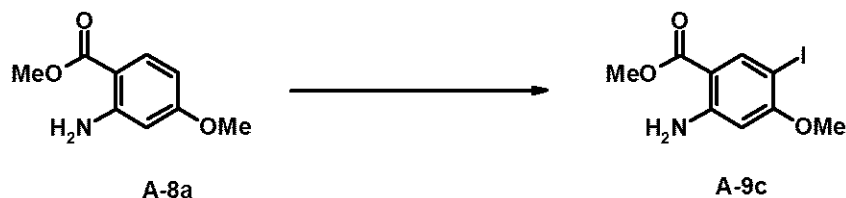
A - 8 a (1 5 . 0 g 、 8 2 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を、クロロホルム (7 5 0 m L) に溶解し、0 まで冷却する。クロロホルム (1 0 m L) 中の臭素 (4 . 2 m L 、 8 2 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。次いで、反応混合物をチオ硫酸ナトリウム (水性) で停止し、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を飽和 N a H C O ₃ 溶液で洗い、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、真空中で濃縮する。粗生成物をヘキサンで洗い、最終化合物 A - 9 b を得る (H P L C 法 : G V K _ L C M S _ 0 5 : t_{ret} [分] = 1 . 7 6 ; [M + H] ⁺ = 2 6 0 . 0) 。

30

【0172】

A - 9 c の合成のための実験手順

【化34】



40

A - 8 a (2 0 . 0 g 、 1 1 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量) を、E t O H (8 0 m L) に溶解する。水 (1 4 0 m L) および濃 H C l (3 2 m L) を加え、反応混合物を 0 まで冷却する。濃 H C l (1 0 m L) 中の一塩化ヨウ素 (1 9 . 7 g 、 1 2 1 . 4 m m o l 、 1 . 1 当量) の溶液を滴加し、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。次いで、反応混合物を水で停止し、沈殿物を濾去する。粗生成物を n - ペンタンで洗い、最終化合物 A - 9 c を得る (H P L C 法 : G V K _ L C M S _ 0 5 : t_{ret} [分] = 1 . 9 8 ; [M + H] ⁺ = 3 0 8 . 0) 。

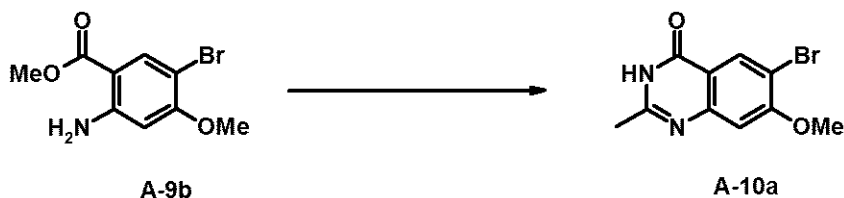
【0173】

中間体 A - 1 0 の合成

50

A - 1 0 a の合成のための実験手順

【化 3 5】



A - 9 b (1 2 . 0 g 、 4 6 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を、アセトニトリル (1 2 0 m L) に溶解し、メタンスルホン酸 (2 4 m L) で処置する。反応混合物を封体管内で、1 0 0 まで 1 6 時間加熱する。アセトニトリルを蒸発させ、水および飽和 N a O H 溶液を反応混合物に加え、沈殿物を濾去して、所望の生成物 A - 1 0 a を得る。

【 0 1 7 4】

以下の中間体 A - 1 0 (表 1) は、異なるカルボン酸エステル A - 9 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 0 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

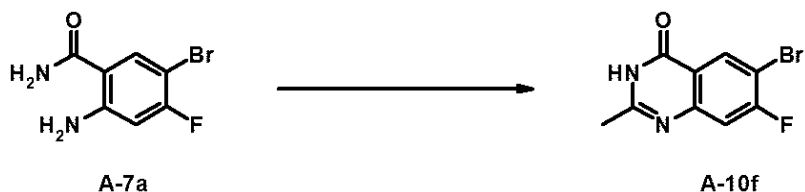
表1:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-10a		1.59	269.0	GVK-LCMS-03
A-10b		1.62	317.0	RND-FA-3.2
A-10c		1.65	253	GVK_LCMS_22
A-10d		2.91	221.0	RND-AA-6.0
A-10e		1.23	209.1	RND-FA-3.0

【 0 1 7 5】

A - 1 0 f の合成のための実験手順

【化 3 6】

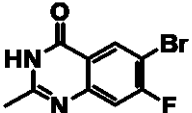
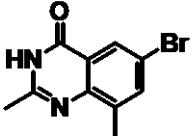
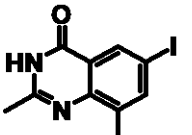


A - 7 a (3 5 . 0 g 、 1 5 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を、E t O H (3 5 0 m L) に溶解し、オルト酢酸トリメチル (1 8 0 . 0 m L 、 1 0 . 0 当量) で処置する。反応混合物を封体管内で、1 2 0 まで 4 時間加熱する。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、沈殿物を濾去する。粗化合物を E t ₂ O で洗い、所望の生成物 A - 1 0 f を得る。

【 0 1 7 6 】

以下の中間体 A - 1 0 (表 2) は、異なる芳香族アミド A - 7 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 0 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表2:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-10f		1.65	257.0	RND-FA-2.6
A-10g		2.03	253.0	GVK-LCMS-05
A-10h		1.07	301.0	LCMSBAS-1

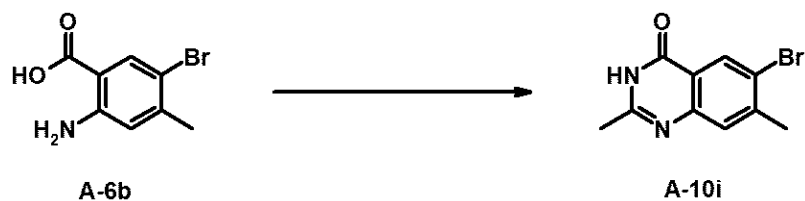
10

20

【 0 1 7 7 】

A - 1 0 i の合成のための実験手順

【 化 3 7 】



MeOH (6 0 0 m L) 中の A - 6 b (7 5 . 0 g 、 3 2 6 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、酢酸アンモニウム (2 5 1 . 0 g 、 3 . 3 m o l 、 1 0 . 0 当量) およびオルト酢酸トリメチル (3 9 1 . 2 g 、 3 . 3 m o l 、 1 0 . 0 当量) を加える。反応混合物を封体管内で、120℃まで24時間加熱する。MeOHを蒸発させ、水を反応混合物に加え、沈殿物を濾去する。粗化合物を石油エーテルおよびEt₂Oで洗い、所望の生成物 A - 1 0 i を得る。

30

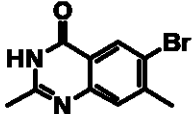
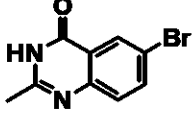
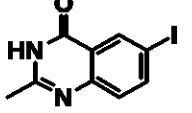
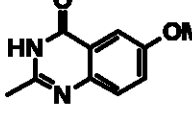
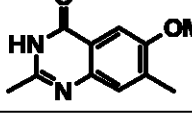
【 0 1 7 8 】

以下の中間体 A - 1 0 (表 3) は、異なるカルボン酸 A - 6 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 0 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

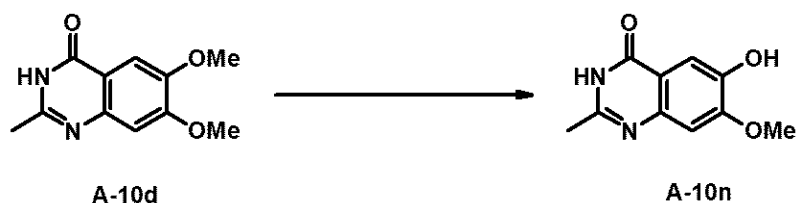
表3:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-10i		1.65	253	GVK_LCMS_22
A-10j		1.39	240.0	GVK_LCMS_11
A-10k		1.106	286.9	GVK_LCMS_21
A-10l		1.28	191.1	GVK-LCMS-05
A-10m		1.48	205.27	GVK_LCMS_05

【 0 1 7 9 】

A - 1 0 n の合成のための実験手順

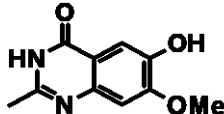
【 化 3 8 】



メタンスルホン酸 (1 5 0 . 0 m L) 中の A - 1 0 d (3 0 . 0 g 、 1 3 6 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) の懸濁液に、DL - メチオニン (3 0 . 5 g 、 1 4 9 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量) を室温で加える。反応混合物を 8 0 ° で 1 6 時間加熱する。反応混合物を氷水で停止し、2 N NaOH 溶液で塩基化する。沈殿物を濾去して所望の生成物 A - 1 0 n を得る (H P L C 法 : R N D - X b r i d g e 3 : t_{ret} [分] = 1 . 1 1 ; $[M+H]^+ = 207.2$)。

【 0 1 8 0 】

表4:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-10n		1.65	253	GVK_LCMS_22

【 0 1 8 1 】

中間体 A - 1 1 の合成

A - 1 1 a の合成のための実験手順

10

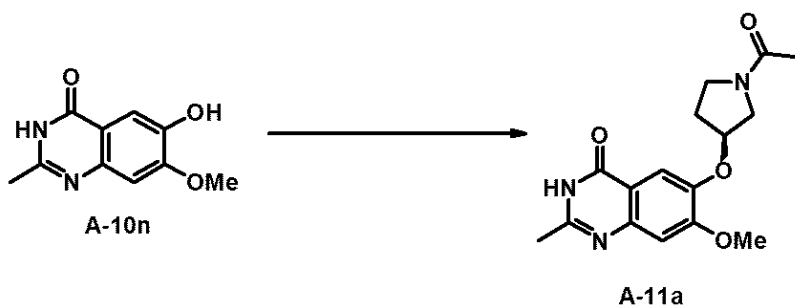
20

30

40

50

【化 3 9】



DMF (10 mL) 中の A-10n (0.5 g、2.5 mmol、1.0 当量)、トルエン-4-スルホン酸(3R)-1-アセチルピロリジン-3-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート (0.7 g、2.6 mmol、1.1 当量)、および CsCO₃ (1.0 g、2.9 mmol、1.2 当量) の懸濁液を、100℃ まで 12 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を DCM に溶解し、NaHCO₃ (飽和) で抽出し、水相を DCM で洗う。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をクロマトグラフィー (DCM : MeOH : NH₃、19 : 1 : 0.1) により精製し、所望の生成物 A-11a を得る。

【0182】

以下の中間体 A-11 (表 5) は、異なるキナゾリノン A-10 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A-11 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表5:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-11a		0.58	318.2	VAB
A-11b		0.57	277.0	LCMSBAS-1
A-11c		0.59	277.3	VAB

【0183】

中間体 A-12 の合成

A-12a の合成のための実験手順

10

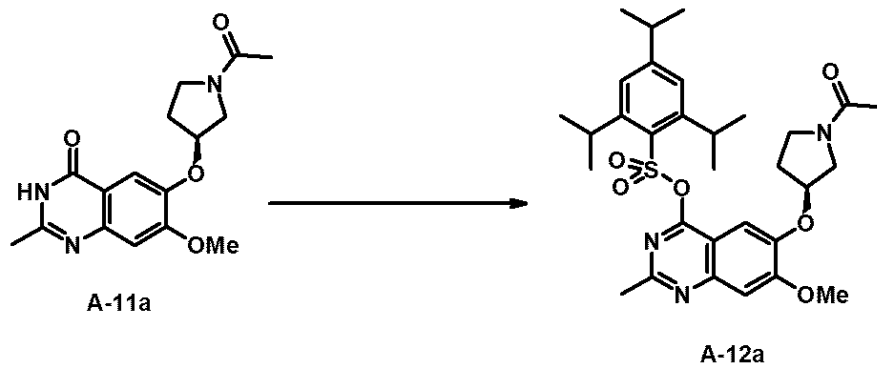
20

30

40

50

【化 4 0】



10

A - 1 1 a (2 5 0 . 0 m g 、 0 . 8 m m o l 、 1 . 0 当 量) 、 2 , 4 , 6 - ト リ イ ソ
 プ ロ ピ ル ベ ン ゼ ン ス ル ホ ニ ル ク ロ リ ド (2 9 5 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l 、 1 . 2 当 量)
 、 お よ び 4 - ジ メ チ ル ア ミ ノ ピ リ ジ ン (1 3 . 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 0 . 1 当 量) を
 、 D C M (5 . 0 m L) お よ び ト リ エ チ ル ア ミ ン (0 . 3 m L 、 2 . 4 m m o l 、 3 . 0
 当 量) に 懸 濁 す る 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 1 2 時 間 攪 拌 す る 。 反 応 物 を D C M で 希 釈 し 、 N
 a H C O ₃ (飽 和) で 抽 出 し 、 水 相 を D C M で 洗 う 。 合 わ せ た 有 機 層 を M g S O ₄ で 乾 燥 し
 、 濾 過 し 、 溶 媒 を 真 空 中 で 除 去 す る 。 粗 生 成 物 を 、 シ ク ロ ヘ キ サ ン / E t O A c を 使 用 す
 る ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し 、 所 望 の 生 成 物 A - 1 2 a を 得 る 。

20

【 0 1 8 4 】

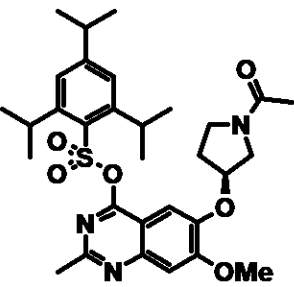
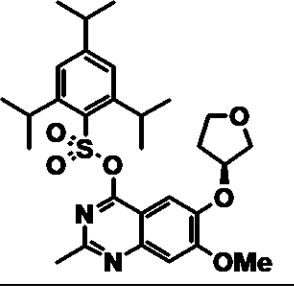
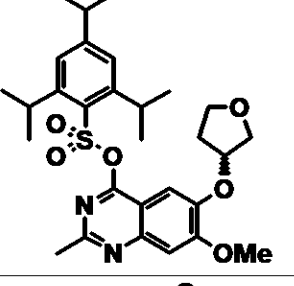
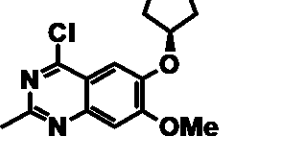
以 下 の 中 間 体 A - 1 2 (表 6) は 、 異 な る キ ナ ザ リ ノ ン A - 1 1 か ら 始 め る 類 似 の 方 法
 で 利 用 で き る 。 粗 生 成 物 A - 1 2 を 、 必 要 な ら ば ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る 。

30

40

50

表6:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-12a		1.16	584.3	VAB
A-12b		1.70	543.0	LCMSBAS-1
A-12c		1.70	543.0	LCMSBAS-1
A-12d*		1.37	295	BFEC

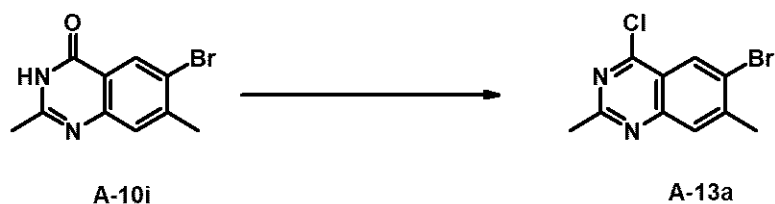
*A-12dをA-13aと同様に合成する(以下を参照のこと)

【 0 1 8 5 】

中間体 A - 1 3 の合成

A - 1 3 a の合成のための実験手順

【 化 4 1 】

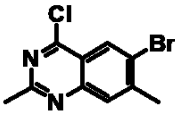
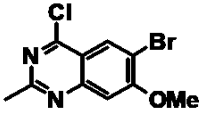
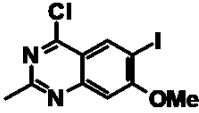
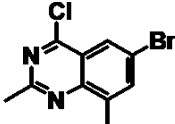
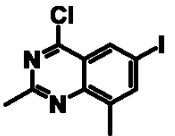
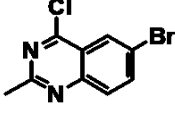
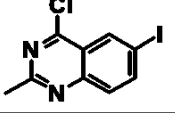
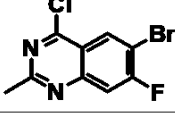
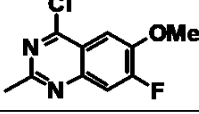
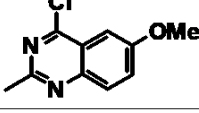
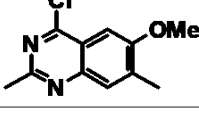


POCl₃ (600 mL) 中の A - 1 0 i (30.0 g、119.0 mmol、1.0 当量) の混合物を、140℃で4時間撹拌する。反応の完了後、POCl₃を真空中で除去し、反応混合物を氷水に注ぎ、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、EtOAc で3回抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物を、溶離液として EtOAc / ヘキサンを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 3 a を得る。

【 0 1 8 6 】

以下の中間体 A - 1 3 (表 7) は、異なるジヒドロキナゾリン - 4 - オン A - 1 0 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 3 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表7:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-13a		1.99	271.0	RND-FA-2.6
A-13b		2.00	287.0	RND-FA-3.2
A-13c		2.72	334.0	RND-FA-4.5
A-13d		2.96	271.0	GVK-LCMS-05
A-13e		0.903	315.2	BFEC
A-13f		2.48	256.9	GVK_LCMS_11
A-13g		2.86	304.9	GVK-LCMS_19
A-13h		1.51	274.9	RND-FA-2.6
A-13i		1.71	227.0	RND-FA-3.0
A-13j		2.11	209.1	RND-FA-4.5
A-13k		4.13	223.1	RND-FA-6

【 0 1 8 7 】

中間体 B - 1 の合成

C - 2 a の合成のための実験手順

10

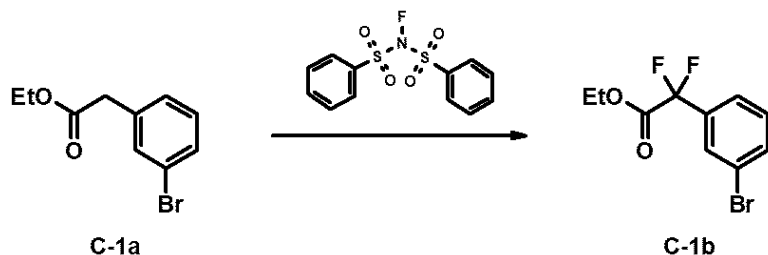
20

30

40

50

【化 4 2】

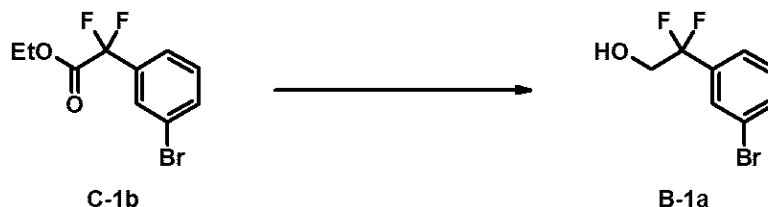


THF (25 mL) 中の C-1a (5.0 g、21.0 mmol、1.0 当量) の溶液を -78℃ まで冷却し、LiHMDS (40 mL、42.0 mmol、2.0 当量) を -78℃ で滴加する。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、THF (25 mL) 中の N-フルオロベンゼンスルホンイミド (13.0 g、42.0 mmol、2.0 当量) の溶液を滴加する。反応混合物をゆっくり 0℃ まで加温し、1 時間攪拌する。出発材料の完全な消費後 (TLC でモニタリング)、水を反応混合物に加え、EtOAc で抽出する (2 × 100 mL)。合わせた有機層を水および塩水で洗う。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 C-1b を得る (HPLC 法: LCMSBAS1: t_{ret} [分] = 1.01; [M+H]⁺ = 235.0)。

【0188】

B-1a の合成のための実験手順

【化 4 3】

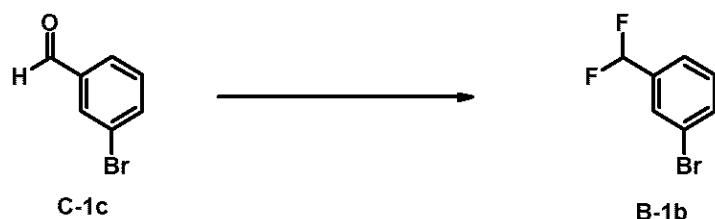


EtOH (2.0 mL) 中の C-1b (250.0 mg、0.9 mmol、1.0 当量) の溶液に、NaBH₄ (65.8 mg、1.7 mmol、2.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 12 時間攪拌する。反応物を水で停止し、EtOAc で抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物を RP-クロマトグラフィー (CH₃CN / H₂O) により精製し、所望の生成物 B-1a (NMR で確認される生成物) を得る。

【0189】

B-1b の合成のための実験手順

【化 4 4】



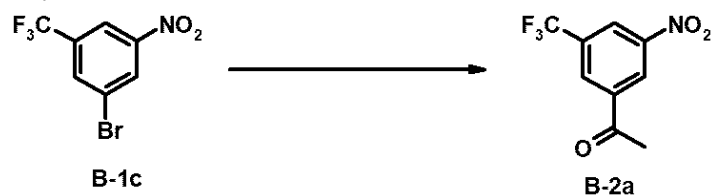
3-ブロモベンズアルデヒド C-1c (5.0 g、27.0 mmol、1.0 当量) を、DCM (50 mL) に溶解する。次いで、DAST (7.4 g、46.0 mmol、1.7 当量) をゆっくり加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌する。反応の進行を TLC でモニタリングする。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で停止し、DCM で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物 B-1b (NMR で確認される生成物) を得る。

【 0 1 9 0 】

中間体 B - 2 の合成

B - 2 a の合成のための実験手順

【 化 4 5 】



1 - ブロモ - 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼン B - 1 c (1 0 0 . 0 g 、 3 7 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を、乾燥 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 0 m L) に溶解する。次いで、N E t ₃ (1 0 3 m L 、 2 0 . 0 当量) を加え、溶液をアルゴンで 5 分間パージする。トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (1 7 3 . 0 g 、 4 8 1 5 . 0 m m o l 、 1 3 . 0 当量) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (2 6 . 0 g 、 3 7 0 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を加え、反応混合物をオートクレープ中、8 0 °C まで 1 2 時間加熱する。反応物を 1 N H C l で停止し、E t O A c で抽出する。合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物を、溶離液として E t O A c / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 B - 2 a (5 5 . 0 g 、 2 3 6 . 0 m m o l 、 6 4 %) を得る。

【 0 1 9 1 】

以下の中間体 B - 2 (表 8) は、異なる芳香族臭化物 B 1 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 2 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

20

30

40

50

表8:

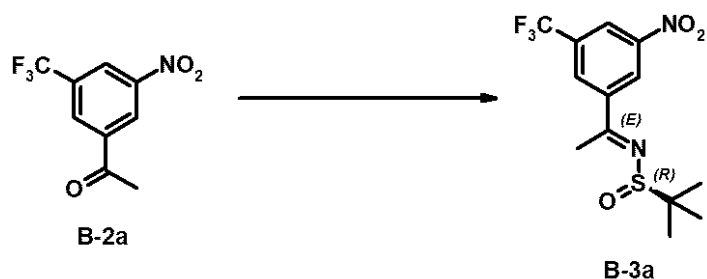
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-2a		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-2b		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-2c		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-2d		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-2e		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-2f		n.a.	n.a.	NMRで確認

【 0 1 9 2 】

中間体 B - 3 の合成

B - 3 a の合成のための実験手順

【 化 4 6 】

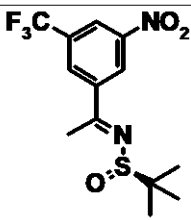
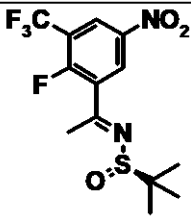
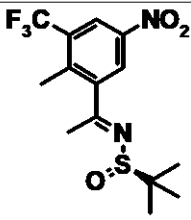
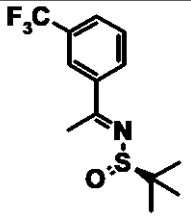
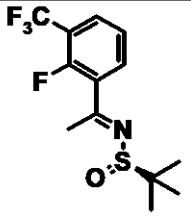
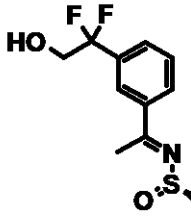


B - 2 a (5 3 . 0 g 、 2 2 7 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F に溶解する。(R) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (4 1 . 3 g 、 3 4 1 . 0 m m o l 、 1 . 5 当量) および $Ti(OEt)_4$ (1 2 9 . 6 g 、 5 6 8 . 3 m m o l 、 2 . 5 当量) を室温に加え、得られる反応混合物を 8 0 °C まで 5 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、氷水で停止する。沈殿物を EtOAc に溶解し、セライトを通して濾過する。有機層を真空中で濃縮する。粗生成物を、溶離液として EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 B - 3 a を得る。

【 0 1 9 3 】

以下の中間体 B - 3 (表 9) は、異なるアセトフェノン B - 2 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 3 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表9:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-3a		n.a.	n.a.	—
B-3b		n.a.	n.a.	—
B-3c		n.a.	n.a.	—
B-3d		n.a.	n.a.	—
B-3e		2.80	310.1	RND-FA-3.2
B-3f		3.01	302.1 (M-H) ⁻	RND-FA-3.2

10

20

30

40

50

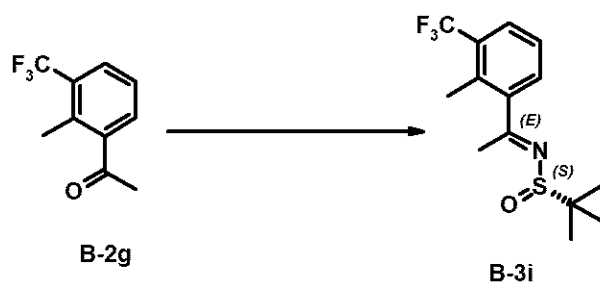
B-3g		1.91	274.1	RND-FA-3.2
B-3h		n.a.	n.a.	—

10

【 0 1 9 4 】

B - 3 i の合成のための実験手順

【 化 4 7 】



20

B - 2 g (1 0 . 0 g 、 4 9 . 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F に溶解する。(S) - (+) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルフィンアミド (9 . 0 g 、 7 4 . 2 m m o l 、 1 . 5 当量) および $Ti(OEt)_4$ (2 8 . 2 g 、 1 2 3 . 7 m m o l 、 2 . 5 当量) を室温で加える。得られる反応混合物を 8 0 °C まで 4 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、氷水で停止する。沈殿物を EtOAc に溶解し、セライトを通して濾過する。有機層を真空中で濃縮する。粗生成物を、溶離液として EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 B - 3 i を得る。

30

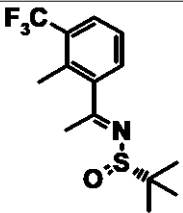
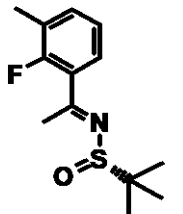
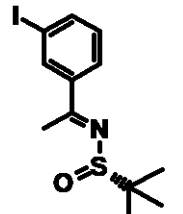
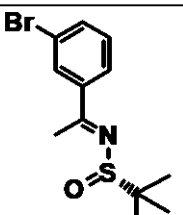
【 0 1 9 5 】

以下の中間体 B - 3 (表 1 0) は、異なるアセトフェノン B - 3 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 3 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

表10:

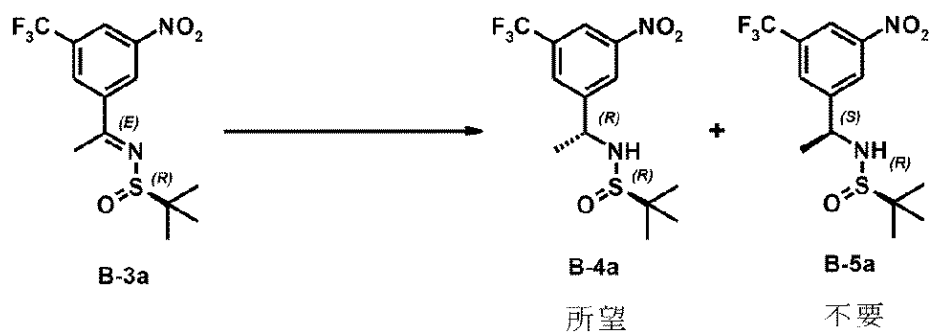
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-3i		1.50	306.1	GVK_LCMS_21
B-3j		1.99	256.2	RND-FA-3.2
B-3k		n.a.	n.a.	—
B-3l		n.a.	n.a.	—

【 0 1 9 6 】

中間体 B - 4 の合成（不要な B - 5 と共に）

B - 4 a の合成のための実験手順

【 化 4 8 】



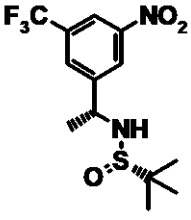
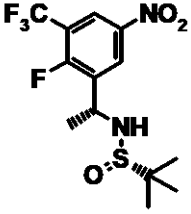
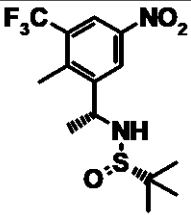
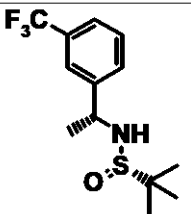
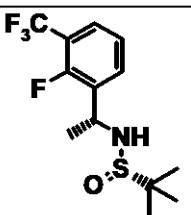
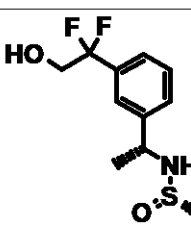
THF（3500 mL）および水（70 mL）中の B - 3 a（350.0 g、1.0 mol、1.0 当量）の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（61.0 g、1.8 mol、1.8 当量）を - 78 ° で加える。反応物を室温まで加温し、TLC でモニタリングする。反応混合物を氷水で停止し、EtOAc で抽出し、真空中で濃縮する。反応物から、溶離液として EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより分離できるジアステレオマー混合物を得る。所望のジアステレオ異性体 B - 4 a は、主

たる生成物である。

【 0 1 9 7 】

以下の中間体 B - 4 (表 1 1) は、異なるスルフィミン B - 3 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 4 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表11

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-4a		1.97	339.1	GVK_LCMS-22
B-4b		2.79	338.1	RNA-FA-4.5min
B-4c		n.a.	n.a.	—
B-4d		n.a.	n.a.	—
B-4e		1.45	312.2	RND-FA-2.6
B-4f		1.75	306.2	GVK_LCMS_22

10

20

30

40

50

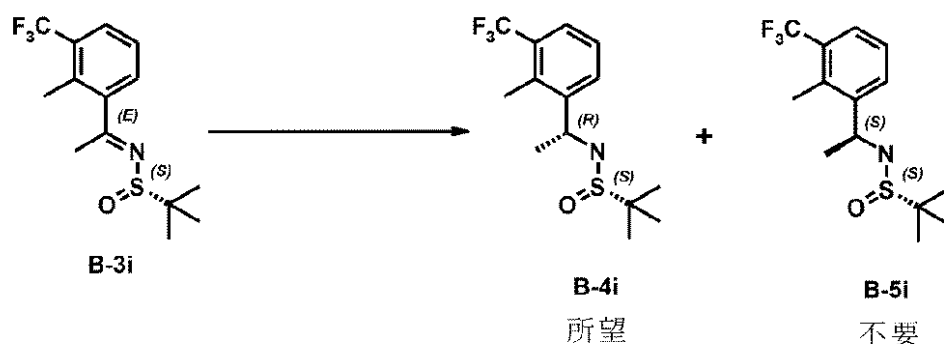
B-4g		1.88	276.2	RND-FA-3.2
B-4h		n.a	n.a	—

10

【 0 1 9 8 】

B - 4 i の合成のための実験手順

【 化 4 9 】



20

THF (1000 mL) 中の B - 3 i (82.0 g、268.5 mmol、1.0 当量) の溶液に、L - セレクトライド (402.8 mL、THF 中 1 M、1.5 当量) を - 78 で滴加し、反応混合物を 3 時間撹拌する。反応混合物を氷水で停止し、EtOAc で抽出し、真空中で濃縮する。反応物から、溶離液として EtOAc / 石油エーテルを使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより分離できるジアステレオマー混合物を得る。所望のジアステレオ異性体 B - 4 i は、主たる生成物である。

【 0 1 9 9 】

以下の中間体 B - 4 (表 1 2) は、異なるスルフィミン B - 3 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 4 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

30

40

50

表12:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-4i		1.49	308.1	GVK_LCMS_21
B-4j		n.a.	n.a.	—
B-4k		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-4l		1.94	304.1	GVK_LCMS_22

10

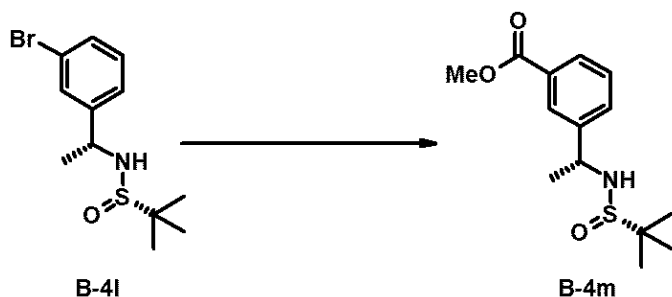
20

30

【 0 2 0 0 】

B - 4 m の合成のための実験手順

【 化 5 0 】



40

B - 4 l (3 0 . 0 g 、 9 8 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量) を M e O H (3 0 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン (3 4 . 6 m L 、 2 4 7 . 0 m m o l 、 2 . 5 当量) で処置し、アルゴンガスを使用して 2 0 分間脱気する。[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 (I I) (8 . 1 g 、 1 0 m m o l 、 1 0 m o l %) を D C M (1 0 m L) に溶解し、反応混合物に加え、反応混合物を C O 雰囲気下 (2 0 0 p s i) で、1 3 0 °C まで 4 時間加熱する。反応混合物をセライトを通して濾過し、M e O H で洗い、濾液を減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出) により精製し、所望の生成物 B - 4 m (N M R で

50

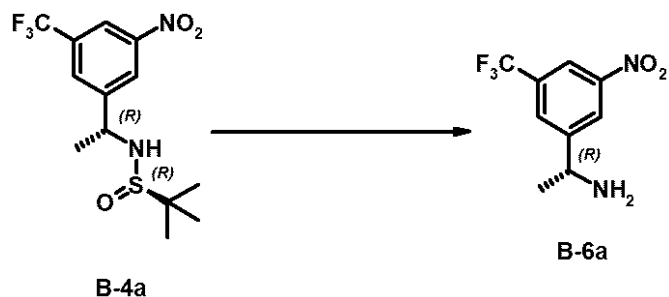
確認される生成物)を得る。

【0201】

中間体 B - 6 の合成

B - 6 a の合成のための実験手順

【化51】



10

1, 4 - ジオキサン (1 0 0 m L) 中の B - 4 a (1 7 0 . 0 g 、 5 0 2 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) の攪拌溶液に、ジオキサン (1 0 0 m L) 中の 4 M の H C l を加える。反応を T L C でモニタリングする。完了後、反応混合物を真空中で濃縮し、濾過し、E t ₂ O で洗い、所望の生成物 B - 6 a を得る。化合物を H C l 塩として単離する。

【0202】

以下の中間体 B - 6 (表 1 3) は、異なるスルホン (s u l f o n) アミン B - 4 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 6 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製し、H C l 塩として単離する。

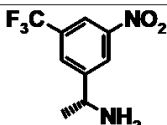
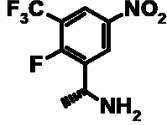
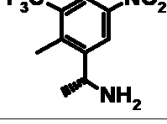
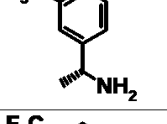
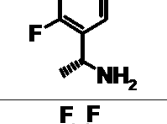
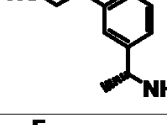
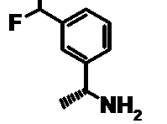
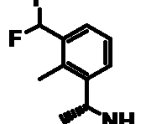
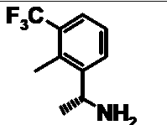
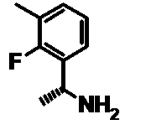
20

30

40

50

表13:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-6a		1.59	235.1	GVK_LCMS_11
B-6b		n.a.	n.a.	—
B-6c		n.a.	n.a.	—
B-6d		0.88	190.1	GVK_LCMS_21
B-6e		1.41	208.1	GVK_LCMS_22
B-6f		1.13	306.2	GVK_LCMS_22
B-6g		1.23	172.1	RND-FA-3.2
B-6h		n.a.	n.a.	—
B-6i		0.96	204.1	GVK_LCMS_21
B-6j		1.28	154.1	GVK_LCMS_22

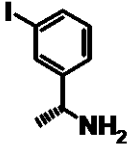
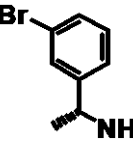
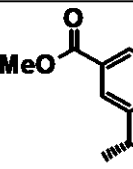
10

