

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5957460号
(P5957460)

(45) 発行日 平成28年7月27日(2016.7.27)

(24) 登録日 平成28年6月24日(2016.6.24)

(51) Int.Cl.

F 1

C 07 D 239/47	(2006.01)	C 07 D 239/47	C S P Z
C 07 D 239/48	(2006.01)	C 07 D 239/48	
C 07 D 403/12	(2006.01)	C 07 D 403/12	
A 61 K 31/5377	(2006.01)	A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506	

請求項の数 31 (全 89 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-536908 (P2013-536908)
 (86) (22) 出願日 平成23年10月31日 (2011.10.31)
 (65) 公表番号 特表2013-541561 (P2013-541561A)
 (43) 公表日 平成25年11月14日 (2013.11.14)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/058610
 (87) 國際公開番号 WO2012/061299
 (87) 國際公開日 平成24年5月10日 (2012.5.10)
 審査請求日 平成26年10月9日 (2014.10.9)
 (31) 優先権主張番号 61/534,323
 (32) 優先日 平成23年9月13日 (2011.9.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 61/409,080
 (32) 優先日 平成22年11月1日 (2010.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 513032600
 セルジーン アヴィロミクス リサーチ,
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01
 730, ベッドフォード, ウィギンズ
 アベニュー 45
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

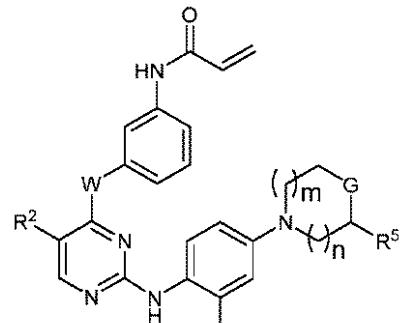
(54) 【発明の名称】複素環式化合物またはその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 6 4】



I

または薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

n は、0、1 または 2 であり、

m は、0、1 または 2 であり、m および n は、同時に 0 であることはなく、

W は、-O- または -NH- であり、

10

20

R^1 は、 $-OR$ であり、

各 R は、独立に、 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり、

R^2 は、 $-CF_3$ 、 $C1$ または B_r であり、

G は、 $-NR^3$ -、または $-S(O)_2$ - であり、

R^3 は、 $-C(O)-R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-SO_2-R$ 、 $-SO_2$

NH_2 、 $-C(O)-C_{1\sim 4}$ アルキレン-OH または $-SO_2-C_{1\sim 4}$ アルキレン-

OH であり、

R^5 は、水素または $-C(O)OR$ である、

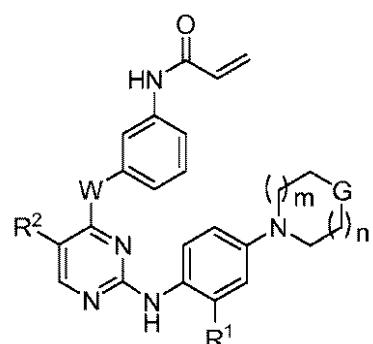
化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

10

式 I-a の化合物

【化 6 5】



I-a

20

または薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

n は、0、1 または 2 であり、

m は、0、1 または 2 であり、 m および n は、同時に 0 であることはなく、

W は、 $-O-$ または $-NH-$ であり、

R^1 は、 $-OR$ であり、

各 R は、独立に、 $C_{1\sim 4}$ アルキルまたは $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり、

30

R^2 は、 $-CF_3$ 、 $C1$ または B_r であり、

G は、 $-NR^3$ - であり、そして

R^3 は、 $-C(O)-R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NHR$ 、 $-SO_2-R$ 、 $-SO_2$

NH_2 、 $-C(O)-C_{1\sim 4}$ アルキレン-OH または $-SO_2-C_{1\sim 4}$ アルキレン-

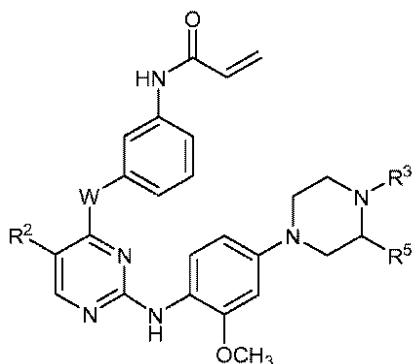
OH である、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

式 III の化合物である、請求項 1 に記載の化合物

【化67】

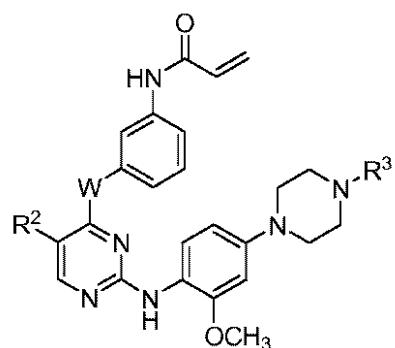
**III**

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

式III-aの化合物である、請求項3に記載の化合物

【化68】

**III-a**

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項5】

Wが-NH-である、請求項1、2、3または4のいずれかに記載の化合物。

【請求項6】

R²が-CF₃である、請求項1、2、3、4または5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

(a) R²が、-CF₃またはClである、および

(b) R³が、-C(O)CH₃または-SO₂CH₃である

という定義(a)および(b)の少なくとも1つが適用される、請求項3または4に記載の化合物。

【請求項8】

定義(a)および(b)の両方が適用される、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

(a) Wが、-NH-である、

(b) R²が、-CF₃またはClである、および

(c) R³が、-C(O)CH₃である

という定義(a)、(b)および(c)の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、請求項3または4に記載の化合物。

【請求項10】

(a) Wが、-NH-である、

(b) R⁵が、-CF₃またはClである、および

(c) R³が、-SO₂CH₃である

40

50

という定義(a)、(b)および(c)の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、請求項3または4に記載の化合物。

【請求項11】

- (a) Wが、-O-である、
- (b) R²が、-CF₃またはClである、および
- (c) R³が、-C(O)CH₃である

という定義(a)、(b)および(c)の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、請求項3または4に記載の化合物。

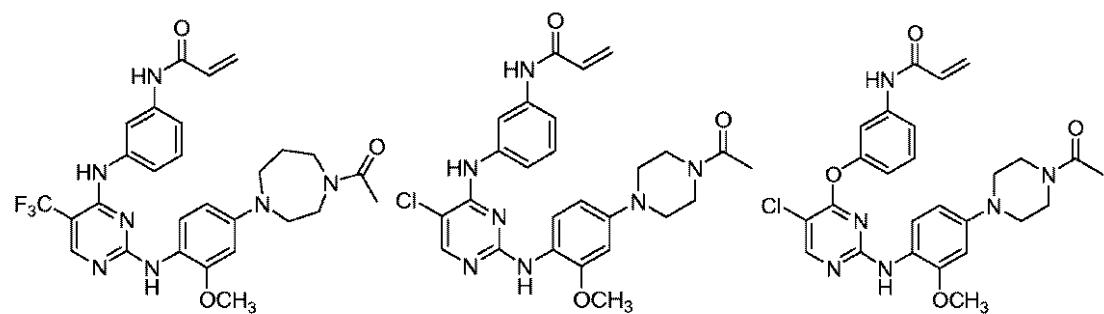
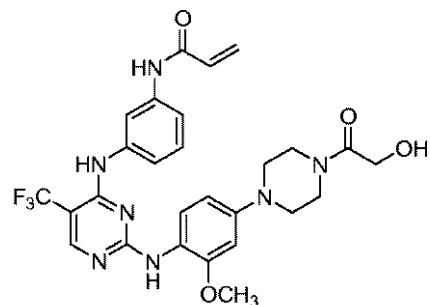
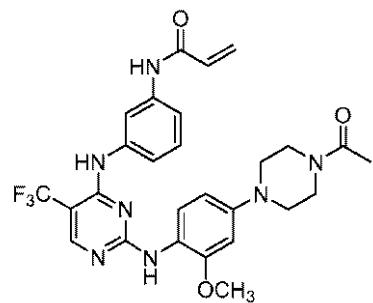
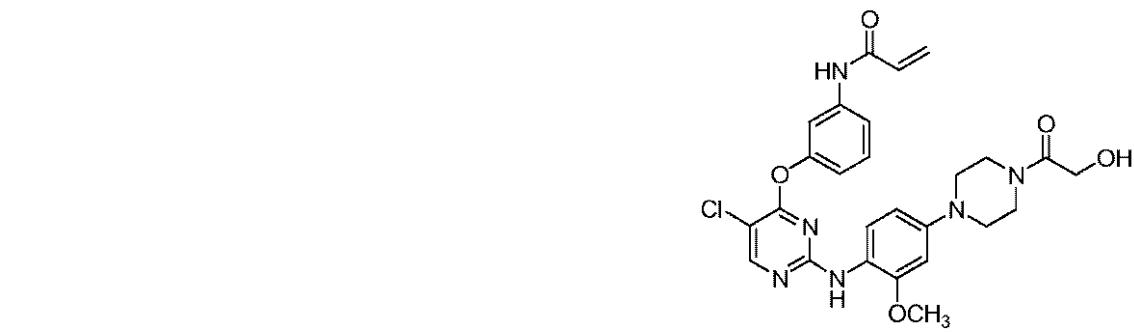
【請求項12】

- (a) Wが、-O-である、
- (b) R²が、-CF₃またはClである、および
- (c) R³が、-SO₂CH₃である

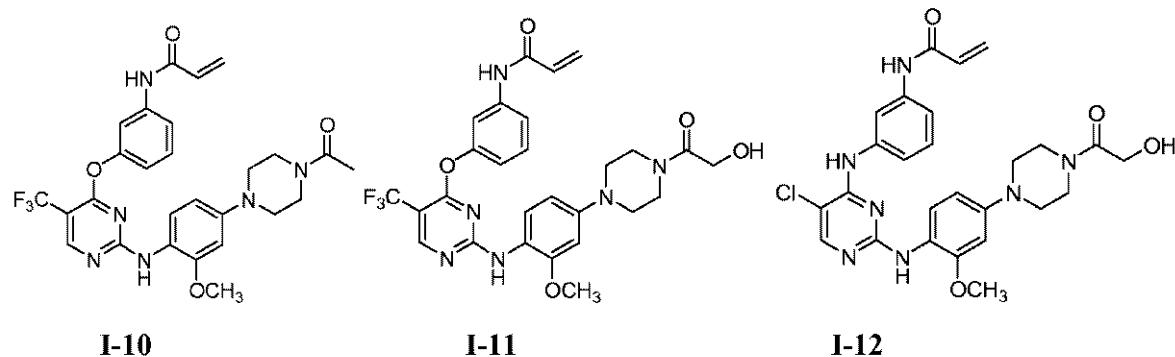
という定義(a)、(b)および(c)の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、請求項3または4に記載の化合物。

【請求項13】

【化69】

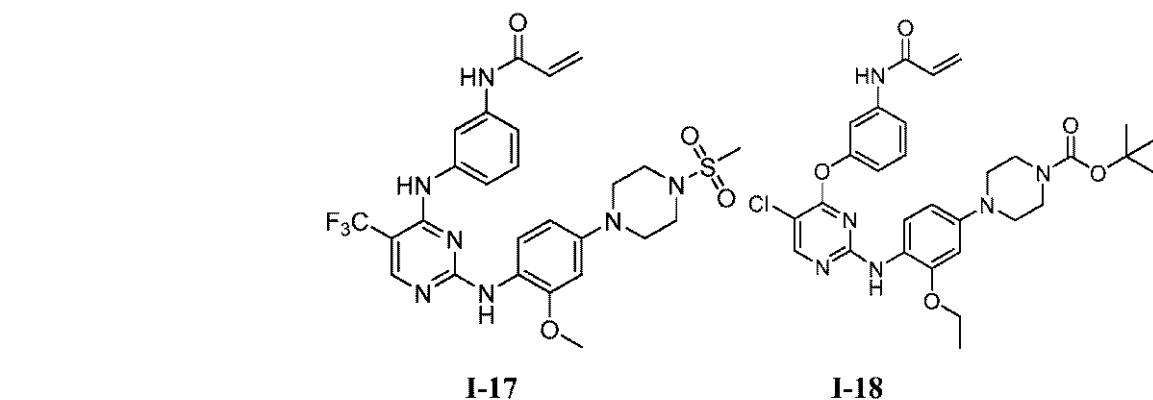


【化 7 0】

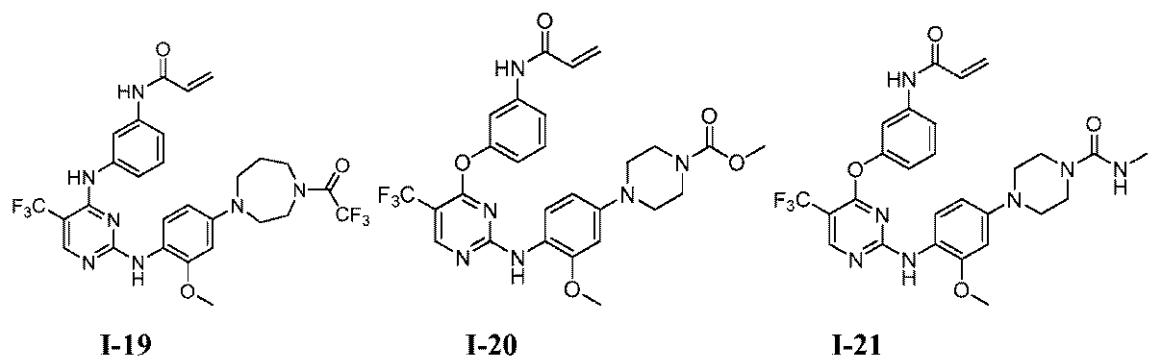


10

20

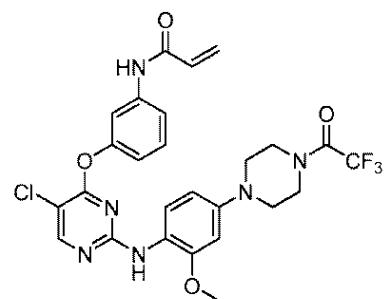
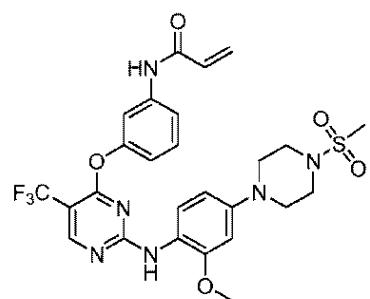


30

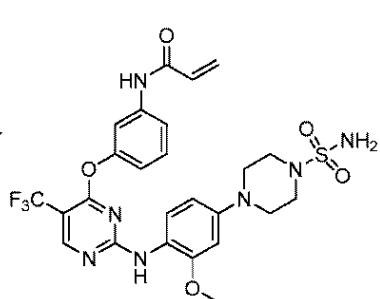
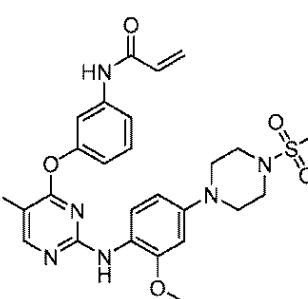
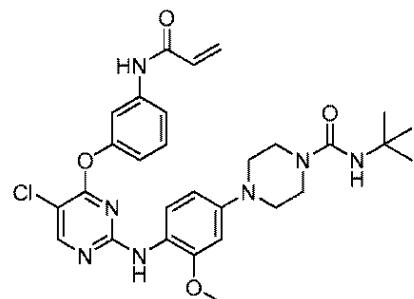


40

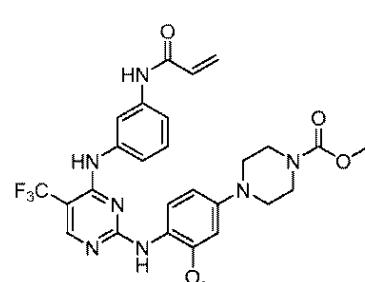
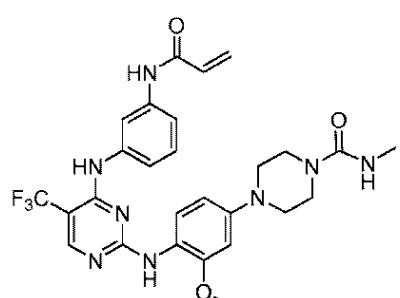
【化 7 1】



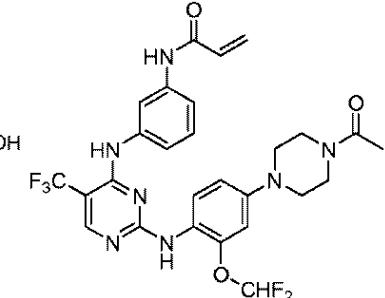
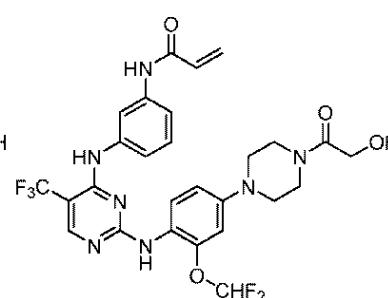
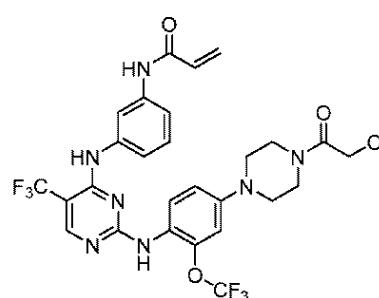
10



20

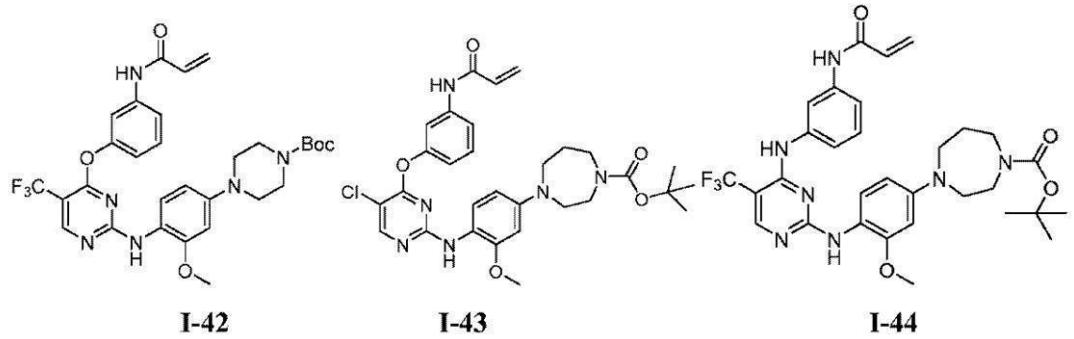
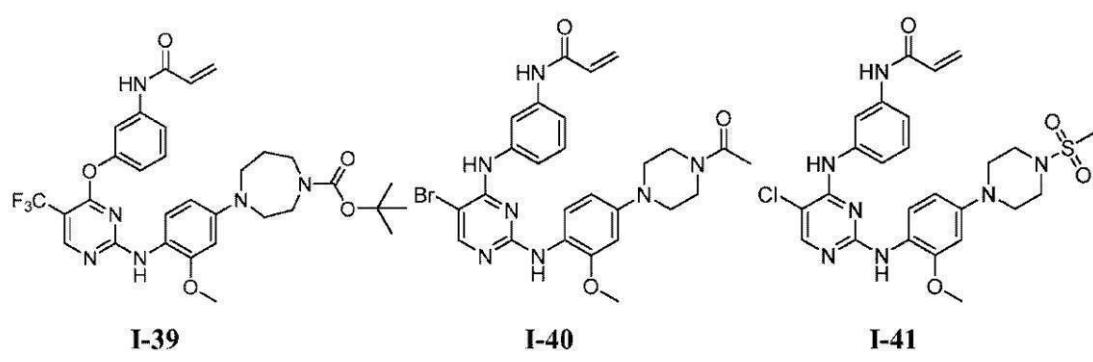
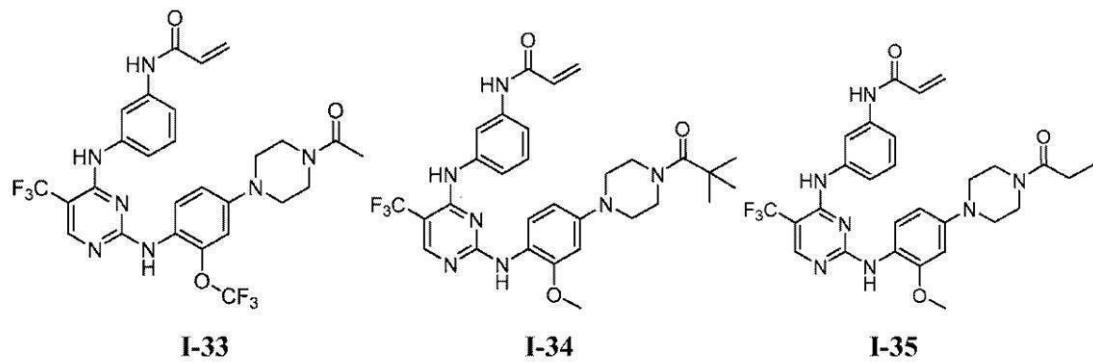


30



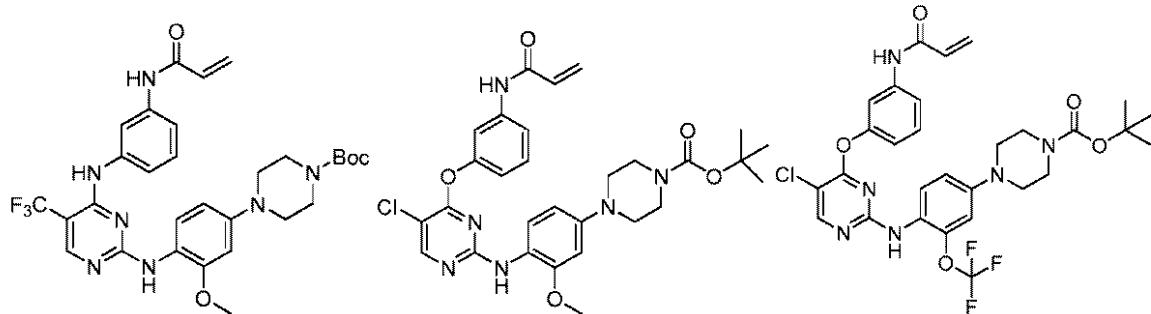
40

【化 7 2】



40

【化 7 3】

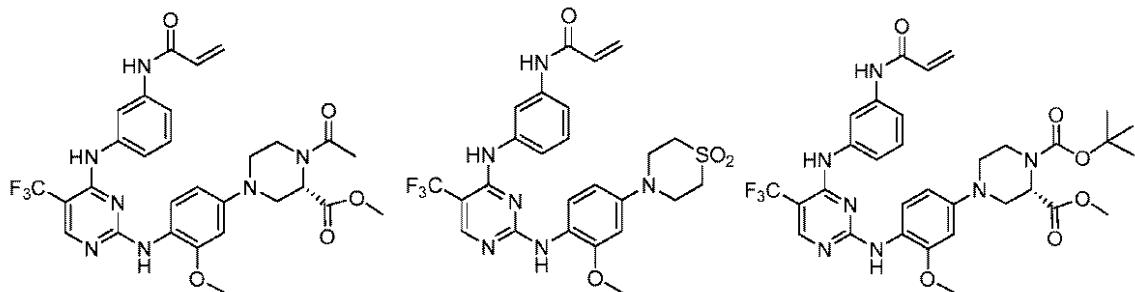


I-45

I-46

I-47

10



I-48

I-49

I-50

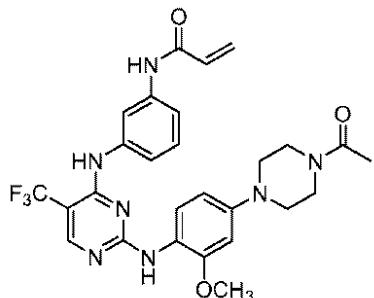
20

から選択される請求項 1 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 4】

前記化合物が、

【化 7 3 A】



I-4

30

である、請求項 3 または 4 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1_4 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物。

【請求項 1 6】

追加の治療剤と組み合わされる、請求項 1_5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 1_6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

WT EGFR と比較して、EGFR の少なくとも 1 つの変異体を選択的に阻害するための組成物であって、該組成物は、請求項 1 から 1_4 のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、組成物。

【請求項 1 9】

前記化合物が、WT EGFR に関して節約的である、請求項 1_8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

40

50

前記少なくとも 1 つの変異体が、 T 7 9 0 M である、請求項 1_8 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記少なくとも 1 つの変異体が、 T 7 9 0 M である、請求項 1_9 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記 E G F R の少なくとも 1 つの変異体が、活性化変異体である、請求項 1_8 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記化合物がさらに、少なくとも 1 つの活性化変異体を選択的に阻害する、請求項 2_0 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記少なくとも 1 つの活性化変異体が、欠失変異体である、請求項 2_2 または 2_3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

前記少なくとも 1 つの活性化変異体が、点変異である、請求項 2_2 または 2_3 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

前記欠失変異体が、 d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である、請求項 2_4 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記点変異が、 L 8 5 8 R および G 7 1 9 S から選択される、請求項 2_5 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記化合物が、 W T E G F R に関して節約的である、請求項 2_2 から 2_7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 9】

変異体 E G F R 媒介性の障害または状態を処置するための組成物であって、請求項 1 から 1_4 のいずれかに記載の化合物または請求項 1_5 に記載の組成物を含む、組成物。

【請求項 3 0】

前記障害または状態が、がんである、請求項 2_9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記がんが、非小細胞肺癌である、請求項 3_0 に記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願に対する相互参照)

本出願は、2010年11月1日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 4 0 9 , 0 8 0 号、2010年11月9日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 4 1 1 , 8 2 9 号、2010年11月10日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 4 1 2 , 3 3 0 号、および2011年9月13日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 5 3 4 , 3 2 3 号の優先権を主張する。これらの各米国仮特許出願の全体が、参考として本明細書に援用される。

【0 0 0 2】

40

(発明の技術分野)

本発明は、変異体選択的な上皮成長因子受容体 (E G F R) キナーゼ阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、および様々な障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

(発明の背景)

タンパク質チロシンキナーゼは、 A T P または G T P からタンパク質基質上に位置するチロシン残基へのリン酸基の移動を触媒する、あるクラスの酵素である。受容体チロシンキナーゼは、リン酸化事象を介して二次メッセージングエフェクタを活性化することによ

