

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7337951号

(P7337951)

(45)発行日 令和5年9月4日(2023.9.4)

(24)登録日 令和5年8月25日(2023.8.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 251/16 (2006.01)

C 0 7 D 251/16

B

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 4 Z

請求項の数 9 (全117頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-560345(P2021-560345)

(86)(22)出願日 令和2年3月30日(2020.3.30)

(65)公表番号 特表2022-529616(P2022-529616
A)

(43)公表日 令和4年6月23日(2022.6.23)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/082033

(87)国際公開番号 WO2020/200158

(87)国際公開日 令和2年10月8日(2020.10.8)

審査請求日 令和4年1月28日(2022.1.28)

(31)優先権主張番号 201910252714.4

(32)優先日 平成31年3月29日(2019.3.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201910616031.2

(32)優先日 令和1年7月9日(2019.7.9)

最終頁に続く

(73)特許権者 521440736

深▲せん▼福沃薬業有限公司

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山
区高新南七道19号B302

(74)代理人 110002077

園田・小林弁理士法人

(72)発明者 朱程剛

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山
区高新南七道19号清華大学研究院B3
02

(72)発明者 楊鉉

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山
区高新南七道19号清華大学研究院B3
02

(72)発明者 張朝春

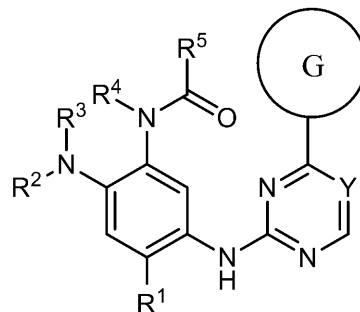
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 癌を治療するための窒素含有芳香族ヘテロ環アミド誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、



(I)

式中、

Yは、Nであり、

Gは、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル、3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル、8-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、8-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、8-トリフルオロメチル-イミダゾ

〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル、4-クロロ-3-メトキシフェノキシ、5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、及び5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルから選択され、

R¹は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びトリフルオロメチルから選択され、

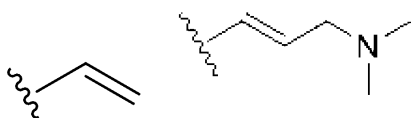
R²は、C₁-6ヘテロアルキル基から選択され、

R³は、C₁-6アルキルから選択され、

又は、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル、〔2-(ジメチルアミノ)エチル〕-(メチル)アミノ、〔2-(メチルアミノ)エチル〕-(メチル)アミノ、5-メチル-2, 5-ジアザスピロ〔3. 4〕オクト-2-イル、(3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロ-ピロロ〔3, 4-b〕ピロール-1(2H)-イル、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-〔2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル〕ピペラジン-1-イル、メチル〔2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル〕アミノ、メチル〔2-(モルホリン-4-イル)エチル〕アミノ、1-アミノ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、又は4-〔(2S)-2-アミノプロパノイル〕ピペラジン-1-イルから選択される基を形成し、

R⁴は、水素であり、

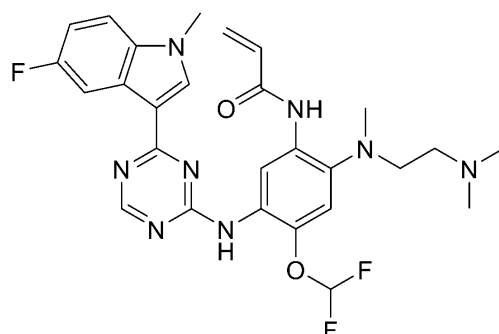
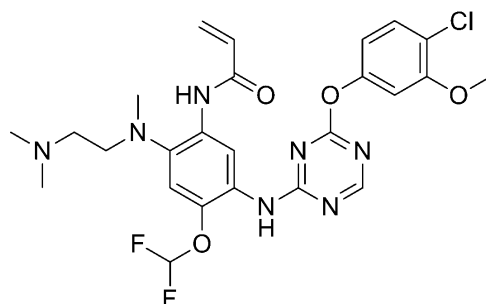
R⁵は、



から選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

前記化合物は、



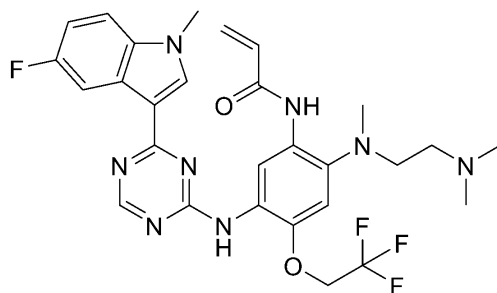
10

20

30

40

50

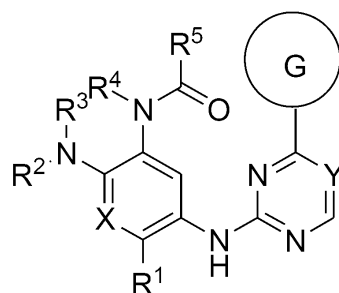


10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

式 (II) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、



(II)

20

式中、

Y は、N であり、

X は、C 及び N から選択され、

G は、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル、8-フルオロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-ヨード-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、4-クロロ-3-メトキシフェノキシ、5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、及び5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルから選択され、

30

R¹ は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、及びトリフルオロメチルから選択され、

R² は、C 1-6 ヘテロアルキルから選択され、

R³ は、C 1-6 アルキル基から選択され、

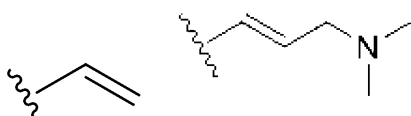
又は、R² 及び R³ は、それらに連結された窒素原子と共に、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル、[2-(ジメチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ、[2-(メチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ、5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクト-2-イル、(3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-イル、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル、メチル[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ、メチル[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノ、1-アミノ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、又は4-[(2S)-2-アミノプロパノイル]ピペラジン-1-イルから選択される基を形成し、

40

50

R⁴は、水素であり、

R⁵は、



から選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を含む薬物組成物。

10

【請求項 5】

卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、膠腫、膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、腎臓癌、未分化大細胞型リンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、及び中皮腫から選択される癌を治療するために用いられる請求項 4 に記載の薬物組成物。

【請求項 6】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の式 (I) 又は式 (II) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の、癌を治療するための薬物、又は E G F R 阻害剤、E G F R エクソン 20 変異阻害剤、H E R 2 キナーゼ阻害剤、H E R 2 エクソン 20 変異阻害剤及び／又は H E R 4 キナーゼ阻害剤の製造における使用。

20

【請求項 7】

前記癌は、卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、膠腫、膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、腎臓癌、未分化大細胞型リンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、及び中皮腫から選択される、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

癌の同時、別個又は順次的治療のために他の抗腫瘍物質と組み合わせて使用される、請求項 4 又は 5 に記載の薬物組成物。

30

【請求項 9】

請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含むことを特徴とする E G F R 阻害剤、E G F R エクソン 20 変異阻害剤、H E R 2 キナーゼ阻害剤、H E R 2 エクソン 20 変異阻害剤及び／又は H E R 4 キナーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、E r b B ファミリーキナーゼ活性を調節するピリミジン誘導体を提供する。具体的には、本明細書は、窒素含有芳香族ヘテロ環アミド系化合物の製造方法及び用途に関する。本明細書は、窒素含有芳香族ヘテロ環アミド化合物及びその薬学的に許容可能な塩に関し、前記化合物又はその塩は、いくつかの変異形態の上皮成長因子受容体を調節することにより疾患又は症状を治療又は予防するために用いられる。本明細書は、さらに、前記化合物又はその塩を含む薬物組成物、及び前記化合物及びその塩を使用して様々な異なる形態の E G F R 又は H E R 2 又は H E R 4 によって媒介された非小細胞肺がん等を含む複数種の疾患を治療する方法に関する。

40

【背景技術】

【0002】

抗癌薬物の分野において、より良好な活性／選択性を有する新規な抗癌化合物へのニーズは、常に存在している。E G F R、H E R 2 及び H E R 4 は、e r b B 受容体ファミリ

50

一の膜貫通タンパク質チロシンキナーゼのメンバーであり、*erbB*受容体のホモ二量化及び／又はヘテロ二量化は、細胞内ドメインにおけるいくつかのチロシン残基のリン酸化を引き起こし、かつ細胞増殖及び生存に関与する、*PI3K-AKT-mTOR*シグナル経路及び*RAS-RAF-MEK-ERK*シグナル経路を含む複数種の細胞内シグナル伝達経路を活性化する。*erbB*ファミリーシグナル伝達の脱制御により、細胞の増殖、浸潤、転移、血管形成がもたされ、これらは、肺癌、頭頸部癌及び乳癌等の癌で報告された。例えば、*New England Journal of medicine*、2008年第358期、1160-1174ページ及び生物化学及び*Biochemical and Biophysical Research Communications*、2004年第319巻、1-11ページにおいて*erbB*受容体シグナル伝達及びその腫瘍形成に関与する概要は、記載された。したがって、抗癌薬物を開発した標的として、*EGFR*又は*HER2*又は*HER4*を標的とする多くの薬物は、現在、臨床的に応用されている。

【0003】

アジアに約35%の非小細胞肺癌（*NSCLC*）患者は、腫瘍関連の*EGFR*変異があることは報告されている（*New England Journal of Medicine*、2004年350期、2129ページ）。*EGFR*変異の大部分は、キナーゼドメインをコードするエクソン18-21に発生し、これらの変異は、一般的に変異対立遺伝子コピー数が増幅したヘテロ接合体であり、90%の*EGFR*変異は、エクソン19欠失又はエクソン21のL858Rミスセンスによるものである。これらの最も一般的な*EGFR*活性型変異（エクソン21L858Rミスセンス及びエクソン19欠失~~de~~LE746_A750）は、野生型（WT）*EGFR*に対して、小分子チロシンキナーゼ阻害剤（例えばゲフィチニブ及びエルロチニブ）に対する親和性が増加するとともに、アデノシン三リン酸（ATP）に対する親和性が低下する。最後に、ゲフィチニブ又はエルロチニブによる治療に対する獲得薬物耐性をもたらす、例えば、*EGFR*エクソン20に、ゲートキーパー残基T790M（gatekeeper mutation）が変異するため獲得薬物耐性をもたらす。*EGFR*変異も、上記2つ以上の突然変異の同時発生を含み、例えば、DT変異は、T790Mミスセンスとエクソン19欠失（~~de~~LE746_A750）を示すが、LT変異は、T790MとL858Rミスセンスを示す。

【0004】

非小細胞肺癌において、*EGFR*エクソン20挿入変異の頻度は、4-9.2%の範囲（*Nature Reviews*）雑誌、2017年第17期、637ページ）で変化し、ほとんどの*EGFR*エクソン20の挿入は、アミノ酸767-774の間の、A767、S768、D770、P772、及びH773を含むコード領域に発生する。これらの*EGFR*エクソン20の挿入変異のため、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ等の臨床用に認可された可逆的又は不可逆的な*EGFR*キナーゼ阻害剤の親和性は異なる程度で低下し、それにより、このような変異は、従来の*EGFR*標的薬物に対する耐性を引き起こす。本分野において、依然として*EGFR*エクソン20挿入変異などを効果的に阻害する新たな化合物を必要として、このような、満たされていない臨床的需要に対して新薬の研究及び開発を行う。換言すれば、当業者であれば、*EGFR*エクソン20挿入変異体を高く阻害するとともに、野生型*EGFR*を相対的に低く阻害する化合物を必要とし、それにより、抗癌作用を果たすことができるだけでなく、野生型*EGFR*に関連する有害反応及び毒性（例えば発疹及び／又は下痢）を低減及び阻害することができる。

【0005】

*HER2*の過剰発現は、常に乳癌、卵巣癌、膀胱癌、及び非小細胞肺癌に発生する。現在の臨床治療計画において、*Herceptin*を用いて*HER2*を標的として*HER2*が増幅した乳癌を治療することができるが、依然として一部の*HER2*陽性乳癌患者が*Herceptin*に感受性がなく、これは、*HER2*薬物耐性に起因する可能性がある。また、非小細胞肺癌に罹患している2-4%の非喫煙者集団は、*HER2*のExon20のアミノ酸配列YVMA挿入のため、既知の*HER2*阻害剤に対して耐性を有する。した

がって、臨床的にHER2エクソン20挿入変異を標的とする有効な薬物に欠けている。

【0006】

HER4は、同様に、その変異又は増幅が癌、特に小細胞肺癌に関連することを証明される。また、HER4は、乳癌の治療及び予後に一定の影響を与える。統計によると、HER4変異は、1-2%の東アジアの癌患者に発生する。しかしながら、現在、臨床的に、依然としてHER4を標的とする有効な薬物に欠けている。

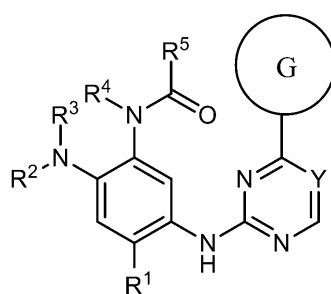
【0007】

この課題を解決するために、発明者は、研究した後、予想外に、窒素含有芳香族ヘテロ環アミド系化合物が、EGFRエクソン20の挿入変異に対して高い阻害活性を有し、一部の化合物が、エクソン20点変異（例えばS768I、L861Q）、HER2エクソン20の挿入変異及びHER4に対して高い阻害活性を有することを示すと発見した。

【発明の概要】

【0008】

一態様では、本明細書は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(I)

式中、

Yは、C、N、C-CF₃、及びC-CSiから選択され、

Gは、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基から選択され、好ましくは、C₆₋₁₀アリール基、C₅₋₁₀ヘテロアリール基、又はC₄₋₁₀ヘテロ環基であり、前記アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン又はC₁₋₆ハロアルキル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル基、又はC₁₋₆ハロアルコキシ基から選択され、

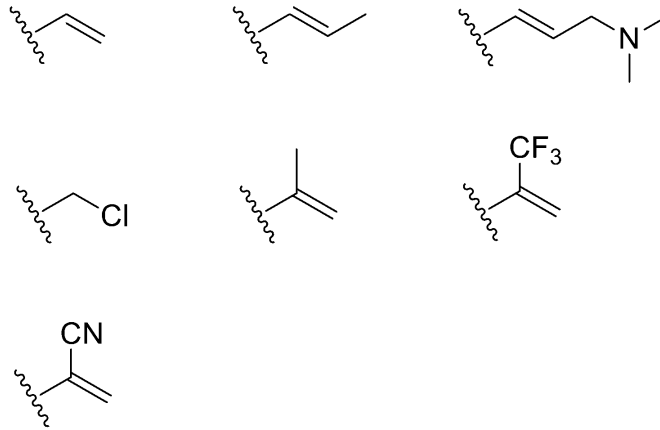
R²は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヘテロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₅₋₁₀ヘテロアリール基、C₄₋₁₀ヘテロ環基、C₆₋₁₀アリール基-C₁₋₆アルキレン基、C₅₋₁₀ヘテロアリール基-C₁₋₆アルキレン基、又はC₄₋₁₀ヘテロ環基-C₁₋₆アルキレン基から選択され、ここで、前記アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁₋₆アルキルアミノアシル基又はジ-C₁₋₆アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R³は、水素又はC₁₋₆アルキル基から選択され、

又は、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C₃₋₁₀ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁₋₆アルキルアミノアシル基又はジ-C₁₋₆アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R⁴は、水素又はC₁₋₆アルキル基から選択され、

R⁵ は、以下の基から選択される。



10

【0009】

他の態様では、本明細書は、さらに、上記のような式（I）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。

【0010】

他の態様では、本明細書は、上記のような式（I）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を含む薬物組成物を提供する。

20

【0011】

他の態様では、本明細書は、薬物として使用される上記のような式（I）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0012】

他の態様では、本明細書は、さらに、このような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトに抗癌効果を発生させる方法を提供し、この方法は、前記動物に、有効量の上記のような式（I）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【0013】