20

30

40

50

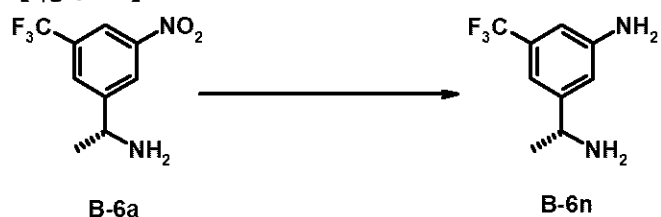
B-6k		1.42	248.0	GVK_LCMS_22
B-6l		1.52	200	RND-FA-4.5
B-6m		1.3	180.2	GVK_LCMS_22

10

【 0 2 0 3 】

B - 6 n の合成のための実験手順

【 化 5 2 】



20

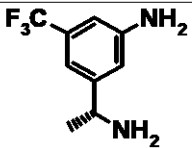

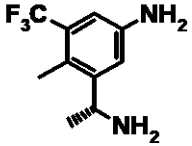
B - 6 a (9 8 . 0 g 、 4 1 7 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を M e O H (9 8 0 m L) に溶解し、10%パラジウム炭素(20.0g)を加え、反応物をH₂ガス(40psi)でパージする。反応をTLCでモニタリングする。完了後、反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮する。残留物を水で洗い、所望の生成物B - 6 nを得る。

30

【 0 2 0 4 】

以下の中間体B - 6 (表 1 4) は、最初に得られる異なるアミンB - 6 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物B - 6 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表14:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
B-6n		1.34	205.1	RND-FA-3.2
B-6o		1.38	223.1	RND-FA-3.2
B-6p		1.41	219.1	GVK_LCMS_22

40

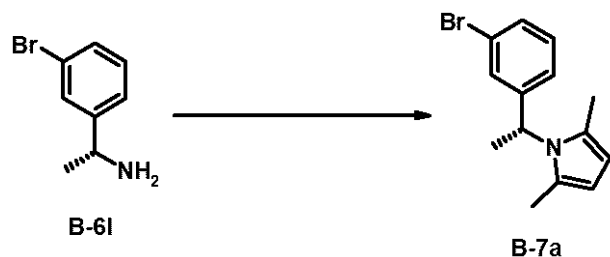
50

【 0 2 0 5 】

中間体 B - 7 の合成

B - 7 a の合成のための実験手順

【 化 5 3 】



10

B - 6 1 (9 . 5 g 、 4 7 . 5 m m o l 、 1 . 0 当 量) 、 ス カ ン ジ ウ ム (I I I) ト リ フ ル オ ロ メ タ ン ス ル ホ ネ ー ト (0 . 5 g 、 1 . 0 m m o l 、 2 m o l %) 、 お よ び ア セ ト ニ ル ア セ ト ン (6 . 5 g 、 5 6 . 9 m m o l 、 1 . 2 当 量) を 室 温 で 2 時 間 攪 拌 す る 。 反 応 を T L C で モ ニ タ リ ン グ す る 。 反 応 混 合 物 を 氷 水 で 停 止 し 、 E t O A c で 抽 出 す る 。 有 機 層 を Na_2SO_4 で 乾 燥 し 、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 す る 。 粗 生 成 物 を カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (シ リ カ ゲ ル 、 5 % E t O A c / ヘ キ サ ン で 溶 出) に よ り 精 製 し 、 所 望 の 生 成 物 B - 7 a を 得 る 。

【 0 2 0 6 】

以下の中間体 B - 7 (表 1 5) は 、 ベ ン ギ ル ア ミ ン B - 6 か ら 始 め る 類 似 の 方 法 で 利 用 可 能 。 粗 生 成 物 B - 7 を 、 必 要 な ら ば ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る 。

20

表15:

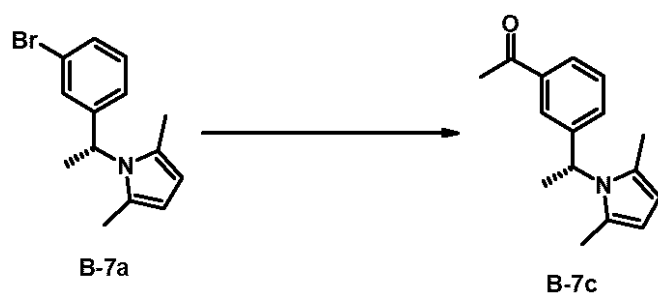
番号	構造	t_{ret} [分]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC法
B-7a		2.49	278.1	GVK_LCMS_11
B-7b		n.a.	n.a.	NMRで確認

30

【 0 2 0 7 】

B - 7 c の合成のための実験手順

【 化 5 4 】



40

50

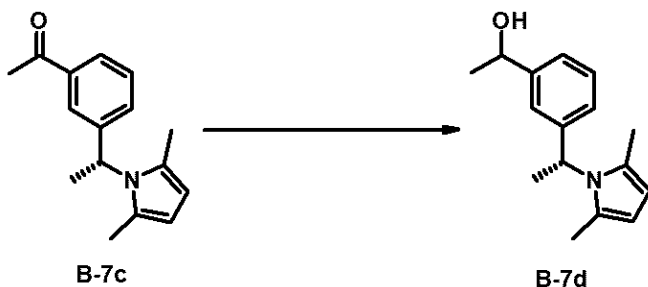
B - 7 a (2 . 0 g 、 7 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) に溶解し、次いで、トリブチル (1 - エトキシビニル) スズ (3 . 3 g 、 9 . 0 m m o l 、 1 . 2 当量) 、およびトリエチルアミン (1 . 5 g 、 1 4 . 4 m m o l 、 2 . 0 当量) を加える。反応混合物をアルゴンで 1 5 分間バージし、次いで、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (5 3 9 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l 、 1 0 . 0 m o l %) を加え、反応混合物を封体管内で、8 0 まで 1 6 時間加熱する。反応の進行を T L C でモニタリングする。反応混合物を室温まで冷却し、1 N H C l (2 0 m L) で処置する。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、E t O A c で抽出し (2 × 2 0 m L) 、塩水 (1 0 m L) で洗い、N a ₂ S O ₄ で乾燥する。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % E t O A c / ヘキサンで溶出) により精製し、所望の生成物 B - 7 c (N M R で確認される生成物) を得る。

10

【 0 2 0 8 】

B - 7 d の合成のための実験手順

【 化 5 5 】



20

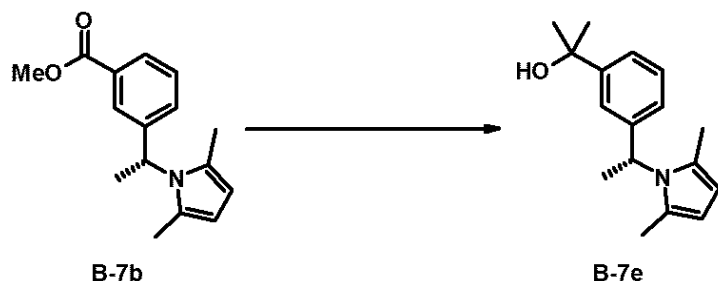
B - 7 c (8 0 0 . 0 m g 、 3 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を、M e O H (1 0 m L) に溶解し、0 まで冷却する。水素化ホウ素ナトリウム (3 7 0 . 0 m g 、 9 . 9 m m o l 、 3 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。反応の進行を T L C でモニタリングする。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 0 m L) で停止し、E t O A c で抽出する (2 × 5 0 m L) 。合わせた有機層を塩水 (2 0 m L) で洗い、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出) により精製し、所望の生成物 B - 7 d (N M R で確認される生成物) を得る。

30

【 0 2 0 9 】

B - 7 e の合成のための実験手順

【 化 5 6 】



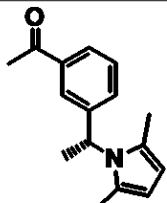
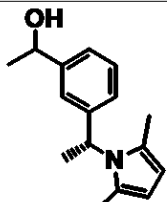
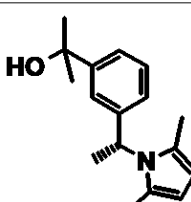
40

B - 7 b (1 0 . 0 g 、 3 8 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F (1 0 0 m L) に溶解する。M e M g B r (5 1 . 8 m L 、 1 5 5 . 4 m m o l 、 E t ₂ O 中 3 M 、 5 . 0 当量) を 0 で反応混合物に加え、室温で 3 時間攪拌する。反応を T L C でモニタリングする。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液で停止し、E t O A c で抽出し (2 × 1 0 0 m L) 、合わせた有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、3 0 % E t O A c / ヘキサンで溶出) により精製し、所望の生成物 B - 7 e (N M R で確認される生成物) を得る。

【 0 2 1 0 】

50

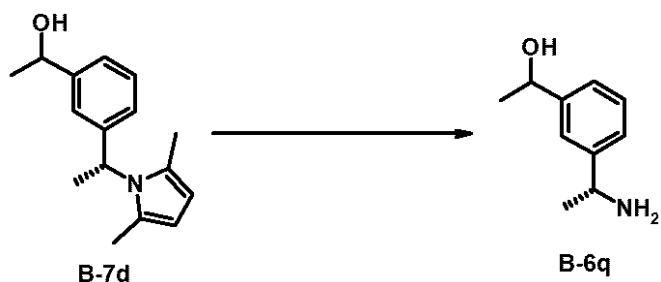
表16:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-7c		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-7d		n.a.	n.a.	NMRで確認
B-7e		n.a.	n.a.	NMRで確認

【 0 2 1 1 】

B - 6 q の合成のための実験手順

【 化 5 7 】



B - 7 d (5 0 0 . 0 m g 、 1 . 9 m m o l 、 1 . 0 当量) を E t O H (2 0 . 0 m L) および水 (1 0 . 0 m L) の混合物に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1 . 4 g 、 2 0 . 5 m m o l 、 1 0 . 0 当量) および K_2CO_3 (8 5 1 . 0 m g 、 6 . 2 m m o l 、 3 . 0 当量) で処置する。反応混合物を 1 0 0 まで 4 8 時間加熱する。反応混合物を 2 N N a O H 溶液で停止し、クロロホルムで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、所望の化合物 B - 6 q を得る。

【 0 2 1 2 】

以下の中間体 B - 6 (表 1 7) は、異なるピロール B - 7 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 B - 6 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

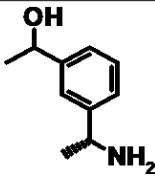
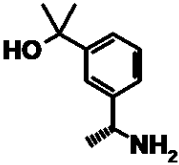
20

30

40

50

表17:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
B-6q		7.69	166.2	GVK_LCMS_15
B-6r		1.17	180.2	RND-FA-4.5

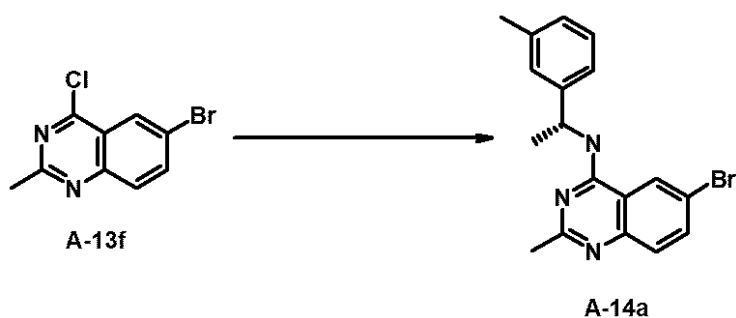
10

【 0 2 1 3 】

中間体 A - 1 4 の合成

A - 1 4 a の合成のための実験手順

【 化 5 8 】



20

EtOH (100 mL) 中の A - 1 3 f (10.0 g、38.8 mmol、1.0 当量) の懸濁液に、(1R) - 1 - (3 - メチルフェニル) エタン - 1 - アミン (6.2 g、50.5 mmol、1.3 当量) および DIPEA (12.5 g、97.1 mmol、2.0 当量) を加える。得られる反応混合物を封体管内で、100 °C まで16時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮する。残留物を EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗う。有機層を真空中で濃縮し、得られる固体を EtOAc およびヘキサン

30

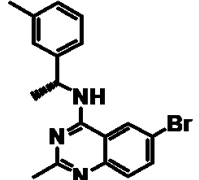
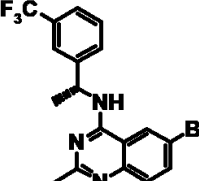
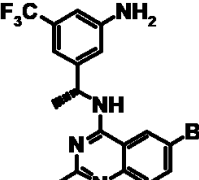
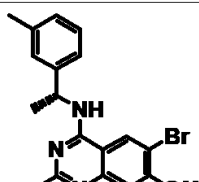
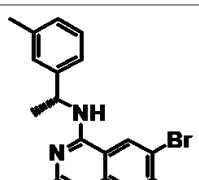
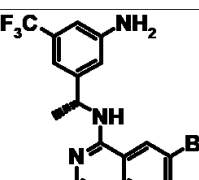
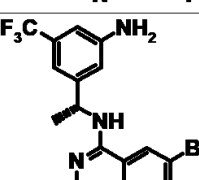
【 0 2 1 4 】

以下の中間体 A - 1 4 (表 1 8) は、異なるキナゾリン A - 1 3 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 4 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

表18:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-14a		0.82	356.2	BFEC
A-14b		1.44	410	LCMSBAS-1
A-14c		1.30	425	LCMSBAS-1
A-14d		0.85	365.3	VAB
A-14e		0.842	370.2	BFEC
A-14f		1.39	443	LCMSBAS-1
A-14g		0.78	439.2	BFEC

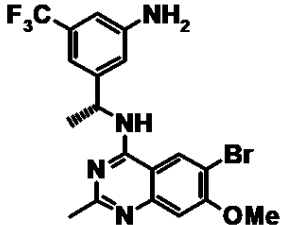
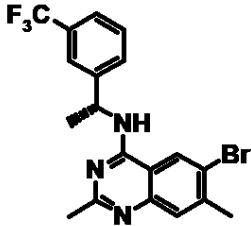
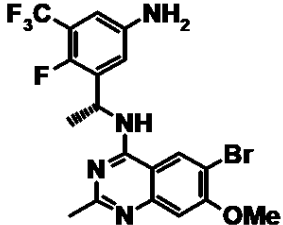
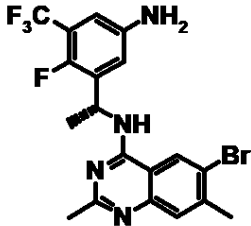
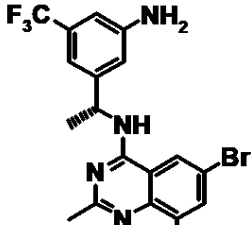
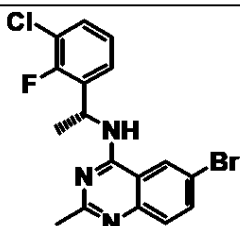
10

20

30

40

50

A-14h		1.29	455	LCMSBAS-1
A-14i		1.50	424	LCMSBAS-1
A-14j		1.04	475.1	VAB
A-14k		1.07	459.0	VAB
A-14l		n.a.	n.a.	—
A-14m		0.83	394.2	BFEC

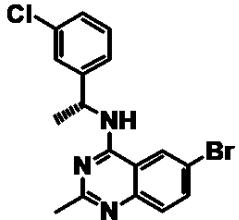
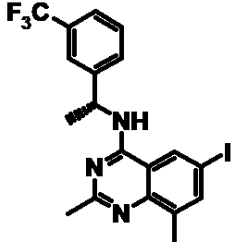
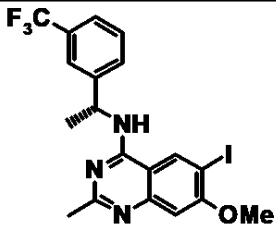
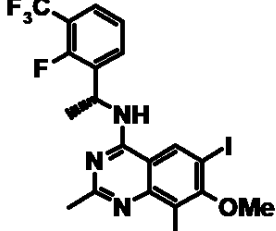
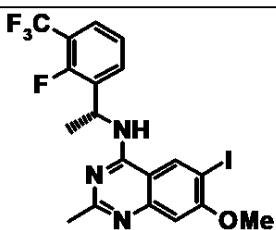
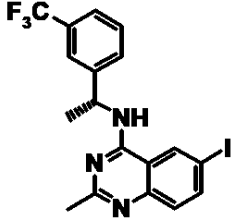
10

20

30

40

50

A-14n		0.82	376.2	BFEC
A-14o		n.a.	n.a.	—
A-14p		3.61	488.	RND-XBRIDGE_7
A-14q		0.993	520.0	BFEC
A-14r		0.86	506.0	BFEC
A-14s		1.55	458.0	LCMSBAS_1

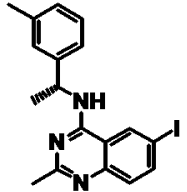
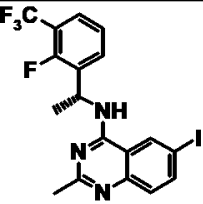
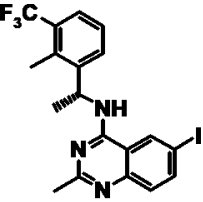
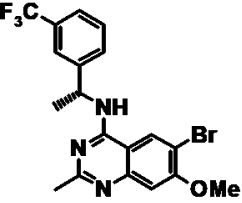
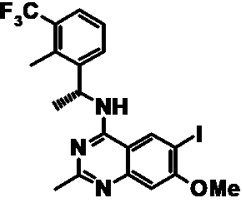
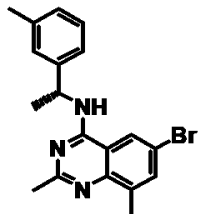
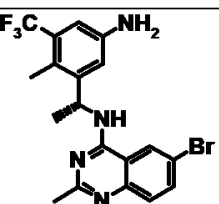
10

20

30

40

50

A-14t		0.83	404.2	BFEC
A-14u		0.86	476.2	BFEC
A-14v		0.91	472.2	BFEC
A-14w		3.12	439.9	RND-FA-4.5
A-14x		0.90	502.0	BFEC
A-14y		0.96	370.2	BFEC
A-14z		0.748	439.0	BFEC

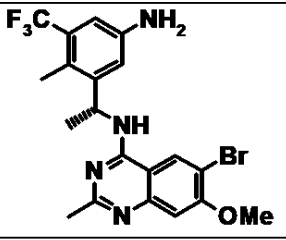
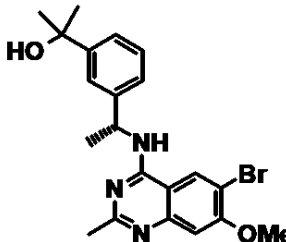
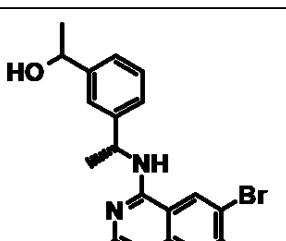
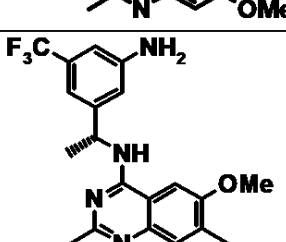
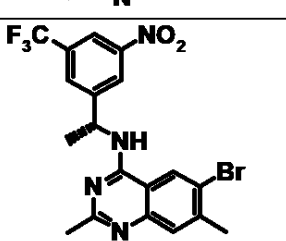
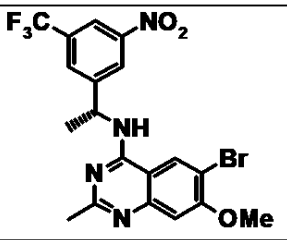
10

20

30

40

50

A-14aa		0.77	469.2	BFEC
A-14ab		0.66	430.2	BFEC
A-14ac		0.625	416.2	BFEC
A-14ad		1.30	391	LCMSBAS1
A-14ae		0.88	469.1	BFEC
A-14af		0.835	485.2	BFEC

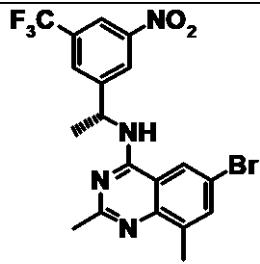
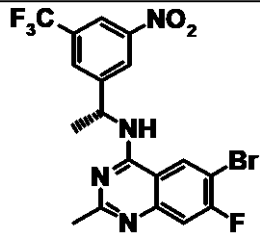
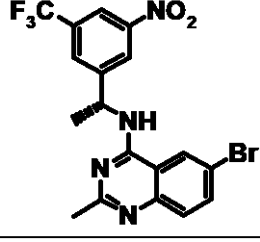
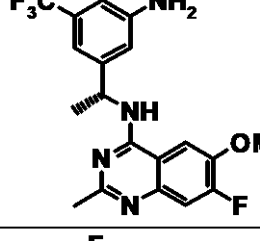
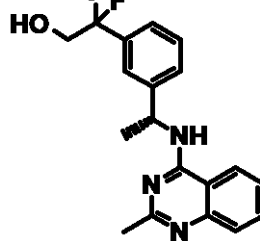
10

20

30

40

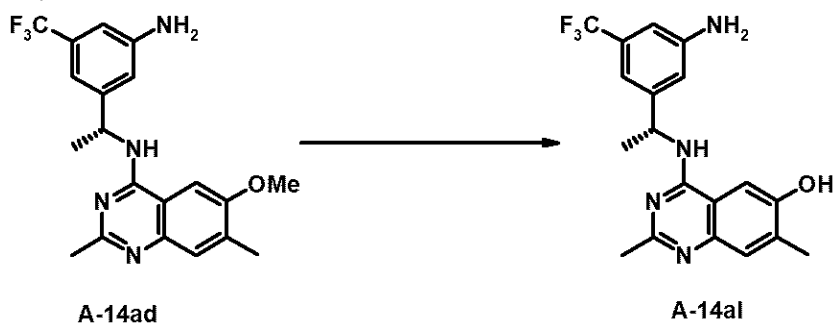
50

A-14ag		0.988	469.2	BFEC
A-14ah		0.87	473.2	BFEC
A-14ai		0.84	455.2	BFEC
A-14aj		1.25	395	LCMSBAS1
A-14ak		0.68	500.0	BFEC

【 0 2 1 5 】

A - 1 4 a 1 の合成のための実験手順

【 化 5 9 】

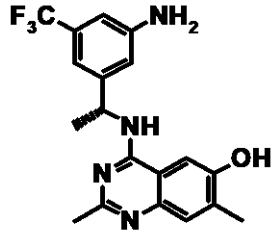
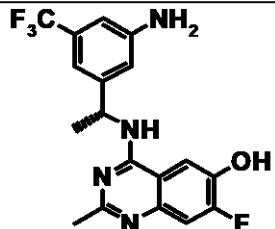
A - 1 4 a d (9 0 m g 、 2 3 1 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を、 D C E (2 . 0 m L

に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、 BBr_3 (277.0 μL 、277.0 μmol 、1.2当量)を滴加し、反応混合物を室温で12時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をアセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A-14al を得る。

【0216】

以下の中間体 A-14 (表19) は、最初に得られる異なるキナゾリン A-14 (表18) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A-14 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

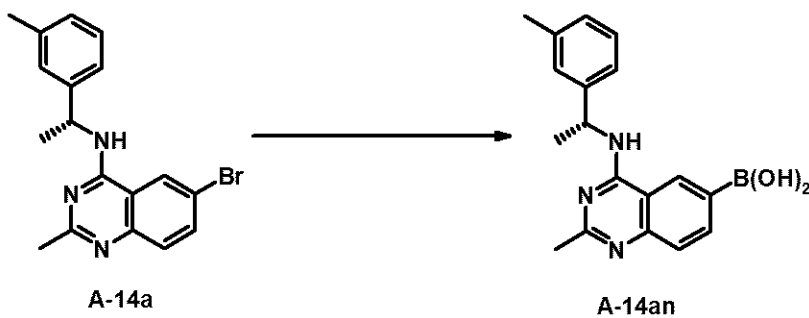
表19:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	HPLC法
A-14al		0.84	377.3	VAB
A-14am		0.72	381.2	VAB

【0217】

A-14anの合成のための実験手順

【化60】



DMSO中のA-14a (5.0 g、14.0 mmol、1.0当量)の溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン (4.6 g、18.2 mmol、1.3当量) および酢酸カリウム (3.5 g、35.1 mmol、2.5当量) を加える。反応は不活性雰囲気下で行う。次いで、1:1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム-(II)ジクロリドジクロロメタン複合体 (1.1 g、1.4 mmol、0.1当量) を加え、反応混合物を100℃まで2.5時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈する。溶液をセライトを通して濾過し、濾液を水で洗う。有機層を減圧下で濃縮し、残留物をクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A-14an を得る。

【0218】

以下の中間体 A-14 (表20) は、最初に得られる異なるキナゾリン A-14 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A-14 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表20:

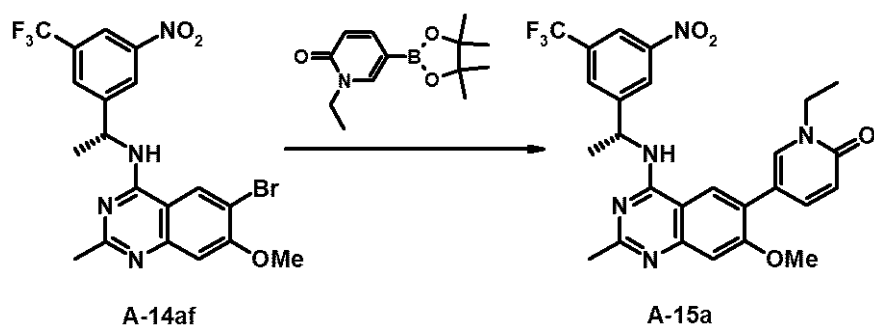
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-14an		0.58	322.4	BFEC
A-14ao		0.66	405.2	BFEC
A-14ap		0.60	252.2	BFEC
A-14aq		0.56	421.2	BFEC

【 0 2 1 9 】

中間体 A - 1 5 の合成

A - 1 5 a の合成のための実験手順

【 化 6 1 】



A - 1 4 a f (1 0 0 . 0 m g 、 2 0 6 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当 量) 、 1 - エ チ ル - 5 - (テ ト ラ メ チ ル - 1 , 3 , 2 - ジ オ キ サ ボ ロ ラ ン - 2 - イ ル) - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ ピ リ ジ ン - 2 - オ ン (1 0 3 . 0 m g 、 4 1 2 . 0 μ m o l 、 2 . 0 当 量) 、 P d (a m p h o s) ₂ C l ₂ (1 5 . 0 m g 、 2 1 . 0 μ m o l 、 0 . 1 当 量) 、 D C M (1 7 . 5 m g 、 2 0 . 0 μ m o l 、 5 m o l %) 、 お よ び N a ₂ C O ₃ (5 7 . 0 m g 、 4 1 2 . 0 μ m o l 、 2 . 0 当 量) を 、 ジ オ キ サ ン (0 . 5 m L) 、 水 (0 . 2 m L) 、 お よ び E t O H

(0 . 2 m L) の混合物に溶解し、 5 0 で 3 時間攪拌する。反応混合物をセライトを通して濾過し、水で停止し、 D C M で抽出する。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去する。粗生成物をクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 5 a を得る。

【 0 2 2 0 】

以下の中間体 A - 1 5 (表 2 1) は、異なるキナゾリン A - 1 4 (表 1 8) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 5 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表21:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-15a		1.01	528.2	VAB
A-15b		0.99	498.2	VAB
A-15c		1.02	510.0	VAB
A-15d		1.13	498.2	VAB
A-15e		1.02	542.3	VAB
A-15f		0.95	543	BFEC

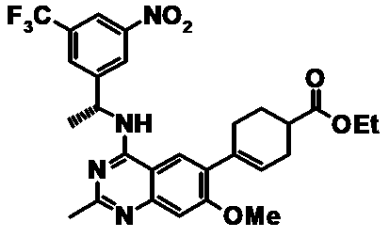
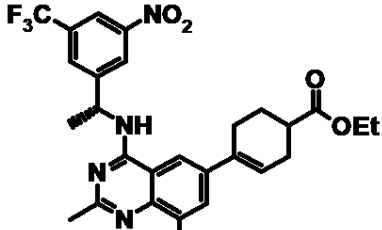
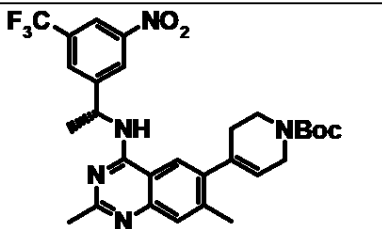
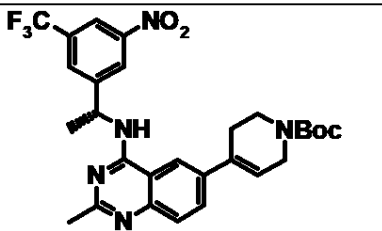
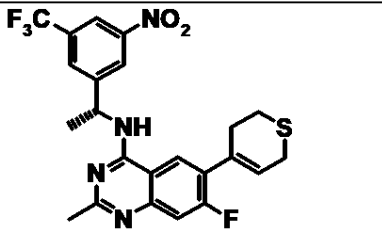
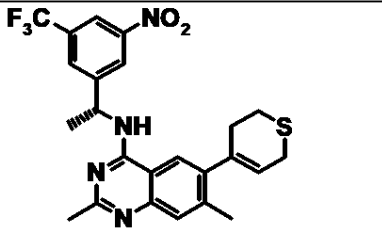
10

20

30

40

50

A-15g		0.924	559.4	BFEC
A-15h		1.037	543.4	BFEC
A-15i		0.93	572	BFEC
A-15j		0.931	558.4	BFEC
A-15k		0.90	493	BFEC
A-15l		0.91	489	BFEC

【 0 2 2 1 】

A - 1 5 mの合成のための実験手順

10

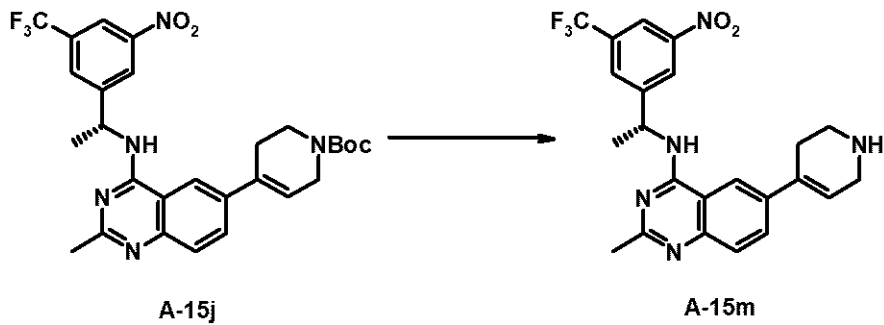
20

30

40

50

【化 6 2】



10

A - 15 j (192.9 mg、346.0 μ mol、1.0 当量) を、ジオキサン (2 mL) に溶解し、HCl (865 μ L、3.0 mmol、10.0 当量、ジオキサン中 4 M) で処置する。反応混合物を 40 °C まで 3 時間加熱する。溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物 A - 15 m を得る。

【 0 2 2 2】

以下の中間体 A - 15 (表 2 2) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 15 (表 2 1) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 15 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表22:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-15m		0.68	458.4	BFEC
A-15n		0.687	472.4	BFEC

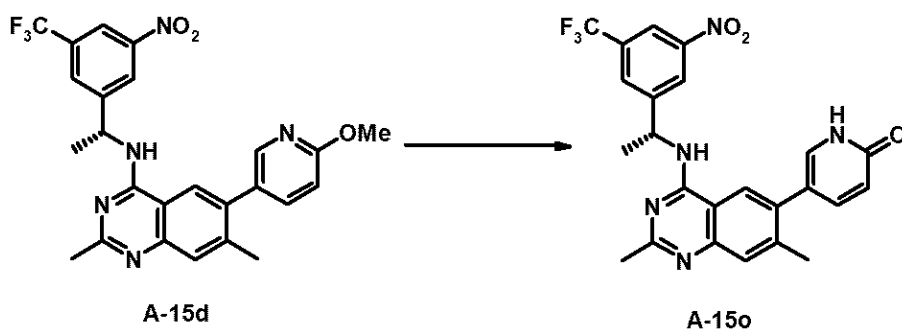
20

30

【 0 2 2 3】

A - 15 o の合成のための実験手順

【化 6 3】



40

A - 15 d (104.0 mg、0.2 mmol、1.0 当量)、LiOH (44.3 m

50

g、1.0 mmol、5.0 当量)、および p - トルエンスルホン酸 (180.0 mg、1.0 mmol、5.0 当量) を DMF (0.5 mL) に溶解し、120 で 1 時間攪拌する。反応混合物をアンモニアで塩基性化し、沈殿物を濾去し、所望の生成物 A - 15 o を得る。

【0224】

以下の中間体 A - 15 (表 23) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 15 (表 21) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 15 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表23:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-15o		0.95	484.3	VAB
A-15p		0.96	484.3	VAB

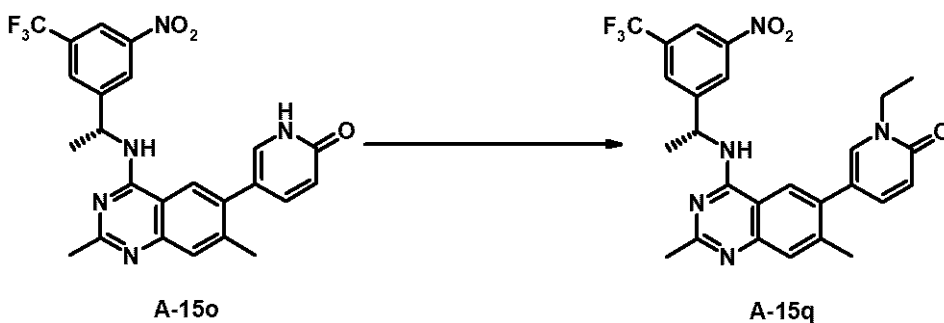
10

20

【0225】

A - 15 q の合成のための実験手順

【化64】



30

A - 15 o (94.0 mg、0.2 mmol、1.0 当量) を DMSO (0.5 mL) に溶解し、NaH (11.6 mg、0.3 mmol、1.5 当量) で処置し、室温で 5 分間攪拌する。次いで、ブロモエタン (16.0 μL、0.2 mmol、1.1 当量) を加え、反応混合物を室温で 17 時間攪拌する。反応混合物を MeOH で停止し、セライトを通して濾過し、アセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 15 q を得る。

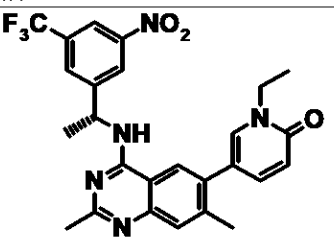
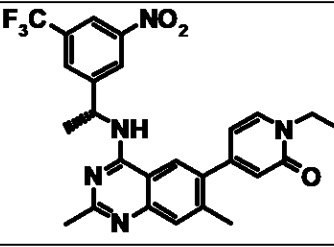
40

【0226】

以下の中間体 A - 15 (表 24) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 15 (表 23) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 15 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

50

表24:

番号	構造	t _{ret} [分]	[M+H] ⁺	HPLC法
A-15q		1.01	512.3	VAB
A-15r		1.02	512.3	VAB

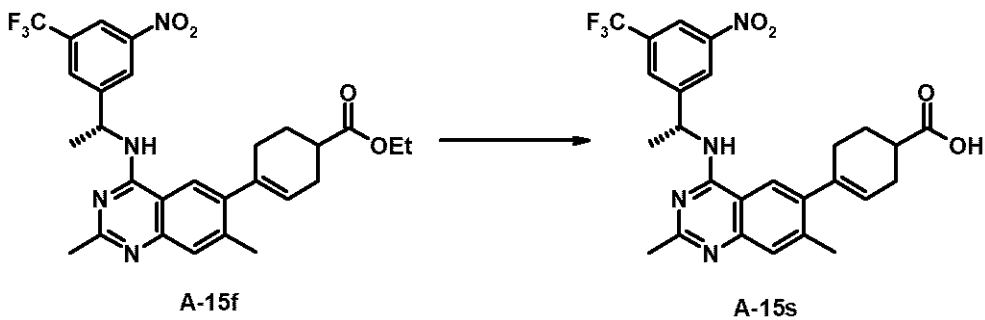
10

【 0 2 2 7 】

A - 1 5 s の合成のための実験手順

20

【 化 6 5 】



30

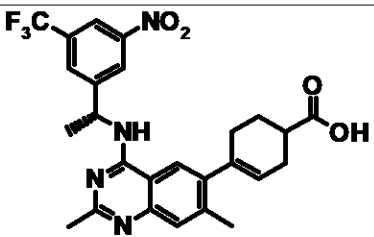
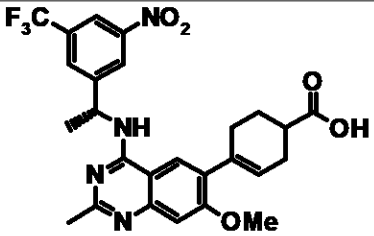
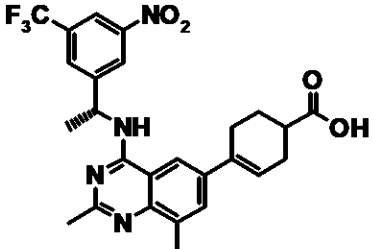
A - 1 5 f (3 4 7 . 0 m g 、 0 . 6 m m o l 、 1 . 0 当量) を T H F (2 . 5 m L) および水 (0 . 5 m L) の混合物に溶解し、L i O H (9 3 . 8 m g 、 3 . 8 m m o l 、 6 . 0 当量) で処置する。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残留物を D M F に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 5 s を得る。

