



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116867788 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 10

(21) 申请号 202280014859.0

滨口寿雄 石冈裕贵 福留裕树

(22) 申请日 2022.02.14

栗胁生实 长岛建之

(30) 优先权数据

2021-021684 2021.02.15 JP

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

专利代理师 鲁雯雯 金龙河

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.14

(51) Int.Cl.

C07D 487/08 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/005583 2022.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/173033 JA 2022.08.18

(71) 申请人 安斯泰来制药株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 川口贤一 仓本和幸 今泉智禎

森川贵裕 奥村光晶 今田直

河南英次 佐藤亮 关阳平

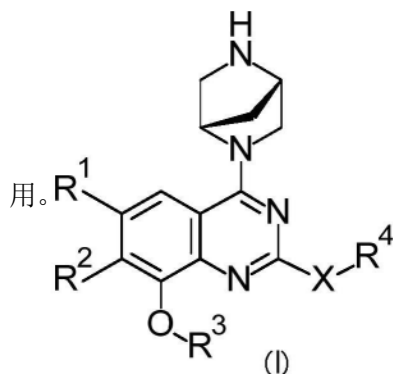
权利要求书5页 说明书79页

(54) 发明名称

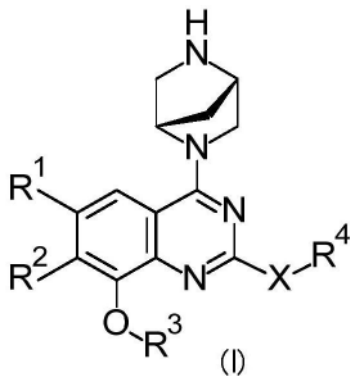
4-氨基喹唑啉化合物

(57) 摘要

本发明提供作为胰腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的化合物。本发明人对于作为胰腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的化合物进行了研究,发现4-氨基喹唑啉化合物具有优良的G12D突变KRAS抑制活性,可作为胰腺癌的治疗剂使用,从而完成了本发明。本发明的4-氨基喹唑啉化合物或其盐可作为胰腺癌的治疗剂使

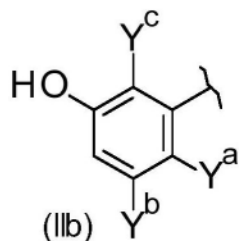
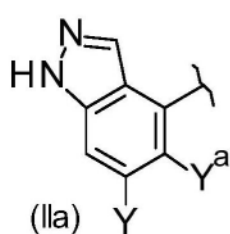


1. 式(I)的化合物或其盐,

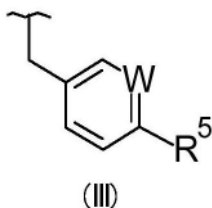


式(I)中,

R^1 为可被选自由F和 OCH_3 组成的组中的基团取代的 C_{1-3} 烷基、卤素、环丙基或 C_{2-3} 烯基,
 R^2 为可被OH取代的萘基或选自由下述式(IIa)和式(IIb)组成的组中的基团,

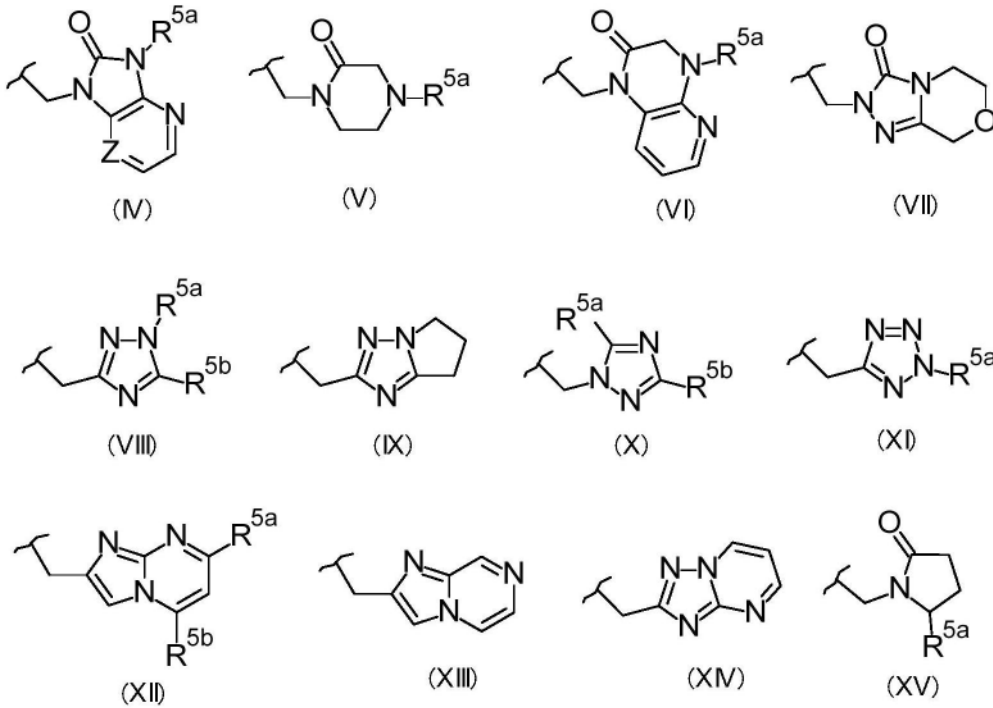


R^3 为下述式(III),



R^4 为可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-6} 环烷基、可被取代的4元~7元饱和杂环基、可被取代的6元杂芳基或四氢异喹啉基,

R^5 为H、 $CONR^6R^7$ 或选自由下述式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XV)组成的组中的基团,



R^{5a} 、 R^{5b} 彼此相同或不同,为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、可被取代的咪唑基、噁唑基或吡嗪基,

R^6 、 R^7 彼此相同或不同,为H或可被取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R^6 、 R^7 与它们所键合的氮成为一体而形成4元~7元饱和杂环,该4元~7元饱和杂环可被可被取代的 C_{1-6} 烷基取代,

W为CH或N,

X为O或 NR^x ,

R^x 为H或 C_{1-3} 烷基,

或者, $X-R^4$ 为4元~7元饱和杂环基或咪唑基,

Y 、 Y^b 为H、F或Cl,

Y^a 为可被F取代的 C_{1-3} 烷基、氰基或环丙基,

或者, Y^a 、 Y^b 与它们所键合的碳成为一体而形成环戊烯基,

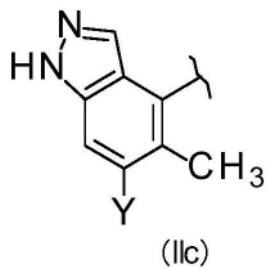
Y^c 为H、F或甲基,

Z为N或CH。

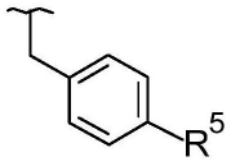
2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,

R^1 为环丙基,

R^2 为下述式 (IIc),



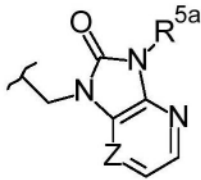
R^3 为下述式 (IIIa),



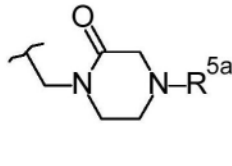
(IIIa)

R^4 为四氢吡喃基、可被取代的吡啶基甲基或四氢异喹啉基，

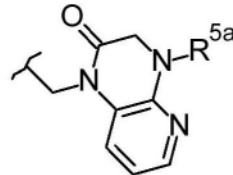
R^5 为选自由下述式 (IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII) 和 (XIV) 组成的组中的基团，



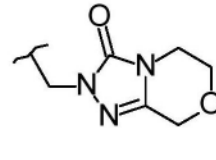
(IV)



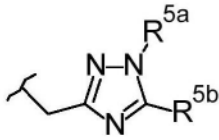
(V)



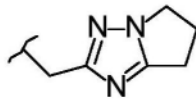
(VI)



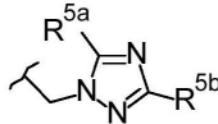
(VII)



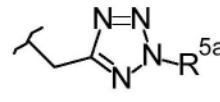
(VIII)



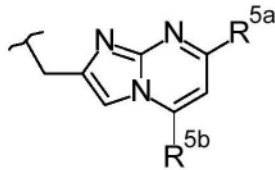
(IX)



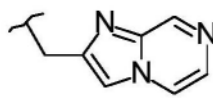
(X)



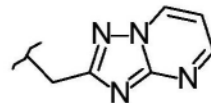
(XI)



(XII)



(XIII)



(XIV)

R^{5a} 、 R^{5b} 彼此相同或不同，为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、噻唑基或吡嗪基，

X为O，

Y为F，

Z为N或CH。

3. 根据权利要求2所述的化合物或其盐，其中，式(I)的化合物选自由下述化合物组成的组：

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮、

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-[(4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]

甲基}苯基)甲氧基]喹啉、

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-4-乙基哌嗪-2-酮、

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-4-(噁烷-4-基)哌嗪-2-酮、

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-4-(丙烷-2-基)哌嗪-2-酮、

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-4-(环丙基甲基)哌嗪-2-酮、

1-[(4-{[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(5R)-5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基]氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-({4-[(5,7-二甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基]苯基}甲氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

1-[(4-{[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[[2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]甲氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-[(4-{[5-甲基-3-(吡嗪-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

2-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基}甲基)-2,5,6,8-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-酮、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-({4-[(1,2,4)三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基}苯基}甲氧基)喹啉、

6-环丙基-8-({4-[(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基}苯基}甲氧基)-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-({4-[(5-乙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基}苯基}甲氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡

唑-4-基)-8-({4-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-[(4-{[5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-({4-[(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲基]苯基}甲氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-[(4-{[1-(噁烷-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]喹唑啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-({4-[(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-[(4-{[1-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

6-环丙基-8-({4-[(5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯基}甲氧基)-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、以及

1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮。

4. 一种药物组合物,其含有权利要求1所述的化合物或其盐以及制药学上可接受的赋形剂。

5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其为胰腺癌治疗用药物组合物。

6. 权利要求1所述的化合物或其盐在制造胰腺癌治疗用药物组合物中的应用。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其用于治疗胰腺癌。

8. 权利要求1所述的化合物或其盐在治疗胰腺癌中的应用。

9. 一种胰腺癌治疗方法,其包括向对象给药有效量的权利要求1所述的化合物或其盐的步骤。

4-氨基喹唑啉化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可期待作为药物组合物、G12D突变KRAS抑制剂有用、例如作为胰腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的4-氨基喹唑啉化合物。

背景技术

[0002] 以胰腺导管腺癌为主的胰腺癌是5年生存率为10%以下(CA Cancer J.Clin., 2016, 66, p. 7-30)的、预后非常差的癌症,全世界每年报告约46万新病例(CA Cancer J.Clin., 2018, 68, p. 394-424)。胰腺癌的治疗中最有效的疗法是外科手术,但是由于难以早期发现,多数已经发生转移,大多不能期待基于外科手术的治疗效果。不进行手术治疗时则采用化学疗法、放射线疗法,但是生存率不乐观。目前, FOLFRINOX疗法(在5-FU、伊立替康和奥沙利铂这三种化学疗法剂的基础上增加左亚叶酸盐的多剂联合使用治疗)已作为胰腺癌的标准疗法使用,但是,由于毒性强,接受该处置的患者仅限于ECOG Performance Status为1以下等,患者的选择需要慎重进行(J.Clin.Oncol., 2018, 36, p. 2545-2556)。作为分子靶向治疗药,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂的厄洛替尼在与吉西他滨的联合使用疗法中已获得批准,但是总生存期延长与吉西他滨单独时相比为2周左右,未得到满意的治疗效果,依然需要有效性高的治疗药(J.Clin.Oncol., 2007, 25, p. 1960-1966)。

[0003] RAS蛋白是由188-189个氨基酸构成的约21kDa的低分子鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白,存在由KRAS基因、NRAS基因、HRAS基因这三种基因产生的4种主要蛋白(KRAS (KRAS4A和KRAS4B)、NRAS、HRAS)。RAS蛋白存在作为活性型的GTP结合型和作为非活性型的GDP结合型。RAS蛋白通过利用配体对EGFR等细胞膜受体的刺激等而与鸟苷二磷酸(GDP)进行GTP交换,由此活化。活性型RAS与RAF、PI3K、RALGDS等多达20种效应蛋白结合,并活化下游的信号级联。另一方面,活性型RAS通过内源性GTP水解(GTPase)活性将GTP转变为GDP,由此成为非活性型。该GTPase活性被GTPase活化蛋白(GAP)增强。由此可知,RAS承担着EGFR等细胞内信号传递途径中的重要“分子开关”的功能,在细胞的生长、增殖、血管生成等过程中发挥着重要作用(Nature rev.cancer, 2011, 11, p. 761-774、Nature rev.drug discov., 2014, 13, p. 828-851、Nature rev.drug discov., 2016, 15, p. 771-785)。

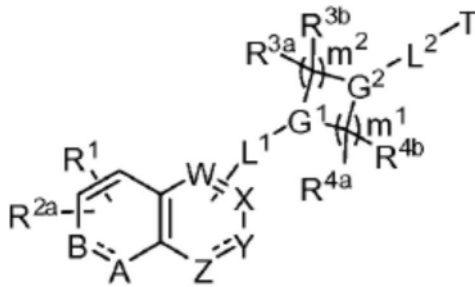
[0004] 当由于RAS基因的突变而发生氨基酸置换时,由于RAS的作为GTPase的功能下降、对GAP的反应下降而成为恒定的活化状态,持续向下游输送信号。该过量的信号会导致癌变、癌的增殖亢进。一般认为胰腺导管腺癌是在胰腺上皮内瘤变/pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)中从弱异形阶段经过强异形阶段而发生的,在初期阶段的PanIN中确认到了KRAS基因突变。之后发生抑癌基因INK4A、p53、SMAD4的异常,发生恶化(Nature Rev.Cancer, 2010, 10, p. 683-695)。进而,90%以上的胰腺导管腺癌中可观察到KRAS基因的突变,其中位于KRAS外显子2的密码子12的点突变为大多数(Cancer Cell 2017, 32, p. 185-203)。由此可见,KRAS在胰腺癌的癌变、进展过程中发挥着重要作用。

[0005] 近年来,对于G12C突变KRAS,公开了在被称作开关II的区域的附近存在变构口袋

(Nature, 2013, 503, p. 548-551)。报道了多种通过与G12C突变KRAS的半胱氨酸形成共价键而不可逆地与G12C突变KRAS结合的化合物(Cancer Discov., 2016, 6, p. 316-329、Cell, 2018, 172, p. 578-589、Nature, 2019, 575, p. 217-223)。G12C突变KRAS选择性抑制剂通过与G12C突变KRAS形成共价键,抑制从非活性型向活性型的转变,切断下游信号,从而诱导癌细胞死亡。

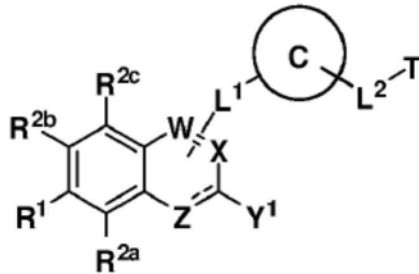
[0006] G12C突变KRAS在非小细胞肺癌中频率高,另一方面在胰腺癌中为百分之几(Cancer Cell 2014, 25, p. 272-281),期望针对其它KRAS突变的治疗药。据报道,约34%的胰腺癌中可确认到G12D突变KRAS,在KRAS突变中比例最高(Nat. Rev. Cancer, 2018, 18, p. 767-777)。

[0007] 专利文献1、2和3公开了RAS抑制剂,下述式(A)和式(B)所示的化合物分别被专利文献2和3公开。专利文献1、2和3记载了对存在KRAS的密码子12的突变的癌症有用,作为其中之一,包括G12D突变,但是未公开对KRAS G12D突变癌的作用。



(A)

[0008]



(B)

[0009] (式中的符号的含义请参照该公报)

[0010] 另外,专利文献4、5和6公开了KRAS G12D抑制剂。

[0011] 现有技术文献

[0012] 专利文献

[0013] 专利文献1:国际公开第2016/049565号

[0014] 专利文献2:国际公开第2016/049568号

[0015] 专利文献3:国际公开第2017/172979号

[0016] 专利文献4:国际公开第2021/041671号

[0017] 专利文献5:国际公开第2021/106231号

[0018] 专利文献6:国际公开第2021/107160号

发明内容

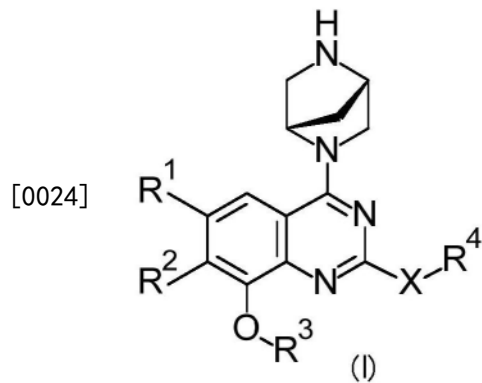
[0019] 发明所要解决的问题

[0020] 提供可期待作为药物组合物、例如G12D突变KRAS抑制剂有用、作为胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗用药物组合物的有效成分有用的化合物。

[0021] 用于解决问题的方法

[0022] 本发明人对作为胰腺癌治疗用药物组合物的有效成分有用的化合物进行了深入研究,结果发现,式(I)的4-氨基喹啉化合物具有优良的G12D突变KRAS抑制活性,从而完成了本发明。

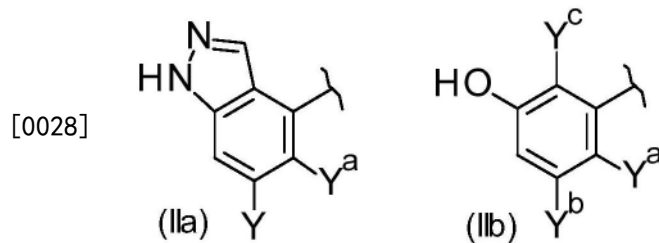
[0023] 即,本发明涉及式(I)的化合物或其盐、以及含有式(I)的化合物或其盐和赋形剂的药物组合物。



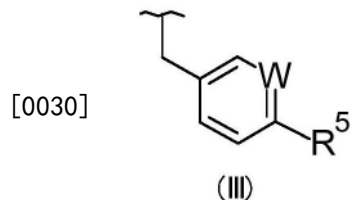
[0025] (式中,

[0026] R^1 为可被选自F和 OCH_3 组成的组中的基团取代的 C_{1-3} 烷基、卤素、环丙基或 C_{2-3} 烯基,

[0027] R^2 为可被OH取代的萘基或选自下述式(IIa)和式(IIb)组成的组中的基团,

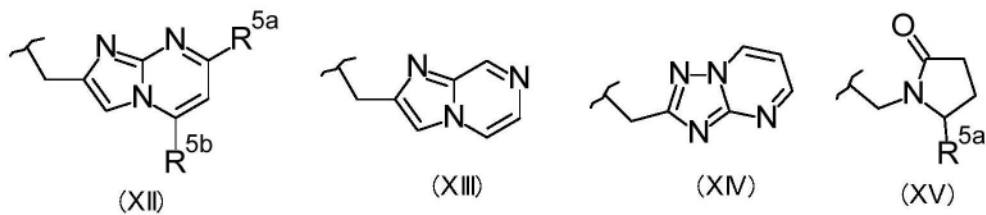
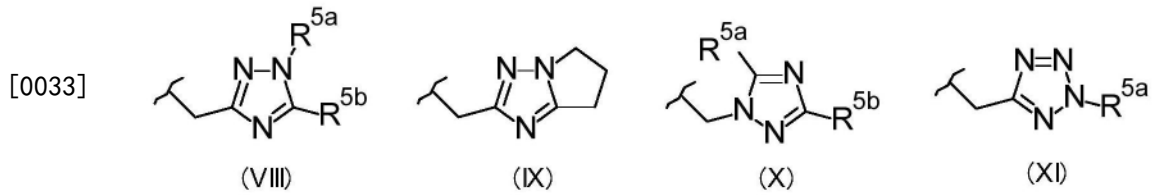
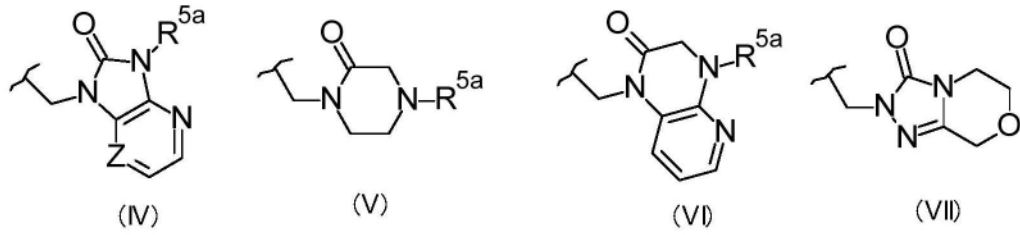


[0029] R^3 为下述式(III),



[0031] R^4 为可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-6} 环烷基、可被取代的4元~7元饱和杂环基、可被取代的6元杂芳基或四氢异喹啉基,

[0032] R^5 为H、 $CONR^6R^7$ 或选自下述式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XV)组成的组中的基团,



[0034] R^{5a} 、 R^{5b} 彼此相同或不同,为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、可被取代的咪唑基、噻唑基或吡嗪基,

[0035] R^6 、 R^7 彼此相同或不同,为H或可被取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R^6 、 R^7 与它们所键合的氮成为一体而形成4元~7元饱和杂环,该4元~7元饱和杂环可被可被取代的 C_{1-6} 烷基取代,

[0036] W为CH或N,

[0037] X为O或 NR^x ,

[0038] R^x 为H或 C_{1-3} 烷基,

[0039] 或者, $X-R^4$ 为4元~7元饱和杂环基或咪唑基,

[0040] Y 、 Y^b 为H、F或Cl,

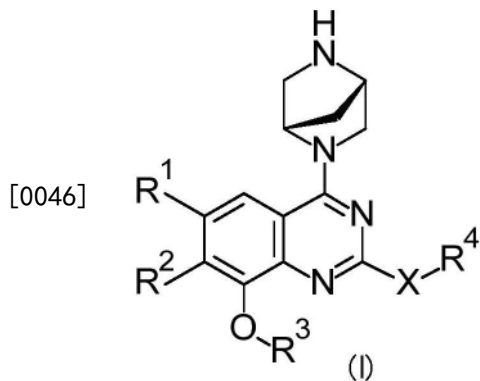
[0041] Y^a 为可被F取代的 C_{1-3} 烷基、氰基或环丙基,

[0042] 或者, Y^a 、 Y^b 与它们所键合的碳成为一体而形成环戊烯基,

[0043] Y^c 为H、F或甲基,

[0044] Z为N或CH.)

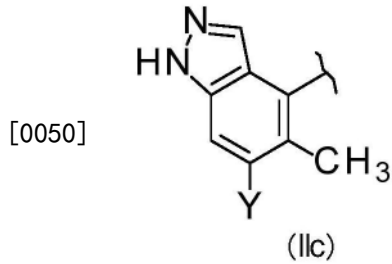
[0045] 进而,作为本发明的一个方式,涉及式(I)的化合物或其盐、以及含有式(I)的化合物或其盐和1种以上制药学上可接受的赋形剂的药物组合物。



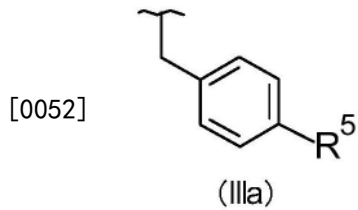
[0047] (式中,

[0048] R^1 为环丙基,

[0049] R^2 为下述式(IIc),

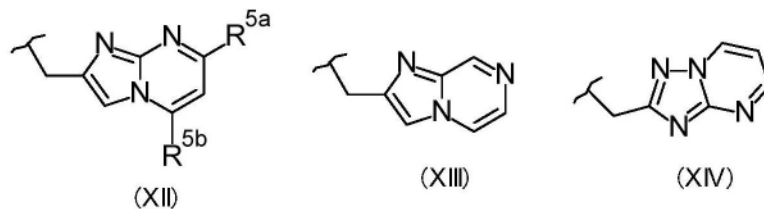
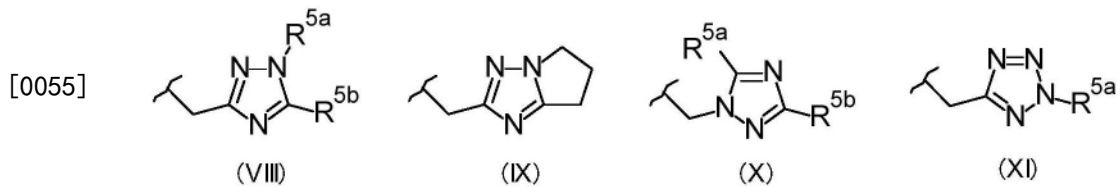
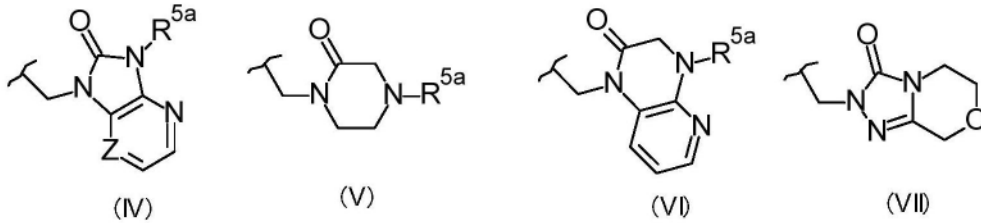


[0051] R^3 为下述式(IIIa),



[0053] R^4 为四氢吡喃基、可被取代的吡啶基甲基或四氢异喹啉基,

[0054] R^5 为选自由下述式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)和(XIV)组成的组中的基团,



[0056] R^{5a} 、 R^{5b} 彼此相同或不同,为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、噻唑基或吡嗪基,

[0057] X为O,

[0058] Y为F,

[0059] Z为N或CH.)