他の態様では、本明細書は、さらに、上記化合物又はその薬学的に許容可能な塩の癌を治療するための薬物の製造における用途を提供する。

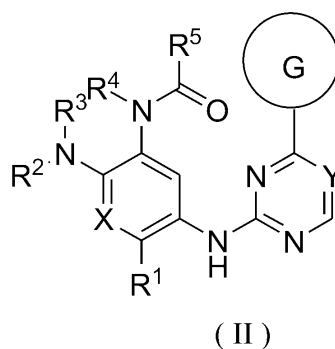
30

【0014】

他の態様では、本明細書は、さらに、上記化合物又はその薬学的に許容可能な塩の E G F R（H E R 1 と呼ばれる）又は H E R 2 経路を阻害するための薬物の製造における用途を提供する。

【0015】

他の態様では、本発明は、式（II）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



40

式中、

50

Y は、C、N、C-CF₃、及びC-Clから選択され、

X は、C及びNから選択され、

G は、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基から選択され、好ましくは、C₆-10アリール基、C₅-10ヘテロアリール基又はC₄-10ヘテロ環基であり、前記アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン、C₆-C₁₀アリール基、C₅-10ヘテロアリール基又はC₄-10ヘテロ環基、C₁-6ハロアルキル基又はC₁-C₆アミノアルキル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹ は、水素、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル基、又はC₁-6ハロアルコキシ基から選択され、

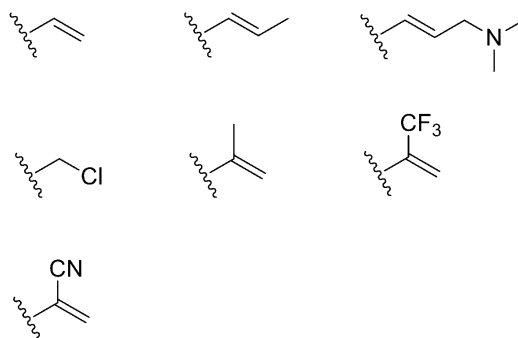
R² は、C₁-6アルキル基、C₁-6ヘテロアルキル基、C₆-10アリール基、C₅-10ヘテロアリール基、C₄-10ヘテロ環基、C₆-10アリール基-C₁-6アルキレン基、C₅-10ヘテロアリール基-C₁-6アルキレン基、又はC₄-10ヘテロ環基-C₁-6アルキレン基から選択され、ここで、前記アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6アルキルアミノ基、ジ-C₁-6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁-6アルキルアミノアシル基又はジ-C₁-6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R³ は、水素又はC₁-6アルキル基から選択され、

又は、R² 及びR³ は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C₃-10ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6アルキルアミノ基、ジ-C₁-6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁-6アルキルアミノアシル基又はジ-C₁-6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R⁴ は、水素又はC₁-6アルキル基から選択され、

R⁵ は以下の基から選択される。



【0016】

他の態様では、本発明は、式（III）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

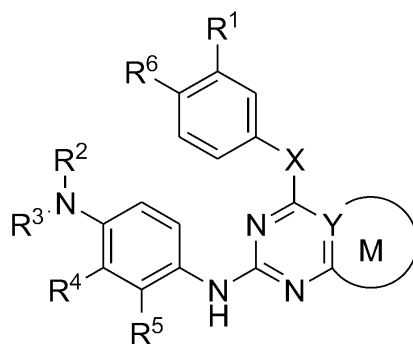
10

20

30

40

50



(III)

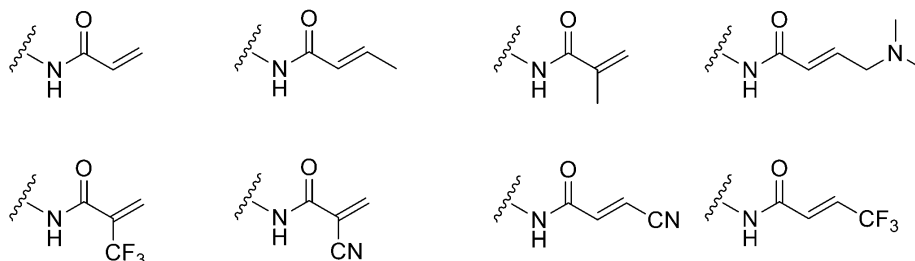
Y は、C から選択され、

X は、CH₂、NH、及びO から選択され、

M とピリミジン環 (Y = C) は、縮合ヘテロアリール基又はヘテロ環基を構成し、M は、ピリミジン環と縮合したヘテロアリール基又はヘテロ環基から選択され、好ましくはピリミジン環を含む C 5 - C 10 ヘテロアリール基、C 4 - C 10 ヘテロ環基であり、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン又は C 1 - 6 ハロアルキル基から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換され、

又は、M がピリミジン環 (Y = C) と共に縮合ヘテロアリール基又はヘテロ環基を構成しない場合、Y は、C - Cl 及び C - CF₃ から選択され、

R¹ は、以下の基から選択され、



R³ は、水素又は C 1 - 6 アルキル基から選択され、

又は、R² 及び R³ は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C 3 - 10 ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 アルキルアミノ基、ジ-C 1 - 6 アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C 1 - 6 ハロアルキル基、アミノアシル基、C 1 - 6 アルキルアミノアシル基又はジ-C 1 - 6 アルキルアミノアシル基から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され、

R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 ハロアルキル基又は C 1 - 6 ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C 1 - 6 アルキルアシル基、アルコシアシル基、C 1 - C 6 アルコシアシル基、アミノアシル基又は C 1 - 6 アルキルアミノアシル基から選択される。

【0017】

他の態様では、本発明は、式 (IV) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

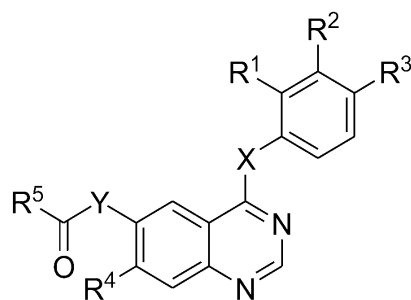
10

20

30

40

50



(IV)

10

X及びYは、O、NHから選択され、

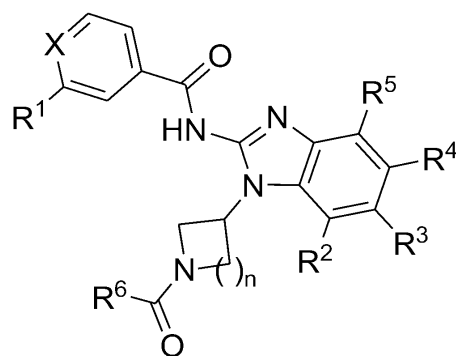
R¹、R²、R³及びR⁴は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 ハロアルキル基又はC 1－6 ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C 1－6 アルキルアシル基、アルコキシアシル基、C 1－C 6 アルコキシアシル基、アミノアシル基又はC 1－6 アルキルアミノアシル基から選択され、

R⁵は、C 3－10 ヘテロ環基から選択され、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 アルキルアミノ基、ジ－C 1－6 アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C 1－6 ハロアルキル基、アミノアシル基、C 1－6 アルキルアミノアシル基又はジ－C 1－6 アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される。

20

【0018】

他の態様では、本発明は、式（V）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(V)

30

式中、

Xは、C及びNから選択され、

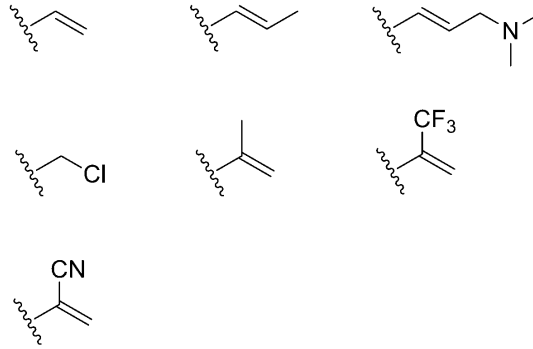
R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 ハロアルキル基又はC 1－6 ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C 1－6 アルキルアシル基、アルコキシアシル基、C 1－C 6 アルコキシアシル基、アミノアシル基又はC 1－6 アルキルアミノアシル基から選択され、

40

nは、1、2、3及び4から選択され、

R⁶は、以下の基から選択される。

50



10

【0019】

他の態様では、本発明は、さらに、このような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトに抗癌効果を発生させる方法を提供し、この方法は、前記動物に、有効量の上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【0020】

他の態様では、本発明は、さらに、癌の同時、別個又は順次的治療のための、上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び他の抗腫瘍物質の用途を提供する。

20

【0021】

他の態様では、本明細書は、上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を含む薬物組成物を提供する。

【0022】

他の態様では、本明細書は、薬物として使用される上記のような式（ⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

【0023】

他の態様では、本明細書は、さらに、このような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトに抗癌効果を発生させる方法を提供し、この方法は、前記動物に、有効量の上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。他の態様では、本明細書は、さらに、EGFRエクソン20挿入変異阻害剤及び／又はHER2エクソン20挿入変異阻害剤及び／又はHER4キナーゼ阻害剤を提供し、前記阻害剤は、上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。

30

【0024】

他の態様では、本明細書は、さらに、上記のような式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩のEGFRエクソン20変異阻害剤及び／又はHER2エクソン20挿入変異阻害剤及び／又はHER4キナーゼ阻害剤の製造における応用を提供する。

40

【0025】

他の態様では、本明細書は、さらに、EGFRエクソン20変異のEGFRキナーゼの活性、及び／又はエクソン20変異のHER2キナーゼの活性、及び／又はHER4キナーゼの活性を阻害することに用いられる上記のような組成物を提供する。

【0026】

好ましい実施形態において、本明細書は、さらに、EGFR又はHER2又はHER4経路を阻害する方法を提供し、この方法は、これを必要とする被験者に、本明細書に記載の化合物を投与することを含む。

【0027】

本明細書の好ましい実施形態において、前記癌は、卵巣癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌

50

、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、膠腫、膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、腎臓癌、未分化大細胞型リンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、黒色腫、中皮腫から選択される。

【0028】

好ましい実施形態において、前記癌は、非小細胞肺癌である。

【0029】

好ましい実施形態において、本明細書は、さらに、癌を治療するための方法を提供し、この方法は、これを必要とする被験者に、本明細書に記載の化合物を投与することを含む。

【0030】

好ましい実施形態において、本明細書は、さらに、EGFR（HER1とも呼ばれる）又はHER2又はHER4経路を阻害する方法を提供し、この方法は、これを必要とする被験者に、本明細書に記載の化合物を投与することを含む。

【0031】

上記実施形態において、被験者は、哺乳動物又はヒトであってもよい。

【発明を実施するための形態】

【0032】

「定義」

本明細書において、以下の用語は、以下の意味を有する。

【0033】

単独又は他の基と一緒に用いられる、用語「アルキル基」は、炭素および水素原子で構成された直鎖または分岐鎖一価飽和炭化水素基を指す。「C₁₋₆アルキル基」は、1～6個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖アルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル、n-ヘキシル基を指す。

【0034】

単独又は他の基と一緒に用いられる、用語「アルキレン基」は、炭素及び水素原子で構成される直鎖又は分岐鎖二価飽和炭化水素基を指す。「C₁₋₆アルキレン基」は、1～6個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖アルキル基、例えばメチレン基、エチレン基、プロピレン基などを指す。

【0035】

単独又は他の基と一緒に用いられる、用語「アルコキシ基」は、基R'-O-を指し、ここで、R'は、上記のようなアルキル基である。「C₁₋₆アルコキシ基」は、基R'-O-を表し、ここでR'は、上記のようなC₁₋₆アルキル基である。

【0036】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0037】

「ハロアルキル基」は、1つ以上のハロゲンで置換された上記のように定義されたアルキル基、例えばC₁₋₆ハロアルキル基を表す。ハロアルキル基の非限定的な例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ジフルオロクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ジフルオロプロピル基、ジクロロエチル基、ジクロロプロピル基等が挙げられる。ペルハロアルキル基は、全ての水素原子がハロゲン原子で置換されたアルキル基、例えばトリフルオロメチル基を指す。

【0038】

「ハロアルコキシ基」は、ハロゲンで置換された上記のように定義された1つ以上のアルキル基（R'-O-）を表し、ここで、R'は、上記のようなアルキル基であり、例えば、C₁₋₆ハロアルコキシ基である。ハロアルコキシ基の非限定的な例としては、例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基等

10

20

30

40

50

が挙げられる。

【0039】

用語「シクロアルキル基」は、4－7員の単環式飽和炭化水素環系を指す。シクロアルキル基は、選択的に、1つ以上の本明細書に定義された置換基で置換されてもよい。シクロアルキル基としては、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0040】

用語「シクロアルケニル基」は、5－7員の単環式不飽和（ただし非芳香族性）炭化水素環系を指す。シクロアルケニル基は、選択的に、1つ以上の本明細書に定義された置換基で置換されてもよい。シクロアルケニル基としては、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基等が挙げられる。

10

【0041】

用語「アリール基」は、炭素原子を含む単環式又は縮合二環式芳香環を指す。「C₆₋₁₀アリール基」は、6～10個の炭素原子を含むアリール基を指す。例えば、C₆₋₁₀アリール基は、フェニル基又はナフチル基であってもよい。

【0042】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロ原子」は、窒素（N）、酸素（O）及び硫黄（S）原子を指す。

【0043】

用語「ヘテロアルキル基」及び「ヘテロアルキレン基」は、上記のようなアルキル基及びアルキレン基を指し、ここで、1つ以上の炭素原子は、ヘテロ原子で置換される。

20

【0044】

本明細書に使用されるように、用語「ヘテロアリール基」は、特に指定のない限り、1－4個のヘテロ原子を有する、5－10員の単環式芳香環系又は二環式縮合芳香環系を指す。ヘテロアリール基は、8－10員の環系を指してもよく、ここで、ヘテロアリール環は、1つのフェニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基又はヘテロシクリル環と縮合され、連結基又は連結点は、ヘテロアリール環にある。ヘテロアリール基の非限定的な例として、2－又は3－チエニル基、2－又は3－フリル基、2－又は3－ピロリル基、2－、4－又は5－イミダゾリル基、3－、4－又は5－ピラゾリル基、2－、4－又は5－チアゾリル基、3－、4－又は5－イソチアゾリル基、2－、4－又は5－オキサゾリル基、3－、4－又は5－イソオキサゾリル基、3－又は5－1, 2, 4－トリアゾリル基、4－又は5－1, 2, 3－トリアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、2－、3－又は4－ピリジニル基、3－又は4－ピリダジニル基、3－、4－又は5－ピラジニル基、2－ピラジニル基及び2－、4－又は5－ピリミジニル基、1－、2－、3－、5－、6－、7－又は8－インドリジニル基、1－、3－、4－、5－、6－又は7－イソインドリル基、2－、3－、4－、5－、6－又は7－インドリル基、2－、3－、4－、5－、6－又は7－インダゾリル基、2－、4－、5－、6－、7－又は8－プリニル基、1－、2－、3－、4－、6－、7－、8－又は9－キノリジニル基、2－、3－、4－、5－、6－、7－又は8－キノリル基、1－、3－、4－、5－、6－、7－又は8－イソキノリル基、1－、4－、5－、6－、7－又は8－フタラジニル基、2－、3－、4－、5－又は6－ナフチリジニル基、2－、3－、5－、6－、7－又は8－キナゾリニル基、3－、4－、5－、6－、7－又は8－シンノリル基、2－、4－、6－又は7－プテリジニル基、1－、2－、3－、4－、5－、6－、7－又は8－4aHカルバゾリル基、1－、2－、3－、4－、5－、6－、7－又は8－カルバゾリル基、1－、3－、4－、5－、6－、7－、8－又は9－カルボリン基、1－、2－、3－、4－、6－、7－、8－又は10－フェナントリジニル基、1－、2－、3－、4－、5－、6－、7－、8－又は9－アクリジニル基、1－、2－、4－、5－、6－、7－、8－又は9－ペリミジン基、2－、3－、4－、5－、6－、8－、9－又は10－フェナントロリニル基、1－、2－、3－、4－、6－、7－、8－又は9－フェナジニル基、1－、2－、3－、4－、6－、7－、8－、9－又は10－