【 0 2 2 8 】

以下の中間体 A - 1 5 (表 2 5) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 1 5 (表 2 1) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 5 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

表25:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-15s		0.57	515.4	BFEC
A-15t		0.563	531.2	BFEC
A-15u		0.624	515.4	BFEC

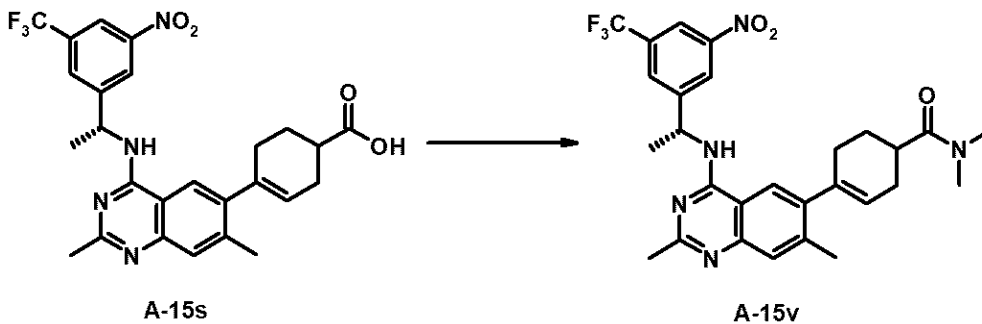
10

20

【 0 2 2 9 】

A - 1 5 v の合成のための実験手順

【 化 6 6 】



30

A - 1 5 s (2 0 . 1 m g 、 3 9 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を D M F (2 . 0 m L) に溶解し、D I P E A (2 5 . 0 μ L 、 1 5 4 . 0 μ m o l 、 4 . 0 当量) および H A T U (1 6 . 0 m g 、 4 2 . 0 μ m o l 、 1 . 1 当量) を加え、混合物を室温で 2 0 分間攪拌する。次いで、ジメチルアミン (4 0 . 0 μ L 、 8 0 . 0 μ m o l 、 2 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。粗生成物を、アセトニトリル / 水の混合物を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 5 v を得る。

40

【 0 2 3 0 】

以下の中間体 A - 1 5 (表 2 6) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 1 5 (表 2 5) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 5 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

50

表26:

番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-15v		0.80	542.2	BFEC
A-15w		0.754	613.4	BFEC
A-15x		0.78	558.4	BFEC
A-15y		0.765	600.4	BFEC
A-15z		0.785	602.4	BFEC
A-15aa		0.866	597.4	BFEC

10

20

30

40

50

A-15ab		0.894	542.4	BFEC
A-15ac		0.74	543.4	BFEC
A-15ad		0.73	530.4	BFEC
A-15ae		0.743	544.4	BFEC

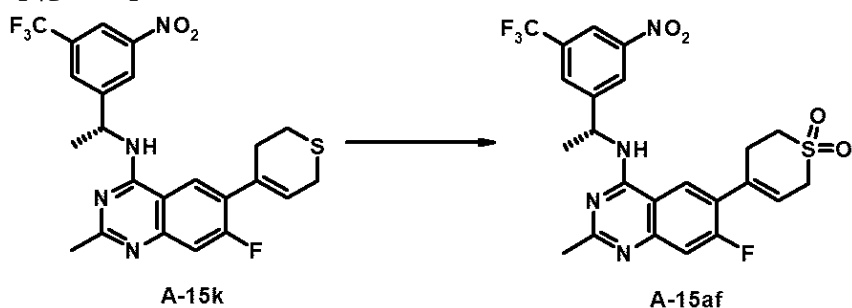
10

20

【 0 2 3 1 】

A - 1 5 a f の合成のための実験手順

【 化 6 7 】



30

40

A - 1 5 k (2 0 8 . 1 m g 、 4 2 6 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を D C M に溶解し、0 まで冷却し、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (3 0 0 . 0 m g 、 8 6 9 . 0 μ m o l 、 2 . 0 当量) で処置し、室温で 1 2 時間攪拌する。反応混合物をセライトを通して濾過し、所望の生成物 A - 1 5 a f を得る。

【 0 2 3 2 】

以下の中間体 A - 1 5 (表 2 7) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 1 5 (表 2 1) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 5 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

50

表27:

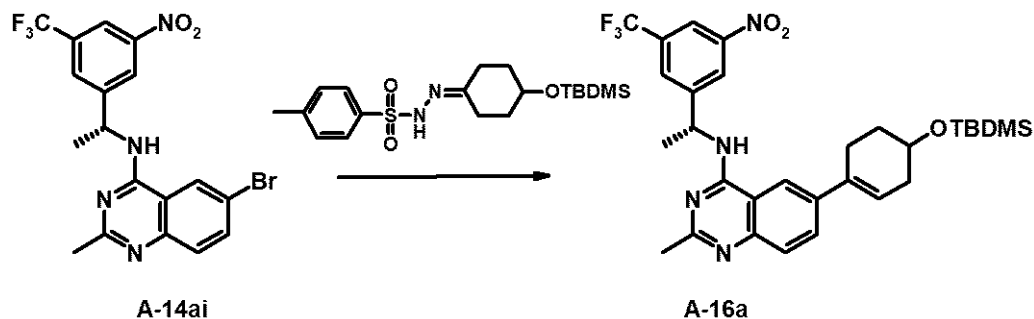
番号	構造	t_{ret} [分]	$[M+H]^+$	HPLC法
A-15af		0.75	525	BFEC
A-15ag		0.74	521	BFEC

【 0 2 3 3 】

中間体 A - 1 6 の合成

A - 1 6 a の合成のための実験手順

【 化 6 8 】



A - 1 4 a i (4 5 . 0 m g 、 9 9 . 0 μ m o l 、 0 . 7 当量) 、 N ' - { 4 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] シクロ - ヘキシリデン } - 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホノヒドラジド (5 9 . 8 m g 、 1 5 1 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) 、 およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (3 . 0 m g 、 4 . 0 μ m o l 、 0 . 1 当量) を、乾燥ジオキサン (3 m L) に溶解し、100℃まで加熱する。次いで、リチウム tert - ブトキシド (2 5 . 0 m g 、 3 0 3 . 0 μ m o l 、 2 . 0 当量) を加え、反応混合物を100℃で2日間攪拌する。反応物を水で希釈し、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物をDMFに溶解し、アセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 6 a を得る (H P L C 法 : B F E C : t_{ret} [分] = 1 . 1 ; $[M+H]^+$ = 5 8 7 . 4) 。

【 0 2 3 4 】

A - 1 6 b および A - 1 6 c の合成のための実験手順

10

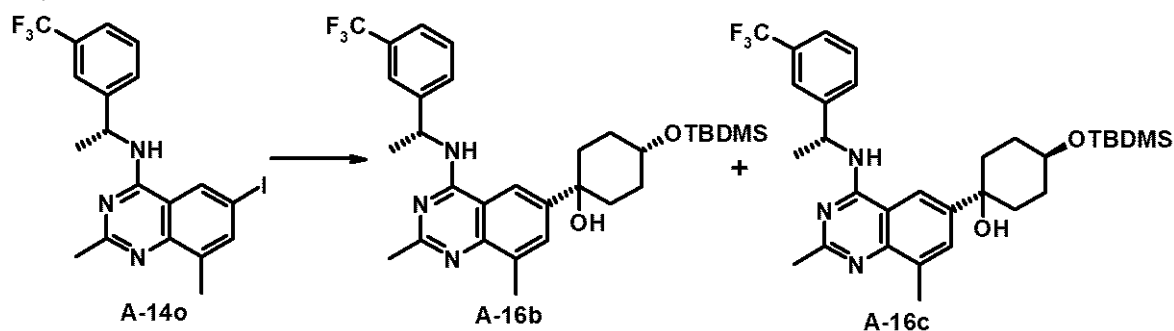
20

30

40

50

【化 6 9】



10

反応は不活性雰囲気下で行う。A - 14 o (1 6 0 . 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l 、 1 . 0 当量) を乾燥 T H F (2 m L) および 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (7 9 . 5 μ L 、 0 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量) に溶解し、 - 2 0 $^{\circ}$ C まで冷却する。次いで、臭化 (b r o m i d) イソプロピルマグネシウム (0 . 4 m L 、 1 . 2 m m o l 、 3 . 5 当量) を滴加し、反応混合物を - 2 0 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌する。4 - (t e r t - ブチルジメチルシリルオキシ) シクロヘキサノン (1 1 6 . 3 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。反応物を N H ₄ C l (飽和) で停止し、D C M で抽出する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D M F に溶解する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 A - 1 6 b および A - 1 6 c を得る。

20

【 0 2 3 5 】

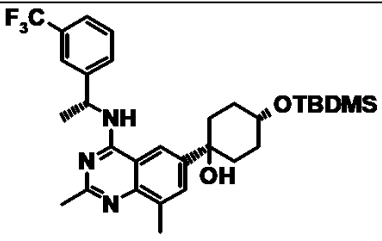
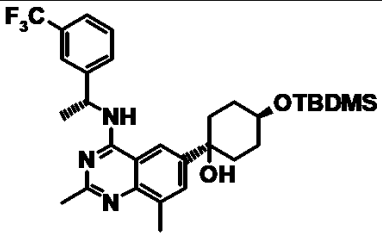
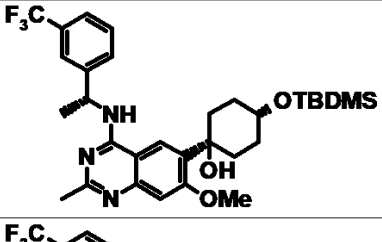
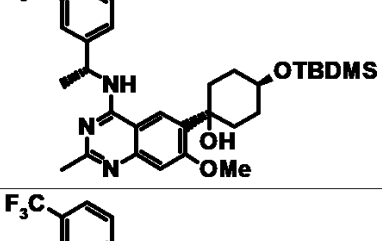
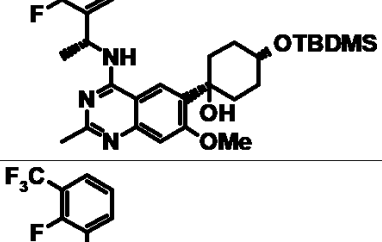
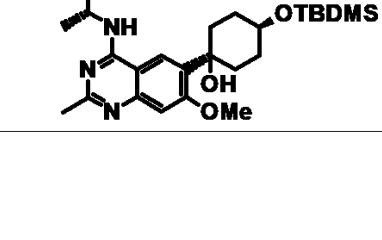
以下の中間体 A - 1 6 (表 2 8) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 1 4 (表 1 8) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 A - 1 6 を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

30

40

50

表28:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法
A-16b		$M+H = 574.4$; $t_{ret} = 1.124$	BFEC
A-16c		$M+H = 574.4$; $t_{ret} = 1.164$	BFEC
A-16d		$M+H = 590$; $t_{ret} = 1.11$	BFEC
A-16e		$M+H = 590$; $t_{ret} = 1.08$	BFEC
A-16f		$M+H = 608$; $t_{ret} = 1.11$	BFEC
A-16g		$M+H = 608$; $t_{ret} = 1.08$	BFEC

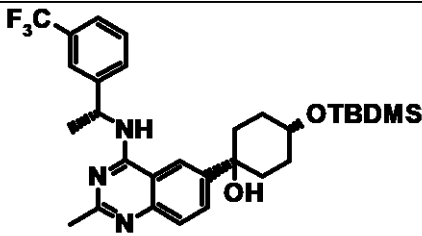
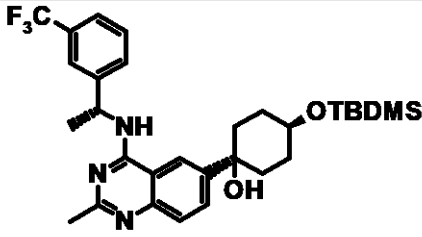
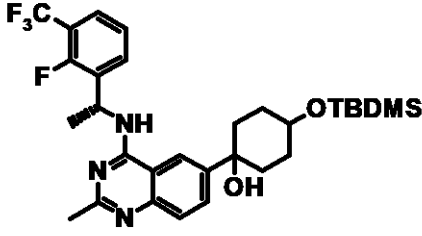
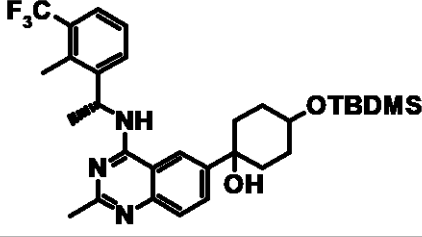
10

20

30

40

50

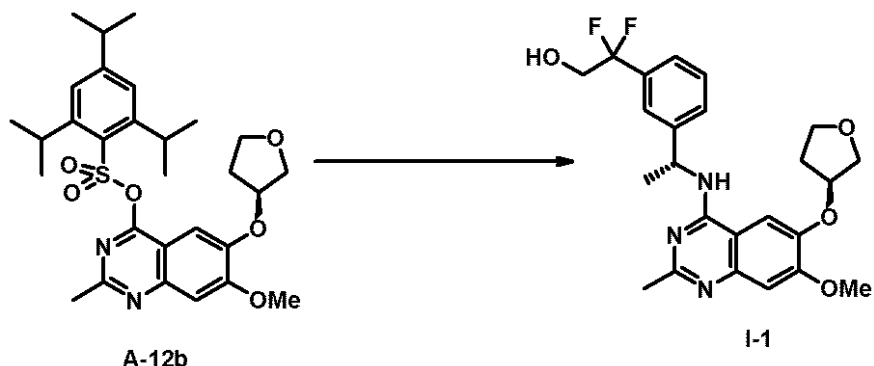
A-16h		M+H = 560; $t_{\text{ret}} = 1.05$	BFEC
A-16i		M+H = 560; $t_{\text{ret}} = 1.08$	BFEC
A-16j		M+H = 578; $t_{\text{ret}} = 1.05$	BFEC
A-16k		M+H = 472; $t_{\text{ret}} = 0.91$	BFEC

【 0 2 3 6 】

本発明による化合物 (I) の合成

I - 1 の合成のための実験手順

【 化 7 0 】

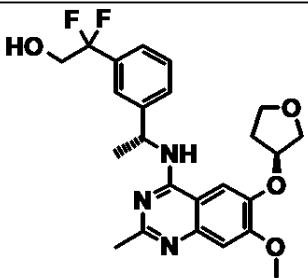
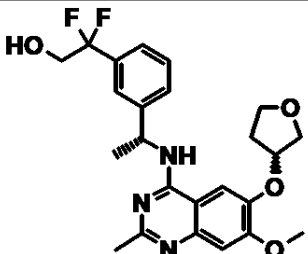
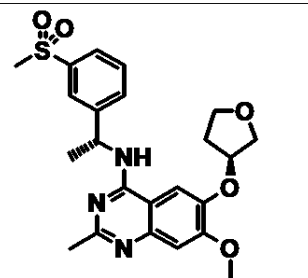
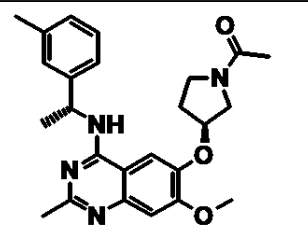
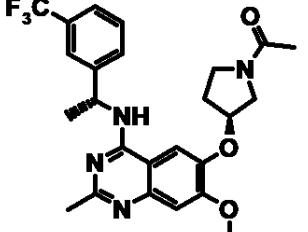


A - 1 2 b (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当 量) お よ び B - 6 f (4 6 . 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 . 5 当 量) を 、 D M S O (1 m L) お よ び T E A (0 . 1 m L) に 懸 濁 し 、 反 応 混 合 物 を 9 0 ° で 1 2 時 間 攪 拌 す る 。 次 い で 、 溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し 、 残 留 物 を D C M に 溶 解 し 、 水 で 抽 出 す る 。 合 わ せ た 有 機 層 を M g S O ₄ で 乾 燥 し 、 濾 過 し 、 溶 媒 を 真 空 中 で 除 去 す る 。 粗 生 成 物 を ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (D C M : M e O H : N H ₃ 、 1 9 : 1 : 0 . 1) に よ り 精 製 し 、 所 望 の 生 成 物 I - 1 を 得 る 。

【 0 2 3 7 】

以下の化合物（I）（表29）は、異なるキナゾリンA-12から始める類似の方法で利用できる。粗生成物（I）を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表29:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-1		M+H = 460; t_{ret} = 1.09	LCMSBAS1	3
I-2		M+H = 460; t_{ret} = 1.09	LCMSBAS1	3
I-3		M+H = 458; t_{ret} = 0.99	LCMSBAS-1	47*
I-4		M+H = 435; t_{ret} = 1.14	LCMSBAS-1	30
I-5		M+H = 489; t_{ret} = 1.21	LCMSBAS-1	13

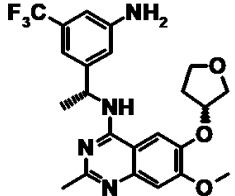
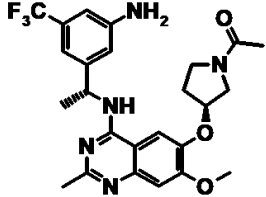
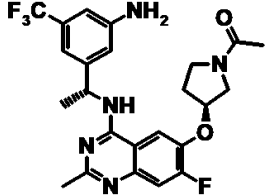
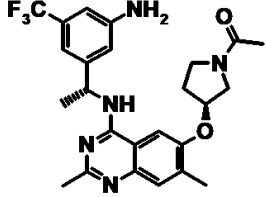
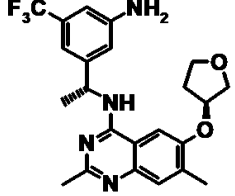
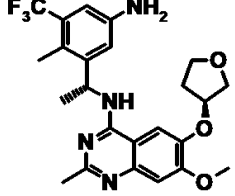
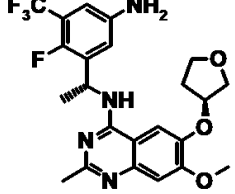
10

20

30

40

50

I-6		M+H = 463; t _{ret} = 1.19	LCMSBAS-1	6
I-7		M+H = 504; t _{ret} = 1.09	LCMSBAS-1	3
I-8		M+H = 492; t _{ret} = 1.16	LCMSBAS-1	6
I-9		M+H = 488; t _{ret} = 1.15	LCMSBAS-1	3
I-10		M+H = 447; t _{ret} = 1.27	LCMSBAS-1	7
I-11		M+H = 477; t _{ret} = 1.25	LCMSBAS-1	4
I-12		M+H = 481; t _{ret} = 1.19	LCMSBAS-1	5

10

20

30

40

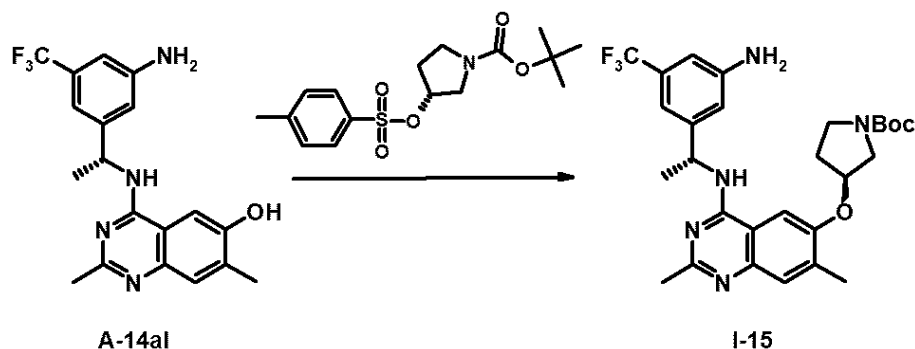
50

I-13		M+H = 463; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBAS-1	5
I-14		M+H = 506.2 ; $t_{\text{ret}} = 0.734$	BFEC	
I-384		n.a.	—	

【 0 2 3 8 】

I - 1 5 の合成のための実験手順

【 化 7 1 】



A - 1 4 a l (2 9 2 . 0 m g 、 0 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を乾燥 N M P (3 m L) に溶解し、0℃まで冷却する。次いで、NaH (3 7 . 0 m g 、 0 . 9 m m o l 、 1 . 2 当量、鉱物油中 6 0 %) を加え、反応混合物を室温で 5 分間攪拌する。T e r t - ブチル (3 R) - 3 - [(4 - メチルペンゼンスルホニル) オキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3 9 7 . 0 m g 、 1 . 2 m m o l 、 1 . 2 当量) を、乾燥 N M P (1 m L) に溶解して加え、反応混合物を 1 0 0℃まで 5 時間加熱する。粗反応混合物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 1 5 を得る。

【 0 2 3 9 】

10

20

30

40

50

表30:

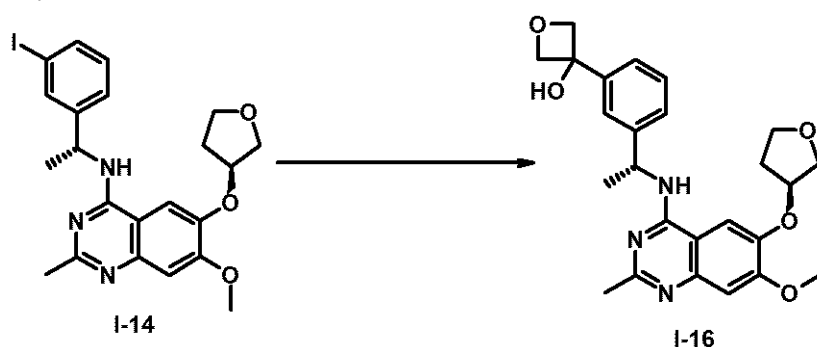
番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-15		M+H = 546.2; t_{ret} = 1.07	VAB	

10

【 0 2 4 0 】

I - 1 6 の合成のための実験手順

【 化 7 2 】



20

反応は不活性雰囲気下で行う。I - 1 4 (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を乾燥 T H F (2 m L) および 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (2 3 . 9 μ L 、 0 . 2 m m o l 、 2 . 0 当量) に溶解し、 - 2 0 °C まで冷却する。次いで、臭化イソプロピルマグネシウム (0 . 2 m L 、 0 . 7 m m o l 、 7 . 0 当量) を滴加し、反応混合物を - 2 0 °C で 1 時間攪拌する。3 - オキセタノン (1 1 . 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 1 . 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。反応物を N H ₄ C l (飽和) で停止し、D C M で抽出する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D M F に溶解する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 1 6 を得る。

30

【 0 2 4 1 】

以下の化合物 (I) (表 3 1) は、異なるキナゾリンから始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

50

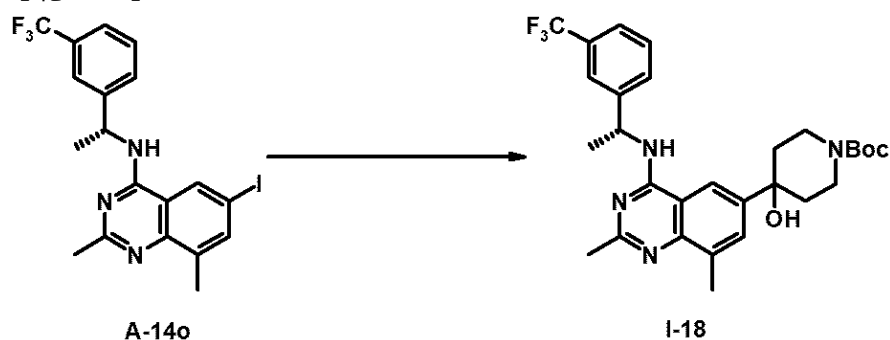
表31:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-16		M+H = 452; t_{ret} = 0.96	LCMSBAS1	38
I-17		M+H = 489; t_{ret} = 0.99	LCMSBAS1	34

【 0 2 4 2 】

I - 1 8 の合成のための実験手順

【 化 7 3 】



反応は不活性雰囲気下で行う。A - 1 4 o (1 1 8 . 3 m g 、 0 . 3 m m o l 、 1 . 0 当量) を乾燥 T H F (2 m L) および 1 , 3 - ジメチル - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 2 (1 H) - ピリミジノン (5 8 . 5 μ L 、 0 . 5 m m o l 、 2 . 0 当量) に溶解し、 - 2 0 ° C まで冷却する。次いで、臭化イソプロピルマグネシウム (0 . 3 m L 、 0 . 9 m m o l 、 3 . 0 当量) を滴加し、反応混合物を 1 時間攪拌する。B o c - 4 - ピペリドン (7 5 . 0 m g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。反応物を N H ₄ C l (飽和) で停止し、D C M で抽出する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D M F に溶解する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 1 8 を得る。

【 0 2 4 3 】

以下の化合物 (I) (表 3 2) は、異なるキナゾリン A - 1 4 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

20

30

40

50

表32:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-18		M+H = 545.4; t_{ret} = 0.916	BFEC	
I-19		M+H = 557.4; t_{ret} = 0.897	BFEC	
I-20		M+H = 535; t_{ret} = 1.34	LCMSBAS 1	7
I-21		M+H = 480; t_{ret} = 1.23	LCMSBAS 1	20
I-22		M+H = 532; t_{ret} = 1.44	LCMSBAS 1	

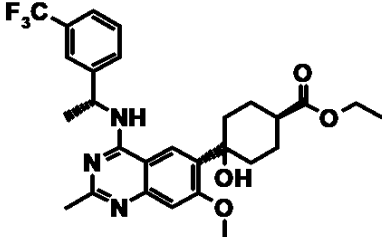
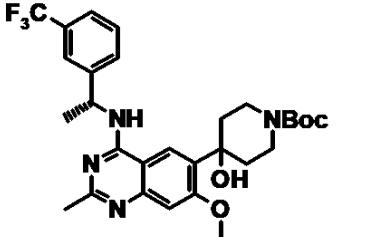
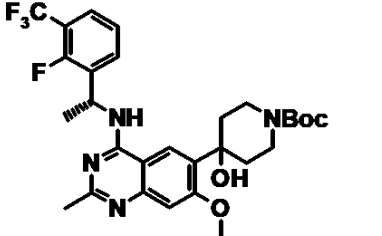
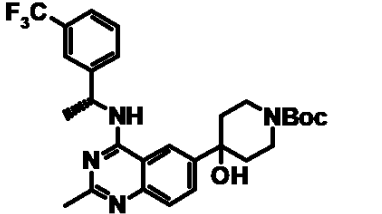
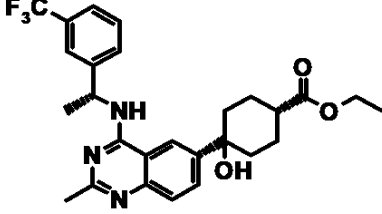
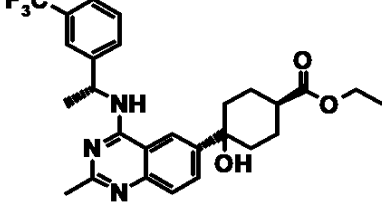
10

20

30

40

50

I-23		M+H = 532; $t_{\text{ret}} = 1.46$	LCMSBAS 1	
I-24		M+H = 561.4; $t_{\text{ret}} = 0.85$	BFEC	
I-25		M+H = 579; $t_{\text{ret}} = 0.76$	BFEC	
I-26		M+H = 531; $t_{\text{ret}} = 0.82$	BFEC	
I-27		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 0.79$	BFEC	
I-28		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 0.82$	BFEC	

10

20

30

40

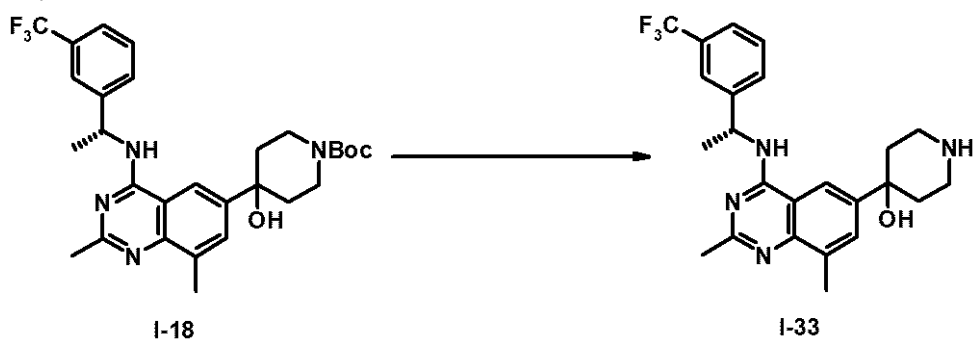
50

I-29		M+H = 572; $t_{\text{ret}} = 0.86$	BFEC	
I-30		M+H = 579; $t_{\text{ret}} = 0.76$	BFEC	
I-31		M+H = 531; $t_{\text{ret}} = 0.82$	BFEC	
I-32		M+H = 477; $t_{\text{ret}} = 0.79$	BFEC	

【 0 2 4 4 】

I - 3 3 の合成のための実験手順

【 化 7 4 】



I - 1 8 (4 0 . 2 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を、ジオキサン (3 m L) に溶解し、HCl (7 3 . 9 μ L 、ジオキサン中 4 M 、 4 . 0 当量) で処置する。反応混合物を室温で 4 日間撹拌する。溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物 I - 3 3 を得る。

【 0 2 4 5 】

以下の化合物 (I) (表 3 3) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 3 0 および 3 2) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

20

30

40

50

表33:

番号	構造	[M+H] ⁺ t _{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-33		M+H = 445.4; t _{ret} = 0.630	BFEC	
I-34		M+H = 461; t _{ret} = 0.62	BFEC	
I-35		M+H = 479; t _{ret} = 0.63	BFEC	
I-36		n.a.	—	
I-37		M+H = 471; t _{ret} = 0.59	BFEC	

10

20

30

40

50

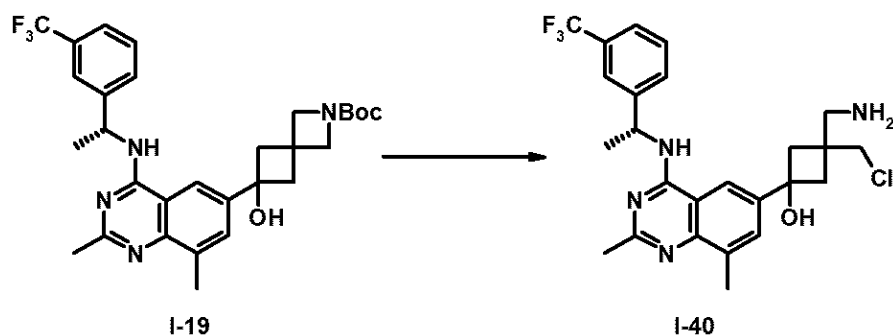
I-38		M+H = 377; $t_{\text{ret}} = 0.53$	BFEC	
I-39		M+H = 446; $t_{\text{ret}} = 1.09$	LCMSBAS1	

10

【 0 2 4 6 】

I - 4 0 の合成のための実験手順

【 化 7 5 】



20

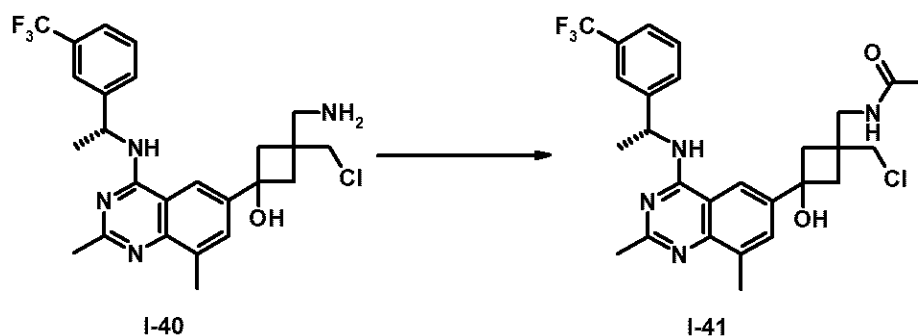
I - 1 9 (6 0 . 2 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を、ジオキサン (3 m L) に溶解し、HCl (1 0 8 . 0 μ L 、ジオキサン中 4 M 、 4 . 0 当量) で処置する。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物 I - 4 0 を得る。

30

【 0 2 4 7 】

I - 4 1 の合成のための実験手順

【 化 7 6 】



40

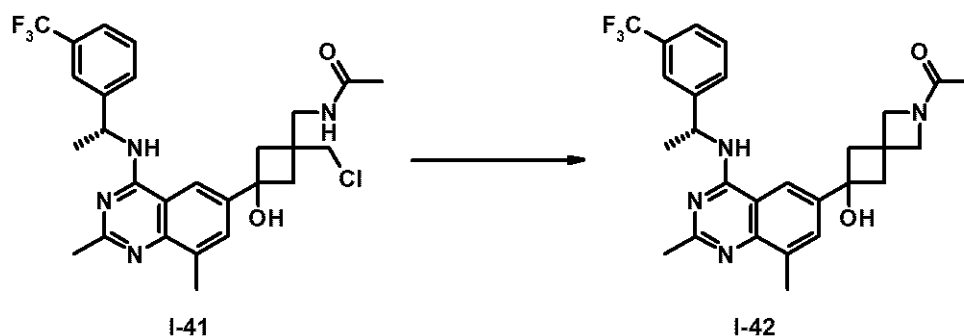
I - 4 0 (6 8 . 0 m g 、 1 3 8 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を DMF (1 m L) に溶解し、DIPEA (9 3 . 6 μ L 、 5 5 5 . 0 μ m o l 、 4 . 0 当量) および TBTU (6 6 . 4 m g 、 2 0 7 . 0 μ m o l 、 1 . 5 当量) を加え、混合物を室温で 1 5 分間攪拌する。次いで、酢酸 (1 2 . 4 m g 、 2 0 7 . 0 μ m o l 、 1 . 5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。粗反応混合物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 4 1 を得る。

50

【 0 2 4 8 】

I - 4 2 の合成のための実験手順

【 化 7 7 】



10

I - 4 1 (9 . 6 m g 、 1 8 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を乾燥 T H F (1 m L) に溶解し、NaH (1 . 7 m g 、 7 2 . 0 μ m o l 、 4 . 0 当量) で処置する。反応混合物を室温で5日間攪拌し、次いで、反応物を水で停止し、DCMで抽出し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、アセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 4 2 を得る。

【 0 2 4 9 】

表34:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-40		M+H = 493.2; t_{ret} = 0.776	BFEC	
I-41		M+H = 535.2; t_{ret} = 0.756	BFEC	
I-42		M+H = 499; t_{ret} = 1.32	LCMSBAS 1	26

20

30

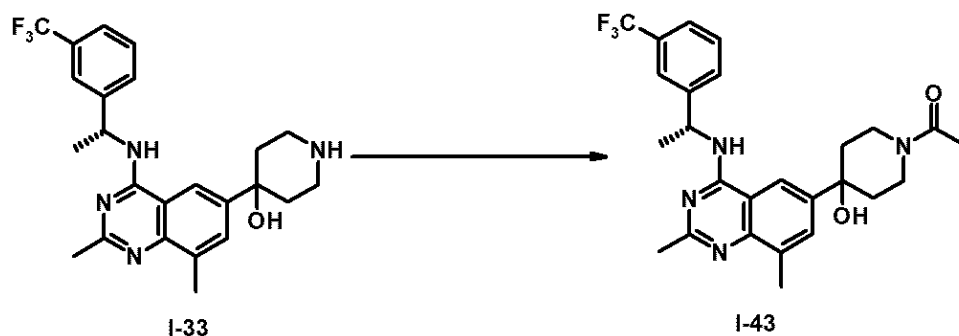
40

【 0 2 5 0 】

I - 4 3 の合成のための実験手順

50

【化 7 8】



10

AcOH (3.9 μ L、67.0 μ mol、1.5 当量) を DMF (1 mL) に溶解し、DIPEA (30.6 μ L、180.0 μ mol、4.0 当量) および HATU (25.6 mg、67.0 μ mol、1.5 当量) を加え、混合物を室温で 15 分間撹拌する。次いで、I-33 (20.0 mg、45.0 μ mol、1.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌する。粗生成物を、アセトニトリル / 水の混合物を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I-43 を得る。

【0251】

以下の化合物 (I) (表 35) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 33) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

20

30

40

50

表35:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-43		M+H = 487; t_{ret} = 1.28	LCMSBAS 1	8
I-44		M+H = 503; t_{ret} = 1.20	LCMSBAS 1	4
I-45		M+H = 521; t_{ret} = 1.21	LCMSBAS 1	2
I-46		M+H = 551; t_{ret} = 1.22	LCMSBAS 1	4
I-47		M+H = 533; t_{ret} = 1.22	LCMSBAS 1	5
I-48		M+H = 473; t_{ret} = 1.16	LCMSBAS 1	15