[0060] 需要说明的是,只要没有特别记载,本说明书中的某个化学式中的符号也被用于

其它化学式时,相同的符号表示相同的含义。

[0061] 另外,本发明涉及含有式(I)的化合物或其盐和制药学上可接受的赋形剂的药物组合物、特别是胰腺癌的治疗用药物组合物、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗用药物组合物。需要说明的是,该药物组合物包括含有式(I)的化合物或其盐的胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗剂。

[0062] 另外,本发明涉及式(I)的化合物或其盐在制造胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗用药物组合物中的应用;式(I)的化合物或其盐在治疗胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌中的应用;用于治疗胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的式(I)的化合物或其盐;以及包括向对象给药有效量的式(I)的化合物或其盐的步骤的、胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗方法。

[0063] 另外,本发明还涉及作为G12D突变KRAS抑制剂的式(I)的化合物或其盐;用于作为G12D突变KRAS抑制剂使用的式(I)的化合物或其盐;含有式(I)的化合物或其盐的G12D突变KRAS抑制剂。

[0064] 需要说明的是,“对象”是指需要该治疗的人或其它动物,作为一个方式,为需要该预防或治疗的人。

[0065] 发明效果

[0066] 式(I)的化合物或其盐具有G12D突变KRAS抑制活性,可以作为胰腺癌的治疗剂使用。

具体实施方式

[0067] 以下对本发明进行详细说明。

[0068] 本说明书中,“可被……取代”是指未取代或具有1至5个取代基。作为一个方式,是指未取代或具有1至3个取代基。需要说明的是,具有两个以上取代基时,这些取代基可以相同,也可以彼此不同。

[0069] “C₁₋₁₂烷基”是指直链或支链的碳数为1至12的烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、十二烷基等(后文关于碳数也同样进行表述)。作为一个方式,为乙基或十二烷基,作为一个方式,为C₁₋₆烷基,作为一个方式,为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基或正己基,作为一个方式,为甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基或异戊基。作为一个方式,为C₁₋₃烷基,作为一个方式,为甲基、乙基或异丙基,作为一个方式,为甲基或乙基,作为一个方式,为甲基或异丙基,作为一个方式,为乙基或异丙基,作为一个方式,为甲基,作为一个方式,为乙基,作为一个方式,为异丙基。

[0070] “C₂₋₃烯基”是指碳数为2至3的烯基,例如为乙烯基、丙烯基。作为一个方式,为乙烯基、1-丙烯基或2-丙烯基。作为一个方式,为乙烯基。

[0071] “C₃₋₆环烷基”是指碳数为3至6的环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。作为一个方式,为环丙基、环丁基或环己基,作为一个方式,为环丙基或环丁基,作为一个方式,为环丙基,作为一个方式,为环丁基。

[0072] “4元~7元饱和杂环基”是指例如含有1~2个选自由氧、硫和氮组成的组中的杂原子作为成环原子的4元~7元饱和杂环基,可具有桥,可形成螺环,另外该杂环中所含的硫原

子可被氧化。作为一个方式,为氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚基、咪唑烷基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧代硫代吗啉基、氮杂双环[2.2.1]庚基、二氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂螺[3.3]庚基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基或硫杂氮杂螺[3.3]庚基,作为一个方式,为氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧代硫代吗啉基、氮杂螺[3.3]庚基或氧杂氮杂螺[3.3]庚基,作为一个方式,为氮杂环丁基、四氢吡喃基、吗啉基或氧杂氮杂螺[3.3]庚基,作为一个方式,为氮杂环丁基或四氢吡喃基,作为一个方式,为吗啉基或氧杂氮杂螺[3.3]庚基,作为一个方式,为四氢吡喃基。

[0073] “6元杂芳基”是指例如含有1~3个氮原子作为成环原子的6元环的杂芳基。作为“6元杂芳基”的一个方式,为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基或三嗪基,作为一个方式,为吡啶基或嘧啶基,作为一个方式,为嘧啶基。

[0074] “卤素”是指F、Cl、Br和I。作为一个方式,为F、Cl或Br,作为一个方式,为F或Cl,作为一个方式,为F,作为一个方式,为Cl,作为一个方式,为Br。

[0075] 作为“可被取代的吡啶基”、“可被取代的咪唑基”和“可被取代的吡啶基甲基”中可接受的取代基的一个方式,为C₁₋₃烷基,作为一个方式,为甲基或异丙基,作为一个方式,为甲基,作为一个方式,为异丙基。

[0076] 作为“可被取代的C₁₋₆烷基”和“可被取代的C₁₋₃烷基”中可接受的取代基的一个方式,为卤素、OH、OCH₃、氰基、C₁₋₃烷基、羟基甲基、甲氧基甲基、氰基甲基、二氟乙基、可被取代的C₃₋₆环烷基、可被取代的吡啶基或可被取代的4元~7元饱和杂环基,作为一个方式,为卤素、OCH₃、氰基、可被取代的C₃₋₆环烷基、可被取代的吡啶基或可被取代的4元~7元饱和杂环基,作为一个方式,为F、OCH₃、氰基、可被取代的C₃₋₆环烷基、可被取代的吡啶基或可被取代的4元~7元饱和杂环基,作为一个方式,为F、OCH₃或氰基,作为一个方式,为卤素或OCH₃,作为一个方式,为F或OCH₃,作为一个方式,为卤素。

[0077] 作为“可被取代的C₃₋₆环烷基”中可接受的取代基的一个方式,为卤素、OCH₃或可被OCH₃取代的C₁₋₃烷基,作为一个方式,为F、OCH₃或可被OCH₃取代的C₁₋₃烷基,作为一个方式,为可被OCH₃取代的C₁₋₃烷基,作为一个方式,为F、OCH₃或甲氧基甲基。

[0078] 作为“可被取代的4元~7元饱和杂环基”中可接受的取代基的一个方式,为OH、OCH₃或可被选自自由F、OCH₃和氰基组成的组中的基团取代的C₁₋₃烷基,作为一个方式,为OH、OCH₃、三氟甲基、二氟乙基、甲氧基乙基或氰基甲基。

[0079] 作为“可被取代的6元杂芳基”中可接受的取代基的一个方式,为C₁₋₃烷基或N(CH₃)₂,作为一个方式,为乙基或N(CH₃)₂。

[0080] “G12D突变”表示野生型蛋白质中与密码子第12位相当的氨基酸残基从甘氨酸转变为天冬氨酸的突变。

[0081] “G12D突变KRAS”表示具有上述“G12D突变”的KRAS。

[0082] “胰腺癌”是指胰腺中形成的恶性肿瘤。例如,为胰腺导管癌和胰腺导管腺癌,作为一个方式,为胰腺导管癌,作为一个方式,为胰腺导管腺癌。

[0083] “KRAS G12D突变阳性胰腺癌”是指G12D突变KRAS阳性的胰腺癌,例如,为发生了KRAS G12D突变的胰腺癌,或者G12D突变KRAS的阳性率高的胰腺癌。作为一个方式,为KRAS G12D突变阳性胰腺导管癌和KRAS G12D突变阳性胰腺导管腺癌,作为一个方式,为KRAS

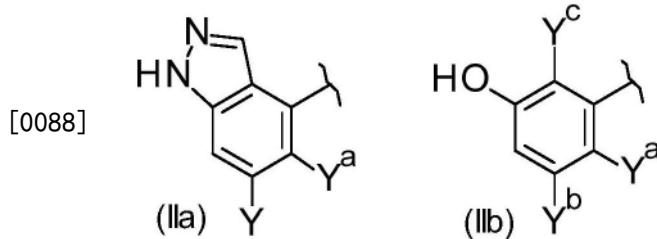
G12D突变阳性胰腺导管癌,作为一个方式,为KRAS G12D突变阳性胰腺导管腺癌。

[0084] 将本发明的式(I)的化合物或其盐的一个方式示于以下。

[0085] (1-1) R^1 为可被选自由F和 OCH_3 组成的组中的基团取代的 C_{1-3} 烷基、卤素、环丙基或 C_{2-3} 烯基的化合物或其盐。

[0086] (1-2) R^1 为环丙基的化合物或其盐。

[0087] (2-1) R^2 为可被OH取代的萘基或选自由下述式(IIa)和式(IIb)组成的组中的基团,



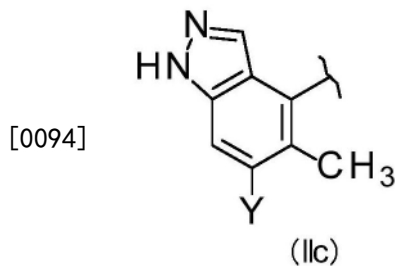
[0089] Y、 Y^b 为H、F或Cl,

[0090] Y^a 为可被F取代的 C_{1-3} 烷基、氰基或环丙基,

[0091] 或者, Y^a 、 Y^b 与它们所键合的碳成为一体而形成环戊烯基,

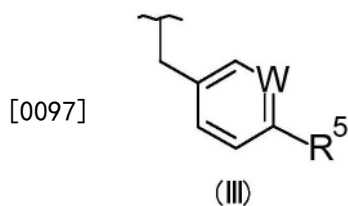
[0092] Y^c 为H、F或甲基的化合物或其盐。

[0093] (2-2) R^2 为下述式(IIc),



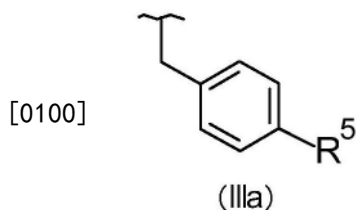
[0095] Y为F的化合物或其盐。

[0096] (3-1) R^3 为下述式(III),



[0098] W为CH或N的化合物或其盐。

[0099] (3-2) R^3 为下述式(IIIa)的化合物或其盐。



[0101] (4-1) R^4 为可被取代的 C_{1-6} 烷基、可被取代的 C_{3-6} 环烷基、可被取代的4元~7元饱和杂环基、可被取代的6元杂芳基或四氢异喹啉基,

[0102] X为O或NR^x,

[0103] R^x为H或C₁₋₃烷基,

[0104] 或者,X-R⁴为4元~7元饱和杂环基或咪唑基的化合物或其盐。

[0105] (4-2)R⁴为:C₁₋₆烷基,该C₁₋₆烷基可被选自由F、OCH₃、可被OCH₃取代的环丙基、可被选自由F和甲氧基甲基组成的组中的基团取代的环丁基、可被OCH₃取代的氧杂环丁基、四氢呋喃基、可被选自由OH、CF₃和氰基甲基组成的组中的基团取代的四氢吡喃基和可被C₁₋₃烷基取代的吡啶基组成的组中的基团取代;可被OCH₃取代的C₃₋₆环烷基;可被F取代的氮杂环丁基;四氢吡喃基;可被选自由C₁₋₃烷基和N(CH₃)₂组成的组中的基团取代的嘧啶基;或四氢异喹啉基,

[0106] X为O或NR^x,

[0107] R^x为H或C₁₋₃烷基,

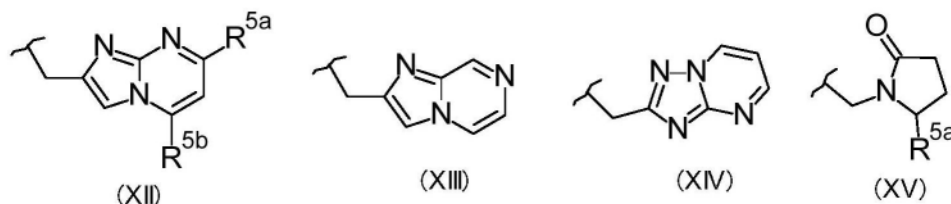
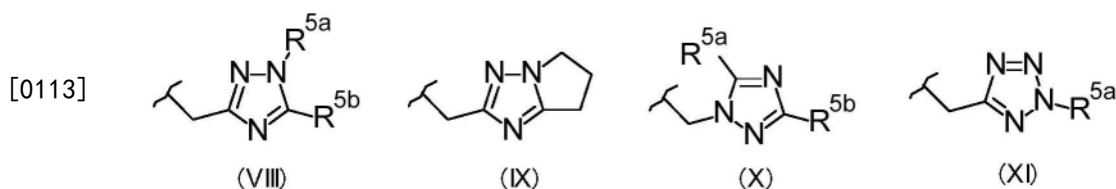
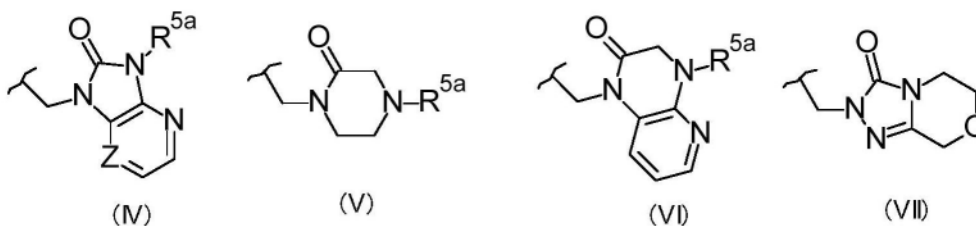
[0108] 或者,X-R⁴为吗啉基、氧杂氮杂螺[3.3]庚基或咪唑基的化合物或其盐。

[0109] (4-3)R⁴为四氢吡喃基、可被取代的吡啶基甲基或四氢异喹啉基,X为O的化合物或其盐。

[0110] (4-4)R⁴为四氢吡喃基,

[0111] X为O的化合物或其盐。

[0112] (5-1)式(III)中的R⁵为H、CONR⁶R⁷或选自由下述式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XV)组成的组中的基团,



[0114] R^{5a}和R^{5b}彼此相同或不同,为H、可被取代的C₁₋₃烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、可被取代的噁唑基、噻唑基或吡嗪基,

[0115] R⁶、R⁷彼此相同或不同,为H或可被取代的C₁₋₆烷基,或者,R⁶、R⁷与它们所键合的氮成为一体而形成4元~7元饱和杂环,该4元~7元饱和杂环可被可被取代的C₁₋₆烷基取代,

[0116] Z为N或CH的化合物或其盐。

[0117] (5-2)式(III)中的R⁵为H、CONR⁶R⁷或选自由式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、

(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XV)组成的组中的基团，

[0118] R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同，为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、可被取代的噁唑基、噻唑基或吡嗪基，

[0119] R^6 、 R^7 彼此相同或不同，为H或可被取代的 C_{1-6} 烷基，或者， R^6 、 R^7 与它们所键合的氮成为一体而形成吗啉基或哌嗪基，该哌嗪基可被可被取代的 C_{1-6} 烷基取代，

[0120] Z为N或CH的化合物或其盐。

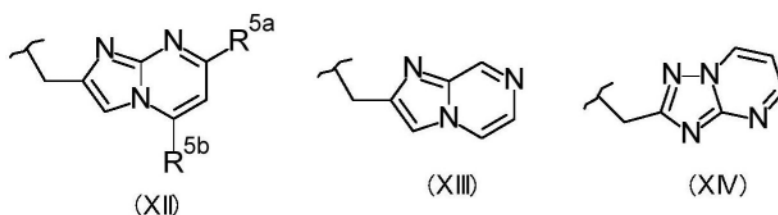
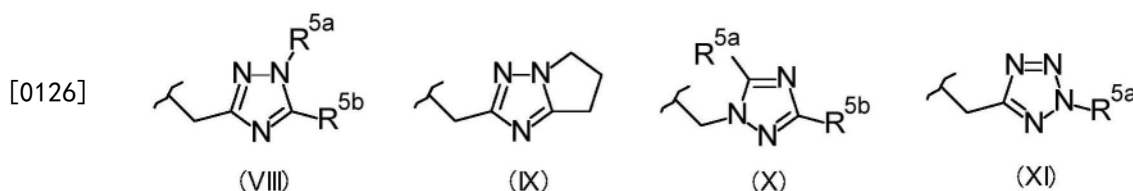
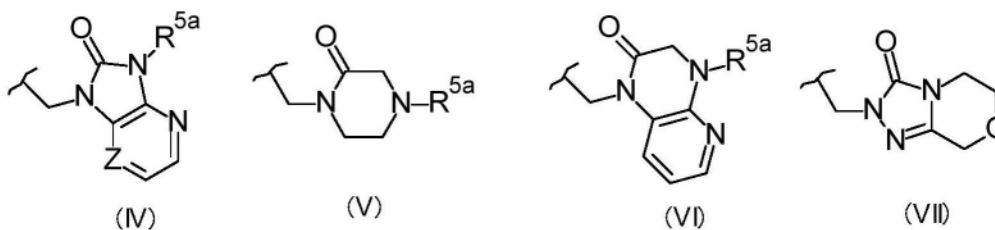
[0121] (5-3)式(III)中的 R^5 为H、 $CONR^6R^7$ 或选自由式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)和(XV)组成的组中的基团，

[0122] R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同，为H、可被F取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、可被 C_{1-3} 烷基取代的噁唑基、噻唑基或吡嗪基，

[0123] R^6 、 R^7 彼此相同或不同，为H或 C_{1-6} 烷基，或者， R^6 、 R^7 与它们所键合的氮成为一体而形成吗啉基或哌嗪基，该哌嗪基可被甲氧基乙基取代，

[0124] Z为N或CH的化合物或其盐。

[0125] (5-4)式(IIIa)中的 R^5 为选自由下述式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)和(XIV)组成的组中的基团，



[0127] R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同，为H、可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、噻唑基或吡嗪基，

[0128] Z为N或CH的化合物或其盐。

[0129] (5-5)式(IIIa)中的 R^5 为选自由式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)和(XIV)组成的组中的基团，

[0130] R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同，为H、可被F取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、噻唑基或吡嗪基，

[0131] Z为N或CH的化合物或其盐。

[0132] (6) R^4 为四氢吡喃基、可被取代的吡啶基甲基或四氢异喹啉基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^4 为四氢吡喃基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^4 为可被取代的吡啶基甲基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^4 为四氢异喹啉基的化合物或其盐。

[0133] (7) 式(III)中的 R^5 为选自由式(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)和(XIV)组成的组中的基团的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(IV)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(V)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(VI)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(VII)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(VIII)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(IX)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(X)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(XI)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(XII)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(XIII)的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^5 为式(XIV)的化合物或其盐。

[0134] (8) R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为可被取代的 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、噻唑基或吡嗪基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为可被取代的 C_{1-3} 烷基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为环丙基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为环丙基甲基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为氧杂环丁基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为四氢吡喃基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为噻唑基的化合物或其盐。作为一个方式,是 R^{5a} 和 R^{5b} 彼此相同或不同,为吡嗪基的化合物或其盐。

[0135] (9) 上述(1-1)~(8)记载的方式中不矛盾的任意两种以上的组合的化合物或其盐。

[0136] 作为上述(9)记载的组合,具体而言,可列举例如以下的方式。

[0137] (10-1) 上述(1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)和(5-1)的方式的组合的化合物或其盐。

[0138] (10-2) 上述(1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-2)和(5-2)的方式的组合的化合物或其盐。

[0139] (10-3) 上述(1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-3)和(5-4)的方式的组合的化合物或其盐。

[0140] (10-4) 上述(1-2)、(2-2)、(3-2)、(4-4)和(5-5)的方式的组合的化合物或其盐。

[0141] 作为本发明中包括的具体化合物的例子,作为一个方式,可列举以下的化合物。

[0142] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮、

[0143] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮、

[0144] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-[(4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]喹啉、

[0145] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-乙

基哌嗪-2-酮、

[0146] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-(噁烷-4-基)哌嗪-2-酮、

[0147] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-(丙烷-2-基)哌嗪-2-酮、

[0148] 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-4-(环丙基甲基)哌嗪-2-酮、

[0149] 1-[(4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(5R)-5,6,7,8-四氢异喹啉-5-基]氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基]-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、

[0150] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-({4-[(5,7-二甲基咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基]苯基}甲氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

[0151] 1-[(4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[[2-(丙烷-2-基)吡啶-3-基]甲氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基]-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮、

[0152] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-[(4-[[5-甲基-3-(吡嗪-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]苯基)甲氧基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

[0153] 2-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基)氧基]甲基}苯基)甲基)-2,5,6,8-四氢-3H-[1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]噁嗪-3-酮、

[0154] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-({4-[[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]甲基}苯基)甲氧基)喹啉、

[0155] 6-环丙基-8-({4-[(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯基}甲氧基)-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

[0156] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-({4-[(5-乙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯基}甲氧基)-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉、

[0157] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-({4-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧

基]喹唑啉、

[0158] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-[(4-{[5-(二氟甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

[0159] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-8-[(4-{[6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基}苯基)甲氧基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

[0160] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]-8-[(4-{[1-(噁烷-4-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]喹唑啉、

[0161] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-[(4-{[咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基]甲基}苯基)甲氧基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

[0162] 6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-[(4-{[1-甲基-5-(1,3-噻唑-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、

[0163] 6-环丙基-8-[(4-{[5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}苯基)甲氧基]-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉、以及

[0164] 1-[(4-{[6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基]氧基]甲基}苯基)甲基]-4-甲基-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮、及这些的盐。

[0165] 式(I)的化合物中,根据取代基的种类,可能存在互变异构体、几何异构体。本说明书中,式(I)的化合物有时仅以异构体的一种形式记载,但本发明也包括除此以外的异构体,还包括异构体的分离产物或者它们的混合物。

[0166] 另外,式(I)的化合物中有时存在不对称碳原子、轴不对称,可能存在基于此的非对映异构体。本发明也包括式(I)的化合物的非对映异构体的分离产物或者它们的混合物。

[0167] 进而,本发明也包括式(I)所示的化合物的制药学上可接受的前药。制药学上可接受的前药是指具有通过加溶剂分解或者在生理学条件下能够转变为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,可列举例如Prog. Med., 1985, 5, p. 2157-2161以及“药品的开发”、第7卷分子设计、广川书店、1990年、p. 163-198记载的基团。

[0168] 另外,式(I)的化合物的盐是指式(I)的化合物的制药学上可接受的盐,根据取代基的种类有时形成酸加成盐或与碱的盐。可列举例如P. Heinrich Stahl著、Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use、Wiley-VCH、2008年中记载的盐。具体而言,可列举:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯甲酰酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐;与钠、钾、镁、钙、铝等无机金属的盐;与甲胺、乙胺、乙醇胺等有机碱的盐;与乙酰

亮氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等各种氨基酸和氨基酸衍生物的盐；铵盐等。

[0169] 进而，本发明还包括式(I)的化合物及其盐的各种水合物、溶剂化物以及多晶型物。另外，本发明还包括各种放射性或非放射性同位素标记的化合物。

[0170] (制造方法)

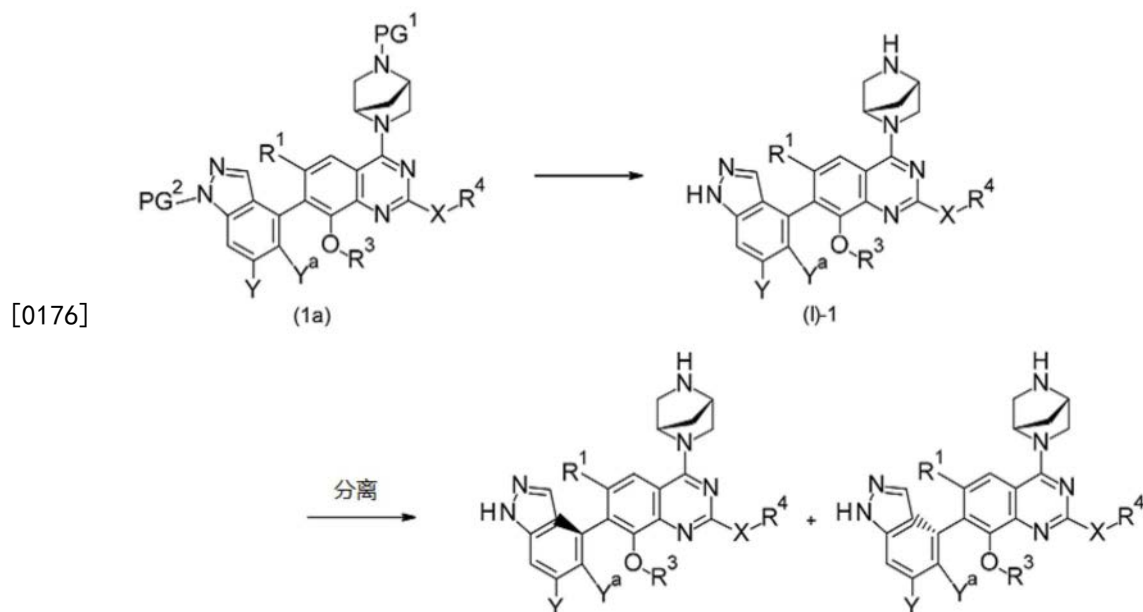
[0171] 式(I)的化合物和其盐可以利用基于其基本结构或取代基的种类的特征，应用各种公知的合成方法来制造。此时，根据官能团的种类，有时在从原料到中间体的阶段预先将该官能团置换为适当的保护基(能够容易地转变为该官能团的基团)，这在制造技术上是有效的。作为这样的保护基，可列举例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene著、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”、第5版、John Wiley&Sons Inc.、2014年记载的保护基等，可以根据它们的反应条件适当选择使用。在这样的方法中，导入该保护基进行反应后，根据需要除去保护基，由此可以得到期望的化合物。

[0172] 另外，式(I)的化合物的前药可以与上述保护基同样地通过在从原料到中间体的阶段导入特定的基团或者使用所得到的式(I)的化合物进一步进行反应来制造。反应可以通过应用通常的酯化、酰胺化、脱水等本领域技术人员公知的方法来进行。

[0173] 以下，对式(I)的化合物的代表性的制造方法进行说明。各制造方法也可以参考在该说明中附加的参考文献来进行。需要说明的是，本发明的制造方法不限于以下所示的例子。

[0174] 本说明书中，有时使用以下的缩写。

[0175] DMF: N,N-二甲基甲酰胺、DMA: N,N-二甲基乙酰胺、THF: 四氢呋喃、MeCN: 乙腈、MeOH: 甲醇、EtOH: 乙醇、DOX: 1,4-二氧杂环己烷、DMSO: 二甲基亚砜、TEA: 三乙胺、DIPEA: N,N-二异丙基乙基胺、tBuOK: 叔丁醇钾、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物、Pd/C: 钯碳、LAH: 氢化铝锂、Me: 甲基。



[0177] (式中,PG¹表示保护基,PG²表示保护基或氢原子。)

[0178] 代表式(I)的化合物的式(I)-1的化合物可以通过将化合物(1a)供于脱保护反应而得到。在此，作为可在酸性条件下脱保护的保护基的例子，可列举叔丁氧基羰基、三苯基甲基、四氢-2H-吡喃-2-基等。

[0179] 本反应通过在冷却下至加热回流下通常搅拌0.1小时至5天来进行。作为在此使用的溶剂的例子,没有特别限定,可列举:MeOH、EtOH等醇类;二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿等卤代烃类;乙醚、THF、DOX、二甲氧基乙烷等醚类;DMF、DMSO、MeCN或水;以及这些的混合物。作为脱保护试剂的例子,没有特别限定,可列举氯化氢(DOX溶液)、三氟乙酸、甲磺酸等酸。