30

40

50

フェノチアジン基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-又は10-フェノキサジル基、2-、3-、4-、5-、6-又は1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-又は10-ベンゾイソキノリン基、2-、3-、4-又はチエノ〔2, 3-b〕フリル基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-又は11-7H-ピラジノ〔2, 3-c〕カルバゾリル基、2-、3-、5-、6-又は7-2H-フロ〔3, 2-b〕-ピラニル基、2-、3-、4-、5-、7-又は8-5H-ピリド〔2, 3-d〕-o-オキサジニル基、1-、3-又は5-1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕-オキサゾリル基、2-、4-又は5-4H-イミダゾ〔4, 5-d〕チアゾリル基、3-、5-又は8-ピラジノ〔2, 3-d〕ピリダジニル基、2-、3-、5-又は6-イミダゾ〔2, 1-b〕チアゾリル基、1-、3-、6-、7-、8-又は9-フロ〔3, 4-c〕シンノリル基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10又は11-4H-ピリド〔2, 3-c〕カルバゾリル基、2-、3-、6-又は7-イミダゾ〔1, 2-b〕〔1, 2, 4〕トリアジニル基、7-ベンゾ〔b〕チエニル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾオキサゾリル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾイミダゾリル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾチアゾリル基、2-、4-、5-、6-、7-又は8-ベンゾオキサジニル基が挙げられる。一般的に、縮合されたヘテロアリール基は、さらに、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル基、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリル基、2-、3-、4-、5-、6-又は7-インドリル基、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンゾ〔b〕チエニル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾオキサゾリル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾイミダゾリル基、2-、4-、5-、6-又は7-ベンゾチアゾリル基、シクロヘプタ〔d〕イミダゾリル基、7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ〔4, 3-d〕ピリミジニル基、1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジニル基、チエノ〔3, 2-d〕ピリミジニル基、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジニル基、5, 6-ジヒドロ-チアゾロ〔2, 3-c〕〔1, 2, 4〕トリアゾリル基、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル基、7, 8-ジヒドロ-5H-ピラノ〔3, 4-d〕ピリダジニル基、及びイソオキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジル基を含むが、それらに限定されない。

【0045】

特に指定のない限り、1つを超えるヘテロ原子を含むヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでもよい。ヘテロアリール基は、選択的に、1つ以上の本明細書に定義された置換基で置換されてもよい。

【0046】

本明細書に使用される用語「ヘテロ環基」は、1-4個のヘテロ原子を含む4-10員の単環式又は二環式飽和又は不飽和環を指し、それは、架橋されたヘテロ環又はスピロ環を含む。ヘテロシクリル環は、芳香族性ではない。1つを超えるヘテロ原子を含むヘテロ環基は、異なるヘテロ原子を含んでもよい。ヘテロ環基は、選択的に、1つ以上の本明細書に定義された置換基で置換されてもよい。ヘテロ環基の例としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、モルホリン、1, 4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1, 3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、アゼチジン、オキサチオラン、ジチオラン、1, 3-ジオキサン、1, 3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン等が挙げられる。ヘテロ環基と分子の他の部分は、直接連結されてもよく、C₁₋₆アルキレン基又はC₁₋₆ヘテロアルキレン鎖で連結されてもよい。

【0047】

任意の基又は部分（例えばアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロ環基）は、本明細書で「選択的に、以下から独立して選択される1つ以上の置換基で置換される」と定義される場合、理解すべきものとして、前記基又は部分は、非置換又は1つ、1つ又は2つ、又は1つから3つの置換基で置換され、各置換基は、前記置換基の群から独立して選択される。

【0048】

本明細書において、前記選択的に置換されるヘテロアリール基又はヘテロ環基の例として、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル、1H-インドール-3-イル、1-メチル-1H-インドール-3-イル及びピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル、5-メチル-2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクト-2-イル、(3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H)-イル、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル、メチル [2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ、メチル [2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノ、1-アミノ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、又は4-[(2S)-2-アミノプロパノイル]ピペラジン-1-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

用語「アシル基」は、基-CO-Rを指し、ここで、Rは、上記のようなアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロ環基である。

【0050】

用語「オキソ基」は、基(=O)を指す。

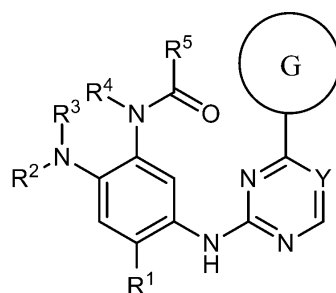
【0051】

本明細書の文脈において、反対の指示がない限り、用語「治療」は、また、「予防」を含む。本明細書で使用される用語「治療」は、疾患を処置してその症状のうちの一種、一部又は全部を完全又は部分的に緩和し、又は、根底にある病態生理学を矯正又は補償するという一般的な意味を有する。本明細書で使用される用語「予防」は、その正常な日常の意味を有することを意図し、かつ、疾患の発展を防止する一次予防と発症した疾患を防止する二次予防を含み、患者の疾患の進行又は悪化又は疾患に関連する新たな症状の発生を一時的又は持続的に防止することを含む。

【0052】

本明細書の化合物

本明細書の第一態様は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(I)

式中、

Yは、C、N、C-CF₃、及びC-Clから選択され、

Gは、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基から選択され、好ましくは、C₆₋₁₀アリール基、C₅₋₁₀ヘテロアリール基、又はC₄₋₁₀ヘテロ環基であり、前記アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン又はC₁₋₆ハロアルキル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹は、水素、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン、C₁₋₆ハロアルキル基、及びC₁₋₆ハロアルコキシ基から選択され、

R²は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ヘテロアルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₅₋

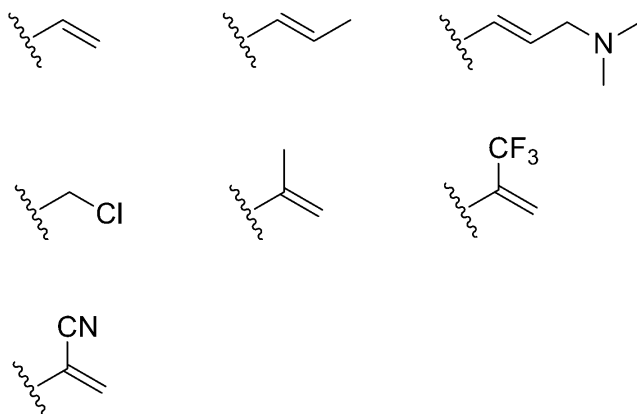
10 ヘテロアリール基、C₄–10ヘテロ環基、C₆–10アリール基–C₁–6アルキレン基、C₅–10ヘテロアリール基–C₁–6アルキレン基、又はC₄–10ヘテロ環基–C₁–6アルキレン基から選択され、ここで、前記アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁–6アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6アルキルアミノ基、ジ–C₁–6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁–6ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁–6アルキルアミノアシル基又はジ–C₁–6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R³は、水素又はC₁–6アルキル基から選択され、

又は、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C₃–10ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C₁–6アルキル基、C₁–6アルコキシ基、C₁–6アルキルアミノ基、ジ–C₁–6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁–6ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁–6アルキルアミノアシル基又はジ–C₁–6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R⁴は、水素又はC₁–6アルキル基から選択され、

R⁵は以下の基から選択される。



【0053】

好ましい実施形態において、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、(3R)–3–(ジメチルアミノ)ピロリジン–1–イル、(3S)–3–(ジメチルアミノ)ピロリジン–1–イル、3–(ジメチルアミノ)アゼチジン–1–イル、[2–(ジメチルアミノ)エチル]–(メチル)アミノ、[2–(メチルアミノ)エチル]–(メチル)アミノ、5–メチル–2,5–ジアザスピロ[3.4]オクト–2–イル、(3aR,6aR)–5–メチルヘキサヒドロ–ピロロ[3,4-b]ピロール–1(2H)–イル、1–メチル–1,2,3,6–テトラヒドロピリジン–4–イル、4–メチルピペラジン–1–イル、4–[2–(ジメチルアミノ)–2–オキソエチル]ピペラジン–1–イル、メチル[2–(4–メチルピペラジン–1–イル)エチル]アミノ、メチル[2–(モルホリン–4–イル)エチル]アミノ、1–アミノ–1,2,3,6–テトラヒドロピリジン–4–イル、又は4–[(2S)–2–アミノプロパノイル]ピペラジン–1–イルから選択される基を形成する。

【0054】

より好ましい実施形態において、本明細書は、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

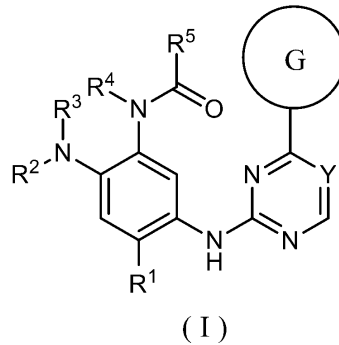
10

20

30

40

50



10

式中、

Yは、C、N、C-CF₃、及びC-Clから選択され、

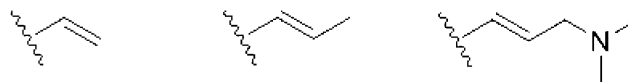
Gは、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル、3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル、1H-インドール-3-イル、3-メチル-1H-インドール-1-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、3-メチル-1H-インダゾール-1-イル、5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル、3-メチル-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-1-イル、6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-1-イル、8-メチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-フルオロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル、1-メチル-1H-インドール-3-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル及び8-ヨード-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、4-クロロ-3-メトキシフェノキシ、5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルから選択され、

20

R¹は、メトキシ基、メチル基、塩素、フッ素、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメチル基から選択され、

R⁴は、水素であり、

R⁵は、以下の基である。



【0055】

より好ましい実施形態において、Yは、C、Nから選択される。

40

【0056】

より好ましい実施形態において、R⁵は、以下の基である。



【0057】

50

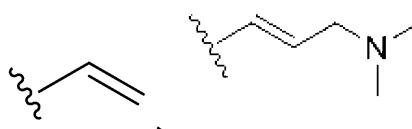
R^2 及び R^3 は、それらに連結された窒素原子と共に、(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル、(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル、3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] - (メチル) アミノ、[2 - (メチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ、5 - メチル-2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクト-2-イル、(3 a R, 6 a R) - 5 - メチルヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4 - b] ピロール-1 (2 H) - イル、1 - メチル-1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-4-イル、4 - メチルピペラジン-1-イル、4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ピペラジン-1-イル、メチル [2 - (4 - メチルピペラジン-1-イル) エチル] アミノ、メチル [2 - (モルホリン-4-イル) エチル] アミノ、1 - アミノ-1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-4-イル、又は 4 - [(2 S) - 2 - アミノプロパノイル] ピペラジン-1-イルから選択される基を形成する。

10

【0058】

より好ましい実施形態において、Y は、C、N から選択される。

R^5 は、以下の基である。



20

G は、1 H-ピロロ [3, 2 - c] ピリジン-1-イル、3 - フルオロ-1 H-インダゾール-1-イル、8 - フルオロ-イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-3-イル、8 - ヨード-イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-3-イル、8 - トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン-3-イル、4 - クロロ-3 - メトキシフェノキシ、5 - メトキシ-1 - メチル-1 H-インドール-3-イル、5 - クロロ-1 - メチル-1 H-インドール-3-イル、6 - クロロ-5 - メトキシ-1 - メチル-1 H-インドール-3-イル、5 - フルオロ-1 - メチル-1 H-インドール-3-イルから選択される。

【0059】

R^2 及び R^3 は、それらに連結された窒素原子と共に、(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル、(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル、3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル、[2 - (ジメチルアミノ) エチル] - (メチル) アミノ、[2 - (メチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ、5 - メチル-2, 5 - ジアザスピロ [3. 4] オクト-2-イル、(3 a R, 6 a R) - 5 - メチルヘキサヒドロ-ピロロ [3, 4 - b] ピロール-1 (2 H) - イル、1 - メチル-1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-4-イル、4 - メチルピペラジン-1-イル、4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ピペラジン-1-イル、メチル [2 - (4 - メチルピペラジン-1-イル) エチル] アミノ、メチル [2 - (モルホリン-4-イル) エチル] アミノ、1 - アミノ-1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン-4-イル、又は 4 - [(2 S) - 2 - アミノプロパノイル] ピペラジン-1-イルから選択される基を形成する。

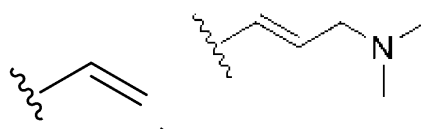
30

40

【0060】

より好ましい実施形態において、Y は、N から選択される。

R^5 は、以下の基である。



50

Gは、1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル、3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル、8-フルオロ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-ヨード-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、8-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル、4-クロロ-3-メトキシフェノキシ、5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル、5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イルから選択される。

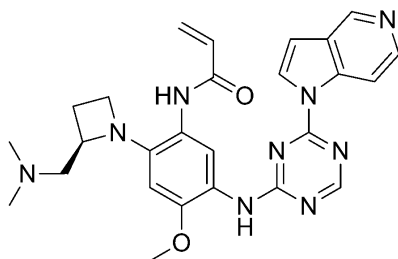
R¹は、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、トリフルオロメチル基から選択される。

R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル、[2-(ジメチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ、[2-(メチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ、5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクト-2-イル、(3aR, 6aR)-5-メチルヘキサヒドロ-ピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-イル、1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]ピペラジン-1-イル、メチル[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル]アミノ、メチル[2-(モルホリン-4-イル)エチル]アミノ、1-アミノ-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル、又は4-[(2S)-2-アミノプロパノイル]ピペラジン-1-イルから選択される基を形成する。

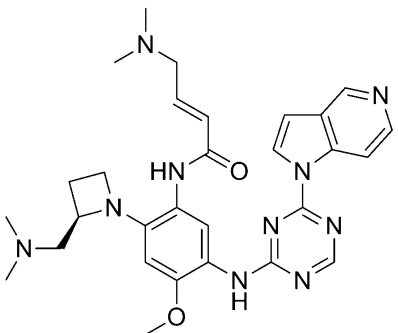
【0061】

本明細書の第1態様に記載の式(I)の化合物によれば、それは、以下の化合物から選択される。

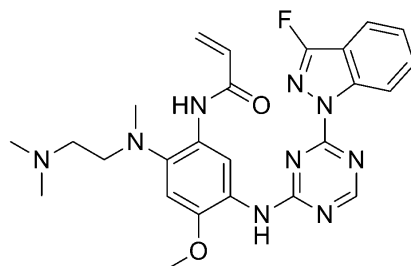
(R)-N-(5-(4-(1H-ピロール[3, 2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物1)。



(R, E)-N-(5-(4-(1H-ピロール[3, 2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブテン-2-アミド(化合物2)。

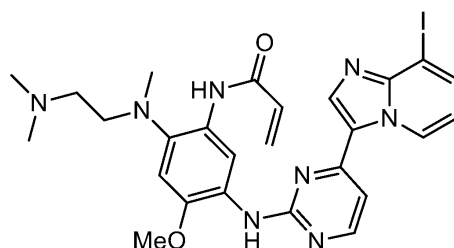


N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-5-（（4-（3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物3）。



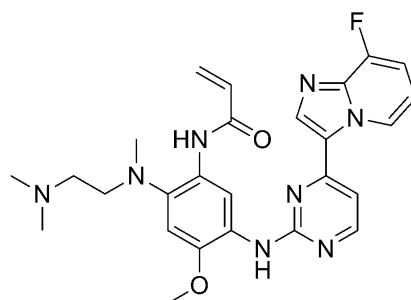
10

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-5-（（4-（8-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物4）。



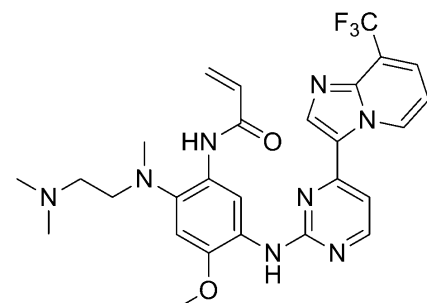
20

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-5-（（4-（8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物5）。