10

20

30

40

50

I-49		M+H = 503; $t_{\text{ret}} = 1.17$	LCMSBAS 1	9
I-50		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBAS 1	23
I-51		M+H = 513; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBAS 1	23
I-52		M+H = 419; $t_{\text{ret}} = 1.09$	LCMSBAS 1	14
I-53		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 1.21$	LCMSBAS 1	3
I-54		M+H = 514; $t_{\text{ret}} = 1.23$	LCMSBAS 1	4

【 0 2 5 2 】

I - 5 5 および I - 5 6 の合成のための実験手順

10

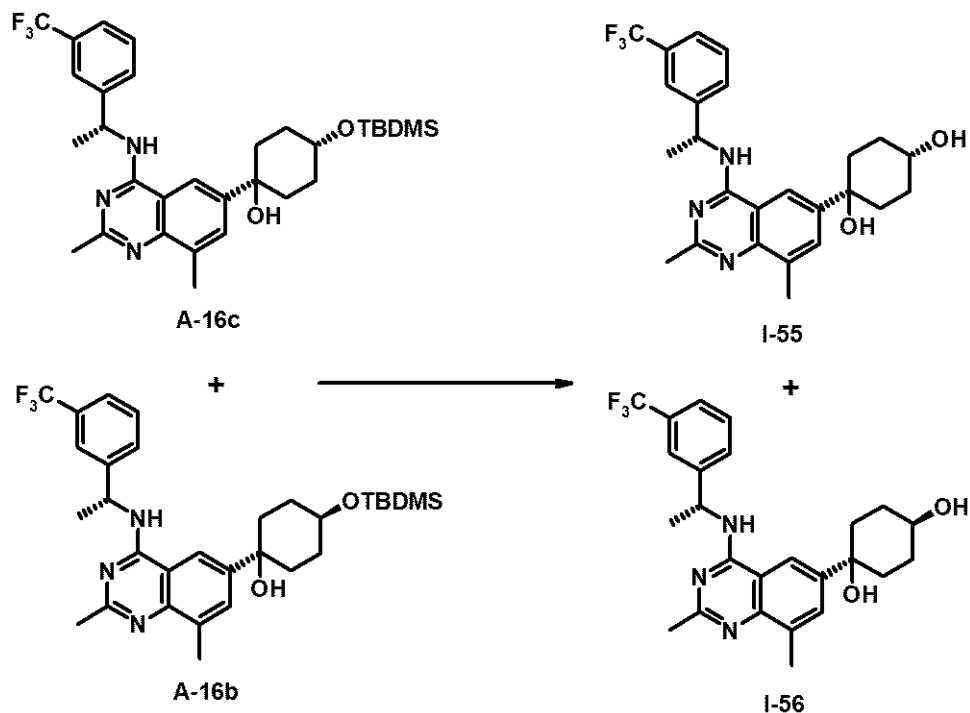
20

30

40

50

【化 7 9】



10

20

A - 16 b (1 9 . 5 m g 、 3 4 . 0 μ m o l 、 0 . 1 当量) および A - 1 6 c (1 7 5 . 3 m g 、 3 0 6 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を T H F (3 m L) に溶解し、T B A F (6 1 1 . 1 μ L 、 6 1 1 m m o l 、 2 . 0 当量) で処置する。反応混合物を室温で 2 日間攪拌する。反応混合物を D C M で希釈し、水で抽出する。溶媒を減圧下で除去し、残留物を D M F に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製して、最終化合物 I - 5 5 および I - 5 6 を得る。

【 0 2 5 3 】

以下の化合物 (I) (表 3 6) は、最初に得られる異なるキナゾリン A - 1 6 (表 2 7) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

30

40

50

表36:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-55		M+H = 460; t_{ret} = 1.27	LCMSBAS1	20
I-56		n.a.	—	
I-57		M+H = 476; t_{ret} = 1.20	LCMSBAS1	10
I-58		M+H = 494; t_{ret} = 1.22	LCMSBAS1	6
I-59		M+H = 446; t_{ret} = 1.16	LCMSBAS1	20
I-60		M+H = 446; t_{ret} = 1.17	LCMSBAS1	10

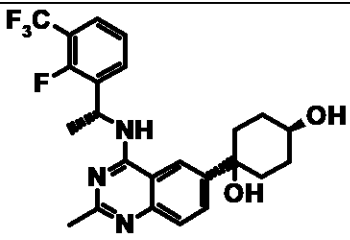
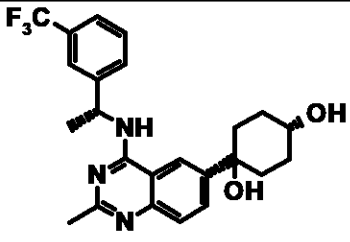
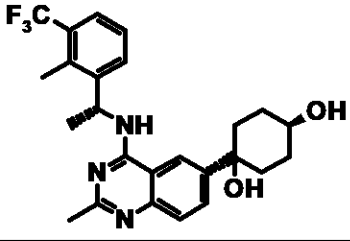
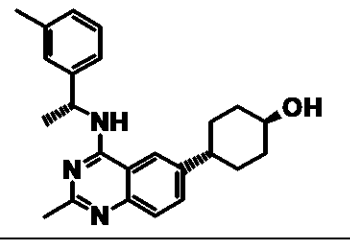
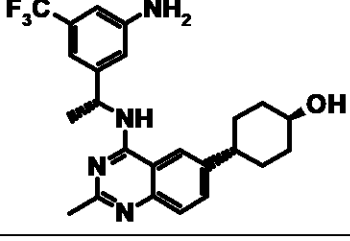
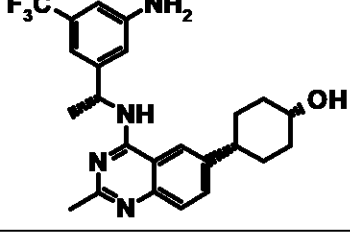
10

20

30

40

50

I-61		M+H = 464; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBAS1	8
I-62		M+H = 464; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBAS1	27
I-63		M+H = 460; $t_{\text{ret}} = 1.23$	LCMSBAS1	9
I-64		M+H = 376; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBAS1	34*
I-65		M+H = 445; $t_{\text{ret}} = 0.45$	AFEC	8
I-66		M+H = 445; $t_{\text{ret}} = 0.47$	AFEC	43

【 0 2 5 4 】

I - 6 7 の合成のための実験手順

10

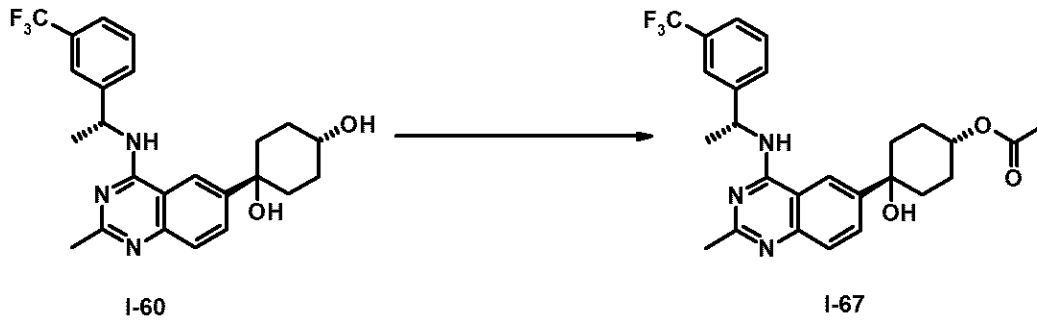
20

30

40

50

【化 8 0】



10

I - 60 (10.0 mg、22.0 μmol 、1.0 当量) を、THF (0.5 mL) に溶解し、DIPEA (14.0 μL 、49.0 μmol 、4.4 当量) およびアセチルアセテート (4.0 μL 、21.0 μmol 、1.8 当量) で処置する。反応混合物を室温で2週間撹拌する。この期間、追加のアセチルアセテート (4 \times 4 μL) および DIPEA (4 \times 17 μL) を加える。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をアセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 67 を得る。

【0255】

表37:

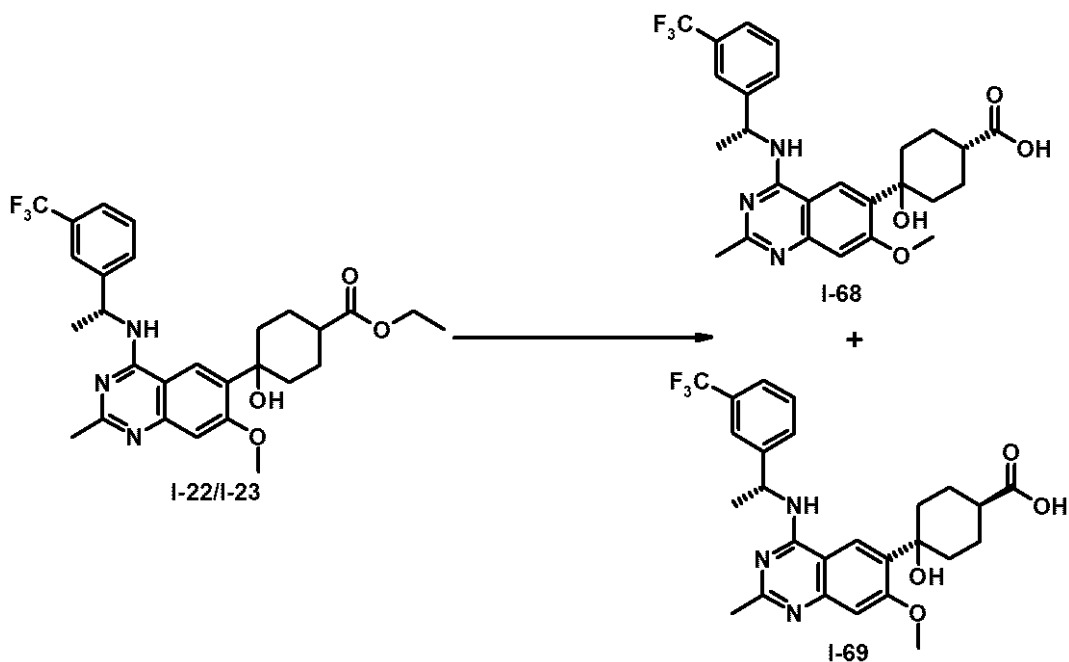
番号	構造	$[\text{M}+\text{H}]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC_{50} (SOS1) [nM]
I-67		$\text{M}+\text{H} = 488$; $t_{\text{ret}} = 1.35$	LCMSBAS 1	26

20

【0256】

I - 68 および I - 69 の合成のための実験手順

【化 8 1】



40

50

【 0 2 5 7 】

10

20

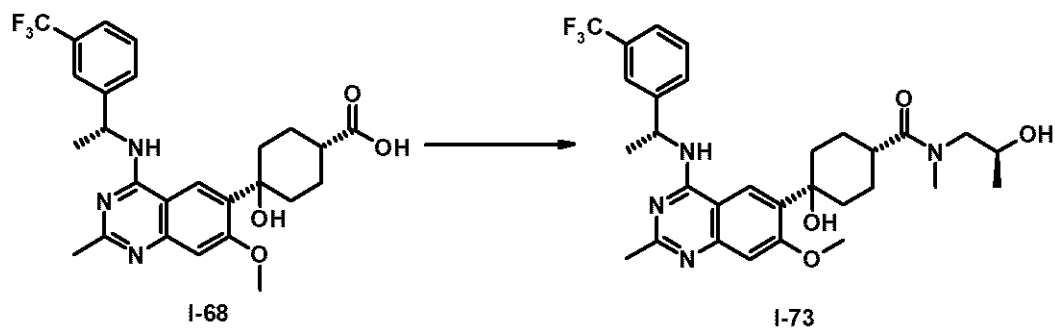
30

40

【 0 2 5 8 】

50

【化 8 2】



10

I - 68 (20.0 mg、40.0 μmol 、1.0 当量) を DMF (1 mL) に溶解し、DIPEA (24.2 μL 、139.0 μmol 、3.5 当量) および HATU (18.1 mg、48.0 μmol 、1.2 当量) を加え、混合物を室温で 10 分間撹拌する。次いで、(2R)-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール塩酸塩 (7.8 mg、60.0 μmol 、1.5 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌する。粗生成物を、アセトニトリル/水の混合物を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 73 を得る。

【0259】

以下の化合物 (I) (表 39) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 38) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

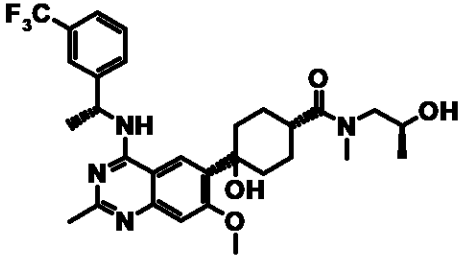
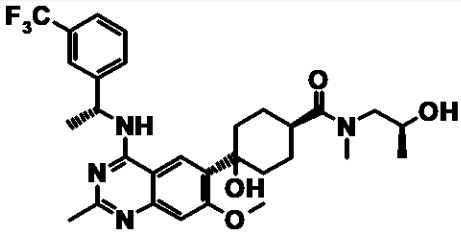
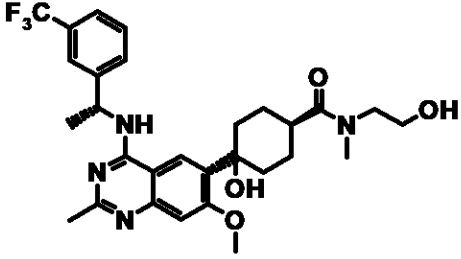
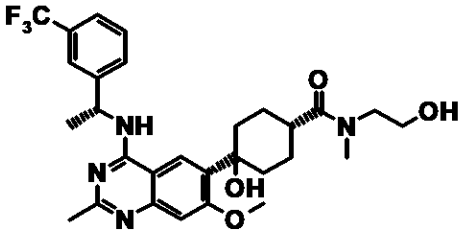
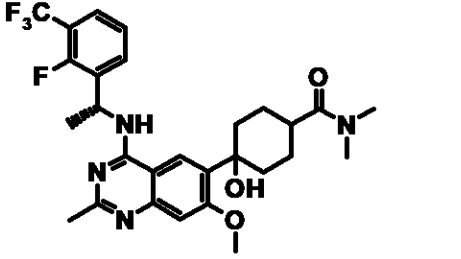
20

30

40

50

表39:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-73		M+H = 575; t_{ret} = 1.20	LCMSBA S1	41
I-74		n.a.	—	
I-75		M+H = 561; t_{ret} = 1.19	LCMSBA S1	7
I-76		n.a.	—	
I-77		M+H = 549; t_{ret} = 1.28	LCMSBA S1	5

10

20

30

40

50

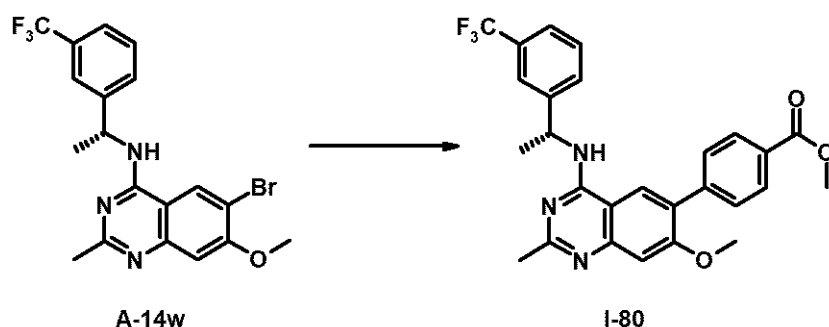
I-78		M+H = 501; $t_{\text{ret}} = 1.21$	LCMSBAS 1	27
I-79		n.a.	—	

10

【 0 2 6 0 】

I - 8 0 の合成のための実験手順

【 化 8 3 】



20

A - 1 4 w (4 5 0 . 0 m g 、 1 . 0 m m o l 、 1 . 0 当 量) 、 4 - メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル フェ ニ ル ボ ロ ン 酸 (2 7 5 . 9 m g 、 1 . 5 m m o l 、 1 . 5 当 量) 、 1 , 1 ' - ビ ス (ジ フ ェ ニ ル ホ ス フ ィ ノ) フ ェ ロ セ ン パ ラ ジ ウ ム (I I) ジ ク ロ リ ド ジ ク ロ ロ メ タ ン (1 7 . 5 m g 、 2 0 . 0 μ m o l 、 5 m o l %) お よ び $C s C O_3$ (9 9 9 . 0 m g 、 3 . 0 m m o l 、 3 . 0 当 量) を 、 ジ オ キ サ ン (3 m L) お よ び 水 (0 . 3 m L) の 混 合 物 に 溶 解 し 、 8 0 で 1 2 時 間 攪 拌 す る 。 反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト を 通 し て 濾 過 し 、 水 で 停 止 し 、 D C M で 抽 出 す る 。 合 わ せ た 有 機 層 を M g S O₄ で 乾 燥 し 、 濾 過 し 、 溶 媒 を 真 空 中 で 除 去 す る 。 粗 生 成 物 を ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し 、 所 望 の 生 成 物 I - 8 0 を 得 る 。

30

【 0 2 6 1 】

以 下 の 化 合 物 (I) (表 4 0) は 、 異 な る キ ナ ゾ リ ン A - 1 4 か ら 始 め る 類 似 の 方 法 で 利 用 で き る 。 粗 生 成 物 (I) を 、 必 要 な ら ば ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る 。

40

表40:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-80		M+H = 496; t_{ret} = 0.88	BFEC	
I-81		M+H = 511; t_{ret} = 0.91	BFEC	
I-82		M+H = 527; t_{ret} = 0.84	BFEC	
I-83		M+H = 481; t_{ret} = 1.34	LCMSBAS1	44
I-84		M+H = 528; t_{ret} = 1.12	LCMSBAS1	6
I-85		M+H = 483; t_{ret} = 1.25	LCMSBAS1	41*

10

20

30

40

50

I-86		M+H = 498; $t_{\text{ret}} = 1.12$	LCMSBAS1	8
I-87		M+H = 413; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBAS1	18*
I-88		M+H = 467; $t_{\text{ret}} = 1.19$	LCMSBAS1	30*
I-89		M+H = 481; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBAS1	34*
I-90		M+H = 482; $t_{\text{ret}} = 1.11$	LCMSBAS1	7
I-91		M+H = 581; $t_{\text{ret}} = 0.884$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-92		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.52$	LCMSBAS1	
I-93		M+H = 430.2; $t_{\text{ret}} = 0.742$	BFEC	
I-94		M+H = 479; $t_{\text{ret}} = 0.92$	BFEC	
I-95		M+H = 513; $t_{\text{ret}} = 1.57$	LCMSBAS1	
I-96		M+H = 379; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBAS1	
I-97		M+H = 528; $t_{\text{ret}} = 1.49$	LCMSBAS1	
I-98		M+H = 500; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBAS1	

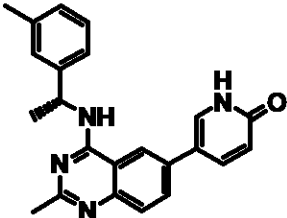
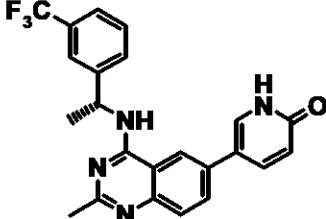
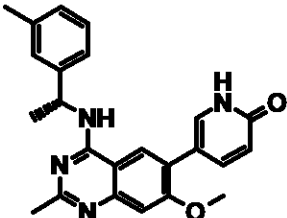
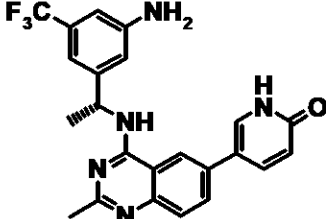
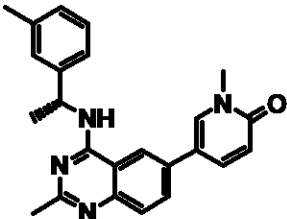
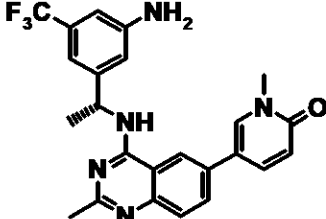
10

20

30

40

50

I-99		M+H = 371; $t_{\text{ret}} = 1.13$	LCMSBAS1	29*
I-100		M+H = 425; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBAS1	48*
I-101		M+H = 401; $t_{\text{ret}} = 1.13$	LCMSBAS1	28*
I-102		M+H = 440; $t_{\text{ret}} = 1.08$	LCMSBAS1	9
I-103		M+H = 385; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBAS1	46*
I-104		M+H = 454; $t_{\text{ret}} = 1.12$	LCMSBAS1	6*

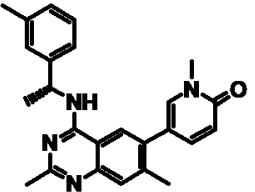
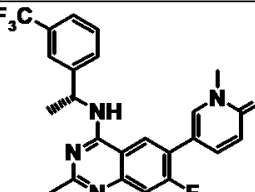
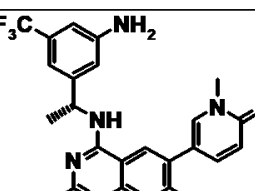
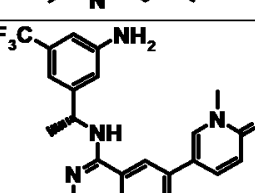
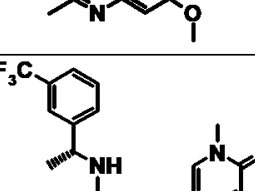
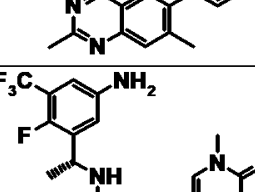
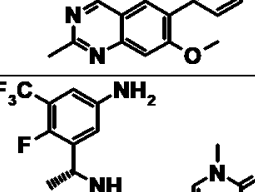
10

20

30

40

50

I-105		M+H = 399; $t_{\text{ret}} = 1.19$	LCMSBAS1	36*
I-106		M+H = 472; $t_{\text{ret}} = 1.17$	LCMSBAS1	18*
I-107		M+H = 468; $t_{\text{ret}} = 1.13$	LCMSBAS1	4*
I-108		M+H = 484; $t_{\text{ret}} = 1.12$	LCMSBAS1	8
I-109		M+H = 453; $t_{\text{ret}} = 1.25$	LCMSBAS1	25
I-110		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 1.14$	LCMSBAS1	8
I-111		M+H = 486; $t_{\text{ret}} = 1.15$	LCMSBAS1	

10

20

30

40

50

I-112		M+H = 439; $t_{\text{ret}} = 1.51$	LCMSBAS1	
I-113		M+H = 415; $t_{\text{ret}} = 1.45$	LCMSBAS1	
I-114		M+H = 484; $t_{\text{ret}} = 0.915$	BFEC	
I-115		M+H = 528; $t_{\text{ret}} = 0.96$	BFEC	
I-116		M+H = 514; $t_{\text{ret}} = 0.917$	BFEC	
I-117		M+H = 531; $t_{\text{ret}} = 0.69$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-118		M+H = 460; $t_{\text{ret}} = 0.89$	BFEC	
I-119		M+H = 471; $t_{\text{ret}} = 0.49$	BFEC	
I-120		M+H = 543; $t_{\text{ret}} = 0.86$	BFEC	
I-121		M+H = 430; $t_{\text{ret}} = 0.89$	BFEC	
I-122		M+H = 543; $t_{\text{ret}} = 0.86$	BFEC	
I-123		M+H = 473; $t_{\text{ret}} = 1.02$	BFEC	
I-124		M+H = 473; $t_{\text{ret}} = 0.94$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-125		M+H = 513; $t_{\text{ret}} = 1.57$	LCMSBAS1	
I-126		M+H = 543.2; $t_{\text{ret}} = 0.937$	BFEC	
I-127		M+H = 528; $t_{\text{ret}} = 1.49$	LCMSBAS1	
I-128		M+H = 445; $t_{\text{ret}} = 0.77$	BFEC	
I-129		M+H = 558; $t_{\text{ret}} = 0.84$	BFEC	
I-130		M+H = 414; $t_{\text{ret}} = 1.36$	LCMSBAS1	
I-131		M+H = 360; $t_{\text{ret}} = 0.74$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-132		M+H = 479; $t_{\text{ret}} = 0.92$	BFEC	
I-133		M+H = 497; $t_{\text{ret}} = 0.92$	BFEC	
I-134		M+H = 513; $t_{\text{ret}} = 1.57$	LCMSBAS1	
I-135		M+H = 459; $t_{\text{ret}} = 1.60$	LCMSBAS1	
I-136		M+H = 376; $t_{\text{ret}} = 0.84$	BFEC	
I-137		M+H = 576; $t_{\text{ret}} = 0.85$	BFEC	
I-138		M+H = 490; $t_{\text{ret}} = 0.91$	BFEC	

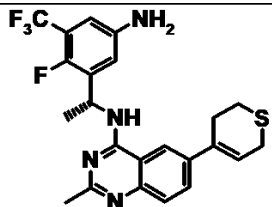
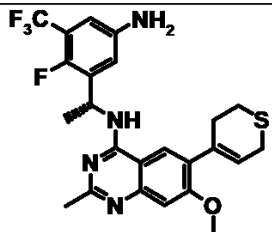
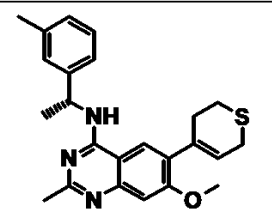
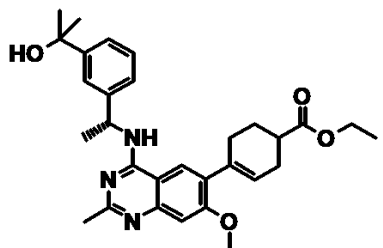
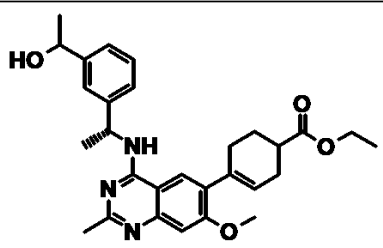
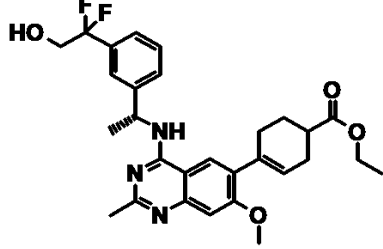
10

20

30

40

50

I-139		M+H = 463; $t_{\text{ret}} = 0.78$	BFEC	
I-140		M+H = 439; $t_{\text{ret}} = 0.81$	BFEC	
I-141		M+H = 406; $t_{\text{ret}} = 0.84$	BFEC	
I-142		M+H = 504; $t_{\text{ret}} = 0.767$	BFEC	
I-143		M+H = 490; $t_{\text{ret}} = 0.739$	BFEC	
I-144		M+H = 526; $t_{\text{ret}} = 0.76$	BFEC	

10

20

30

40

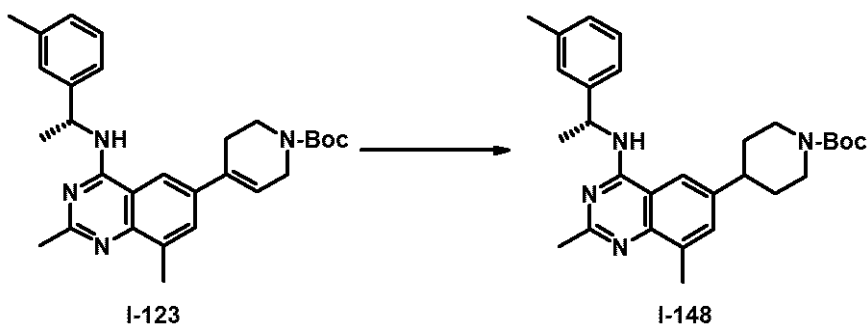
50

I-145		M+H = 555; $t_{\text{ret}} = 0.78$	BFEC	
I-146		M+H = 456; $t_{\text{ret}} = 1.15$	LCMSBAS1	10
I-147		M+H = 543.2 ; $t_{\text{ret}} = 0.727$	BFEC	20

【 0 2 6 2 】

I - 1 4 8 の合成のための実験手順

【 化 8 4 】



I - 1 2 3 (7 9 4 . 9 m g 、 1 . 7 m m o l 、 1 . 0 当 量) を 、 M e O H (3 . 0 m L) に溶解し、P t O₂を加える。反応混合物を水素雰囲気下 (5 b a r) で、室温で 1 2 時間攪拌する。反応物をセライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を D M F に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 1 4 8 を得る。

【 0 2 6 3 】

以下の化合物 (I) (表 4 1) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 4 0) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表41:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-148		M+H = 475; t_{ret} = 1.67	LCMSBA S1	
I-149		M+H = 473; t_{ret} = 0.94	BFEC	
I-150		M+H = 515; t_{ret} = 1.65	LCMSBA S1	
I-151		M+H = 530; t_{ret} = 0.84	BFEC	
I-152		M+H = 560; t_{ret} = 0.86	BFEC	

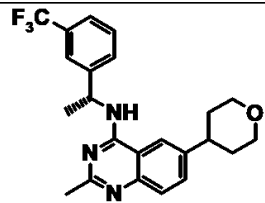
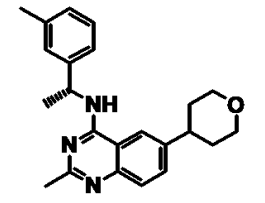
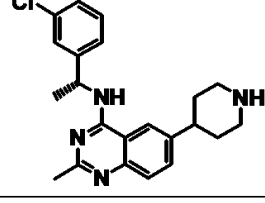
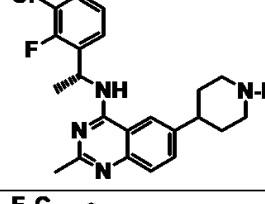
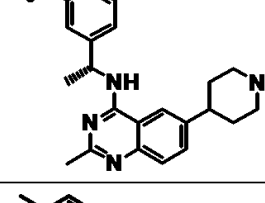
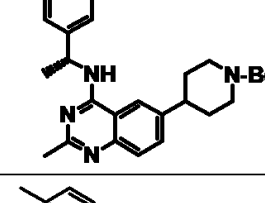
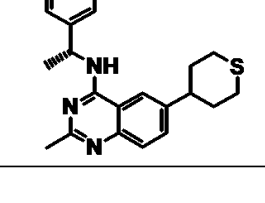
10

20

30

40

50

I-153		M+H = 416; $t_{\text{ret}} = 1.36$	LCMSBA S1	33
I-154		M+H = 362; $t_{\text{ret}} = 1.30$	LCMSBA S1	43
I-155		M+H = 381; $t_{\text{ret}} = 1.25$	LCMSBA S1	
I-156		M+H = 499; $t_{\text{ret}} = 0.93$	BFEC	
I-157		M+H = 515; $t_{\text{ret}} = 1.63$	LCMSBA S1	
I-158		M+H = 461; $t_{\text{ret}} = 0.91$	BFEC	
I-159		M+H = 378; $t_{\text{ret}} = 0.85$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-160		M+H = 394; $t_{\text{ret}} = 1.12$	LCMSBA S1	22*
I-161		M+H = 410; $t_{\text{ret}} = 1.19$	LCMSBA S1	29*
I-162		M+H = 578; $t_{\text{ret}} = 0.87$	BFEC	
I-163		M+H = 491; $t_{\text{ret}} = 0.92$	BFEC	
I-164		M+H = 458; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	3
I-165		M+H = 529; $t_{\text{ret}} = 1.08$	LCMSBA S1	2

10

20

30

40

50

表42:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-168		M+H = 481; t_{ret} = 1.55	LCMSBAS1	48*
I-169		M+H = 481; t_{ret} = 1.55	LCMSBAS1	
I-170		M+H = 397; t_{ret} = 1.25	LCMSBAS1	24*
I-171		M+H = 413; t_{ret} = 1.29	LCMSBAS1	18*
I-172		M+H = 379; t_{ret} = 1.22	LCMSBAS1	39*
I-173		M+H = 428; t_{ret} = 0.588	BFEC	

10

20

30

40

50

I-174		M+H = 476; $t_{\text{ret}} = 0.61$	BFEC	
I-175		M+H = 375; $t_{\text{ret}} = 1.34$	LCMSBAS1	
I-176		M+H = 375; $t_{\text{ret}} = 1.33$	LCMSBAS1	46
I-177		M+H = 415; $t_{\text{ret}} = 1.31$;	LCMSBAS1	
I-178		M+H = 443 $t_{\text{ret}} = 0.676$	BFEC	
I-179		M+H = 430; $t_{\text{ret}} = 0.57$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-180		M+H = 460; $t_{\text{ret}} = 0.55$	BFEC	
I-181		M+H = 399; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBAS1	
I-182		M+H = 415; $t_{\text{ret}} = 1.31$	LCMSBAS1	22*
I-183		M+H = 361; $t_{\text{ret}} = 1.17$	LCMSBAS1	38*
I-184		M+H = 478; $t_{\text{ret}} = 0.59$	BFEC	
I-185		M+H = 391; $t_{\text{ret}} = 0.58$	BFEC	
I-186		M+H = 455; $t_{\text{ret}} = 0.51$	BFEC	

10

20

30

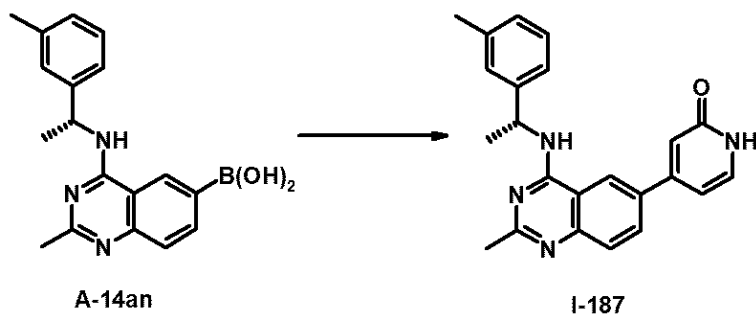
40

【 0 2 6 6 】

I - 1 8 7 の合成のための実験手順

50

【化 8 6】



10

A - 1 4 a n (3 0 . 0 m g 、 9 3 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当 量) 、 4 - ブ ロ モ - 1 , 2 - ジ ヒ ド ロ ピ リ ジ ン - 2 - オ ン 塩 酸 塩 (2 3 . 6 m g 、 1 1 2 . 0 μ m o l 、 1 . 2 当 量) 、 ビ ス (ジ - t e r t - ブ チ ル (4 - ジ メ チ ル ア ミ ノ フェ ニ ル) ホ ス フ ィ ン) ジ ク ロ ロ パ ラ ジ ウ ム (I I) (6 . 6 m g 、 9 . 0 μ m o l 、 0 . 1 当 量) 、 お よ び 炭 酸 ナ ト リ ウ ム (2 9 . 7 m g 、 2 8 0 . 2 μ m o l 、 3 . 0 当 量) を 、 ジ オ キ サ ン (0 . 4 m L) 、 M e O H (0 . 2 m L) 、 お よ び 水 (0 . 2 m L) の 混 合 物 に 溶 解 し 、 反 応 混 合 物 を 8 0 まで 2 時 間 加 熱 す る 。 粗 反 応 混 合 物 を 、 ア セ ト ニ ト リ ル / 水 を 使 用 す る ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 し 、 所 望 の 生 成 物 を 得 る 。

【 0 2 6 7 】

以 下 の 化 合 物 (I) (表 4 3) は 、 異 な る キ ナ ザ リ ン A - 1 4 か ら 始 め る 類 似 の 方 法 で 利 用 で き る 。 粗 生 成 物 (I) を 、 必 要 な ら ば ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 精 製 す る 。

20

30

40

50

表43:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-187		M+H = 371; t_{ret} = 1.13	LCMSBAS1	
I-188		M+H = 457; t_{ret} = 1.16	LCMSBAS1	
I-189		M+H = 510; t_{ret} = 1.29	LCMSBAS1	23
I-190		M+H = 456; t_{ret} = 1.23	LCMSBAS1	34
I-191		M+H = 510; t_{ret} = 1.27	LCMSBAS1	35

10

20

30

40

50

表44:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-194		M+H = 482; t_{ret} = 0.55	BFEC	
I-195		M+H = 496; t_{ret} = 0.55	BFEC	
I-196		M+H = 512; t_{ret} = 0.54	BFEC	
I-197		M+H = 402; t_{ret} = 0.94	LCMSBAS 1	
I-198		M+H = 456; t_{ret} = 0.541	BFEC	
I-199		M+H = 498; t_{ret} = 0.93	LCMSBAS 1	