[0180] 通过选择保护基,也可以通过催化氢化反应进行脱保护。作为保护基的例子,可列举苄基、对甲氧基苄基、苄氧羰基等。另外,也可以利用四正丁基氟化铵等氟离子源进行脱保护。作为保护基的例子,可列举叔丁基(二甲基)甲硅烷基、(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基等。进而,作为能够在碱性条件下脱保护的保护基的例子,可列举乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。另外,作为PG¹、PG²,也可以分别选择能够在不同的脱保护条件下脱保护的保护基,分阶段进行脱保护。

[0181] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

[0182] P.G.M.Wuts和T.W.Greene著、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”、第5版、John Wiley&Sons Inc.、2014年

[0183] 需要说明的是,作为原料的化合物(1a)具有轴不对称时,也可以使用将化合物(1a)暂时分离而得到的光学活性体进行本反应。

[0184] 另外,式(I)的R²为可被OH取代的萘基或式(IIb)的化合物可以通过与上述同样的制造方法而得到。

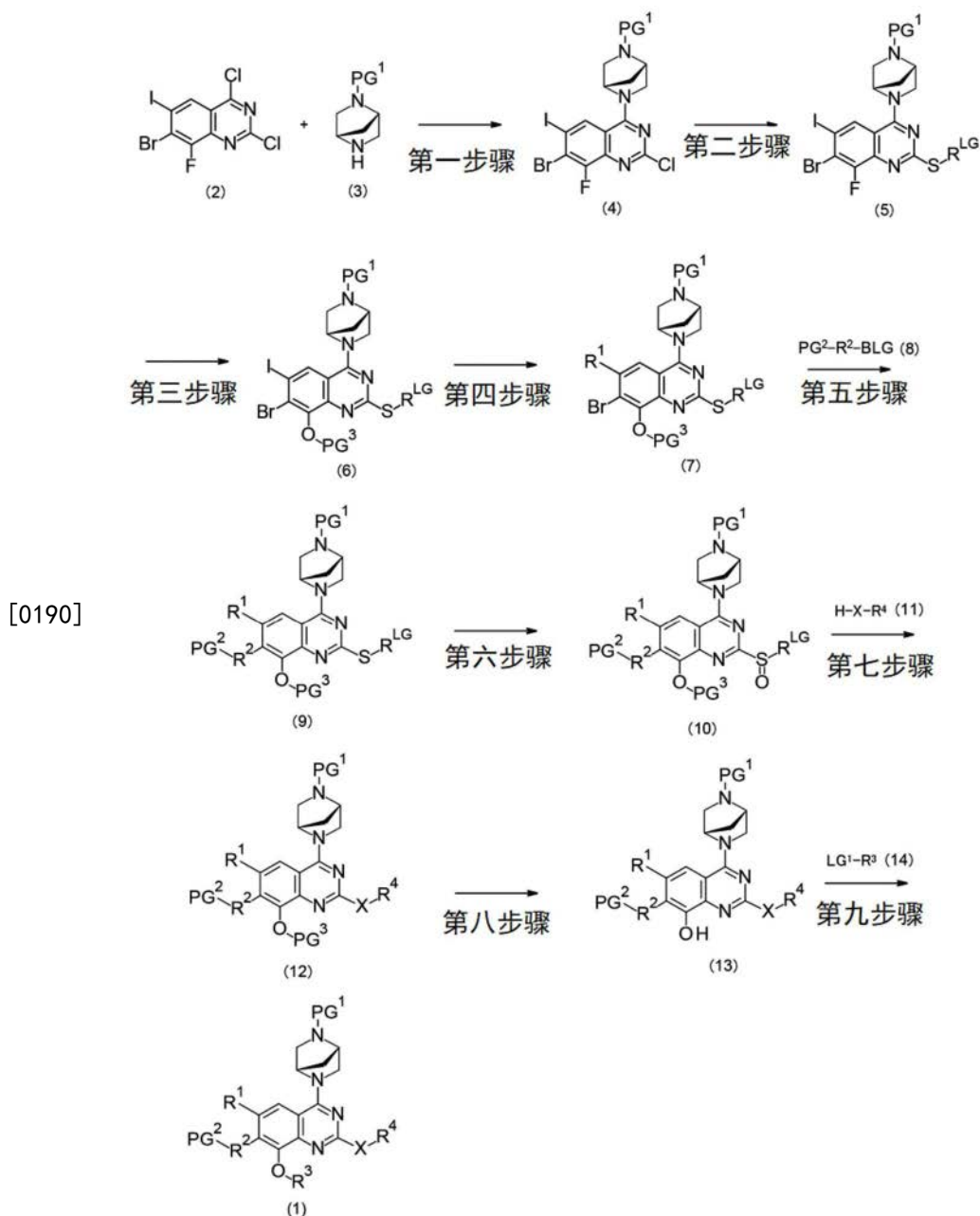
[0185] 通过对式(I)的化合物施加作为成盐反应的下述操作,可以得到式(I)的化合物的盐酸盐。

[0186] 将从其化学结构特征来看认为可与盐酸形成盐的式(I)的化合物溶解于二氯甲烷等卤代烃类和MeOH等醇类,在冰冷却下加入氯化氢(4MDOX溶液),在冰冷却下通常搅拌0.1小时至1天。将反应混合物在减压下浓缩,向得到的残渣中加入乙醚等醚类,滤取生成的固体,在减压下干燥,得到该式(I)的化合物的盐酸盐。

[0187] 式(I)的化合物的盐酸盐可通过施加作为脱盐反应的下述操作而得到式(I)的化合物。

[0188] 将式(I)的化合物的盐酸盐通过十八烷基硅基(ODS)柱色谱(MeCN/0.1%甲酸水溶液)纯化,收集含有目标物的级分,用饱和碳酸氢钠水溶液使其呈碱性后,用CHCl₃/MeOH(5/1)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,将溶液在减压下浓缩,将得到的固体用乙醚清洗,在减压下干燥,得到式(I)的化合物。

[0189] (原料合成1)



[0191] (式中, PG^3 表示 OH 的保护基, R^{LG} 表示 C_{1-12} 烷基, BLG 表示硼酸基、被硼酸频哪醇酯基等硼酸的保护基保护的硼酸基或三氟硼酸盐 (以下有时记作硼酸基等)、 LG^1 表示离去基团。在此所示的离去基团的例子可列举 Cl、Br、I、甲磺酰基、对甲苯磺酰基等。)

[0192] 本制造方法为制造原料化合物 (1) 的第一方法。

[0193] (第一步骤)

[0194] 本步骤是通过化合物 (2) 与化合物 (3) 的原位取代反应制造化合物 (4) 的方法。

[0195] 本反应中, 等量或一者过量地使用化合物 (2) 和化合物 (3), 将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中或无溶剂下、在冷却下至加热回流下、优选 0°C 至 80°C 下通常搅拌 0.1 小时~5 天。作为在此使用的溶剂的例子, 没有特别限定, 可列举: 二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类; 苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类; 乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类; DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN; 以及这些的混合物。在 TEA、DIPEA、N-甲基吗啉 (NMM)、1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、tBuOK 等有机碱、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱存在下进

行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。

[0196] (第二步骤)

[0197] 本步骤为通过化合物(4)与 R^{LG} -SH的原位取代反应制造化合物(5)的方法。作为在此使用的 R^{LG} -SH的例子,可列举 C_{1-12} 烷基硫醇。

[0198] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0199] (第三步骤)

[0200] 本步骤为通过化合物(5)与 PG^3 -OH的原位取代反应制造化合物(6)的方法。作为在此使用的 PG^3 -OH的例子,可列举苯甲醇和对甲氧基苯甲醇。

[0201] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0202] (第四步骤)

[0203] 本步骤为通过化合物(6)与由 R^1 -硼酸基等构成的硼酸衍生物的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(7)的方法。作为在此使用的硼酸基等的例子,没有特别限定,可列举硼酸基、硼酸酯基、硼酸频哪醇酯基、三醇硼酸酯盐基和三氟硼酸盐基。

[0204] 本反应中,等量或一者过量地使用化合物(6)和由 R^1 -硼酸基等构成的硼酸衍生物,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中、在碱和钯催化剂存在下、在室温至加热回流下、优选在20℃至140℃下通常搅拌0.1小时~5天。作为在此使用的溶剂的例子,没有特别限定,可列举:二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;MeOH、EtOH、异丙醇、丁醇等醇类;DMF、DMSO、MeCN、1,3-二甲基咪唑啉-2-酮、水;以及这些的混合物。作为碱,可列举磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠等无机碱。作为钯催化剂,可列举四(三苯基膦)钯、双(三苯基膦)二氯化钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物、(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮/钯(3:2)、(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐等。在二环己基(2',6'-二甲氧基联苯-2-基)膦、二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦等配位体存在下进行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。另外,通过微波照射将混合物加热的方式有时在使反应顺利进行方面有利。

[0205] [文献]

[0206] J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, p. 4685-4696

[0207] (第五步骤)

[0208] 本步骤为通过化合物(7)与化合物(8)的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(9)的方法。

[0209] 反应条件与原料合成1的第四步骤相同。

[0210] (第六步骤)

[0211] 本步骤为通过化合物(9)的氧化反应制造化合物(10)的方法。

[0212] 本反应中,将化合物(9)在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热下、优选-20℃至80℃下用等量或过量的氧化剂通常处理0.1小时至3天。本反应中,优选利用使用间氯过苯甲酸、过苯甲酸、过乙酸、次氯酸钠或过氧化氢的氧化。作为溶剂的例子,可列举芳香族烃类、醚类、二氯甲烷等卤代烃类、DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、以及这些的混合物。作为其它氧化剂的例子,可列举异丙苯过氧化氢、单过硫酸氢钾(Oxone)、活性二氧化锰、铬酸、高锰酸

钾、高碘酸钠等。

[0213] [文献]日本化学会编、“实验化学讲座”、第5版、第17卷、丸善、2004年

[0214] (第七步骤)

[0215] 本步骤为通过化合物(10)与化合物(11)的原位取代反应制造化合物(12)的方法。

[0216] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0217] (第八步骤)

[0218] 本步骤为通过化合物(12)的催化氢化反应制造化合物(13)的方法。

[0219] 本反应可以通过将化合物(12)在氢气气氛下、在常压至加压下、在MeOH、EtOH、乙酸乙酯等对反应呈惰性的溶剂中、在金属催化剂存在下、在冷却下至加热下、优选室温下搅拌1小时~5天来进行。作为金属催化剂,使用Pd/C、钯黑等钯催化剂、铂板、氧化铂等铂催化剂、还原镍、雷尼镍等镍催化剂等。

[0220] (第九步骤)

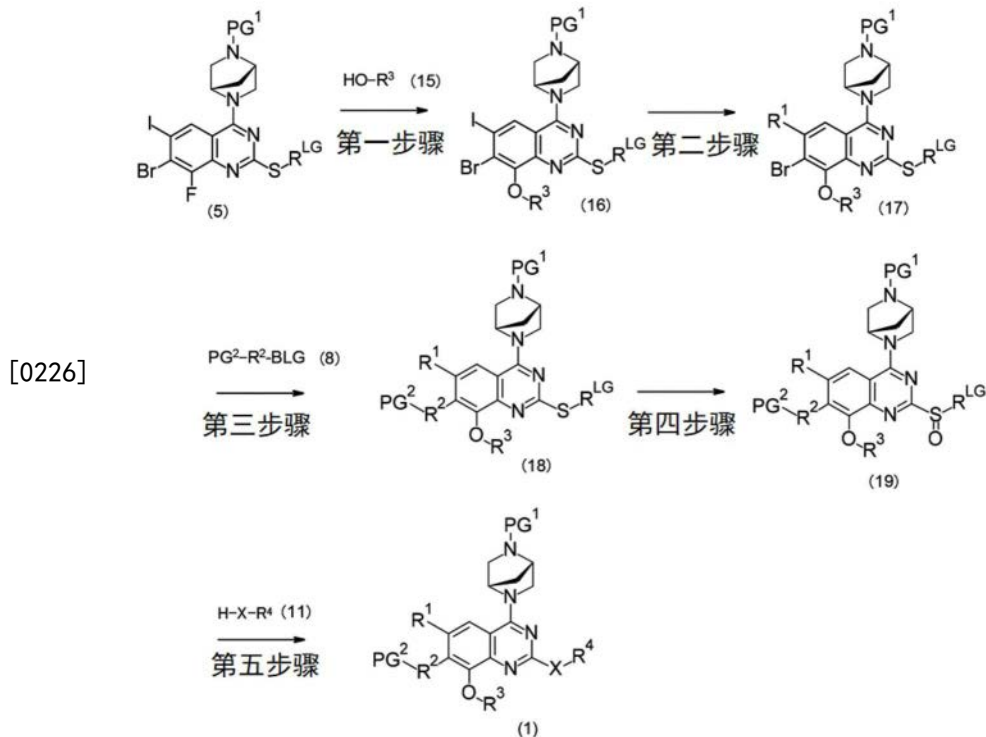
[0221] 本步骤为通过化合物(13)与化合物(14)的反应制造化合物(1)的方法。

[0222] 本反应如下来进行:等量或一者过量地使用化合物(13)和化合物(14),使它们的混合物在碱存在下、在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热回流下、优选0°C至80°C下通常反应0.1小时至5天。作为在此使用的溶剂,没有特别限定,可列举例如:苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;MeOH、EtOH等醇类;乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类;DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN;以及这些的混合物。作为碱的例子,没有特别限定,可列举例如TEA、DIPEA、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯、正丁基锂、tBuOK等有机碱、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢化钠等无机碱。在四正丁基氯化铵等相转移催化剂存在下进行反应的方式有时是有利的。

[0223] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

[0224] 日本化学会编、“实验化学讲座”、第5版、第14卷、丸善、2005年

[0225] (原料合成2)



[0227] 本制造方法为制造原料化合物(1)的第二方法。

[0228] (第一步骤)

[0229] 本步骤为通过化合物(5)与化合物(15)的原位取代反应制造化合物(16)的方法。

[0230] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0231] (第二步骤)

[0232] 本步骤为通过化合物(16)与由 R^1 -硼酸基等构成的硼酸衍生物的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(17)的方法。

[0233] 反应条件与原料合成1的第四步骤相同。

[0234] (第三步骤)

[0235] 本步骤为通过化合物(17)与化合物(8)的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(18)的方法。

[0236] 反应条件与原料合成1的第四步骤相同。

[0237] (第四步骤)

[0238] 本步骤为通过化合物(18)的氧化反应制造化合物(19)的方法。

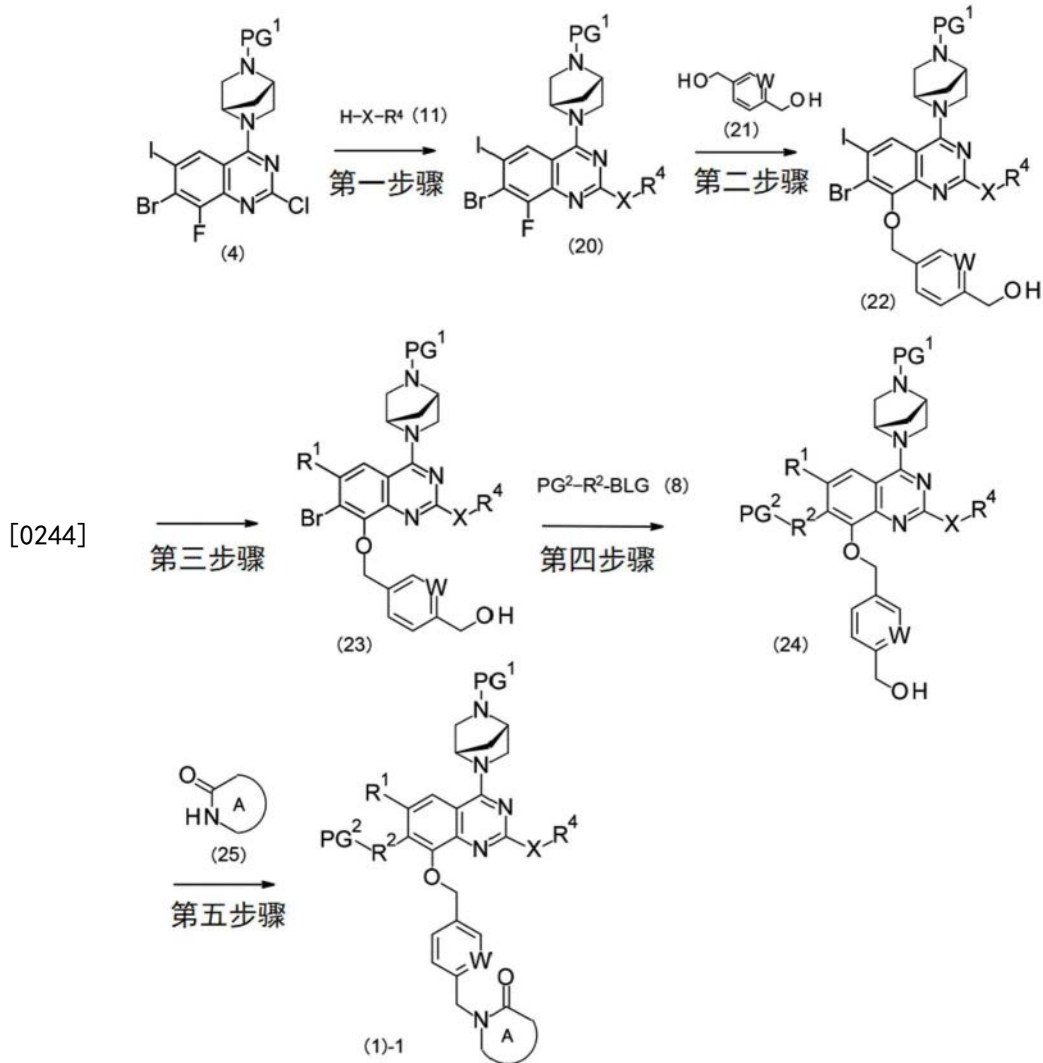
[0239] 反应条件与原料合成1的第六步骤相同。

[0240] (第五步骤)

[0241] 本步骤为通过化合物(19)与化合物(11)的原位取代反应制造化合物(1)的方法。

[0242] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0243] (原料合成3)



[0245] (式中,化合物(25)的A表示式(IV)、(V)、(VI)或(VII)的环状酰胺部。)

[0246] 本制造方法为制造化合物(1)中包含的原料化合物(1)-1的方法。

[0247] (第一步骤)

[0248] 本步骤为通过化合物(4)与化合物(11)的原位取代反应制造化合物(20)的方法。

[0249] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0250] (第二步骤)

[0251] 本步骤为通过化合物(20)与化合物(21)的原位取代反应制造化合物(22)的方法。

[0252] 反应条件与原料合成1的第一步骤相同。

[0253] (第三步骤)

[0254] 本步骤为通过化合物(22)与由 R^1 -硼酸基等构成的硼酸衍生物的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(23)的方法。

[0255] 反应条件与原料合成1的第四步骤相同。

[0256] (第四步骤)

[0257] 本步骤为通过化合物(23)与化合物(8)的铃木-宫浦偶联反应制造化合物(24)的方法。

[0258] 反应条件与原料合成1的第四步骤相同。

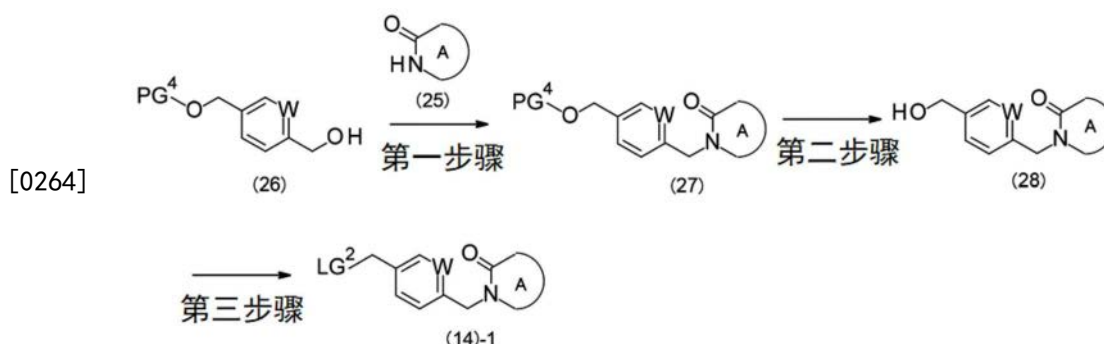
[0259] (第五步骤)

[0260] 本步骤为通过使化合物(24)的羟基转变为离去基团后与化合物(25)进行反应而制造化合物(1)-1的方法。

[0261] 本反应中,使化合物(24)与亚硫酸酐、甲磺酸酐或甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯等磺酰卤化合物在对反应呈惰性的溶剂中、在碱存在下、在冰冷却下至加热回流下、优选-20℃至60℃下通常反应0.1小时至5天,等量或一者过量地使用所得到的化合物和化合物(25),将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中、在碱存在下、在冰冷却下至加热回流下、优选0℃至120℃下通常搅拌0.1小时至5天。

[0262] 作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举:甲苯等芳香族烃类;DOX等醚类;二氯甲烷等卤代烃类;DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN;以及这些的混合物。作为碱的例子,可列举TEA、DIPEA、NMM或tBuOK等有机碱或氢氧化钠、碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱等。

[0263] (原料合成4)



[0265] (式中,PG⁴表示保护基或氢原子,LG²表示离去基团。)

[0266] 本制造方法是制造原料化合物(14)中的R³为式(III)且式(III)中的R⁵为式(IV)或式(V)的化合物(14)-1的方法。

[0267] (第一步骤)

[0268] 本步骤为通过使化合物(26)的羟基转变为离去基团后与化合物(25)进行反应而制造化合物(27)的方法。

[0269] 反应条件与原料合成3的第五步骤相同。

[0270] (第二步骤)

[0271] 本步骤为通过将化合物(27)供于脱保护反应而制造化合物(28)的方法。

[0272] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

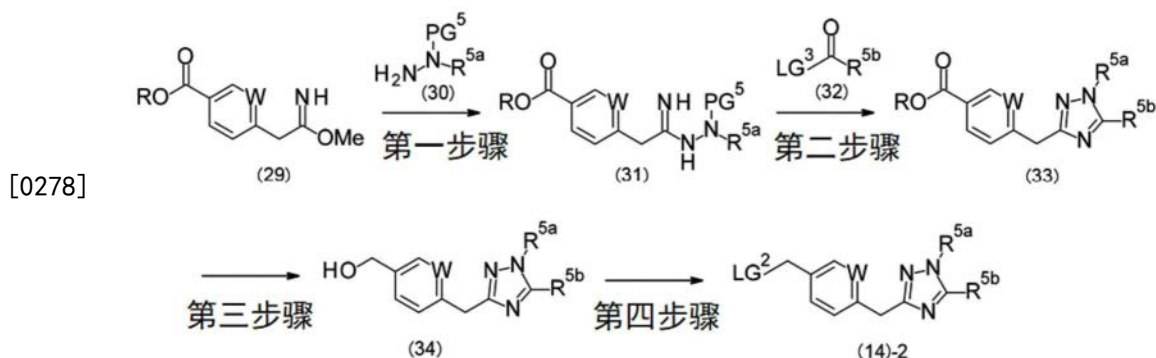
[0273] P.G.M.Wuts和T.W.Greene著、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”、第5版、John Wiley&Sons Inc.、2014年

[0274] (第三步骤)

[0275] 本步骤为通过使化合物(28)的羟基转变为离去基团而制造化合物(14)-1的方法。

[0276] 反应条件与原料合成3的第五步骤中记载的向离去基团的转变反应相同。

[0277] (原料合成5)



[0279] (式中,R表示 C_{1-3} 烷基,PG⁵表示保护基或氢原子,LG³表示离去基团或羟基。)

[0280] 本制造方法是制造原料化合物(14)中的R³为式(III)且式(III)中的R⁵为式(VIII)的化合物(14)-2的方法。

[0281] (第一步骤)

[0282] 本步骤为通过使化合物(29)与化合物(30)反应而制造化合物(31)的方法。

[0283] 本反应中,等量或一者过量地使用化合物(29)和化合物(30),将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热下、优选-20℃至60℃下通常搅拌0.1小时至5天。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举THF、DOX等醚类、二氯甲烷等卤代烃类、醇类、DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、吡啶、以及这些的混合物。在TEA、DIPEA或NMM等有机碱或者碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱存在下进行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。

[0284] (第二步骤)

[0285] 本步骤为通过使将化合物(31)供于脱保护反应后得到的化合物和化合物(32)进行酰基化反应后进行环化反应来制造化合物(33)的方法。

[0286] 作为本反应的脱保护反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

[0287] P.G.M. Wuts和T.W. Greene著、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”、第5版、John Wiley&Sons Inc.、2014年

[0288] 本反应中,将化合物(31)供于脱保护反应后,等量或一者过量地使用所得到的化合物和化合物(32),将它们的混合物在缩合剂存在下、在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热下、优选-20℃至60℃下通常搅拌0.1小时至5天。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举甲苯等芳香族烃类、THF、DOX等醚类、二氯甲烷等卤代烃类、醇类、DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN、以及这些的混合物。作为缩合剂的例子,可列举O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N’,N’-四甲基脲六氟磷酸盐、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或其盐酸盐、二环己基碳二亚胺、1,1’-羰基二咪唑、叠氮磷酸二苯酯等。使用添加剂(例如1-羟基苯并三唑)对于反应而言有时是优选的。在TEA、DIPEA或NMM等有机碱或者碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱存在下进行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。

[0289] 另外,也可以使用在将化合物(32)转变为反应性衍生物后进行酰基化反应的方法。作为羧酸的反应性衍生物的例子,可列举与氧氯化磷、亚硫酸酐、草酰氯等卤化剂反应而得到的酰卤化物、与氯甲酸异丁酯等反应而得到的混合酸酐、与1-羟基苯并三唑等缩合而得到的活性酯等。这些反应性衍生物与对化合物(31)脱保护而得到的化合物的反应可以在卤代烃类、芳香族烃类、醚类等对反应呈惰性的溶剂中在冷却下~加热下、优选-20℃~60℃下进行。

[0290] [文献]

[0291] S.R.Sandler和W.Karo著、“Organic Functional Group Preparations”、第2版、第1卷、Academic Press Inc.、1991年