30

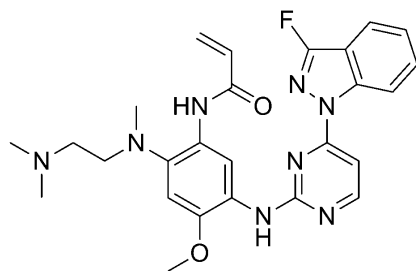
N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-5-（（4-（8-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物6）。



40

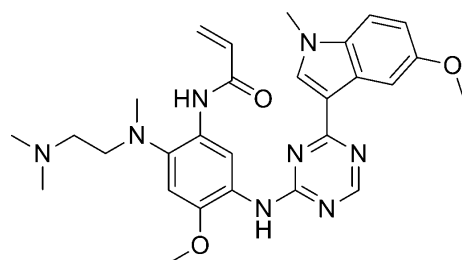
50

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物7）。



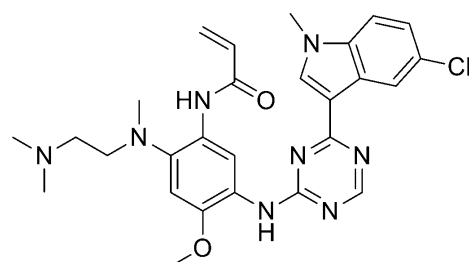
10

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-5-（（4-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物8）。



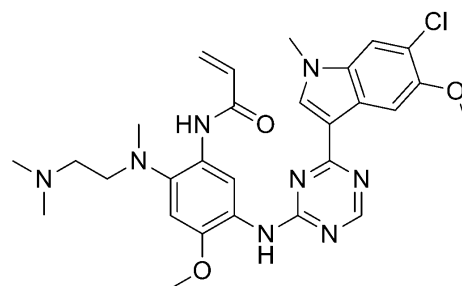
20

N-（5-（（4-（5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物9）。



30

N-（5-（（4-（6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物10）

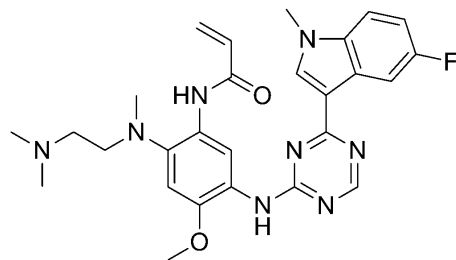


40

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2

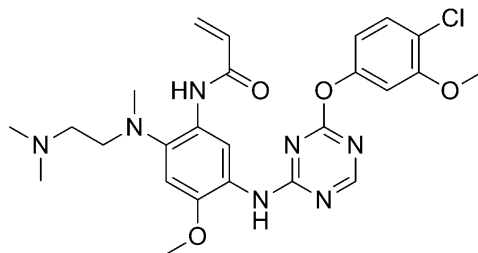
50

－イル) アミノ) － 4－メトキシフェニル) アクリルアミド (化合物 1 1)。



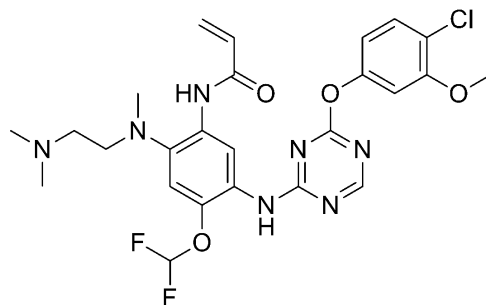
10

N－(5－((4－(4－クロロ－3－メトキシフェノキシ)－1,3,5－トリアジン－2－イル)アミノ)－2－((2－(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)－4－メトキシフェニル)アクリルアミド (化合物 1 2)。



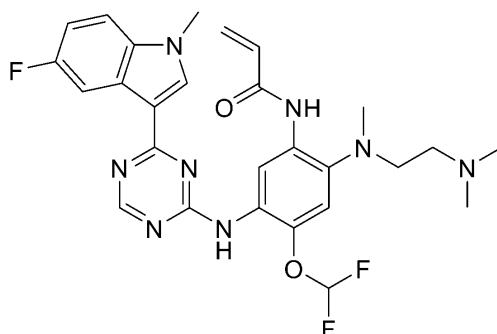
20

N－(5－((4－(4－クロロ－3－メトキシフェノキシ)－1,3,5－トリアジン－2－イル)アミノ)－4－(ジフルオロメトキシ)－2－((2－(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (化合物 1 3)。



30

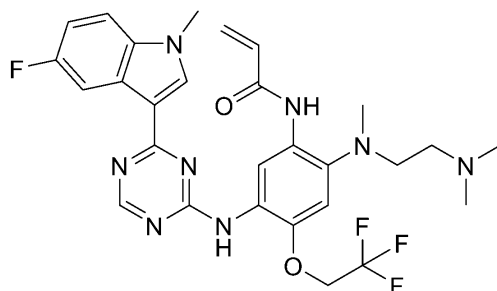
N－(4－(ジフルオロメトキシ)－2－((2－(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)－5－((4－(5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル)－1,3,5－トリアジン－2－イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (化合物 1 4)。



40

50

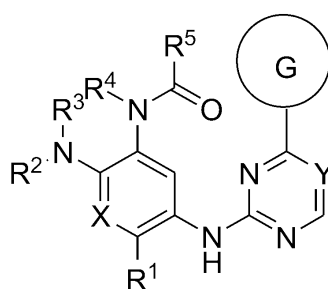
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アクリルアミド(化合物15)。



10

【0062】

他の態様では、本発明は、式(II)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(II)

20

式中、

Yは、C、N、C-CF₃、及びC-CIから選択され、

30

Xは、C及びNから選択され、

Gは、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基から選択され、好ましくは、C₆-10アリール基、C₅-10ヘテロアリール基又はC₄-10ヘテロ環基であり、前記アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン、C₆-C₁₀アリール基、C₅-10ヘテロアリール基又はC₄-10ヘテロ環基、C₁-6ハロアルキル基又はC₁-C₆アミノアルキル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R¹は、水素、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル基、又はC₁-6ハロアルコキシ基から選択され、

R²は、C₁-6アルキル基、C₁-6ヘテロアルキル基、C₆-10アリール基、C₅-10ヘテロアリール基、C₄-10ヘテロ環基、C₆-10アリール基-C₁-6アルキレン基、C₅-10ヘテロアリール基-C₁-6アルキレン基、又はC₄-10ヘテロ環基-C₁-6アルキレン基から選択され、ここで、前記アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、又はヘテロ環基は、選択的に、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基、C₁-6アルキルアミノ基、ジ-C₁-6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C₁-6ハロアルキル基、アミノアシル基、C₁-6アルキルアミノアシル基又はジ-C₁-6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

40

R³は、水素又はC₁-6アルキル基から選択され、

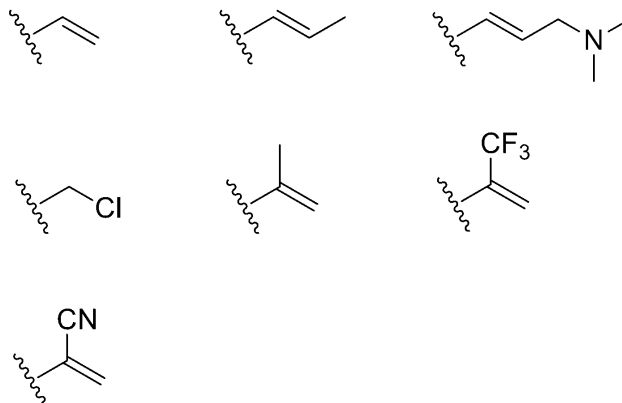
又は、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C₃-10ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又

50

はヘテロ環基は、選択的に、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 アルキルアミノ基、ジ－C 1－6 アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C 1－6 ハロアルキル基、アミノアシル基、C 1－6 アルキルアミノアシル基又はジ－C 1－6 アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R⁴は、水素又はC 1－6 アルキル基から選択され、

R⁵は以下の基から選択される。



10

【0063】

好ましい実施形態において、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、(3R)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル、(3S)－3－(ジメチルアミノ)ピロリジン－1－イル、3－(ジメチルアミノ)アゼチジン－1－イル、[2－(ジメチルアミノ)エチル]－(メチル)アミノ、[2－(メチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ、5－メチル－2, 5－ジアザスピロ[3. 4]オクト－2－イル、(3aR, 6aR)－5－メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール－1 (2H)－イル、1－メチル－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル、4－メチルピペラジン－1－イル、4－アセチルピペラジン－1－イル、モルホリン－1－イル、4－[2－(ジメチルアミノ)－2－オキソエチル]ピペラジン－1－イル、メチル[2－(4－メチルピペラジン－1－イル)エチル]アミノ、メチル[2－(モルホリン－4－イル)エチル]アミノ、1－アミノ－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル、又は4－[(2S)－2－アミノプロパノイル]ピペラジン－1－イルから選択される基を形成する。

20

30

【0064】

Gは、4, 5, 6, 7－テトラヒドロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン－3－イル、3, 3－ジメチル－2, 3－ジヒドロ－1H－ピロロ[3, 2-b]ピリジン－1－イル、1H－ピロロ[3, 2-b]ピリジン－1－イル、1H－インドール－3－イル、3－メチル－1H－インドール－1イル、1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル、1H－インダゾール－1－イル、1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－1－イル、3－メチル－1H－インダゾール－1－イル、5－フルオロ－3－メチル－1H－インダゾール－1－イル、3－メチル－1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－1－イル、1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－1－イル、1H－ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール－1－イル、6－フルオロ－3－メチル－1H－インダゾール－1－イル、8－メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル、8－フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル、8－トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル、1H－ピロロ[3, 2-c]ピリジン－1－イル、3－フルオロ－1H－インダゾール－1－イル、1－シクロプロピル－1H－インドール－3－イル、1－メチル－1H－インドール－3－イル及びピラゾロ[1, 5-a]ピリジン－3－イル、8－トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル、8－ヨードイミダゾロ[1, 2-a]ピリジン－3－イル、5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル、4－(

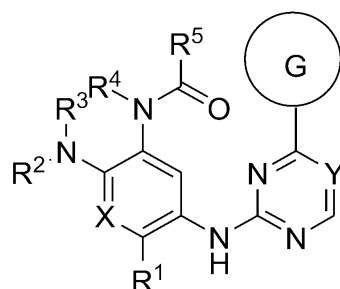
40

50

(ジメチルアミノ)メチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、4 - クロロ - 3 - メトキシフェノキシから選択される。

【0065】

より好ましい実施形態において、本発明は、式 (II) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(II)

式中、

Y は、C、N、C - CF₃、及び C - Cl から選択され、

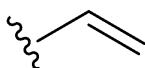
X は、C 及び N から選択され、

G は、1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、1 - シクロプロピル - 1 H - インドール - 3 - イル、3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 2 - b] ピリジン - 1 - イル、3 - メチル - 1 H - ピロロ [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル、4 - (1 H - ピロール [3, 2 - c] ピリジン - 1 - イル、8 - メチルイミダゾール [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル、8 - ヨードイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル、8 - トリフルオロメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル、5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル、5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、6 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル、4 - (4 - クロロ - 3 - メトキシフェノキシから選択され、

R¹ は、メトキシ基、エトキシ基、ジフルオロメトキシ基及び 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ基から選択され、

R⁴ は、水素であり、

R⁵ は、以下の基であり、



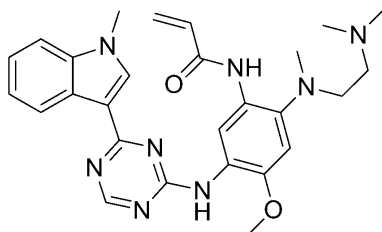
R² 及び R³ は、それらに連結された窒素原子と共に、3 - (ジメチルアミノ)アゼチジン - 1 - イル、[2 - (ジメチルアミノ)エチル] - (メチル)アミノ、[2 - (メチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ、4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル、モルホリン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - [2 - (ジメチルアミノ) - 2 - オキソエチル] ピペラジン - 1 - イル、メチル [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)エチル] アミノ、メチル [2 - (モルホリン - 4 - イル)エチル] アミノ、1 - アミノ - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル、又は 4 - [(2S) - 2 - アミノプロパノイル] ピペラジン - 1 - イルから選択される基を形成する。

【0066】

本発明の第 1 態様に記載の式 (II) の化合物によれば、その化学合成及び製造は、Z

eng、QBらがJournal of Medicinal Chemistry、2015、58、8200-8215に発表した文章、及び特許WO2018/210246 (A1)、CN105461695A、CN201410365911A、CN201610126987A、CN109761960及びCN106928200Aを参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

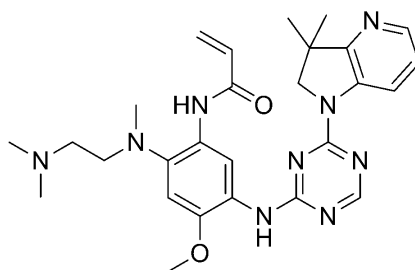
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物16)。



10

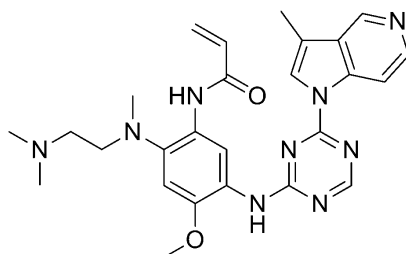
N-(5-((4-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物17)。

20



N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(3-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物18)。

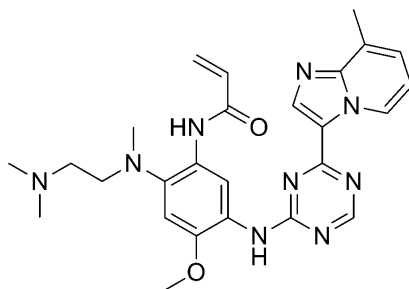
30



40

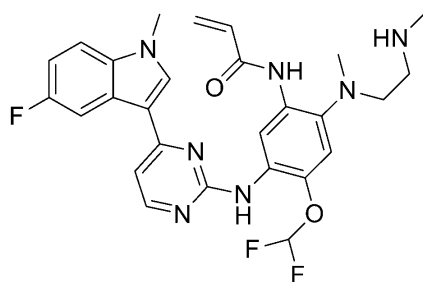
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(8-メチルイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物19)。

50



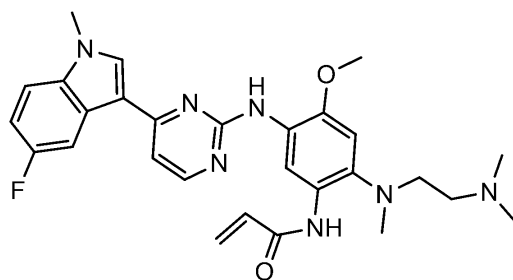
10

N-(4-(ジフルオロメトキシ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物20)。



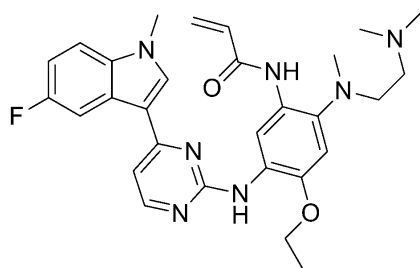
20

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物21)。



30

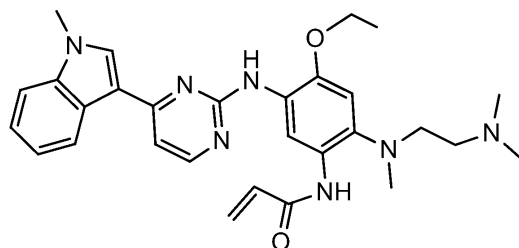
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-エトキシ-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物22)。