50

つて、細胞の外側から内側にシグナルを伝達するように作用する。増殖、炭水化物の利用、タンパク質合成、血管新生、細胞成長および細胞生存を含む様々な細胞過程が、これらのシグナルによって促進される。

【0004】

あらゆる固体腫瘍の60%超が、これらのタンパク質またはそれらのリガンドの少なくとも1つを過剰発現することから、EGFRがヒトのがんに関与するという強力な前例がある。EGFRの過剰発現は、一般に、乳房、肺、頭部および頸部、膀胱の腫瘍に見出される。

【0005】

EGFRのチロシンキナーゼドメインにおける活性化変異が、非小細胞肺癌を有する患者において同定されている（非特許文献1）。可逆的な阻害剤であるタルセバ（エルロチニブ）およびイレッサ（ゲフィチニブ）は、現在、活性化変異を有する非小細胞肺癌の患者にとって最優秀の療法となっている。最も一般的な活性化変異は、L858Rおよびd e1 E 7 4 6 - A 7 5 0である。

10

【0006】

さらに、再発する患者の大部分において、ゲートキーパー残基であるT790Mの変異などによる後天性薬物耐性が、かかる臨床的に耐性のある患者の少なくとも半数において検出されている。さらに、T790Mは既に存在している場合もあり、T790M変異には、独立した発がん性の役割があり得る。例えば、ゲフィチニブによる処置を受けたことがないが、L858R / T790M変異を有する患者が存在する。さらに、生殖系列EGFR T790M変異は、特定の家族性肺癌に関連している。

20

【0007】

BIBW2992、HKI-272およびPF-0299804などの第2世代の共有結合性の阻害剤を含む、現在開発中の薬物は、T790M耐性変異に対して有効であるが、WT EGFRを同時に阻害することに起因して、用量制限毒性を示す。したがって依然として、治療剤として有用であり、変異体選択的なEGFRキナーゼ阻害剤を発見する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

30

【非特許文献1】Lin, N. U.; Wiener, E. P., Breast Cancer Res 6巻：204～210頁、2004年

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

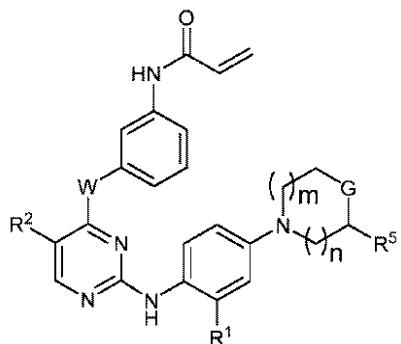
【0009】

（発明の要旨）

ここで、本発明の化合物および薬学的に許容されるその組成物は、変異体選択的なEGFRキナーゼ阻害剤として有効であることが見出された。かかる化合物は、一般式I

【0010】

【化1】



10

I

[式中、n、m、W、G、R¹、R²およびR⁵のそれぞれは、本明細書に定義され、記載されている通りである]

を有するもの、または薬学的に許容されるその塩である。

【0011】

本発明の化合物および薬学的に許容されるその組成物は、1つまたは複数のEGFR変異に関連するがんの処置に有用である。かかる疾患、障害または状態には、本明細書に記載のものが含まれる。

【0012】

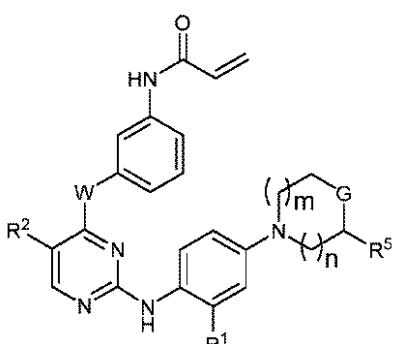
20

本発明によって提供される化合物は、生物学的および病理学的な現象におけるキナーゼの研究、かかるキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究、ならびに新しいキナーゼ阻害剤の比較評価にも有用である。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目1)式Iの化合物

【化64】



30

I

または薬学的に許容されるその塩であって、

40

式中、

nは、0、1または2であり、

mは、0、1または2であり、mおよびnは、同時に0であることはなく、

Wは、-O-または-NH-であり、

R¹は、-ORであり、

各Rは、独立に、C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}フルオロアルキルであり、

R²は、-CF₃、ClまたはBrであり、

Gは、-O-、-NR³-、-S(O)₂-または-CH(OR⁴)-であり、

R³は、-C(O)-R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-SO₂-R、-SO₂-

NH₂、-C(O)-C_{1~4}アルキレン-OHまたは-SO₂-C_{1~4}アルキレン-

50

O H であり、

R⁴ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキルまたはC₁ ~ C₄ フルオロアルキルであり、

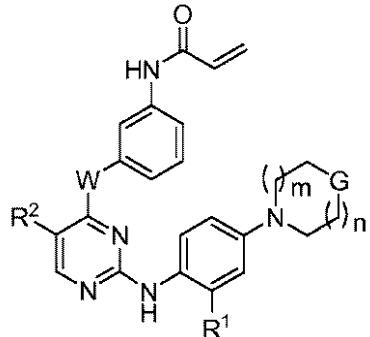
R⁵ は、水素または-C(O)ORである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目2)

式I-aの化合物

【化65】



I-a

10

または薬学的に許容されるその塩であって、

20

式中、

n は、0、1 または 2 であり、

m は、0、1 または 2 であり、m および n は、同時に 0 であることはなく、

W は、-O- または -NH- であり、

R¹ は、-OR であり、

各 R は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキルまたはC₁ ~ C₄ フルオロアルキルであり、

R² は、-CF₃、Cl または Br であり、

G は、-O-、-NR³- または -CH(OR⁴)- であり、

R³ は、-C(O)-R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-SO₂-R、-SO₂

NH₂、-C(O)-C₁ ~ C₄ アルキレン-OH または -SO₂-C₁ ~ C₄ アルキレン-

OH であり、

30

R⁴ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキルまたはC₁ ~ C₄ フルオロアルキルである、

化合物または薬学的に許容されるその塩。

(項目3)

W が -NH- である、項目1または2に記載の化合物。

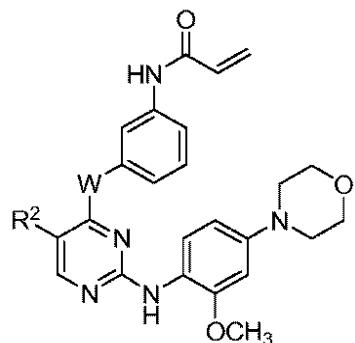
(項目4)

R² が -CF₃ である、項目3に記載の化合物。

(項目5)

式IIの化合物である、項目1または2に記載の化合物

【化66】



10

IIまたは薬学的に許容されるその塩。(項目6)Wが-NH-である、項目5に記載の化合物。(項目7)R²が-CF₃である、項目6に記載の化合物。(項目8)(a) Wが、-O-または-NH-である、および(b) R²が、-CF₃またはClである

20

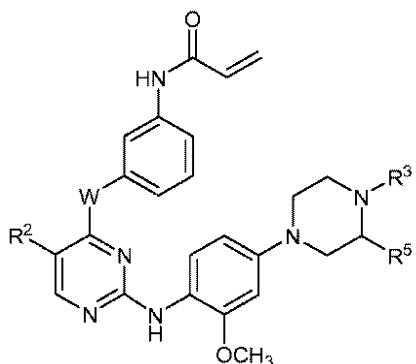
という定義(a)および(b)の少なくとも1つが適用される、項目5に記載の化合物。(項目9)(a) Wが、-O-または-NH-であり、かつ(b) R²が、-CF₃またはClである、項目8に記載の化合物。(項目10)(a) Wが、-O-である、および(b) R²が、-CF₃またはClであるという定義(a)および(b)の少なくとも1つが適用される、項目5に記載の化合物。

30

(項目11)(a) Wが、-O-であり、かつ(b) R²が、-CF₃またはClである、項目10に記載の化合物。(項目12)(a) Wが、-NH-である、および(b) R²が、-CF₃またはClであるという定義(a)および(b)の少なくとも1つが適用される、項目5に記載の化合物。(項目13)(a) Wが、-O-であり、かつ(b) R²が、-CF₃またはClである、項目5に記載の化合物。(項目14)式IIIの化合物である、項目1に記載の化合物

40

【化67】

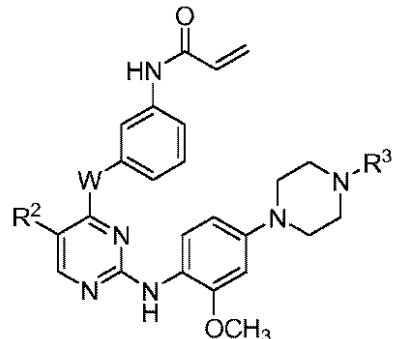


III

10

または薬学的に許容されるその塩。(項目15)式III-aの化合物である、項目1に記載の化合物

【化68】



III-a

20

または薬学的に許容されるその塩。(項目16)Wが-NH-である、項目14または15に記載の化合物。(項目17)R²が-CF₃である、項目14または15に記載の化合物。(項目18)(a) Wが-O-または-NH-である、(b) R²が-CF₃またはClである、および(c) R³が-C(O)CH₃または-SO₂CH₃であるという定義(a)、(b)および(c)の少なくとも1つが適用される、項目14または15に記載の化合物。(項目19)定義(a)、(b)および(c)の少なくとも2つが適用される、項目18に記載の化合物。(項目20)定義(a)、(b)および(c)の3つすべてが適用される、項目18に記載の化合物。(項目21)(a) Wが-NH-である、(b) R²が-CF₃またはClである、および

40

50

(c) R³ が、 - C (O) C H₃ である

という定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 1 つが適用される、項目 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

(項目 2 2)

定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 2 つが適用される、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

定義 (a)、(b) および (c) の 3 つすべてが適用される、項目 2 2 に記載の化合物

。

(項目 2 4)

(a) W が、 - N H - である、

(b) R⁵ が、 - C F₃ または C 1 である、および

(c) R⁶ が、 - S O₂ C H₃ である

という定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 1 つが適用される、項目 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

(項目 2 5)

定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 2 つが適用される、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 6)

定義 (a)、(b) および (c) の 3 つすべてが適用される、項目 2 5 に記載の化合物

。

(項目 2 7)

(a) W が、 - O - である、

(b) R² が、 - C F₃ または C 1 である、および

(c) R³ が、 - C (O) C H₃ である

という定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 1 つが適用される、項目 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

(項目 2 8)

定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 2 つが適用される、項目 2 7 に記載の化合物。

30

(項目 2 9)

定義 (a)、(b) および (c) の 3 つすべてが適用される、項目 2 8 に記載の化合物

。

(項目 3 0)

(a) W が、 - O - である、

(b) R² が、 - C F₃ または C 1 である、および

(c) R³ が、 - S O₂ C H₃ である

という定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 1 つが適用される、項目 1 4 または 1 5 に記載の化合物。

(項目 3 1)

定義 (a)、(b) および (c) の少なくとも 2 つが適用される、項目 3 0 に記載の化合物。

40

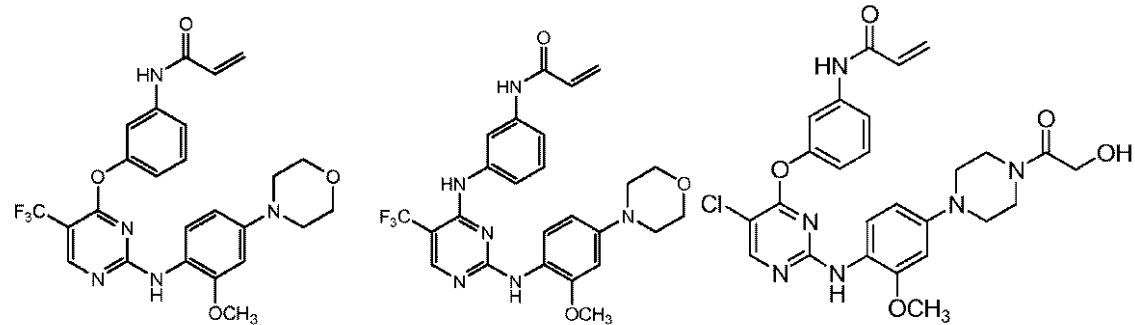
(項目 3 2)

定義 (a)、(b) および (c) の 3 つすべてが適用される、項目 3 1 に記載の化合物

。

(項目 3 3)