[0292] 日本化学会编、“实验化学讲座”、第5版、第16卷、丸善、2005年

[0293] 进而,本反应中,将进行酰基化反应而得到的化合物在对反应呈惰性的溶剂中在室温至加热下、优选20°C至150°C下通常搅拌0.1小时至5天。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举二甲苯等芳香族烃类、异戊醇等醇类、DMF、DMA、DMSO、以及这些的混合物。

[0294] (第三步骤)

[0295] 本步骤为通过化合物(33)的还原反应制造化合物(34)的方法。

[0296] 本反应通过对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热回流下、优选-20°C至60°C下使化合物(33)与等量或过量的还原剂通常反应0.1小时至5天而进行。作为在此使用的溶剂的例子,没有特别限定,可列举苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类、乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类。作为还原剂,可列举例如LAH、硼烷-四氢吡喃络合物、乙硼烷等,但是不限于这些。

[0297] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

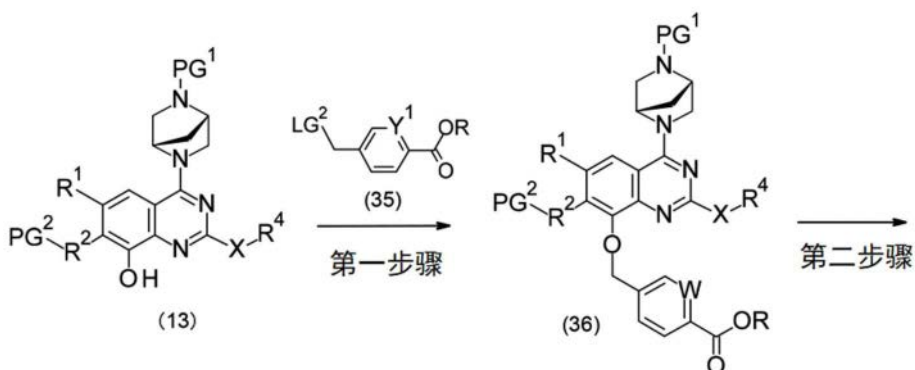
[0298] 日本化学会编、“实验化学讲座”、第5版、第14卷、丸善、2005年

[0299] (第四步骤)

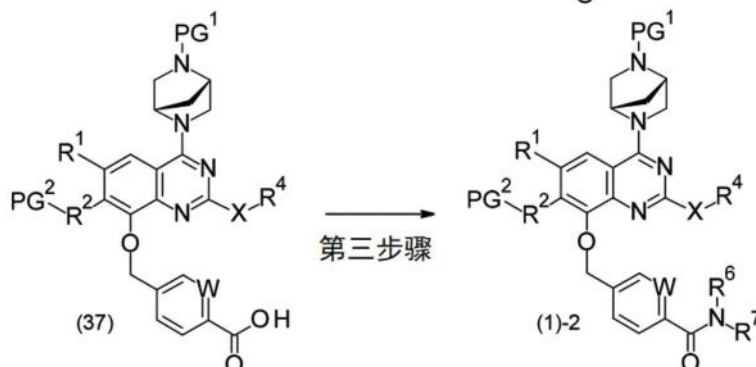
[0300] 本步骤为通过将化合物(34)的羟基转变为离去基团而制造化合物(14)-2的方法。

[0301] 反应条件与原料合成3的第五步骤中记载的向离去基团的转变反应相同。

[0302] (原料合成6)



[0303]

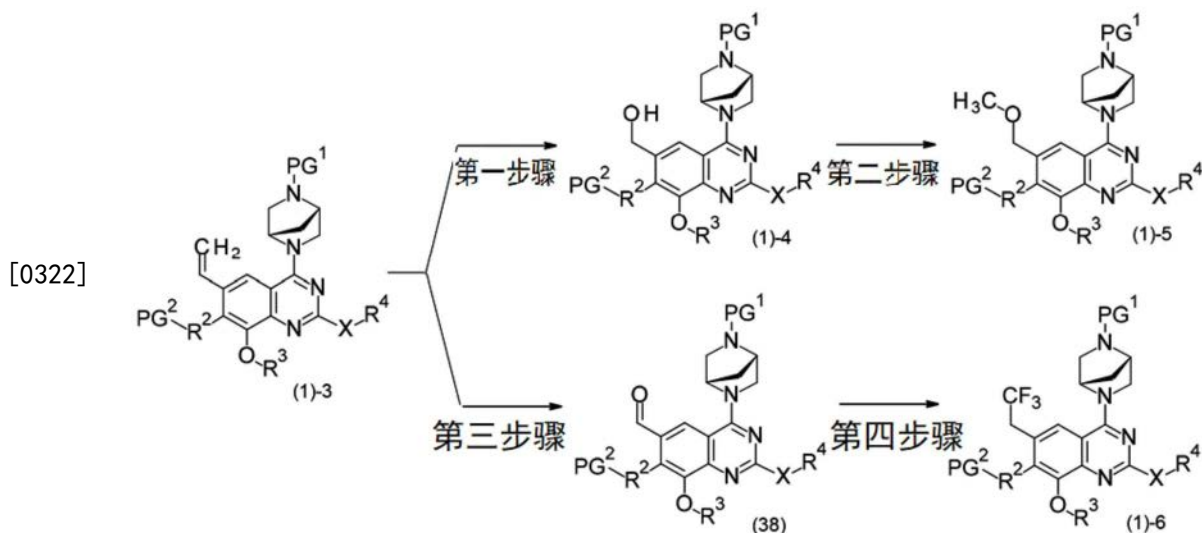


[0304] 本制造方法为制造化合物(1)中包含的原料化合物(1)-2的方法。

[0305] (第一步骤)

[0306] 本步骤为通过化合物(13)与化合物(35)的反应制造化合物(36)的方法。

- [0307] 反应条件与原料合成1的第九步骤相同。
- [0308] (第二步骤)
- [0309] 本步骤为通过将化合物(36)水解而制造化合物(37)的方法。
- [0310] 本反应通过将化合物(36)在冷却下至加热回流下通常搅拌0.1小时至5天而进行。作为在此使用的溶剂的例子,没有特别限定,可列举醇类、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃等。另外,设为上述溶剂与水的混合溶剂的方式有时对于反应是优选的。作为水解试剂的例子,没有特别限定,可列举氢氧化钠水溶液、氢氧化钾水溶液、三甲基氢氧化锡等。
- [0311] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。
- [0312] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”16卷(2005年)(丸善)
- [0313] Angew.Chem.Int.Ed.2005,44,p.1378-1382.
- [0314] (第三步骤)
- [0315] 本步骤为通过化合物(37)的酰胺化反应制造化合物(1)-2的方法。
- [0316] 本反应中,等量或一者过量地使用化合物(37)和胺化合物,将它们的混合物在缩合剂存在下、在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热下、优选-20℃至60℃下通常搅拌0.1小时至5天。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举:甲苯等芳香族烃类;THF、DOX等醚类;二氯甲烷等卤代烃类;醇类、N,N-二甲基甲酰胺、DMSO、乙酸乙酯、MeCN;以及这些的混合物。作为缩合剂的例子,可列举六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷(PyBOP)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺或其盐酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、叠氮磷酸二苯酯(DPPA)等。使用添加剂(例如1-羟基苯并三唑)的方式有时对于反应是优选的。在TEA、DIPEA或NMM等有机碱或者碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钾等无机碱存在下进行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。
- [0317] 另外,也可以使用将化合物(37)转变为反应性衍生物后进行酰基化反应的方法。作为羧酸的反应性衍生物的例子,可列举与氧氯化磷、亚硫酸氯等卤化剂反应而得到的酸卤化物、与氯甲酸异丁酯等反应而得到的混合酸酐、与1-羟基苯并三唑等缩合而得到的活性酯等。这些反应性衍生物与胺化合物的反应可以在卤代烃类、芳香族烃类、醚类等对反应呈惰性的溶剂中在冷却下~加热下、优选-20℃~120℃下进行。
- [0318] [文献]
- [0319] S.R.Sandler和W.Karo著、“Organic Functional Group Preparations”、第2版、第1卷、Academic Press Inc.、1991年
- [0320] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”16卷(2005年)(丸善)
- [0321] (原料合成7)



[0323] 本制造方法为制造化合物(1)中包含的原料化合物(1)-4、(1)-5和(1)-6的方法。

[0324] (第一步骤)

[0325] 本步骤为通过将化合物(1)-3进行臭氧分解后进行还原反应而制造化合物(1)-4的方法。

[0326] 本反应中,首先等量或一者过量地使用化合物(1)-3和臭氧,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至室温下、优选 -78°C 至 0°C 下通常搅拌0.1小时~1天。接着,用氧等将臭氧除去后,向反应溶液中等量或过量地加入还原剂,在冷却下至室温下、优选 -78°C 至室温下通常搅拌0.1小时~1天。作为在此使用的还原剂的例子,可列举亚磷酸三甲酯等亚磷酸酯、二甲基亚砷等。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类、甲醇、乙醇等醇类、戊烷等烃类、乙酸乙酯、水、以及这些的混合物。

[0327] 接着进行的还原反应通过向反应溶液中等量或过量地加入还原剂、在冷却下至加热回流下、优选 -20°C 至 60°C 下通常反应0.1小时至5天而进行。作为在此使用的还原剂的例子,可列举例如LAH、硼氢化钠等,但是不限于这些。

[0328] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。

[0329] J. Med. Chem., 2012, 55, p. 3364-3386

[0330] 日本化学会编“新实验化学讲座”、第14卷(1977年)(丸善)

[0331] (第二步骤)

[0332] 本步骤为通过化合物(1)-4的甲基化反应制造化合物(1)-5的方法。

[0333] 本反应中,等量或一者过量地使用化合物(1)-4和甲基化剂,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中或无溶剂下、在冷却下至加热回流下、优选 0°C 至 80°C 下通常搅拌0.1小时~5天。作为甲基化剂的例子,可列举碘甲烷、硫酸二甲酯、三氟甲磺酸甲酯等。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举:二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等卤代烃类;乙醚、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;DMF、DMSO、乙酸乙酯、MeCN;以及这些的混合物。在TEA、DIPEA、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、tBuOK等有机碱、氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱存在下进行反应的方式有时在使反应顺利进行方面有利。

[0334] (第三步骤)

- [0335] 本步骤为通过化合物(1)-3的臭氧分解制造化合物(38)的方法。
- [0336] 反应条件与原料合成7的第一步骤的臭氧分解的制造方法相同。
- [0337] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。
- [0338] 日本化学会编“新实验化学讲座”、第15卷(1976年)(丸善)
- [0339] (第四步骤)
- [0340] 本步骤为使化合物(38)与二氟烯烃化剂反应后使用氟化剂进行三氟甲基化反应、从而制造化合物(1)-6的方法。
- [0341] 本反应中,等量或一者过量地使用化合物(38)和二氟烯烃化剂,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中、在冷却下至加热回流下、优选0°C至80°C下通常搅拌0.1小时~5天。
- [0342] 接着,向反应溶液中等量或过量地加入对反应呈惰性的溶剂中的氟化剂,在冷却下至加热回流下、优选0°C至80°C下通常搅拌0.1小时~5天。作为二氟烯烃化剂的例子,可列举 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 、 $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 等。作为氟化剂的例子,可列举四正丁基氟化铵等。作为溶剂的例子,没有特别限定,可列举甲苯等芳香族烃类、THF、DOX、1,2-二甲氧基乙烷等醚类、DMF、DMA、乙酸乙酯、MeCN、以及这些的混合物。
- [0343] 作为本反应的参考文献,例如,可以参照以下文献。
- [0344] J.Org.Chem., 2014, 79, p. 7122-7131
- [0345] 式(I)的化合物以游离化合物、其盐、水合物、溶剂化物或多晶型物或非晶固体形态物质的形式被单离、纯化。式(I)的化合物的盐也可以通过供于常规方法的成盐反应来制造。
- [0346] 单离、纯化可以应用萃取、分步结晶、各种分级色谱等通常的化学操作来进行。
- [0347] 各种异构体可以通过选择适当的原料化合物来制造,或者可以利用异构体间的物理化学性质的差异来分离。例如,光学异构体可以通过外消旋体的通常的光学拆分法(例如,向与光学活性的碱或酸的非对映异构体盐引导的分步结晶、使用手性柱等的色谱等)来得到,另外,也可以由适当的光学活性的原料化合物来制造。
- [0348] 另外,式(I)的化合物或其中间体有时具有轴不对称,以非对映异构体的混合物的形式得到,可以通过进行常规的拆分操作、例如使用ODS柱色谱、硅胶柱色谱的拆分而将各个非对映异构体单离。
- [0349] 式(I)的化合物的药理活性通过以下试验来确认。
- [0350] 试验例1KRAS G12D/SOS/c-Raf复合体形成抑制作用的评价
- [0351] 使用人重组KRAS G12D、SOS和c-Raf蛋白,利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)法研究被检化合物对这些蛋白质的复合体形成的抑制作用。
- [0352] 向384孔板(Corning公司)中,以2.5 μL 的液量添加40000nM至40nM的溶解于分析缓冲液(50mM HEPES, 150mM NaCl, 5mM MgCl_2 , 0.05% Tween 20, pH7.0)的生物素化AviTag-KRAS G12D(氨基酸区域1-185, GDP) (2.5 μL ; 400nM)和被检化合物。向其中加入含有Son of Sevenless(SOS)(氨基酸区域564-1049, 2.5 μL ; 1.3 μM)、GTP(Sigma-Aldrich公司; 2 μM)的c-Raf(氨基酸区域51-131) GST(2.5 μL ; 130nM), 在室温下静置1小时。之后,加入LANCE Ulight-anti-GST(PerkinElmer公司; 120nM)与LANCE Eu-W1024 labeled Streptoavidin(PerkinElmer公司; 100ng/mL)的混合液(10 μL), 使用EnVision 2104(PerkinElmer公司)在

激发波长337nm的条件下测定620nm和665nm下的荧光强度。将值用参比波长620nm的荧光强度标准化后,将溶剂处理时的信号值设为0%抑制,将不添加GTP时的信号值设为100%抑制,通过Sigmoid-Emax模型非线性回归分析计算出50%抑制浓度(IC₅₀)。将若干式(I)的被检化合物的结果示于表1。

[0353] [表1]

[0354]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	44	9	44	18	92
2	96	10	33	19	65
3	75	11	110	20	70
4	100	12	74	22	161
5	107	13	77	23	68
6	91	14	143		
7	105	15	88		
8	40	16	226		

[0355] 试验例2针对人KRAS G12D突变阳性胰腺癌株AsPC-1的ERK磷酸化抑制作用的评价

[0356] 通过细胞ELISA测定位于KRAS信号下游的ERK的第202位的苏氨酸(Thr202)和第204位的酪氨酸(Tyr204)的磷酸化,由此评价被检化合物所带来的ERK磷酸化抑制作用。

[0357] 将AsPC-1细胞(ATCC,CRL-1682)以每孔 2.0×10^4 个细胞的方式以36 μ L/孔播种于384孔板(Greiner bio-one公司)。关于细胞培养条件,使用含有10%胎牛血清(GE Life Sciences公司)的RPMI1640培养基(Sigma-Aldrich公司),在5%CO₂存在下在37℃下进行。

[0358] 次日,将被检化合物(终浓度10 μ M至3.0nM的范围,6个点)、作为阳性对照的终浓度1 μ M的曲美替尼(MEK抑制剂)、以及作为阴性对照的被检化合物的溶剂DMSO用新鲜的培养基稀释100倍,向各孔中各添加4 μ L后,培养2小时。培养后迅速向各孔中添加30 μ L的30%乙二醛液(将40%乙二醛[Wako公司]用磷酸盐缓冲生理盐水[PBS;Wako公司]稀释),在室温下静置1小时而将细胞固定。之后,对板进行离心(110xg,7秒、以下,只要没有特别记载则离心在该条件下进行),除去上清,将含有0.1%Triton X-100(Amersham Biosciences公司)的PBS向各孔中各添加20 μ L。在室温下静置10分钟后,通过离心而除去上清,进而重复进行相同操作。然后,将含有0.5%十二烷基硫酸钠(SDS;Invitrogen公司)的PBS向各孔中各添加20 μ L,在室温下静置30分钟后进行离心,由此除去上清。接着,将封闭溶液(Intercept Blocking Buffer;LI-COR Biosciences公司)向各孔中各添加20 μ L,在室温下静置1小时。通过离心而除去上清,将作为一抗的用封闭溶液稀释2500倍的ERK(Thr202/Tyr204)的磷酸化抗体(Phospho-p44/42MAPK(Erk1/2)(Thr202/Tyr204)(D 13.14.4E)XP兔mAb;Cell Signaling Technology公司)向各孔中各添加10 μ L,在4℃下静置一晚。

[0359] 次日,对板进行离心而除去上清,将含有0.05%Tween-20的PBS(Thermo Scientific公司;将20x PBS Tween-20用离子交换水稀释20倍后使用)向各孔中各添加20 μ L,通过离心而除去上清,由此对各孔进行清洗。清洗总计进行3次。清洗后,将作为二抗的用封闭溶液稀释1000倍的IRDye 800CW山羊抗兔IgG(LI-COR Biosciences公司)向各孔中各添加10 μ L,在室温下静置1小时。对板进行离心而除去上清,利用含有0.05%Tween-20的PBS,与一抗反应后同样地进行操作,将各孔清洗3次。第3次清洗后的离心以171 \times g、17秒来

进行。除去上清后,直接将板在室温下风干3小时以上,用Aerius (LI-COR Biosciences公司)测定800nm的荧光信号。

[0360] 将添加DMSO时的信号值设为0%抑制,将添加1 μ M曲美替尼时的信号值设为100%抑制,通过Sigmoid-Emax模型非线性回归分析计算出50%抑制值(IC₅₀)。将若干式(I)的被检化合物的结果示于表2。

[0361] [表2]

[0362]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
2	49	8	30	13	78
3	55	9	44	14	42
4	37	10	41	16	93
5	32	11	81		
6	36	12	72		

[0363] 试验例3针对人KRAS G12D突变阳性胰腺癌株AsPC-1的锚定非依赖性细胞增殖抑制作用的评价

[0364] 通过球形三维培养,评价被检化合物所带来的锚定非依赖性细胞增殖抑制作用。

[0365] 将AsPC-1细胞以每孔5 \times 10²个细胞的方式以36 μ L/孔播种于细胞低吸附U形底384孔板(Prime Surface:住友电木公司)。细胞培养在与试验例2相同的条件下进行。

[0366] 次日,将被检化合物(终浓度10 μ M至3.0nM的范围,6个点)和作为阴性对照的被检化合物的溶剂DMSO用新鲜的培养基稀释100倍,向各孔中各添加4 μ L。在5%CO₂存在下在37 $^{\circ}$ C下培养6天后,将CellTiter Glo2.0(Promega公司)向各孔中各添加20 μ L。在常温下使用平板混合器(FINEPCR公司)搅拌1小时后,利用ARVOX3(PerkinElmer公司)测定发光信号。

[0367] 将DMSO处理时的信号值设为0%抑制,将细胞不存在下、仅培养基时的信号值设为100%抑制,通过Sigmoid-Emax模型非线性回归分析计算出50%抑制值(IC₅₀)。将若干式(I)的被检化合物的结果示于表3。

[0368] [表3]

[0369]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	68	8	73	15	152
2	166	9	84	16	216
3	128	10	77	18	192
4	99	11	133	19	189
5	83	12	153	20	138
6	92	13	130	22	209
7	80	14	154		

[0370] 试验例4人KRAS G12D突变阳性胰腺癌株PK-1荷瘤小鼠的抗肿瘤作用的评价

[0371] 将PK-1细胞(RIKEN BRC,RCB1972)用含有10%胎牛血清(GE Life Sciences公司)的RPMI1640培养基(Sigma-Aldrich公司)在5%CO₂存在下在37 $^{\circ}$ C下进行培养。回收PK-1细胞,用PBS悬浮,加入等量的基质胶(Becton,Dickinson and Company)而制备成3.0 \times 10⁷个/mL,将该细胞悬浮液以100 μ L的容量植入到4-5周龄的雄性裸小鼠(CAnN.Cg-Foxn1^{nu}/CrlCrlj(nu/nu),Charles River Laboratories Japan)皮下。植入约2周后,以各组间的肿

瘤体积和体重大致相等的方式进行分组,从次日起开始给药被检化合物。试验以溶剂组和被检化合物给药组各5只来进行,对溶剂组经口给药10%丙二醇(丸石制药公司)•5%聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯(Tween 80;Nacalai Tesque)•2.5%柠檬酸一水合物(Nacalai Tesque)•2.5% KLEPTOSE HPB(Roquette公司)水溶液(溶剂A),对被检化合物给药组,将被检化合物与溶剂A混合并经口给药。给药14天,每天给药2次,每周2次进行肿瘤径和体重的测定。使用下式计算肿瘤体积。

$$[0372] \quad [\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3)] = [\text{肿瘤的长径}(\text{mm})] \times [\text{肿瘤的短径}(\text{mm})]^2 \times 0.5$$

[0373] 被检化合物所带来的肿瘤增殖抑制率(%)是将给药开始前一天的被检化合物给药组的肿瘤体积设为100%抑制、将给药结束日的溶剂组的肿瘤体积设为0%抑制而计算的。另外,被检化合物给药组的肿瘤体积小于给药开始前一天的肿瘤体积时,将给药开始前一天的肿瘤体积设为0%退缩、将肿瘤体积0设为100%退缩,计算被检化合物的肿瘤退缩率(%)。

[0374] 上述试验的结果是,对于若干式(I)的化合物确认到G12D突变KRAS抑制作用和抗肿瘤作用。因此,式(I)的化合物可以用于胰腺癌、特别是KRAS G12D突变阳性胰腺癌的治疗等。

[0375] 含有式(I)的化合物或其盐中的1种或2种以上作为有效成分的药物组合物可以使用本领域中通常使用的赋形剂、即药剂用赋形剂或药剂用载体等通过通常使用的方法来制备。

[0376] 给药可以为利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液剂等经口给药或者关节内、静脉内、肌肉内等利用注射剂、栓剂、滴眼剂、眼软膏、经皮用液剂、软膏剂、经皮用贴剂、经粘膜液剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非经口给药中的任意方式。

[0377] 作为用于经口给药的固体组合物,可以使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中,将1种或2种以上有效成分与至少一种惰性赋形剂混合。组合物可以按照常规方法含有惰性添加剂、例如润滑剂、崩解剂、稳定剂、溶解助剂。片剂或丸剂可以根据需要用糖衣或者胃溶性或肠溶性物质的膜被覆。

[0378] 用于经口给药的液体组合物含有药剂上可接受的乳浊剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂或酞剂等,含有通常使用的惰性稀释剂、例如纯化水或EtOH乙醇。该液体组合物中,除了惰性稀释剂以外,还可以含有增溶剂、润湿剂、助悬剂之类的辅助剂、甜味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

[0379] 用于非经口给药的注射剂含有无菌的水性或非水性的溶液剂、悬浮剂或乳浊剂。作为水性的溶剂,例如含有注射用蒸馏水或生理盐水。作为非水性的溶剂,例如有EtOH之类的醇类。这样的组合物还可以含有等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂或溶解助剂。它们例如通过从细菌截留过滤器通过的过滤、杀菌剂的配合或照射而进行无菌化。另外,它们也可以制造无菌的固体组合物并在使用前溶解或悬浮在无菌水或无菌的注射用溶剂中使用。

[0380] 吸入剂或经鼻剂等经粘膜剂可以使用固态、液态或半固态状物质,可以按照以往公知的方法来制造。例如可以适当地添加公知的赋形剂、以及pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂、增稠剂等。给药可以使用用于适当的吸入或吹送的器具。例如,可以使用计量给药吸入器具等公知的器具或喷雾器,将化合物单独或者以形成配方的混合物的

粉末的形式、或者与医药上可接受的载体组合而以溶液或悬浮液的形式给药。干燥粉末吸入器等可以是一次或多次给药用吸入器,可以利用干燥粉末或含粉末的胶囊。或者,可以是使用了适当的抛射剂、例如氯氟烷烃或二氧化碳等适当的气体的加压气溶胶喷雾等方式。

[0381] 通常经口给药的情况下,1天的给药量按照每单位体重为约0.001~100mg/kg、优选为0.1~30mg/kg、进一步优选为0.1~10mg/kg是适当的,将其1次或分成2次~4次进行给药。静脉内给药的情况下,一天的给药量按照每单位体重为约0.0001~10mg/kg是适当的,一天一次至分成多次给药。另外,作为经粘膜剂,将每单位体重为约0.001~100mg/kg一天1次至分成多次进行给药。给药量可考虑症状、年龄、性别等并根据各自的情况来适当决定。

[0382] 虽然根据给药途径、剂型、给药部位、赋形剂或添加剂的种类而不同,但本发明的药物组合物含有0.01~100重量%、作为一个方式含有0.01~50重量%的作为有效成分的1种或1种以上式(I)的化合物或其盐。

[0383] 式(I)的化合物可以与被认为上述式(I)的化合物显示有效性的疾病的各种治疗剂或预防剂联合使用。该联合使用可以是同时给药、或者分开连续地或者间隔期望时间地进行给药。同时给药制剂可以是配合剂,也可以是分开进行制剂化。

[0384] 实施例

[0385] 以下基于实施例对式(I)的化合物的制造方法进行详细说明。需要说明的是,本发明不限于下述实施例中记载的化合物。另外,将原料化合物的制造方法分别示于制造例中。另外,式(I)的化合物的制造方法并非仅限于以下所示的具体实施例的制造方法,式(I)的化合物也可以通过这些制造方法的组合或者对于本领域技术人员而言显而易见的方法来制造。

[0386] 需要说明的是,本说明书中,化合物的命名有时使用ACD/Name(注册商标、Advanced Chemistry Development, Inc.)等命名软件。

[0387] 另外,为了方便起见,将浓度mol/L表示为M。例如,1M氢氧化钠水溶液是指1mol/L的氢氧化钠水溶液。

[0388] 制造例1

[0389] 对7-溴-2,4-二氯-8-氟-6-碘喹啉(100g)、DOX(1000mL)、THF(500mL)的混合物进行冰冷却后,加入DIPEA(240mL)、(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(48g),在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥后,在减压下浓缩至溶液的总量达到约400mL。向得到的溶液中加入混合溶剂(己烷/乙酸乙酯=4/1,1000mL),在室温下搅拌2小时。滤取析出的固体,以固体形式得到(1S,4S)-5-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(123g)。