40

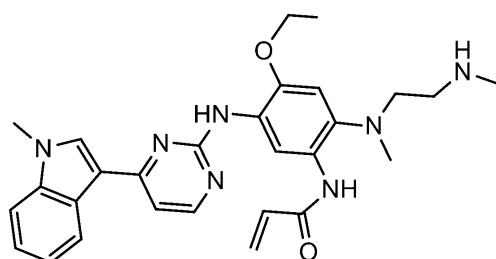
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-エトキシ-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物23)。

50



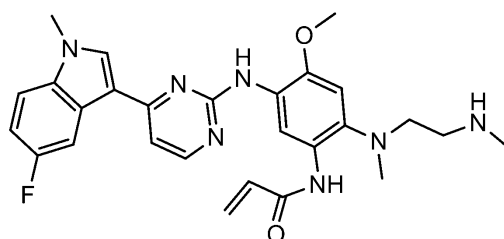
N-(4-エトキシ-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物24)。

10



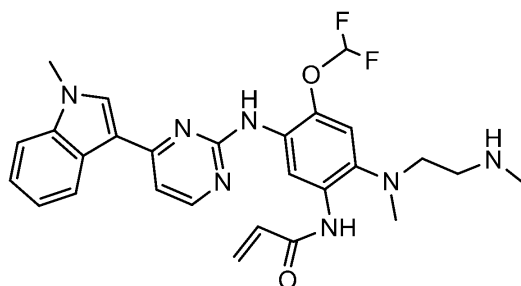
20

N-(5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシ-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物25)。



30

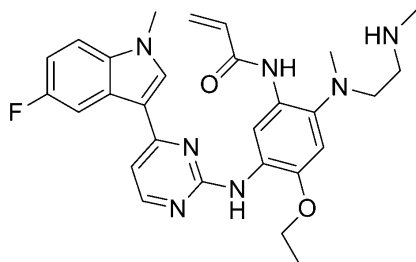
N-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物26)。



40

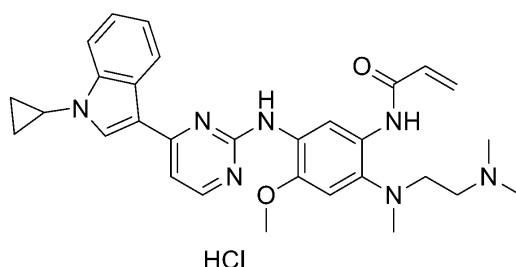
N-(4-エトキシ-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物27)。

50



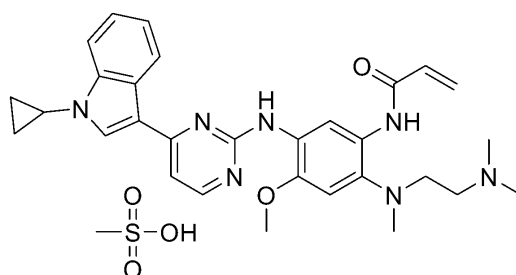
N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド塩酸塩（化合物28）。

10



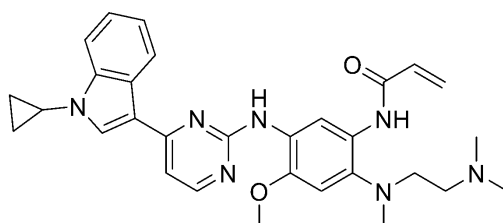
20

N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミドメタンスルホン酸塩（化合物29）。



30

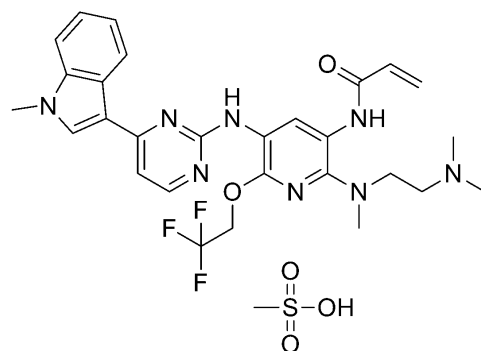
N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物30）。



40

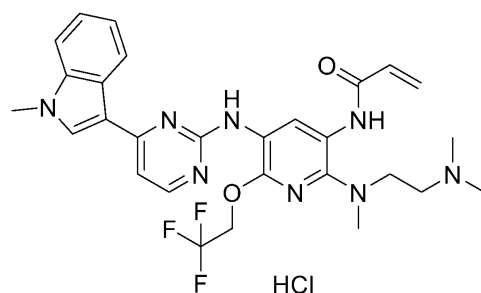
N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-3-イル）アクリルアミドメタンスルホン酸塩（化合物31）。

50



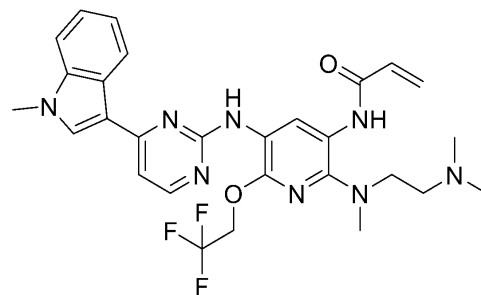
10

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)アクリルアミド塩酸塩(化合物32)。



20

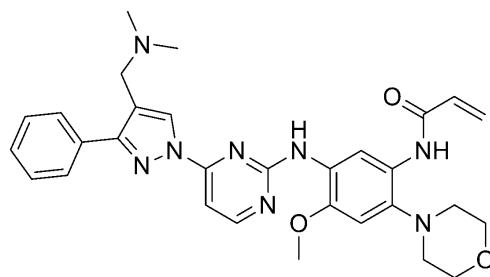
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル)アクリルアミド(化合物33)。



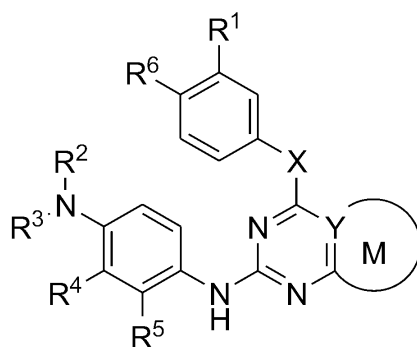
30

N-(5-((4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシ-2-モルホリノフェニル)アクリルアミド(化合物34)。

40



他の態様では、本発明は、式 (III) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。



(III)

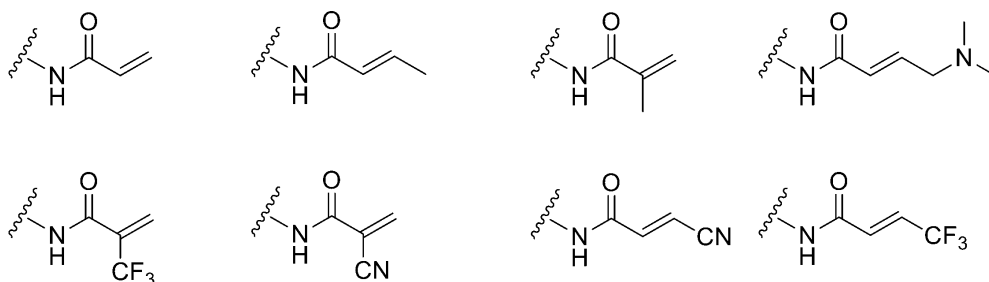
Y は、C から選択され、

X は、CH₂、NH、及びOから選択され、

Mとピリミジン環 (Y = C) は、縮合ヘテロアリール基又はヘテロ環基を構成し、Mは、ピリミジン環と縮合したヘテロアリール基又はヘテロ環基から選択され、好ましくはピリミジン環を含むC5-C10ヘテロアリール基、C4-C10ヘテロ環基であり、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、オキソ基、ハロゲン又はC1-6ハロアルキル基から独立して選択された1つ以上の置換基で置換され、

又は、Mがピリミジン環 (Y = C) と共に縮合ヘテロアリール基又はヘテロ環基を構成しない場合、Yは、C-Cl及びC-CF₃から選択され、

R¹ は、以下の基から選択され、



R³ は、水素又はC1-6アルキル基から選択され、

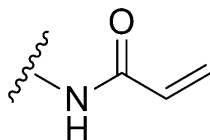
又は、R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共にヘテロアリール基又はヘテロ環基、好ましくは、C3-10ヘテロ環基を形成し、ここで、前記ヘテロアリール基又はヘテロ環基は、選択的に、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキルアミノ基、ジ-C1-6アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C1-6ハロアルキル基、アミノアシル基、C1-6アルキルアミノアシル基又はジ-C1-6アルキルアミノアシル基から独立して選択される1つ以上の置換基で置換され、

R⁴、R⁵及びR⁶は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6ハロアルキル基又はC1-6ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C1-6アルキルアシル基、アルコシアシル基、C1-C6アルコシアシル基、アミノアシル基又はC1-6アルキルアミノアシル基から選択される。

【0068】

好ましい実施形態において、YがCから選択される場合、Mとピリミジン環で構成された縮合ヘテロアリール環は、7H-ピラゾロ[2,3-d]ピリミジニル基、チエノ[3

、2-d]ピリミジニル基から選択され、
Xは、Oから選択され、
R¹は、以下の基から選択され、

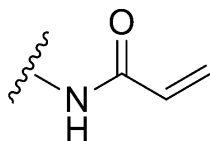


R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、ヘテロアリール基又はヘテロ環基、4-メチルピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イルを形成し、
R⁴、R⁵、及びR⁶は、水素、フッ素、塩素、メトキシ基から選択される。

【0069】

別の好ましい実施形態において、Yは、C-CF₃から選択され、Mは、ピリミジン環と共に縮合ヘテロアリール環を構成せず、

Xは、NH、Oから選択され、
R¹は、以下の基から選択され、

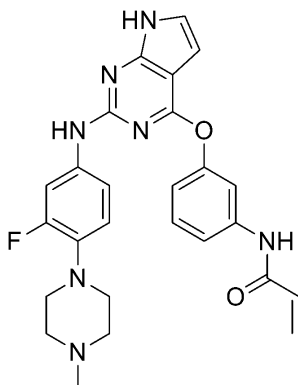


R²及びR³は、それらに連結された窒素原子と共に、ヘテロアリール基又はヘテロ環基、4-メチルピペラジン-1-イル、4-アセチル-ピペラジン-1-イルを形成し、
R⁴及びR⁵は、水素、フッ素、塩素、メトキシ基から選択される。

【0070】

本発明の第2態様に記載の式(III)の化合物によれば、その化合物の化学合成及び製造は、Chen、LFらがJournal of Medicinal Chemistry、2018、61、4290-4300に発表した文章及び参考文献を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

N-(3-((2-((3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-7H-ピラゾール[2,3-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド(化合物35)。



N-(3-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド(化合物36)。

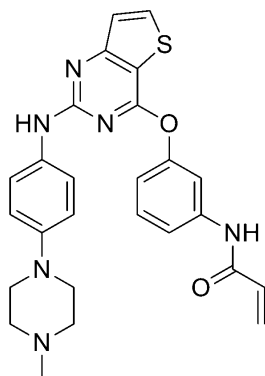
10

20

30

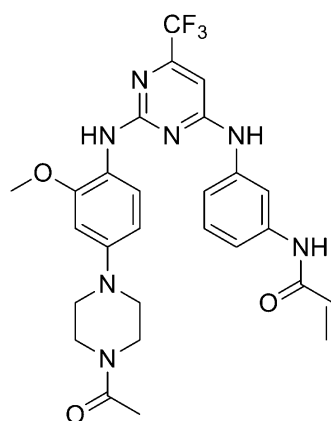
40

50



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）-6-（トリフルオロメトキシ）ピリミジン-4-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物37）。

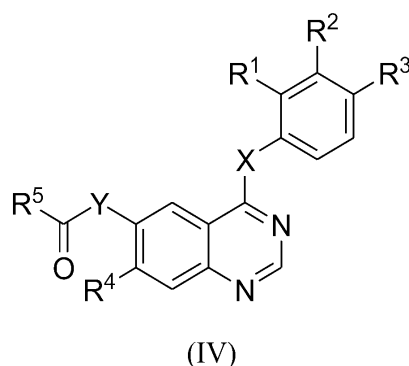


20

【0071】

他の態様では、本発明は、式（IV）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

30



40

X及びYは、O、NHから選択され、

R¹、R²、R³及びR⁴は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C1-6アルキル基、C1-6アルコキシ基、C1-6ハロアルキル基又はC1-6ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C1-6アルキルアシル基、アルコシアシル基、C1-C6アルコシアシル基、アミノアシル基又はC1-6アルキルアミノアシル基から選択され、

R⁵は、C3-10ヘテロ環基から選択され、ここで、前記ヘテロアリアル基又はヘテ

50

口環基は、選択的に、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 アルキルアミノ基、ジ－C 1－6 アルキルアミノ基、オキソ基、ハロゲン、C 1－6 ハロアルキル基、アミノアシル基、C 1－6 アルキルアミノアシル基又はジ－C 1－6 アルキルアミノアシル基から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

【0072】

一つの好ましい形態において、X は、NH から選択され、Y は、O から選択され、

R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、水素、ハロゲン、C 1－6 アルコキシ基から選択され、

R⁵ は、－（ジメチルアミノ）アゼチジン－1－イル、[2－（ジメチルアミノ）エチル]－（メチル）アミノ、[2－（メチルアミノ）エチル]（メチル）アミノ、4－アセチル－ピペラジン－1－イル、モルホリン－1－イル、4－メチルピペラジン－1－イル、4－[2－（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル]ピペラジン－1－イル、メチル[2－（4－メチルピペラジン－1－イル）エチル]アミノ、メチル[2－（モルホリン－4－イル）エチル]アミノ、1－アミノ－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル、又は 4－[(2S)－2－アミノプロパノイル]ピペラジン－1－イル、(2R)－2，4－ジメチルピペラジン－1－イルから選択される。

【0073】

別のより好ましい形態において、X は、NH から選択され、Y は、O から選択され、

R¹ は、F から選択され、

R² は、Cl から選択され、

R³ は、H から選択され、

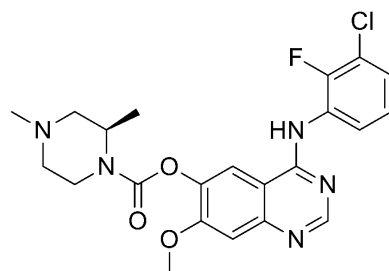
R⁴ は、メトキシ基から選択され、

R⁵ は、(2R)－2，4－ジメチルピペラジン－1－イルから選択される。

【0074】

本発明の他の態様に記載の式 (IV) の化合物によれば、その化学合成は、Zeng、QBらが Journal of Medicinal Chemistry、2015、58、8200－8215 に発表した文章を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

(R)－4－((3－クロロ－2－フルオロフェニル)アミノ)アミノ)－7－メトキシキナゾリン－6－イル－2，4－ジメチルピペラジン－1－カルボキシレート（化合物 38）。



【0075】

他の態様では、本発明は、式 (V) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。

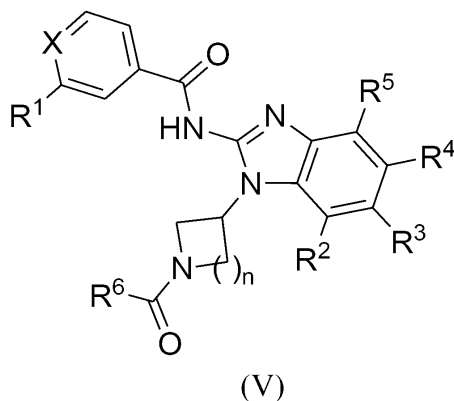
10

20

30

40

50



10

式中、

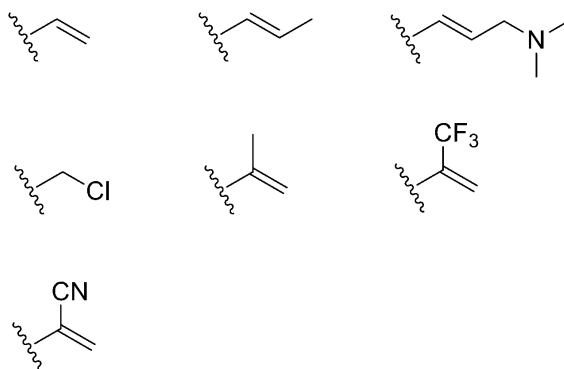
X は、C 及び N から選択され、

R¹、R²、R³、R⁴ 及び R⁵ は、水素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、C 1－6 アルキル基、C 1－6 アルコキシ基、C 1－6 ハロアルキル基又は C 1－6 ハロアルコキシ基、アルキルアシル基、C 1－6 アルキルアシル基、アルコシアシル基、C 1－C 6 アルコシアシル基、アミノアシル基又は C 1－6 アルキルアミノアシル基から選択され、