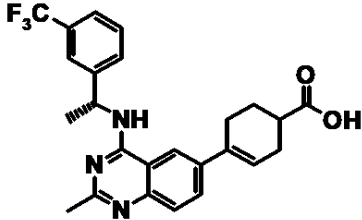
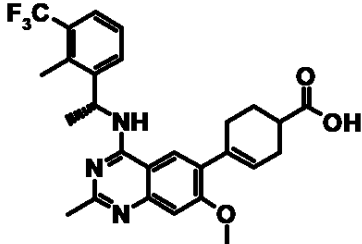
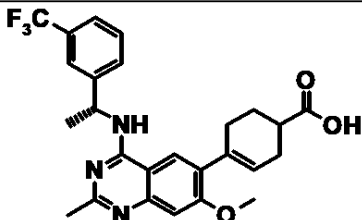
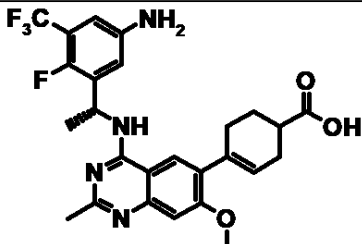
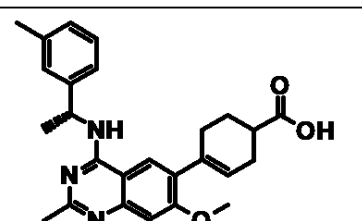
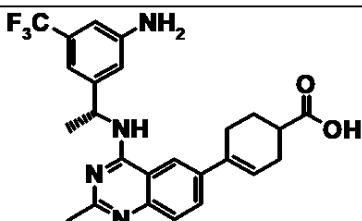
10

20

30

40

50

I-200		$M+H = 351;$ $t_{\text{ret}} = 0.63$	BFEC	
I-201		$M+H = 500;$ $t_{\text{ret}} = 0.59$	BFEC	
I-202		$M+H = 486;$ $t_{\text{ret}} = 0.54$	BFEC	
I-203		$M+H = 519;$ $t_{\text{ret}} = 0.51$	BFEC	
I-204		$M+H = 432;$ $t_{\text{ret}} = 0.50$	BFEC	
I-205		$M+H = 471;$ $t_{\text{ret}} = 0.49$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-211		M+H = 462; $t_{\text{ret}} = 0.39$	BFEC	
I-212		M+H = 498; $t_{\text{ret}} = 0.42$	BFEC	

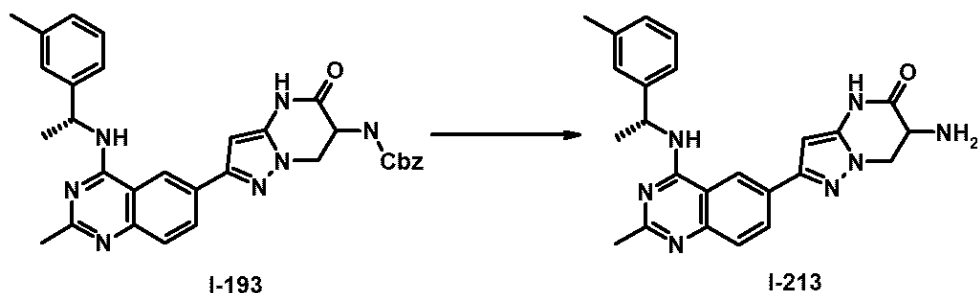
10

【 0 2 7 0 】

I - 2 1 3 の合成のための実験手順

20

【 化 8 8 】



30

I - 1 9 3 (4 1 . 0 m g 、 7 3 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を M e O H (2 m L) に溶解し、P d / C (2 0 . 0 m g) で処置し、室温で 1 2 時間攪拌する。反応はオートクレーブ中、 H_2 (5 b a r) 雰囲気下で行う。反応物をセライトを通して濾過し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 2 1 3 を得る。

表45:

番号	構造	[M+H] ⁺ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-213		M+H = 428; $t_{\text{ret}} = 1.08$	LCMSBAS 1	

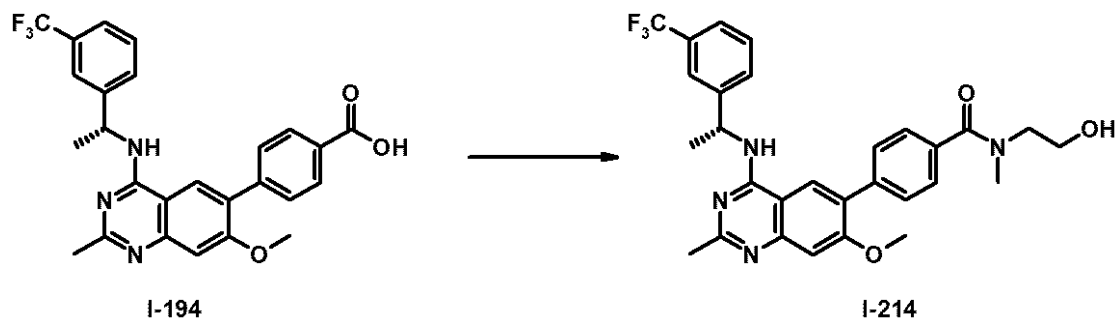
40

【 0 2 7 1 】

I - 2 1 4 の合成のための実験手順

50

【化 8 9】



10

I - 194 (40.0 mg、83.0 μmol 、1.0 当量) を DMF (0.4 mL) に溶解し、DIPEA (56.5 μL 、125.0 μmol 、4.0 当量) および HATU (47.3 mg、125.0 μmol 、1.5 当量) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌する。次いで、2-(メチルアミノ)エタノール (12.5 mg、166.0 μmol 、2.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。粗生成物を、アセトニトリル / 水の混合物を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 214 を得る。

【0272】

以下の化合物 (I) (表 46) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 42 および 44) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

20

30

40

50

表46:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-214		M+H = 539; t_{ret} = 1.27	LCMSBA S1	40
I-215		M+H = 551; t_{ret} = 1.35	LCMSBA S1	37
I-216		M+H = 523; t_{ret} = 1.40	LCMSBA S1	48
I-217		M+H = 539; t_{ret} = 1.36	LCMSBA S1	43
I-218		M+H = 401; t_{ret} = 1.12	LCMSBA S1	49*
I-219		M+H = 499; t_{ret} = 1.21	LCMSBA S1	34*

10

20

30

40

50

I-220		M+H = 500; $t_{\text{ret}} = 1.17$	LCMSBA S1	3
I-221		M+H = 455; $t_{\text{ret}} = 1.29$	LCMSBA S1	11
I-222		M+H = 483; $t_{\text{ret}} = 1.38$	LCMSBA S1	19
I-223		M+H = 538; $t_{\text{ret}} = 1.33$	LCMSBA S1	27
I-224		M+H = 555; $t_{\text{ret}} = 1.11$	LCMSBA S1	4
I-225		M+H = 557; $t_{\text{ret}} = 0.75$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-226		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 0.82$	BFEC	
I-227		M+H = 575; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	27
I-228		M+H = 498; $t_{\text{ret}} = 0.68$	BFEC	
I-229		M+H = 485; $t_{\text{ret}} = 1.37$	LCMSBA S1	7
I-230		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.35$	LCMSBA S1	32
I-231		M+H = 515; $t_{\text{ret}} = 1.38$	LCMSBA S1	19
I-232		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.34$	LCMSBA S1	▲

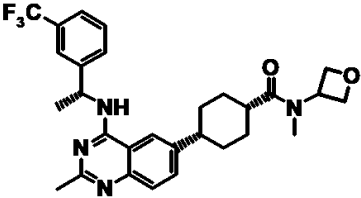
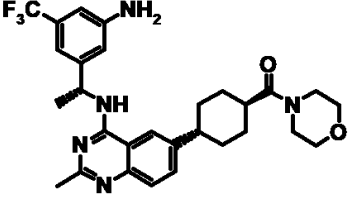
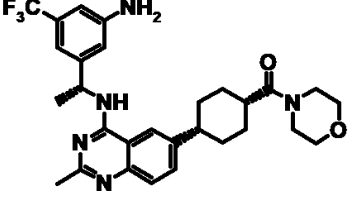
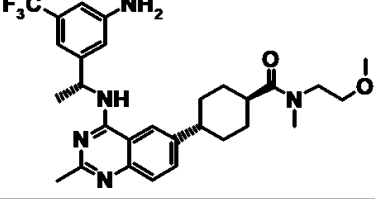
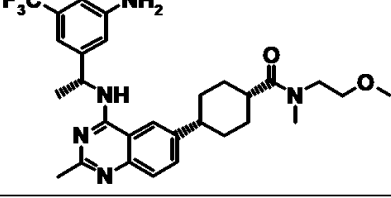
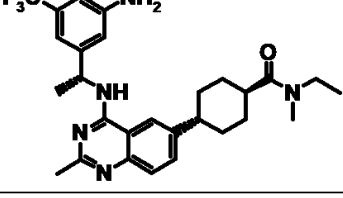
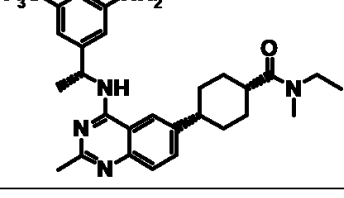
10

20

30

40

50

I-233		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.39$	LCMSBA S1	38
I-234		M+H = 542; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	2
I-235		M+H = 542; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	8
I-236		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBA S1	2
I-237		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBA S1	9
I-238		M+H = 514; $t_{\text{ret}} = 1.29$	LCMSBA S1	3
I-239		M+H = 514; $t_{\text{ret}} = 1.38$	LCMSBA S1	15

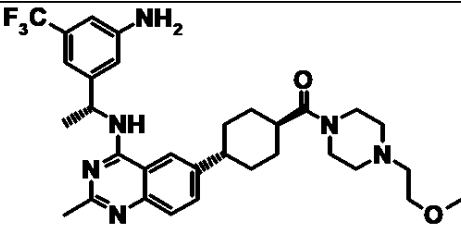
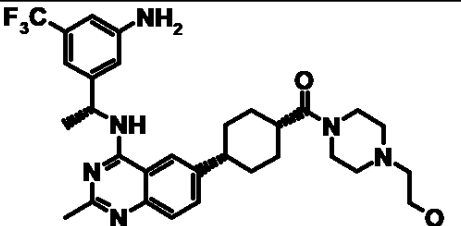
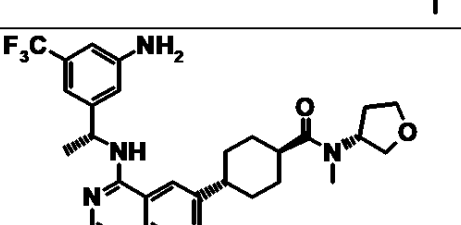
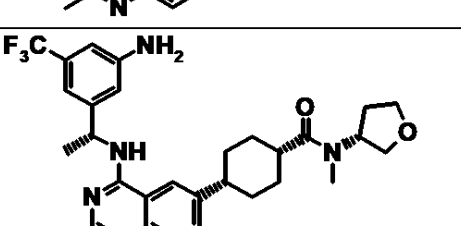
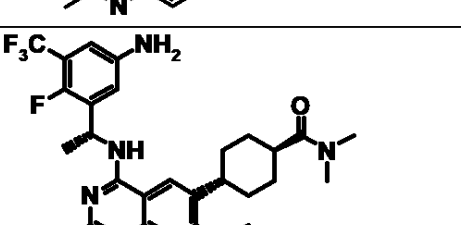
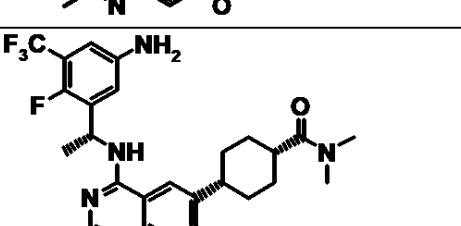
10

20

30

40

50

I-240		M+H = 599; $t_{\text{ret}} = 1.21$	LCMSBA S1	2
I-241		M+H = 599; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	7
I-242		M+H = 556; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBA S1	5
I-243		M+H = 556; $t_{\text{ret}} = 1.30$	LCMSBA S1	9
I-244		M+H = 548; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	2
I-245		M+H = 548; $t_{\text{ret}} = 1.36$	LCMSBA S1	35

10

20

30

40

50

I-246		M+H = 647; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBA S1	2
I-247		M+H = 647; $t_{\text{ret}} = 1.33$	LCMSBA S1	18
I-248		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.32$	LCMSBA S1	2
I-249		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.40$	LCMSBA S1	38
I-250		M+H = 556; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	4
I-251		M+H = 556; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	10
I-252		M+H = 530; $t_{\text{ret}} = 1.14$	LCMSBA S1	3

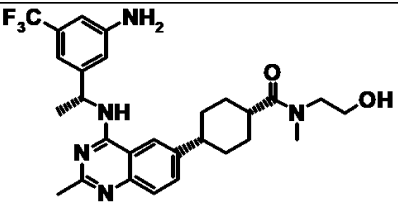
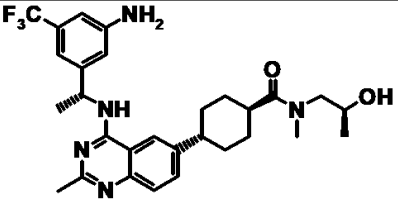
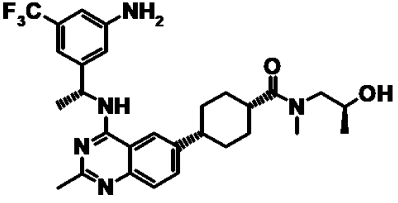
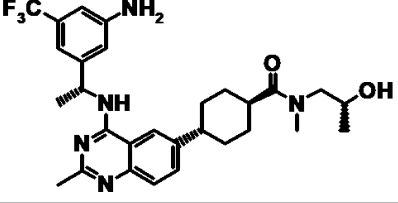
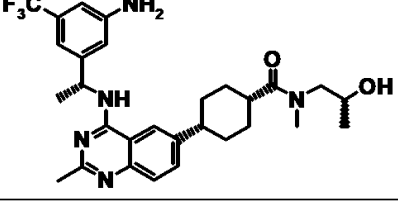
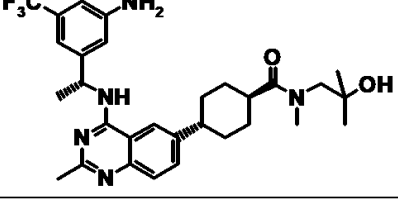
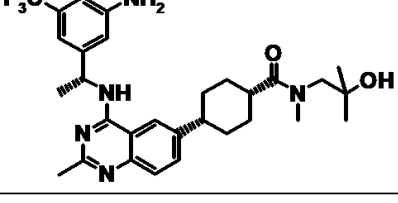
10

20

30

40

50

I-253		M+H = 530; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBA S1	7
I-254		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBA S1	2
I-255		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	8
I-256		M+H = 544; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBA S1	3
I-257		M+H = 558; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	7
I-258		M+H = 558; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBA S1	3
I-259		M+H = 505; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBA S1	10

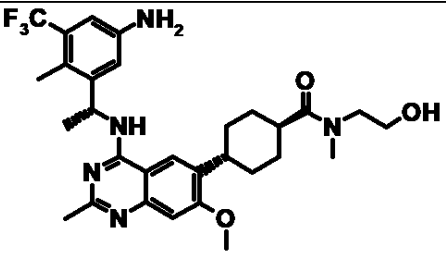
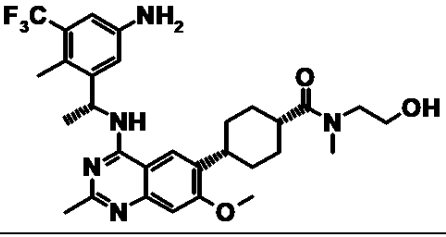
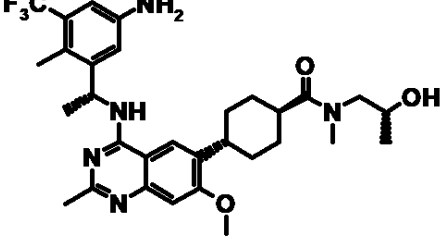
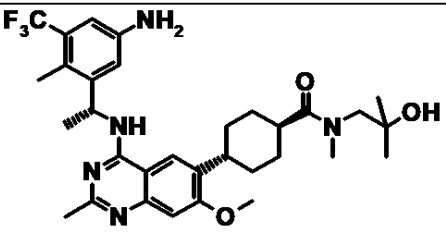
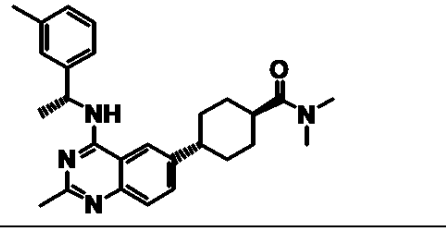
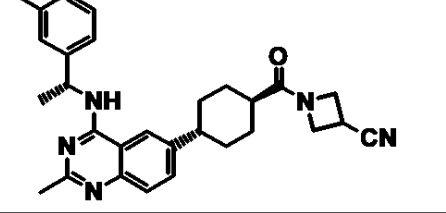
10

20

30

40

50

I-260		M+H = 592; $t_{\text{ret}} = 1.22$	LCMSBA S1	2
I-261		M+H = 592; $t_{\text{ret}} = 1.23$	LCMSBA S1	2
I-262		M+H = 606; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBA S1	2
I-263		M+H = 606; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBA S1	3
I-264		M+H = 431; $t_{\text{ret}} = 1.32$	LCMSBA S1	13
I-265		M+H = 468; $t_{\text{ret}} = 1.30$	LCMSBA S1	36

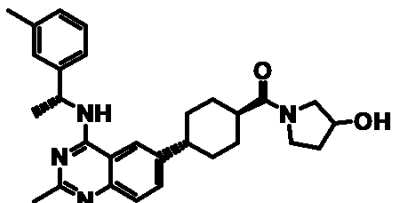
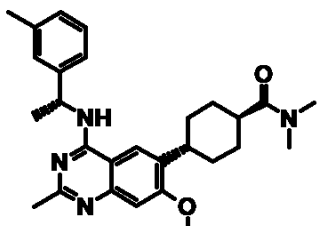
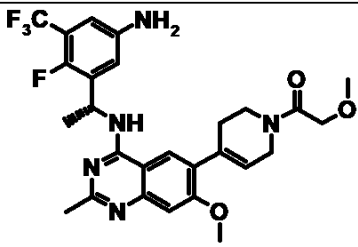
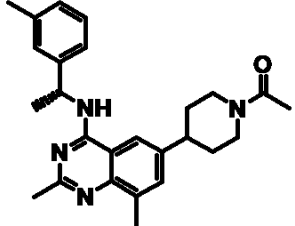
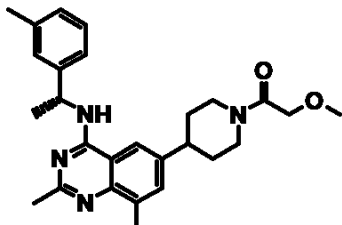
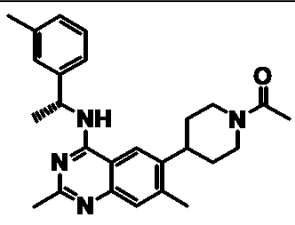
10

20

30

40

50

I-266		M+H = 473; t_{ret} = 1.19	LCMSBA S1	25
I-267		M+H = 461; t_{ret} = 1.32	LCMSBA S1	9
I-268		M+H = 548; t_{ret} = 0.65	BFEC	
I-269		M+H = 417; t_{ret} = 1.35	LCMSBA S1	24
I-270		M+H = 447; t_{ret} = 1.34	LCMSBA S1	21
I-271		M+H = 417; t_{ret} = 1.23	LCMSBA S1	24

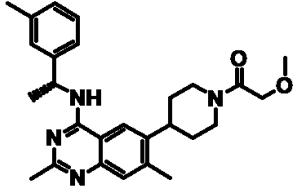
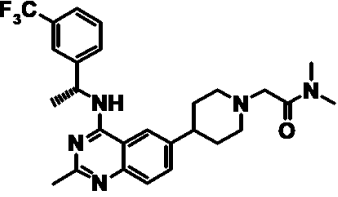
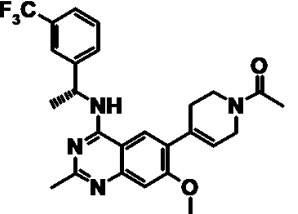
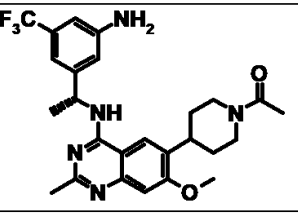
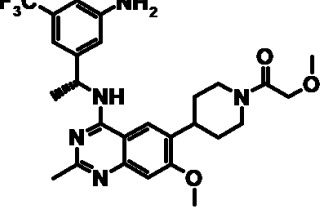
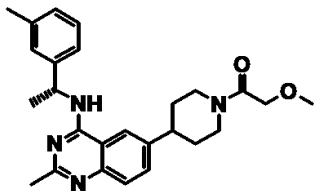
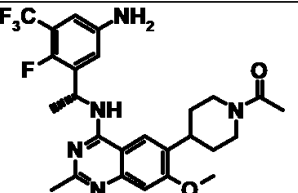
10

20

30

40

50

I-272		M+H = 447; $t_{\text{ret}} = 1.23$	LCMSBA S1	34
I-273		M+H = 500; $t_{\text{ret}} = 1.32$	LCMSBA S1	11
I-274		M+H = 485 $t_{\text{ret}} = 0.719$	BFEC	
I-275		M+H = 532; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBA S1	2
I-276		M+H = 578; $t_{\text{ret}} = 1.19$	LCMSBA S1	3
I-277		M+H = 433; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBA S1	22*
I-278		M+H = 520; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBA S1	2

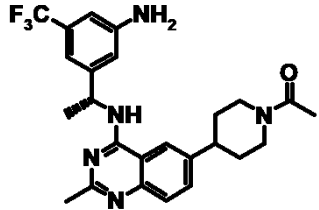
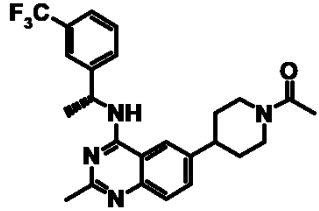
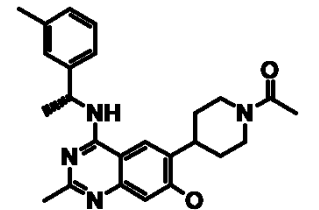
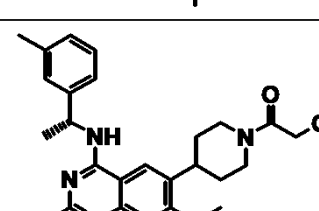
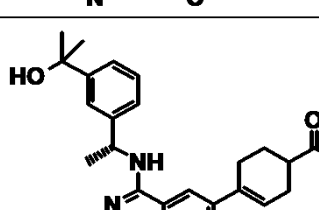
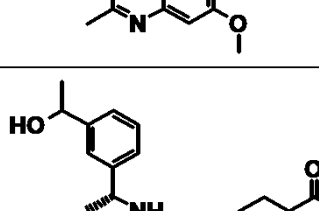
10

20

30

40

50

I-279		M+H = 472; $t_{\text{ret}} = 1.14$	LCMSBA S1	
I-280		M+H = 457; $t_{\text{ret}} = 1.28$	LCMSBA S1	17
I-281		M+H = 433; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBA S1	12
I-282		M+H = 463; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBA S1	20
I-283		M+H = 503; $t_{\text{ret}} = 0.61$	BFEC	
I-284		M+H = 489; $t_{\text{ret}} = 0.58$	BFEC	

10

20

30

40

50

I-285		M+H = 525; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMABA S1	2
I-286		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.10$	LCMABA S1	2
I-287		M+H = 497; $t_{\text{ret}} = 1.11$	LCMABA S1	2

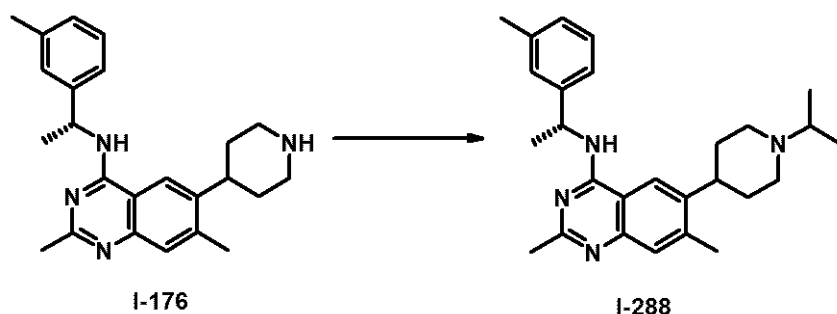
10

20

【 0 2 7 3 】

I - 2 8 8 の合成のための実験手順

【 化 9 0 】



30

I - 1 7 6 (4 5 . 0 m g 、 1 2 0 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) 、 プロパン - 2 - オン (1 . 1 m L 、 1 9 . 8 m m o l 、 1 6 4 . 5 当量) 、 および酢酸 (1 5 . 0 μ L) を、 D C E (1 m L) に溶解し、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌する。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1 5 7 . 5 m g 、 0 . 7 m m o l 、 6 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。反応混合物を NaHCO_3 で停止し、DCMで抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 2 8 8 を得る。

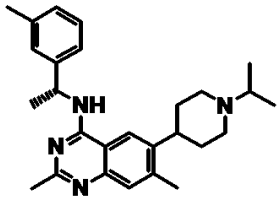
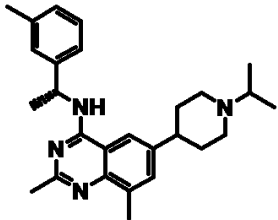
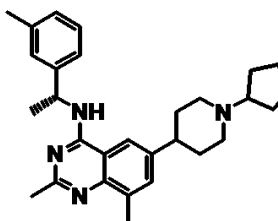
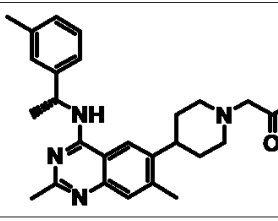
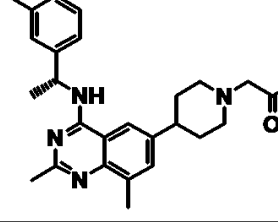
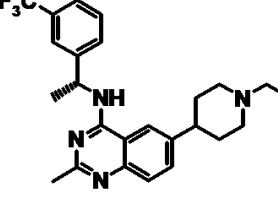
40

【 0 2 7 4 】

以下の化合物 (I) (表 4 7) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 4 2) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

50

表47:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-288		M+H = 417; t_{ret} = 1.45	LCMSBAS1	22
I-289		M+H = 417; t_{ret} = 1.57	LCMSBAS1	18
I-290		M+H = 445; t_{ret} = 1.43	LCMSBAS1	28
I-291		M+H = 433; t_{ret} = 0.96	LCMSBAS1	10
I-292		M+H = 433; t_{ret} = 1.05	LCMSBAS1	28
I-293		M+H = 473; t_{ret} = 1.04	LCMSBAS1	11

【 0 2 7 5 】

I - 2 9 4 および I - 2 9 5 の合成のための実験手順

10

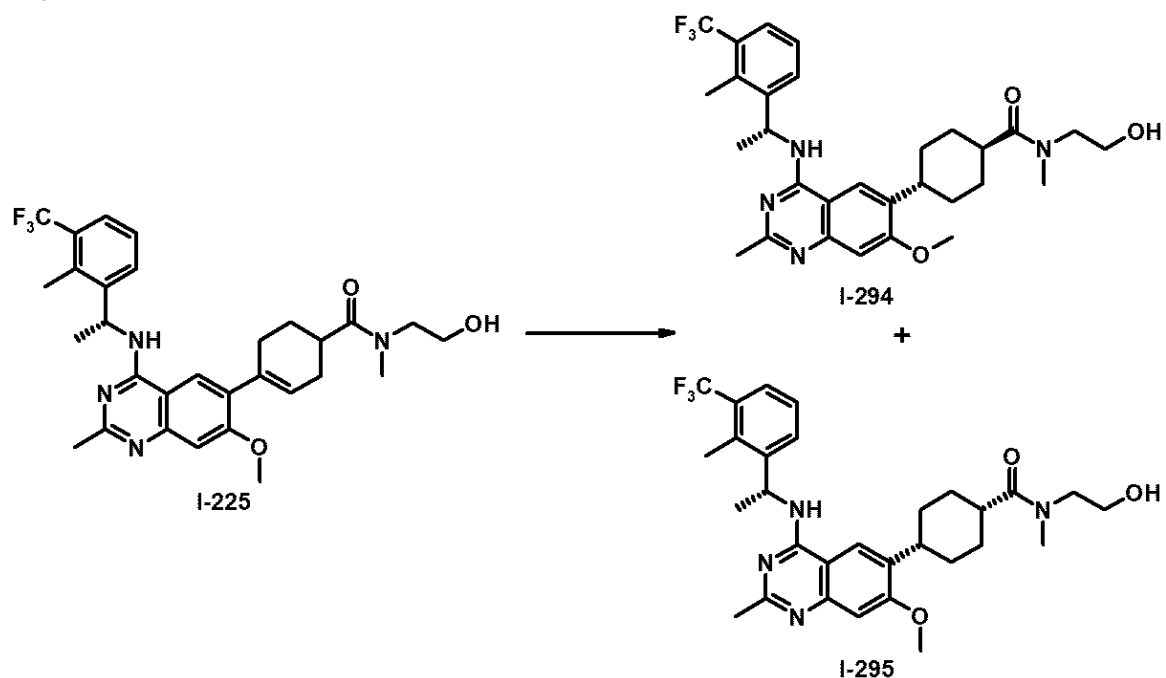
20

30

40

50

【化 9 1】



I - 225 (43.0 mg、73.0 μmol 、1.0 当量) を MeOH (1 mL) に溶解し、Pd (20 mg、炭担持 10%) を加え、反応混合物を H_2 (5 bar) 雰囲気下で、12 時間撹拌する。反応混合物をセライトを通して濾過し、アセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 294 および I - 295 を得る。

【0276】

以下の化合物 (I) (表 48) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 27、40、44 および 46) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表47:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-294		M+H = 559 ; t_{ret} = 1.35	LCMSBA S1	5
I-295		M+H = 559 ; t_{ret} = 1.39	LCMSBA S1	
I-296		M+H = 529 ; t_{ret} = 1.44	LCMSBA S1	7
I-297		M+H = 488 ; t_{ret} = 0.53	BFEC	
I-298		M+H = 500 ; t_{ret} = 1.24	LCMSBA S1	3
I-299		M+H = 500 ; t_{ret} = 1.32	LCMSBA S1	10

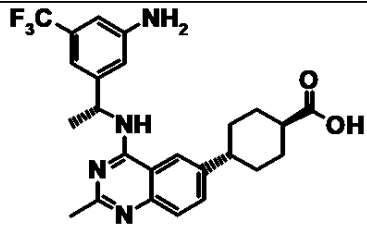
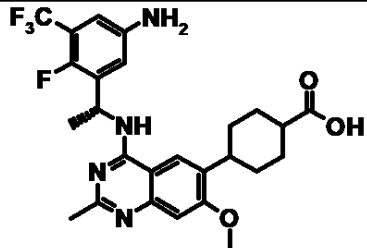
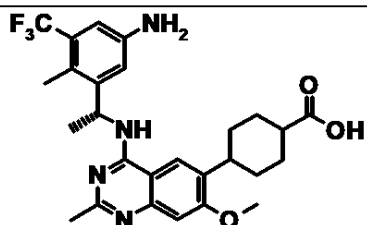
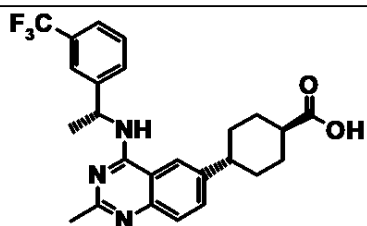
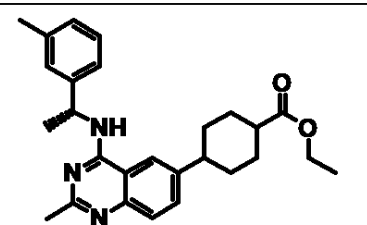
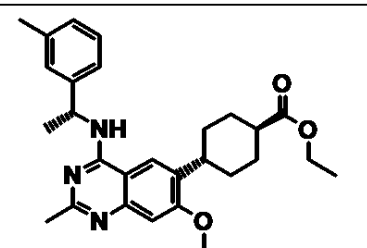
10

20

30

40

50

I-300		M+H = 473; $t_{\text{ret}} = 0.48$	BFEC	
I-301		M+H = 521; $t_{\text{ret}} = 0.49$	BFEC	
I-302		M+H = 517; $t_{\text{ret}} = 0.53$	BFEC	
I-303		M+H = 459; $t_{\text{ret}} = 0.55$	BFEC	
I-304		M+H = 432. 2; $t_{\text{ret}} = 0.91$	BFEC	
I-305		M+H = 462; $t_{\text{ret}} = 0.90$	BFEC	

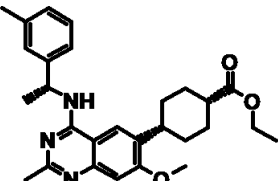
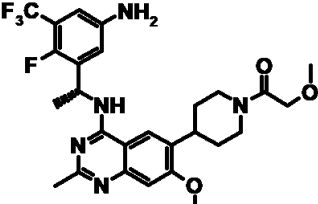
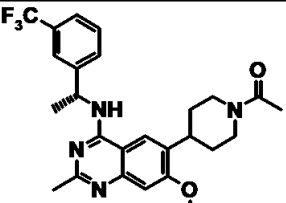
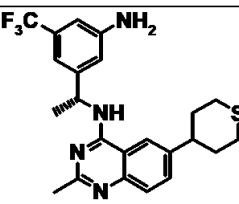
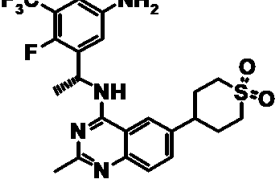
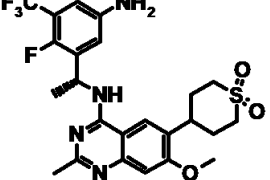
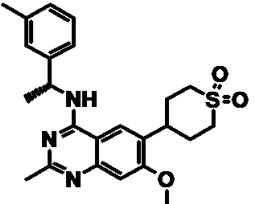
10

20

30

40

50

I-306		M+H = 462; $t_{\text{ret}} = 0.92$	BFEC	
I-307		M+H = 550; $t_{\text{ret}} = 1.21$	LCMSBA S1	3
I-308		M+H = 487; $t_{\text{ret}} = 1.30$	LCMSBA S1	9
I-309		M+H = 447; $t_{\text{ret}} = 1.41$	LCMSBA S1	
I-310		M+H = 497; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBA S1	7
I-311		M+H = 527; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBA S1	6
I-312		M+H = 440; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBA S1	18

10

20

30

40

50

I-313		M+H = 515; $t_{\text{ret}} = 1.17$	LCMSBA S1	3
I-314		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 1.16$	LCMSBA S1	2
I-315		M+H = 516; $t_{\text{ret}} = 1.19$	LCMSBA S1	3
I-316		M+H = 493; $t_{\text{ret}} = 1.30$	LCMSBA S1	6
I-317		M+H = 493; $t_{\text{ret}} = 1.25$	LCMSBA S1	4
I-318		M+H = 491; $t_{\text{ret}} = 1.12$	LCMSBA S1	8

10

20

30

40

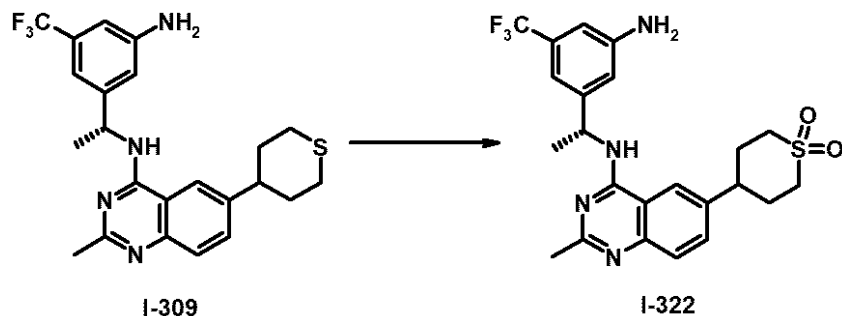
50

I-319		M+H = 502; $t_{\text{ret}} = 1.18$	LCMSBA S1	13
I-320		M+H = 497; $t_{\text{ret}} = 1.23$	LCMSBA S1	4
I-321		M+H = 493; $t_{\text{ret}} = 1.21$	LCMSBA S1	3

【 0 2 7 7 】

I - 3 2 2 の合成のための実験手順

【 化 9 2 】



I - 3 0 9 (3 3 . 2 m g 、 7 4 . 0 μmol 、 1 . 0 当量) を D C M に溶解し、0 まで冷却し、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (5 5 . 7 m g 、 2 4 2 . 0 μmol 、 2 . 1 当量) で処置し、3 0 分間攪拌する。反応混合物をセライトを通して濾過し、D M F で希釈し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 3 2 2 を得る。