[0390] 制造例2

[0391] 向(1S,4S)-5-(7-溴-2-氯-8-氟-6-碘喹啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(20.1g)、DMF(150mL)、DABCO(3.85g)的混合物中,在冰冷却下加入碳酸铯(12.3g)和十二烷-1-硫醇(9.05mL),在50℃下搅拌过夜。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水,通过分液操作将有机层和水层分离,将得到的水层用乙酸乙酯萃取2次。将有机层混合,用氯化钠水溶液清洗2次后,用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,以油状物形式得到

(1S,4S)-5-[7-溴-2-(十二烷基硫基)-8-氟-6-碘喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(26.0g)。

[0392] 制造例4

[0393] 在氩气流下,在冰冷却下,向(1S,4S)-5-[7-溴-2-(十二烷基硫基)-8-氟-6-碘喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(38.5g)、苯甲醇(6.12g)、THF(390mL)的混合物中加入tBuOK(6.54g),在该温度下搅拌1.5小时。在冰冷却下向反应混合物中追加苯甲醇(0.5mL)、tBuOK(540mg),在该温度下进一步搅拌1小时。向反应混合物中加入水和饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,以胶状物形式得到(1S,4S)-5-[8-(苄氧基)-7-溴-2-(十二烷基硫基)-6-碘喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(41.5g)。

[0394] 制造例7

[0395] 在氩气氛下,将(1S,4S)-5-[8-(苄氧基)-7-溴-2-(十二烷基硫基)-6-碘喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(41.5g)、MeCN(500mL)、DOX(330mL)、水(165mL)、环丙基硼酸(8.0g)、磷酸钾(38g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(4.0g)的混合物在100℃下搅拌3小时。将反应混合物自然冷却到室温后,在减压下将溶液浓缩。向得到的残渣中加入饱和氯化钠水溶液,用CHCl₃萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,在减压下将溶液浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,以胶状物形式得到(1S,4S)-5-[8-(苄氧基)-7-溴-6-环丙基-2-(十二烷基硫基)喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(27.1g)。

[0396] 制造例10

[0397] 向(1S,4S)-5-[8-(苄氧基)-7-溴-6-环丙基-2-(十二烷基硫基)喹啉-4-基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(33.6g)、6-氟-5-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶(19.3g)、磷酸钾(38g)、二环己基(2',6'-二异丙氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(3.1g)、(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钡(II)(5.6g)、DOX(500mL)、水(80mL)的混合物中鼓入氩气后,在氩气氛下在100℃下搅拌3.5小时。将反应混合物在减压下浓缩至1/2左右的溶液量后,加入氯化钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。向有机层中加入无水硫酸镁和硅藻土,搅拌后,将不溶物用硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩后,将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,以泡沫状固体形式得到(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-2-(十二烷基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(33.0g)。

[0398] 制造例13

[0399] 向(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-2-(十二烷基硫基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(34.5g)的CH₂Cl₂(350mL)溶液中,在冰冷却下加入间氯过苯甲酸(含水约30%、10g),在该温度下搅拌30分钟。向反应混合物中,在冰冷却下加入饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液。将水层和有机层通过分液操作分离,将得到的水层用CH₂Cl₂萃取2次。将得到的有机层混合,用无水硫酸钠干燥。将得到的溶液在减压下浓缩后,向残渣中加入甲苯,再次在

减压下浓缩,以泡沫状固体形式得到(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-2-(十二烷-1-亚磺酰基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(35.1g)。

[0400] 制造例15

[0401] 向(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-2-(十二烷-1-亚磺酰基)-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(35.1g)、THF(420mL)的混合物中,在室温下加入四氢-2H-吡喃-4-醇(5.9g)和tBuOK(6.4g)并搅拌1小时。向反应混合物中加入水和饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取2次。将得到的有机层混合,用饱和氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、己烷/乙酸乙酯)纯化,以泡沫状固体形式得到(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(23.9g)。

[0402] 制造例18

[0403] 将(1S,4S)-5-{8-(苄氧基)-6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(23.9g)、10% Pd/C(含水50%、4.8g)和EtOH(290ml)的混合物在氢气气氛下在室温下搅拌8小时。将得到的反应混合物用硅藻土过滤,用EtOH(100ml)清洗。向滤液中再次加入10% Pd/C(含水50%、2.4g),在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。将得到的反应混合物用硅藻土过滤后,将滤液在减压下浓缩,以泡沫状固体形式得到(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-羟基-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(20.9g)。

[0404] 制造例19

[0405] 向1-{[4-(羟基甲基)苯基]甲基}-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮(3.3g)的CH₂Cl₂(66mL)溶液中,在冰冷却下加入亚硫酸氯(3.5mL),在该温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,以固体(3.6g)形式得到残渣。向(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-羟基-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(6.0g)和上述中得到的固体(2.91g)的DMF(60mL)溶液中,在室温下加入碳酸铯(8.3g),在该温度下搅拌1小时之后,在50℃下搅拌过夜。向反应混合物中加入水,搅拌10分钟。滤取所生成的不溶物,以固体形式得到(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-({4-[(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(7.88g)。

[0406] 制造例38

[0407] 向[4-({叔丁基二(甲基)甲硅烷基}氧基)甲基]苯基]甲醇(7.0g)的CH₂Cl₂(140mL)溶液中,在冰冷却下加入甲磺酸酐(9.66g)和DIPEA(11.4mL),在该温度下搅拌1小时。在冰冷却下向反应混合物中加入水,将有机层和水层通过分液操作分离,将水层用CH₂Cl₂萃取2次。将得到的有机层混合后,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。向得到

的残渣和1-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮(5.0g)的DMF(140mL)溶液中,在冰冷却下加入tBuOK(4.70g),在该温度下搅拌1小时,之后在室温下搅拌1小时。在冰冷却下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液清洗后,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。向得到的残渣的THF(70mL)溶液中加入四正丁基氟化铵(1M THF溶液、42mL),在室温下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH)纯化,以固体形式得到1-[[4-(羟基甲基)苯基]甲基]-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮(4.84g)。

[0408] 制造例45

[0409] 向2-(氯甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(1g)、[4-(羟基甲基)苯基]硼酸(1.8g)、DOX(24mL)、水(4.8mL)、磷酸钾(3.2g)的混合物中加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(490mg),在微波照射下在130℃下搅拌2小时。将得到的反应混合物用硅藻土过滤,用乙酸乙酯清洗。将滤液在减压下浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH)纯化,以固体形式得到{4-[(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)甲基]苯基}甲醇(1.15g)。

[0410] 制造例48

[0411] 向6-氟-5-甲基-1-(咪唑烷-2-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶(16g)、三异丙基硅烷(24mL)、CH₂Cl₂(320mL)的混合物中,在室温下加入三氟乙酸(18mL)并搅拌4天。将得到的反应混合物在减压下浓缩,直至馏去与使用的CH₂Cl₂等量程度的溶剂。向得到的残渣中加入THF和水,在冰冷却下边搅拌边每次少量地加入饱和碳酸氢钠水溶液,直至反应液达到弱碱性。将得到的混合物用CHCl₃萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,以固体形式得到6-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡啶(11.2g)。

[0412] 制造例49

[0413] 向2-甲基氨基甲酸叔丁酯(1.58mL)的吡啶(20mL)溶液中,在室温下加入4-(2-亚氨基-2-甲氧基乙基)苯甲酸甲酯一盐酸盐(2.0g),在该温度下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,将得到的残渣用混合溶剂(己烷/乙酸乙酯=1/4)清洗,以固体形式得到2-{2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙亚氨基}-1-甲基胍-1-羧酸叔丁酯一盐酸盐(2.06g)。

[0414] 制造例50

[0415] 向环丙基胍二盐酸盐(392mg)的吡啶(6.0mL)溶液中,在室温下加入4-(2-亚氨基-2-甲氧基乙基)苯甲酸甲酯一盐酸盐(600mg),在该温度下搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,向得到的残渣中加入甲酸(6.0mL),在105℃下搅拌3小时,之后在110℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,向残渣中加入碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、己烷/乙酸乙酯)纯化,以油状物形式得到4-[(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯甲酸甲酯(210mg)。

[0416] 制造例52

[0417] 向1-氨基吡咯烷-2-酮一盐酸盐(1.3g)的吡啶(20mL)溶液中,在室温下加入4-(2-亚氨基-2-甲氧基乙基)苯甲酸甲酯一盐酸盐(2.55g),在该温度下搅拌1小时后,在100℃下搅拌3天。向反应混合物中加入甲苯,在减压下浓缩。使得到的残渣吸附于碱性硅胶后,用硅胶柱色谱(碱性硅胶、己烷/乙酸乙酯)纯化,以固体形式得到4-[(6,7-二氢-5H-吡咯并[1,

2-b)[1,2,4]三唑-2-基]甲基]苯甲酸甲酯(1.13g)。

[0418] 制造例53

[0419] 在氮气气流下,向4-[(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯甲酸甲酯(205mg)的THF(4.0mL)溶液中在冰冷却下加入LAH(30mg),在该温度下搅拌30分钟。在冰冷却下向反应混合物中每次少量地加入硫酸钠十水合物(513mg),在该温度下搅拌10分钟,之后在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩,以油状物形式得到4-[(1-环丙基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯基}甲醇(182mg)。

[0420] 制造例63

[0421] 在氩气气氛下,向4-[(2H-四唑-5-基)甲基]苯甲酸甲酯(3.63g)、碳酸钾(3.5g)、DMF(80mL)的混合物中在冰冷却下加入碘甲烷(5.2mL),在室温下搅拌3小时后,在冰冷却下加入饱和氯化铵水溶液。向反应混合物中加入乙酸乙酯和水,通过分液操作将有机层和水层分离,将得到的水层用乙酸乙酯萃取3次。将有机层混合,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(用己烷/乙酸乙酯展开,之后用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 展开)纯化,以固体形式得到4-[(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基]苯甲酸甲酯与其位置异构体的混合物(3.7g)。

[0422] 制造例64

[0423] 将4-[(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯甲酸苄酯(1.85g)、碳酸铯(3.2g)、N-甲基吡咯烷酮(15mL)、3-碘氧杂环丁烷(1.79g)的混合物在微波照射下在 150°C 下搅拌30分钟。将反应混合物自然冷却到室温后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥。将滤液在减压下浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(用己烷/乙酸乙酯展开,之后用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 展开)纯化,以油状物形式得到4-[[1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]苯甲酸苄酯(1.70g)。

[0424] 制造例65

[0425] 向2-{2-[4-(甲氧基羰基)苯基]乙亚氨基}-1-甲基胍-1-羧酸叔丁酯一盐酸盐(400mg)中,在室温下依次加入DOX(4.0mL)、MeOH(4.0mL)、氯化氢(4M DOX溶液、2.8mL),在室温下搅拌3小时。追加氯化氢(4M DOX溶液、2.8mL),在室温下进一步搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,向得到的残渣中加入 CH_2Cl_2 (8.0mL),在冰冷却下加入DIPEA(0.957mL)和环丙烷甲酰氯(0.154mL),在室温下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,向得到的残渣中加入M(4.0ml),在 120°C 下搅拌4小时。向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和饱和氯化钠水溶液清洗,用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、己烷/乙酸乙酯)纯化,以油状物形式得到4-[(5-环丙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯甲酸甲酯(168mg)。

[0426] 制造例69

[0427] 向2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡嗪(3.9g)、4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(4.4g)、DMF(60mL)的混合物中,在冰冷却下加入碳酸钾(6.7g)和碘化钾(4.0g),之后在 60°C 下搅拌过夜。向反应混合物中在冰冷却下加入饱和氯化铵水溶液后,加入水和乙酸乙酯。通过分液操作将有机层和水层分离,将得到的水层用乙酸乙酯萃取2次。将有机层混合,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,以固体形式得到4-[[5-甲基-3-(吡嗪-2-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯(1.33g)。

[0428] 制造例70

[0429] 将4-[(4H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]苯甲酸(1.0g)、2-甲基-6-硝基苯甲酸酐(3.7g)、TEA(1.5mL)、N,N-二甲基-4-氨基吡啶(122mg)和CH₂Cl₂(20mL)的混合物在室温下搅拌30分钟后,加入苯甲醇(2.4mL),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中加入碳酸钾(1.5g),在室温下搅拌2小时。向得到的反应混合物中加入乙酸(0.62mL)和水,用CHCl₃萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,在减压下将溶液浓缩。向得到的残渣中加入碳酸钾(1.5g)、苯甲醇(5.0mL)和THF(5.0mL),在80℃下搅拌2小时。将反应混合物自然冷却到室温后,加入乙酸(0.62mL)和水,用CHCl₃萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,在减压下将溶液浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH)纯化后,加入己烷而固体化,由此以固体形式得到4-[(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]苯甲酸苄酯(1.24g)。

[0430] 制造例71

[0431] 向(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-[[4-(羟基甲基)苯基]甲氧基]-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(400mg)的CH₂Cl₂(5.0mL)溶液中,在冰冷却下加入DIPEA(0.30mL)和甲磺酸酐(210mg),在该温度下搅拌1小时。在冰冷却下向反应混合物中加入水,将有机层和水层通过分液操作分离,将水层用CH₂Cl₂萃取3次。将得到的有机层混合后,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。另行向4-甲基-3,4-二氢吡啶[2,3-b]吡嗪-2(1H)-酮(196mg)的DMF(5.0mL)溶液在冰冷却下加入氢化钠(约60%矿物油分散体、48mg),在氩气氛下在该温度下搅拌10分钟。向得到的反应混合物中在冰冷却下加入上述的浓缩残渣的DMF(5.0mL)溶液,之后在室温下搅拌过夜。在冰冷却下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯,将有机层和水层通过分液操作分离,将水层用乙酸乙酯萃取2次。将得到的有机层混合后,用无水硫酸钠干燥,在减压下将溶液浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(CHCl₃/MeOH)纯化,以泡沫状固体形式得到(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-({4-[(4-甲基-2-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-b]吡嗪-1(2H)-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-4-基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(250mg)。

[0432] 与上述所示的制造例的制造方法同样进行而制造后述表4~表29所示的化合物。另外,将各制造例化合物的制造方法、结构和物理化学数据示于表4~表29。

[0433] 实施例1

[0434] 向(1S,4S)-5-{6-环丙基-7-[6-氟-5-甲基-1-(噁烷-2-基)-1H-吡啶-4-基]-8-({4-[(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基)甲基]苯基}甲氧基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-4-基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯(7.88g)、三异丙基硅烷(3.0mL)、CH₂Cl₂(30mL)的混合物中,在室温下加入三氟乙酸(13mL),之后搅拌过夜。将得到的反应混合物在减压下浓缩,得到含有1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹唑啉-8-基}氧基)甲基]苯基}甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮的2种非对映异构体的混合物。将得到的混合物用ODS柱色谱(MeCN/0.1%甲酸水溶液)分离纯化,得到含有(1)高极性的非对映异构体(peak-1)和(2)低极性的非对映异构体(peak-2)的级

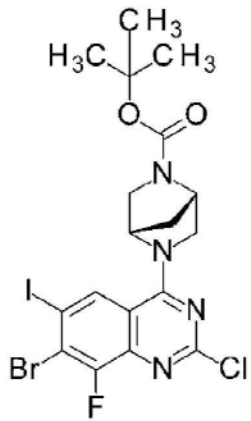
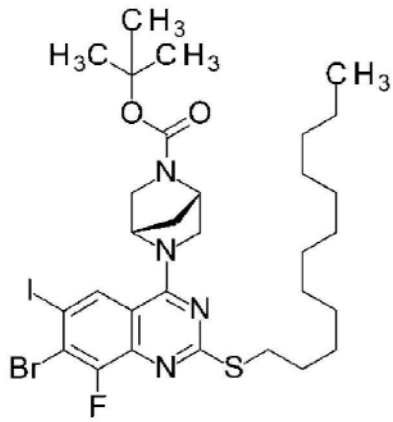
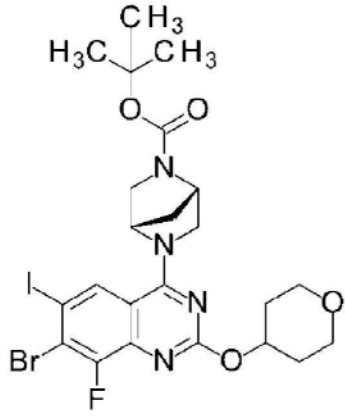
分。向其中的含有低极性的非对映异构体 (peak-2) 的级分中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用混合溶剂 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=4/1$) 萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 以固体形式得到 1-({4-[(6-环丙基-4-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-7-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-[(噁烷-4-基)氧基]喹啉-8-基}氧基)甲基]苯基}甲基)-3-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-酮的低极性的非对映异构体 (2.39g)。

[0435] 与上述所示的实施例的制造方法同样进行而制造后述表30~表37所示的化合物。另外, 将各实施例化合物的结构示于后述表30~表37, 将各实施例化合物的物理化学数据示于表38。

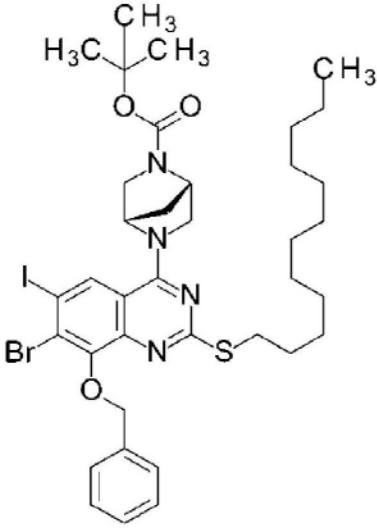
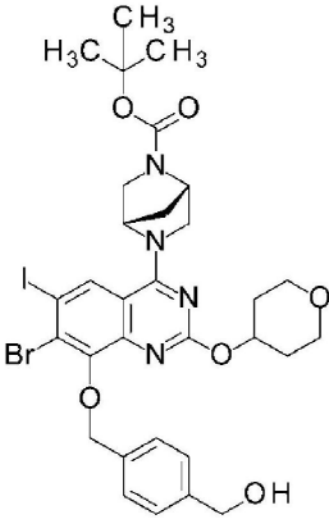
[0436] 另外, 在后述表中, 有时使用以下的缩写。

[0437] PEx: 制造例编号、Ex: 实施例编号、PSyn: 通过同样的方法制造的制造例编号、Syn: 通过同样的方法制造的实施例编号 (例如, 1表示实施例1)、Str: 化学结构式 (化学结构式中带有“*”的化合物表示: 该化合物为基于轴不对称的单一的非对映异构体, 在ODS柱色谱 (MeCN/0.1%甲酸水溶液) 的分离条件下为低极性的非对映异构体 (peak-2)。另外, 带“#”的化合物表示与位置异构体的混合物)、DAT: 物理化学数据、ESI+: 质谱分析中的m/z值 (电离法ESI, 无特别声明时为 $[\text{M}+\text{H}]^+$)、NMR: DMSO- d_6 中的 ^1H -NMR (500MHz) 中的峰的 δ 值 (ppm)、s: 单峰 (谱)、d: 双峰 (谱)、t: 三峰 (谱)、m: 多重峰 (谱)、br: 宽峰 (谱) (例: brs)。

[0438] [表4]

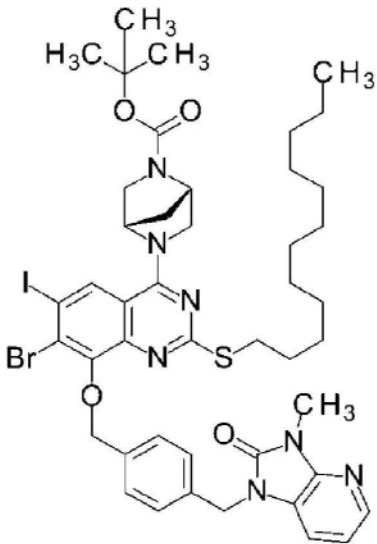
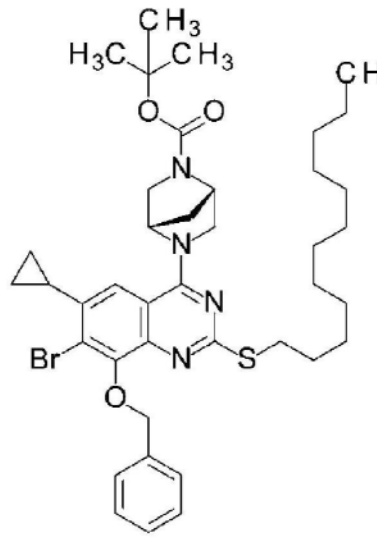
PEX	PSyn	Str	DAT
1	1		ESI+: 583.1, 585.1
[0439]	2		ESI+: 751.3
	2		ESI+: 651.0

[0440] [表5]

PEX	PSyn	Str	DAT
[0441] 4	4	 <chem>CCCCCCCCS1=NC2=C(N1C3=CC=CC=C3OC2=CC=C1Br)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	ESI+: 837.5
[0442] 5	4	 <chem>COc1ccc(O)cc1OC2=NC3=C(N2C(=O)OC(C)(C)C)C=CC=C3I</chem>	ESI+: 769.3

[0442] [表6]

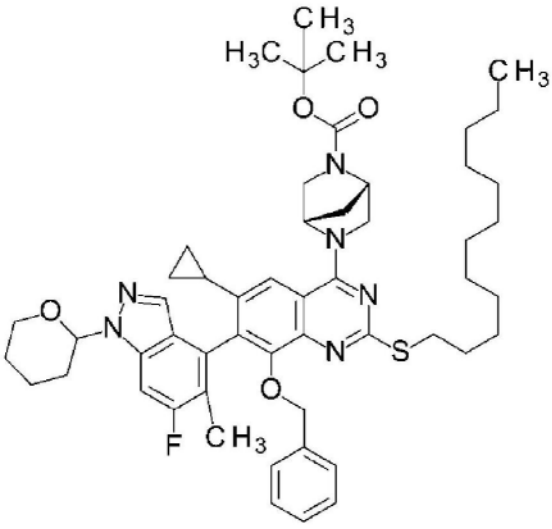
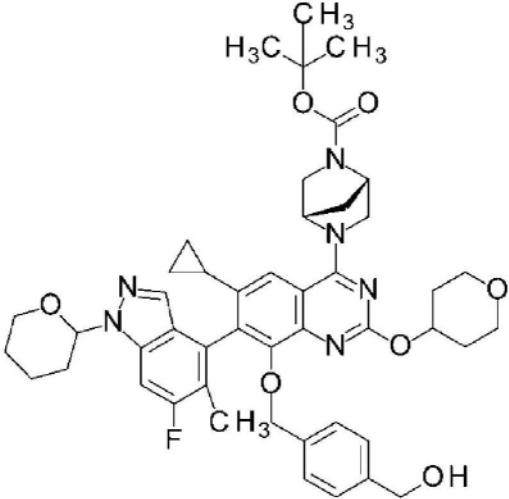
[0443]

PEx	PSyn	Str	DAT
6	4		ESI+: 998.4, 1000.3
7	7		ESI+: 753.5

[0444] [表7]

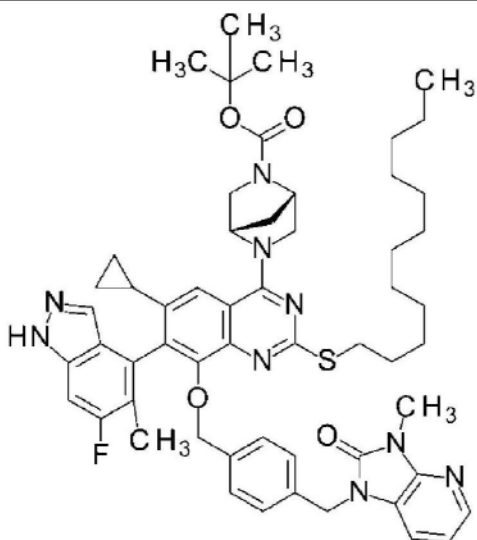
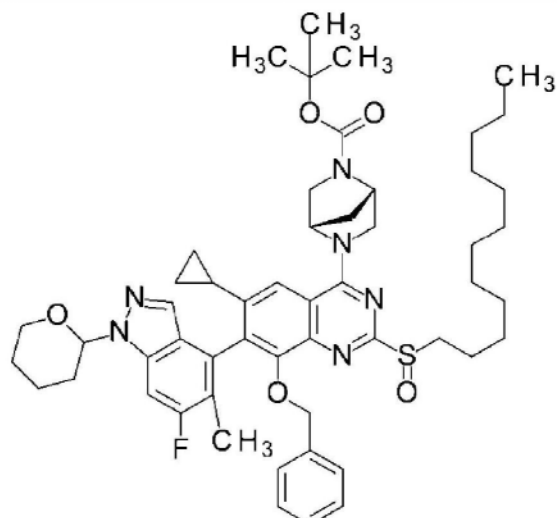
PEX	PSyn	Str	DAT
8	7	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C2C=CC3=C(C=C2)N(C=C3)C4=CC(=CC=C4)OC5=CC=C(O)CO5C67C8C9C10C11C12C13C14C15C16C17C18C19C20C21C22C23C24C25C26C27C28C29C30C31C32C33C34C35C36C37C38C39C40C41C42C43C44C45C46C47C48C49C50C51C52C53C54C55C56C57C58C59C60C61C62C63C64C65C66C67C68C69C70C71C72C73C74C75C76C77C78C79C80C81C82C83C84C85C86C87C88C89C90C91C92C93C94C95C96C97C98C99C100</chem>	ESI+: 683.3
9	7	<chem>CCCCCCCCSC12=NC=CC3=C(C=C1)N(C=C2)C4=CC(=CC=C4)OC5=CC=C(N6C=NC=C6N7C)CO5C89C10C11C12C13C14C15C16C17C18C19C20C21C22C23C24C25C26C27C28C29C30C31C32C33C34C35C36C37C38C39C40C41C42C43C44C45C46C47C48C49C50C51C52C53C54C55C56C57C58C59C60C61C62C63C64C65C66C67C68C69C70C71C72C73C74C75C76C77C78C79C80C81C82C83C84C85C86C87C88C89C90C91C92C93C94C95C96C97C98C99C100</chem>	ESI+: 912.7, 914.6

[0446] [表8]