20

n は、1、2、3 及び 4 から選択され、

R⁶ は、以下の基から選択される。



30

【0076】

ひとつの好ましい形態において、X は、N から選択され、

R¹ は、C 1－6 アルキル基から選択され、

R²、R³、R⁴ 及び R⁵ は、水素、ハロゲン、C 1－6 アルコキシ基から選択される。

【0077】

別のより好ましい形態において、R¹ は、メトキシ基から選択され、

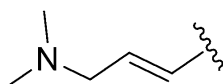
40

R² は、F 又は Cl から選択され、

R³、R⁴ 及び R⁵ は、水素から選択され、

n は、4 から選択され、

R⁶ は、以下から選択される。



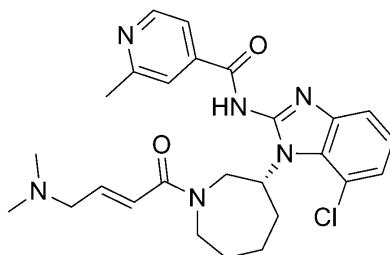
【0078】

本発明の前記式 (V) の化合物によれば、その化学合成は、L e l a i s、G らが J o

50

urnal of Medicinal Chemistry, 2016, 59, 6671-6689に発表した文章を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

(R, E) - N - (7 - クロロ - 1 - (1 - (4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテノイル) アゼパン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチルイソニコチンアミド (化合物 39)。



10

【0079】

他の態様では、本発明は、さらに、このような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトに抗癌効果を発生させる方法を提供し、方法は、前記動物に、有効量の上記のような式 (II)、式 (III)、式 (V) 及び式 (V) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。

【0080】

他の態様では、本発明は、さらに、癌の同時、別個又は順次的治療のための、上記のような式 (II)、式 (III)、式 (V) 及び式 (V) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び他の抗腫瘍物質の用途を提供する。

20

【0081】

当業者であれば、薬学的に許容可能な塩を含む、式 (I)、式 (II)、式 (III)、及び式 (V) 及び式 (V) の化合物の塩を製造することができることを理解すべきである。これらの塩類は、前記化合物の最終的な分離及び精製過程においてその場で製造することができ、又は、それぞれ、その遊離酸又は遊離塩基の形態で精製された化合物を適切な塩基又は酸と反応させて製造することができる。

【0082】

無機酸及び有機酸と薬学的に許容可能な酸付加塩、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、炭酸水素塩／炭酸塩、硫酸水素塩／硫酸塩、カンシル酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル硫酸塩、ナフトエ酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルチミン酸塩、パモン酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩及びトリフルオロ酢酸塩を形成することができる。

30

【0083】

塩を生成できる無機酸は、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

【0084】

塩を生成できる有機酸は、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トシル酸、スルホサリチル酸等を含む。薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機又は有機塩基と形成される。

40

【0085】

塩を生成できる無機塩基は、例えば、アンモニウム塩及び元素の周期表の I ~ X II 族の金属を含む。いくつかの実施形態において、前記塩は、ナトリウム、カリウム、アンモ

50

ニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛及び銅から誘導され、特に適切な塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩を含む。

【0086】

塩を生成できる有機塩基は、例えば、1級アミン、2級アミン及び3級アミンを含み、置換されたアミンは、天然に発生した置換アミン類、環式アミン、塩基イオン交換樹脂等を含む。ある有機アミン類は、イソプロピルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンを含む。

【0087】

本明細書の薬学的に許容される塩は、一般的な化学的方法で塩基性又は酸性部分で合成される。一般的に、これらの塩は、これらの遊離酸の形態の化合物を化学量論量の適切な塩基（Na、Ca、Mg又はKの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩等）と反応させるか、又はこれらの遊離塩基の形態の化合物を化学量論量の適切な酸と反応させることにより製造される。これらの反応は、通常、水又は有機溶媒で、又は両者の混合物中で行われる。一般的に、適切な場合、非水性媒体、例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルを使用する必要がある。他の適切な塩のリストは、「Remington's Pharmaceutical Sciences」、第20版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、(1985)、及びStahlとWermuthの「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH、Weinheim、ドイツ、2002)から発見される。

【0088】

さらに、薬学的に許容可能な溶媒和物を含む、式(I)、式(II)、式(III)、及び式(IV)及び式(V)の化合物の溶媒和物を製造することができる。「溶媒和物」とは、溶質と溶媒で形成される可変性化学量論量の複合体を指す。本発明の目的のために、このような溶媒は前記溶質の生物活性に影響を与えない。好適な溶媒としては、水、MeOH、EtOH、及びAcOH等が挙げられるが、これらに限定されない。水が溶媒分子の溶媒和物であることは、一般的に水和物である。水和物は、化学量論的な量の水を含む成分、及び可変量の水を含む成分を含む。

【0089】

本明細書に使用されるように、用語「薬学的に許容可能な」意味は、薬物に適用される化合物である。薬物に適用される本明細書の化合物の塩及び溶媒和物（例えば、水和物及び塩の水和物）は、それらの対イオン又は関連溶媒が薬学的に許容可能なものである。しかしながら、薬学的に許容されない対イオン又は関連溶媒を有する塩及び溶媒和物は本明細書の範囲内に含まれ、例えば、他の本明細書の化合物及びその薬学的に許容可能な塩及び溶媒和物を製造するための中間体として用いられる。

【0090】

式(I)、式(II)、式(III)、及び式(IV)及び式(V)の化合物（その塩及び溶媒和物を含む）は、結晶形態、非結晶形態又はその混合物で存在してもよい。前記化合物又はその塩又は溶媒和物は、多形を示し、即ち異なる結晶形態で現れる能力を示すことができる。これらの異なる結晶形態は、通常、「多形体」であることが知られている。多形体は、同じ化学組成を有するが、結晶性固体状態の堆積、幾何学的配置及び他の説明特性が異なる。したがって、多形体は、異なる物理的性質、例えば形状、密度、硬度、変形性、安定性及び溶解度特性を有することができる。多形体は、一般的に異なる融点、IRスペクトル及びX線粉末回折パターンを示し、その全体が同定に用いることができる。当業者であれば、例えば、式(I)、式(II)、式(III)、及び式(IV)及び式(V)の化合物の結晶化／再結晶化に使用される条件を変更するか又は調整することにより異なる多形体を生成する可能性があることを理解することができる。

【0091】

本明細書では、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物の異なる異性体も含まれる。「異性体」は、同じ構成及び分子量を有するが、物理的及

び／又は化学的性質が異なる化合物を指す。構造の違いは、構造中（幾何異性体）又は平面偏光を回転する能力を有する（立体異性体）であってもよい。立体異性体について、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物は、1つ以上の不斉炭素原子を有することができ、かつラセミ体、ラセミ混合物及び単一エナンチオマー又はジアステレオ異性体として存在してもよい。全てのこのような異性体の形態は、本明細書の範囲内に含まれ、その混合物を含む。前記化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、E又はZ配置であってもよい。前記化合物が二置換シクロアルキル基を含む場合、該シクロアルキル基の置換基は、シス－もしくはトランス－立体配置を有してもよい。全ての互変異性体形態を含むことも望まれる。

【0092】

式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物の任意の不斉原子（例えば炭素など）は、いずれもラセミ又はエナンチオマーに濃縮して存在することができ、例えば（R）－、（S）－又は（R、S）－配置で存在する。いくつかの実施形態において、各不斉原子は、（R）－又は（S）－配置において少なくとも50％のエナンチオマー過剰率、少なくとも60％のエナンチオマー過剰率、少なくとも70％のエナンチオマー過剰率、少なくとも80％のエナンチオマー過剰率、少なくとも90％のエナンチオマー過剰率、少なくとも95％のエナンチオマー過剰率、又は少なくとも99％のエナンチオマー過剰率を有する。例えば、場合によって、不飽和二重結合を有する原子上の置換基は、シス－（Z）－もしくはトランス－（E）－形態で存在する。

【0093】

したがって、本明細書で使用されるように、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物は、可能な異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体又はその混合物のうちの1つの形態であり、例えば実質的に純粋な幾何異性体（シス又はトランス）、ジアステレオ異性体、光学異性体（エナンチオマー）、ラセミ体又はその混合物とする。

【0094】

任意の得られた異性体の混合物は、いずれも成分の物理化学的差異に基づいて純粋な又は実質的に純粋な幾何学的又は光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体に、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶化法で分離することができる。

【0095】

任意の得られた最終生成物又は中間体のラセミ体は、既知の方法（例えばそのジアステレオマー塩の分離）により光学活性なエナンチオマーに分割され、それは、光学活性を有する酸又は塩基で得られ、かつ光学活性を有する酸性又は塩基性化合物を放出することができる。特に、塩基性部分は、本明細書の化合物をその光学活性なエナンチオマーに分割するために用いることができ、例えば、光学活性を有する酸（例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－O，O’－p－トルイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファ－10－スルホン酸）と共に塩を形成する分別結晶化法で行う。ラセミ生成物も、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を使用した高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）により分割することができる。

【0096】

本明細書は、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、式（ⅠⅠⅠ）、式（ⅠⅤ）及び式（Ⅴ）の化合物の非標識形態及び同位体標識形態を含む。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が選択された原子量又は質量数を有する原子で置換されることを除き、本明細書において示された化学式で説明された構造を有する。本明細書の化合物に取り込み可能な同位体の実例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、それぞれ、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I を含む。本明細書は、本明細書において定義された様々な同位体標識化合物、例えばその中に放射性同位体（例えば ^3H 及び ^{14}C ）があるそれらのもの又はその中に非放射性同位体（例えば ^2H 及び ^{13}C ）があるものを含む。これらの同位体標識化合物は、（例えば、 ^{14}C を使用して）代謝研究、（例えば、 ^2H 又は ^3H を使用して）反応動力学研究、薬物

10

20

30

40

50

基質組織分布アッセイを含む、陽電子放出型断層撮影（PET）又は単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）のような検出又はイメージング技術に用いられ、又は患者の放射線治療に用いられる。特に、PET又はSPECT研究に、特に、 ^{18}F 又は標識された化合物が必要である。同位体標識された式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物は、通常、当業者に公知の技術手段、又は実施例及び製造例で述べた方法と同様の方法により、従来用いられている非標識試薬に代えて、適切な同位体標識された試薬を用いて製造することができる。

【0097】

また、重い同位体、特に重水素（即ち ^2H 又はD）の置換により、より高い代謝安定性によるいくつかの治療利点、例えばインビボ半減期の増加、又は必要用量の減少、又は治療指数の改善をもたらす。理解すべきものとして、本明細書において重水素は、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物の置換基と見なされる。該重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体富化因子により決定される可能性がある。本明細書に使用される用語「同位体富化因子」は、特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との間の比率を指す。本明細書の化合物における置換基は、重水素で表記されると、各表記された重水素原子に対して、該化合物は、少なくとも3500（各表記された重水素原子において52.5%の重水素が取り込まれる）、少なくとも4000（60%の重水素が取り込まれる）、少なくとも4500（67.5%の重水素が取り込まれる）、少なくとも5000（75%の重水素が取り込まれる）、少なくとも5500（82.5%の重水素が取り込まれる）、少なくとも6000（90%の重水素が取り込まれる）、少なくとも6333.3（95%の重水素が取り込まれる）、少なくとも6466.7（97%の重水素が取り込まれる）、少なくとも6600（99%の重水素が取り込まれる）、又は少なくとも6633.3（99.5%の重水素が取り込まれる）の同位体富化因子を有する。

【0098】

本明細書の第2態様は、本明細書の第1態様に記載の式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供する。以下、例示的な一般的な合成方法を示し、実施例において製造された本明細書の具体的な化合物を提供する。

【0099】

有機合成の分野における公知の方法で、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物を製造する。以下に記載の実施例の方法を参照する時、理解すべきものとして、一部の置換基に対して本分野で周知の基置換を行うことができ、それにより本明細書の主旨から逸脱せず類似した誘導体を得る。必要に応じて、一般的な原理又は化学的方法に従って感受性又は反応性基に対して保護基を使用する。保護基は、有機合成の標準方法に従って操作される（T. W. Greene及びP. G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第三版、Wiley、New York 1999）。これらの基は、化合物合成の都合のよい段階で当業者に明らかな方法で除去される。選択方法及び反応条件及びその処理手順は、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物の製造に一致すべきである。

【0100】

当業者であれば、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）及び式（V）の化合物に立体中心が存在するか否かを認識することができる。したがって、本明細書は、可能な立体異性体を含み、かつ、ラセミ化合物を含むだけでなく、単一エナンチオマーを含む。必要な化合物が単一エナンチオマーである場合、それは、立体特異的合成されるか、又は最終生成物又は任意の簡便な中間体の分割によって得ることができる。最終生成物、中間体又は出発物質の分割は、本分野の既知の任意の適切な方法で実現することができる。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen及びL. N. Manderの「Stereochemistry of Organic Compounds」（W

10

20

30

40

50

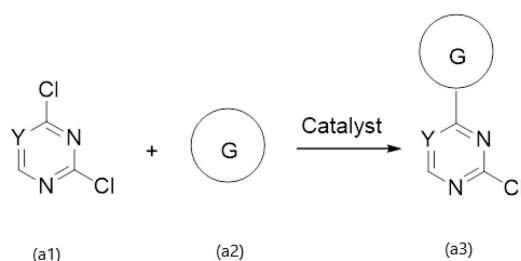
iley-interscience、1994)を参照する。

【0101】

本明細書に記載の化合物は、市販の出発原料で製造されるか、又は既知の有機、無機及び／又は酵素的方法で合成することができる。例えば、本明細書の式(I)の化合物は、PCT出願であるPCT/GB2012/051783に記載の合成方法と類似する方法に従って、適切な化合物原料を採用して製造することができる。

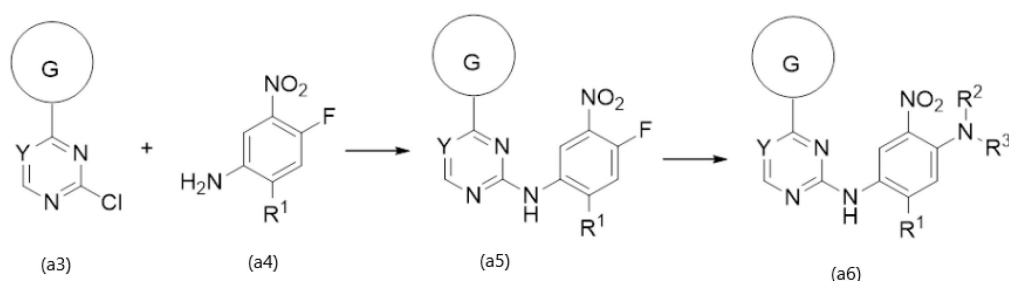
【0102】

(1) ルイス酸又は他の触媒の存在下で、式(a1)(a2)の化合物と式の化合物を反応させて中間体(a3)を得る。



10

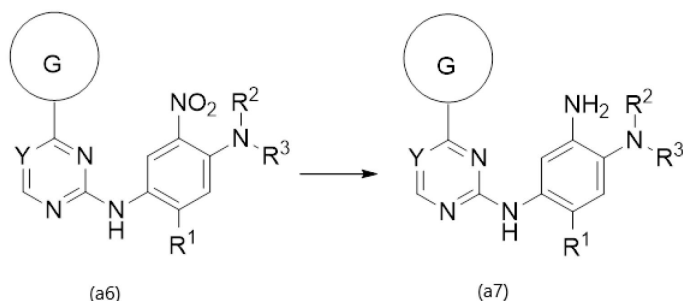
(2) 中間体(a3)は、適切な酸の存在下で化合物(a4)と反応して中間体(a5)を得て、中間体(a5)は、適切な塩基の作用でアミンと反応して中間体(a6)を得る。