【 0 2 7 8 】

以下の化合物 (I) (表 4 8) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

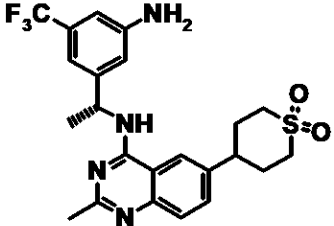
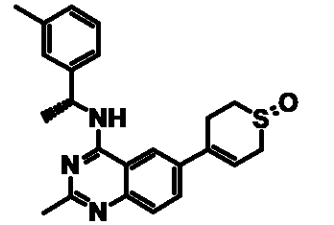
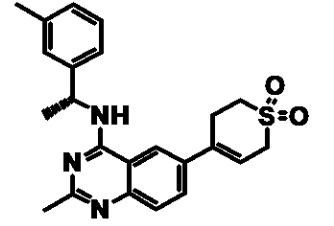
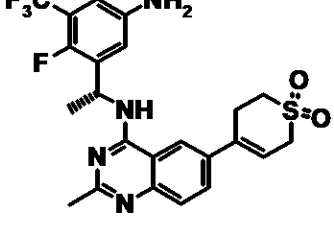
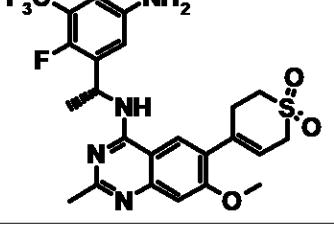
20

30

40

50

表48:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-322		M+H = 479; t_{ret} = 1.17	LCMSBAS1	3
I-323		M+H = 392; t_{ret} = 0.60	BFEC	
I-324		M+H = 410; t_{ret} = 1.19	LCMSBAS1	
I-325		M+H = 495; t_{ret} = 0.65	BFEC	
I-326		M+H = 525; t_{ret} = 0.68	BFEC	

10

20

30

40

50

I-327		M+H = 438; $t_{\text{ret}} = 0.67$	BFEC	
I-328		M+H = 394; $t_{\text{ret}} = 1.11$	LCMSBAS1	

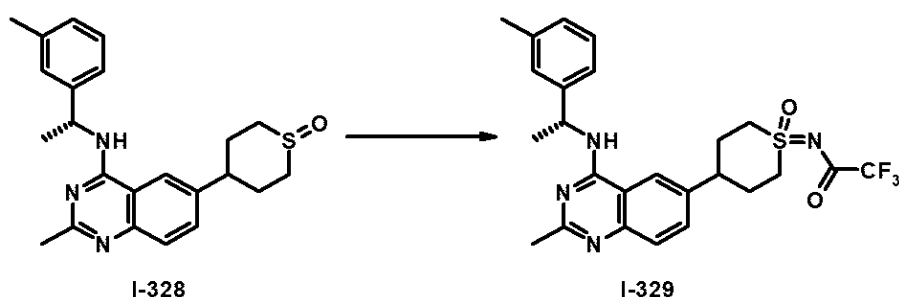
10

【 0 2 7 9 】

I - 3 2 9 の合成のための実験手順

【 化 9 3 】

20



I - 3 2 8 (1 1 2 . 0 m g 、 2 6 2 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を D C M に溶解し、
2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド (6 2 . 0 m g 、 5 4 8 . 0 μ m o l 、 2 . 1 当
量) 、 酸化マグネシウム (4 4 . 0 m g 、 1 . 1 m m o l 、 4 . 0 当量) 、 およびヨード
ソベンゼンジアセテート (1 2 7 . 0 m g 、 3 9 4 . 0 μ m o l 、 1 . 5 当量) で処置し
、 1 5 分間撹拌する。次いで、ロジウム (I I) アセテートダイマー (6 . 0 m g 、 1 4
、 0 μ m o l 、 0 . 1 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間撹拌する。反応混合物
を水で希釈し、DCMで抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧下
で除去し、所望の生成物 I - 3 2 9 を得る。

30

【 0 2 8 0 】

表49:

番号	構造	$[\text{M}+\text{H}]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC_{50} (SOS1) [n M]
I-329		M+H = 505; $t_{\text{ret}} = 0.80$	BFEC	

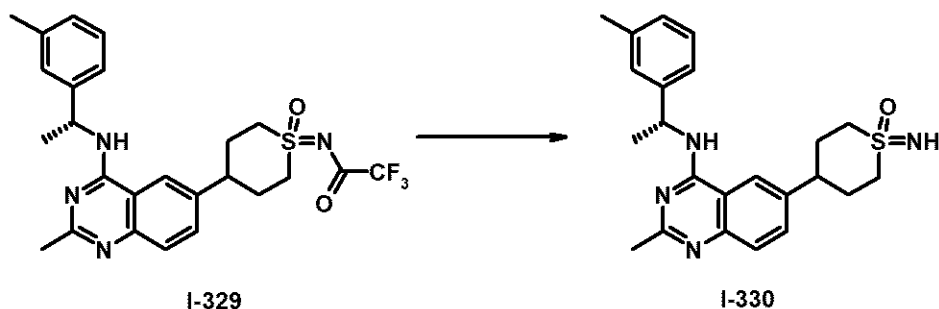
40

【 0 2 8 1 】

50

I - 330 の合成のための実験手順

【化 9 4】



10

I - 329 (271.0 mg、349.0 μmol 、1.0 当量) を MeOH (7 mL) に溶解し、炭酸カリウム (145.0 mg、1.1 mmol、3.0 当量) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、DCM で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をアセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 330 を得る。

【0282】

以下の化合物 (I) (表 50) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

20

表50:

番号	構造	$[\text{M}+\text{H}]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC_{50} (SOS1) [nM]]
I-330		$\text{M}+\text{H} = 409$; $t_{\text{ret}} = 1.08$	LCMSBAS1	20*
I-331		$\text{M}+\text{H} = 409$; $t_{\text{ret}} = 1.10$	LCMSBAS1	25*
I-332		$\text{M}+\text{H} = 409$; $t_{\text{ret}} = 1.10$	LCMSBAS1	18*

30

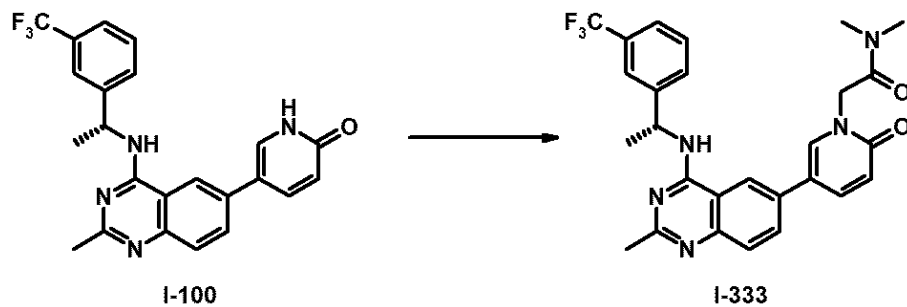
40

【0283】

I - 333 の合成のための実験手順

50

【化 9 5】



I - 100 (40.0 mg、94.0 μmol 、1.0 当量) を DMF に溶解し、NaH (15.0 mg、350.0 μmol 、3.8 当量) を加え、反応混合物を室温で 10 分間攪拌する。2 - ブロモ - N, N - ジメチルアセトアミド (16.5 mg、99.0 μmol 、1.1 当量) を滴加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。反応物を MeOH で停止し、セライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 333 を得る。

【0284】

以下の化合物 (I) (表 5 1) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 4 0) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表51:

番号	構造	[M+H] ⁺ t _{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-333		M+H = 510; t _{ret} = 1.20	LCMSBAS1	26*
I-334		M+H = 497; t _{ret} = 1.28	LCMSBAS1	
I-335		M+H = 486; t _{ret} = 1.15	LCMSBAS1	27*
I-336		M+H = 456; t _{ret} = 1.14	LCMSBAS1	26*
I-337		M+H = 510; t _{ret} = 1.21	LCMSBAS1	37*
I-338		M+H = 486; t _{ret} = 1.15	LCMSBAS1	39*

10

20

30

40

50

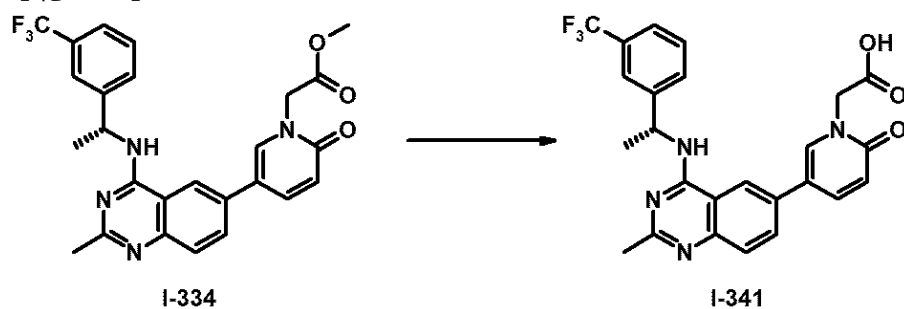
I-339		M+H = 443; $t_{\text{ret}} = 0.95$	VAB	
I-340		M+H = 456; $t_{\text{ret}} = 1.14$	LCMSBAS1	1*

10

【 0 2 8 5 】

I - 3 4 1 の合成のための実験手順

【 化 9 6 】



20

I - 3 3 4 (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 m m o l 、 1 . 0 当量) を M e O H (1 0 m L) に溶解し、NaOH (1 . 0 m L 、 1 M 、 1 . 0 m m o l 、 1 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間攪拌する。反応物を H C l で酸性化し、沈殿物を濾去し、所望の生成物 I - 3 4 1 を得る。

30

【 0 2 8 6 】

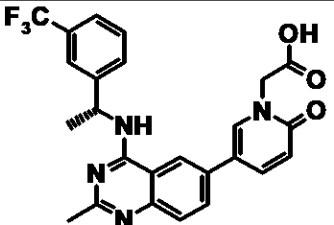
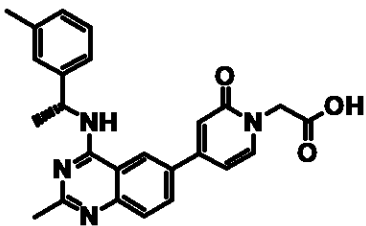
以下の化合物 (I) (表 5 2) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

【 0 2 8 7 】

40

50

表52:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-341		M+H = 483; $t_{\text{ret}} = 0.98$	LCMSBAS1	35*
I-342		M+H = 429; $t_{\text{ret}} = 0.94$	LCMSBAS1	48*

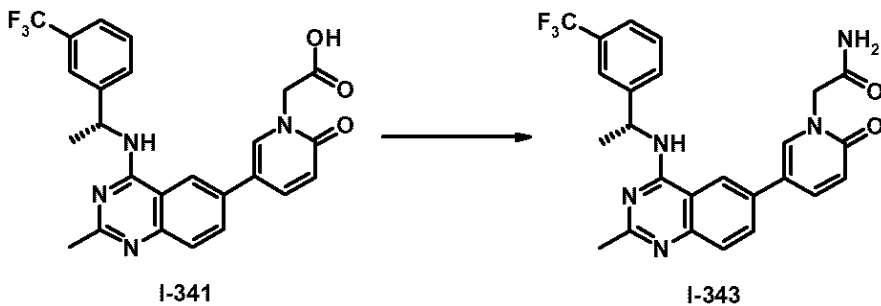
10

【 0 2 8 8 】

20

I - 3 4 3 の合成のための実験手順

【 化 9 7 】



30

I - 3 4 1 (4 0 . 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 1 . 0 当量) を D M F (0 . 8 m L) に溶解し、T E A (2 3 . 0 μ L 、 0 . 1 6 m m o l 、 2 . 0 当量) および T B T U (3 3 . 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 3 当量) で処置し、室温で 1 5 分間撹拌する。次いで、NH₃ (2 7 . 5 μ L 、 0 . 4 m m o l 、 5 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌する。反応物をセライトを通して濾過し、クロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 3 4 3 を得る。

【 0 2 8 9 】

以下の化合物 I (表 5 3) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

表53:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-343		M+H = 482; t_{ret} = 1.15	LCMSBAS1	40*
I-344		M+H = 496; t_{ret} = 1.18	LCMSBAS1	37*

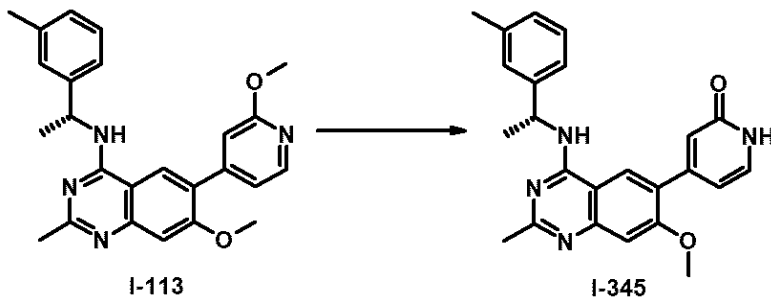
10

【 0 2 9 0 】

20

I - 3 4 5 の合成のための実験手順

【 化 9 8 】



30

I - 1 1 3 (1 0 0 . 0 m g 、 2 4 1 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) 、 塩化リチウム (5 1 . 1 m g 、 1 . 2 m m o l 、 5 . 0 当量) 、 および p - トルエンスルホン酸 (2 0 2 . 7 m g 、 1 . 2 m m o l 、 5 . 0 当量) を D M F (0 . 5 m L) に溶解し、120 で1時間攪拌する。反応混合物をNH₃で塩基性化し、セライトを通して濾過し、アセトニトリル/水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物I - 3 4 5を得る。

【 0 2 9 1 】

以下の化合物 (I) (表 5 4) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

表54:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-345		M+H = 401; t_{ret} = 1.14	LCMSBAS1	
I-346		M+H = 425; t_{ret} = 1.20	LCMSBAS1	

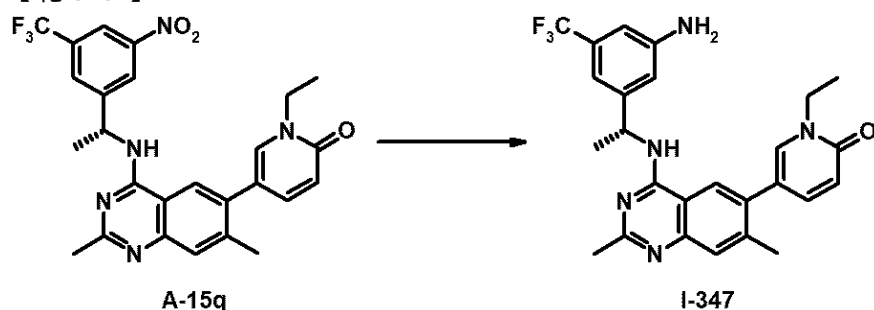
10

【 0 2 9 2 】

20

I - 3 4 7 の合成のための実験手順

【 化 9 9 】



30

鉄 (3 6 . 8 m g 、 6 6 . 0 μ m o l 、 7 . 5 当量) を E t O H (0 . 5 m L) に懸濁し、1 M の H C l (8 8 . 0 μ L 、 8 8 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) で処置し、5 0 で 1 0 分間攪拌する。次いで、A - 1 5 q (4 5 . 0 m g 、 8 8 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を加え、反応混合物を 8 0 で 4 時間攪拌する。反応物を D C M で希釈し、N a H C O ₃ 溶液で抽出する。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物 I - 3 4 7 を得る。

【 0 2 9 3 】

以下の化合物 (I) (表 5 5) は、異なるキナゾリン A - 1 5 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

40

表55:

	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-347		M+H = 482; t_{ret} = 1.18	LCMSBAS1	6
I-348		M+H = 468; t_{ret} = 1.14	LCMSBAS1	7
I-349		M+H = 482; t_{ret} = 1.19	LCMSBAS1	5
I-350		M+H = 498; t_{ret} = 1.17	LCMSBAS1	9
I-351		M+H = 512; t_{ret} = 1.21	LCMSBAS1	13
I-352		M+H = 514; t_{ret} = 1.24	LCMSBAS1	2

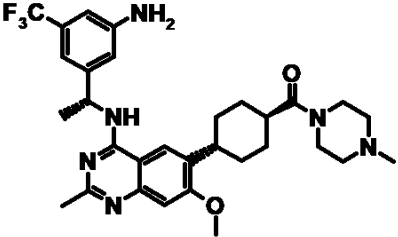
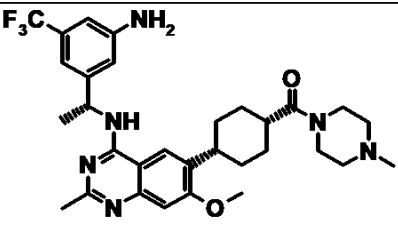
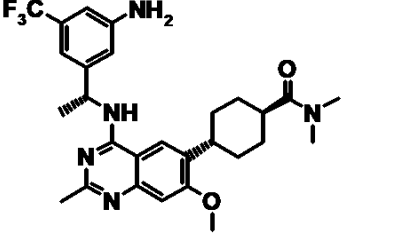
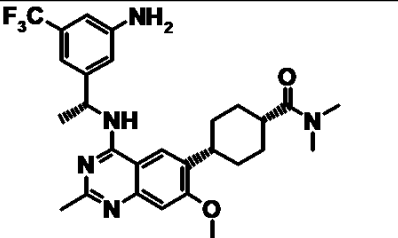
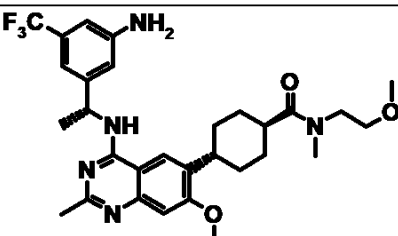
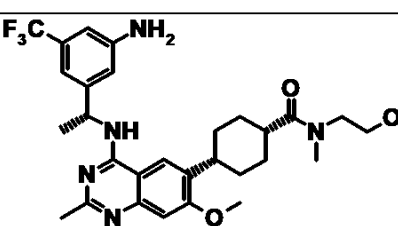
10

20

30

40

50

I-353		M+H = 585; $t_{\text{ret}} = 1.20$	LCMSBAS1	2
I-354		M+H = 585; $t_{\text{ret}} = 1.27$	LCMSBAS1	22
I-355		M+H = 530; $t_{\text{ret}} = 1.26$	LCMSBAS1	2
I-356		M+H = 530; $t_{\text{ret}} = 1.36$	LCMSBAS1	34
I-357		M+H = 574; $t_{\text{ret}} = 1.29$	LCMSBAS1	3
I-358		M+H = 574; $t_{\text{ret}} = 1.39$	LCMSBAS1	49

10

20

30

40

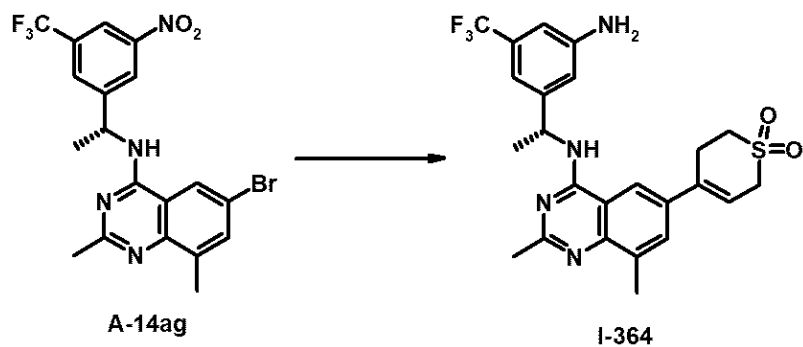
50

I-359		M+H = 572; $t_{\text{ret}} = 1.24$	LCMSBAS1	2
I-360		M+H = 572; $t_{\text{ret}} = 1.31$	LCMSBAS1	25
I-361		$t_{\text{ret}} = 1.32$	LCMSBAS1	5
I-362		M+H = 569; $t_{\text{ret}} = 1.38$	LCMSBAS1	8
I-363		M+H = 514; $t_{\text{ret}} = 1.37$	LCMSBAS1	4

【 0 2 9 4 】

I - 3 6 4 の合成のための実験手順

【 化 1 0 0 】



10

20

30

40

50

A - 14 a g (148.2 mg、469.0 μ mol、2.2 当量)、N' - (1, 1 - ジオキソ - 1 - チアン - 4 - イリデン) - 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホノヒドラジド (100.0 mg、213.0 μ mol、1.0 当量)、およびリチウム *tert* - ブトキシド (80.9 mg、980.0 μ mol、4.6 当量) を、ジオキサン (1 mL) に溶解する。反応混合物を 100 で 3 日間攪拌する。反応物を水で希釈し、DCM で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を DMF に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 364 を得る。

【 0 2 9 5 】

以下の化合物 (I) (表 5 6) は、異なるキナゾリン A - 14 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

表56:

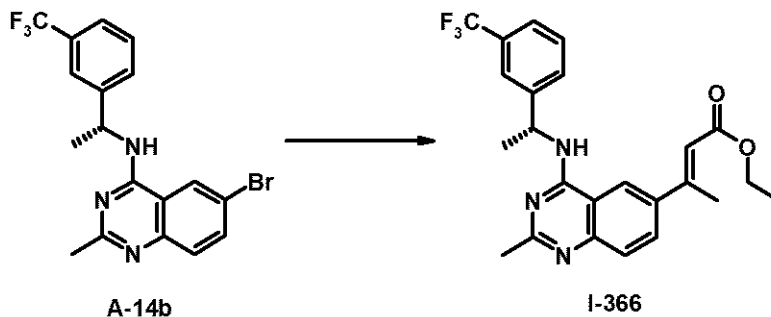
番号	構造	[M+H] ⁺ <i>t</i> _{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-364		M+H = 491; <i>t</i> _{ret} = 1.31	LCMSBAS1	11
I-365		M+H = 491; <i>t</i> _{ret} = 0.675	BFEC	

20

【 0 2 9 6 】

I - 366 の合成のための実験手順

【 化 1 0 1 】



30

40

A - 14 b (1.1 g、2.8 mmol、1.0 当量)、エチル (2 E) - ブタ - 2 - エノエート (472.0 mg、4.1 mmol、1.5 当量)、トリ - o - トリルホスフィン (85.0 mg、0.28 mmol、0.2 当量)、トリス (ジベンジリデン - アセトン) ジパラジウム (0) (130.0 mg、0.14 mmol、0.1 当量)、およびトリエチルアミン (0.8 mL、5.5 mmol、2.0 当量) を、アセトニトリルに溶解し、110 まで 2 時間加熱する。反応混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を DMF に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 366 を得る。

50

【 0 2 9 7 】

以下の化合物（Ⅰ）（表 5 7）は、異なるキナゾリン A - 1 4 から始める類似の方法で利用できる。粗生成物（Ⅰ）を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

表57:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-366		M+H = 444.0; t_{ret} = 1.11	VAB	
I-367		M+H = 458.3; t_{ret} = 1.16	VAB	
I-368		M+H = 474.2; t_{ret} = 1.13	VAB	

10

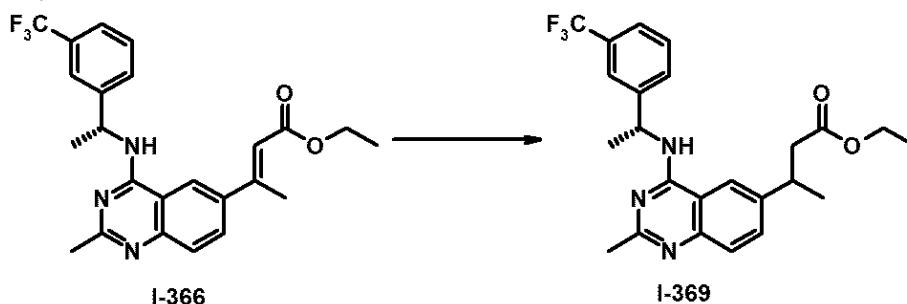
20

【 0 2 9 8 】

I - 3 6 9 の合成のための実験手順

30

【 化 1 0 2 】



40

I - 3 6 6 (7 9 4 . 9 m g 、 1 . 7 m m o l 、 1 . 0 当量) を、 M e O H (3 . 0 m L) に溶解し、 P t O₂を加える。反応混合物を水素雰囲気下 (5 b a r) で、室温で 1 2 時間攪拌する。反応物をセライトを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去する。粗生成物を D M F に溶解し、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 3 6 9 を得る。

【 0 2 9 9 】

以下の化合物（Ⅰ）（表 5 8）は、最初に得られる異なるキナゾリン（Ⅰ）（表 5 7）から始める類似の方法で利用できる。粗生成物（Ⅰ）を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

50

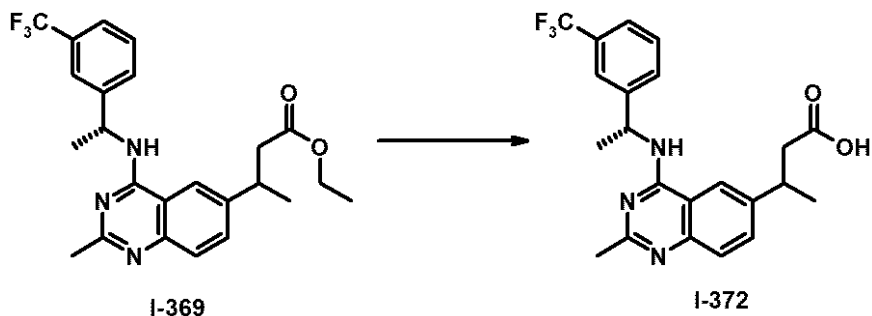
表58:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-369		M+H = 446.3; t_{ret} = 1.10	VAB	
I-370		M+H = 460.3; t_{ret} = 1.13	VAB	
I-371		M+H = 476.3; t_{ret} = 1.12	VAB	

【 0 3 0 0 】

I - 3 7 2 の合成のための実験手順

【 化 1 0 3 】



I - 3 6 9 (5 0 0 . 0 m g 、 1 . 1 m m o l 、 1 . 0 当量) を L i O H (2 0 m L 、 2 0 m m o l 、 1 M 、 1 7 . 8 当量) の水溶液に溶解し、室温で1時間攪拌する。粗生成物を、アセトニトリル / 水を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 3 7 2 を得る。

【 0 3 0 1 】

以下の中間体 (I) (表 5 9) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 5 8) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

20

30

40

50

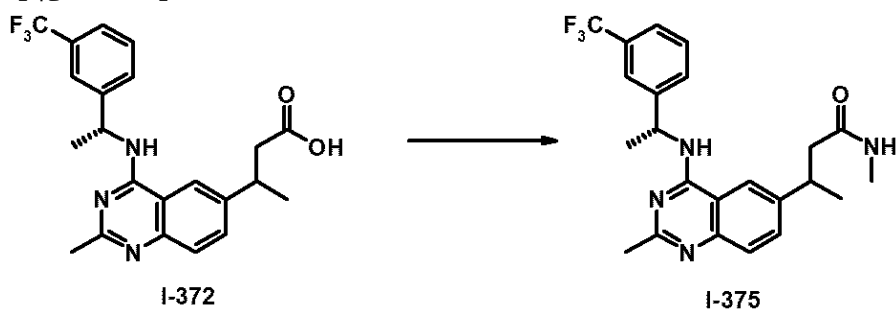
表59:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-372		M+H = 418.3; t_{ret} = 0.80	VAB	
I-373		M+H = 432.2; t_{ret} = 0.79	VAB	
I-374		M+H = 448.1; t_{ret} = 0.78	VAB	

【 0 3 0 2 】

I - 3 7 5 の合成のための実験手順

【 化 1 0 4 】



I - 3 7 2 (5 0 . 0 m g 、 1 2 0 . 0 μ m o l 、 1 . 0 当量) を N M P (1 . 0 m L) に溶解し、D I P E A (8 2 . 0 μ L 、 4 7 9 . 0 μ m o l 、 4 . 0 当量) および H A T U (6 8 m g 、 1 8 0 . 0 μ m o l 、 1 . 5 当量) を加え、混合物を室温で 1 0 分間攪拌する。次いで、メチルアミン (0 . 1 2 m L 、 2 M 、 2 . 0 当量) を加え、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。粗生成物を、アセトニトリル / 水の混合物を使用するクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物 I - 3 7 5 を得る。

【 0 3 0 3 】

以下の化合物 (I) (表 6 0) は、最初に得られる異なるキナゾリン (I) (表 5 9) から始める類似の方法で利用できる。粗生成物 (I) を、必要ならばクロマトグラフィーにより精製する。

10

20

30

40

50

表60:

番号	構造	$[M+H]^+$ t_{ret} [分]	HPLC法	IC ₅₀ (SOS1) [nM]
I-375		M+H = 431; t_{ret} = 1.25	LCMSBAS1	38
I-376		M+H = 447; t_{ret} = 1.24	LCMSBAS1	34
I-377		M+H = 445; t_{ret} = 1.25	LCMSBAS1	10
I-378		M+H = 461; t_{ret} = 1.24	LCMSBAS1	8
I-379		M+H = 471; t_{ret} = 1.29	LCMSBAS1	12
I-380		M+H = 513; t_{ret} = 1.37	LCMSBAS1	42

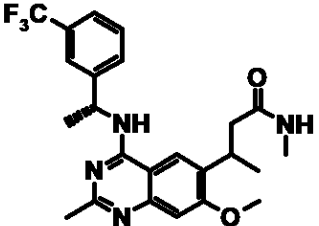
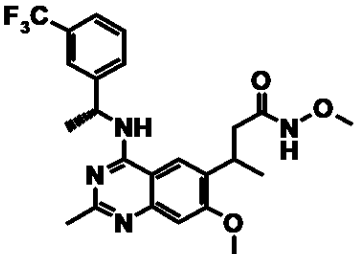
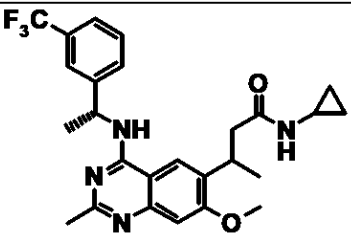
10

20

30

40

50

I-381		M+H = 461; tr et = 1.25	LCMSBAS1	17
I-382		M+H = 477; tr et = 1.24	LCMSBAS1	16
I-383		M+H = 487; tr et = 1.29	LCMSBAS1	21

以下の例は、本発明をこれらの例に限定することなく、本発明による化合物の生物活性を記載する。

式 (I) の化合物は、治療分野においてそれらの多くの可能な用途に特徴づけられる。

【0304】

KRAS : : SOS1 アルファスクリーン結合アッセイ

本アッセイは、化合物が SOS1 および KRAS G12D の間のタンパク質 - タンパク質相互作用を阻害する有効性を調べるために使用できる。これは、化合物の分子の作用様式を示す。低い IC₅₀ 値は、本アッセイの設定において、SOS1 阻害剤化合物の高い有効性を示す。

【0305】

試薬：

自家製造した、GST - tagged SOS1 (564__1049__GST__TEV__ECO)

GST - TEV - SOS1 (564 - 1049) を、Viva Biotech Ltd. より購入した

6xHis - Tev - K - Ras G12D (1 - 169) Avi を、Xtal BioStructures, Inc. より購入した (ロット番号 X129 - 110)

GDP (Sigma、カタログ番号 G7127)

AlphaLISA グルタチオンアクセプタービーズ (PerkinElmer、カタログ番号 AL109)

AlphaScreen ストレプトアビジンドナービーズ (PerkinElmer、カタログ番号 6760002)

アッセイプレート：Proxiplate - 384 PLUS、白色 (PerkinElmer、カタログ番号 6008289)

【0306】

アッセイ緩衝液：

1xPBS

10

20

30

40

50

0.1% BSA

100 μ M の EDTA、または EDTA なし（表の IC₅₀ は、アスタリスクでマークされない限り EDTA なしで測定する）

0.05% Tween 20

KRAS::SOS1 GDP ミックス：

10 nM（最終アッセイ濃度）の KRAS G12D、10 μ M（最終アッセイ濃度）の GDP、および 5 nM（最終アッセイ濃度）の GST-SOS1 を、使用前にアッセイ緩衝液に混合し、室温で保持する。

ビーズ混合物：

AlphaLISA グルタチオンアクセプタービーズおよび AlphaScreen ストレプトアビジドナービーズを、それぞれ使用前に、10 μ g/mL（最終アッセイ濃度）の濃度でアッセイ緩衝液に混合し、室温で保持する。

【0307】

アッセイプロトコル：

化合物を 100 μ M の最終出発濃度まで希釈し、2 回試験する。アッセイ用プレート（ARP）を、Labcyte Echo550 または 555 アコースティックディスペンサーを備えた Access Labcyte Workstation を使用して作成する。100 μ M の出発濃度の化合物のために、150 nL の化合物溶液を、1：5 段階希釈で 2 回、11 の濃度でのウェルごとに移す。

アッセイを、100 ルクス未満の暗くした部屋で、完全自動化のロボットシステムを使用して行う。10 μ L の KRAS::SOS1 GDP 混合物を、カラム 1～24 に、150 nL の化合物溶液（アッセイでの最終希釈 1：100、最終 DMSO 濃度 1%）まで添加する。

【0308】

30 分のインキュベーション時間の後、5 μ L のビーズ混合物をカラム 1～23 に添加する。プレートを、暗くしたインキュベーターに室温で保持する。さらに 60 分のインキュベーションの後、PerkinElmer 製の AlphaScreen 仕様を用いる PerkinElmer Envision HTS マルチラベルリーダーを使用して、シグナルを測定する。各プレートは以下の対照を含有する：

希釈した DMSO + KRAS::SOS1 GDP 混合物 + ビーズ混合物

希釈した DMSO + KRAS::SOS1 GDP 混合物

【0309】

結果の計算

IC₅₀ 値を計算し、4 パラメーターロジスティックモデルを使用して解析する。

本明細書に開示される例示化合物の表は、上記のアッセイを使用して決定された IC₅₀ 値を含有する。

細胞増殖アッセイ

細胞増殖アッセイは、化合物がインビトロのがん細胞株の SOS1 媒介増殖、成長およびアポトーシスを阻害する有効性を調べるために使用する。これは、化合物の分子の作用様式を示す。低い IC₅₀ 値は、本アッセイの設定において、SOS1 阻害剤化合物の高い有効性を示す。特に、SOS1 阻害剤化合物が、KRAS 突然変異ヒトがん細胞株の増殖で強い阻害効果を示すが、BRAF 突然変異がん細胞株、または非常用 KRAS 野生型ヒトがん細胞株で阻害効果を示さないことが観察される。これにより、RAS ファミリータンパク質機能に依存する選択的なターゲティングがん細胞として、SOS1 阻害剤化合物の分子の作用様式が確認される。

【0310】

細胞増殖アッセイを、以下のヒト細胞株を伴う 3 次元（3D）足場非依存性軟寒天条件で行う。

NCI-H358：KRAS G12C 突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌（NSCLC）

10

20

30

40

50

PC - 9 : 野生型KRASおよびEGFR del19突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)

NCI - H1792 : KRAS G12C突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)

SW900 : KRAS G12V突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)

A - 549 : KRAS G12S突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)

NCI - H2122 : KRAS G12C突然変異を有する、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)

NCI - H520 : 野生型KRASを伴う、ヒト非小細胞肺癌 (NSCLC)、MIA PaCa - 2 : KRAS G12C突然変異を有する、ヒト膵がん細胞 (PAC)

DLD - 1 : KRAS G13D突然変異を有する、ヒト大腸がん

A - 375 : BRAF V600E突然変異を除いた野生型KRAS突然変異を有するヒト黒色腫がん。これは、SOS1阻害剤化合物の以下の処置に非応答な細胞株として使用される。

【0311】

PC - 9を除いたすべての細胞株は、American Type Culture Collection (ATCC) から購入できる。PC - 9は、European Collection of Authenticated Cell Cultures (ECCACC) から購入できる。

【0312】

使用する材料：

Corning製の96ウェルUltra low bindingプレート (CLS 2474 - 24EA)

Gibco製の4%アガロースゲル1×液体40mL (18300 - 012)

RPMI - 1640培地 (ATCC (登録商標) 30 - 2001 (商標))

Leibovitz's L - 15 (Gibco、カタログ番号11415)

F - 12K (ATCC、カタログ番号30 - 2004)

DMEM (Lonza BE12 - 604F)、Hyclone製のウシ胎児血清 (FBS) (SH30071.03)

Invitrogen製のアラマブルー (DAL1100CSTM1)

【0313】

細胞培養：

NCI - H358細胞 (ATCC HTB - 182)、DLD - 1細胞 (ATCC CCL - 221)、NCI - H520細胞 (ATCC HTB - 182)、PC - 9細胞 (ECCACC 90071810)、NCI - H1792細胞 (ATCC CRL - 5895)、およびNCI - H2122細胞 (ATCC CRL - 5985) は、RPMI培地を使用する細胞培養フラスコ (175 cm²) 内で成長させる。SW900細胞 (ATCC HTB - 59) は、Leibovitz's L - 15培地で成長させ、A - 549細胞 (ATCC CCL - 185) は、F12K培地で成長させ、MIA PaCa - 2細胞 (ATCC CRL - 1420) およびA - 375 (ATCC - CRL - 1619) は、DMEM培地で成長させる。列挙されたすべての細胞株の細胞培養培地は、10% FBSを補充する。週に2～3回、培地交換または継代を行いながら、培養株を加湿雰囲気下で、37℃、5% CO₂でインキュベートする。SW900細胞は、CO₂を添加せずに培養する。