PEx	PSyn	Str	DAT
10	10	 <p>Chemical structure of compound 10: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring at the 2-position, a cyclopropyl group at the 4-position, a methyl group at the 5-position, and a fluorine atom at the 6-position. The benzimidazole core is further substituted with a benzyl group at the 7-position, a dimethylacetamide group at the 8-position, and a heptylthio group at the 9-position.</p>	ESI+: 905.8
11	10	 <p>Chemical structure of compound 11: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring at the 2-position, a cyclopropyl group at the 4-position, a methyl group at the 5-position, and a fluorine atom at the 6-position. The benzimidazole core is further substituted with a benzyl group at the 7-position, a dimethylacetamide group at the 8-position, and a morpholine ring at the 9-position. The benzyl group is substituted with a hydroxymethyl group at the para position.</p>	ESI+: 835.7

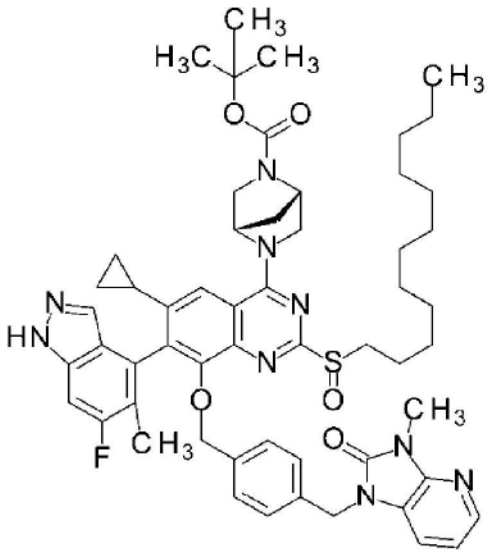
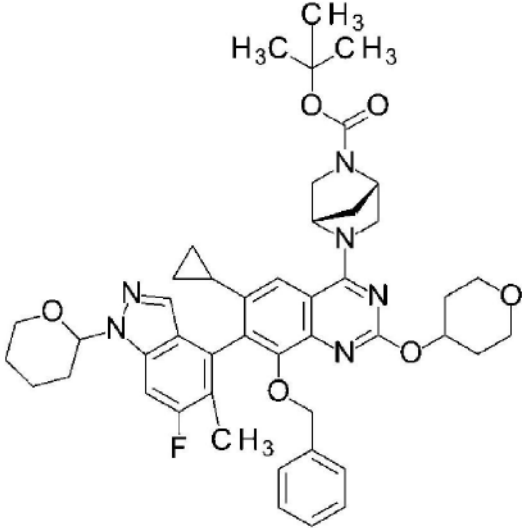
[0447] [表9]

[0449]

PEX	PSyn	Str	DAT
12	10	 <p>Chemical structure of compound 12: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a methyl group, and a methoxy group. It is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a tert-butyl ester, a bicyclic piperidine ring, and a long alkyl chain. A benzimidazole ring is also attached to the structure.</p>	ESI+: 982.8
13	13	 <p>Chemical structure of compound 13: A complex molecule featuring a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a methyl group, and a methoxy group. It is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a tert-butyl ester, a bicyclic piperidine ring, and a long alkyl chain. A morpholine ring is also attached to the structure.</p>	ESI+: 921.8

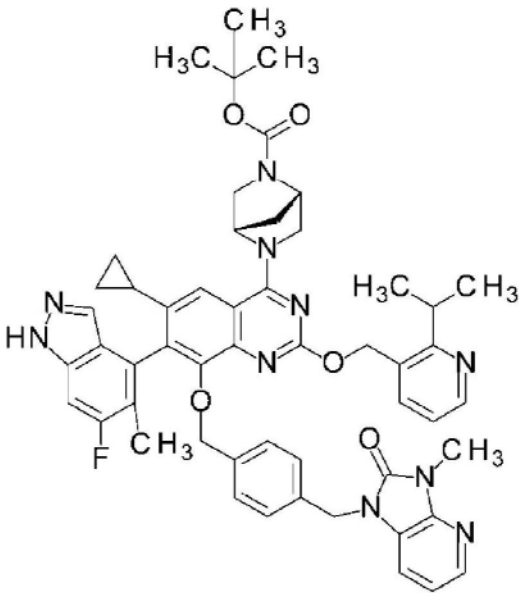
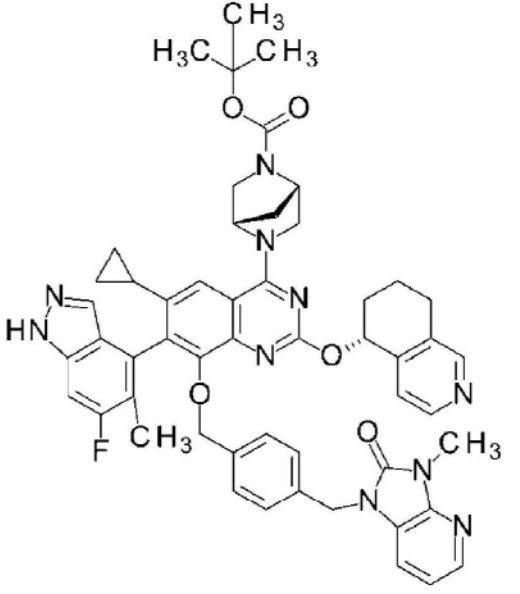
[0450] [表10]

[0451]

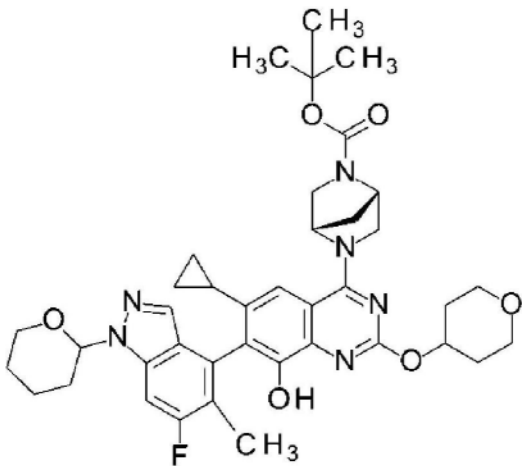
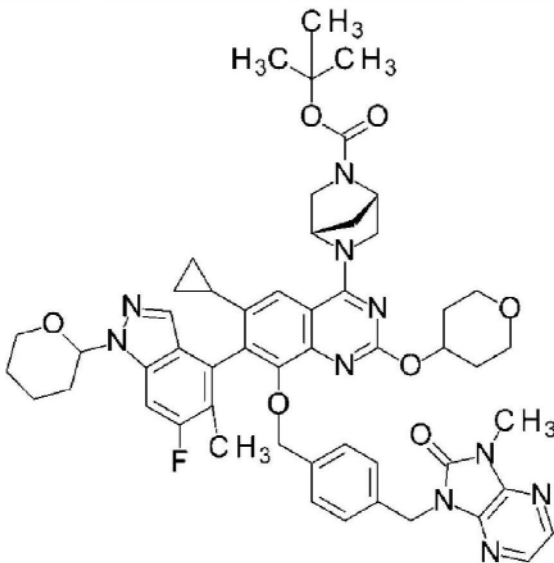
PEX	PSyn	Str	DAT
14	13	 <p>Chemical structure of compound 14: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a fluorine atom (F) and a methyl group (CH₃). It is linked via an oxygen atom to a benzene ring, which is further substituted with a methyl group (CH₃) and a propyl chain (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). The propyl chain is attached to a nitrogen atom of a 1-methyl-1H-imidazole ring. Another nitrogen atom of the benzimidazole core is substituted with a bicyclic piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester group (CH₃-C(CH₃)₂-COO-). The piperidine ring is also substituted with a methyl group (CH₃).</p>	ESI+: 998.6
15	15	 <p>Chemical structure of compound 15: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a fluorine atom (F) and a methyl group (CH₃). It is linked via an oxygen atom to a benzene ring, which is further substituted with a methyl group (CH₃) and a propyl chain (CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). The propyl chain is attached to a nitrogen atom of a 1-methyl-1H-imidazole ring. Another nitrogen atom of the benzimidazole core is substituted with a bicyclic piperidine ring, which is further substituted with a tert-butyl ester group (CH₃-C(CH₃)₂-COO-). The piperidine ring is also substituted with a methyl group (CH₃).</p>	ESI+: 805.7

[0452] [表11]

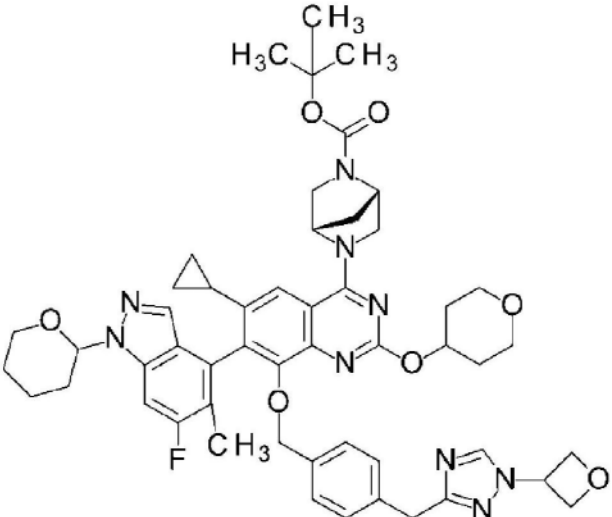
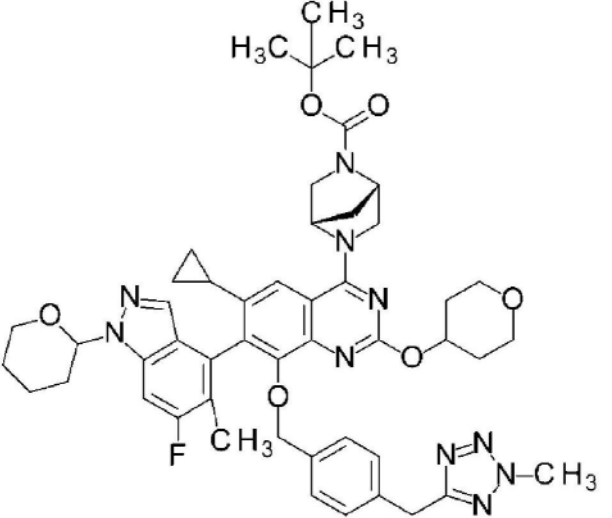
[0453]

PEX	PSyn	Str	DAT
16	15	 <p>The chemical structure of compound 16 features a central benzimidazole core. It is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group on the benzimidazole ring. A 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxane-5-carboxamide group is attached to the benzimidazole ring. A 2,6-dimethylphenyl group is connected via an ether linkage to the benzimidazole ring. A 1-methyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl group is also attached to the benzimidazole ring.</p>	ESI+: 931.8
17	15	 <p>The chemical structure of compound 17 is similar to compound 16, but the 2,6-dimethylphenyl group is replaced by a 2,3,4,5-tetrahydroquinoline ring system. The rest of the structure, including the benzimidazole core, cyclopropyl group, fluorine atom, methyl group, and the 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxane-5-carboxamide and 1-methyl-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-ylmethyl groups, remains the same.</p>	ESI+: 929.6

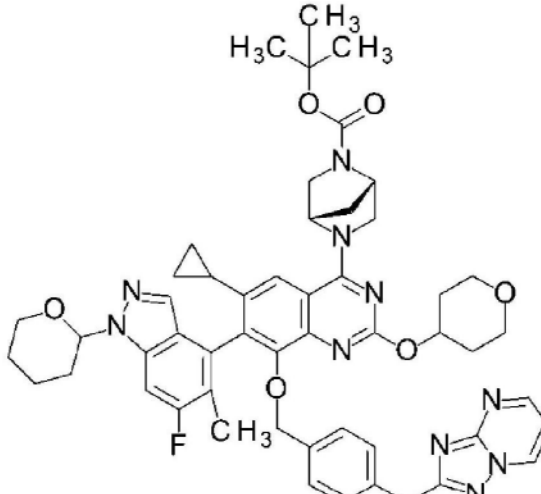
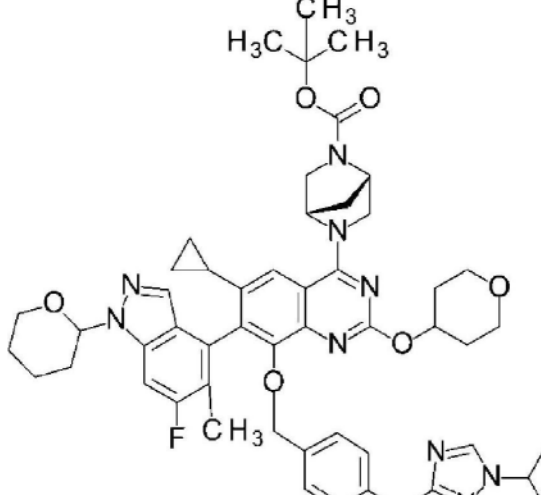
[0454] [表12]

PEX	PSyn	Str	DAT
18	18	 <p>Chemical structure of compound 18: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a fluorine atom, and a methyl group. It is linked to a morpholine ring and a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a hydroxyl group, a morpholine ring, and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a tert-butyl ester group.</p>	ESI+: 715.5
[0455] 19	19	 <p>Chemical structure of compound 19: Similar to compound 18, but with an additional substituent on the pyridine ring. This substituent is a benzimidazole ring system, which is further substituted with a methyl group and a morpholine ring. The benzimidazole ring is linked to a morpholine ring and a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a hydroxyl group, a morpholine ring, and a piperazine ring. The piperazine ring is connected to a tert-butyl ester group.</p>	ESI+: 967.8

[0456] [表13]

PEX	PSyn	Str	DAT
[0457] 20	19	 <p>Chemical structure of compound 20: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, a fluorine atom, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a 4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a morpholine ring and a tert-butyl group.</p>	ESI+: 942.7
[0458] 21	19	 <p>Chemical structure of compound 21: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, a fluorine atom, and a methoxy group. The methoxy group is further substituted with a 4-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl group. The benzimidazole core is also substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a morpholine ring and a tert-butyl group.</p>	ESI+: 901.7

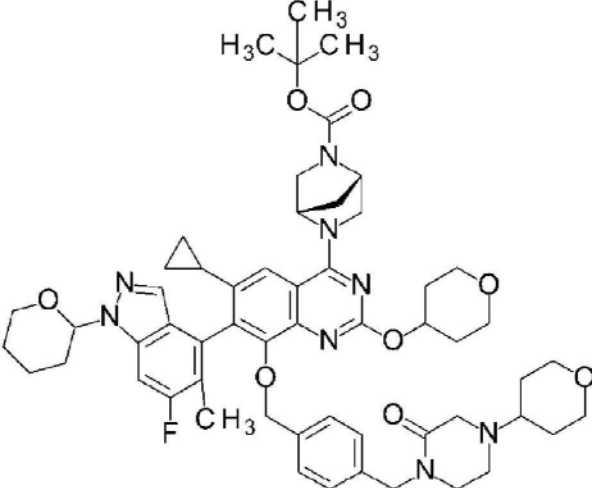
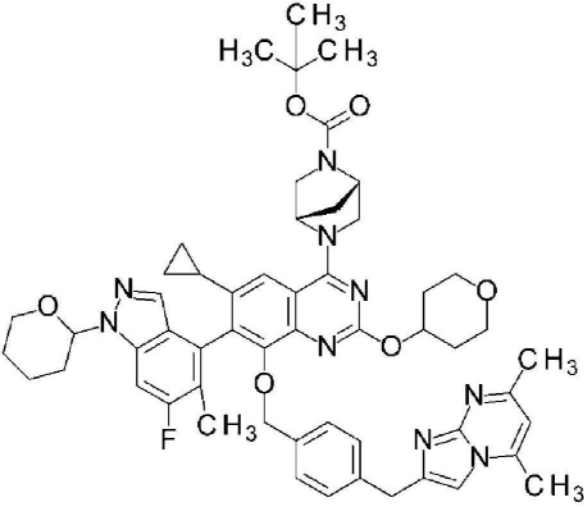
[0458] [表14]

PEx	PSyn	Str	DAT
22	19	 <p>Chemical structure of compound 22: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is further substituted with a 4-(tert-butylcarbamoyl)pyrrolidine ring and a 4-(morpholin-2-yl)phenyl group. A 1,2,3,4,5-pentazapentalene ring system is attached to the 4-(morpholin-2-yl)phenyl group.</p>	ESI+: 937.7
23	19	 <p>Chemical structure of compound 23: A complex molecule similar to compound 22, but with a different substitution pattern on the pentazapentalene ring system. It features a central benzimidazole core substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is further substituted with a 4-(tert-butylcarbamoyl)pyrrolidine ring and a 4-(morpholin-2-yl)phenyl group. A 1,2,3,4,5-pentazapentalene ring system is attached to the 4-(morpholin-2-yl)phenyl group.</p>	ESI+: 970.7

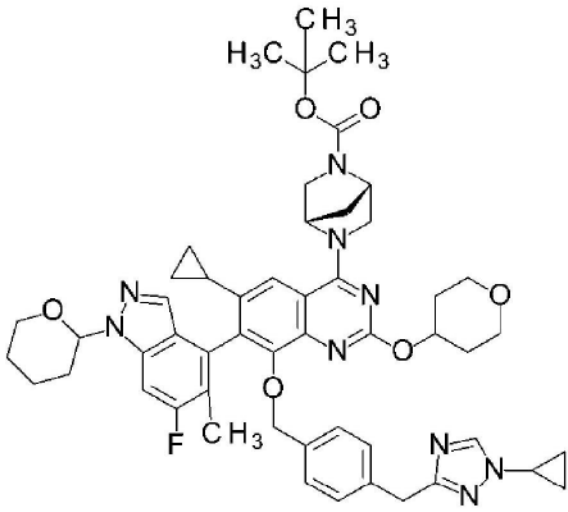
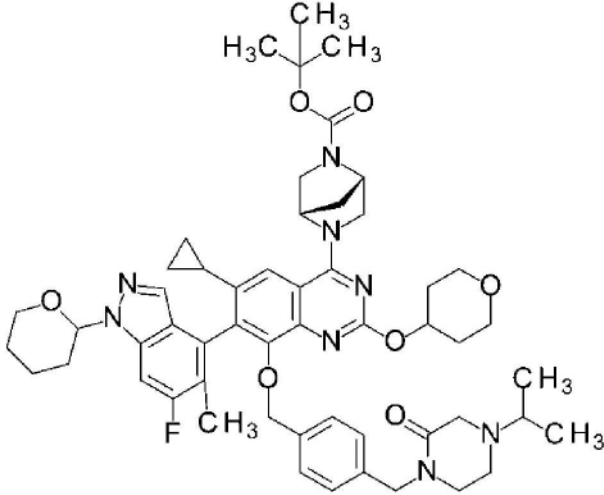
[0459] [表15]

PEX	PSyn	Str	DAT
[0461]	24	19	ESI+: 940.8
[0462]	25	19	ESI+: 945.6

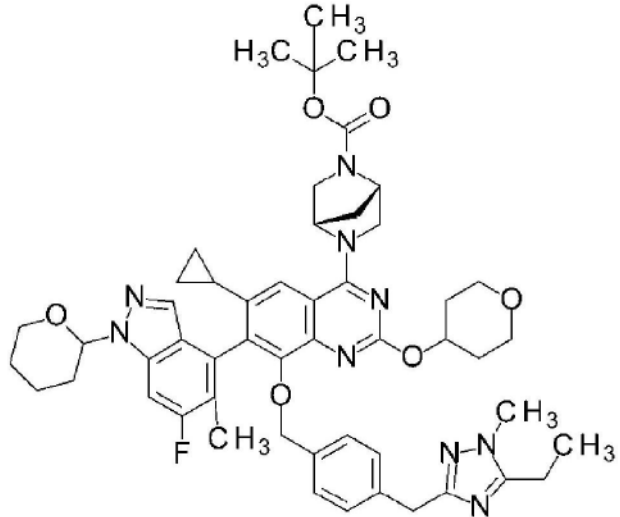
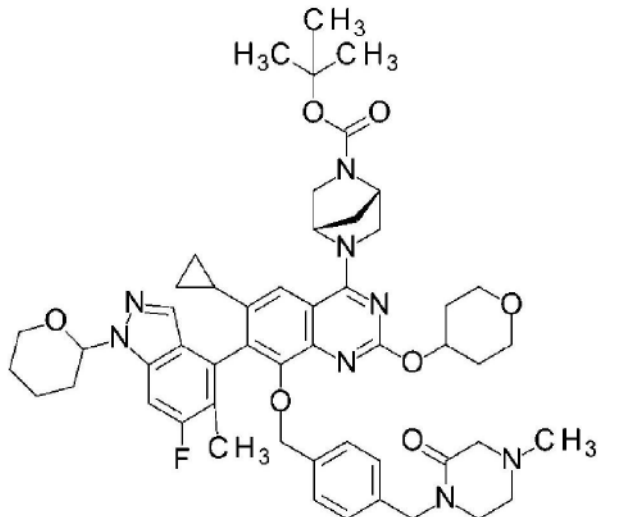
[0462] [表16]

PEx	PSyn	Str	DAT
26	19	 <p>The structure of compound 26 features a central benzimidazole core. It is substituted with a 7-membered morpholine ring at the 2-position, a 3-membered cyclopropyl ring at the 4-position, and a 5-membered morpholine ring at the 5-position. The benzimidazole ring is further substituted with a 2,2-dimethylpropanoate ester group at the 6-position, a 6-membered morpholine ring at the 7-position, and a 4-(2-methyl-4-(methyl(morpholin-2-yl)amino)phenoxy)phenyl group at the 8-position. The 4-position of the phenyl ring in this group is substituted with a fluorine atom and a methyl group.</p>	ESI+: 1001.8
27	19	 <p>The structure of compound 27 is similar to compound 26, but the 4-(2-methyl-4-(methyl(morpholin-2-yl)amino)phenoxy)phenyl group is replaced by a 4-(2,6-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-5-yl)methyl group. The 2 and 6 positions of the imidazo[1,2-a]pyridine ring are substituted with methyl groups.</p>	ESI+: 986.7 [M+Na] ⁺

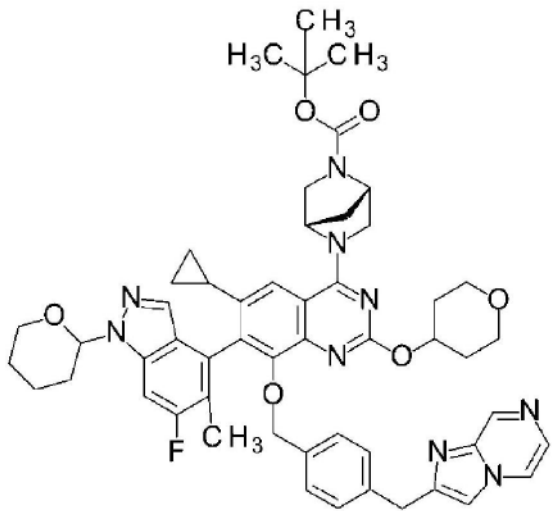
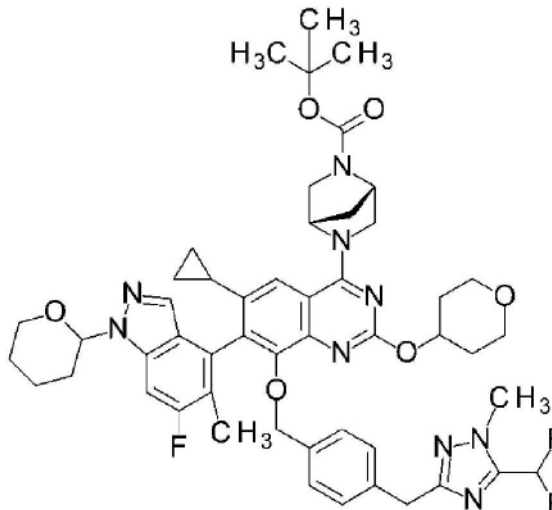
[0464] [表17]

PEX	PSyn	Str	DAT
28	19	 <p>Chemical structure of compound 28: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, and a fluorine atom. It is also linked to a benzimidazole ring, which is further substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring.</p>	ESI+: 926.7
29	19	 <p>Chemical structure of compound 29: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a morpholine ring, a cyclopropyl group, a methyl group, and a fluorine atom. It is also linked to a benzimidazole ring, which is further substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a morpholine ring and a benzimidazole ring.</p>	ESI+: 959.7

[0466] [表18]

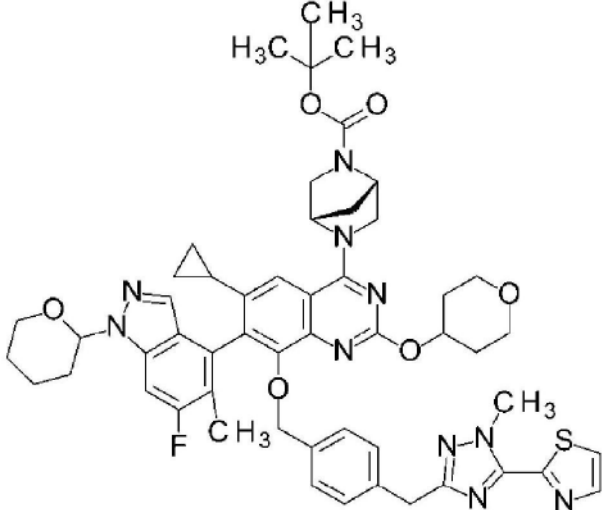
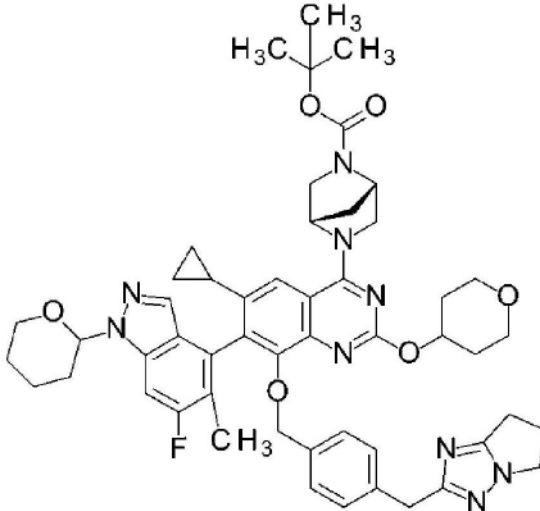
PEX	PSyn	Str	DAT
32	19	 <p>Chemical structure of compound 32: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is further substituted with a 2-(tert-butylcarbamoyl)azetidine ring and a morpholine ring. A 4-(2-(dimethylamino)ethyl)phenoxy group is attached to the benzimidazole core.</p>	ESI+: 928.6
33	19	 <p>Chemical structure of compound 33: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a fluorine atom, and a methyl group. It is further substituted with a 2-(tert-butylcarbamoyl)azetidine ring and a morpholine ring. A 4-(1-methylpiperidin-4-yl)phenoxy group is attached to the benzimidazole core.</p>	ESI+: 931.7