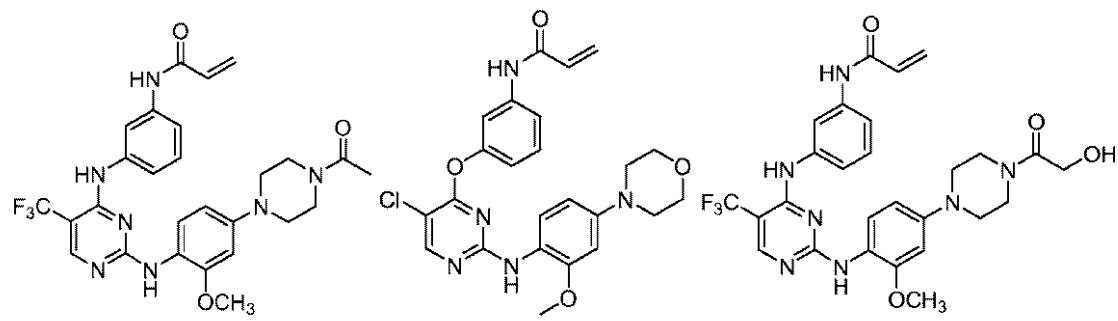
【化 6 9】



I-1

I-2

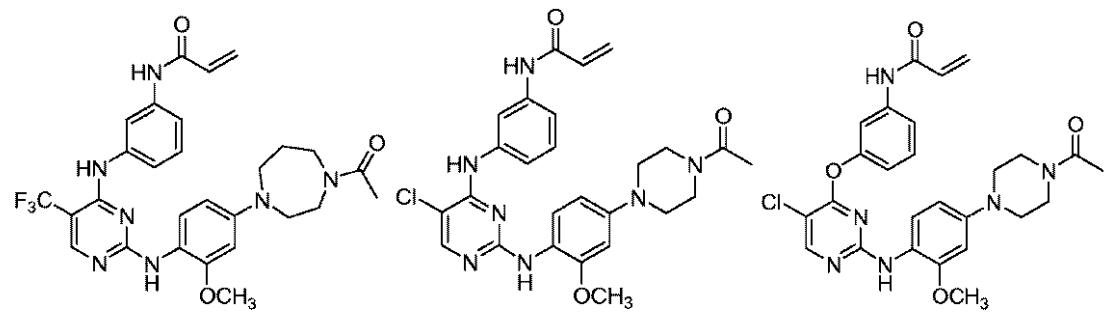
I-3



I-4

I-5

I-6

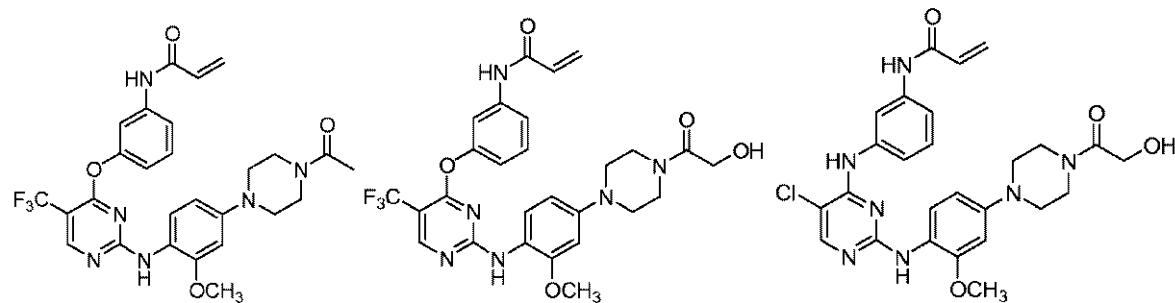


I-7

I-8

I-9

【化 7 0】

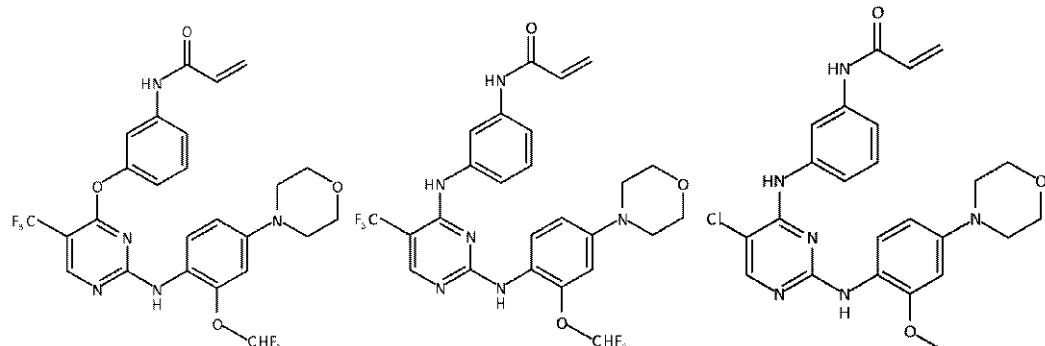


I-10

I-11

I-12

10

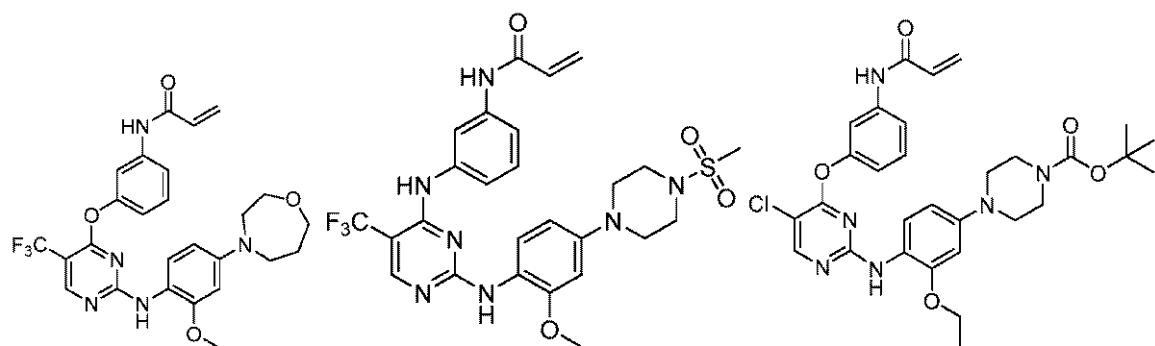


I-13

I-14

I-15

20

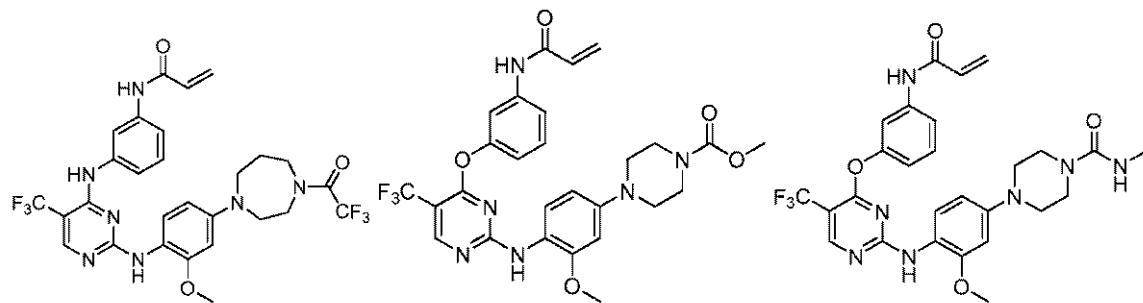


I-16

I-17

I-18

30



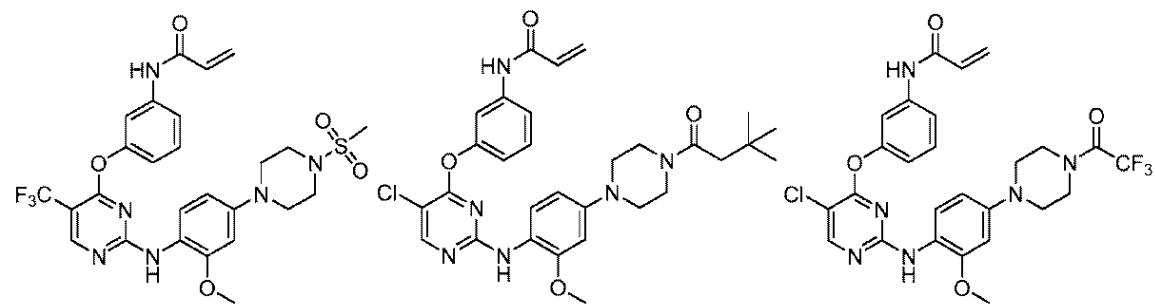
I-19

I-20

I-21

40

【化 7 1】

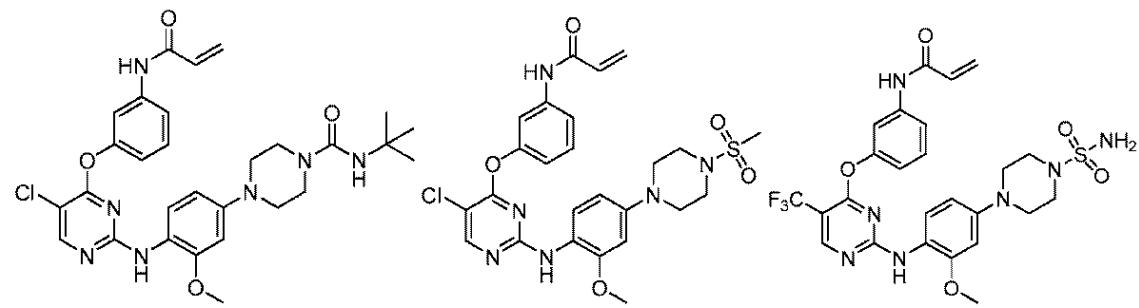


I-22

I-23

I-24

10

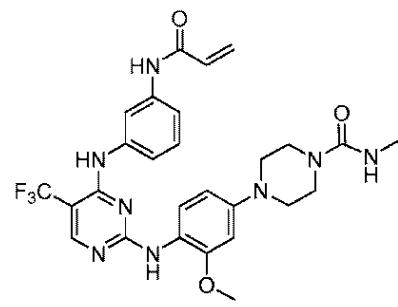


I-25

I-26

I-27

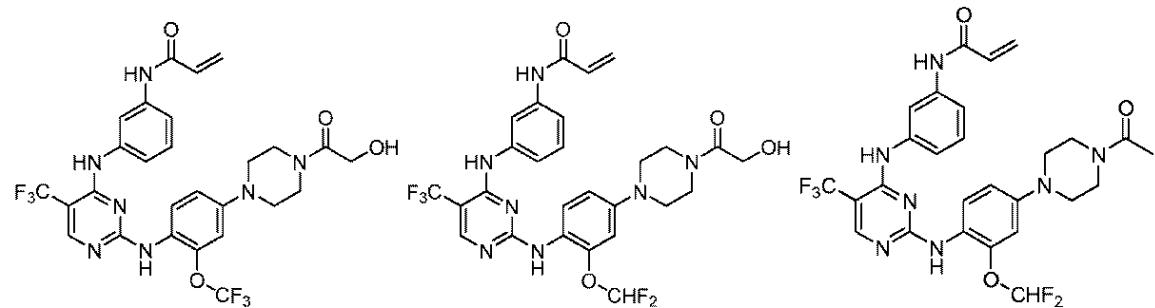
20



I-28

I-29

30



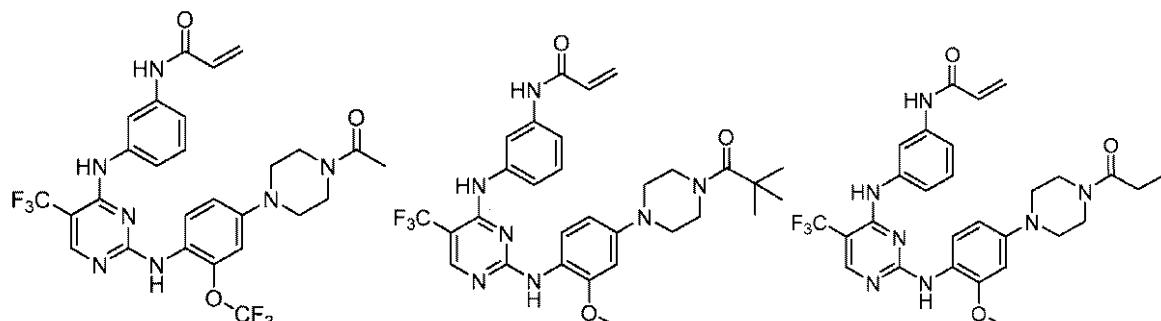
I-30

I-31

I-32

40

【化 7 2】

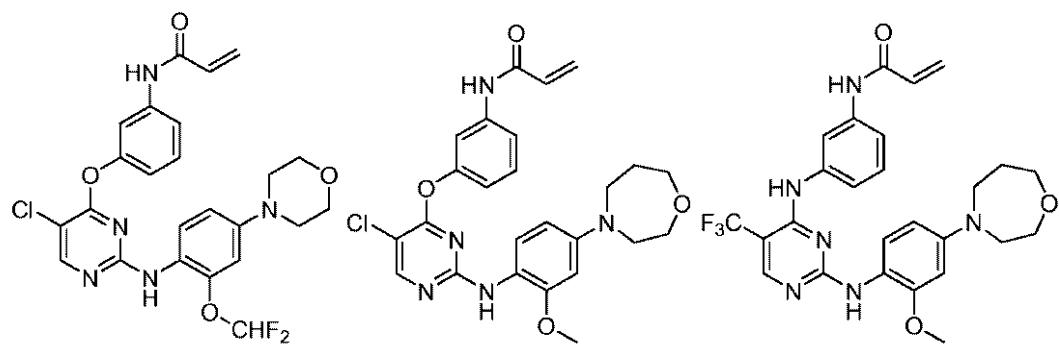


I-33

I-34

I-35

10

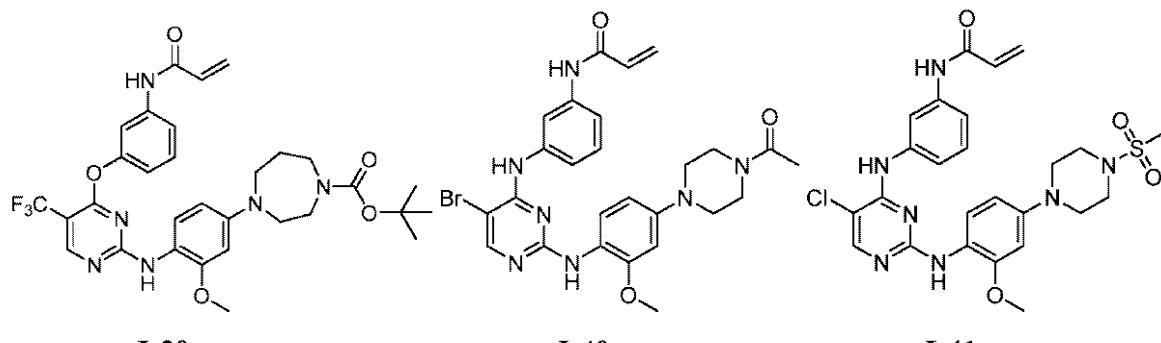


I-36

I-37

I-38

20

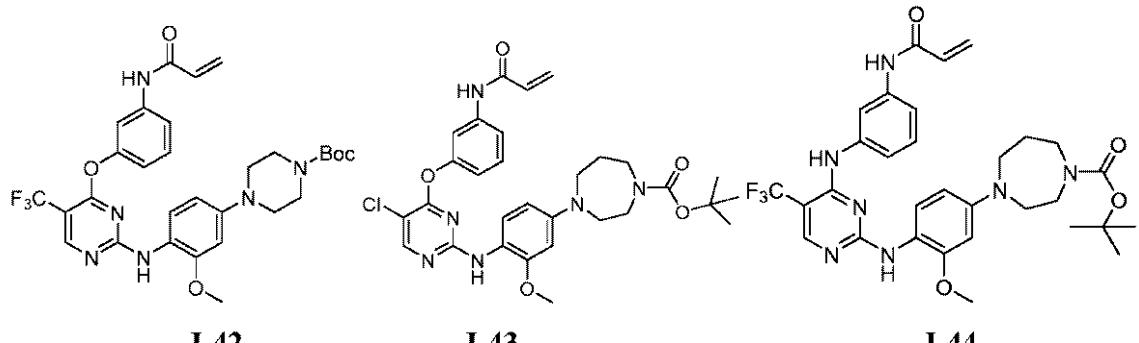


I-39

I-40

I-41

30



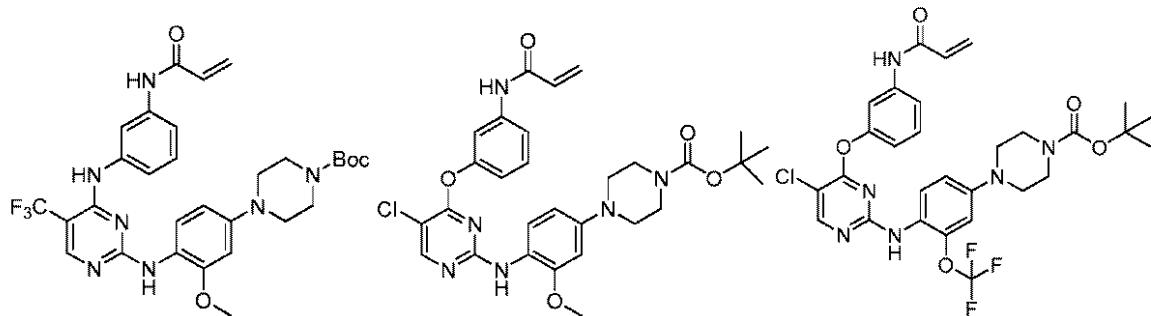
I-42

I-43

I-44

40

【化73】

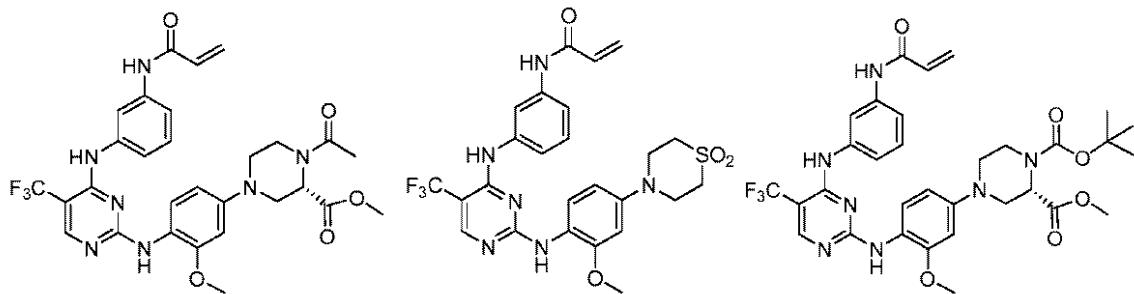


I-45

I-46

I-47

10



I-48

I-49

I-50

20

から選択される項目1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。(項目34)項目1から29のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物。(項目35)追加の治療剤と組み合わされる、項目34に記載の組成物。(項目36)前記追加の治療剤が、化学療法剤である、項目35に記載の組成物。

30

(項目37)生物学的試料または患者において、WT EGFRと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異体を選択的に阻害するための方法であって、前記生物学的試料を項目1から33のいずれかに記載の化合物もしくはその組成物と接触させるか、または前記患者に項目1から33のいずれかに記載の化合物もしくはその組成物を投与するステップを含む、方法。(項目38)WT EGFRに関して節約的である、項目37に記載の方法。(項目39)前記少なくとも1つの変異体が、T790Mである、項目37に記載の方法。

40

(項目40)前記少なくとも1つの変異体が、T790Mである、項目38に記載の方法。(項目41)前記EGFRの少なくとも1つの変異体が、活性化変異体である、項目37に記載の方法。(項目42)前記EGFRの少なくとも1つの活性化変異体が、欠失変異体である、項目39に記載の方法。(項目43)前記EGFRの少なくとも1つの活性化変異体が、点変異である、項目41に記載の方

50

法。

(項目44)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0 である、項目42に記載の方法。

(項目45)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、L 8 5 8 R である、項目43に記載の方法。

(項目46)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、G 7 1 9 S である、項目43に記載の方法。

(項目47)

前記化合物が、少なくとも1つの活性化変異体およびT 7 9 0 Mを選択的に阻害する、項目37に記載の方法。

(項目48)

前記E G F R の少なくとも1つの活性化変異体が、欠失変異体である、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記E G F R の少なくとも1つの変異体が、点変異である、項目47に記載の方法。

(項目50)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0 である、項目48に記載の方法。

(項目51)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、L 8 5 8 R である、項目49に記載の方法。

(項目52)

前記少なくとも1つの活性化変異体が、G 7 1 9 S である、項目49に記載の方法。

(項目53)

前記化合物が、W T E G F R に関して節約的である、項目41から52のいずれか一項に記載の方法。

(項目54)

項目34に記載の組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者の変異体E G F R 媒介性の障害または状態を処置するための方法。

(項目55)

前記障害または状態が、がんである、項目54に記載の方法。

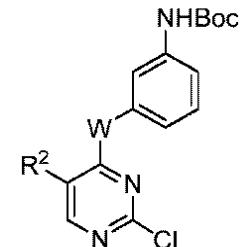
(項目56)

前記がんが、非小細胞肺癌である、項目55に記載の方法。

(項目57)

次式の化合物であって、

【化74】



式中、

Wは、-O-または-NH-であり、

R²は、-CF₃、ClまたはBrである、化合物。

(項目58)

10

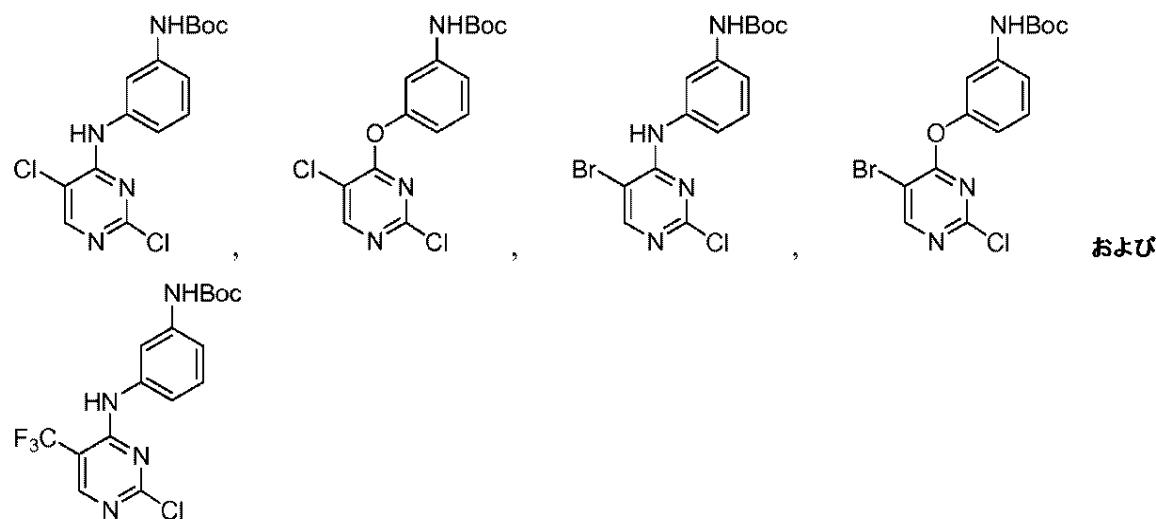
20

30

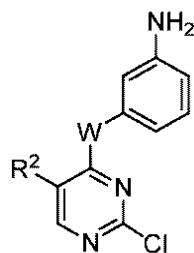
40

50

【化75】

から選択される、項目57に記載の化合物。(項目59)次式の化合物であって、

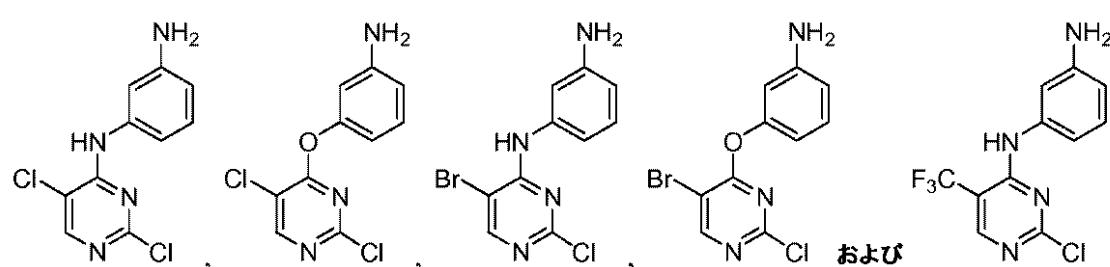
【化76】



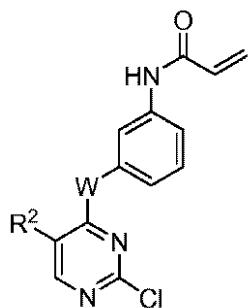
20

式中、Wは、-O-または-NH-であり、R²は、-CF₃、ClまたはBrである、化合物。(項目60)

【化77】

から選択される、項目59に記載の化合物。(項目61)次式の化合物であって、

【化78】

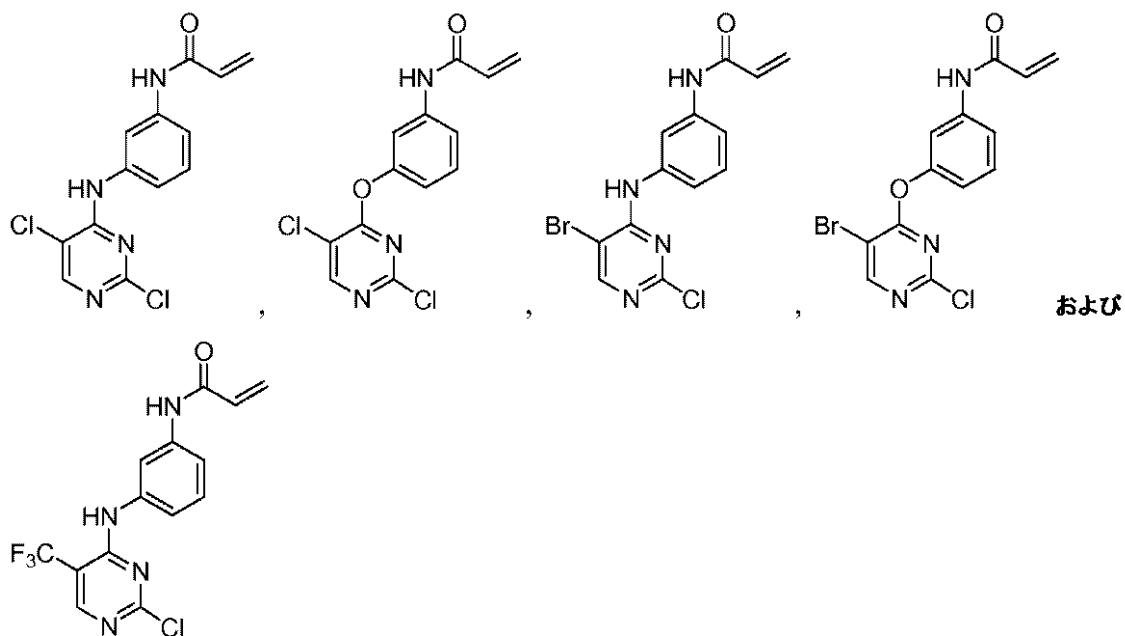


10

式中、Wは、-O-または-NH-であり、R²は、-CF₃、ClまたはBrである、化合物。

(項目62)

【化79】



20

および

30

から選択される、項目61に記載の化合物。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、化合物I-4によるEGFR T790M/L858Rの共有結合修飾を確認するMS分析を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0014】

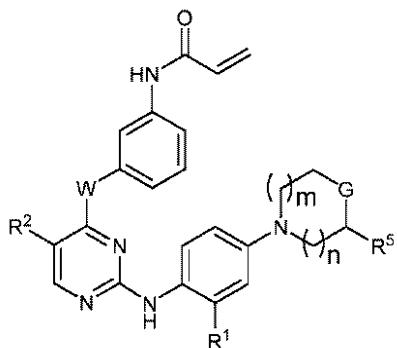
(特定の実施形態の詳細な説明)

1. 本発明の化合物の概要

特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物

【0015】

【化2】

**I**

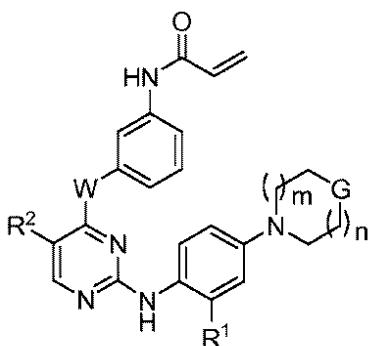
または薬学的に許容されるその塩を提供し、上記式中、
 nは、0、1または2であり、
 mは、0、1または2であり、mおよびnは、同時に0であることはなく、
 Wは、-O-または-NH-であり、
 R¹は、-ORであり、
 各Rは、独立に、C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}フルオロアルキルであり、
 R²は、-CF₃、ClまたはBrであり、
 Gは、-O-、-NR³-、-S(O)₂-または-CH(OR⁴)-であり、
 R³は、-C(O)-R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-SO₂-R、-SO₂
 NH₂、-C(O)-C_{1~4}アルキレン-OHまたは-SO₂-C_{1~4}アルキレン-
 OHであり、
 R⁴は、水素、C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}フルオロアルキルであり、
 R⁵は、水素または-C(O)ORである。

【0016】

特定の実施形態では、本発明は、式Iの化合物

【0017】

【化3】

**I-a**

または薬学的に許容されるその塩を提供し、上記式中、
 nは、0、1または2であり、
 mは、0、1または2であり、mおよびnは、同時に0であることはなく、
 Wは、-O-または-NH-であり、
 R¹は、-ORであり、
 各Rは、独立に、C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}フルオロアルキルであり、
 R²は、-CF₃、ClまたはBrであり、
 Gは、-O-、-NR³-または-CH(OR⁴)-であり、
 R³は、-C(O)-R、-C(O)OR、-C(O)NHR、-SO₂-R、-SO₂
 NH₂、-C(O)-C_{1~4}アルキレン-OHまたは-SO₂-C_{1~4}アルキレン-
 OHであり、
 R⁴は、水素、C_{1~4}アルキルまたはC_{1~4}フルオロアルキルであり、
 R⁵は、水素または-C(O)ORである。

10

20

30

40

50

O H であり、

R⁴ は、水素、C₁ ~ C₄ アルキルまたはC₁ ~ C₄ フルオロアルキルである。

【0018】

本明細書で使用される場合、用語「C₁ ~ C₄ アルキレン」は、1 ~ 4 個の炭素原子を有する、二価の直鎖または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を指す。

【0019】

いくつかの実施形態では、n は 0 であり、G は -CH(OR⁴)- である。

【0020】

いくつかの実施形態では、m は 0 であり、G は -CH(OR⁴)- である。

【0021】

いくつかの実施形態では、本発明は、W が -NH- である式 I または式 I-a の化合物を提供する。

【0022】

特定の実施形態では、本発明は、W が -NH- であり、R² が -CF₃ である式 I または式 I-a の化合物を提供する。

【0023】

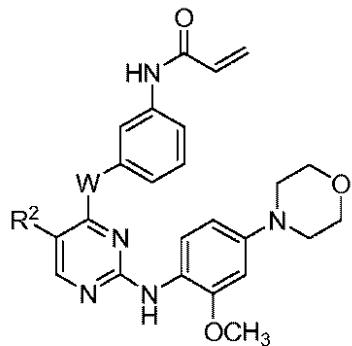
特定の実施形態では、本発明は、W が -O- であり、R² が -Cl である式 I または式 I-a の化合物を提供する。

【0024】

特定の実施形態では、本発明は、G が -O- である式 I-a の化合物を提供し、それに 20 よって式 II の化合物

【0025】

【化4】



II

または薬学的に許容されるその塩を形成し、上記式中、W および R² は、式 I および式 I-a について先に定義した通りである。

【0026】

いくつかの実施形態では、本発明は、W が -NH- である式 II の化合物を提供する。

【0027】

特定の実施形態では、本発明は、W が -NH- であり、R² が -CF₃ である式 II の化合物を提供する。

【0028】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

(a) W が -O- または -NH- である、および

(b) R² が -CF₃ または Cl である

という特徴の少なくとも 1 つまたは両方が適用される、式 I、I-a または II の化合物を提供する。

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

(a) W が -O- である、および

10

20

30

40

50

(b) R^2 が、 -CF₃ または Cl である
という特徴の少なくとも 1 つまたは両方が適用される、式 I、I-a または II の化合物を提供する。

【0030】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

(a) W が、 -NH- である、および

(b) R^2 が、 -CF₃ または Cl である

という特徴の少なくとも 1 つまたは両方が適用される、式 I、I-a または II の化合物を提供する。

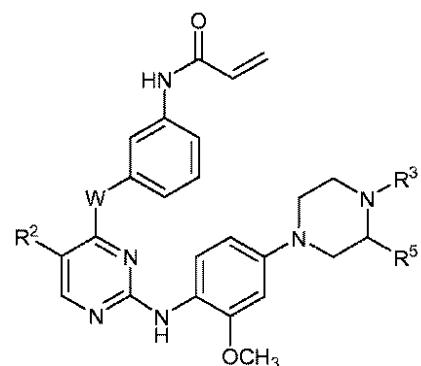
【0031】

10

特定の実施形態では、本発明は、 G が -NR³- である式 I の化合物を提供し、それによって式 III-I の化合物

【0032】

【化5】



III

20

または薬学的に許容されるその塩を形成し、上記式中、 W、R² および R³ は、式 I について先に定義した通りである。

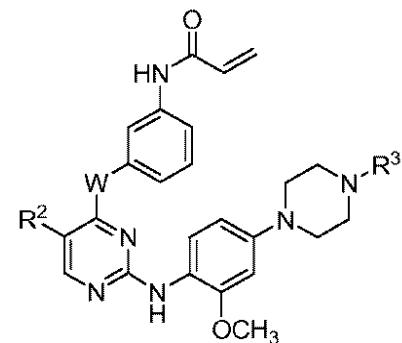
【0033】

30

特定の実施形態では、本発明は、 G が -NR³- である式 I-a の化合物を提供し、それによって式 III-I-a の化合物

【0034】

【化6】



III-a

40

または薬学的に許容されるその塩を形成し、上記式中、 W、R² および R³ は、式 I について先に定義した通りである。

【0035】

先に定義した通り、式 III-I または III-I-a の R³ 基は、 -C(O)-C_{1~4} アルキル、-SO₂-C_{1~4} アルキル、-C(O)-C_{1~4} アルキレン-OH または -SO₂-C_{1~4} アルキレン-OH である。当業者は、ピペラジンの窒素上の R³ 置換基が

50

、その窒素を「非塩基性」にすることを理解する。かかる非塩基性窒素部分は、例えば、対応する第二級アミンまたはアルキル置換されているその誘導体と比較して、プロトン受容体としての作用を受け入れないことが理解される。

【0036】

いくつかの実施形態では、本発明は、Wが- NH -である式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0037】

特定の実施形態では、本発明は、Wが- NH -であり、R²が- CF₃である式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0038】

特定の実施形態では、本発明は、Wが- O -であり、R²が- Clである式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0039】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- O -または- NH -である、
- (b) R²が、- CF₃またはClである、および
- (c) R³が、- C(O)CH₃または- SO₂CH₃である

という特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0040】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- NH -である、
- (b) R²が、- CF₃またはClである、および
- (c) R³が、- C(O)CH₃である

という特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- NH -である、
- (b) R²が、- CF₃またはClである、および
- (c) R³が、- SO₂CH₃である

という特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0042】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- O -である、
- (b) R²が、- CF₃またはClである、および
- (c) R³が、- C(O)CH₃である

という特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0043】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- O -である、
- (b) R²が、Clである、および
- (c) R³が、- C(O)CH₃である

という特徴の少なくとも1つ、少なくとも2つ、または3つすべてが適用される、式IIIまたはIII-aの化合物を提供する。

【0044】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

- (a) Wが、- O -である、

10

20

30

40

50

(b) R^2 が、 $-CF_3$ または Cl である、および

(c) R^3 が、 $-SO_2CH_3$ である

という特徴の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つすべてが適用される、式 I I I または I I I - a の化合物を提供する。

(0 0 4 5)

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の

(a) W が、 - O - である、

(b) R^2 が、 C 1 である、および

(c) R^3 が、 $-SO_2CH_3$ である

という特徴の少なくとも 1 つ、少なくとも 2 つ、または 3 つすべてが適用される、式 I I I または I I I - a の化合物を提供する。

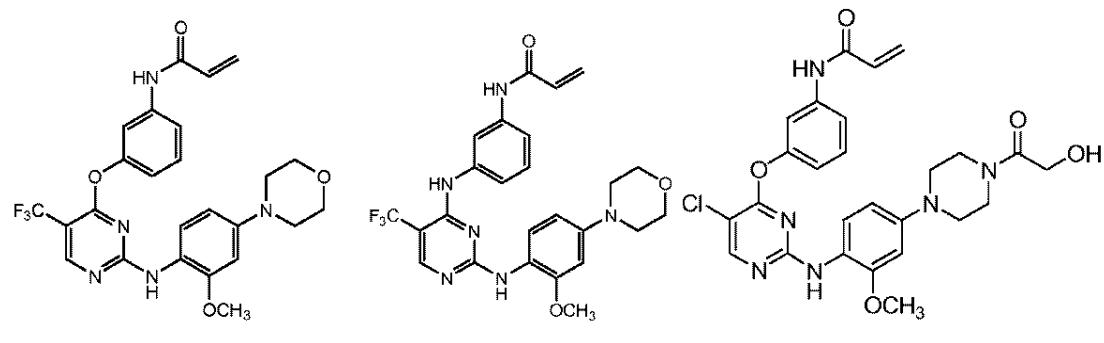
[0 0 4 6]

式 I の例示的化合物を、以下の表 1 に記載する。

[0 0 4 7]