【0314】

アッセイ条件：

アッセイの設定は、以下からなる。

1. 2%アガロースを含む90 μL培地からなる下層

0.3%アガロースを含む60 μL培地からなる細胞層

10

20

30

40

50

試験化合物（アガロースなし）を含む30 μL培地からなる上層

下層を調製するために、4%アガロース（マイクロ波加熱済み）を、培養培地（SW900を除いたすべての細胞株で2%FBSを含み、SW900では10%FCSが細胞成長を達成するために使用された）と混合して、最終希釈が培地中1.2%アガロースとなる。各ウェルを90 μLの下層懸濁液で満たし、室温まで1時間冷却する。細胞層では、細胞をトリプシン処理し、計数し、0.3%アガロースを含む60 μLの培養培地（2%FBS）に蒔く（1ウェルあたり1500細胞）。室温まで1時間の冷却の後、プレートを加湿雰囲気下で、37、5%CO₂で終夜インキュベートする。次の日、化合物（30 μLの段階希釈）を3回添加する。試験化合物の濃度は、10マイクロモル～最小で0.13ナノモルの間の範囲を網羅する。化合物（ストック：100%DMF中に10 mM）を、培地に希釈する。細胞を加湿雰囲気下で、37、5%CO₂で14日間インキュベートする。

10

【0315】

検出：

20 μL / ウェルのアラマブルー懸濁液を、ウェルごとに添加し、インキュベーターで4～24時間インキュベートする。蛍光強度を、蛍光読取装置（2030 VICTOR X5、Perkin Elmer）を使用して決定する。励起波長は544 / 15 nmであり、発光は590 nmである。単独療法では、IC₅₀値を確認する様々なヒルスローブを用いるS字型曲線解析プログラム（GraphPAD Prism）を使用して、データを反復的計算によりフィッティングする。

20

【0316】

組合せのためのデータ解析：

データを、Boehringer Ingelheim独自のソフトウェアMegaLab（Rからdrcパッケージに基づく曲線フィッティング）で解析する。100%の細胞生存率に相当する、インキュベーションの3日後のビヒクル処置される対照細胞に対するアラマブルー（登録商標）アッセイ出力を、続くすべての計算のための参照信号として得る。化合物処置される培養株の相対細胞生存率（対照の信号パーセント、「POC」）は、以下の式に従って計算する：POC（t = 読出しまでのインキュベーション時間）= 100 × 蛍光（化合物ウェル） / 蛍光（対照ウェル）。加えて、化合物処置されるそれぞれの培養株で、読出しまでの細胞のインキュベーション後の蛍光信号（POC（t = 読出しまでのインキュベーション時間））は、処置の開始時の信号（POC（t = 0時間））に関係する：POC（t = 0時間）= 100 × t = 0での蛍光（対照ウェル） / （t = 読出しまでのインキュベーション時間）での蛍光（対照ウェル）。

30

【0317】

濃度応答曲線を計算するために、POCデータを、いかなる上限または下限を用いずに、4パラメータロジスティック関数を使用して解析する。化合物処置される培養株の相対細胞成長阻害率（CGI%）を、以下の式に従って計算する。

【数1】

$$\% CGI^{72時間} = \begin{cases} S_t^{72} \geq S_c^0 : \left[1 - \frac{S_t^{72時間} - S_c^0}{S_c^{72時間} - S_c^0} \right] \times 100\% \\ S_t^{72} < S_c^0 : \left[1 - \frac{S_t^{72時間} - S_c^0}{S_c^{72時間} - S_c^0} \right] \times 100\% \end{cases}$$

40

50

【0318】

0%超および100%未満のCGIは、ビヒクル処置される対照に対して部分的な成長阻害効果を反映し、100%のCGIは、成長の完全な遮断に相当し、100%超のCGIは、最終的な細胞死を示す。結果をCGIマトリクスにより評価し、試験化合物2の異なる濃度に対する、試験化合物1の複数の化合物濃度をプロットする。

組合せによる効果をBliss独立モデルに従って計算する(Bliss C.I. Ann. Appl. Biol. 1939; 26: 585-615 (R14-2910))。

各薬物濃度の組合せとして期待されるCGI値は、2つの化合物の単回投与での処置のデータのPOC($t = 72$ 時間)から求める。

$$a_x = 1 - (0.01 \times \text{POC 化合物1, 濃度 } x)$$

$$b_y = 1 - (0.01 \times \text{POC 化合物2, 濃度 } y)$$

$$c_{x,y} = \text{予測 POC 化合物1, 濃度 } x, \text{ 化合物2, 濃度 } y = a_x + b_y - a_x \times b_y$$

10

【0319】

濃度 x および y の2つの化合物の組合せの予測CGIは、それぞれ、 S_t^{72} 時間として $c_{x,y}$ 、 S_c^{72} 時間として100、および S_c^0 時間としてPOC($t=0$ 時間)を使用することで式1で計算できる。

Bliss過剰CGIは、様々な化合物濃度の組合せでの実験的に観測されたCGIおよび予測CGIの間の差異である。0超のBliss過剰CGI値は、細胞成長阻害で追加的な効果以上のものを示す。

インビボ有効性の実験

20

腫瘍異種移植片を、Taconic, Denmarkから購入した6~8週齢のメスのBomTacNMRI-Foxn1^{nu}マウスの右脇腹に細胞を注入することで確立する。

【0320】

MIA PaCa-2異種移植片

s.c. MIA PaCa-2異種移植片マウスモデルMIA PaCa-2細胞(ATCC CRL-1420)の場合、細胞は、10%FBSを補充するDMEM培地を使用する細胞培養フラスコ(175cm²)内で成長させる。週に2~3回、培地交換または継代を行いながら、培養株を加湿雰囲気下で、37℃、5%CO₂でインキュベートする。注入に対して、腫瘍細胞を、5%FCSおよびMatrigelを1:1の比で含むPBSに混合する。100μLの体積での1×10⁶EXF7細胞を、各マウスに皮下注射し、腫瘍を確立する。トラメチニブおよびパクリタキセルの組合せ実験の場合は腫瘍が115~170mm³のサイズに達し、ゲムシタピンの組合せ実験の場合は腫瘍が86~170mm³に達すると、マウスを7~10匹のマウスの処置群にランダム化する。処置はランダム化の日に開始し、結果に記載した通り試験の終了まで継続した。ビヒクル対照、トラメチニブ、I-13、またはそれぞれの組合せを、マウスあたり10mL/kgの体積において、10mL/kgの投与体積で1日2回、6時間空けて胃管栄養針を使用して胃内に投与する。トラメチニブを0.5%DMSOおよび0.5%ナトロゾルに溶解する。パクリタキセルを0.9%NaClに配合し、1週間に1回、10mL/kgの体積において10mg/kgで静脈内投与する。ゲムシタピンを塩化ナトリウム0.9%中の製剤に希釈し、4日ごとに腹腔内に10mg/kgで投与する。

30

40

【0321】

SOS1阻害剤およびトラメチニブの組合せでの処置を、組合せ例5(図8)に記載し、SOS1阻害剤およびパクリタキセルの組合せでの処置を、組合せ例10(図16)に記載し、SOS1阻害剤およびゲムシタピンの組合せでの処置を、組合せ例11(図17)に記載する。

標準条件下、21.5±1.5℃、55±10%湿度で10の群において、マウスをMacrolon(登録商標)III型ゲージに収納する。放射線殺菌した通常食餌(PROVIMI KLIBA)および加熱滅菌した水道水を、適宜与える。イソフルラン麻酔下で皮下に埋め込んだマイクロチップを、各マウスを同定するために使用する。試験番号、動物番号、化合物および用量レベル、投与経路、ならびにスケジュールを示すゲージカ

50

ードは、試験の間、動物と共に残す。腫瘍径を、ノギスを用いて1週間に2～3回測定する。各腫瘍の体積 $[mm^3]$ を、式「腫瘍体積＝長さ×直径 $2 \times$ / 6」に従って計算する。処置の副作用をモニタリングするために、マウスは毎日、異常を探查し、体重を毎日測定する。動物は、試験の終了時に殺処理する。壊死性腫瘍を有するか、または腫瘍サイズが $1500 mm^3$ を超える動物は、倫理的な理由により試験の途中、初期のうちに殺処理する。

【0322】

アポトーシスアッセイ（PARP切断）

切断されたPARPを、がん細胞のアポトーシスに対するマーカーとして使用する。アポトーシスアッセイを、SOS1阻害剤と組み合わせてアポトーシスを誘導する化合物の有効性を解析するために使用する。これは、化合物の分子の作用様式を示す。高い任意単位は、強力なアポトーシス誘導を示す。NCI-H358およびA-549細胞を伴う24ウェルScivaxプレート（カタログ番号NCP-LH24-10）を使用して、アポトーシスアッセイを3次元（3D）足場非依存性条件で行う。細胞培養培地および条件は、細胞増殖アッセイで記載したものと同様である。

10

【0323】

アッセイ条件：

アッセイの設定は、以下からなる。

- 20000細胞を24ウェルプレートの各ウェルに播種する。
- 24時間、48時間、および72時間、単独療法または組合せにおいて、阻害剤のそれぞれの濃度で、細胞をインキュベートする。
- それぞれの時点で、完全培地を吸引し、細胞を、市販のアッセイ全溶解キット（Mesoscale、カタログ番号K151DWD）から、100 μ Lの溶解緩衝液を使用することにより溶解する。
- 溶解液中のタンパク質濃度を、Bradford Assay Quick Start Bradford 1 \times 色素試薬（Biorad、カタログ番号500-0205）を使用して決定する。
- MSDマルチスポットアッセイシステム（アポトーシスパネル全細胞溶解キット、Mesoscale、カタログ番号K15102D-2）を、切断されたPARPのレベルを測定するために使用する。
- 本アッセイにおいて、10 μ Lの完全Lysis緩衝液および20 μ Lのサンプルを各ウェルに添加し、1時間インキュベートする。信号値を1 μ gタンパク質に正規化する。

20

30

【0324】

検出：

データをMesoscale製のSECTOR S600読取装置を使用して測定する。ERKリン酸化アッセイ

ERKリン酸化アッセイは、化合物が、インビトロのKRAS突然変異ヒトがん細胞株でのSOS1媒介信号伝達を阻害する有効性を調べるために使用する。これは、RASファミリータンパク質信号伝達カスケードに干渉することによる、化合物の分子の作用様式を示す。低いIC₅₀値は、本アッセイの設定において、SOS1阻害剤化合物の高い有効性を示す。SOS1阻害剤化合物は、KRAS突然変異ヒトがん細胞株において、ERKリン酸化の阻害効果を示すことが観察され、ゆえに、RASファミリータンパク質信号伝達のSOS1阻害剤化合物の分子の作用様式を確認する。

40

ERKリン酸化アッセイを、以下のヒト細胞株を使用して行う：

DLD-1（ATCC CCL-221）：KRAS G13D突然変異を有する、ヒト大腸がん。

【0325】

使用する材料：

RPMI-1640培地（ATCC（登録商標）30-2001（商標））

50

HyC lone製のウシ胎児血清 (F B S) (S H 3 0 0 7 1 . 0 3)
 Thermo Fischer Scientific製の非必須アミノ酸 (1 1 1 4 0
 0 3 5)
 Thermo Fischer Scientific製のピルベート (1 1 3 6 0 0 3
 9)
 Thermo Fischer Scientific製のグルタマックス (3 5 0 5 0
 0 6 1)
 Greiner Bio - One製の384プレート (7 8 1 1 8 2)
 PerkinElmer Inc.製のProxiplate (商標) 384 (6 0 0
 8 2 8 0)
 AlphaLISA SureFire Ultra p - ERK1 / 2 (Thr 2 0 2
 / Tyr 2 0 4) アッセイキット (ALSU - PERK - A 5 0 0)
 Sigma製のEGF (E 4 1 2 7)
 アクセプター混合物: PerkinElmer製のタンパク質Aアクセプタービーズ (6 7 6 0 1 3 7 M)
 ドナー混合物: PerkinElmer製のAlphaScreenストレプトアビジ
 ン被覆ドナービーズ (6 7 6 0 0 0 2)
 トラメチニブ
 Sigma Aldrich製のスタウロスポリン (S 6 9 4 2)

10

【 0 3 2 6 】

20

アッセイの設定:

DLD - 1細胞 (ATCC CCL - 2 2 1) を、Greiner TC384プレート
 に、10% FBS、非必須アミノ酸、ピルベート、およびグルタマックスを含む60 μ L
 のRPMIのウェルあたり50,000細胞ずつ播種する。細胞を室温で1時間インキュ
 ベートし、次いで、加湿雰囲気下で、37、5% CO₂で終夜、インキュベーターでイン
 キュベートする。次いで、60 nLの化合物溶液 (10 mMのDMSO保存溶液) を、L
 abcyte Echo550デバイスを使用して添加する。前述のインキュベーターで
 の1時間のインキュベート後、3 μ Lの上皮細胞成長因子 (EGF、最終濃度50 ng /
 mL) を添加する。10分後、培地を除去し、細胞を、プロテアーゼ阻害剤、100 nM
 のトラメチニブおよび100 nMのスタウロスポリンを添加した、AlphaLISA
 SureFire Ultra p - ERK1 / 2 (Thr 2 0 2 / Tyr 2 0 4) アッセ
 イキットからの20 μ Lの1.6倍lysis緩衝液を添加することにより溶解する。振
 とうしながら室温での20分のインキュベート後、6 μ Lの各溶解サンプルを、384ウ
 ェルProxiplateに移し、AlphaLISA SureFire Ultra
 p - ERK1 / 2 (Thr 2 0 2 / Tyr 2 0 4) アッセイキットでpERK (Thr 2
 0 2 / Tyr 2 0 4) を解析する。3 μ Lのアクセプター混合物および3 μ Lのドナー混
 合物を、抑えた照明の下で添加し、暗闇の室温で2時間インキュベートし、その後、P
 roxiplate用の384AlphaScreen設定装置を使用するPerkin
 Elmer Envisionプレート読取装置で信号を測定する。データを、様々なヒ
 ルスロープでの反復的計算によりフィッティングする。S字型曲線スロープを、IC₅₀値
 を確認するデフォルトフィッティング曲線を使用してフィッティングする。

30

40

【 0 3 2 7 】

SOS1阻害剤とMEK阻害剤との組合せによる効果を調査するための、ERKおよびM
 EKのリン酸化

ERKおよびMEKのリン酸化アッセイはまた、例えばMIA PaCa - 2細胞中の
 SOS1阻害剤とMEK阻害剤との組合せによる効果を調査するために使用する。

使用する材料:

Corning製の96ウェルUltra low bindingプレート (CLS2
 474 - 24EA)

DMEM (Lonza BE12 - 604F)

50

HyC1one製のウシ胎児血清(FBS)(SH30071.03)

細胞溶解緩衝液(CLB): 10×(Cell Signaling、カタログ番号9803)

【0328】

細胞の溶解のために、1.2倍濃縮CLBを、以下の補給剤を含んで使用する。120μLの細胞Lysis緩衝液10×(Cell Signaling、カタログ番号9803)+870μLのH₂Oを、10μLのHALTプロテアーゼ&ホスファターゼ混合型阻害剤(Thermo Scientific、製品番号1861281)+1μLのPMSE保存溶液(Sigma、カタログ番号P7626)、Bradford Assay Quick Start Bradford 1×色素試薬(Biorad、カタログ番号500-0205)で補充する。

10

【0329】

ウェスタンブロット(半乾燥技術): Criterion XTプレキャストゲル、4~12%Bis-Tris、26ウェルコーム(Biorad、カタログ番号345-0125)

ランニング緩衝液: 1×XT MOPS(Biorad、カタログ番号161-0788);

トランスブロットTurboの使用、ブロット: トランスブロットTurbo輸送パック、ミディフォーマット0.2μm PVDF(Biorad、カタログ番号170-4157、Bio-Rad)

20

TBS-T緩衝液: トリス緩衝食塩水(Biorad、カタログ番号170-6435)を、0.05%Tween-20で補充する

TBS-Tおよび4%粉乳からなるブロッキング緩衝液

一次抗体(4で終夜インキュベートされる): 1:1000希釈された一次抗体の1つを含むブロッキング緩衝液の使用

a) ホスホ-(Erk1/2)(Thr202/Tyr204)ウサギAb(Cell Signaling、カタログ番号9101)、または

b) ホスホ-MEK1/2(Ser217/221)ウサギmAb(Cell Signaling、カタログ番号9154)、または

c) 総タンパク質p44/42MAPK(Erk1/2)Rb Ab(Cell Signaling、カタログ番号9102)、または

30

d) 総タンパク質MEK1/2 Rb Ab(Cell Signaling、カタログ番号9122)

二次抗体(室温で1時間インキュベートされる): 1:1000希釈された抗ウサギIgG-HRP(Dako、カタログ番号P0448)を含むブロッキング緩衝液の使用

【0330】

ECL検出および定量化:

ECLウェスタンブロット検出試薬(GE Healthcare、カタログ番号RPN2106)

ImageQuant LAS4000を、Amersham Hyperfilm MP(GE Healthcare、カタログ番号28906847)で検出する化学発光信号を誘導するために使用する。フィルムは、デバイス Protec Optimaxで現像する。バンド幅の定量化を、GE Health製のソフトウェア「Image Quant TL」を使用することにより行う。

40

【0331】

アッセイの設定:

MIA PaCa-2細胞を、6ウェルプレートに2%FCSを補充した2mLのDMEM培地での6ウェルプレートあたり1.16×E6細胞ずつ播種する。細胞を37、5%CO₂で終夜インキュベートする。次の日、阻害剤をHPD300デジタルディスプレイに添加する。それぞれの阻害剤の添加後、6ウェルプレートをそれぞれ、24時間

50

、48時間、または72時間インキュベートする。それぞれの時点で、細胞を溶解する。このために、培地を吸引し、100 μ Lの細胞溶解緩衝液（CLB、1.2倍濃縮）を添加し、氷上で5分間インキュベートする。これに続いて、溶解液を（16000 rpm、4で15分間）で遠心分離し、上清を-80で保存し、続くステップで使用する。細胞溶解液のタンパク質濃度を、製造業者の説明書に従ってBradfordタンパク質アッセイにより定量化する。15 μ gの総タンパク質を、4~12% Bis-Trisゲルで分離し、BIO-RADトランスブロット（登録商標）Turbo（商標）機器でPVDF膜にブロットする。5%脱脂粉乳において、または1xTBS/0.1%Tween 20中の5%BSAにおいて、室温で1時間、膜をブロッキングし、次いで、上述の一次抗体で、4で終夜探査する。抗体の希釈液を、5%脱脂粉乳または5%BSAで調製する。膜の洗浄と二次抗体でのインキュベート後、タンパク質を、製造業者の説明書に従ってECLウェスタンブロット検出試薬を使用して可視化する。

10

【0332】

組合せ例1

本試験の目的は、非小細胞肺癌由来の細胞株において、SOS1阻害剤化合物I-13とEGFR阻害剤との組合せの効果を探索することであった。PC9 NSCLCがん細胞（EGFR del19、KRAS野生型）を、3D細胞増殖アッセイにおいて、インビトロで培養した。細胞を、2%FCSを含有する培地を有する軟寒天に包埋した。細胞を、異なる濃度の化合物I-13と、異なる濃度のアフアチニブ（図1）、オルムチニブ（図2）、またはエルロチニブ（図3）のいずれかとインキュベートした。0%超および100%未満のCGIは、ビヒクル処置される対照に対して部分的な成長阻害効果を反映し、100%のCGIは、成長の完全な遮断に相当し、100%超のCGIは、最終的な細胞死を示す。

20

【0333】

この設定において、濃度を上昇させながら、単独療法のアフアチニブは、0~196%のCGIを達成し、単独療法で化合物I-13は、0~156%を達成した（図1a）。組合せにより、両方の単独療法と比較して両方の化合物のより低濃度での既存のCGI値の増加を反映した、がん細胞成長の阻害が増強される結果となった。

濃度を上昇させながら、単独療法でオルムチニブは、0~114%のCGIを達成した（図2a）。組合せにより、両方の単独療法と比較して両方の化合物の、最高濃度での最大198%のCGI値の増加、および、より低濃度での既存のCGI値の増加を反映した、がん細胞成長の阻害が増強される結果となった。

30

濃度を上昇させながら、単独療法でエルロチニブは、0~198%のCGIを達成し、単独療法での本実験における化合物I-13は、0~73%を達成した（図3a）。組合せにより、反映したがん細胞成長の阻害が増強され、両方の単独療法と比較して両方の化合物のより低濃度での既存のCGI値が増加される結果となった。

【0334】

B1iss過剰CGIは、様々な化合物濃度の組合せでの実験的に観測されたCGIおよび予測CGIの間の差異である。0超のB1iss過剰CGI値は、細胞成長阻害で追加的な効果以上のものを示す（値が高ければ高いほど組合せによる効果は強力になる）。B1iss独立モデルを使用する組合せによる効果を評価することにより、個々の阻害剤のIC₅₀値周囲の濃度の範囲にわたって、組み合わせた薬剤の追加的な抗増殖効果以上のものが明らかになった。B1iss過剰CGIの最大値は、アフアチニブの場合は90（図1b）、オルムチニブの場合は102（図2b）、およびエルロチニブの場合は78（図3b）まで増加した。このCGI値が100超と組み合わせで観察された追加的な効果以上のものは、これら3つの組合せでのアポトーシスの誘導における抗増殖効果を記載する。

40

【0335】

組合せ例2

アポトーシス誘導の検証のために、切断されたPARPのレベルを、市販のメソスケ-

50

ルアッセイで決定した。本アッセイのために、N C I - H 3 5 8 (K R A S G 1 2 C) N S C L C細胞を、細胞培養培地の10%血清を用いて、低結合性S c i v a x P l a t eを使用して3Dで培養し、細胞を、単一薬剤または組合せとして1 μ Mの化合物I - 1 3または1 2 5 n Mのアファチニブで、2 4時間、4 8時間、および7 2時間処置した。化合物I - 1 3とアファチニブとの組合せにより、2 4時間の時点で、アポトーシス誘導が既にもたらされた。単独療法のI - 1 3は、アポトーシス誘導を示さず、単独療法のアファチニブは、アポトーシス誘導を示すまで4 8時間を要した(図4)。

【0336】

組合せ例3

本試験の目的は、A - 5 4 9 (K R A S G 1 2 S) N S C L C細胞株において、S O S 1阻害剤化合物I - 1 3とM E K阻害剤レファメチニブとの組合せの効果を探索することであった。細胞を、2%F C Sを含有する培地を有する軟寒天に包埋し、異なる濃度の化合物I - 1 3およびレファメチニブでインキュベートした。B l i s s独立モデルを使用する組合せによる効果を評価することにより、個々の阻害剤のI C₅₀値周囲の濃度の範囲にわたって、組み合わせた薬剤の追加的な抗増殖効果以上のものが明らかになった。B l i s s過剰の最大値は、適切な用量での両方の単独療法と比較して、組合せの相乗効果を示す7 4の値(図5 a))まで増加した。

【0337】

組合せ例4

本試験の目的は、化合物I - 1 3、M E K阻害剤トラメチニブ、またはK R A S G 1 2 C突然変異を担持するヒト膵がん細胞株であるM I A P a C a - 2細胞の組合せにより媒介される、M A P K経路における、シグナル伝達の変調を解析することであった。実験を、2Dで細胞を培養することにより行った。本実験のために、細胞を、M E K 1 / 2のリン酸化を解析するために2時間、4時間、および8時間、1 μ Mの化合物I - 1 3単独で、トラメチニブ(2 5 n Mもしくは5 0 n Mのいずれか)単独で、もしくは両方の組合せのいずれかで処置するか、またはE R K 1 / 2のリン酸化を解析するために2 4時間、4 8時間、および9 6時間、処置を行った。それぞれの時点で細胞溶解を起こし、E R KまたはM E Kリン酸化の効果を、ウェスタンブロットと使用して解析した。2 5 n Mのトラメチニブでの処置により、E R K 1 / 2の遮断による負のフィードバック機構の解除により説明できるM E K 1 / 2 (S e r 2 1 7 / 2 2 1)のレベルが増加する結果となった。トラメチニブの阻害による経路の再活性化を、化合物I - 1 3との組合せで拮抗した。組合せにおいて、リン酸化されたM E Kの増加は観察されなかった(図6)。E R Kリン酸化レベルの場合、2D培養条件において、5 0 n Mのトラメチニブの処置により、未処理の対照細胞と比較して、E R K 1 / 2 (T h r 2 0 2 / T y r 2 0 4)リン酸化レベルでおよそ6 5 ~ 7 5 %低下する結果となった。5 0 n Mのトラメチニブと1 μ Mの化合物I - 1 3との組合せにより、トラメチニブの単独療法と比較して、p - E R Kの還元が3倍増加する結果となった。組合せにおいて、未処理の対照細胞と比較して、8 ~ 1 6 %のみのE R Kをリン酸化するが、これは、組合せによるM A P K経路の完全な遮断を示す(図7)。

【0338】

組合せ例5

インビトロで観察されたI - 1 3とトラメチニブとの組合せの効果は、インビボでの強力な組合せによる効果に翻訳された。

ランダム化に続くM I A P a C a - 2 (K R A S G 1 2 C)膵臓異種移植片マウスモデルにおいて、処置群のマウスを、ビヒクル対照(0.5%ナトロゾル)もしくはトラメチニブ(高用量: 0.1 2 5 m g / k gもしくは低用量: 0.0 5 m g / k g)のみ、もしくは化合物I - 1 3(5 0 m g / k g)、またはI - 1 3およびトラメチニブのそれぞれの組合せのいずれかで処置した。すべての化合物を、経口的に(p . o .)1日に2回投与した。

【0339】

10

20

30

40

50

単独療法において、化合物 I - 13 での処置により、86%のTGIを達成したが、腫瘍の退化は示されなかった。0.125 mg/kg または 0.05 mg/kg のトラメチニブのいずれかでの処置により、それぞれ73%および50%のTGIを達成したが、腫瘍の退化はなかった。両方の化合物の組合せは、よく許容され、体重の増加を示し、それぞれ101% (I - 13 と組み合わせた低用量のトラメチニブ) および107% (I - 13 と組み合わせた高用量のトラメチニブ) のTGIになった。組合せでの効果は、両方の単独療法と比較して、著しくより強力であった。I - 13 と 0.125 mg/kg のトラメチニブとの組合せでの処置群において、7/7の腫瘍は退化し、0.05 mg/kg のトラメチニブとI - 13 との組合せでの処置群において、4/7の腫瘍は退化した (図8)。低用量と高用量の組合せでの効果は、両方の単独療法と比較して、著しくより強力であった。

10

【0340】

組合せ例6

化合物 I - 13 と K R A S G 1 2 C 阻害剤との組合せ (国際公開第 2016/044772 号の例 I - 272) を、(軟寒天を有する) 3D 増殖アッセイで試験し、これにより、両方の単独療法と比較して、追加的な効果以上のものがもたらされた。B l i s s 過剰の I 最大値は、S O S 1 阻害剤 I - 13 および G 1 2 C 阻害剤の組合せに対して、N C I - H 3 5 8 細胞で (図 9 b))、35 の値まで、N C I - H 1 7 9 2 細胞で (図 10 b))、98 の値まで増加したが、これは相乗効果を示す。

20

【0341】

組合せ例7

化合物 I - 13 と ニンテダニブ との組合せを、軟寒天を有する 3D 増殖アッセイで試験し、これにより、両方の単独療法と比較して、組合せでの追加的な効果以上のものがもたらされた。B l i s s 過剰の最大値は、S O S 阻害剤 I - 13 および ニンテダニブ の組合せに対して、N C I - H 1 7 9 2 細胞で (図 11 b))、75 の値まで、S W 9 0 0 細胞で (図 12 b))、44 の値まで増加したが、これは相乗効果を示す。

組合せ例8

化合物 I - 13 と パクリタキセル との組合せを、3D 増殖アッセイで試験し、これにより、両方の単独療法と比較して、組合せでの追加的な効果以上のものがもたらされた。B l i s s 過剰の最大値は、S O S 1 阻害剤 および パクリタキセル の組合せの場合、N C I - H 1 7 9 2 細胞で (図 13 b))、119 の値まで、A - 5 4 9 細胞で (図 14 b))、41 の値まで増加したが、これは相乗効果を示す。

30

【0342】

組合せ例9

アポトーシス誘導の検証のために、切断された P A R P のレベルを、市販のメソスケールアッセイで決定した。本アッセイのために、細胞を、細胞培養培地の 10% 血清を用いて、低結合性 S c i v a x P l a t e を使用して 3D で培養する。A 4 5 9 N S C L C 細胞を、単一薬剤または組合せとして 1 μM の化合物 I - 13 または 10 nM のパクリタキセルで、24 時間、または 48 時間処置した。化合物 I - 13 と パクリタキセル との組合せにより、両方の単独療法と比較して、24 時間および 48 時間の時点で、アポトーシスのより強い誘導がもたらされた (図 15)。

40

【0343】

組合せ例10

インビトロで観察された I - 13 と パクリタキセル との組合せの効果は、インビボでの強力な組合せによる効果に翻訳された。

パクリタキセル (10 mg/kg、q 7 d、i . v .) を、腭がん異種移植片マウスモデル (M I A P a C a - 2 (K R A S G 1 2 C)) において、化合物 I - 13 (50 mg/kg、b i d、p . o .) と組み合わせた。両方の化合物の組合せは、よく許容され、(第 22 日に) 97% の T G I になり、退化しない単独療法でのパクリタキセルに対する 62% の T G I のみ、および単独療法での化合物 I - 13 に対する 86% の T G I と比

50

較して、2/7の腫瘍は退化した(図16)。組合せでの効果は、単独療法での化合物I-13($p = 0.0131$)および単独療法でのパクリタキセル($p = 0.0003$)と比較して、著しくより強力であった。

【0344】

組合せ例11

ゲムシタピン(50mg/kg、q4d、i.p.)を、膵がん異種移植片マウスモデル(MIA PaCa-2(KRAS G12C))において、化合物I-13(50mg/kgのI-13を投与するが、本実験において、12mg/kgのみに匹敵する原形質レベルは、準最適な製剤により達成した、bid、p.o.)と組み合わせた。両方の化合物の組合せは、よく許容され、単独療法でのゲムシタピンに対する4%のTGIのみ、および化合物I-13に対する11%のTGIと比較して、42%のTGIをもたらした。組合せでの効果は、単独療法での化合物I-13($p = 0.0015$)および単独療法でのゲムシタピン($p = 0.0011$)と比較して、著しくより強力であった(図17)。

【0345】

組合せ例12

化合物I-13とCDK4/6阻害剤アベマシクリブとの組合せを、3D増殖アッセイで試験し、これにより、両方の単独療法と比較して、組合せでの追加的な効果以上のものがもたらされた。Bliss過剰の最大値は、SOS1阻害剤およびアベマシクリブの組合せの場合、NCI-H2122細胞で(図18b))、78の値まで増加したが、これは相乗効果を示す。

【0346】

治療的使用

それらの生物学的特性のために、本発明の化合物、その互変異性体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、それらの混合物および前述の形態すべての塩は、過剰または異常な細胞増殖により特徴づけられる疾患、例えば、がんの治療に適している可能性がある。

例えば、それらに限定されないが、以下のがん、腫瘍および他の増殖性疾患が、本発明の化合物で治療されてもよい。

【0347】

頭頸部のがん/腫瘍/癌腫：例えば、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔(口唇、歯肉、歯槽堤、臼後三角、口底、舌、硬口蓋、頬粘膜を含む)、中咽頭(舌根、扁桃、扁桃柱(tonsillar pillar)、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む)、中耳、喉頭(声門上部、声門、声門下、声帯を含む)、下咽頭、唾液腺(小唾液腺を含む)の腫瘍/癌腫/がん；

肺のがん/腫瘍/癌腫：例えば、非小細胞肺癌(NSCLC)(扁平上皮癌、紡錘細胞癌、腺癌、大細胞癌、明細胞癌、気管支肺胞上皮癌)、小細胞肺癌(SCLC)(燕麦細胞がん、中間細胞がん、混合型燕麦細胞がん)；

縦隔の新生物：例えば、神経原性腫瘍(神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン細胞腫、神経肉腫、神経節芽細胞腫、神経節腫、神経芽細胞腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含む)、胚細胞腫瘍(精上皮腫、奇形腫、非精上皮腫を含む)、胸腺腫瘍(胸腺腫、胸腺脂肪腫、胸腺癌、胸腺カルチノイドを含む)、間葉系腫瘍(線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫、血管腫、血管内皮腫、血管外皮腫、リンパ管腫、リンパ管周囲細胞腫(lymphangiopericytoma)、リンパ管筋腫を含む)；

消化(GI)管のがん/腫瘍/癌腫：例えば、食道、胃(胃がん)、膵臓、肝臓および胆樹(肝細胞癌(HCC)、例えば、小児HCC、線維層板型HCC、混合型HCC、紡錘細胞型HCC、明細胞型HCC、巨細胞型HCC、癌肉腫HCC、硬化性HCC；肝芽腫；胆管細胞癌；胆管細胞癌；肝嚢胞腺癌；血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン細胞腫、線維肉腫、クラッキング腫瘍を含む)、胆嚢、肝外胆管、小腸(十二指腸、空腸、回腸を含む)、大腸(盲腸、結腸、直腸、肛門を含む；結腸直腸がん、消化管間質

10

20

30

40

50

腫瘍（GIST））、泌尿生殖器系（例えば、腎盂を含む腎臓、腎細胞癌（RCC）、腎芽細胞腫（ウィルムス腫瘍）、副腎腫、グラヴィッツ腫瘍；尿管；膀胱、例えば、尿膜管がん、尿路上皮がん；尿道、例えば、遠位部、球膜様部、前立腺部；前立腺（アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン抵抗性）、陰茎）の腫瘍／癌腫／がん；

精巣のがん／腫瘍／癌腫：例えば、精上皮腫、非精上皮腫、

婦人科のがん／腫瘍／癌腫：例えば、卵巣、卵管、腹膜、子宮頸部、外陰部、膣、子宮体部（子宮内膜、子宮底を含む）の腫瘍／癌腫／がん；

乳房のがん／腫瘍／癌腫：例えば、乳癌（浸潤性乳管、膠様、浸潤性小葉、管状腺、腺様嚢胞、乳頭、髄様、粘液性）、ホルモン受容体陽性乳がん（エストロゲン受容体陽性乳がん、プロゲステロン受容体陽性乳がん）、Her2陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳房パジェット病；

10

内分泌系のがん／腫瘍／癌腫：例えば、内分泌腺、甲状腺（甲状腺癌／腫瘍；乳頭、濾胞性、未分化、髄様）、副甲状腺（副甲状腺癌／腫瘍）、副腎皮質（副腎皮質癌／腫瘍）、下垂体（プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む）、胸腺、副腎、松果腺、頸動脈小体、島細胞腫瘍、傍神経節、膵内分泌腫瘍（PET；非機能性PET、PPoma、ガストリノーマ、インスリノーマ、VIPoma、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、GRFoma、ACTHoma）、カルチノイド腫瘍の腫瘍／癌腫／がん；

軟部組織の肉腫：例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カポジ肉腫、グロムス腫瘍、血管外皮腫、滑膜肉腫、腱鞘巨細胞腫、胸膜および腹膜の単発性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、顆粒細胞腫、明細胞肉腫、メラノサイト系シュワン細胞腫（melanocytic schwannoma）、胃腸自律神経腫瘍（plexosarcoma）、神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経上皮腫、骨外性ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、間葉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、腎外性ラブドイド腫瘍、線維形成性小細胞腫瘍；

20

【0348】

骨の肉腫：例えば、骨髓腫、細網肉腫、軟骨肉腫（骨内、末梢性、明細胞、間葉性軟骨肉腫を含む）、骨肉腫（傍骨性、骨膜性、高悪性度表在性、小細胞、放射線誘発骨肉腫、パジェット肉腫を含む）、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫、アダマンチノーマ、（線維性）組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管外皮腫、骨軟骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽細胞腫；

30

中皮腫：例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫；

皮膚のがん：例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、メルケル細胞癌、黒色腫（皮膚、表在性拡大型、悪性黒子型、末端黒子型、結節型、眼球内黒色腫を含む）、光線性角化症、眼瞼がん；

中枢神経系および脳の新生物：例えば、星細胞腫（大脳、小脳、びまん性、線維性、未分化、毛様細胞性、原形質性、大円形細胞性（gemistocytary））、神経膠芽腫、神経膠腫、乏突起膠腫、乏突起星細胞腫、脳室上衣腫、上衣芽細胞腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、シュワン細胞腫、血管芽細胞腫、血管腫、血管外皮腫、神経腫、神経節腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経鞘腫（例えば、聴神経鞘腫）、脊髄軸腫瘍（spinal axis tumors）；