20

30

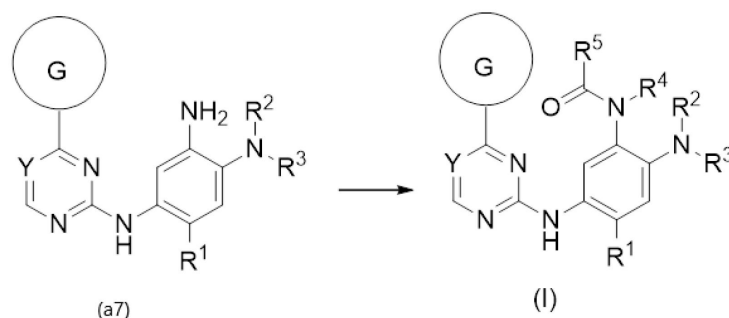
(3) 中間体(a6)は、還元剤により還元された後に中間体(I)を得る。



40

(4) 中間体(a7)は、アクリロイルクロリド、アクリルアミド無水物又はアクリルアミドと反応して式(I)の化合物を得る。

50



10

(5) 式 I の化合物は、対応する酸と反応して式 I の化合物の薬学的に許容可能な塩を得て、又は塩基に調節して式 I の対応する塩基を得る。

【0103】

ステップ (1) において、前記無水溶媒は、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルエーテル、キシレン等から選択され、前記ルイス酸又は触媒は、 $AlCl_3$ 、 $FeCl_3$ から選択され、前記触媒は、 Pd/C 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム ($Pd(PPh_3)_4$)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム ($Pd(dppf)Cl_2$) から選択され、ステップ (2) において、前記適切な酸は、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸から選択され、好ましくは、p-トルエンスルホン酸であり、前記適切な塩基は、有機塩基又は無機塩基から選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム及び水素化カルシウムから選択され、前記還元剤は、 $SnCl_2$ 濃塩酸、 Zn 粉末酢酸、 Fe 粉末酢酸、 Fe 粉末塩化アンモニウム、 Pd/C 触媒水素化から選択され、好ましくは、 Fe 粉末塩化アンモニウム、 Pd/C 触媒水素化である。必要な場合に、ある基 (例えばアミノ基、ヒドロキシ基等) が不所望な反応を発生させることを防止するために、対応する基を保護する必要がある、同時に、適切な場合に保護基を除去する。

20

【0104】

以下、具体的な製造実施例により本明細書をさらに説明し、当業者が分かるように、特に指定しない限り、使用される材料及び操作方は、本分野で、公知である。特に指定しない限り、(i) 温度は、摂氏度 ($^{\circ}C$) で示され、操作は、室温で行われ、前記室温は、一般的に、 $15-35^{\circ}C$ であり、好ましくは、 $20-30^{\circ}C$ であり、より好ましくは、 $25-30^{\circ}C$ であり、(ii) 有機溶媒は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒は、回転蒸発器で加圧蒸留することにより除去され、浴温は、 $60^{\circ}C$ を超えず、(iii) 反応過程は、薄層クロマトグラフィー (TLC) で追跡され、(iv) 最終生成物は、満足な水素核磁気共鳴スペクトル (^1H-NMR)、純度データ (高速液体クロマトグラフィー HPLC) 及び質量スペクトル (MS) データを有する。

30

【0105】

薬物組成物

本明細書は、上記式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV) 及び式 (V) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な希釈剤又は担体を含む薬物組成物を提供する。

40

【0106】

薬物組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経口投与及び直腸投与などに応じて、調製される。また、本明細書の薬物組成物は、固体形態 (非限定的にカプセル、錠剤、丸剤、顆粒剤、粉末剤又は坐剤を含む)、又は液体形態 (非限定的に溶液、懸濁液又は乳剤を含む) で製造される。薬物組成物も、従来の製薬プロセス (例えば、滅菌) に供され、及び/又は従来の不活性希釈剤、潤滑剤又は緩衝剤及び補助材料、例えば防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝剤等を含む。

50

【0107】

一般的に、薬物組成物は、錠剤又はゼラチンカプセルであり、それは、活性成分、及び、

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン、

b) 潤滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム又はカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコールを含み、錠剤について、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドンを含み、必要に応じて、さらに、

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡性混合物、及び／又は、

e) 吸収剤、着色剤、調味料及び甘味剤を含む。

【0108】

本分野における既知の方法によれば、錠剤は、フィルムコーティングされるか又は腸溶性コーティングされる。

【0109】

経口投与用の適切な組成物は、錠剤、タブレット、水又は油性懸濁液、分散可能な粉末又は顆粒、乳剤、硬又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシル剤の形態であってもよい有効量の式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む。本分野における既知の薬物組成物を製造するための任意の方法で経口投与用の組成物を製造し、かつ精製され、口当たりがよい製剤を提供するために、該組成物は、甘味剤、調味料、着色剤及び防腐剤から1種以上の試薬を含んでもよい。錠剤は、錠剤を製造するのに適した薬学的に許容可能な無毒性賦形剤と混合された活性成分を含んでもよい。これらの賦形剤は、例えば不活性の希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウム）、造粒剤及び崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸）、結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、又はアラビアガム）、及び潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク）である。錠剤は、コーティングされていないか又は既知の技術によりコーティングされて胃腸管での崩壊及び吸収を緩め、それにより長い期間に持続的な作用を果たす。例えば、遅延材料、例えば、モノステアリン酸グリセリン又はジステアリン酸グリセリルを使用することができる。経口投与用の製剤は、硬ゼラチンカプセルで送達されてもよく、その活性成分は、不活性の固体希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリン）と混合され、又は軟ゼラチンカプセルで送達され、その活性成分は、水又は油媒体（例えば、落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油）と混合される。

【0110】

ある注射可能な組成物は、等張水溶液又は懸濁液であり、坐剤は、有利に、脂肪乳又は懸濁液で製造される。前記組成物は、滅菌されてもよく、及び／又は補助材料、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩及び／又は緩衝剤を含んでもよい。また、それは、他の治療上の価値のある物質を含んでもよい。前記組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒又はコーティング法に応じて製造され、かつ約0.1－75%、又は約1－50%の活性成分を含有する。

【0111】

水は、ある化合物の分解を促進する可能性があるため、本明細書は、さらに、活性成分として本明細書の化合物を含む、無水薬物組成物及び剤形を提供する。

【0112】

無水又は低水含量の成分及び低水含有量又は低湿度の条件を使用して、本明細書の無水薬物組成物及び剤形を製造することができる。無水薬物組成物を製造して保存することにより、その無水特性を維持することができる。したがって、適切な処方キットに含まれるように、水との接触を防止する既知の材料を用いて、無水組成物を包装する。適切な包装の例として、気密箔、プラスチック、単位用量容器（例えばバイアル）、ブリスター包装

及びストリップ包装を非限定的に含む。

【0113】

本明細書は、さらに、活性成分としての本明細書の化合物の分解速度を低下させる1種以上の試薬を含む薬物組成物及び剤形を提供する。該試薬（本明細書で、「安定剤」という）は、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸）、pH緩衝剤、塩緩衝剤等の酸化防止剤を非限定的に含む。

【0114】

約50-70kgの個体に対して、本明細書の薬物組成物又は組み合わせ製品は、単位用量あたり、約1-1000mgの活性成分、又は約1-500mg又は約1-250mg又は約1-150mg又は約0.5-100mg、又は約1-50mgの活性成分を含む。化合物、薬物組成物、又はその組み合わせ製品の治療有効用量は、個体の種、体重、年齢及び個体状況、治療されている病症又は疾患又はその重症度に依存する。通常の技術の医師、臨床医又は獣医ならば、その病症又は疾患の予防、対処又は進行の抑制に必要な各活性成分の有効量を容易に決定及び処方することができる。

10

【0115】

治療用途

他の態様では、本明細書は、薬物として、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を提供する。別の態様では、本明細書は、さらに、式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の癌を治療するための薬物の製造における用途を提供する。

20

【0116】

他の態様では、本明細書は、さらに、このような治療を必要とする温血動物、例えば、ヒトに抗癌効果を発生させる方法を提供し、方法は、前記動物に有効量の式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与する。

【0117】

他の態様では、本明細書は、さらに、癌の同時、別個又は順次的治療のための、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び他の抗腫瘍物質の用途を提供する。

【0118】

別の態様では、本明細書は、さらに、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の癌を治療するための薬物の製造における用途を提供する。

30

【0119】

別の態様では、本明細書は、さらに、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩のEGFR(HER1とも呼ばれる)又はHER2又はHER4経路を阻害するための薬物の製造における用途を提供する。

【0120】

好ましい実施形態において、本明細書は、さらに、癌を治療するための方法を提供し、方法は、これを必要とする被験者に、式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与する。

40

【0121】

好ましい実施形態において、本明細書は、さらに、EGFR(HER1とも呼ばれる)又はHER2又はHER4経路を阻害する方法を提供し、この方法は、これを必要とする被験者に式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与する。

【0122】

上記実施形態において、被験者は、哺乳動物又はヒトであってもよい。

【0123】

他の態様では、本明細書は、さらに、上記のような式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩のEGFRExon20変

50

異阻害剤及び／又はHER2、HER4キナーゼ阻害剤の製造における使用を提供する。

【0124】

他の態様では、本明細書は、さらに、EGFRエクソン20変異のEGFRキナーゼの活性、及び／又はエクソン20変異のHER2キナーゼの活性、及び／又はエクソン20変異のHER4キナーゼの活性を阻害することに用いられる上記のような組成物を提供する。

【0125】

式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、定義したとおりである。

【0126】

上記いずれかの態様又は実施形態において、前記癌は、卵巣癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、膠腫、膠芽腫、黒色腫、前立腺癌、白血病、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、胃癌、肺癌、肝細胞癌、胃癌、消化管間質腫瘍(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宮内膜癌、腎臓癌、未分化大細胞型リンパ腫、急性骨髄性白血病(AML)、多発性骨髄腫、黒色腫、中皮腫から選択されてもよい。

【0127】

好ましい実施形態において、前記癌は、非小細胞肺癌である。

【0128】

上記式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及び式(V)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、単独療法として適用され、又は本発明の化合物のほかに、従来の手術又は放射線療法又は化学療法又は免疫療法を併用することができる。このような化学療法と本発明の化合物は、並列、同時、順次的、又は別個に投与することができ、かつ、以下のタイプの抗腫瘍剤の1種以上を含むことができる。

(i) 医学腫瘍学に使用される抗増殖／抗腫瘍薬物及びその組み合わせ、例えば、アルキル化剤(例えば、シスプラチン、オキサプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、窒素マスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミド、ニトロソウレア類)、代謝拮抗物質(例えば、ゲムシタビン及び抗葉酸剤、例えば、フルオロピリミジン(例えば、5-フルオロウラシル及びテガフル)、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シタラビン、ヒドロキシウレア)、抗腫瘍抗生物質(例えば、アントラサイクリン、例えば、ドキソルビシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、アクチノマイシン、ミトラマイシン)、有糸分裂阻害薬(例えば、ビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン、及びタキサン類、例えば、パクリタキセル、タキソテア)、トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エピポドフィロトキシン(例えば、エトポシド、テニポシド)、アムサクリン、トポテカン、カンプトテシン)。

(ii) 細胞増殖阻害剤、例えば、抗エストロゲン薬物(例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン)、抗アンドロゲン薬(例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸シプロテロン)、LHRH拮抗薬又はLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリン、及びブセレリン)、プロゲステロン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン)、5 α -レダクターゼ阻害剤(例えば、フィナステリド)。

(iii) 抗浸潤薬、例えば、c-Srcキナーゼファミリー阻害剤、例えば、ダサチニブ及びボスチニブ(SKI-606)、及びメタロプロテイナーゼ阻害剤(例えば、マリマスタット)、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤又はヘパルナーゼの抗体。

(iv) 成長因子機能の阻害剤、例えば、このような阻害剤は、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体(例えば、抗erbB2抗体トラスツズマブ、抗EGFR抗体パニツムマブ、抗erbB1抗体セツキシマブ、及びいずれかの成長因子又は成長因子受容体抗体)を含み、このような阻害剤は、さらに、チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、上皮成長因

10

20

30

40

50

子ファミリーの阻害剤（例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼの阻害剤、例えば、N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-メトキシ-6-（3-モルホリニルプロポキシ）-キナゾリン-4-アミン（ゲフィチニブ、ZD1839）、N-（3-エチニルフェニル）-6,7-ビス（2-メトキシエトキシ）キナゾリン-4-アミン（エルロチニブ、OSI-774）、6-アクリルアミド-N-（3-クロロ-4-フルオロフェニル）-7-（3-モルホリニルプロポキシ）-キナゾリン-4-アミン（CE1033）、erbB2チロシンキナーゼの阻害剤（例えば、ラパチニブ）、肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤、インスリン成長因子ファミリーの阻害剤、血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、例えば、イマチニブ及び／又はニロチニブ（AMN107）、セリン／スレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、Ras/Rafシグナル伝達阻害剤、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ソラフェニブ（BAY43-9006）、チピファルニブ（R115777）、ロナファルニブ（SCH66336））、mEK及び／又はAKTキナーゼの細胞シグナル伝達阻害剤、ckit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-1Rキナーゼ阻害剤、IGF受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤、オーロラキナーゼ（aurora kinase）阻害剤（例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528、AX39459）、及び、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えば、CDK2及び／又はCDK4阻害剤を含む。

10

(v) 血管新生阻害剤、例えば、血管内皮成長因子の作用を阻害する薬剤、例えば、抗ヒト血管内皮成長因子抗体ベバシズマブ及びVEGF受容体チロシンキナーゼの阻害剤、例えば、バンデチニブ（ZD6474）、パタラニブ（PTK787）、スニチニブ（SU11248）、アキシチニブ（AG-013736）、パゾパニブ（GW786034）、4-（4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ）-6-メトキシ-7-（3-ピロリジン-1-イルプロポキシ）キナゾリン（AZD2171、WO00/47212の実施例240）、例えば、WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856及びWO98/13354に開示されたもの。

20

(vi) 血管損傷剤、例えば、コンプレタスタチンA4及びWO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434及びWO02/08213に開示された化合物。

30

(vii) エンドセリン受容体拮抗薬、例えば、ジボテンタン（ZD4054）又はアトラセンタン。

(viii) 遺伝子治療方法であって、例えば、異常遺伝子（例えば異常p53又は異常BRCA1又はBRCA2）を置換する方法、GDEPT療法（遺伝子指向酵素プロドラッグ療法）、例えばシトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用する方法、及び、患者の化学療法又は放射線療法に対する耐性を向上させる方法、例えば、多剤耐性遺伝子治療を含むもの。

(ix) 免疫療法、例えば、患者の腫瘍細胞の免疫原性を向上させるインビトロ及びインビボ方法、例えば、サイトカイン（例えば、インターロイキン2、インターロイキン4、又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）でトランスフェクションを行う方法、T細胞アネルギーを低下させる方法、トランスフェクションされた免疫細胞（例えば、サイトカインにトランスフェクションされた樹状細胞）を使用する方法、サイトカインにトランスフェクションされた腫瘍細胞系を使用する方法、抗イディオタイプ抗体を使用する方法、免疫抑制性細胞（例えば、制御性T細胞、骨髄由来抑制細胞、又はIDO（インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ）を発現する樹状細胞）の機能を低下させる方法、及び腫瘍関連抗原（例えば、NY-ESO-1、mAGE-3、WT1又はHer2/neu）から誘導されるタンパク質類又はペプチド類で構成された癌ワクチンを使用する方法を含むもの。