【表 1-1】

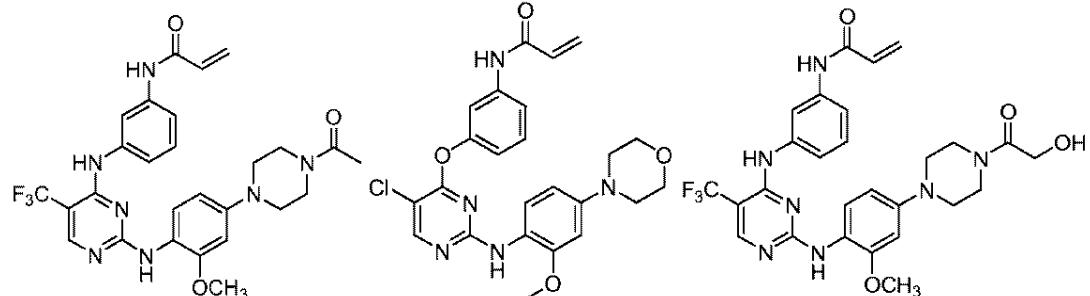
表1. 例示的化合物



I-1

I-2

I-3



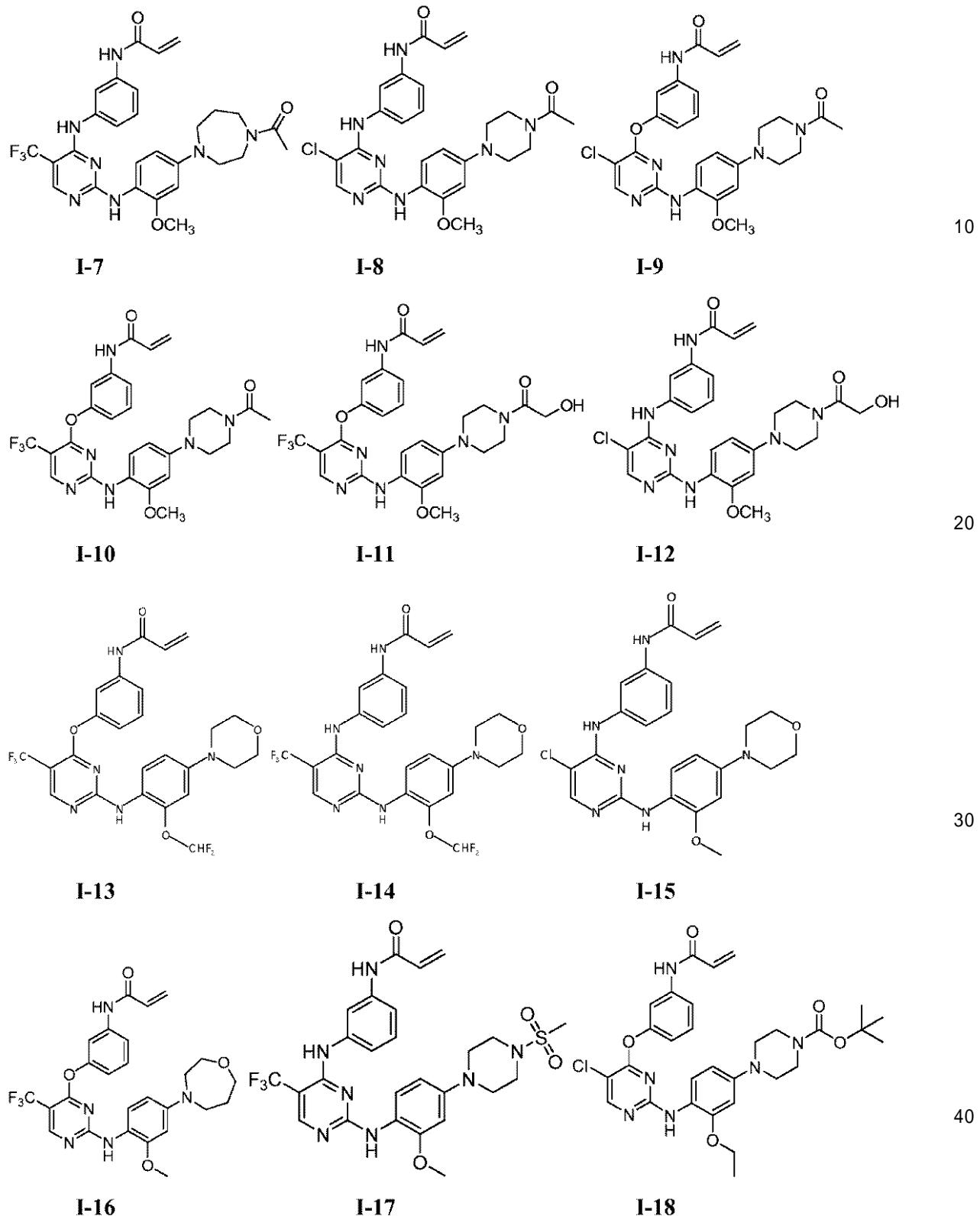
1-4

I-5

I-6

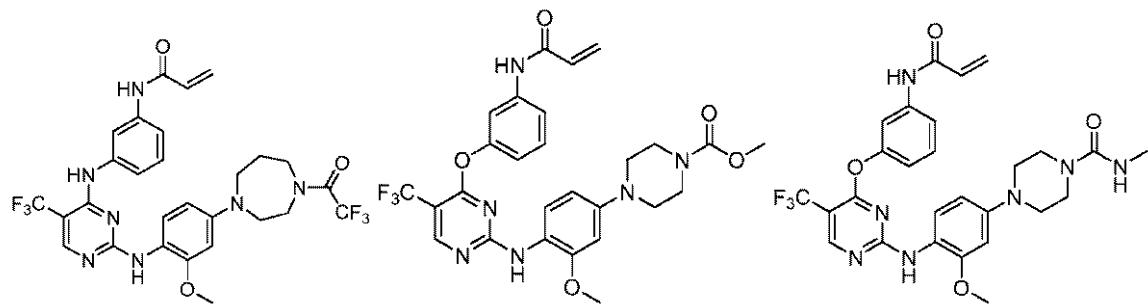
【 0 0 4 8 】

【表 1 - 2】



【 0 0 4 9 】

【表 1 - 3】

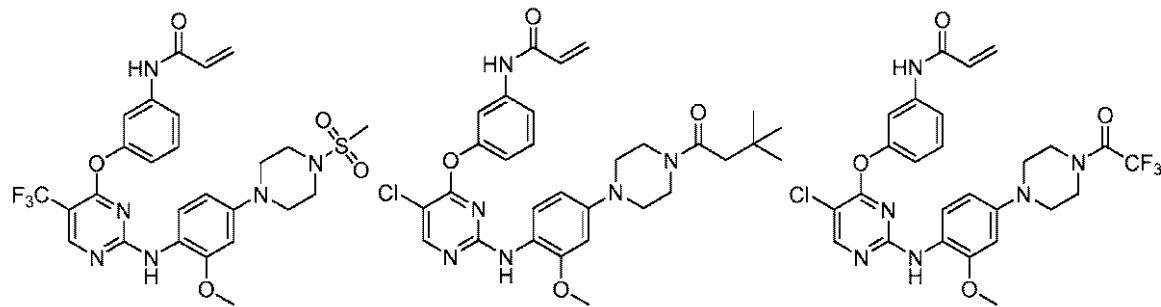


I-19

I-20

I-21

10

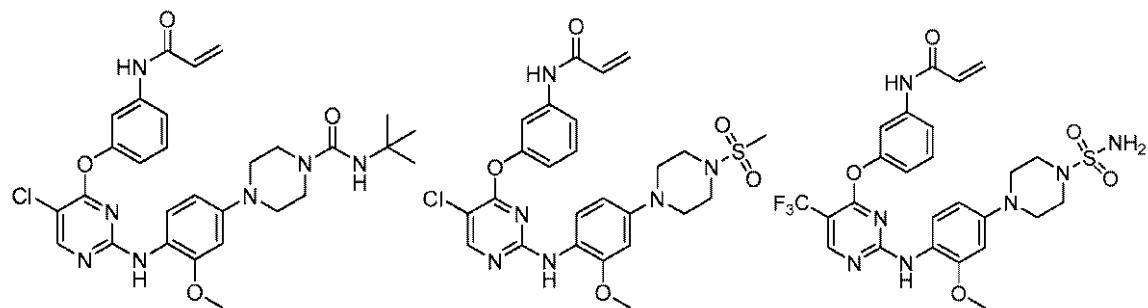


I-22

I-23

I-24

20

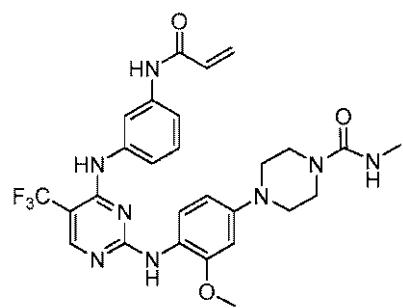


I-25

I-26

I-27

30



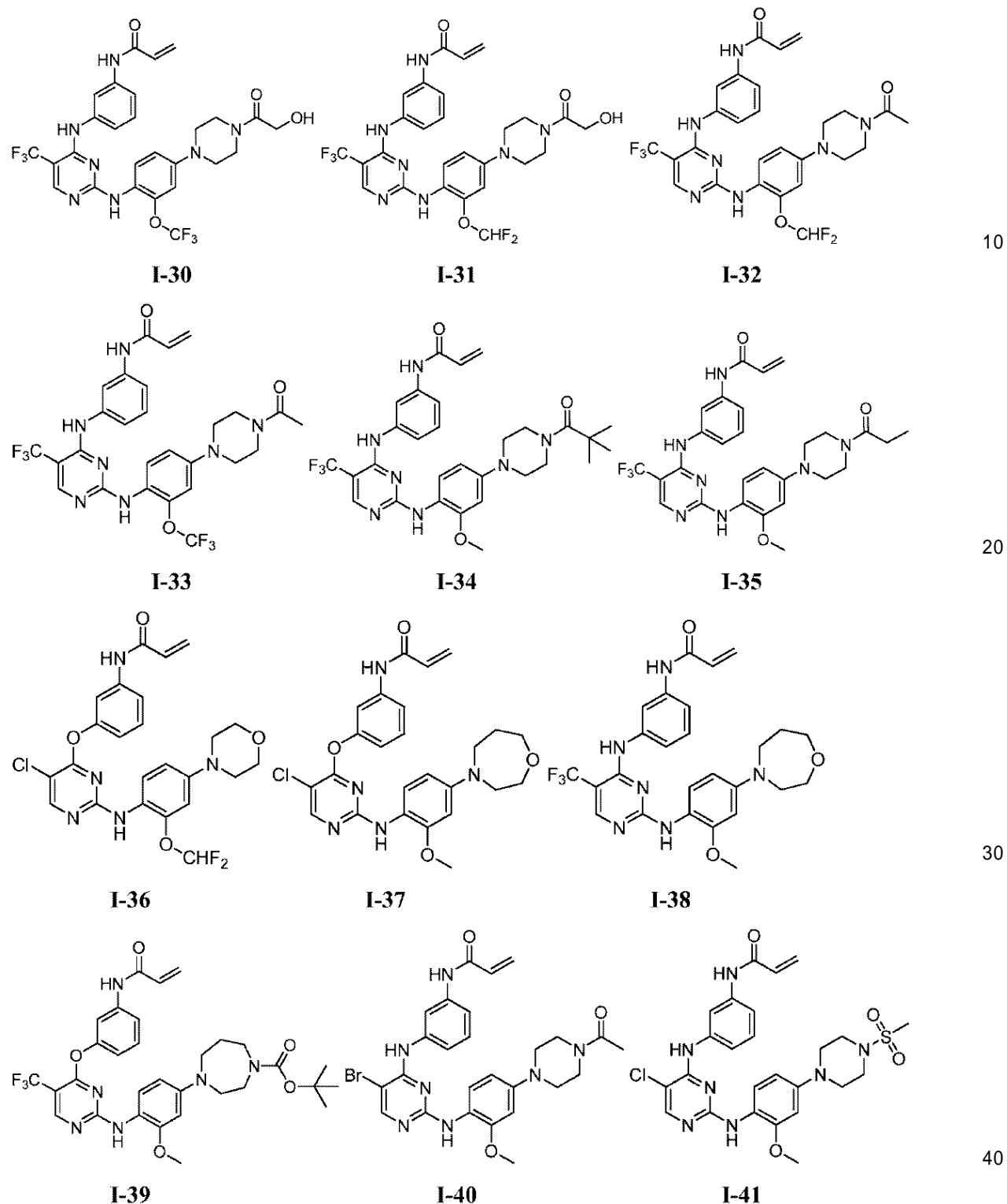
I-28

I-29

40

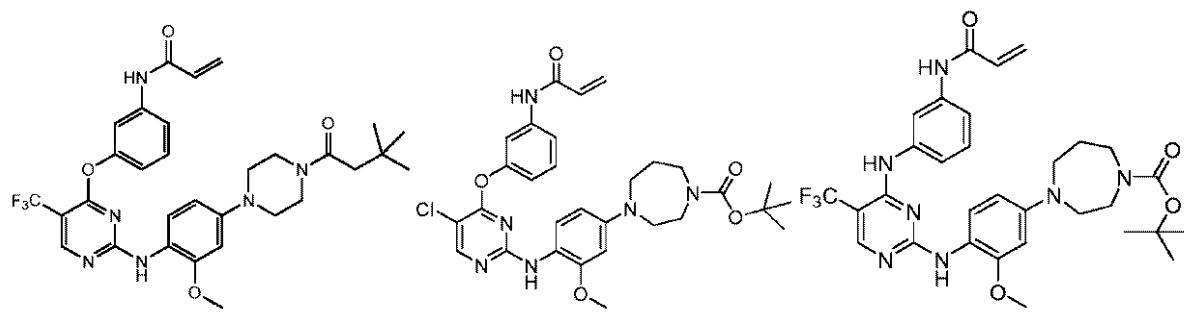
【0050】

【表 1 - 4】

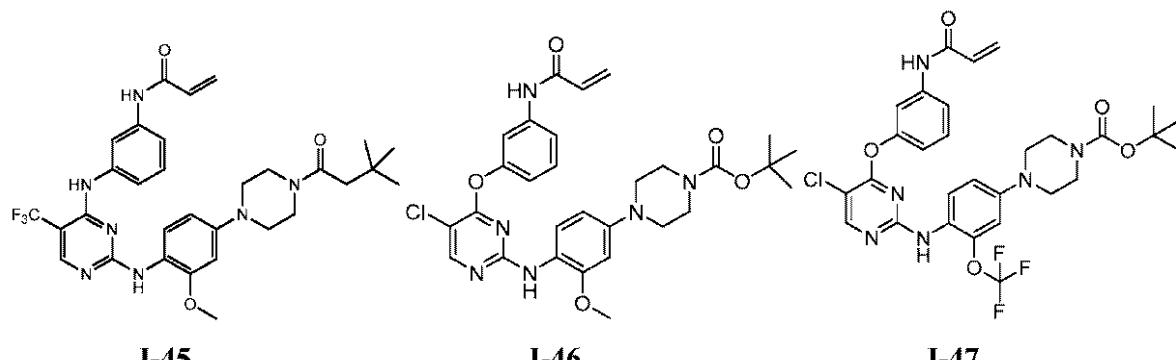


【0051】

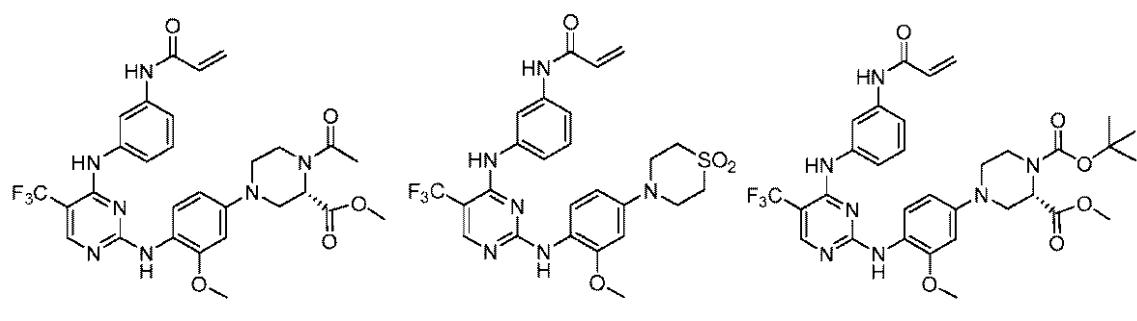
【表1-5】



10



20



30

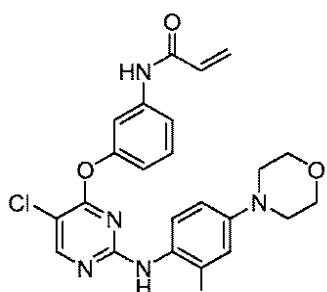
特定の実施形態では、本発明は、先の表1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0052】

特定の実施形態では、提供される化合物は、以下の構造

【0053】

【化7】



40

を有していない。

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、良好な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等無しに、ヒトおよび下等動物の組織と接触

50

させて使用するのに適しており、妥当な受益性 / 危険性割合に見合う塩を指す。薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergereらは、参考として本明細書に援用される J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1~19頁において、薬学的に許容される塩を詳説している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩には、適切な無機酸、有機酸、無機塩基、および有機塩基から誘導されるものが含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて形成されるか、あるいはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタансルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタансルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、バモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が含まれる。
10
20

【0055】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN⁺(C_{1~4}アルキル)₄塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【0056】

30

2. 例示的な実施形態の説明

本明細書で以下に詳説する通り、提供される化合物は、EGFRの少なくとも1つの変異の選択的阻害剤である。驚くべきことには、提供される化合物は、野生型(「WT」)EGFRと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異の選択的阻害剤であることが見出された。特定の実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異は、T790Mである。特定の実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異は、活性化変異である。特定の実施形態では、提供される化合物は、WT EGFRと比較して、少なくとも1つの耐性変異および少なくとも1つの活性化変異を選択的に阻害する。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、少なくとも1つの欠失変異および/または少なくとも1つの点変異を選択的に阻害し、WT EGFR阻害に関して節約的(sparing)である。
40

【0057】

EGFRの変異は、T790M(耐性または発がん性)、L858R(活性化)、dile746-A750(活性化)、G719S(活性化)またはその組合せから選択され得る。

【0058】

本明細書で使用される場合、WT EGFRの阻害と比較して使用される用語「選択的に阻害する」とは、提供される化合物が、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイ(例えば、生化学的アッセイまたは細胞アッセイ)において、EGFRの少なくとも1つの変異(すなわち、少なくとも1つの欠失変異、少なくとも1つの活性化変異、少なくとも50

1つの耐性変異、または少なくとも1つの欠失変異と少なくとも1つの点変異との組合せ)を阻害することを意味する。いくつかの実施形態では、WT E G F Rの阻害と比較して使用される用語「選択的に阻害する」とは、提供される化合物が、本明細書に定義され、記載されている通り、WT E G F Rと比較して、E G F Rの少なくとも1つの変異の阻害剤として少なくとも50倍強力であり、少なくとも45倍、少なくとも40倍、少なくとも35倍、少なくとも30倍、少なくとも25倍、または少なくとも20倍強力であることを意味する。

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「WT E G F Rに関して節約的」とは、先および本明細書に定義し記載した、E G F Rの少なくとも1つの変異の選択的阻害剤が、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイ(例えば、実施例56～58に詳説の生化学的アッセイまたは細胞アッセイ)の検出上限でE G F Rを阻害することを意味する。いくつかの実施形態では、用語「WT E G F Rに関して節約的」とは、提供される化合物が、WT E G F Rを、少なくとも10μM、少なくとも9μM、少なくとも8μM、少なくとも7μM、少なくとも6μM、少なくとも5μM、少なくとも3μM、少なくとも2μM、または少なくとも1μMのIC₅₀で阻害することを意味する。

10

【0060】

特定の実施形態では、提供される化合物は、(a)少なくとも1つの活性化変異、および(b)T790Mを選択的に阻害し、(c)WTに関して節約的である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、d E L E 7 4 6 - A 7 5 0である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、L 8 5 8 Rである。いくつかの実施形態では、活性化変異は、G 7 1 9 Sである。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、E G F Rの少なくとも1つの変異は、L 8 5 8 Rおよび/またはT790Mである。

【0062】

いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、提供される化合物を、少なくとも1つの活性化変異を有する患者に投与することによって、T790M耐性変異の形成を予め阻止することができると考えられる。したがって特定の実施形態では、本発明は、本明細書に記載の提供される化合物またはその組成物を患者に投与するステップを含む、患者における活性化変異を阻害するための方法を提供する。

30

【0063】

当業者は、特定の患者がT790M変異の発がん性形態を有していること、すなわち任意のE G F R阻害剤を患者に投与する前に、T790M変異が患者に存在しており、したがって発がん性であることを理解する。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の提供される化合物またはその組成物を患者に投与するステップを含む、患者における発がん性T790Mを阻害するための方法を提供する。

【0064】

タルセバ(エルロチニブ)およびイレッサ(ゲフィチニブ)は、活性化変異を有する患者にとって最優秀の療法であるが、WT E G F Rを同時に阻害することに起因して、用量制限毒性を示す。さらに、B I B W 2 9 9 2、H K I - 2 7 2およびP F - 0 2 9 9 8 0 4などの第2世代の共有結合性の阻害剤を含む、現在開発中の薬物は、T790M耐性変異に対して有効であるが、WT E G F Rを同時に阻害することに起因して、用量制限毒性を示す。

40

【0065】

驚くべきことには、提供される化合物は、E G F Rの活性化変異および欠失変異のそれそれを選択的に阻害することが見出された。さらに、提供される化合物は、WT E G F Rおよび関連する用量制限毒性に関して節約的である。

【0066】

50

このことは、変異体に対していくらかしか有効でないが、WT E G F R に対して活性を維持し、したがってWT E G F R の阻害に関する毒性によって制限される他の公知のE G F R 阻害剤（例えば、B I B W 2 9 9 2 およびH K I - 2 7 2 ）とは対照的である。以下の表2は、提供される化合物I - 2 およびI - 4（化合物番号は、上記の表1の化合物番号に対応する）と比較した、タルセバ、B I B W 2 9 9 2 およびH K I - 2 7 2 のG I₅₀ 値を記載している。表2に示したデータは、実施例5 8 に詳説する細胞増殖アッセイにおいて得られたG I₅₀ 値に対応しており、A 4 3 1 細胞はWT E G F R を発現し、H C C 8 2 7 は、欠失変異d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 を有するE G F R を発現し、H 1 9 7 5 細胞は、二重変異L 8 5 8 R / T 7 9 0 M を有するE G F R を発現する。

【0 0 6 7】

10

【表2】

表2. GI₅₀ 値(nM)の比較

細胞系	タルセバ	BIBW2992	H K I - 2 7 2	I - 2	I - 4
A431	298	20	4	>1000	500-1000
HCC827	12	<5	78	10-100	10-100
H1975	>5000	196	13	10-100	10-100

20

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 6 に詳説する生化学アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R の少なくとも1つの変異に対して少なくとも5 0 倍、少なくとも4 5 倍、少なくとも4 0 倍、少なくとも3 5 倍、少なくとも3 0 倍、少なくとも2 5 倍、または少なくとも2 0 倍強力である。特定の実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 8 に詳説する細胞アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R の少なくとも1つの変異に対して少なくとも2 0 倍、少なくとも1 5 倍、または少なくとも1 0 倍強力である。

【0 0 6 8】

30

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 6 に詳説する生化学アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R の少なくとも1つの欠失変異に対して少なくとも5 0 倍、少なくとも4 5 倍、少なくとも4 0 倍、少なくとも3 5 倍、少なくとも3 0 倍、少なくとも2 5 倍、または少なくとも2 0 倍強力である。特定の実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 8 に詳説する細胞アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R の少なくとも1つの欠失変異に対して少なくとも2 0 倍、少なくとも1 5 倍、または少なくとも1 0 倍強力である。

【0 0 6 9】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 6 に詳説する生化学アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R のL 8 5 8 R および/またはT 7 9 0 M 変異に対して少なくとも5 0 倍、少なくとも4 5 倍、少なくとも4 0 倍、少なくとも3 5 倍、少なくとも3 0 倍、少なくとも2 5 倍、または少なくとも2 0 倍強力である。特定の実施形態では、提供される化合物は、以下の実施例5 8 に詳説する細胞アッセイによって決定される通り、WT E G F R と比較して、E G F R のL 8 5 8 R および/またはT 7 9 0 M 変異に対して少なくとも2 0 倍、少なくとも1 5 倍、または少なくとも1 0 倍強力である。

40

【0 0 7 0】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、実施例5 7 に詳説するシグナル伝達アッセイにおいて、WT E G F R と比較して、H 1 9 7 5 細胞の二重変異体に対して少なくとも2 0 倍、少なくとも1 5 倍、または少なくとも1 0 倍強力である。

【0 0 7 1】

50

特定の実施形態では、提供される化合物は、WT EGFRと比較しても、他のタンパク質キナーゼ（例えば、Erbb2、Erbb4、TEC-キナーゼおよび/またはJAK3）と比較しても、EGFRの少なくとも1つの変異を選択的に阻害する。式Iに図示したアクリルアミド部分は、WT EGFRおよび他のタンパク質キナーゼと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異の結合ドメインにおける非常に重要なシステイン残基に、共有結合によって選択的に結合するための弾頭(warhead)基であることが理解される。結合ドメインにシステイン残基を有するタンパク質キナーゼは、当業者に公知である。結合ドメインにシステイン残基を有するかかるタンパク質キナーゼには、TEC-ファミリーのタンパク質キナーゼ（TEC、BTK、ITK、BMX、JAK3およびRLK）が含まれる。特定の実施形態では、システイン残基は、Erbb1（一般にEGFRと呼ばれる）、Erbb2およびErbb4などのタンパク質キナーゼサブファミリーの全体にわたって保存されている。

【 0 0 7 2 】

いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、提供される化合物は、WT EGFR および他のタンパク質キナーゼと比較して、EGFR の少なくとも 1 つの変異を、不可逆的に、選択的に阻害する（すなわち、共有結合によって修飾する）と考えられる。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、Erbb1、Erbb2、Erbb4、Tec、BTK、ITK、BMX、JAK3 または RLK から選択される少なくとも 1 つのタンパク質キナーゼと比較して、EGFR の少なくとも 1 つの変異を、不可逆的に、選択的に阻害する。

【 0 0 7 3 】

それにもかかわらず特定の実施形態では、提供される化合物は、他のタンパク質キナーゼを可逆的にも不可逆的にも大きくは阻害しない。いくつかの実施形態では、提供される化合物は、オフターゲットタンパク質キナーゼと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異体の阻害に対して選択的であり、それによってその阻害に関連する作用および毒性を回避する。

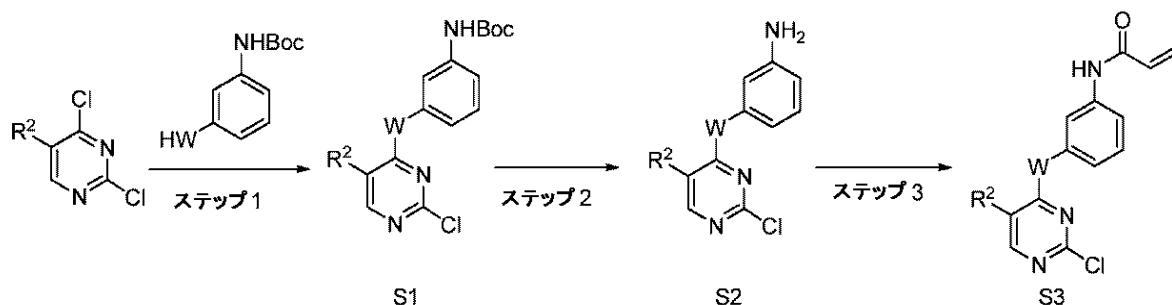
[0 0 7 4]

3. 合成および中間体

特定の実施形態では、提供される化合物は、以下のステップおよび中間体の1つまたは複数を使用して合成される。

【 0 0 7 5 】

【化 8】



上記式中、 R^2 およびWは、本明細書のクラスおよびサブクラスにおいて定義され、記載されている通りである。

【 0 0 7 6 】

R²置換2,4-ジクロロピリミジンを、ステップ1で、例えばBoc保護された3-アミノフェノールと反応させて、中間体S1を形成する。特定の実施形態では、ステップ1は、塩基条件下で実施される。いくつかの実施形態では、ステップ1は、第三級アミンの存在下で実施される。特定の実施形態では、ステップ1は、ヒューニッヒ塩基の存在下で実施される。いくつかの実施形態では、ステップ1は、プロトン性溶媒中で実施される。いくつかの実施形態では、ステップ1は、アルコール溶媒中で実施される。特定の実施

形態では、ステップ1は、n-ブタノール中で実施される。

【0077】

ステップ2では、中間体S1を脱保護して、中間体S2を形成する。いくつかの実施形態では、中間体S1は、酸を使用して脱保護される。特定の実施形態では、中間体S1は、トリフルオロ酢酸の存在下で脱保護される。

【0078】

ステップ3では、中間体S2をアクリロイル基でアシル化して、中間体S3を形成する。特定の実施形態では、塩化アクリロイル(acyloyl)は、アシル化剤である。特定の実施形態では、ステップ3は、ハロゲン化溶媒中で実施される。特定の実施形態では、ステップ3は、ジクロロメタン中で実施される。