[0470] [表20]

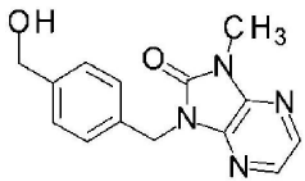
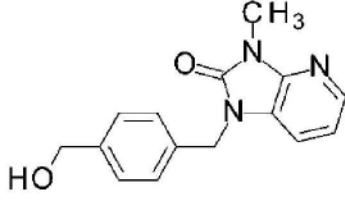
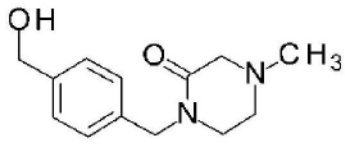
PEX	PSyn	Str	DAT
[0471] 34	19	 <p>Chemical structure of compound 34: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The core is substituted with a cyclopropyl group, a morpholine ring, a methyl group, and a fluorine atom. It is also linked via an ether bridge to a benzimidazole ring, which is further substituted with a morpholine ring and a methyl group. A tert-butyl ester group is attached to the benzimidazole ring. A benzimidazole ring is also attached to the central benzimidazole core via a methylene bridge.</p>	ESI+: 936.7
[0472] 35	19	 <p>Chemical structure of compound 35: A complex molecule similar to compound 34, but with a different substitution pattern on the benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group and two fluorine atoms. The rest of the molecule, including the central benzimidazole core and the tert-butyl ester group, is identical to compound 34.</p>	ESI+: 950.7

[0472] [表21]

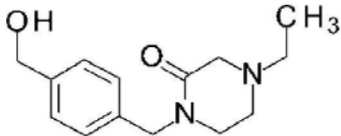
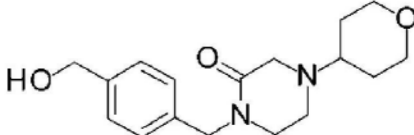
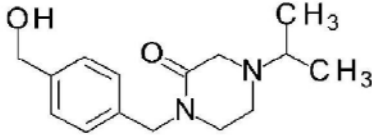
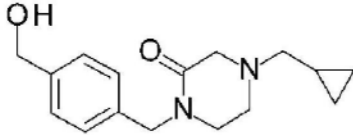
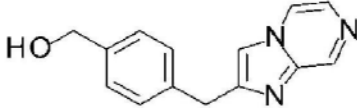
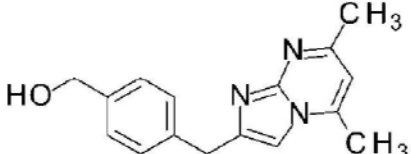
[0473]

PEx	PSyn	Str	DAT
36	19	 <p>The structure of compound 36 features a central benzimidazole core. It is substituted with a tert-butyl ester group, a morpholine ring, a 2,6-dimethyl-4-fluorophenyl group, a cyclopropyl group, and a 4-(methyl-1,2,4-thiazol-5-ylmethyl)phenoxy group.</p>	ESI+: 983.7
37	19	 <p>The structure of compound 37 is similar to compound 36, but the thiazole ring is replaced by a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring system.</p>	ESI+: 926.7

[0474] [表22]

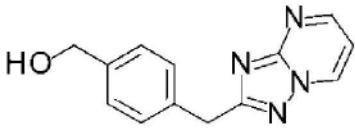
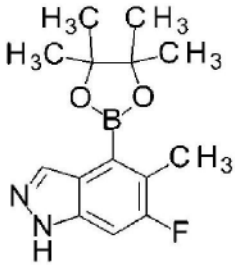
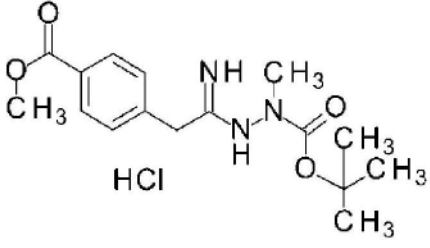
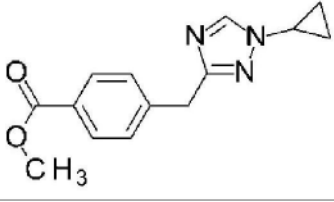
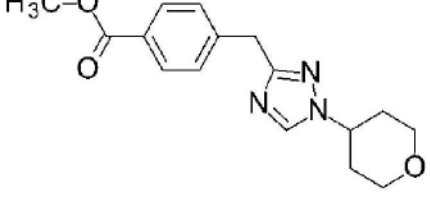
PEx	PSyn	Str	DAT
38	38		ESI+; 271.3
[0475] 39	38		ESI+; 270.2
40	38		ESI+; 235.3

[0476] [表23]

PEX	PSyn	Str	DAT
41	38		ESI+: 249.3
42	38		ESI+: 305.3
43	38		ESI+: 263.4
44	38		ESI+: 275.4
45	45		ESI+: 240.3
46	45		ESI+: 268.4

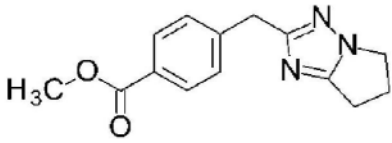
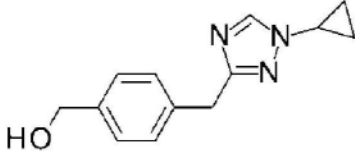
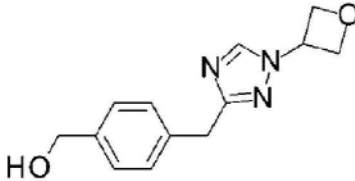
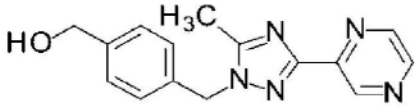
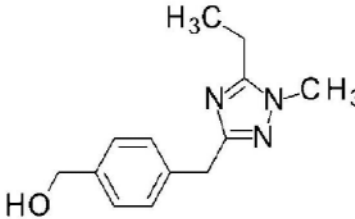
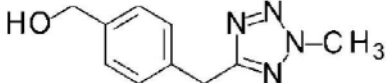
[0477]

[0478] [表24]

PEX	PSyn	Str	DAT
47	45		ESI+: 241.4
48	48		ESI+: 277.3
[0479]	49		ESI+: 322.6
50	50		ESI+: 258.4
51	50		ESI+: 302.3

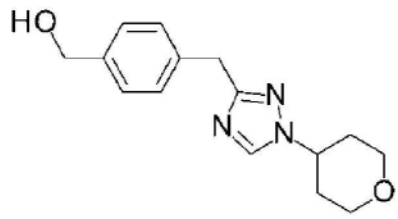
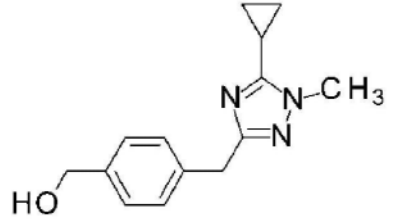
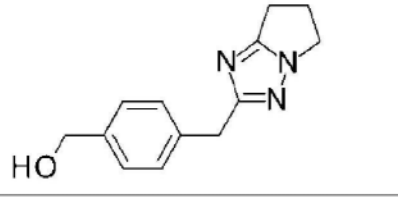
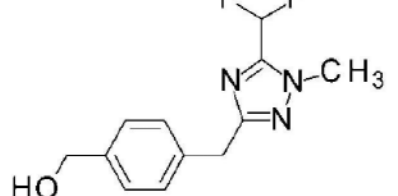
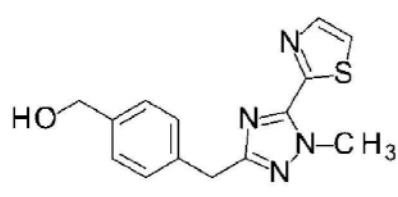
[0480] [表25]

[0481]

PEX	PSyn	Str	DAT
52	52		ESI+: 258.3
53	53		ESI+: 230.4
54	53		ESI+: 246.4
55	53		ESI+: 282.3
56	53		ESI+: 232.2
57	53		ESI+: 205.3

[0482] [表26]

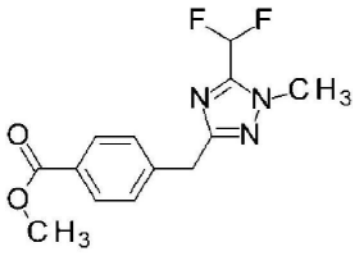
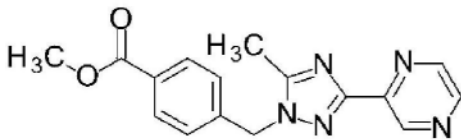
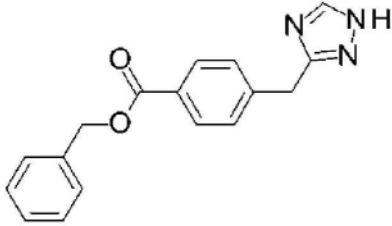
[0483]

PEx	PSyn	Str	DAT
58	53		ESI+: 274.4
59	53		ESI+: 244.4
60	53		ESI+: 230.4
61	53		ESI+: 254.3
62	53		ESI+: 287.3

[0484] [表27]

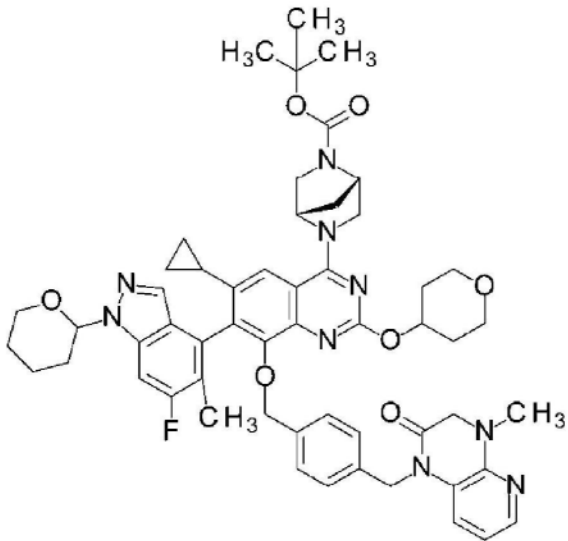
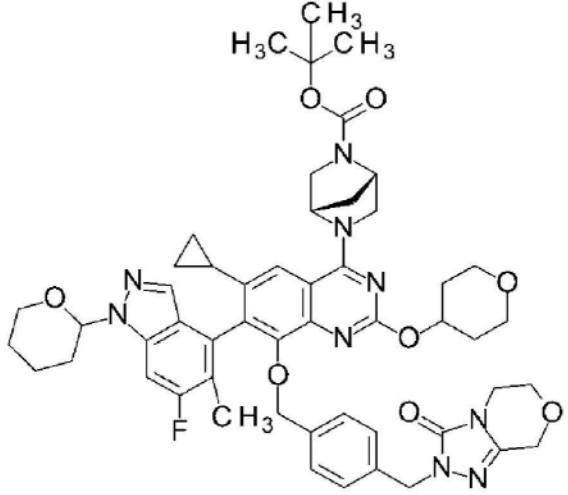
PEX	PSyn	Str	DAT
63	63		ESI+: 233.2
64	64		ESI+: 350.3
[0485] 65	65		ESI+: 272.3
66	65		ESI+: 260.2
67	65		ESI+: 315.3

[0486] [表28]

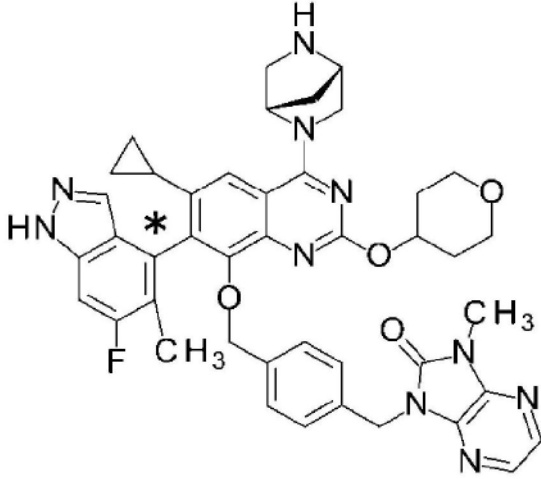
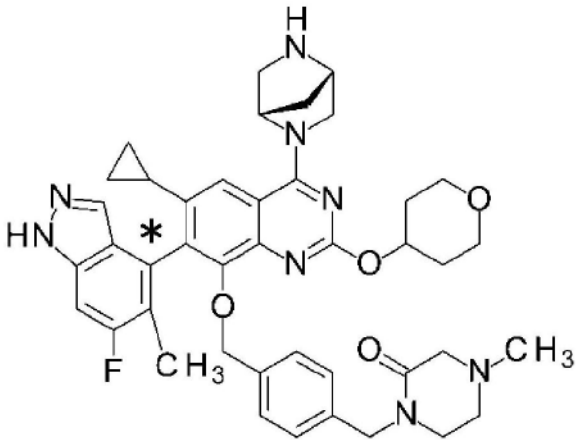
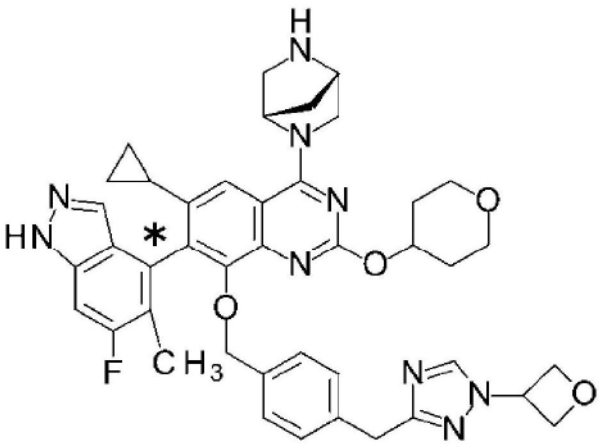
PEX	PSyn	Str	DAT
68	65		ESI+: 282.3
[0487] 69	69		ESI+: 310.3
70	70		ESI+: 294.2

[0488] [表29]

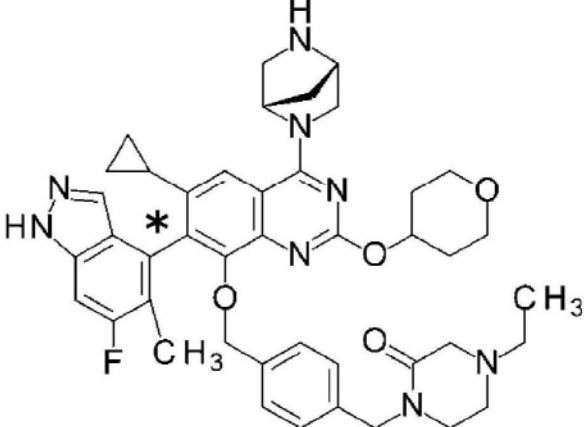
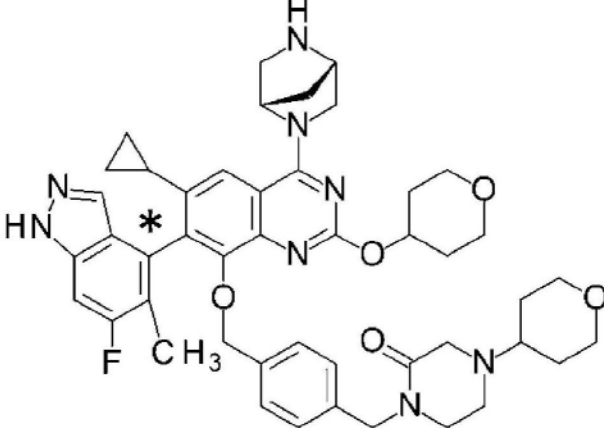
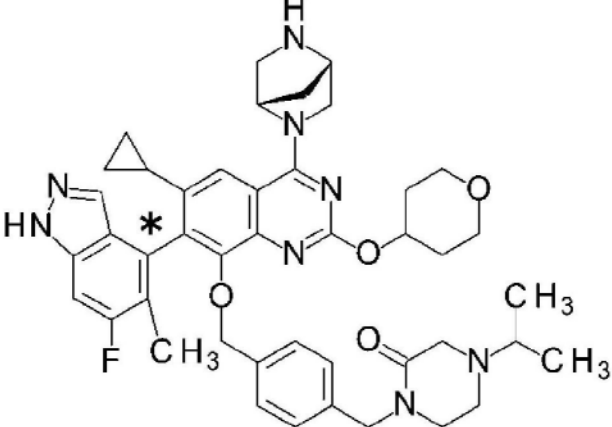
[0489]

PEX	PSyn	Str	DAT
71	71	 <p>The chemical structure of compound 71 features a central benzimidazole core. It is substituted with a tert-butyl ester group, a morpholine ring, a 2,2,2-trifluoroethyl group, a methyl group, a 4-(methylamino)phenyl group, and a morpholine ring. The benzimidazole core is also substituted with a morpholine ring and a morpholine ring.</p>	ESI+: 980.9
72	71	 <p>The chemical structure of compound 72 is similar to compound 71, but the 4-(methylamino)phenyl group is replaced by a 4-(methylamino)piperazine ring.</p>	ESI+: 958.8

[0490] [表30]

Ex	Str
1	
2	
3	

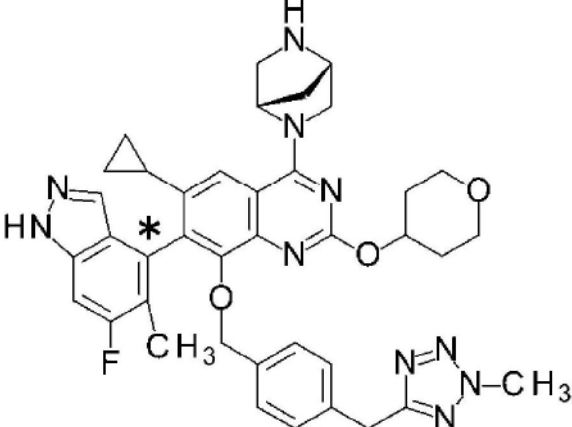
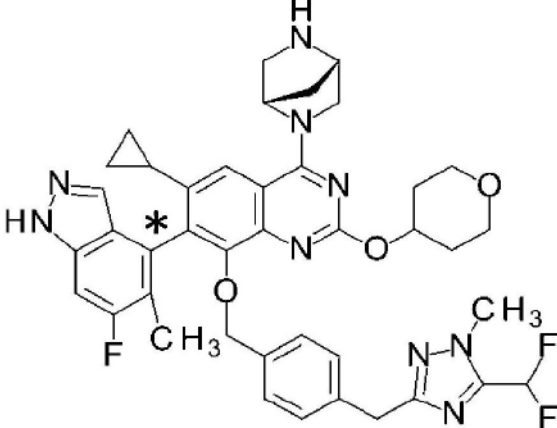
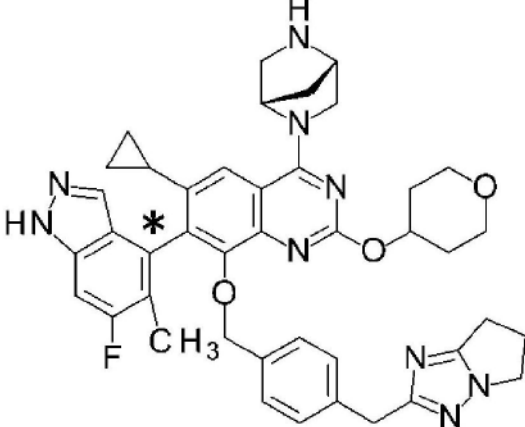
[0491] [表31]

Ex	Str
4	
[0493] 5	
6	

[0494] [表32]

Ex	Str
7	
[0495] 8	
9	

[0496] [表33]

Ex	Str
16	
[0501] 17	
18	

[0502] [表36]

Ex	Str
19	
[0503] 20	
21	

[0504] [表37]

Ex	Str
22	
23	

[0505]

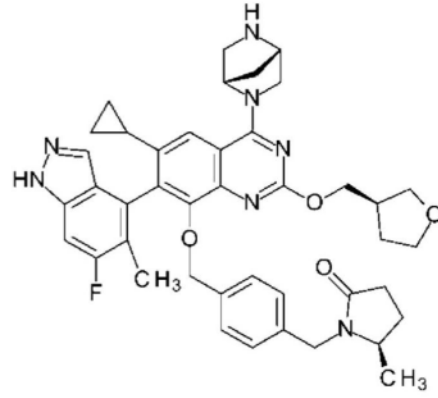
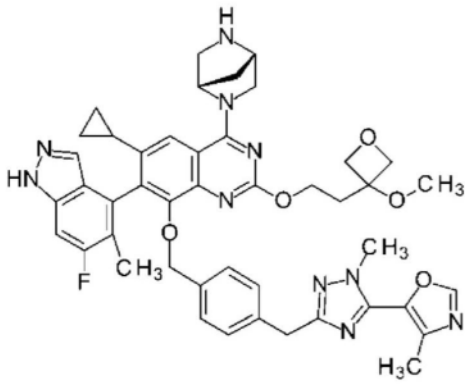
[0506] [表38]

[0507]

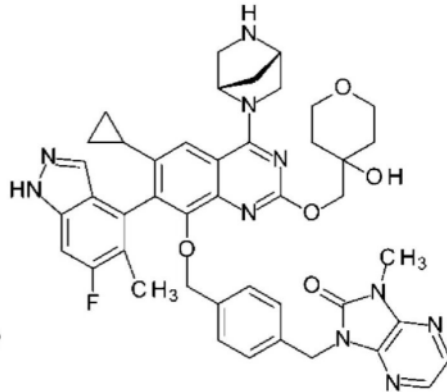
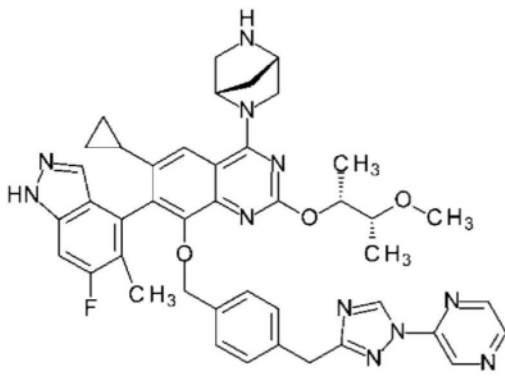
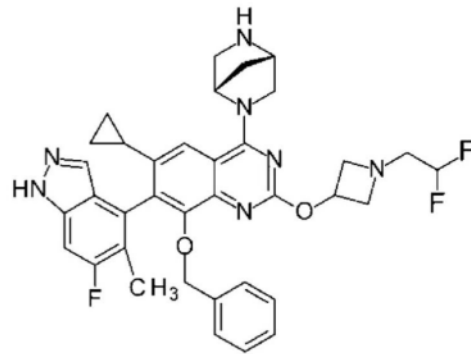
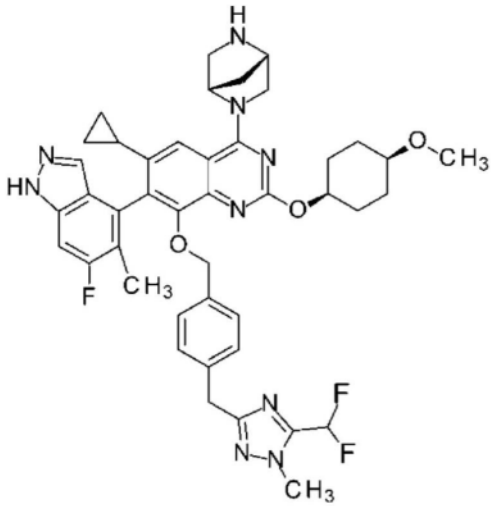
Ex	Syn	DAT
1	1	ESI+: 783.6 NMR: 0.49-0.68 (4H, m), 1.27-1.35 (1H, m), 1.53-1.64 (2H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 1.90-2.01 (5H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 3.05-3.21 (3H, m), 3.35 (3H, s), 3.67-3.77 (4H, m), 4.19-4.24 (1H, m), 4.65 (1H, d, J = 11.4Hz), 4.96 (2H, s), 5.02-5.11 (2H, m), 5.19 (1H, d, J = 11.4Hz), 6.73 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.34 (1H, d, J = 9.9Hz), 7.41-7.46 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.3Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.3Hz), 13.07 (1H, brs)
2	1	ESI+: 747.5
3	1	ESI+: 758.6
4	1	ESI+: 761.6
5	1	ESI+: 817.7
6	1	ESI+: 775.6
7	1	ESI+: 787.6
8	1	ESI+: 829.5
9	1	ESI+: 780.5
10	1	ESI+: 831.5
11	1	ESI+: 794.6
12	1	ESI+: 774.5
13	1	ESI+: 753.6
14	1	ESI+: 742.6
15	1	ESI+: 744.6
16	1	ESI+: 717.6
17	1	ESI+: 766.5
18	1	ESI+: 742.5
19	1	ESI+: 786.5
20	1	ESI+: 752.5
21	1	ESI+: 799.5
22	1	ESI+: 756.7
23	1	ESI+: 796.6

[0508] 另外,作为本发明所包括的式(I)的具体化合物的例子,示出具有下述结构中的任一结构的化合物。这些化合物可通过上述示出的代表性制造方法、制造例和实施例的制造方法、或这些制造方法的组合、或对本领域技术人员而言显而易见的方法来制造。