40

【0349】

リンパ腫および白血病：例えば、B細胞性非ホジキンリンパ腫（NHL）（小リンパ球性リンパ腫（SLL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型細胞リンパ腫（DLCL）、バーキットリンパ腫（BL）を含む）、T細胞性非ホジキンリンパ腫（未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）、末梢T細胞リンパ腫（PTCL）を含む）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）、成人T細胞リンパ腫、B細胞性リンパ芽球性リンパ腫（B-LBL）、免疫細

50

胞腫、B細胞慢性リンパ球性白血病（B-CLL）、T細胞慢性リンパ球性白血病（T-CLL）、B細胞性小リンパ球性リンパ腫（B-SLL）、皮膚T細胞リンパ腫（CTLC）、原発性中枢神経系リンパ腫（PCNSL）、免疫芽細胞腫（immunoblastoma）、ホジキン病（HD）（結節性リンパ球優位型HD（NLPHD）、結節硬化型HD（NSHD）、混合細胞型HD（MCHD）、リンパ球豊富型古典的HD、リンパ球減少型HD（LDHD）を含む）、大型顆粒リンパ球白血病（LGL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性/骨髄球性白血病（AML）、急性リンパ性/リンパ芽球性白血病（ALL）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性/リンパ性白血病（CLL）、前リンパ球性白血病（PLL）、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性/骨髄球性白血病（CML）、骨髄腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫（MM）、形質細胞腫、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）；

10

【0350】

原発部位不明のがん（CUP）；

体内のそれらの特定の部位/起源により特徴づけられる前述のすべてのがん/腫瘍/癌腫は、原発性腫瘍およびそれらに由来する転移性腫瘍の両方を含むことを意図する。

前述のすべてのがん/腫瘍/癌腫は、それらの病理組織学的分類により以下の通りさらに区別することができる。

【0351】

上皮がん、例えば、扁平上皮癌（SCC）（上皮内癌、表在性浸潤性、疣状癌、偽肉腫、未分化、移行細胞、リンパ上皮）、腺癌（AC）（高分化型、粘液性、乳頭状、多形性巨細胞型、管、小細胞、印環細胞、紡錘細胞、明細胞、燕麦細胞、膠様、腺扁平上皮、粘膜表皮、腺様嚢胞）、粘液性嚢胞腺癌、腺房細胞癌、大細胞癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍（小細胞癌、傍神経節腫、カルチノイド）；膨大細胞癌；

20

非上皮がん、例えば、肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、黒色腫、胚細胞腫瘍、血液腫瘍、混合癌および未分化癌；

本発明の化合物は、一次治療、二次治療または任意のさらなる治療の文脈における治療計画において使用することができる。

本発明の化合物は、前述の疾患の予防、短期治療または長期治療のために使用することができ、放射線治療および/または外科手術と組み合わせて使用されてもよい。

30

【0352】

もちろん、上述には、治療上有効な用量をそれを必要とする患者に投与することにより上述の疾患を治療する様々な方法における本発明の化合物の使用、ならびにそのような疾患の治療のための医薬品の製造のためのこれらの化合物の使用、ならびに本発明のそのような化合物を含む医薬組成物、ならびに本発明のそのような化合物を含む医薬品の調製および/または製造なども含まれる。

他の活性物質との組合せ

本発明の化合物は、単独で、または最先端の化合物もしくは標準治療の化合物など、例えば、細胞増殖阻害剤、抗血管新生物質、ステロイドもしくは免疫調節剤/チェックポイント阻害剤など、1つもしくはいくつかの他の薬理学的活性物質と組み合わせて使用することができる。

40

【0353】

本発明による化合物と組み合わせて投与されてもよい薬理活性物質には、それらに限定されないが、ホルモン剤、ホルモン類似体ならびに抗ホルモン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、メゲストロールアセテート、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、アミノグルテチミド、シプロテロンアセテート、フィナステリド、ブセレリンアセテート、フルドロコルチゾン、フルオキシムエステロン、メドロキシプロゲステロン、オクトレオチド）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロアゾール、リアロゾール、ボロゾール、エキセメスタン、アタメスタン）、LHRHアゴニストならびにアンタゴニスト（例えばゴセレリンアセテート、ロイプロ

50

リド)、成長因子の阻害剤ならびに/またはそれらの対応する受容体(例えば血小板由来成長因子(P D G F)、線維芽細胞成長因子(F G F)、血管内皮成長因子(V E G F)、上皮細胞成長因子(E G F)、インスリン様成長因子(I G F)、ヒト上皮細胞成長因子(H E R、例えばH E R 2、H E R 3、H E R 4)および肝実質細胞成長因子(H G F)などの成長因子、ならびに/またはそれらの対応する受容体)、阻害剤は、例えば(抗)成長因子抗体、(抗)成長因子受容体抗体、およびチロシンキナーゼ阻害剤であり、例えばセツキシマブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ニンテダニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ボスチニブ、ベバシズマブ、およびトラスツズマブ);代謝拮抗剤(例えばメトトレキセート、ラルチトレキセドなどの葉酸代謝拮抗剤、5 - フルオロウラシル(5 - F U)などのピリミジン類似体、リボヌクレオシドおよびデオキシリボヌクレオシド類似体、カペシタビンおよびゲムシタビン、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン、ならびにペントスタチンなどのプリンならびにアデノシン類似体、シタラビン(a r a C)、フルダラビン);抗腫瘍抗生物質(例えばドキソルピシンなどのアントラサイクリン、ドキシル(ペグ化リボソーマルドキソルピシン塩酸塩)、マイオセツ(my o c e t)(非ペグ化リボソーマルドキソルピシン)、ダウノルピシン、エピルピシンおよびイダルピシン、マイトマイシン - C、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカマイシン、ストレプトゾシン);白金誘導体(例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン);アルキル化剤(例えばエストラムスチン、メクロレタミン、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、ダカルバジン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミド、例えばカルボプラチンおよびロムスチンなどのニトロソウレア、チオテパ);抗有糸分裂剤(例えばビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビンおよびピンクリスチンなどのピンカアルカロイド;ならびに、パクリタキセル、ドセタキセルなどのタキサン);血管新生阻害剤(例えばタスキニモド)、チューブリン阻害剤;DNA合成阻害剤、P A R P阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤(例えばエトポシドおよびエトポフォスなどのエピポドフィロトキシン、テニポシド、アムサクリン(a m s a c r i n)、トポテカン、イリノテカン、ミトキサントロン)、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤(例えばP D K 1阻害剤、R a f阻害剤、A - R a f阻害剤、B - R a f阻害剤、C - R a f阻害剤、m T O R阻害剤、m T O R C 1 / 2阻害剤、P I 3 K阻害剤、P I 3 K阻害剤、デュアルm T O R / P I 3 K阻害剤、S T K 3 3阻害剤、A K T阻害剤、P L K 1阻害剤、C D Kの阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤)、チロシンキナーゼ阻害剤(例えばP T K 2 / F A K阻害剤)、タンパク質 - タンパク質相互作用阻害剤(例えばI A P活性剤、M c 1 - 1、M D M 2 / M D M X)、M E K阻害剤、E R K阻害剤、F L T 3阻害剤、B R D 4阻害剤、I G F - 1 R阻害剤、T R A I L R 2アゴニスト、B c 1 - x L阻害剤、B c 1 - 2阻害剤、B c 1 - 2 / B c 1 - x L阻害剤、E r b B受容体阻害剤、B C R - A B L阻害剤、A B L阻害剤、S r c阻害剤、ラパマイシン類似体(例えばエベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス、シロリムス)、アンドロゲン合成阻害剤、アンドロゲン受容体阻害剤、D N M T阻害剤、H D A C阻害剤、A N G 1 / 2阻害剤、C Y P 1 7阻害剤、放射性薬剤、プロテアソーム阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤(例えばイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブなどの、例えばC T L A 4、P D 1、P D - L 1、P D - L 2、L A G 3、およびT I M 3結合分子/免疫グロブリン)などの免疫療法剤、A D C C(抗体依存性細胞媒介性細胞傷害)エンハンサー(例えば抗C D 3 3抗体、抗C D 3 7抗体、抗C D 2 0抗体)、T細胞誘導抗体(例えばC D 3 x B C M A、C D 3 x C D 3 3、C D 3 x C D 1 9などの例えば二重特性T細胞誘導抗体(B i T E(登録商標))、P S M A x C D 3)、アミフォスチン(a m i f o s t i n)、アナグレリド(a n a g r e l l i d)、クロドロネート(c l o d r o n a t)、フィルグラスチム(f i l g r a s t i n)、インターフェロン、インターフェロン、ロイコボリン、プロカルバジン、レバミゾール、メスナ、ミトタン、パミドロネートおよびボルフィマーなどの腫瘍ワクチンならびに様々な化学療法剤が含まれる。

【0354】

2つ以上の物質または方針が併用治療計画の一部として使用されるとき、それらは、同

10

20

30

40

50

じ投与経路または異なる投与経路で、実質的に同じ時間に（すなわち、同時に、並行して）または異なる時間に（例えば、順次、逐次、交互に、連続して、またはその他の任意の種類の交互の方式に従って）投与することができる。

【0355】

物質または素が同じ投与経路で同時に投与されるとき、それらは、異なる医薬配合物もしくは組成物として、または併用医薬配合物もしくは組成物の一部として投与されてもよい。また、2つ以上の活性物質または活性素が併用治療計画の一部として使用されるとき、化合物または素が単独で使用されるときに使用される同じ量で同じ治療計画に従って物質または素のそれぞれが投与されてもよく、そのような併用が相乗効果をもたらしても、もたらさなくてもよい。しかし、2つ以上の活性物質または活性素の併用が相乗効果をもたらすとき、依然として所望の治療作用を実現しながら、投与される物質もしくは素のうちの1つ、複数またはすべての量を減らすことができる可能性もある。これは、例えば、物質または素がそれらの通常用量で使用されるとき、依然として所望の薬理学的効果または治療効果を得ながら、物質または素のうちの1つまたは複数の使用に関連する何らかの望ましくない副作用を回避、制限または軽減するのに有用であり得る。

10

もちろん、上述には、調製物、および上述の組合せパートナーとの併用のための本発明の化合物を調製する方法が含まれる。さらに含まれるのは、調製物、および本発明の化合物との併用のための前述の組合せパートナーを調製する方法である。

さらに、本発明は、本発明の少なくとも1つの化合物と、上述の疾患および障害の治療に使用される他の薬物からなる群から選択される1つまたは複数の他の成分、ならびに以下で説明するデバイスを含むキットも包含する。

20

【0356】

配合物

本発明の化合物の投与に適した調製物は当業者には明らかになるであろうが、それらには、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、溶液 - 特に、注射用溶液（s . c . , i . v . , i . m . ）および注入用溶液（注射剤） - エリキシル剤、シロップ剤、サシェ剤、乳剤、吸入剤または分散性散剤が含まれる。医薬的に活性化化合物の含有量は、組成物全体の0 . 1 ~ 90質量%、好ましくは0 . 5 ~ 50質量%の範囲内であるべきであり、すなわち、以下で指定する用量範囲を実現するのに十分な量であるべきである。指定される用量が、必要に応じて、1日数回投与されてもよい。

30

適した錠剤は、例えば、本発明の活性物質を、既知の賦形剤、例えば、不活性な希釈剤、担体、崩壊剤、アジュバント、界面活性剤、結合剤および/または滑沢剤と混合することにより得ることができる。錠剤は、いくつかの層を含んでもよい。

【0357】

被覆錠剤は、それに応じて、錠剤と同様に生成されたコアを、錠剤の被覆に通常使用される物質、例えば、コリドン（collidone）またはセラック、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖類で被覆することにより調製することができる。遅延放出を実現し、または配合禁忌を防ぐために、コアがいくつかの層からなっているてもよい。同様に、錠剤の被覆は、場合によって、錠剤に関して前述した賦形剤を使用して遅延放出を実現するいくつかの層からなっているてもよい。

40

本発明による活性物質もしくはその組合せを含むシロップ剤またはエリキシル剤は、甘味料、例えば、サッカリン、シクラメート、グリセロールまたは糖類および調味料、例えば、香味料、例えば、バニリンまたはオレンジ抽出物をさらに含んでもよい。それらは、懸濁アジュバントまたは増粘剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、湿潤剤、例えば、脂肪族アルコールとエチレンオキシドとの縮合生成物など、または保存剤、例えば、p - ヒドロキシベンゾエートも含んでもよい。

【0358】

注射用および注入用の溶液は、通常の方法で、例えば、等張剤、保存剤、例えば、p - ヒドロキシベンゾエート、または安定剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩を加えて調製され、乳化剤および/または分散剤を使用して調製されてもよく、一方

50

、水が希釈剤として使用される場合、例えば、有機溶媒が溶媒和剤または溶解助剤として使用されてもよく、注射用バイアルもしくはアンプルまたは注入用ボトルに移されてもよい。

1つまたは複数の活性物質または活性物質の組合せを含むカプセル剤は、例えば、活性物質を不活性な担体、例えば、ラクトースまたはソルビトールと混合し、それらをゼラチンカプセルに充填することにより調製されてもよい。

適した坐剤は、例えば、この目的のために提供される担体、例えば、中性脂肪もしくはポリエチレングリコールまたはそれらの誘導体を混合することにより調製することができる。

【0359】

使用することができる賦形剤には、例えば、水、医薬的に許容される有機溶媒、例えば、パラフィン（例えば、石油留分）、植物油（例えば、落花生油またはゴマ油）、単官能性または多官能性アルコール（例えば、エタノールまたはグリセロール）、担体、例えば、天然鉱物粉末（例えば、カオリン、粘土、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば、高分散性ケイ酸およびケイ酸塩）など、糖類（例えば、甘蔗糖、ラクトースおよびグルコース）、乳化剤（例えば、リグニン、使用済みの亜硫酸液、メチルセルロース、デンプンおよびポリビニルピロリドン）および滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸およびラウリル硫酸ナトリウム）が含まれる。

【0360】

調製物は、通常の方法により、好ましくは経口経路または経皮経路により、最も好ましくは経口経路により投与される。経口投与の場合、錠剤はもちろん、前述の担体とは別に、添加剤、例えば、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよび二リン酸カルシウムを、様々な添加剤、例えば、デンプン、好ましくはジャガイモデンプン、ゼラチンなどと共に含んでもよい。さらに、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクが打錠プロセスのために同時に使用されてもよい。水性懸濁液の場合、活性物質を、前述の賦形剤に加えて様々な調味料または着色剤と組み合わせてもよい。

非経口使用の場合、活性物質と適した液体担体との溶液が使用されてもよい。

【0361】

1日あたり適用できる式（I）の化合物の投与量の範囲は、通常、1 mg ~ 2000 mg、好ましくは500 ~ 1500 mgである。

静脈内使用の投与量は、異なる注入速度で1 mg ~ 1000 mg、好ましくは異なる注入速度で5 mg ~ 500 mgの間である。

しかし、場合によって、体重、年齢、投与経路、疾患の重症度、薬物に対する個々の応答、その配合物の性質および薬物が投与される時間または間隔に応じて、指定の量から逸脱することが必要になる場合がある（1日あたり1回または複数回の投与を伴う継続的または断続的な治療）。したがって、場合によっては、上述の最小投与量未満の使用が十分であることもある一方、他の場合においては、上限を超えなければならないこともある。大量に投与するときは、それを1日数回の少量投与に分けるとよいこともある。

【0362】

続く製剤の例は、その範囲を限定することなく、本発明を説明する。

医薬製剤の例

A) 錠剤 錠剤あたり

式（I）による活性物質	100 mg
ラクトース	140 mg
コーンスターチ	240 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
	500 mg

微粉碎活性物質、ラクトースおよび一部のコーンスターチを混ぜ合わせる。混合物をふるいにかけて、次いで、水中のポリビニルピロリドンの溶液で湿らせ、混練し、湿式造粒し

10

20

30

40

50

、乾燥させる。この顆粒、残りのコーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムをふるいにかけて、混ぜ合わせる。混合物を圧縮し、適した形状およびサイズの錠剤を生成する。

B) 錠剤	錠剤あたり
式 (I) による活性物質	80 mg
ラクトース	55 mg
コーンスターチ	190 mg
微結晶セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン	15 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	23 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	400 mg

10

【0363】

微粉碎活性物質、一部のコーンスターチ、ラクトース、微結晶セルロースおよびポリビニルピロリドンを混ぜ合わせ、混合物をふるいにかけて、残りのコーンスターチおよび水で処理して顆粒を生成し、これを乾燥し、ふるいにかける。カルボキシメチルスターチナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを加え、混合し、混合物を圧縮し、適したサイズの錠剤を生成する。

C) 錠剤	錠剤あたり
式 (I) による活性物質	25 mg
ラクトース	50 mg
微結晶セルロース	24 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
	100 mg

20

【0364】

活性物質、ラクトースおよびセルロースを混ぜ合わせる。混合物をふるいにかけて、次いで、水で湿らせ、混練し、湿式造粒し、乾燥させ、または乾式造粒し、またはステアリン酸マグネシウムと直接最終ブレンドし、適した形状およびサイズの錠剤に圧縮する。湿式造粒するとき、別のラクトースまたはセルロースおよびステアリン酸マグネシウムを加え、混合物を圧縮し、適した形状およびサイズの錠剤を生成する。

D) アンプル溶液	
式 (I) による活性物質	50 mg
塩化ナトリウム	50 mg
注射用水	5 mL

30

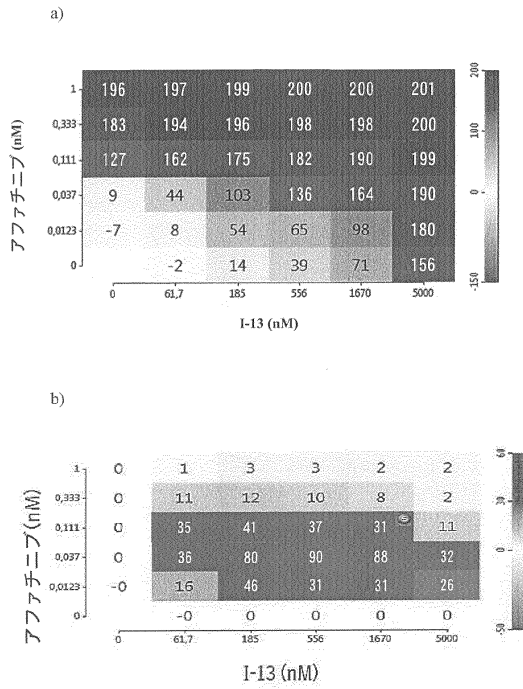
それ自体の pH または pH 5.5 ~ 6.5 でもよい水に活性物質を溶解させ、塩化ナトリウムを加えて等張にする。得られた溶液を濾過してピロジェンフリーにし、濾液を無菌条件下でアンプルに移し、次いで、これを滅菌し、溶融密封する。アンプルには、5 mg、25 mg および 50 mg の活性物質が入っている。

40

【図面】

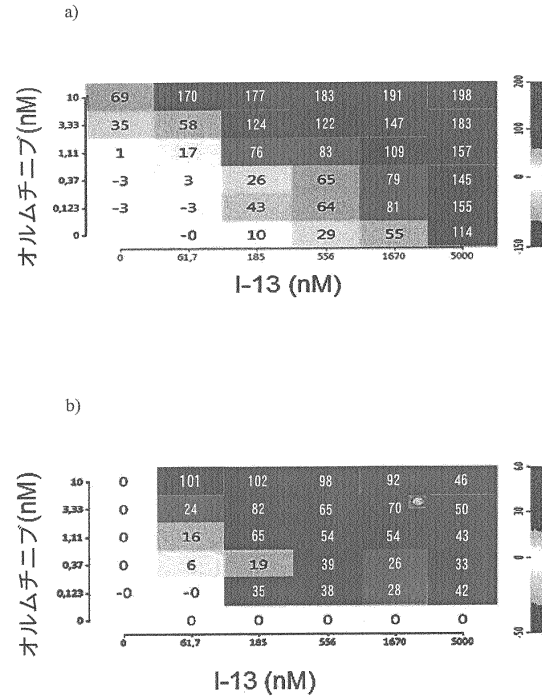
【図 1】

Fig. 1



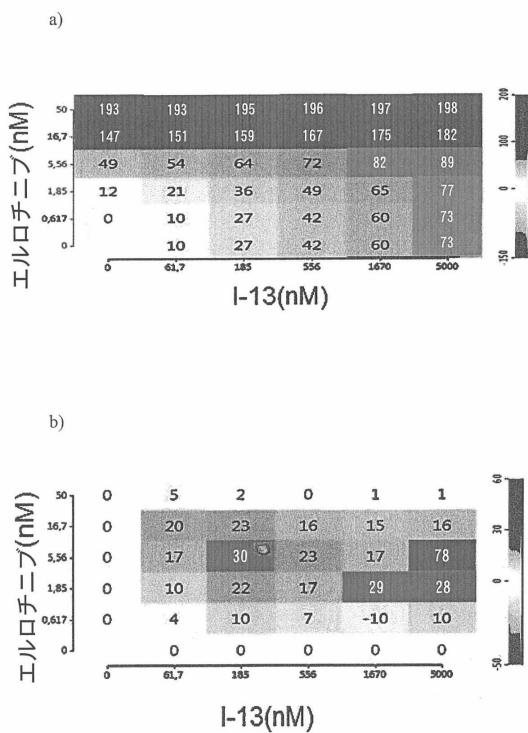
【図 2】

Fig. 2



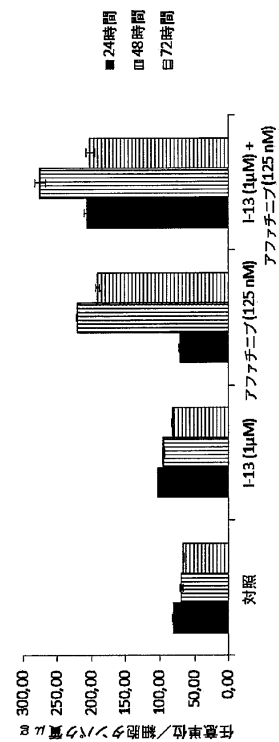
【図 3】

Fig. 3



【図 4】

Fig. 4



10

20

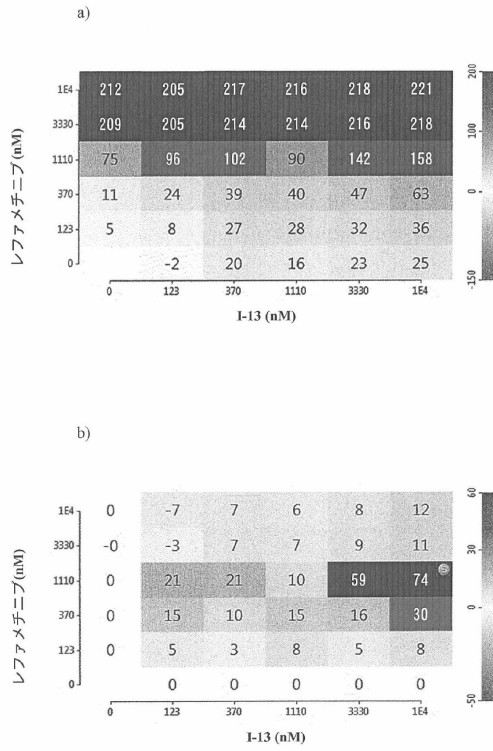
30

40

50

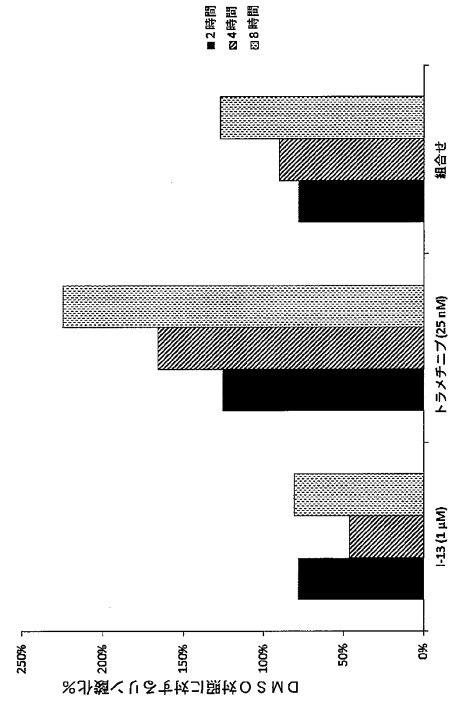
【図 5】

Fig. 5



【図 6】

Fig. 6



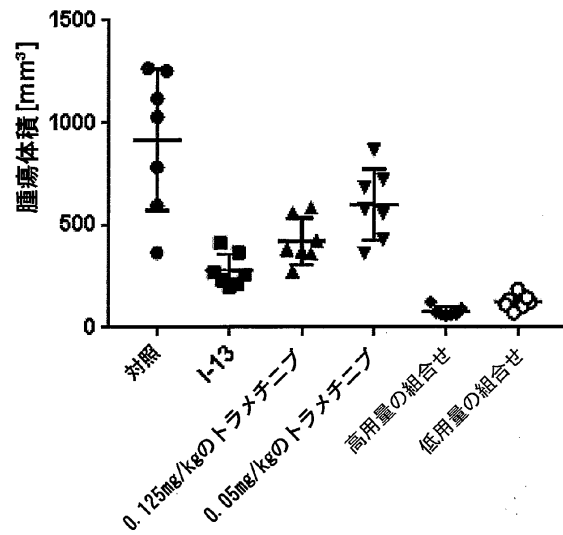
【図 7】

Fig. 7



【図 8】

Fig. 8



10

20

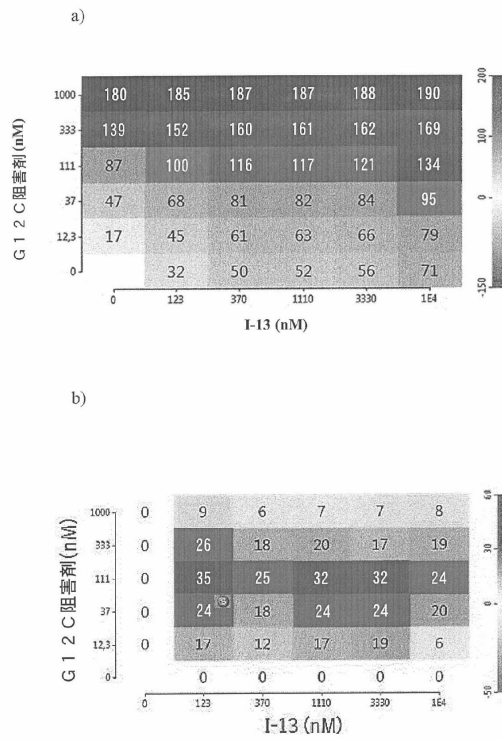
30

40

50

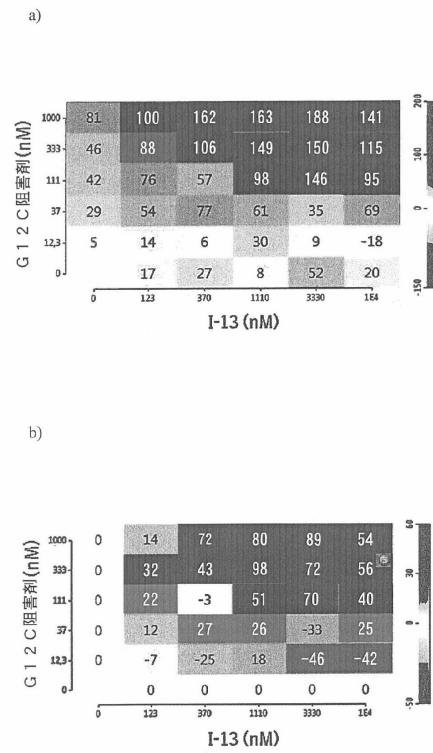
【図 9】

Fig. 9



【図 10】

Fig. 10

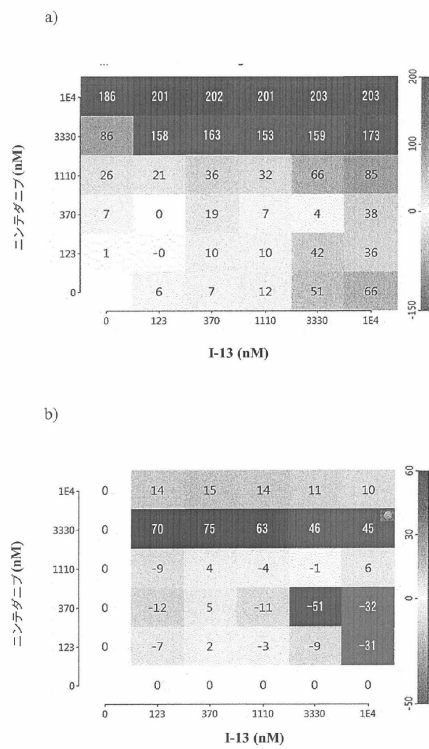


10

20

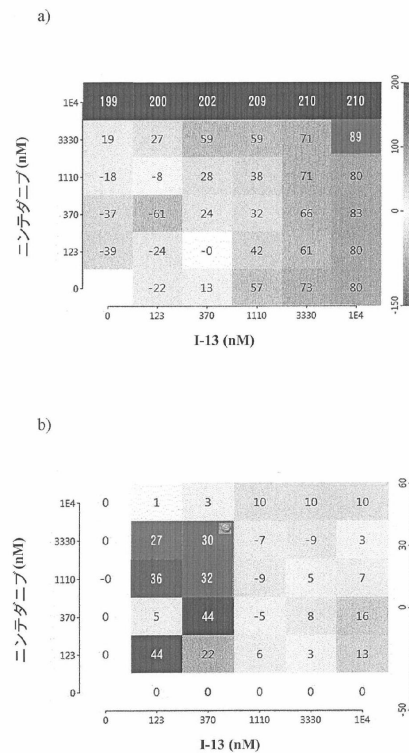
【図 11】

Fig. 11



【図 12】

Fig. 12



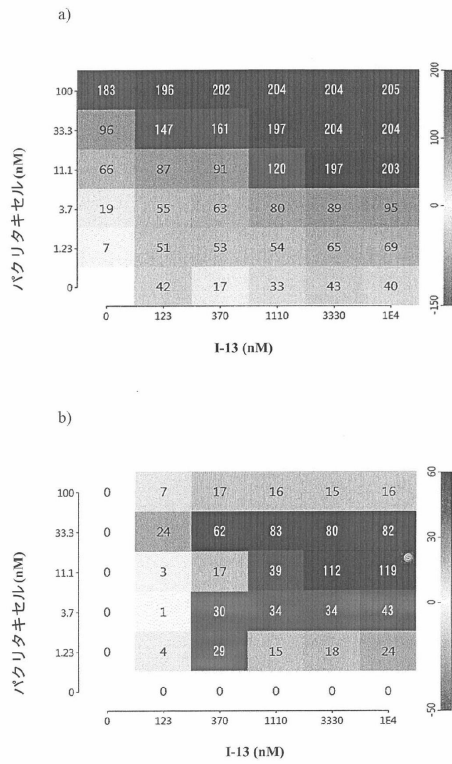
30

40

50

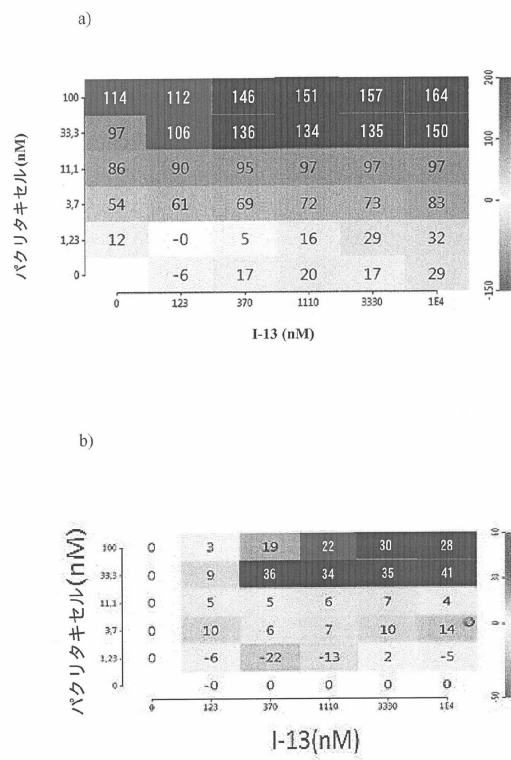
【図 1 3】

Fig. 13



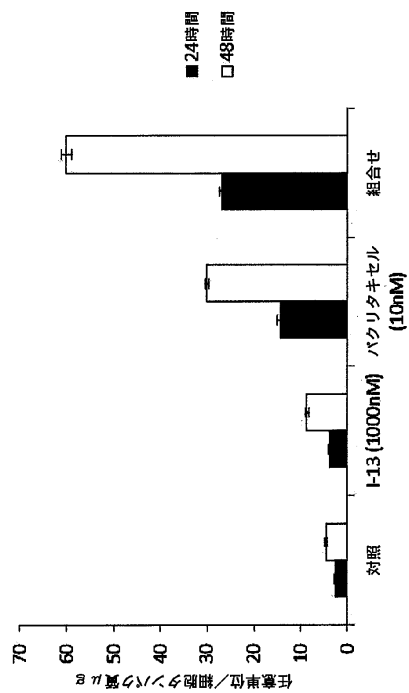
【図 1 4】

Fig. 14



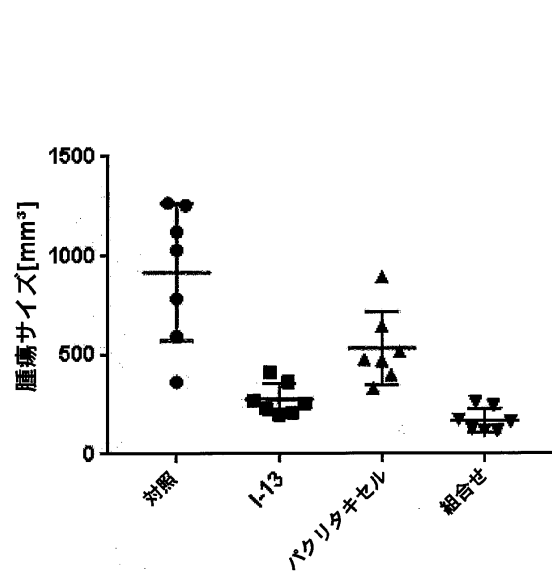
【図 1 5】

Fig. 15



【図 1 6】

Fig. 16



10

20

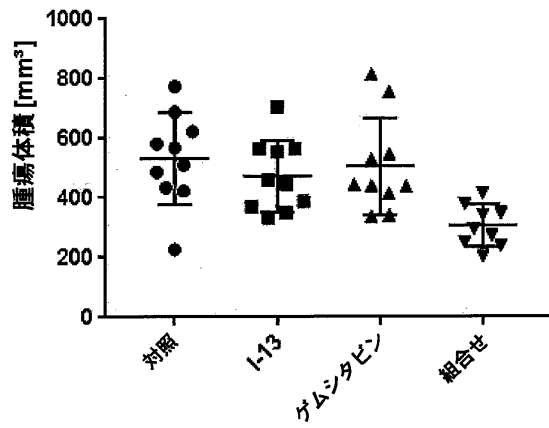
30

40

50

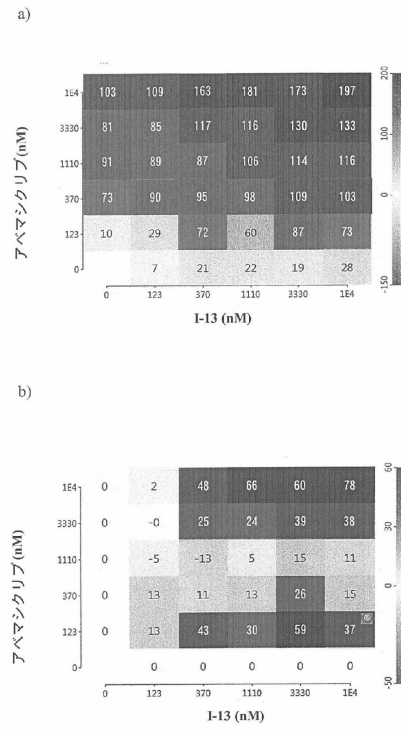
【図 17】

Fig. 17



【図 18】

Fig. 18



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	403/04 (2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D	409/04	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 1
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12	C S P
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 グマッシュ ミヒヤエル

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

(72)発明者 サンダーソン ミヒヤエル

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

(72)発明者 ケスラー ディルク

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

(72)発明者 コフィンク クリスティアーネ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

(72)発明者 ネザートン マシュー ラッセル

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ユーエスエイ コーポレイション
ヴィピー アイピー リーガル内

(72)発明者 ラムハーター ユルゲン

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

(72)発明者 ヴンベルク トビアス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
パテンツ内

-
- (72)発明者 ホフマン マルコ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテンツ内
- (72)発明者 サバリース ファビオ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテンツ内
- (72)発明者 バウム アンケ
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテンツ内
- (72)発明者 ルドルフ ドロテーア
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレート
 パテンツ内
- 審査官 松澤 優子
- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 9 1 1 5 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 6 / 0 7 7 7 9 3 (W O , A 1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 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)