10

【0079】

中間体S3を、様々なアニリンと反応させて、本明細書に記載の化合物を形成することができる。

【0080】

4. 使用、製剤化および投与

薬学的に許容される組成物

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容される担体、アジュvantまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、WT E G F Rと比較して、生物学的試料または患者においてタンパク質キナーゼを測定可能な程度に阻害し、特にE G F Rの少なくとも1つの変異体を選択的に阻害するのに有効となる量である。特定の実施形態では、E G F Rの少なくとも1つの変異体は、T 7 9 0 Mである。特定の実施形態では、E G F Rの少なくとも1つの変異体は、E G F Rの欠失変異である。いくつかの実施形態では、E G F Rの少なくとも1つの変異は、L 8 5 8 Rおよび/またはT 7 9 0 Mである。

20

【0081】

特定の実施形態では、提供される組成物中の化合物の量は、WT E G F Rと比較して、E G F Rの少なくとも1つの変異を測定可能な程度に選択的に阻害するのに有効となる量である。

【0082】

特定の実施形態では、提供される組成物中の化合物の量は、WT E G F Rおよび他のタンパク質キナーゼ(例えば、E r b B 2、E r b B 4、T E C - キナーゼおよび/またはJ A K 3)と比較して、E G F Rの少なくとも1つの変異を測定可能な程度に選択的に阻害するのに有効となる量である。

30

【0083】

特定の実施形態では、提供される組成物中の化合物の量は、WT E G F Rと比較して、生物学的試料または患者においてE G F Rの少なくとも1つの変異体を測定可能な程度に選択的に阻害するのに有効となる量である。特定の実施形態では、本発明の組成物は、かかる組成物を必要としている患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

【0084】

40

特定の実施形態では、提供される組成物中の化合物の量は、WT E G F Rと比較して、生物学的試料または患者においてE G F Rの少なくとも1つの変異体を測定可能な程度に選択的に阻害するのに有効となる量である。特定の実施形態では、本発明の組成物は、かかる組成物を必要としている患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

【0085】

特定の実施形態では、提供される組成物中の化合物の量は、WT E G F Rおよび他のタンパク質キナーゼ(例えば、E r b B 2、E r b B 4、T E C - キナーゼおよび/またはJ A K 3)と比較して、生物学的試料または患者においてE G F Rの少なくとも1つの変異体を測定可能な程度に選択的に阻害するのに有効となる量である。特定の実施形態で

50

は、本発明の組成物は、かかる組成物を必要としている患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

【0086】

用語「患者」は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0087】

用語「薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクル」は、共に製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルには、それに限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。10

【0088】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、局所、直腸内、経鼻、口腔内頬側、膣内、または埋め込み式リザーバーを介して投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。本発明の組成物の注入可能な滅菌形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当技術分野で公知の技術に従って、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、非毒性の、非経口が許容される賦形剤または溶媒中の注入可能な滅菌溶液または懸濁液（例えば、1, 3-ブタンジオールの溶液として）であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リングル溶液および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、無菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として慣例的に用いられている。20

【0089】

この目的では、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物質の調製において有用であり、ならびにオリーブ油またはヒマシ油（特にこれらのポリオキシエチレン化型）などの薬学的に許容される天然油もまた同様である。これらの油溶液または懸濁液は、長鎖アルコール賦形剤もしくは分散化剤、または乳剤および懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤に一般に使用される類似の分散化剤を含有することもできる。Tween、Spanおよび他の乳化剤などの、一般に使用される他の界面活性剤、または薬学的に許容される固体、液体または他の剤形の製造に一般に使用される生体利用能強化剤を、製剤の目的に合わせて使用することもできる。30

【0090】

薬学的に許容される本発明の組成物は、それに限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または溶液剤を含む任意の経口が許容される剤形で、経口投与され得る。経口使用するための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、一般に添加される。カプセル剤形態での経口投与に関しては、有用な賦形剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤が経口使用に必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わされる。所望に応じて、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加することもできる。

【0091】

50

20

30

40

50

あるいは、薬学的に許容される本発明の組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温で固体であるが直腸温度では液体になり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性の添加剤と剤を混合することによって調製され得る。かかる材料には、カカオバター、蜜蠟およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0092】

薬学的に許容される本発明の組成物は、特に、処置標的が、目、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所投与されてもよい。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに合わせて容易に調製される。

【0093】

下部腸管のための局所適用は、直腸用の坐剤製剤（先を参照）または適切な浣腸製剤で行われ得る。局所経皮パッチ剤を使用することもできる。

【0094】

局所適用では、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の担体に懸濁または溶解した活性な構成成分を含有する適切な軟膏剤に製剤化され得る。本発明の化合物を局所投与するための担体には、それに限定されるものではないが、鉛油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。あるいは、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解した活性な構成成分を含有する適切なローション剤またはクリーム剤に製剤化され得る。適切な担体には、それに限定されるものではないが、鉛油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【0095】

眼科的用途では、提供される薬学的に許容される組成物は、塩化ベンザルコニウム（benzylalkonium）などの保存剤を用いて、または用いずに、等張のpH調節した滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁剤として、または好ましくは等張のpH調節した滅菌生理食塩水中の溶液剤として製剤化され得る。あるいは、眼科的用途では、薬学的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏剤に製剤化され得る。

【0096】

薬学的に許容される本発明の組成物は、鼻アゾールまたは吸入によって投与されてもよい。かかる組成物は、薬学的製剤分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール、または他の適切な保存剤、生体利用能を強化するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散化剤を用いて、生理食塩水の溶液剤として調製され得る。

【0097】

特定の実施形態では、薬学的に許容される本発明の組成物は、経口投与するために製剤化される。

【0098】

単一剤形の組成物を生成するために、担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、処置を受ける宿主、特定の投与方法に応じて変わる。好ましくは、提供される組成物は、0.01～100mg/kg体重/日の投与量の阻害剤が、これらの組成物を受け取る患者に投与され得るように製剤化されるべきである。

【0099】

任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、および担当医の判断、および処置される特定の疾患の重症度を含む様々な要素に応じて決まることが理解されたい。組成物中の本発明の化合物の量は、組成物中の特定の化合物に応じても変わることになる。

【0100】

10

20

30

40

50

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

本明細書に記載の化合物および組成物は、WT EGFRと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異体を選択的に阻害するのに一般に有用である。特定の実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異体は、T790Mである。特定の実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異体は、EGFRの欠失変異、EGFRの活性化変異、またはその組合せである。いくつかの実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異は、L858Rおよび/またはT790Mである。

【0101】

特定の実施形態では、提供される化合物は、(a)少なくとも1つの活性化変異、(b)T790Mを選択的に阻害し、(c)WTに関して節約的である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、d e 1 E 7 4 6 - A 7 5 0 である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、L858Rである。いくつかの実施形態では、活性化変異は、G719Sである。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、EGFRの少なくとも1つの変異は、L858Rおよび/またはT790Mである。

【0103】

WT EGFRと比較して、EGFRの少なくとも1つの変異体の選択的阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、インビトロで、インビボで、または細胞系においてアッセイされ得る。インビトロアッセイは、リン酸化活性の阻害および/もしくはその後の機能的結果、または活性化EGFR(WTまたは変異体)のATPas活性を決定するアッセイを含む。代替のインビトロアッセイは、EGFR(WTまたは変異体)への阻害剤の結合能を定量化するものである。阻害剤の結合は、結合の前に阻害剤を放射標識化し、阻害剤/EGFR(WTまたは変異体)複合体を単離し、結合した放射標識の量を決定することによって測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、公知の放射性リガンドに結合したEGFR(WTまたは変異体)と共に新しい阻害剤をインキュベートする競合実験を実施することによって、決定され得る。EGFR(WTまたは変異体)の阻害剤として本発明で利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載される。

20

【0104】

タンパク質チロシンキナーゼは、ATPまたはGTPからタンパク質基質上に位置するチロシン残基へのリン酸基の移動を触媒する、あるクラスの酵素である。受容体チロシンキナーゼは、リン酸化事象を介して二次メッセージングエフェクタを活性化することによって、細胞の外側から内側にシグナルを伝達するように作用する。増殖、炭水化物の利用、タンパク質合成、血管新生、細胞成長および細胞生存を含む様々な細胞過程が、これらのシグナルによって促進される。

30

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「処置」、「処置する」および「処置している」とは、本明細書に記載の疾患もしくは障害、または1つもしくは複数のその症状を逆行させるか、緩和するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態では、処置は、1つまたは複数の症状が発症した後に施され得る。他の実施形態では、処置は、症状がない状態で施され得る。例えば処置は、症状が発症する前に、罹患しやすい個体に施され得る(例えば、症状の病歴および/または遺伝的もしくは他の感受性要素を考慮して)。処置は、症状が回復した後、例えばそれらの再発を予防または遅延させるために継続してもよい。

40

【0106】

提供される化合物は、EGFRの少なくとも1つの変異体の阻害剤であり、したがって1つまたは複数のEGFR変異体(例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ)の活性に関連する1つまたは複数の障害を処置するのに有用である。したがつ

50

て特定の実施形態では、本発明は、変異体 E G F R 媒介性の障害を処置するための方法を提供し、この方法は、それを必要としている患者に本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 0 7 】

本明細書で使用される場合、用語「変異体 E G F R 媒介性」障害または状態は、本明細書で使用される場合、E G F R の少なくとも 1 つの変異体がある役割を果たすことが公知の任意の疾患または他の有害な状態を意味する。特定の実施形態では、E G F R の少なくとも 1 つの変異体は、T 7 9 0 M である。いくつかの実施形態では、E G F R の少なくとも 1 つの変異体は、欠失変異である。特定の実施形態では、E G F R の少なくとも 1 つの変異体は、活性化変異である。いくつかの実施形態では、E G F R の少なくとも 1 つの変異体は、L 8 5 8 R および / または T 7 9 0 M である。特定の実施形態では、提供される化合物は、(a) 少なくとも 1 つの活性化変異、(b) T 7 9 0 M を選択的に阻害し、(c) W T に関して節約的である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、d e l E 7 4 6 - A 7 5 0 である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、L 8 5 8 R である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、G 7 1 9 S である。

【 0 1 0 8 】

したがって、本発明の別の実施形態は、E G F R の少なくとも 1 つの変異体がある役割を果たすことが公知の 1 つまたは複数の疾患を処置するか、またはその重症度を低減することに関する。具体的には、本発明は、増殖性障害から選択される疾患または状態を処置するかまたはその重症度を低減する方法に関し、この方法は、それを必要としている患者に本発明の化合物または組成物を投与するステップを含む。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、本発明は、がんから選択される 1 つまたは複数の障害を処置するか、またはその重症度を低減するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍に関連する。特定の実施形態では、がんは、乳癌、膠芽腫、肺癌、頭部および頸部癌、結腸直腸癌、膀胱癌、または非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、本発明は、扁平上皮癌、唾液腺癌腫、卵巣癌腫、または膵臓癌から選択される 1 つまたは複数の障害を処置するか、またはその重症度を低減するための方法を提供する。

【 0 1 1 0 】

特定の実施形態では、本発明は、神経線維腫症 I 型 (N F 1) 、神経線維腫症 I I 型 (N F 2) シュワン細胞新生物 (例えば M P N S T の) 、またはシュワン腫を処置するか、またはその重症度を低減するための方法を提供する。

【 0 1 1 1 】

本発明の方法による化合物および組成物は、がんを処置するか、またはその重症度を低減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢および全体的な状態、感染症の重症度、特定の剤、その投与方法等に応じて、対象ごとに変わることになる。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投与量の均一性のために単位剤形に製剤化される。表現「単位剤形」は、本明細書で使用される場合、処置を受ける患者に適した、剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の 1 日の総使用量は、担当医によって、良好な医学的判断の範囲内で決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物のための具体的な有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせて、または同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の類似の要素を含む様々な要素に応じて決まる。用語「患者」は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【 0 1 1 2 】

10

20

30

40

50

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に、経口、直腸内、非経口、囊内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤またはドロップ剤などにより）、口腔内頬側投与されてもよく、経口スプレー剤または鼻腔スプレー剤等として投与されてもよい。特定の実施形態では、本発明の化合物は、対象の体重1kgにつき1日当たり約0.01mgから約50mgまたは約1mgから約25mgの投与レベルを、1日に1回または複数回、経口または非経口投与して、所望の治療効果を得ることができる。

【0113】

経口投与のための液体剤形には、それに限定されるものではないが、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルション剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。液体剤形は、活性な化合物に加えて、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにその混合物などの、当技術分野で一般に使用される不活性賦形剤を含有してもよい。経口組成物は、不活性賦形剤に加えて、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに賦香剤などのアジュバントを含むこともできる。

【0114】

注射可能な調製物、例えば注入可能な滅菌水性または油性懸濁液は、公知の技術に従つて、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、非毒性の、非経口が許容される賦形剤または溶媒中の注入可能な滅菌溶液、懸濁液または乳濁液（例えば、1,3-ブタンジオール溶液として）であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リングル溶液、U.S.P.および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、無菌固定油は、溶媒または懸濁化媒体として、慣例的に用いられている。この目的では、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射可能な調製物において使用される。

【0115】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過、最終（加熱）滅菌、もしくは電離放射線による滅菌によって、または使用前に滅菌水もしくは他の注入可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散させることができる無菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【0116】

本発明の化合物の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射による化合物の吸收を緩徐することがしばしば望ましい。このことは、低水溶性である結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次に、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、溶解速度は、結晶の大きさおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物の形態の遅延吸収は、化合物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーにおいて、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって生成される。化合物の放出速度は、化合物とポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。デポー注射可能製剤は、体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルションに化合物を封入することによっても調製される。

【0117】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、周囲温度で固体であるが体温では液体になり、したがって直腸または腔腔内で溶融し、活性な化合物を放出する、カカオバ

10

20

30

40

50

ター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの適切な非刺激性の添加剤または担体と本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

【0118】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。かかる固体剤形では、活性な化合物は、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容される添加剤もしくは担体、ならびに / または a) デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤もしくは增量剤、b) 例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケートおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフインなどの溶解遅延剤、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの潤滑剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

【0119】

類似のタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖などの添加剤ならびに高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟および硬充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬学的製剤技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。これらは、任意選択により乳白剤を含有することができ、そして、活性成分(複数可)を腸管の特定部分のみで、またはそこで優先的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。類似のタイプの固体組成物も、ラクトースまたは乳糖などの添加剤ならびに高分子量ポリエチレン(p o l e t h y l e n e)グリコール等を使用して、軟および硬充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることができる。いくつかの実施形態では、固体組成物は、液体充填硬ゼラチンカプセル剤または固体分散剤である。

【0120】

活性な化合物は、前述の1つまたは複数の添加剤を用いるマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および薬学的製剤技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。かかる固体剤形では、活性な化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性賦形剤と混合され得る。かかる剤形は、通常の慣行通り、不活性賦形剤以外の追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの打錠用滑沢剤および他の打錠用助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、任意選択により乳白剤を含有することができ、そして、活性成分(複数可)を、腸管の特定部分のみで、またはそこで優先的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

【0121】

本発明の化合物を局所または経皮投与するための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性な構成成分は、薬学的に許容される担体、および必要に応じて任意の必要な保存剤または緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内であることが企図される。さらに本発明は、経皮パッチ剤の使用を企図し、このパッチ剤は、化合物の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。かか

10

20

30

40

50

る剤形は、適切な媒体に化合物を溶解または調剤（dispensing）することによって生成され得る。皮膚を介する化合物のフラックスを増大するために、吸収強化剤を使用することもできる。速度は、律速膜を提供することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散させることによって制御され得る。

【0122】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的試料を、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、前記生物学的試料におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、生物学的試料を、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させるステップを含む、前記生物学的試料におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を不可逆的に阻害する方法に関する。10

【0123】

特定の実施形態では、提供される化合物は、生物学的試料において、（a）少なくとも1つの活性化変異、（b）T790Mを選択的に阻害し、（c）WTに関して節約的である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、dE746-A750である。いくつかの実施形態では、活性化変異は、L858Rである。いくつかの実施形態では、活性化変異は、G719Sである。20

【0124】

用語「生物学的試料」は、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物、および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液またはその抽出物を含む。

【0125】

生物学的試料におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を阻害することは、当業者に公知の様々な目的にとって有用である。かかる目的の例には、それに限定されるものではないが、輸血、臓器移植、生物学的な被検物の保存、および生物学的アッセイが含まれる。

【0126】

本発明の別の実施形態は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、提供される化合物またはその組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者の（a）少なくとも1つの活性化変異、および（b）T790Mを阻害するための方法を提供し、この方法は（c）WTに関して節約的である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がdE746-A750である、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がL858Rである、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がG719Sである、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を阻害するための方法を提供する。3040

【0127】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を阻害する方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者におけるEGFRの少なくとも1つの変異体（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）の活性を不可逆的に50

阻害する方法に関する。特定の実施形態では、本発明は、提供される化合物またはその組成物を患者に投与するステップを含む、前記患者の（a）少なくとも1つの活性化変異、および（b）T790Mを不可逆的に阻害するための方法を提供し、この方法は（c）WTに関して節約的である。いくつかの実施形態では、不可逆的に阻害される少なくとも1つの活性化変異は、欠失変異である。いくつかの実施形態では、不可逆的に阻害される少なくとも1つの活性化変異は、点変異である。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がd E L E 7 4 6 - A 7 5 0である、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を不可逆的に阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がL 8 5 8 Rである、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を不可逆的に阻害するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、活性化変異がG 7 1 9 Sである、患者のEGFRの少なくとも1つの変異体を不可逆的に阻害するための方法を提供する。

【0128】

他の実施形態では、本発明は、EGFRの少なくとも1つの変異体の1つまたは複数（例えば、欠失変異、活性化変異、耐性変異、またはその組合せ）によって媒介される障害の処置を必要としている患者における上記障害を処置するための方法を提供し、この方法は、本発明による化合物または薬学的に許容されるその組成物を患者に投与するステップを含む。かかる障害は、本明細書に詳説されている。

【0129】

処置される特定の状態または疾患に応じて、通常、その状態を処置するために投与される追加の治療剤が、本発明の組成物中に存在してもよい。本明細書で使用される場合、通常、特定の疾患または状態を処置するために投与される追加の治療剤は、「処置される疾患または状態に適する」ものとして公知である。

【0130】

例えば、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその組成物は、増殖性疾患およびがんを処置するための化学療法剤と組み合わせて投与される。公知の化学療法剤の例には、それに限定されるものではないが、中でもアドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、白金誘導体、タキサン（例えば、パクリタキセル）、ビンカアルカロイド（例えば、ビンプラスチン）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド）、シスプラチニン、mTOR阻害剤（例えば、ラバマイシン）、メトトレキサート、アクチノマイシンD、ドラスタチン10、コルヒチン、エメチニン、トリメトレキサート、メトプリン、シクロスボリン、ダウノルビシン、テニポシド、アンホテリシン、アルキル化剤（例えば、クロラムブシリル）、5-フルオロウラシル、カンプトテシン（campthotecin）、シスプラチニン、メトロニダゾール、およびGlivec（商標）が含まれる。他の実施形態では、本発明の化合物は、AvastinまたはVectibixなどの生物学的剤と組み合わせて投与される。

【0131】

特定の実施形態では、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその組成物は、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロブリノール、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスピラギナーゼ、アザシチジン、BCG Live、ベバシズマブ（bevacizumab）、フルオロウラシル、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブルファン、カルステロン、カペシタピン、カンプトテシン、カルボプラチニン、カルムスチン、セレコキシブ、セツキシマブ、クロラムブシリル、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダウノルビシン、デニロイキン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン（中性）、塩酸ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピルビシン、エポエチンアルファ、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズ

10

20

30

40

50

マブ、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ、イダルビシン、イホスファミド、メシリ酸イマチニブ、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、イリノテカン、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6-MP、メスナ、メトレキサート、メトキサレン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサンtron、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ(nofetumomab)、オブレルベキン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パリフェルミン、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスバルガーゼ、ペグフィルグラストム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、サルグラモスチム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、マレイン酸スニチニブ、タルク、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、VM-26、テストラクトン、チオグアニン、6-TG、チオテバ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ATRA、ウラシルマスター、バルルビシン、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ゾレドロネート、またはゾレドロン酸の任意の1つまたは複数から選択される抗増殖剤または化学療法剤と組み合わせて投与される。
10

【0132】

本発明の阻害剤を組み合わせることができる剤の他の例には、それに限定されるものではないが、塩酸ドネペジル(Aricept(登録商標))およびリバスチグミン(Exelon(登録商標))などのアルツハイマー病の処置剤；Lドーパ/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール(propinrole)、プラミペキソール、プロモクリップチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル(trihexephendyl)およびアマンタジンなどのパーキンソン病の処置剤；ベータインインターフェロン(例えば、Avonex(登録商標)およびRebif(登録商標))、グラチラマー酢酸塩(Copaxone(登録商標))およびミトキサンtronなどの多発性硬化症(MS)を処置するための剤；アルブテロールおよびモンテルカスト(Singulair(登録商標))などの喘息のための処置剤；ジプレキサ、リスピダール、セロクエルおよびハロペリドールなどの統合失調症を処置するための剤；コルチコステロイド、TNF遮断剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジンなどの抗炎症剤；シクロスボリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、アザチオプリンおよびスルファサラジンなどの免疫調節剤および免疫抑制剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣剤、イオンチャネル遮断剤、リルゾールおよび抗パーキンソン病剤などの神経栄養因子；ベータ遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート、カルシウムチャネル遮断剤およびスタチンなどの心血管疾患を処置するための剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス剤などの肝疾患を処置するための剤；コルチコステロイド、抗白血病剤および増殖因子などの血液障害を処置するための剤；ならびにガンマグロブリンなどの免疫不全障害を処置するための剤が含まれる。
20
30

【0133】

特定の実施形態では、本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物は、モノクローナル抗体またはsiRNA治療剤と組み合わせて投与される。
40

【0134】

これらの追加の剤は、複数回投与のレジメンの一部として、本発明の化合物を含有する組成物とは別個に投与され得る。あるいは、これらの剤は、単一の組成物において本発明の化合物と一緒に混合された単一剤形の一部であってもよい。2種類の活性剤は、複数回投与のレジメンの一部として投与される場合、同時に、逐次的に、または互いにある時間内に、通常は互いに5時間以内に提示され得る。

【0135】

本明細書で使用される場合、用語「組合せ」、「組み合わせる」および関連用語は、本
50

発明に従って、治療剤を同時または逐次的に投与することを指す。例えば本発明の化合物は、別の治療剤と共に、別個の単位剤形で、または単一の単位剤形で一緒にして、同時にまたは逐次的に投与され得る。したがって本発明は、提供される化合物、追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【0136】

単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物および追加の治療剤（前述の追加の治療剤を含む組成物中のもの）の両方の量は、処置を受ける宿主および特定の投与方法に応じて変わることになる。好ましくは、本発明の組成物は、
0.01～100 mg / kg 体重 / 日の本発明のものの投与量が投与され得るように製剤化されるべきである。
10

【0137】

追加の治療剤を含む組成物において、その追加の治療剤および本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。したがって、かかる組成物における追加の治療剤の量は、その治療剤だけを利用する単剤療法で必要とされる量よりも少ない。かかる組成物では、0.01～1,
000 µg / kg 体重 / 日の投与量の追加の治療剤を投与することができる。

【0138】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、通常はその治療剤を唯一の活性剤として含む組成物で投与されるはずの量以下である。好ましくは、本願に開示されている組成物中の追加の治療剤の量は、通常はその剤を治療活性のある唯一の剤として含む組成物中に存在する量の約 50%～100% の範囲になる。
20

【0139】

本発明の化合物またはその薬学的組成物は、プロテーゼ、人工弁、血管グラフト、ステントおよびカテーテルなどの移植可能医療デバイスをコーティングするための組成物に組み込まれ得る。血管ステントは、例えば再狭窄（傷害を受けた後に血管が再び狭小化する）を克服するために使用されている。しかし、ステントまたは他の移植可能デバイスを使用している患者には、血餅形成または血小板活性化の危険がある。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物でデバイスを予めコーティングすることによって予防または軽減され得る。本発明の化合物でコーティングした移植可能デバイスは、本発明の別の実施形態である。
30

【実施例】

【0140】

以下の実施例に示す通り、特定の例示的な実施形態では、化合物を以下の一般手順に従って調製する。一般法は、本発明の特定の化合物の合成を示しているが、以下の一般法および当業者に公知の他の方法が、本明細書に記載のあらゆる化合物、ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に利用できることを理解されよう。

【0141】

以下の実施例で利用する化合物番号は、上記表 1 に記載の化合物番号に対応する。

【0142】

提供される化合物は、全体が参考として本明細書に援用される 2010 年 2 月 4 日公開の U.S. 20100029610 に詳説されている方法を含む、当業者に公知の方法に従つて調製される。
40

【0143】

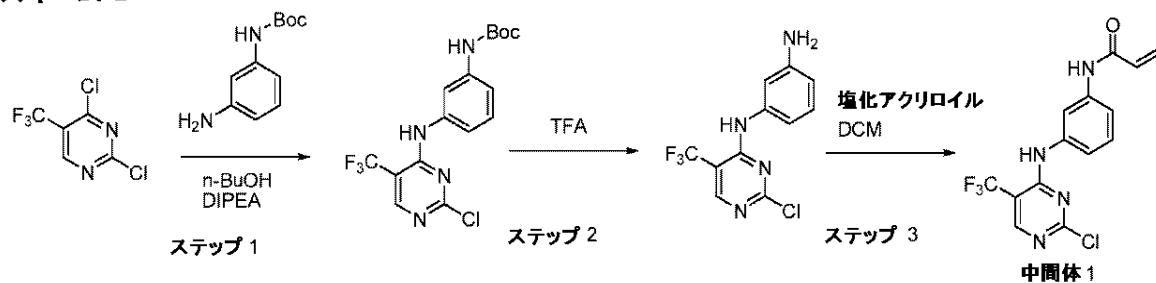
（実施例 1）

中間体 1

【0144】

【化9】

スキーム1



10

ステップ1

磁気攪拌機 Thermo pocket および Caco₂ 安全管を既に備えた 25 mL の三つ口 RBF に、N-Boc-1, 3-ジアミノベンゼン (0.96 g) および n-ブタノール (9.00 mL) を入れた。反応混合物を 0℃ に冷却した。2, 4-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン (1.0 g) を、先の反応混合物に 0℃ で滴下添加した。DIPEA (0.96 mL) を、先の反応混合物に 0℃ で滴下添加し、反応混合物を 0~5℃ で 1 時間攪拌した。最後に、反応混合物を室温に温めた。反応混合物を室温でさらに 4 時間攪拌した。ヘキサン：酢酸エチル (7:3) を使用する TLC によって、反応の完了をモニタした。沈殿した固体を濾別し、1-ブタノール (2 mL) で洗浄した。固体を、40℃ において減圧下で 1 時間乾燥した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.48 (s, 9 H), 7.02 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0145】