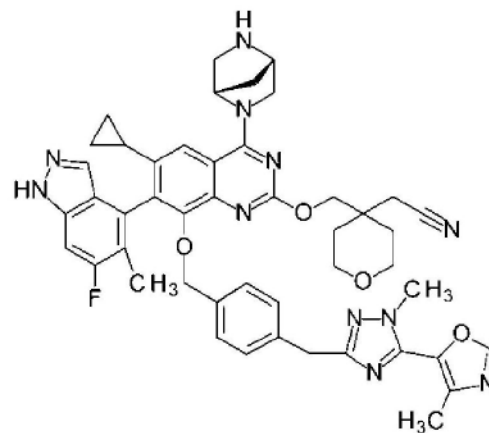
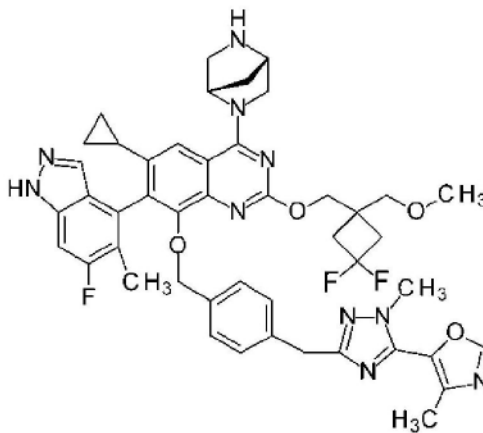
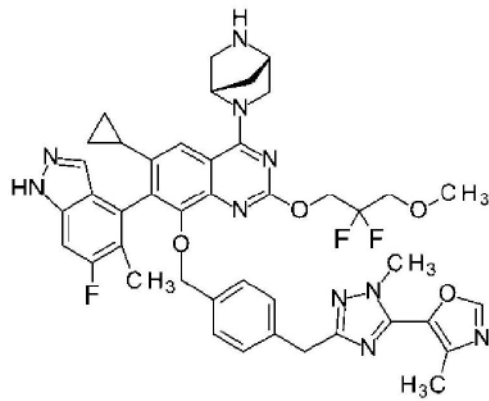
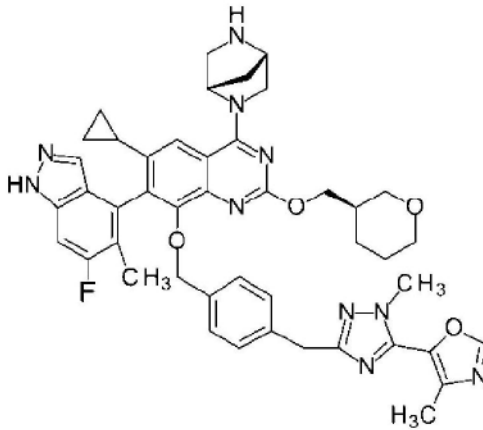
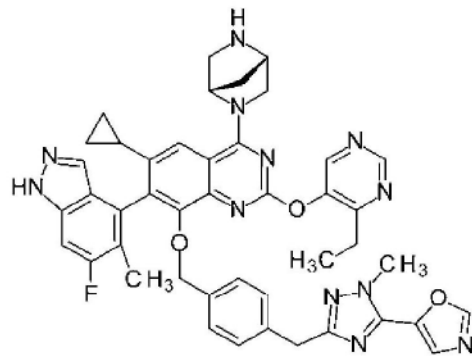
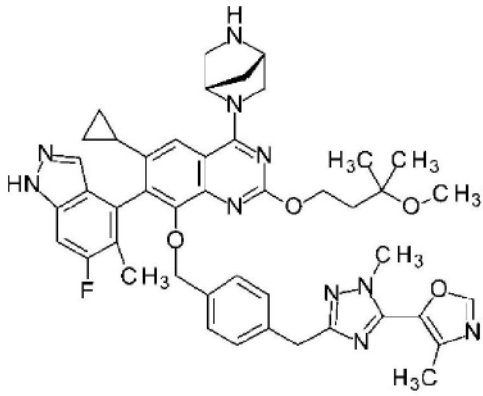
[0509] 进而,这些化合物通过上述示出的试验例的试验方法而确认到G12D突变KRAS抑制作用。因此,这些化合物可作为药物组合物、例如胰腺癌的治疗用药物组合物的有效成分使用。

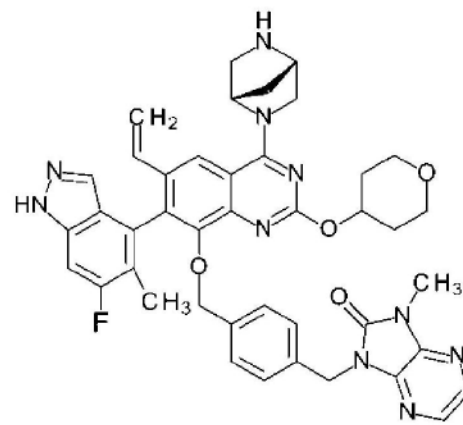
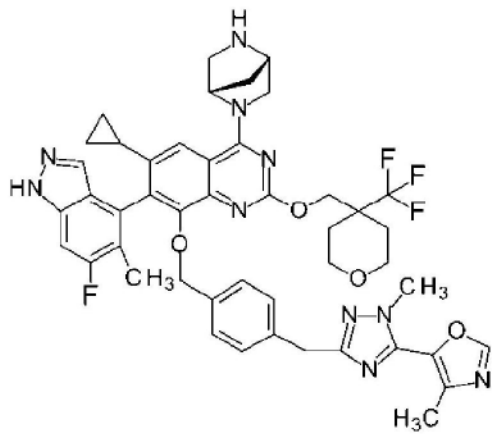
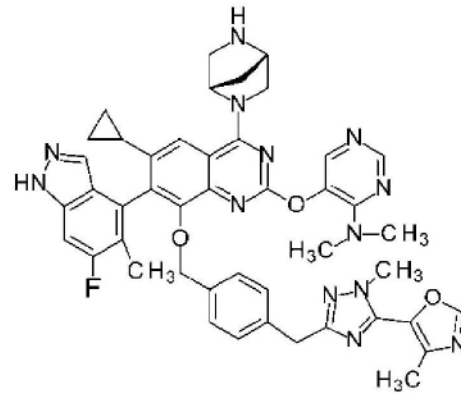
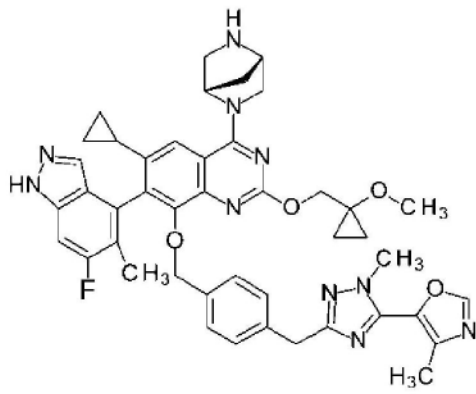


[0510]

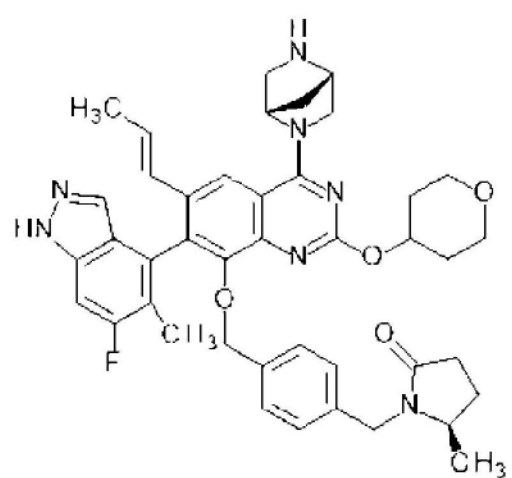
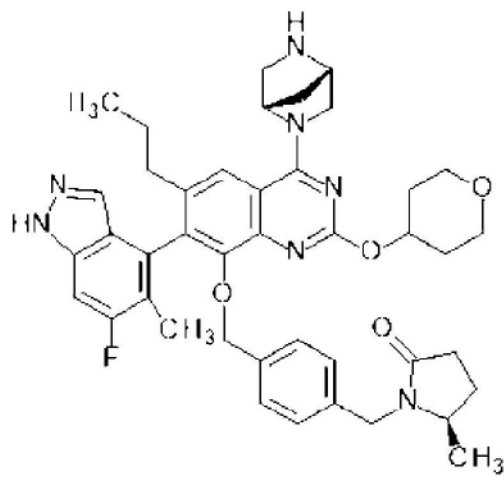


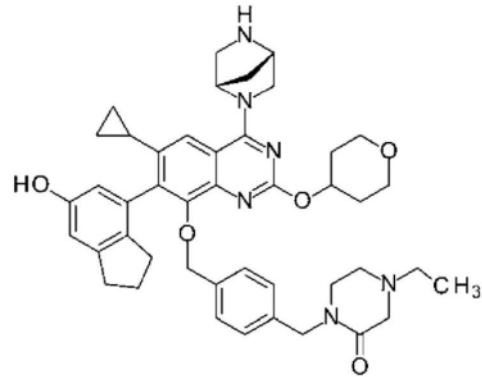
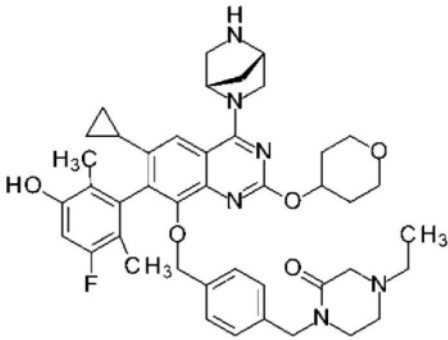
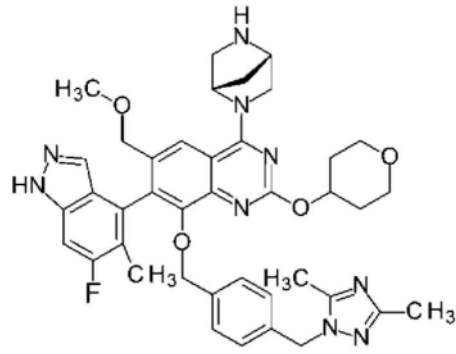
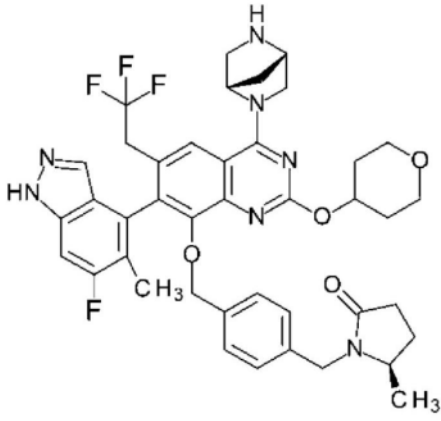
[0511]



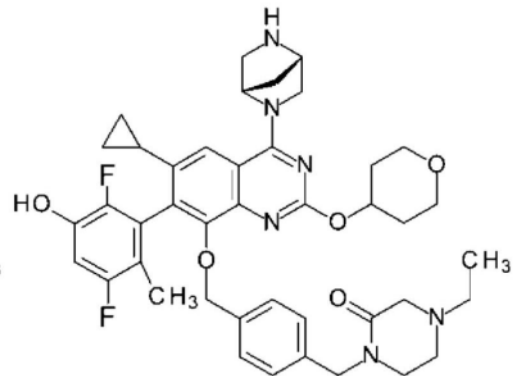
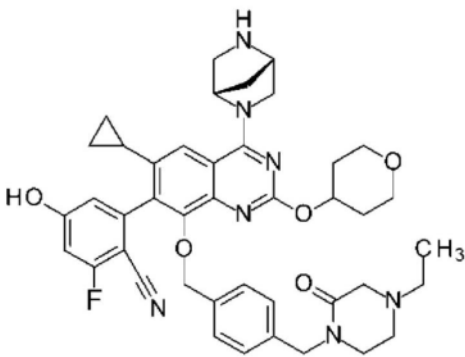
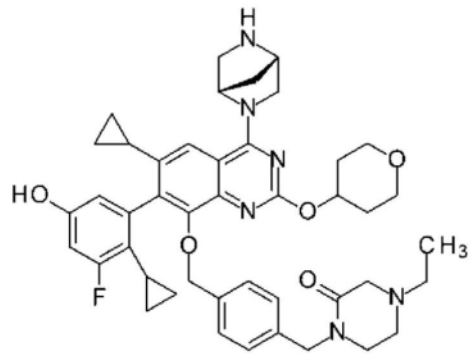
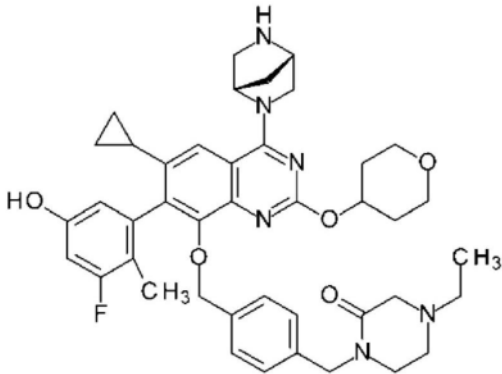


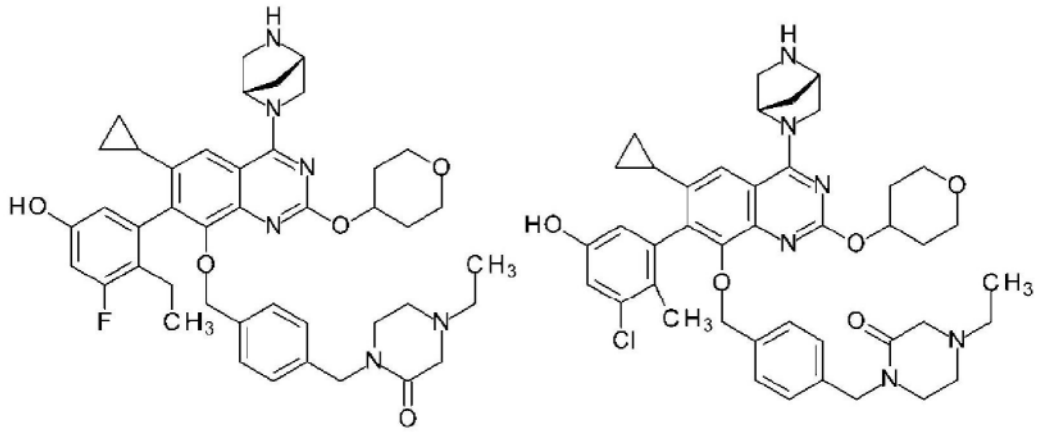
[0512]



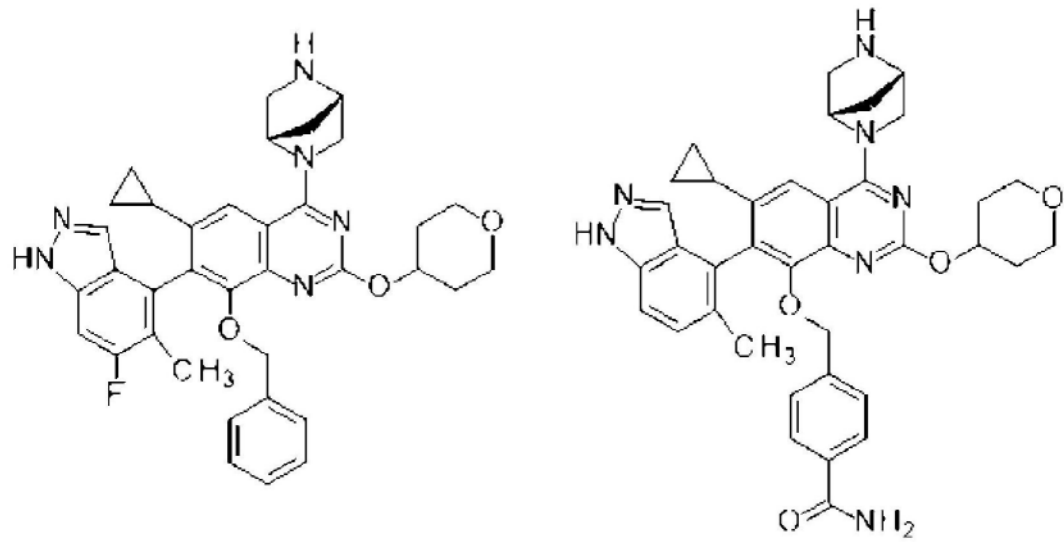
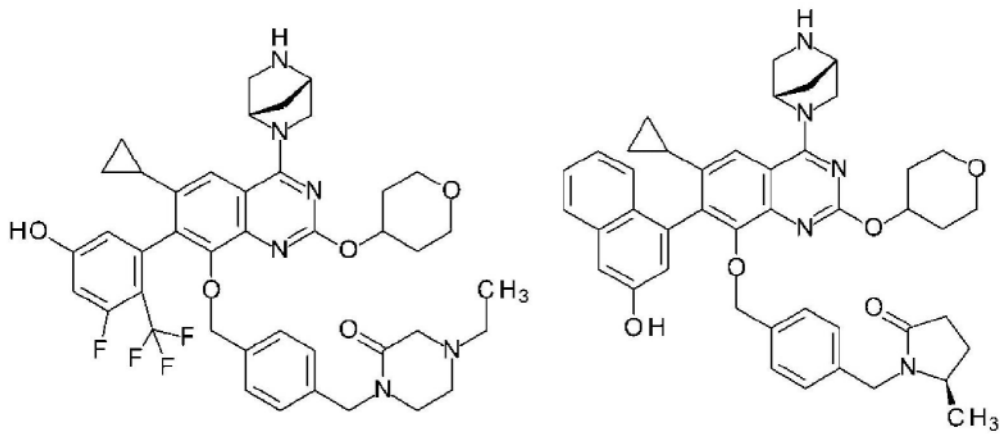


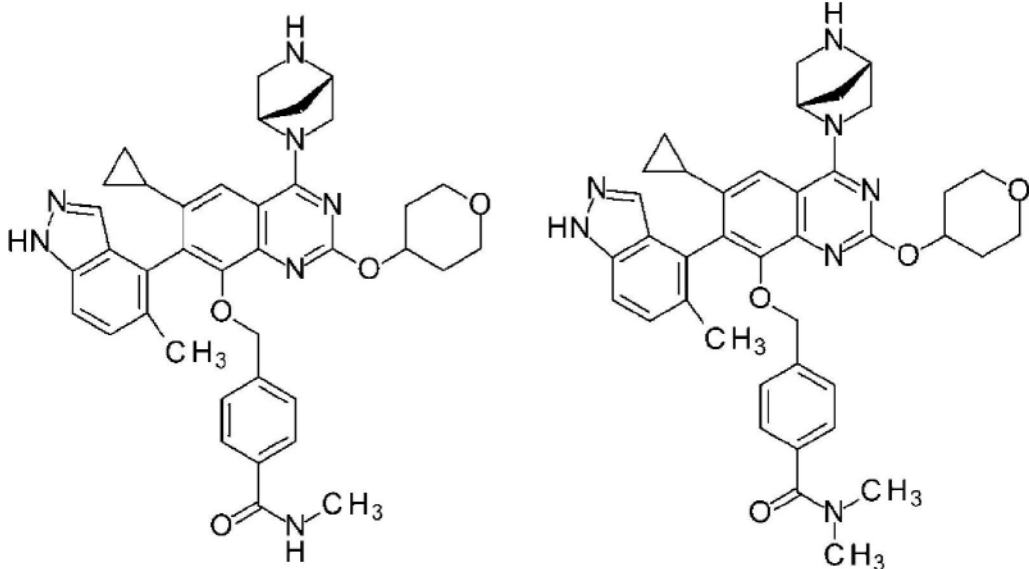
[0513]



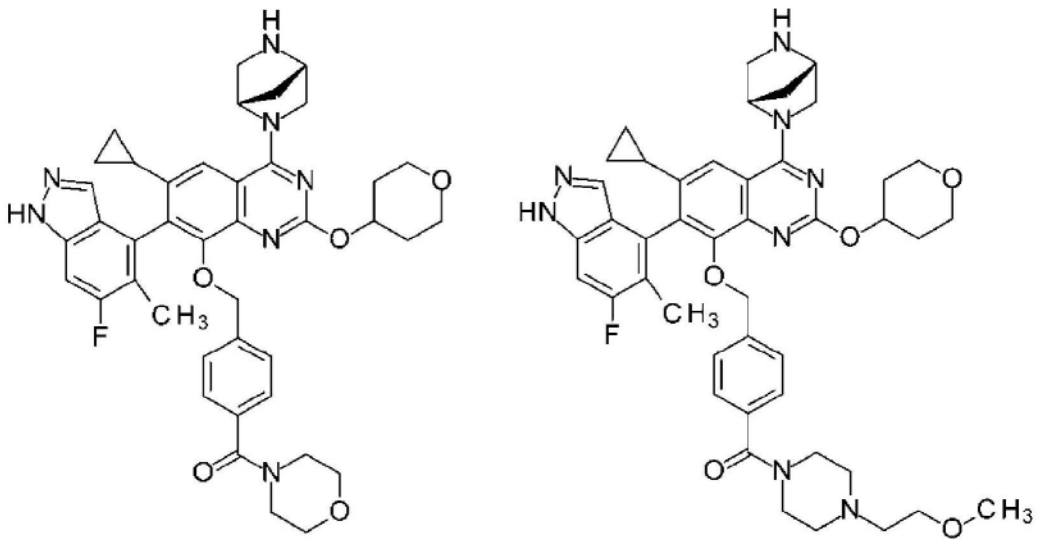


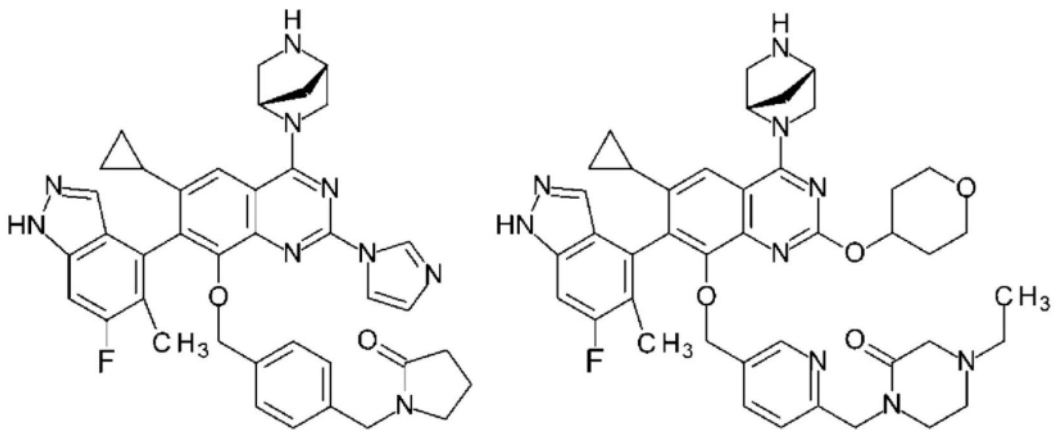
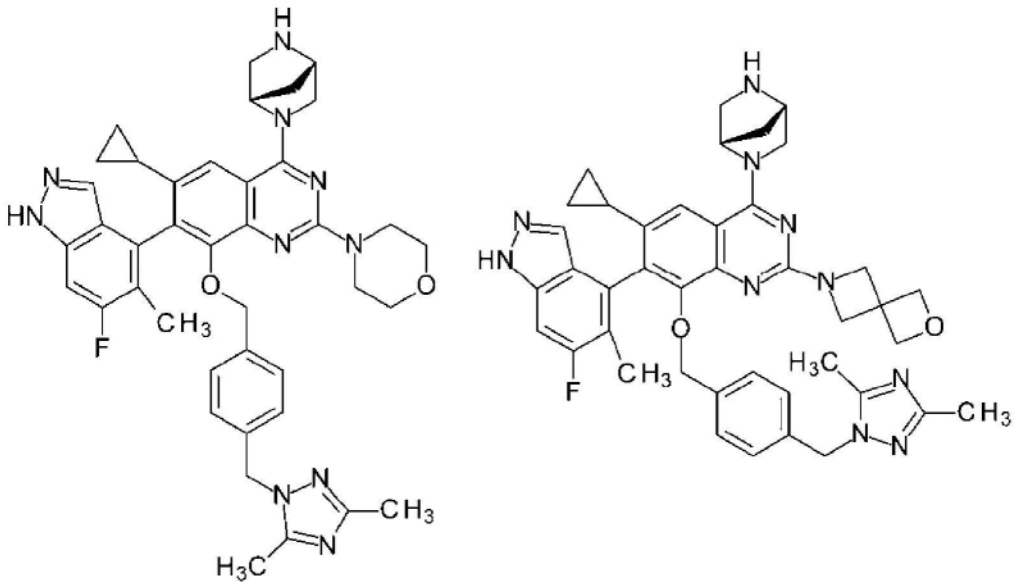
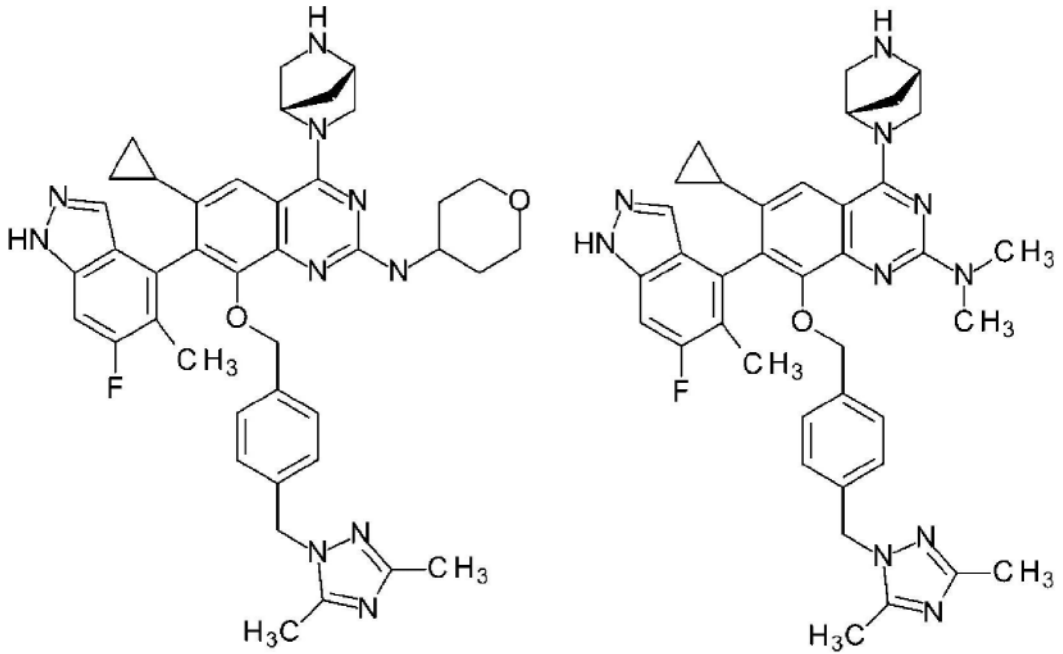
[0514]





[0515]





[0518] 产业上的可利用性

[0519] 本发明的化合物或其盐作为G12D突变KRAS抑制剂有用,可作为药物组合物、例如

胰腺癌的治疗用药物组合物的有效成分使用。