ステップ2

DCM (25 mL) 中の先の粗製物 (3.1 g) に、TFA (12.4 mL) をゆっくり 0℃ で添加した。反応混合物を室温に温めた。反応混合物を、さらに 10 分間、室温で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮した。

【0146】

ステップ3

濃縮した粗製物を、DIPEA (2.0 mL) および DCM (25 mL) に溶解させ、次に -30℃ に冷却した。反応混合物に、塩化アクリロイル (0.76 g) を -30℃ でゆっくり添加した。反応物の塊を、室温に温め、室温で 1.0 時間攪拌した。ヘキサン：酢酸エチル (7:3) を移動相として使用する TLC によって、反応をモニタした。反応は 1 時間後に完了した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5.76 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 6.24 (d d, J = 2.0, 17.2 Hz, 1 H), 6.48 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 10.26 (s, 1 H)。

30

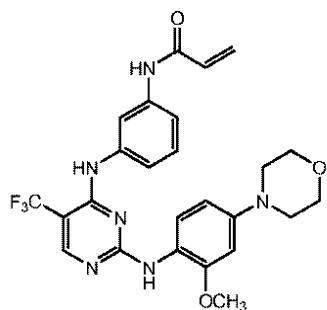
【0147】

(実施例2)

化合物 I-2 : N-(3-(2-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0148】

【化10】



10

標題化合物 I - 2 を得るために、ジオキサン (1.0 mL) 中の実施例 1 の中間体 1 (16 mg) および 2 - メトキシ - 4 - モルホリノアニリンの混合物を、触媒であるトリフルオロ口酢酸と共に、50 °C で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.4 (s, 1 H), 9.72 (br, 1 H), 9.18 (br, 1 H), 8.49 (br, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.48 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (br, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 6.49 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 5.77 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.7 - 3.9 (m, 7 H), 3.1 (br, 4 H); C₂₅H₂₅F₃N₆O₃ の質量の計算値：514.2、実測値：515.5 (M + H⁺)。

【0149】

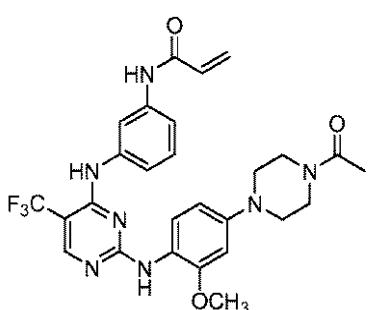
(実施例 3)

化合物 I - 4 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0150】

30

【化11】



40

2 - メトキシ - 4 - (4 - アセチルピペラジニル (acetyl piperazine 1)) アニリンおよび実施例 1 の中間体 1 を使用して、標題化合物 I - 4 を、実施例 2 に記載の通り調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (s, 1 H), 8.2 (br, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.73 (br, 1 H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.26 (J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 (be, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.42 (dd, J = 11.4, 16.9 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 16.9 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 11.4 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.04 (s,

50

b.r., 4 H), 2.04 (s, 3 H); C₂₇H₂₈F₃N₇O₃の質量の計算値: 555.2、実測値: 556.2 (M+H⁺)。

【0151】

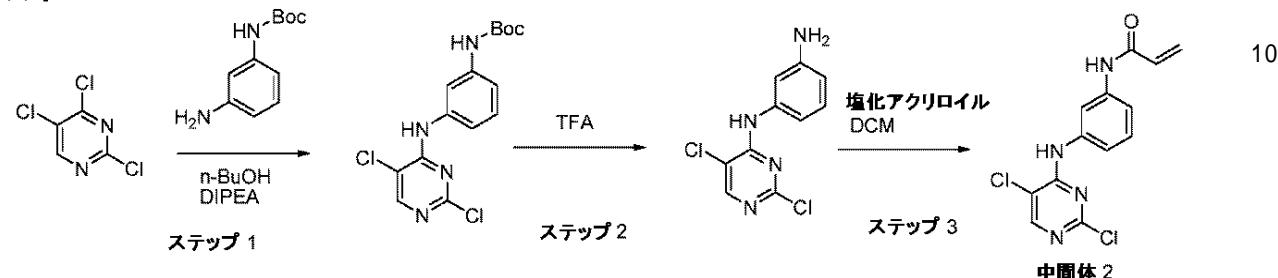
(実施例4)

中間体2

【0152】

【化12】

スキーム2



ステップ1

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ1に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.48 (s, 9 H), 7.16 (d, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 9.55 (s, 1 H)。

【0153】

ステップ2

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ2に従って実施した。

【0154】

ステップ3

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ3に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5.76 (dd, J = 1.6, 10.8 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 6.46 (m, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H)。

【0155】

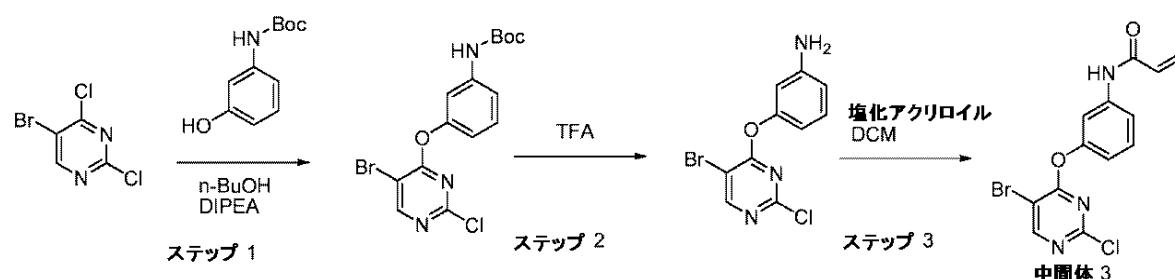
(実施例5)

中間体3

【0156】

【化13】

スキーム3



ステップ1

50

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ1に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.47 (s, 9 H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 9.64 (s, 1 H)。

【0157】

ステップ2

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ2に従って実施した。

【0158】

ステップ3

10

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ3に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 6.45 (m, 1 H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H)。

【0159】

(実施例6)

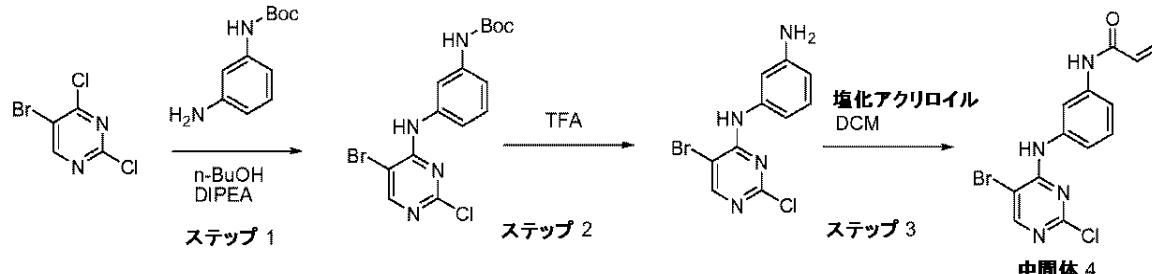
中間体4

【0160】

20

【化14】

スキーム4



30

ステップ1

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ1に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.50 (s, 9 H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H)。

【0161】

ステップ2

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ2に従って実施した。

【0162】

40

ステップ3

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ3に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5.76 (dd, J = 1.6, 10.0 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 10.23 (s, 1 H)。

【0163】

50

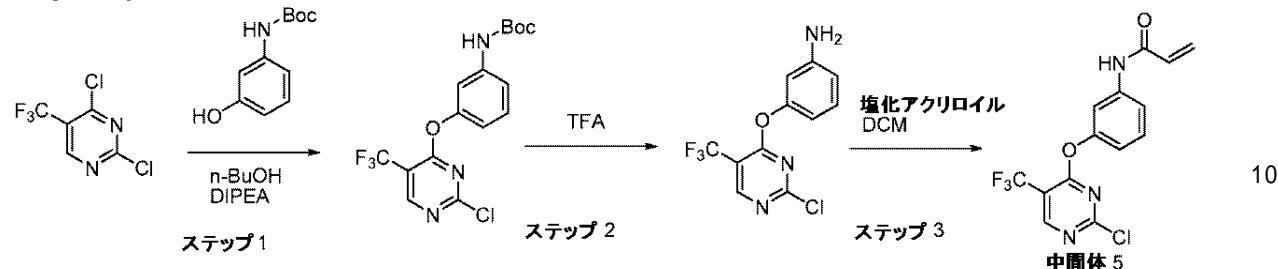
(実施例 7)

中間体 5

【0164】

【化15】

スキーム5



ステップ1

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ1に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.47 (s, 9 H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H)。

【0165】

ステップ2

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ2に従って実施した。

【0166】

ステップ3

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ3に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 6.46 (m, 2 H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H)。

【0167】

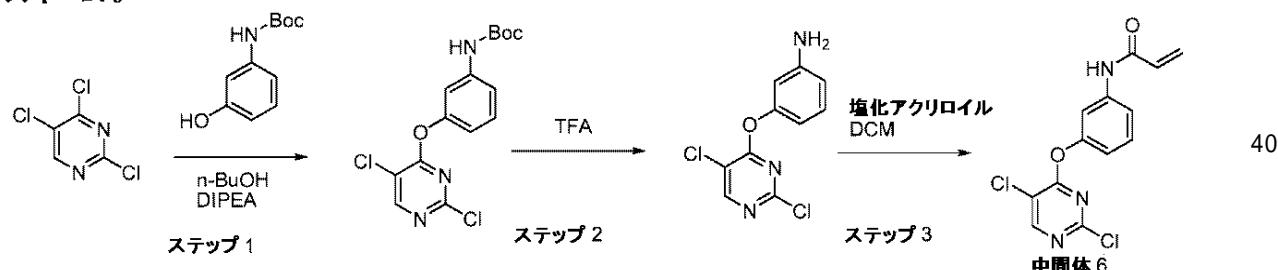
(実施例8)

中間体 6

【0168】

【化16】

スキーム6



ステップ1

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ1に従って実施した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.47 (s, 9 H), 6.60 (s, 1 H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H)。

【0169】

50

ステップ2

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ2に従って実施した。

【0170】

ステップ3

標題ステップを、実施例1のスキーム1のステップ3に従って実施した。¹H-NMR

(DMSO-d₆, 400 MHz) 5.78 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 6.25 (dd, J = 2.0, 17.2 Hz, 1 H), 6.40 (m, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 10.35 (s, 1 H)。 10

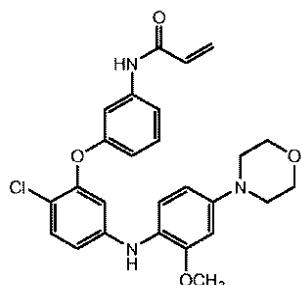
【0171】

(実施例9)

化合物I-5:N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0172】

【化17】



20

標題化合物を得るために、n-ブタノール中の実施例8の中間体6および2-メトキシ-4-モルホリノアニリンの混合物を、触媒であるHClと共に、150で20分間マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、精製して標題化合物を得た。¹H-NMR

(クロロホルム-d, 400 MHz) 8.23 (s, 1 H), 7.6-7.8 (br, 2 H), 7.4-7.5 (m, 3 H), 7.00 (dd, J = 1.4, 8.2 Hz, 1 H), 6.41 (m, 2 H), 6.23 (m, 2 H), 5.77 (dd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1 H), 3.84 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.04 (m, 4 H); C₂₄H₂₄C₁N₅O₄の質量の計算値：481.2、実測値：482.2 (M+H⁺)。 30

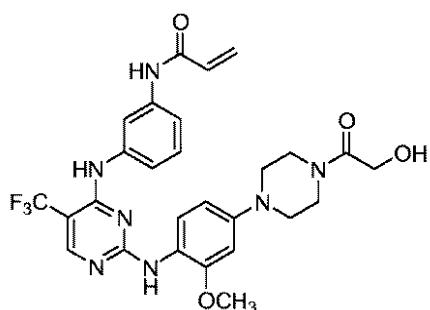
【0173】

(実施例10)

化合物I-6:N-(3-(2-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0174】

【化18】



40

50

2 - メトキシ - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシアセチル (hydroxyacetyl) ピペラジニル) アニリンおよび実施例 1 の中間体 1 を使用して、標題化合物 I - 6 を実施例 2 に記載の通り調製した。¹ H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.33 (s, 1 H), 8.08 (br, 1 H), 7.86 (br, 1 H), 7.60 (br, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.22 - 6.55 (m, 3 H), 5.80 (d, J = 10.0 Hz), 4.24 (s, 2 H), 3.90 (s, 2 H), 3.85 (s, 2 H), 3.64 (s, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 3.13 (s, 3 H); C₂₇H₂₈F₃N₇O₄ の質量の計算値 : 571.2、実測値 : 572.4 (M + H⁺)。

10

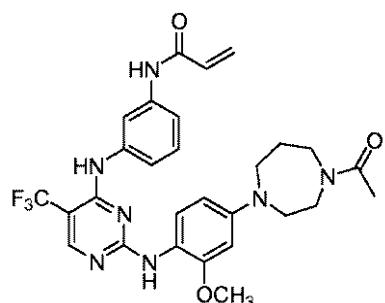
【0175】

(実施例 11)

化合物 I - 7 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド)

【0176】

【化19】



20

1 - (4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) エタノンおよび実施例 1 の中間体 1 を使用して、標題化合物 I - 7 を実施例 2 に記載の通り調製した。¹ H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.2 (s, 1 H), 9.2 (br, 1 H), 8.7 (br, 1 H), 8.4 (br, 1 H), 7.76 (br, 1 H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.27 (br, 2 H), 7.1 (br, 1 H), 6.42 (dd, J = 11.0, 16.5 Hz, 1 H), 6.30 (br, 1 H), 6.24 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.9 (br, 1 H), 5.74 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.3 - 3.7 (m, 4 H), 1.7 - 1.95 (m, 5 H); C₂₈H₃₀F₃N₇O₃ の質量の計算値 : 569.2、実測値 : 570.2 (M + H⁺)。

30

【0177】

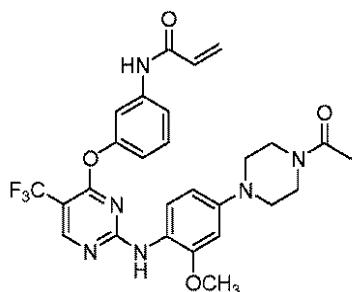
(実施例 12)

化合物 I - 10 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド)

40

【0178】

【化 2 0】



標題化合物を得るために、実施例 7 の中間体 5 および 1 - (4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン (1 . 0 m L) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 °C で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製して、標題化合物を TFA 塩として得た。¹ H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) δ 10.32 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.72 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 6.98 (m, 1 H), 6.61 (d, J = 2.3, 1 H), 6.42 (m, 2 H), 6.25 (dd, J = 1.8, 16.9 Hz, 1 H), 5.77 (d, J = 1.8, 10.1 Hz, 1 H), 3.74 - 4.0 (m, 4 H), 3.77 (s, 3 H), 3.1 (m, 4 H), 1.99 (s, 3 H); C₂₇H₂₇F₃N₆O₄ の質量の計算値 : 556.2、実測値 : 557.1 (M + H⁺)。

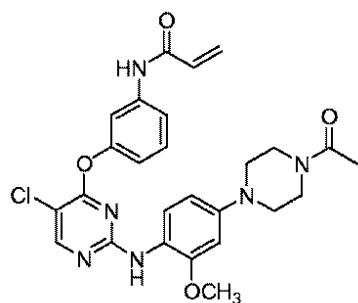
【0179】

(実施例 13)

化合物 I - 9 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド)

【0180】

【化 2 1】



1 - (4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) エタノンおよび実施例 8 の中間体 6 を使用して、標題化合物を実施例 9 に記載の通り調製した。¹ H - NMR (クロロホルム - d, 400 MHz) δ 8.26 (s, 1 H), 8.08 (br, 1 H), 7.93 (br, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.45 (m, 2 H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.60 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 1.4, 17.0 Hz, 1 H), 6.30 (dd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 1.4, 10.1 Hz, 1 H), 3.97 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H); C₂₇H₂₇ClN₆O₄ の質量の計算値 : 557.2、実測値 : 558.1 (M + H⁺)。

H), 2.19 (S, 3 H); C₂₆H₂₇ClN₆O₄ の質量の計算値: 522.2、実測値: 523.2 (M+H⁺)。

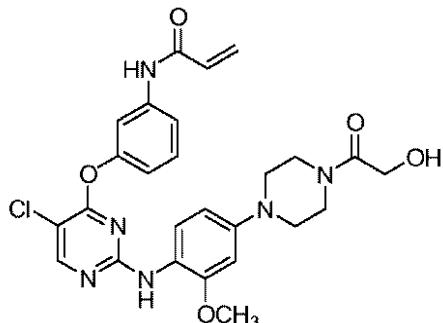
【0181】

(実施例14)

化合物I-3: N-(3-(5-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0182】

【化22】



10

1-(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノンおよび実施例8の中間体6を使用して、標題化合物を実施例9に記載の通り調製した。¹H-NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1 H), 7.71 (br, 1 H), 7.63 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.44 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 2 H), 7.00 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.44 (dd, J = 1.4, 16.9 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J = 10.1, 16.9 Hz, 1 H), 5.79 (dd, J = 1.4, 10.1 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.80 (s, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.06 (m, 4 H); C₂₆H₂₇ClN₆O₅ の質量の計算値: 538.2、実測値: 539.1 (M+H⁺)。

20

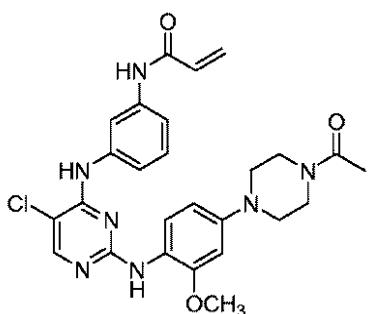
【0183】

(実施例15)

化合物I-8: N-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-5-クロロピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0184】

【化23】



40

標題化合物を得るために、n-ブタノール中の実施例4の中間体2および1-(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノンの混合物を、触媒であるHClと共に、150℃で20分間マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し

50

、精製して標題化合物を得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)
 10.2 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H),
 7.94 (br, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H),
 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H),
 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H),
 6.31 (br, 1 H), 6.29 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1 H),
 5.76 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H),
 3.56 (m, 4 H), 3.0-3.2 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H); C₂₆H₂₈ClN₇O₃の質量の計算値：521.2、実測値：522.4 (M+H⁺)。 10

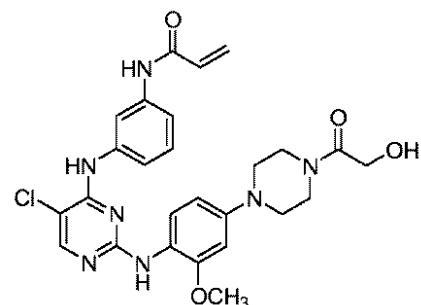
【0185】

(実施例16)

化合物I-12:N-(3-(5-クロロ-2-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0186】

【化24】



1-(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタノンおよび実施例4の中間体2を使用して、標題化合物を実施例15に記載の通り調製した。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.2 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H),
 7.94 (br, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.31 (br, 1 H), 6.29 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1 H), 5.76 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (br, 2 H), 3.48 (br, 2 H), 3.05 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H); C₂₆H₂₈ClN₇O₄の質量の計算値：537.2、実測値：538.4 (M+H⁺)。 30 40

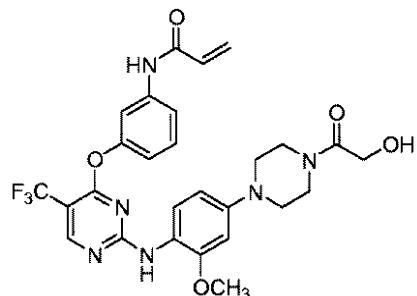
【0187】

(実施例17)

化合物I-11:N-(3-(2-(4-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0188】

【化25】



1 - (4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシエタノンおよび実施例 7 の中間体 5 を使用して、標題化合物を実施例 12 に記載の通り調製した。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.34 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.56 (br, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.96 (br, 1 H), 6.57 (br, 1 H), 6.45 (br, 1 H), 6.44 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 5.79 (dd, J = 1.6, 10.0 Hz, 1 H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.60 (br, 2 H), 3.47 (br, 2 H), 3.08 (br, 4 H); C₂₇H₂₇F₃N₆O₅ の質量の計算値 : 572.2、実測値 : 573.6 (M + H⁺)。

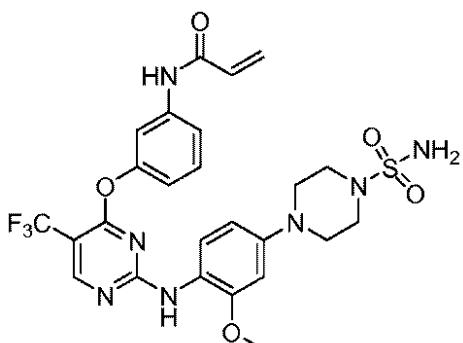
【0189】

(実施例 18)

化合物 I - 27 : N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - スルファモイルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド)

【0190】

【化26】



ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 5 (20 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 度で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用し精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10 分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N - メチルモルホリン (20 μL) 、ジオキサン (0.5 mL) およびスルファミド (50 mg) を添加した。反応混合物を、90 度で 30 分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。 ¹ H - NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.30 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 6.96 (br, 1 H), 6.57 (br, 1 H), 6.45 (br, 1 H), 6.44 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.29 (dd, J = 1.6, 16.8 Hz, 1 H), 5.79 (dd, J = 1.6, 10.0 Hz, 1 H), 4.66 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.60 (br, 2 H), 3.47 (br, 2 H), 3.08 (br, 4 H); C₂₇H₂₇F₃N₆O₅ の質量の計算値 : 572.2、実測値 : 573.6 (M + H⁺)。

8.54 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.43 (dd, J = 11.4, 17.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.06 (m, 4H); C₂₅H₂₆F₃N₇O₅Sの質量の計算値：593.2、実測値：594.2 (M + H⁺)。

【0191】

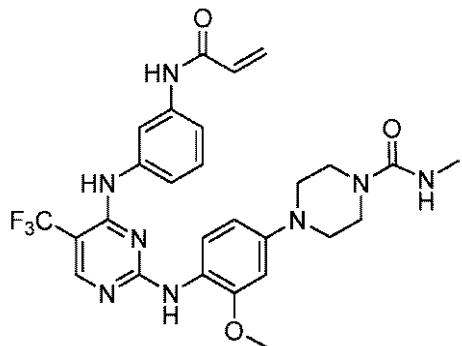
10

(実施例19)

化合物I-28：(4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド)

【0192】

【化27】



ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体1 (16 mg) およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン (20 μL)、ジクロロメタン (1.0 mL) およびN-メチル-N-ヒドロキシスクシニルカルバメート (50 mg) を0℃で添加した。反応混合物を、終夜室温で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₇H₂₉F₃N₈O₃の質量の計算値：570.2、実測値：571.2 (M + H⁺)。

20

【0193】

30

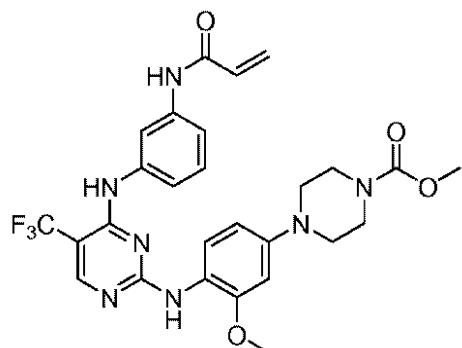
(実施例20)

化合物I-29：(メチル4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)

40

【0194】

【化28】



10

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)およびクロロギ酸メチル(20μL)を0℃で添加した。反応混合物を、10分間室温で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。 $C_{27}H_{28}F_3N_7O_4$ の質量の計算値：571.2、実測値：572.2($M + H^+$)。

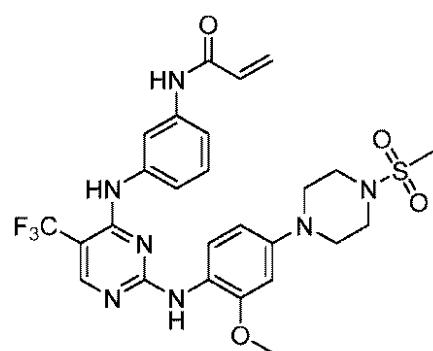
【0195】

(実施例21)

化合物I-17：(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0196】

【化29】



30

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および塩化メタンスルホニル(20μL)を0℃で添加した。反応混合物を、10分間0℃で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。 $^1H-NMR(DMSO-d_6, 400MHz)$ 10.22(s, 1H), 9.28(br, 1H), 8.72(br, 1H), 8.37(br, 1H), 7.77(s, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz,

40

50

1 H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.12 (br, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.43 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.24 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 6.22 (br, 1 H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 3.21 (m, 4 H), 3.18 (m, 4 H), 2.92 (s, 3 H); C₂₆H₂₈F₃N₇O₄Sの質量の計算値：591.2、実測値：592.2 (M+H⁺)。

【0197】

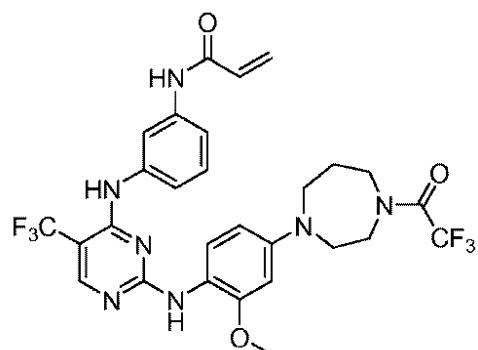
(実施例22)

10

化合物I-19：(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0198】

【化30】



20

ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体1 (16 mg) およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (21 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン (20 μL) 、ジクロロメタン (1.0 mL) およびトリフルオロ酢酸無水物 (10 μL) を0で添加した。反応混合物を、10分間0で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.2 (s, 1 H), 9.1 (br, 1 H), 8.6 (br, 1 H), 8.3 (br, 1 H), 7.75 (br, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.42 (dd, J = 10.1, 17.0 Hz, 1 H), 6.34 (m, 1 H), 6.23 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.74 (dd, J = 1.8, 10.1 Hz, 1 H), 3.3-3.8 (m, 8 H), 1.88 (m, 2 H); C₂₈H₂₇F₆N₇O₃の質量の計算値：623.2、実測値：624.2 (M+H⁺)。

30

【0199】

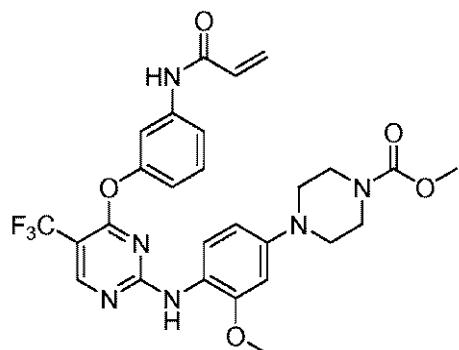
(実施例23)

40

化合物I-20：(メチル4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)

【0200】

【化31】



10

ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 5 (20 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 ℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N - ディエチルイソプロピルアミン (20 μL)、ジクロロメタン (1.0 mL) およびクロロギ酸メチル (20 μL) を 0 ℃ で添加した。反応混合物を、10分間室温で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10.30 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.53 (br, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 6.40 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J = 1.8, 16.8 Hz, 1 H), 5.76 (dd, J = 1.8, 0.0 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.49 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H); C₂₇H₂₇F₃N₆O₅ の質量の計算値: 572.2、実測値: 573.2 (M + H⁺)。

20

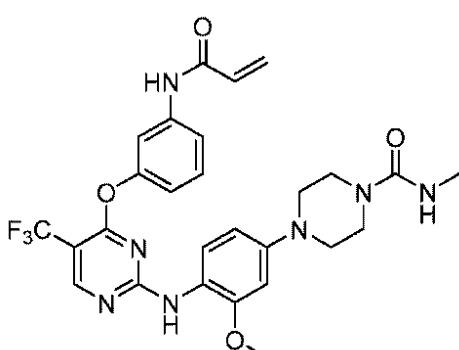
【0201】

(実施例24)

化合物 I - 21: (4 - (4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシフェニル) - N - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド)

【0202】

【化32】



40

ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 5 (18 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 ℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で

50

濃縮し、HPLC (TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)およびN-メチル-N-ヒドロキシスクシニルカルバメート(50mg)を0℃で添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₇H₂₈F₃N₇O₄の質量の計算値：571.2、実測値：572.2(M+H⁺)。

【0203】

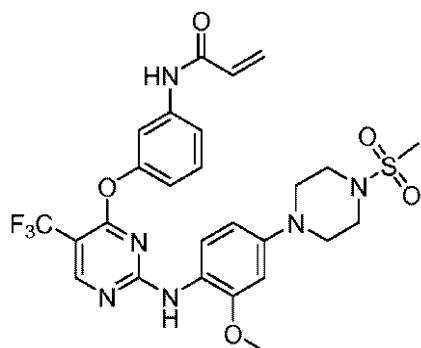
(実施例25)

10

化合物I-22：(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0204】

【化33】



20

ジオキサン(1.0mL)中の中間体5(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および塩化メタンスルホニル(10μL)を0℃で添加した。反応混合物を、10分間0℃で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₆H₂₇F₃N₆O₅Sの質量の計算値：592.2、実測値：593.2(M+H⁺)。

30

【0205】

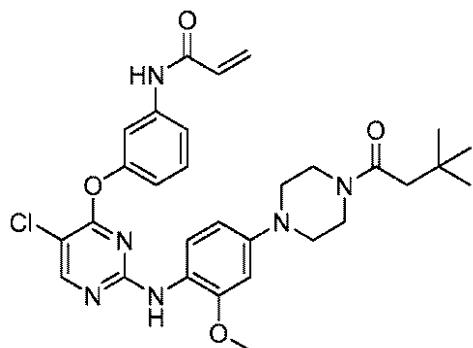
(実施例26)

化合物I-23：(N-(3-(5-クロロ-2-(4-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

40

【0206】

【化34】



10

n-ブタノール(1.0 mL)中の中間体6(16 mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20 mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させ、TFA(0.3 mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20 μ L)、ジクロロメタン(1.0 mL)および塩化3,3-ジメチルブチリルを0で添加した。反応混合物を、10分間0で攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 10.33(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.55(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40(t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.95(d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.42(dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.25(d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.18(m, 1H), 6.77(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.68(m, 4H), 2.99(m, 4H), 2.26(s, 2H), 0.99(s, 9H); C₃₀H₃₅ClN₆O₄の質量の計算値: 578.2、実測値: 579.2(M+H⁺)。

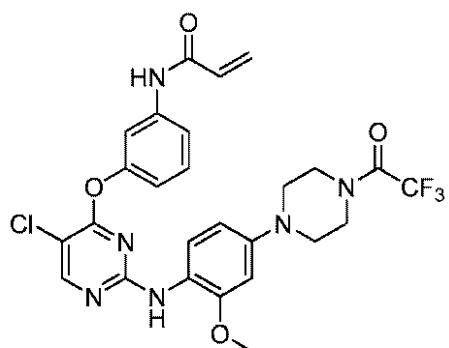
【0207】

(実施例27)

化合物I-24:(N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0208】

【化35】



40

n-ブタノール(1.0 mL)中の中間体6(20 mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20 mg)

50

の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)およびトリフルオロ酢酸無水物(10μL)を0で添加した。反応混合物を、0で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.32(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.55(d, J=8.2Hz, 1H), 7.40(t, J=8.2Hz, 1H), 7.24(d, J=8.7Hz, 1H), 6.96(d, J=7.8Hz, 1H), 6.57(d, J=2.8Hz, 1H), 6.41(dd, J=10.0, 16.8Hz, 1H), 6.24(dd, J=16.8Hz, 1H), 6.19(m, 1H), 5.76(dd, J=1.8, 10.0Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 3.68(m, 4H), 3.13(m, 4H); C₂₆H₂₄C₁F₃N₆O₄の質量の計算値：576.2、実測値：577.0(M+H⁺)。

【0209】

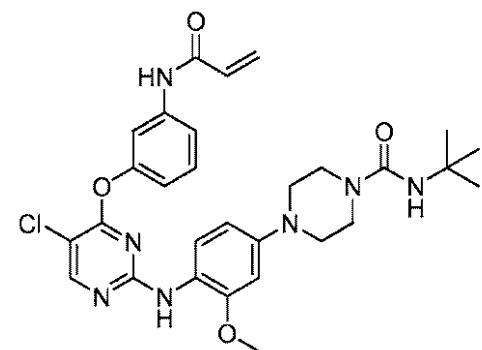
(実施例28)

20

化合物I-25：(4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-N-tert-ブチルピペラジン-1-カルボキサミド)

【0210】

【化36】



30

n-ブタノール(1.0mL)中の中間体6(20mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)およびイソシアヌ酸tert-ブチルを0で添加した。反応混合物を、0で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.35(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.56(d, J=8.2Hz, 1H), 7.28(d, J=8.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.2Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 6.43(dd, J=10.0, 16.8Hz), 50

, 1 H), 6.29 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.41 (s, 4 H), 3.04 (s, 4 H), 1.26 (s, 9 H); C₂₉H₃₄C₁N₇O₄の質量の計算値: 579.2、実測値: 580.2 (M + H⁺)。

【0211】

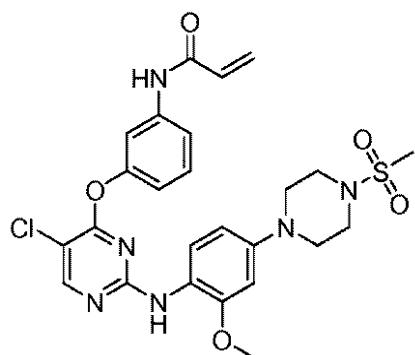
(実施例29)

化合物I-26: (N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

10

【0212】

【化37】



20

n-ブタノール(1.0mL)中の中間体6(20mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および塩化メタンスルホニルを0で添加した。反応混合物を、0で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₅H₂₇C₁N₆O₅Sの質量の計算値: 558.2、実測値: 559.2 (M + H⁺)。

30

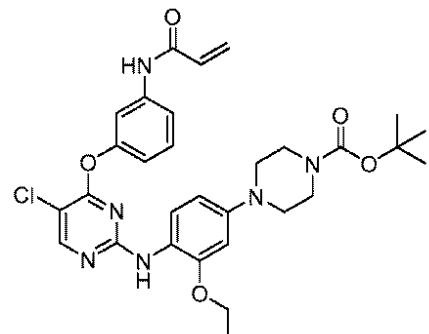
【0213】

(実施例30)

化合物I-18: (tert-ブチル4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-3-エトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)

【0214】

【化38】



40

n-ブタノール(1.0mL)中の中間体6(16mg)およびtert-ブチル4-

50

(4-アミノ-3-エトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(21mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₀H₃₅C₁N₆O₅の質量の計算値：594.2、実測値：595.5(M+H⁺)。

【0215】

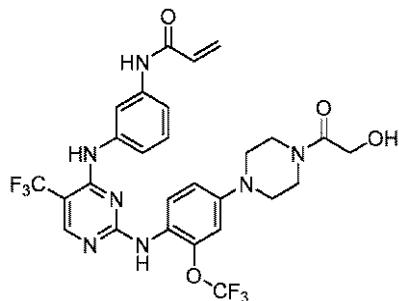
(実施例31)

化合物I-30：(N-(3-(2-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

10

【0216】

【化39】



20

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(22mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0mL)、HATUおよびグリコール酸を0で添加した。反応混合物を、室温で30分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。

30

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.14(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.18(m, 2H), 6.85(s, 1H), 6.75(m, 1H), 6.45(dd, J=10.0, 16.8Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 5.77(d, J=10.0Hz, 1H), 4.66(t, J=5.6Hz, 1H), 3.61(br, 2H), 3.49(br, 2H), 3.11(br, 4H); C₂₇H₂₅F₆N₇O₄の質量の計算値：625.2、実測値：625.8(M+H⁺)。

40

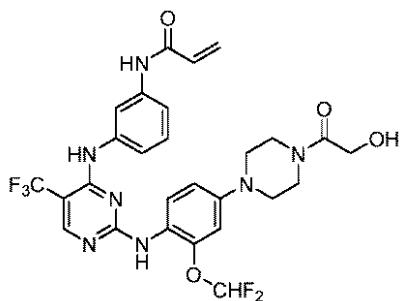
【0217】

(実施例32)

化合物I-31：(N-(3-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0218】

【化 4 0】



ジオキサン（1.0 mL）の中の中間体1（16 mg）およびtert-ブチル4-（4-アミノ-3-ジフルオロメトキシフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（22 mg）の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50°で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC（TFAモディファイア）を使用して精製した。中間体をジクロロメタン（1.0 mL）に溶解させ、TFA（0.3 mL）で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン（20 μL）、N,N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）、HATUおよびグリコール酸を0°で添加した。反応混合物を、室温で30分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC（TFAモディファイア）を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₇H₂₆F₅N₇O₄の質量の計算値：607.2、実測値：607.8（M+H⁺）

10

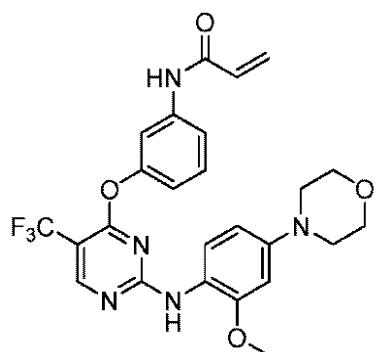
[0 2 1 9]

(実施例 3 3)

化合物 I - 1 : (N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン - 4 - イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

[0 2 2 0]

【化 4-1】



30

ジオキサン(1.0mL)の中の中間体5(16mg)および2-メトキシ-4-モルホリノアニリン(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.35(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.55(br, 1H), 7.63(s, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 7.16(d, J=8.8Hz, 1H), 6.96(br, 1H), 6.54(br, 1H), 6.43(m, 1H), 6.27(dd, J=1.7, 16.8Hz, 1H), 5.77(dd, J=1.7, 10.4Hz, 1H), 3.72(br, 7H), 3.04(br, 4H); C₂₅H₂₄F₃N₅O₄の質量の計算値: 515.2、実測値: 516.7(M+H⁺)。

[0 2 2 1]

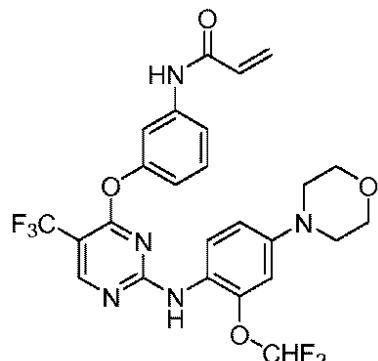
50

(实施例 3 4)

化合物 I - 13 : (N-(3-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-モルホリノフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

[0 2 2 2]

【化 4 2】



ジオキサン(1.0mL)の中の中間体5(16mg)および2-ジフルオロメトキシ-4-モルホリノアニリン(22mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.33(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.55(br, 1H), 7.63(s, 1H), 7.51(br, 1H), 7.40(br, 1H), 7.19(d, J=9.2Hz, 1H), 6.96(br, 1H), 6.65(br, 1H), 6.43(dd, J=10.0, 16.8Hz, 1H), 6.27(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.79(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 3.73(t, J=4.4Hz, 1H), 3.06(m, 4H); C₂₅H₂₂F₅N₅O₄の質量の計算値: 551.2、実測値: 551.7(M+H⁺)。

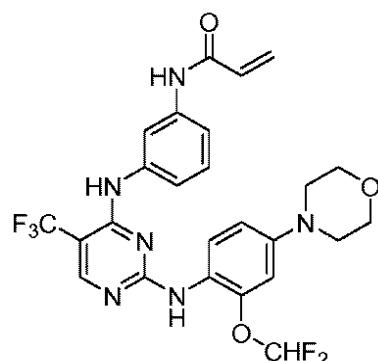
[0 2 2 3]

(寒施例 3 5)

化合物 I - 14 : (N - (3 - (2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - モルホリノフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド)

[0 2 2 4]

【化 4 3】



ジオキサン(1.0mL)の中の中間体1(16mg)および2-ジフルオロメトキシ-4-モルホリノアニリン(22mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)

6, 400 MHz) 10.14 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.91 (m, 1 H), 6.67 (m, 2 H), 6.44 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.73 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 3.05 (br, 4 H); C₂₅H₂₃F₅N₆O₃の質量の計算値：550.2、実測値：550.9 (M+H⁺)。

【0225】

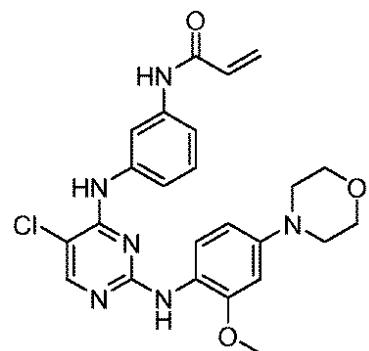
10

(実施例36)

化合物I-15：(N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-モルホリノフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0226】

【化44】



n-ブタノール (1.0 mL) 中の中間体2 (16 mg) および2-ジフルオロメトキシ-4-モルホリノアニリン (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、150で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) C10.16 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.95 (br, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.26 (m, 2 H), 5.76 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.73 (m, 4 H), 3.03 (m, 4 H); C₂₄H₂₅C₁N₆O₃の質量の計算値：480.2、実測値：481.4 (M+H⁺)。

【0227】

30

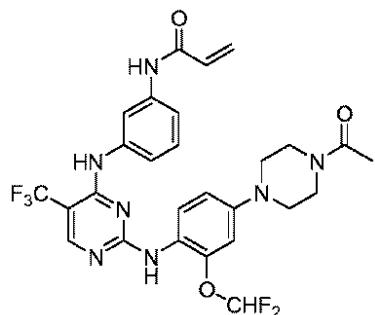
(実施例37)

40

化合物I-32：(N-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0228】

【化45】



10

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-ジフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(22mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および酢酸無水物(50μL)を添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.13(s, 1H), 8.63(s, 2H), 8.29(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47(d, J=7.2Hz, 1H), 7.39(m, 1H), 7.16(m, 2H), 6.91(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.44(dd, J=10.0, 1.8Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 3.57(s, 4H), 3.10(s, 2H), 3.04(s, 2H), 2.05(s, 3H); C₂₇H₂₆F₅N₇O₃の質量の計算値: 591.2、実測値: 591.8(M+H⁺)。

20

【0229】

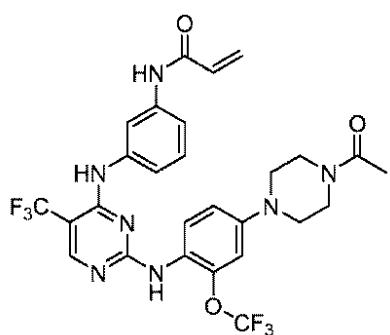
30

(実施例38)

化合物I-33:(N-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0230】

【化46】



40

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-トリフルオロメトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(22mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後

50

、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20 μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および酢酸無水物(30 μL)を添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.15(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.43(s, 2H), 7.18(m, 2H), 6.84(s, 1H), 6.75(br, 1H), 6.45(d, d, J = 10.0, 16.8 Hz, 1H), 6.26(d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.77(d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.57(br, 4H), 3.13(br, 2H), 3.06(br, 2H), 2.05(s, 3H); C₂₇H₂₅F₆N₇O₃の質量の計算値: 609.2、実測値: 610.0(M+H⁺)。

【0231】

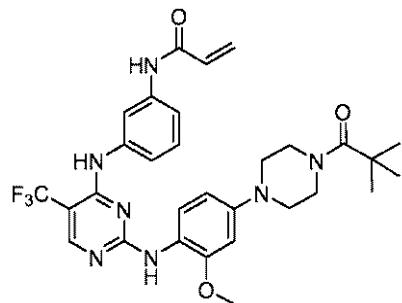
(実施例39)

化合物I-34:(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(4-ピバロイルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0232】

【化47】

20



ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50℃で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0mL)に溶解させ、TFA(0.3mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20 μL)、ジクロロメタン(1.0mL)および塩化ピバロイル(20 μL)を0℃で添加した。反応混合物を、室温で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₀H₃₄F₃N₇O₃の質量の計算値: 597.3、実測値: 598.3(M+H⁺)。

【0233】

(実施例40)

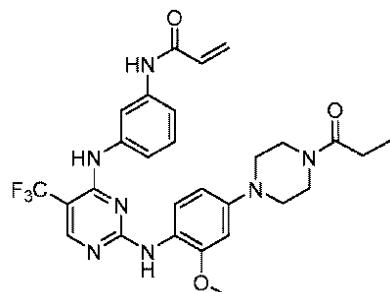
30

化合物I-35:(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0234】

40

【化48】



ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 1 (16 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10 分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N - ジエチルイソプロピルアミン (20 μL)、ジクロロメタン (1.0 mL) および塩化プロピオニル (10 μL) を0 で添加した。反応混合物を、室温で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₂₇H₂₈F₃N₇O₃ の質量の計算値：555.2、実測値：556.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

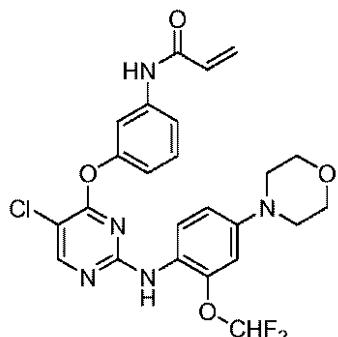
【0235】

(実施例41)

化合物 I - 36 : (N - (3 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - モルホリノフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド)

【0236】

【化49】



n - プタノール (1.0 mL) 中の中間体 6 (20 mg) および 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - モルホリノアニリン (22 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、150 で 20 分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.33 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 64.8, 6.4 Hz, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.59 (br, 1 H), 6.44 (dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1 H), 5.79 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.72 (m, 4 H), 3.03 (m, 4 H); C₂₄H₂₂ClF₂N₅O₄ の質量の計算値：517.1、実測値：517.50

7 ($M + H^+$)。

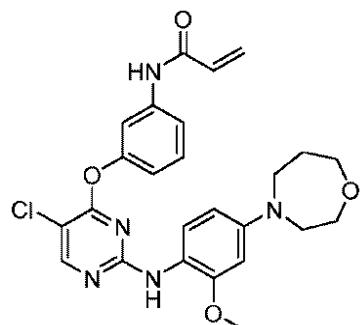
【0237】

(実施例42)

化合物I-37：(N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド)

【0238】

【化50】



10

n-ブタノール (1.0 mL) 中の中間体6 (20 mg) および2-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)アニリン (21 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、150 °C で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₅H₂₆ClN₅O₄の質量の計算値：495.2、実測値：495.8 ($M + H^+$)。

20

【0239】

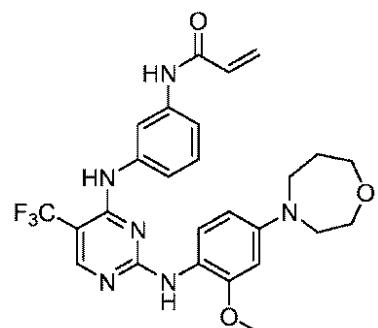
(実施例43)

化合物I-38：(N-(3-(2-(2-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)フェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

【0240】

【化51】

30



ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体1 (16 mg) および2-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)アニリン (21 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 °C で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₆H₂₇F₃N₆O₃の質量の計算値：528.2、実測値：528.8 ($M + H^+$)。

40

【0241】

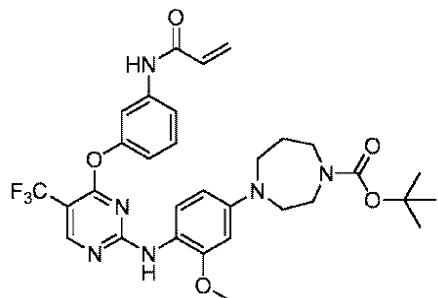
(実施例44)

化合物I-39：(tert-ブチル4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート)

【0242】

50

【化52】



10

ジオキサン(1.0mL)中の中間体5(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(21mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₂₆H₂₇F₃N₆O₃の質量の計算値：528.2、実測値：528.8(M+Boc+H⁺)。

【0243】

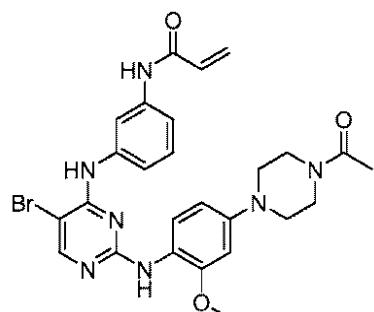
(実施例45)

化合物I-40：(N-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-2-メトキシフェニルアミノ)-5-ブロモピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド)

20

【0244】

【化53】



30

n-ブタノール(1mL)中の中間体4および1-(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エタノン(18mg)の混合物を、触媒であるHClと共に、150で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、精製して、標題化合物を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)
1.15(s, 1H), 8.60(br, 1H), 8.15(s, 1H), 7.89(br, 1H), 7.67(m, 2H), 7.47(d, J=6.8Hz, 1H), 7.26(m, 2H), 6.63(d, J=2.4Hz, 1H), 6.45(dd, J=1.0, 16.8Hz, 1H), 6.28(m, 1H), 6.26(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.76(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.56(m, 4H), 3.06(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.05(s, 3H); C₂₆H₂₈BrN₇O₃の質量の計算値：565.1、実測値：566.3(M+H⁺)。

【0245】

(実施例46)

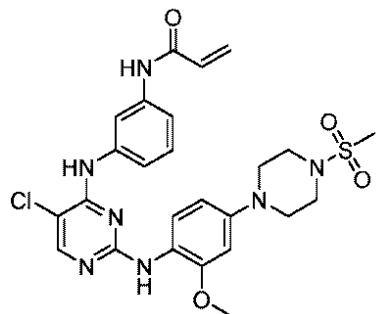
化合物I-41：(N-(3-(5-クロロ-2-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フ

50

エニル)アクリルアミド)

【0246】

【化54】



10

n-ブタノール(1.0 mL)中の中間体2(16 mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20 mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製した。中間体をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解させ、TFA(0.3 mL)で処理した。10分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N-ジエチルイソプロピルアミン(20 μL)、ジクロロメタン(1.0 mL)および塩化メタンスルホニル(10 μL)を0で添加した。反応混合物を、0で10分間攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 10.16(s, 1 H), 8.86(s, 1 H), 8.08(s, 1 H), 7.95(s, 1 H), 7.70(m, 2 H), 7.44(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.28(m, 2 H), 6.64(d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.46(dd, J = 10.0, 16.8 Hz, 1 H), 6.32(m, 1 H), 6.26(dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1 H), 16.8 Hz, 1 H), 5.77(dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.80(s, 3 H), 3.30(m, 4 H), 3.25(m, 2 H), 3.17(m, 2 H), 2.93(s, 3 H); C₂₅H₂₈ClN₇O₄Sの質量の計算値: 557.2、実測値: 558.4(M+H⁺)。

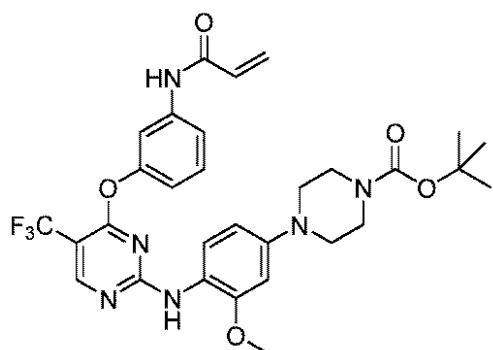
【0247】

(実施例47)

化合物I-42:(tert-ブチル4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート)

【0248】

【化55】



40

ジオキサン(1.0 mL)中の中間体5(16 mg)およびtert-ブチル4-(4-

50

-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₀H₃₃F₃N₆O₅の質量の計算値：614.3、実測値：615.2(M+H⁺)。

【0249】

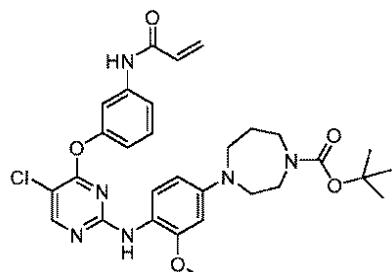
(実施例48)

化合物I-43：(tert-ブチル4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)-5-クロロピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート)

10

【0250】

【化56】



20

n-ブタノール(1mL)中の中間体6(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(21mg)の混合物を、触媒であるHC1と共に、100で20分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₀H₃₅C₁N₆O₅の質量の計算値：594.2、実測値：594.8(M+H⁺)。

【0251】

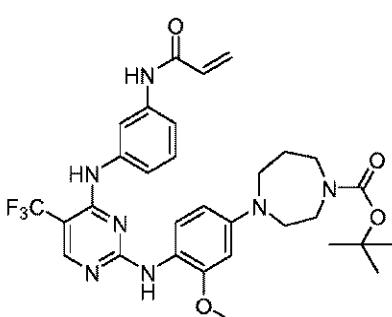
(実施例49)

化合物I-44：(tert-ブチル4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート)

30

【0252】

【化57】



40

ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(16mg)およびtert-ブチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(21mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₁H₃₆F₃N₇O₄の質量の計算値：627.3、実測値：628.0(M+H⁺)。

【0253】

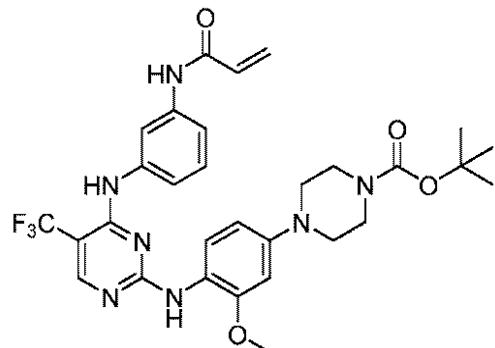
(実施例50)

50

化合物 I - 45 : (tert - ブチル 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)

【0254】

【化58】



10

ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 1 (16 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₃₀H₃₄F₃N₇O₄ の質量の計算値：613.3、実測値：614.1 (M + H⁺)。

20

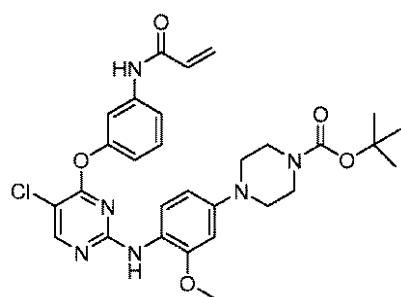
【0255】

(実施例 51)

化合物 I - 46 : (tert - ブチル 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)

【0256】

【化59】



30

n - ブタノール (1 mL) 中の中間体 6 (16 mg) および tert - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (20 mg) の混合物を、触媒である HCl と共に、120 で 20 分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFAモディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₂₉H₃₃ClN₆O₅ の質量の計算値：580.2、実測値：581.2 (M + H⁺)。

40

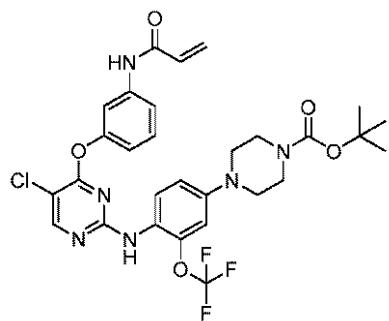
【0257】

(実施例 52)

化合物 I - 47 : (tert - ブチル 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) - 5 - クロロピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート)

【0258】

【化 6 0】



10

n - ブタノール (1.0 mL) 中の中間体 6 (16 mg) および *tert* - ブチル 4 - (4 - アミノ - 3 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (22 mg) の混合物を、触媒である HCl と共に、120 で 20 分間、マイクロ波処理した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ の質量の計算値 : 634.2、実測値 : 635.4 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

【0259】

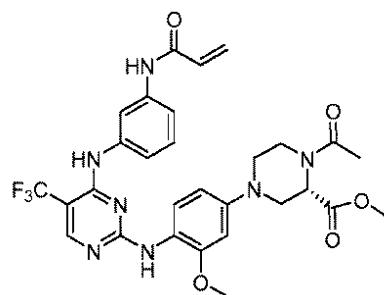
(実施例 53)

化合物 I - 48 : ((S) - メチル 1 - アセチル - 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 2 - カルボキシレート)

20

【0260】

【化 6 1】



30

ジオキサン (1.0 mL) 中の中間体 1 (16 mg) および (S) - 1 - *tert* - ブチル 2 - メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (23 mg) の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50 で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製した。中間体をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解させ、TFA (0.3 mL) で処理した。10 分後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣に、N,N - ジエチルイソプロピルアミン (20 μL)、ジクロロメタン (1.0 mL) および酢酸無水物 (20 μL) を添加した。反応混合物を、室温で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC (TFA モディファイア) を使用して精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。 $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_5$ の質量の計算値 : 613.2、実測値 : 614.2 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

40

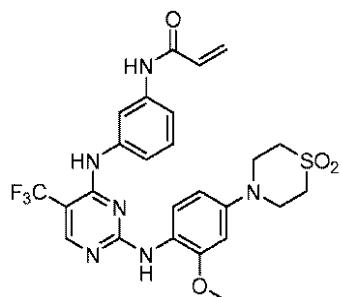
【0261】

(実施例 54)

化合物 I - 49 : (N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 , 4 - ジオキソ - 4 - チオモルホリノフェニルアミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド)

【0262】

【化62】



ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(18mg)および2-メトキシ-4-S,S-ジオキソチオモルホリノ-アニリン(24mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 10.16(s, 1H), 8.66(br, 1H), 8.29(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.77(br, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 7.18(br, 1H), 6.64(d, J=2.0Hz, 1H), 6.44(dd, J=10.0, 16.8Hz, 1H), 6.31(m, 1H), 6.26(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.77(dd, J=2.0, 10.0Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.70(m, 4H), 3.12(m, 4H); C₂₅H₂₅F₃N₆O₅Sの質量の計算値: 562.2、実測値: 562.8(M+H⁺)。

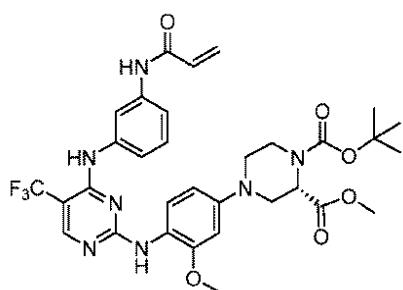
【0263】

(実施例55)

化合物I-50: ((S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート)

【0264】

【化63】



ジオキサン(1.0mL)中の中間体1(20mg)および(S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート(26mg)の混合物を、触媒であるトリフルオロ酢酸と共に、50で終夜攪拌した。粗製物を減圧下で濃縮し、HPLC(TFAモディファイア)を使用して精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₃₂H₃₆F₃N₇O₆の質量の計算値: 671.3、実測値: 672.3(M+H⁺)。

【0265】

生物学的実施例

以下に、WT E G F R(および他のタンパク質キナーゼ)と比較して、変異体E G F Rの選択的阻害剤として提供される化合物の生物学的活性を測定するために使用したアッセイを記載する。

10

20

50

30

40

50

【0266】

(実施例56)

EGFR(WT)およびEGFR(T790M/L858R)活性酵素に対する効力を評価するためのOmniaアッセイプロトコル

以下に、EGFR-WTおよびEGFR-T790M/L858Rを使用する生化学アッセイプロトコルを記載する。

【0267】

アッセイプラットフォームの機構は、販売者(Invitrogen, Carlsbad, CA)によって、以下のURLのウェブサイトに最もよく記載されている。www.invitrogen.com/content.cfm?pageid=11338またはwww.invitrogen.com/site/us/en/home/Products-and-Services/Applications/Drug-Discovery/Target-and-Lead-Identification-and-Validation/Kinase-Biology/KB-Misc/Biochemical-Assays/Omnia-Kinase-Assays.html。
10

【0268】

簡潔には、Invitrogen製のEGFR-WT(PV3872)およびBPS Bioscience(San Diego, CA)製のEGFR-T790M/L858R(40350)の10×原液、1.13×ATP(AS001A)、ならびに適切なTyr-Soxコンジュゲートペプチド基質(KCZ1001)を、20mMのTris、pH7.5、5mMのMgCl₂、1mMのEGTA、5mMの-グリセロリン酸、5%グリセロール(10×原液、KB002A)および0.2mMのDTT(DS001A)からなる1×キナーゼ反応バッファ中で調製した。各酵素5μLを、Corning製(#3574)384ウェルの、非結合表面白色マイクロタイタープレート(Corning, NY)中、体積0.5μLの50%DMSOおよび50%DMSOで調製した連続希釈化合物と共に、25℃で30分間ブレインキュベートした。キナーゼ反応を、ATP/Tyr-Soxペプチド基質ミックス45μLを添加して開始させ、Bioteck(Winooski, VT)製のSynergy⁴プレートリーダーで、60分間かけて71秒毎に_ex360/_em485でモニタした。各アッセイの最後に、各ウェルのプログレス曲線を、線形反応速度および適合統計量(R²、95%信頼区間、絶対平方和)について調査した。各反応の初期速度(0分~約30分)を、相対的蛍光単位と時間(分)のプロットの傾斜から決定し、次に阻害剤濃度に対してプロットして、GraphPad Software(San Diego, CA)製のGraphPad Prismにより、log[阻害剤]と応答可変傾斜(Variable Slope)モデルからIC₅₀を推定した。
20

【0269】

[EGFR-WT]=5nM、[ATP]=15μM、[Y12-Sox]=5μM(ATP K_{app}約12μM)および[EGFR-T790M/L858R]=2.5nM、[ATP]=20μM、[Y12-Sox]=5μM(ATP K_{app}約20μM)。
40

【0270】

表3は、前述のEGFR阻害アッセイにおける選ばれた本発明の化合物の活性を示す。表3は、WT EGFRと比較した変異体EGFRのデータを示し、各試験化合物についてWTと変異体の選択性の比を示す。化合物番号は、表1の化合物番号に対応する。

【0271】

【表3-1】

表3. EGFR(変異体および野生型)生化学的阻害データ

化合物番号	WT EGFR IC ₅₀ (nM)	EGFR (T790M/L858R) IC ₅₀ (nM)	比 WT/変異体
I-1	30-100	1-10	>40
I-2	10-30	<1	>20
I-3	1-10	<1	>5
I-4	1-10	<1	>10
I-5	10-30	1-10	>25
I-6	1-10	<1	>5
I-7	10-30	<1	>15
I-8	10-30	1-10	>10
I-9	1-10	<1	>5
I-10	1-10	1-10	>1
I-11	10-30	<1	>25
I-12	10-30	<1	>15
I-13	30-100	<1	>35
I-14	10-30	<1	>25
I-15	30-100	1-10	>15
I-17	10-30	<1	>30
I-18	>1000	10-30	>50
I-19	100-300	1-10	>50
I-20	10-30	1-10	>5
I-21	10-30	<1	>35
I-22	30-100	<1	>50
I-23	100-300	1-10	>25
I-24	30-100	1-10	>15
I-26	10-30	<1	>25
I-27	1-10	1-10	>5
I-28	1-10	<1	>10
I-29	10-30	<1	>30
I-30	30-100	<1	>50
I-31	<1	<1	1
I-32	<1	<1	>1
I-33	1-10	<1	>10
I-34	30-100	<1	>40

10

20

30

【0272】

【表3-2】

化合物番号	WT EGFR IC ₅₀ (nM)	EGFR (T790M/L858R) IC ₅₀ (nM)	比 WT/変異体
I-35	1-10	<1	>10
I-36	10-30	<1	>25
I-37	30-100	1-10	>25
I-38	10-30	<1	>50
I-39	>1000	10-30	>50
I-40	10-30	1-10	>20
I-41	30-100	1-10	>20
I-42	300-1000	300-1000	>1
I-43	300-1000	1-10	>50
I-44	300-1000	1-10	>50
I-45	30-100	1-10	>20
I-46	100-300	<1	>50
I-47	>1000	10-30	>50
I-48	10-30	<1	>25
I-49	1-10	<1	>1

(実施例57)

10

細胞培養および抗体

A431ヒト類表皮癌腫、H1975ヒトNSCLCおよびHCC827ヒトNSCLC腺癌細胞を、American Type Culture Center (Manassas, VA) から得た。A431細胞を、10%FBS (HyClone, South Logan, UT) および1%ペニシリン-ストレプトマイシン (P/S, Lonza, Walkersville, MD) を補充したDMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) で増殖させた。H1975およびHCC827細胞を、10%FBS および1%P/S を補充した完全 RPMI 1640 (Invitrogen) で増殖させた。すべての細胞を、加湿した5%CO₂ インキュベーター内で37℃にて単層培養物として維持し、繁殖させた。

20

【0273】

30

すべての一次抗体を、Cell Signaling (Danvers, MA) から得、1:1000で使用した。二次抗体を1:10,000で使用した。ヤギ抗マウスIgG IRDye 800CW抗体を、LiCor Biosciences (Lincoln, NE) から得、ヤギ抗ウサギIgG Alexa Fluor 680をInvitrogenから得た。

【0274】

免疫プロット

細胞を、12-ウェルプレート (Corning, Corning, NY) で90%コンフルエンスまで増殖させ、次に低血清(0.1%FBS)培地で16~18時間インキュベートした。次に細胞を、低血清(0.1%FBS)培地中、5、1.25、0.31、0.078、0.020または0.005 μMの試験化合物で1時間処理した。次に、A431細胞を50ng/mlのEGF (Peprotech, Rocky Hill, NJ) で15分間刺激した。処理後、細胞単層を、冷却したPBS (Invitrogen) で洗浄し、完全プロテアーゼ阻害剤 (Roche, Indianapolis, IN) およびPhosphoSTOP (Roche) ホスファターゼ阻害剤を補充した、冷却した細胞抽出バッファ (Invitrogen) 60 μLに廃棄 (scrapping) することによってすぐに溶解させた。

40

【0275】

溶菌液のタンパク質濃度を、BCAアッセイ (Pierce, Rockford, IL)

50

)によって決定し、各溶菌液 50 µg を 4 ~ 12 % 勾配の SDS - PAGE (Invitrogen) によって分離し、ニトロセルロース膜 (Bioworld, Hercules, CA) に移し、特異的な抗体でプローブした。りんタンパク質シグナルを、 Odyssey Infrared Imaging (Li-Cor Biosciences) を使用して定量化した。

【 0 2 7 6 】

phospho-EGFR シグナル伝達を評価するために、プロットをウサギ抗 Phospho-EGFR (Y1068) およびマウス全抗 EGFR 抗体でプローブした。 Phospho-EGFR シグナルを、各試料について全 EGFR 発現に対して正規化した。結果を、DMSO 対照の % として示す。正規化データを、S 字型曲線分析プログラム (Graph Pad Prism version 5) を使用して、可変 Hill 傾斜を用いてフィットさせて、 EC₅₀ 値を決定した。

10

【 0 2 7 7 】

表 4 は、WT EGFR (A431 細胞) と比較した、H1975 (二重変異 L858R / T790M) および HCC827 (del E746 - A750 欠失変異) 細胞の変異体 EGFR のデータを示す。表 4 に引用した化合物番号は、表 1 の化合物番号に対応する。

【 0 2 7 8 】

【 表 4 - 1 】

表 4. EGFR (変異体および野生型) シグナル伝達 (1 時間)

20

化合物番号	WT EGFR EC ₅₀ (nM)	H1975 EC ₅₀ (nM)	比 WT / 変異体	HCC827 EC ₅₀ (nM)	比 WT / 変異体
I-1	>1000	10-100	>50	-	-
I-2	>1000	10-100	>50	-	-
I-3	>1000	500-1000	>5	-	-
I-4	>1000	10-100	>50	100-500	>25
I-5	>1000	10-100	>30	-	-
I-6	>1000	10-100	>20	-	-
I-7	>1000	100-500	>5	-	-
I-8	>1000	>1000	>1	-	-
I-9	>1000	-	-	-	-
I-11	>1000	100-500	>15	-	-
I-12	>1000	>1000	>1	-	-
I-13	-	10-100	-	-	-
I-14	500-1000	10-100	>15	10-100	>15
I-17	>1000	10-100	>30	100-500	>5
I-21	>1000	100-500	>5	-	-
I-22	>1000	100-500	>35	-	-
I-26	>1000	100-500	>40	-	-
I-27	>1000	-	-	-	-
I-29	>1000	-	-	-	-

30

【 0 2 7 9 】

40

【表4-2】

化合物番号	WT EGFR EC ₅₀ (nM)	H1975 EC ₅₀ (nM)	比 WT/変異体	HCC827 EC ₅₀ (nM)	比 WT/変異体
I-33	>1000	10-100	>50	-	-
I-34	>1000	100-500	>35	-	-
I-35	>1000	<10	>50	-	-
I-40	>1000	>1000	>1	-	-
I-41	>1000	>1000	>1	-	-
I-44	>1000	500-1000	>5	-	-
I-45	>1000	100-500	>10	-	-
I-46	>1000	100-500	>10	<10	>50
I-48	>1000	10-100	>50	-	-
I-49	>1000	10-100	>20	-	-

(実施例58)

細胞増殖

細胞を、96ウェルの組織培養プレート(Corning)中、1ウェル当たり3,000個の細胞密度で、5%FBSおよび1%P/Sを補充した増殖培地に蒔いた。細胞を4時間かけて定着させ、次に5、1.25、0.31、0.078、0.020または0.005μMの試験化合物で72時間処理した。細胞生存率をCellTiter GLo(Promega、Madison、WI)によって決定し、その結果を、標準曲線を使用して細胞数に変換した。増殖阻害(GI50)値を、Graph Pad Prismによって決定した。

【0280】

この実験の結果を表5に示す。結果は、H1975(二重変異L858R/T790M)およびHCC827(dele746-A750欠失変異)細胞では変異体選択性の阻害を示したが、WT-EGFR A431細胞では示さなかったことを示している。

【0281】

【表5-1】

表5. EGFR(変異体および野生型)細胞増殖

化合物番号	WT EGFR GI ₅₀ (nM)	H1975 GI ₅₀ (nM)	比 WT/変異体	HCC827 GI ₅₀ (nM)	比 WT/変異体
I-1	>1000	10-100	>15	10-100	>15
I-2	>1000	10-100	>20	10-100	>40
I-3	>1000	100-500	>5	10-100	>45
I-4	500-1000	10-100	>10	10-100	>35
I-5	>1000	100-500	>5	10-100	>20
I-6	500-1000	10-100	>10	10-100	>40
I-7	>1000	100-500	>1	100-500	>10
I-8	500-1000	100-500	>1	10-100	>20
I-9	>1000	100-500	>5	10-100	>50
I-10	>1000	500-1000	>1	100-500	>20

【0282】

【表 5 - 2】

化合物番号	WT EGFR GI ₅₀ (nM)	H1975 GI ₅₀ (nM)	比 WT/変異体	HCC827 GI ₅₀ (nM)	比 WT/変異体
I-11	>1000	100-500	>5	10-100	>45
I-12	500-1000	100-500	>1	10-100	>30
I-13	>1000	100-500	>10	10-100	>50
I-14	>1000	100-500	>5	10-100	>10
I-15	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-17	>1000	100-500	>10	10-100	>15
I-18	>1000	500-1000	>1	100-500	>5
I-19	>1000	100-500	>5	100-500	>10
I-20	>1000	100-500	>5	100-500	>15
I-21	500-1000	100-500	>1	10-100	>20
I-22	>1000	100-500	>10	10-100	>35
I-23	>1000	500-1000	>1	100-500	>20
I-24	500-1000	100-500	>1	10-100	>40
I-26	>1000	>1000	>1	10-100	>35
I-27	>1000	100-500	>1	10-100	>10
I-28	>1000	500-1000	>5	10-100	>50
I-29	>1000	10-100	>10	10-100	>15
I-30	>1000	100-500	>1	10-100	>25
I-33	>1000	10-100	>30	100-500	>15
I-34	>1000	100-500	>5	10-100	>50
I-35	>1000	10-100	>10	10-100	>25
I-36	>1000	100-500	>25	10-100	>50
I-37	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-38	>1000	>1000	>1	500-1000	>5
I-39	>1000	>1000	<1	>1000	>1
I-40	500-1000	100-500	>5	10-100	>10
I-41	>1000	100-500	>1	10-100	>20
I-44	>1000	500-1000	>5	500-1000	>5
I-45	>1000	100-500	>1	100-500	>10
I-46	>1000	500-1000	>1	100-500	>10
I-48	>1000	10-100	>10	10-100	>15
I-49	>1000	100-500	>10	10-100	>25
I-50	>1000	100-500	>10	10-100	>50

(実施例 5 9)

EGFR 欠失 / T 790 M 変異を含有する H1975 細胞におけるウォッシュアウト実験

細胞を、12 ウェルの組織培養プレート中、1 ウェル当たり 2.0×10^5 個の細胞密度で、10% FBS および 1% P/S を補充した増殖培地に蒔いた。細胞を 4 時間かけて定着させ、次に低血清 (0.1% FBS) 培地にて終夜維持した。

【0283】

翌朝、培地を除去し、細胞を、低血清培地にて 1 時間、500 nM の試験化合物で処理した。細胞から、PBS (Invitrogen) を用いて化合物を 2 回洗い流した。一組の細胞を、先に示した通り、0 時間の時点としてすぐに溶解させた。残りの細胞を、完全 RPMI-1640 増殖培地 (10% FBS) で 1、3、6 および 24 時間インキュベートした。最初の 1 時間に、細胞を PBS で 30 分毎に 2 回洗浄した。DMSO (0.5%) 対照を、0、3、6 および 24 時間の時点で収集した。

【0284】

化合物 I-2 および I-4 は、化合物を除去した後、長い作用持続期間を示す。pEG

10

20

30

40

50

F R リン酸化は、化合物を除去した後、1時間で80～100%阻害される。p E G F Rは、化合物を除去した後、少なくとも8時間にわたって60～90%阻害されたままであったが、活性は、新しいタンパク質合成によって24時間目に40～60%まで修復された。

【0285】

(実施例60)

変異体E G F Rの質量分析

化合物I-4は、総タンパク質MS分析によって確認される通り、単独で完全にE G F R T 7 9 0 M / L 8 5 8 Rを修飾する。無傷のE G F R T 7 9 0 M / L 8 5 8 R (B P S、40350)を、タンパク質に対して10倍過剰の化合物I-4と共に60分間インキュベートした。一定分量5μLの試料を、15μLの0.2%TFAで希釈した後、シナピン酸(0.1%TFA:アセトニトリル(50:50)中10mg/ml)を脱着マトリックスとして使用して、MALDI標的上にマイクロC4 Zip tipを用いて直接処理した。パネルAは、無傷のE G F R T 7 9 0 M / L 8 5 8 Rタンパク質の質量スペクトルトレースを示す(m/z = 88, 389Da)。パネルBは、化合物I-4(mw = 555.56)で30分間インキュベートしたE G F R T 7 9 0 M / L 8 5 8 Rの質量スペクトルトレースを示す。質量中心(m/z = 88, 820Da)は、431Da(78%)の質量シフトを示し、このことは、化合物I-4によってE G F R T 7 9 0 M / L 8 5 8 Rが完全に修飾されたことを示す。

【0286】

化合物I-1およびI-3も同様に試験すると、タンパク質を共有結合により修飾したことが見出された。

【0287】

(実施例61)

H1975腫瘍のインビオ研究

雌性nu/nuマウスに、側腹部に50%マトリゲルを皮下注入し(注入量0.2ml)、 1×10^7 個のH1975腫瘍細胞を移植した。腫瘍の測定を週に3回記録した。腫瘍を、平均サイズが100～150mgに達したとき、ペアマッチングした。群サイズは、マウス10匹であった。試験化合物を、1日1回25mg/kgで21日間、腹腔内投与した。腫瘍阻害値(%)を15日目に決定し、その時点で対照群は最大の腫瘍体積に達した。腫瘍が1500mm³になるかまたは60日に達するまで、腫瘍体積を追跡調査した。

【0288】

提供される化合物についての腫瘍阻害値を、以下の表6に示す。

【0289】

【表6】

表6.

化合物番号	腫瘍阻害(%)
I-1	>66
I-2	>66
I-4	>66
I-5	>33

本発明のいくつかの実施形態を本明細書に記載してきたが、基本的な実施例を変更して、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供できることが明らかである。したがって、本発明の範囲は、例示として示してきた具体的な実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきであることが理解される。

【図1】

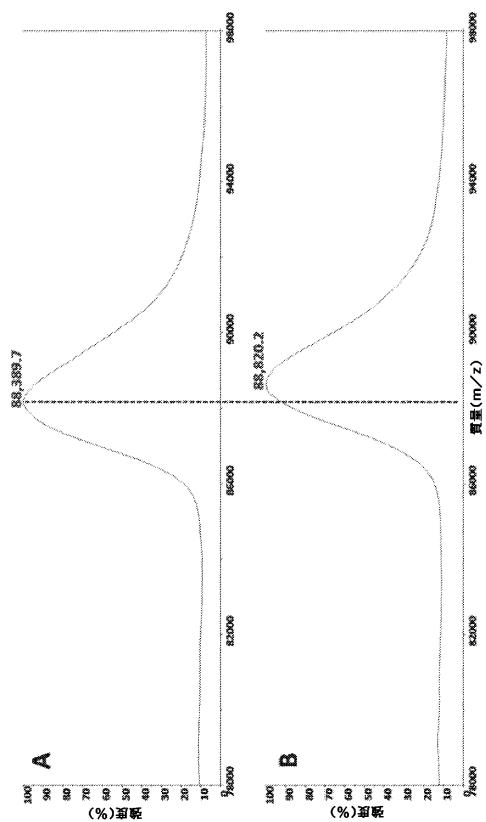


FIGURE 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(31)優先権主張番号 61/411,829
 (32)優先日 平成22年11月9日(2010.11.9)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/412,330
 (32)優先日 平成22年11月10日(2010.11.10)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 230113332
 弁護士 山本 健策
 (72)発明者 リー, クワンホー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02452, ウォルサム, ミドルセックス サークル
 22, ナンバー7
 (72)発明者 ニュー, デチャン
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, グレーブパイン アベニュー
 - 30
 (72)発明者 ペッター, ラッセル シー。
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01775, ストウ, ロビンウッド レーン 22
 (72)発明者 バエブスキー, マシュー フランク
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01532, ノースボロー, ウエスト ストリート 6
 5
 (72)発明者 シン, ジャスウィンダー
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01721, アシュランド, ヘリテージ アベニュー
 94

審査官 濑下 浩一

(56)参考文献 特表2012-526113(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 239 / 47
C 07 D 239 / 48
C 07 D 403 / 12
A 61 K 31 / 506
A 61 K 31 / 5377
A 61 K 31 / 541
A 61 K 31 / 551
A 61 P 35 / 00
A 61 P 43 / 00
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)