40

【0129】

本明細書において、用語「併用療法」が組み合わせ治療を説明するために用いられると

50

、理解すべきものとして、同時投与、別個投与又は順次的投与を示すことができる。「併用投与」についても同様に理解されるべきである。本発明の1態様では、「併用療法」は、同時投与を指す。本発明の別の態様では、「併用療法」は、個別投与を指す。本発明の別の態様では、「併用療法」は、順次的投与を指す。順次的投与又は個別投与の場合、第二成分の投与遅延は、例えば組み合わせによる効果を使用する利益を失うべきではない。

【0130】

実施例

以下、実施例を参照して本明細書をさらに説明し、理解すべきものとして、実施例は、本明細書をさらに説明するに過ぎず、本明細書を限定するものではない。

【0131】

別途定義しない限り、本明細書における関連技術及び科学的用語は、当業者が一般的に理解する意味と同じである。実験又は実際の応用において、類似するか又は同じ方法及び材料を適用することができるにかかわらず、本明細書は、以下、材料及び方法を説明する。衝突する場合、本明細書は、本明細書に使用された定義に従い、なお、材料、方法及び例は、単に説明のためであり、限定するものではない。以下、具体的な実施例を参照して本明細書をさらに説明するが、本明細書の範囲を限定するものではない。

【0132】

実施例1：

(R)-N-(5-((4-(1H-ピロール[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物1)の合成：

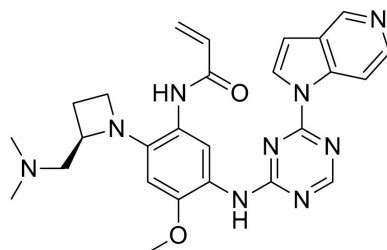
10

20

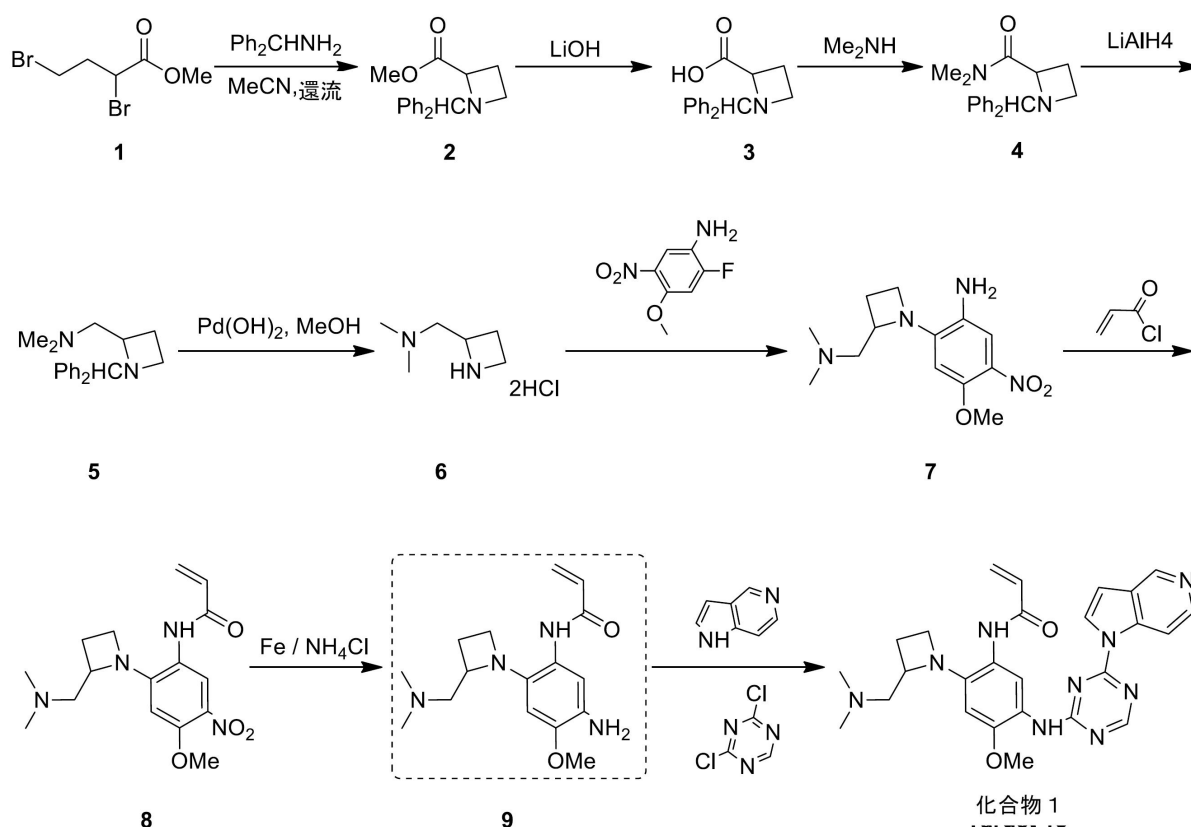
30

40

50



合成スキーム：



【0133】

a. 1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル (2) の合成

2, 4-ジブromo酪酸メチル (40.0 g、154 mmol) のアセトニトリル溶液 (300 mL) に、20℃でベンズヒドリルアミン (49.9 g、274 mmol) をゆっくり滴下し、反応液を20℃で2時間攪拌した。トリエチルアミン (23.4 g、231 mmol) を加え、反応において、55℃で48時間攪拌した後、TLC (PE : EA = 10 : 1) で新たな点が現れることを示し、減圧蒸留により反応混合液を濃縮乾固した。水 (1 L) 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (500 mL) を加え、酢酸エチル (1 L x 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム (PE : EA = 100 : 1 ~ 20 : 1) にかけたことにより無色の粘着性の半固形の1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル (16.0 g、収率：35%) を得た。

^1H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H)、7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H)、7.34–7.20 (m, 6H)、4.49 (s, 1H)、3.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)、3.44 (dt, $J = 4.2$ Hz, 6.8 Hz, 1H)、3.40 (s, 3H)、2.99–2.90 (m, 1H)、2.39–2.33 (m, 1H)、2.24–2.18 (m, 1H)。

【0134】

10

20

30

40

50

b. 1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸 (3) の合成

1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸メチルエステル (44 g、156 mmol) の THF (200 mL)、MeOH (200 mL) 及び水 (100 mL) の混合溶液に、LiOH・H₂O (32.8 g、782 mmol) を加え、反応液を 30℃ で 16 時間撹拌した後に、TLC (PE:EA=10:1) により反応の完了を示した。減圧下で濃縮して THF 及び MeOH を除去した後、水 (500 mL) 及びジクロロメタン (500 mL) を加え、静置して層分離させることにより水相を得て、2 M の希塩酸で pH を 5 程度に調節し、さらに、酢酸エチル (500 mL x 10) で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸の粗製物 (40.0 g、収率: 86%) を得て、粗製物を精製する必要がなく、次の反応に直接的に用いられた。

¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz) δ 7.58 (d、J=7.2 Hz、2H)、7.54 (d、J=6.8 Hz、2H)、7.46-7.36 (m、6H)、5.63 (s、1H)、4.58 (t、J=9.2 Hz、1H)、4.03-3.96 (m、1H)、3.94-3.86 (m、1H)、2.76-2.70 (m、1H)、2.46-2.40 (m、1H)。

[0135]

c. 1-ベンズヒドリル-N、N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミド (4) の合成

1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-カルボン酸 (30 g、112 mmol) の DMF (300 mL) の溶液に、N-ジメチルアミン (27.5 g、337 mmol) 及び HATU (64.0 g、168 mmol) を加え、次に、トリエチルアミン (56.8 g、561 mmol) を 0℃ で滴下し、反応液を 20℃ で 16 時間撹拌した後、LCMS により、反応の完了を示した。反応液を水 (1 L) でクエンチした後、酢酸エチル (1 L x 3) を加え、層を分離させ、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム (PE:EA=20:1~1:1) にかけて白色固体として 1-ベンズヒドリル-N、N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミド (25.0 g、収率: 68%) を得た。

¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz) δ 7.51 (d、J=7.2 Hz、2H)、7.41 (d、J=7.2 Hz、2H)、7.28-7.16 (m、6H)、4.58 (s、1H)、4.25 (t、J=8.0 Hz、1H)、3.38-3.34 (m、1H)、2.98-2.95 (m、1H)、2.63 (s、3H)、2.53 (s、3H)、2.36-2.20 (m、1H)、2.18-2.10 (m、1H)。

[0136]

d. 1-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-イル)-N、N-ジメチルメタンアミン (5) の合成

1-ベンズヒドリル-N、N-ジメチルアゼチジン-2-カルボキサミドの THF 溶液 (200 mL) に、0℃ で LiAlH₄ (2.30 g、60.6 mmol) を少量ずつ添加し、反応液を 0℃ で 0.5 時間撹拌した後、TLC (PE:EA=1:1) により反応の完了を示した。反応液を水 (2 mL)、15% の水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合溶液でクエンチした後、濾過して得られた濾液を濃縮乾固することにより、無色の油状液体 1-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-イル)-N、N-ジメチルメタンアミン (12.0 g、収率: 76%) を得て、さらに精製することなく、次の反応に直接的に使用した。

¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz) δ 7.45-7.40 (m、4H)、7.30-7.26 (m、6H)、4.47 (s、1H)、3.51-3.46 (m、1H)、3.36-3.34 (m、1H)、2.85-2.80 (m、1H)、2.28-2.21 (m、2H)、1.97 (s、6H)、1.96-1.94 (m、1H)、1.56 (dd、J=2.8 Hz、12 Hz、1H)。

[0137]

e. 1-((アゼチジン-2-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン塩酸塩 (6) の合成

1-((1-ベンズヒドリルアゼチジン-2-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン (12.0 g、42.8 mmol) 及び Pd(OH)₂ (3.0 g、純度 20%、湿度 50%) をエタノール (250 mL) に溶解し、水素ガス (30 psi) を導入し、かつ、35℃で16時間攪拌した後に、TLC (DCM: MeOH = 20:1) により、反応の完了を示した。濾過した後、HCl/MeOH (30 mL、4 M) を濾液に加え、20℃で0.5時間攪拌して、濃縮乾固した。PE/DCM (2/1、30 mL) を加え、5分間攪拌し、余分な液体を注ぎ出し、残りのゲル状物を減圧乾燥させることにより、1-((アゼチジン-2-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン塩酸塩 (7.0 g、収率: 70%、2 HCl) を得て、精製する必要がなく、次の反応に直接的に用いられた。

¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz) δ 5.11–5.04 (m, 1H)、4.18–4.14 (m, 1H)、4.06–3.98 (m, 2H)、3.65 (dd, J = 4.0 Hz, 1H)、14.4 Hz, 1H)、3.00 (s, 3H)、2.98 (s, 3H)、2.74–2.70 (m, 1H)、2.62–2.54 (m, 1H)。

[0138]

f. 2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロアニリン (7) の合成

1-((アゼチジン-2-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン塩酸塩 (6.5 g、34.9 mmol、2 HCl) の DMF (200 mL) の溶液に、25℃で2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロアニリン (5.0 g、26.8 mmol)、及び炭酸セシウム (43.7 g、134 mmol) を加え、反応液を130℃に加熱し、該温度で16時間攪拌した後、TLC (DCM: MeOH = 20:1) で、反応の完了を示した。反応液の温度が20℃に低下した後、水 (200 mL) に入れ、酢酸エチル (200 mL x 4) で抽出し、有機相を合わせた後に飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで吸着し、(PE:EA = 5:1~2:1、次に、DCM: MeOH = 50:1~20:1) にかけたことにより、褐色の固体として2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロアニリン (3.7 g、収率: 49%) を得た。

¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz) δ 7.39 (s, 1H)、6.35 (s, 1H)、4.49–4.47 (m, 1H)、4.31–4.29 (m, 1H)、3.88 (s, 3H)、3.71–3.69 (m, 1H)、2.79–2.75 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 12.8 Hz, 1H)、2.58–2.54 (m, 1H)、2.53–2.46 (m, 1H)、2.31 (s, 6H)、2.19–2.15 (m, 1H)。

[0139]

g. N-((2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)アクリルアミド (8) の合成

2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロアニリン (1.5 g、5.4 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、0℃でTEA (1.62 g、16.1 mmol) を加え、アクロイルクロリド (969 mg、10.7 mmol) を滴下し、反応は、0℃で1時間攪拌した後、25℃まで昇温し、16時間攪拌し、LCMSにより、反応の完了を示した。反応液を水 (100 mL) でクエンチした後、DCM (100 mL x 3) で抽出し、合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム (DCM: MeOH = 100:1~20:1) にかけたことにより、黄褐色の固体としてN-((2-((2-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)アクリルアミド (1.0 g、収率: 56%) を得た。

¹H NMR: (CDCl₃、400 MHz) δ 6.88 (s, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.47–6.34 (m, 2H)、5.83–5.80 (dd, J₁ = 2.8 Hz, J₂ = 8.8 Hz, 1H)、4.51–4.49 (m, 1H)、4.18–4.16 (

10

20

30

40

50

m、1H)、3.98 (s、3H)、3.95–3.82 (m、4H)、2.85–2.80 (dd、 $J_1=4.8\text{ Hz}$ 、 $J_2=12.8\text{ Hz}$ 、1H)、2.60–2.49 (m、2H)、2.32 (s、6H)、2.30–2.15 (m、1H)。

【0140】

h. N-(5-アミノ-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(9)の合成

N-(2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)アクリルアミド(1.6g、4.8mmol)、Fe粉末(1.3g、23.8mmol)のエタノール(100mL)及び水(50mL)の混合反応液を50℃で16時間攪拌した後、TLC(DCM:MeOH=10:1)により、反応の完了を示した。珪藻土で濾過し得られた反応液を濃縮してシリカゲルで吸着し、カラム(DCM:MeOH=10:1)にかけたことにより黄色の固体としてN-(5-アミノ-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(990mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$: (CD_3OD 、400MHz) δ 6.95 (s、1H)、6.94–6.36 (m、2H)、6.36–6.32 (m、1H)、5.79–5.76 (m、1H)、4.56–4.54 (dd、 $J_1=3.6\text{ Hz}$ 、 $J_2=7.2\text{ Hz}$ 、1H)、3.92 (s、3H)、3.90–3.86 (m、1H)、3.39–3.31 (m、3H)、2.89 (s、6H)、2.44–2.42 (m、1H)、2.32–2.30 (m、1H)。

【0141】

i. (R)-N-(5-(4-(1H-ピロール[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミドの合成:

N-(5-アミノ-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(400mg、1.30mmol)のDMF(10mL)溶液に、10℃で2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン(197mg、1.30mmol)及びDIPEA(180mg、1.40mmol)を加えた。反応は、0℃で1時間攪拌した後、DIPEA(180mg、1.40mmol)及び1H-ピロール[3,2-c]ピリジン(155mg、1.31mmol)を加え、反応は、25℃で5時間攪拌した後、LCMSにより、反応の完了を示した。粗製物をprep-HPLC(クロマトカラム:Waters Xbridge 150*25 5u、移動相:[水(10mMの NH_4HCO_3)-ACN]、B%:20%–40%、10min)及び2回目のprep-HPLC(クロマトカラム:Waters Xbridge 150*25 5u、移動相:[水(10mMの NH_4HCO_3)-ACN]、B%:32%–62%、10min)で精製することにより黄色の固体として(R)-N-(5-(4-(1H-ピロール[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(67mg、収率:10%)を得た。

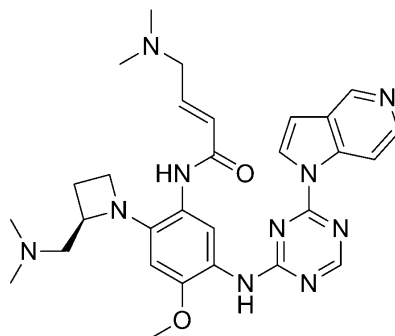
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 、400MHz) δ 8.90 (s、1H)、8.72–8.43 (m、6H)、6.79–6.78 (d、 $J=3.6\text{ Hz}$ 、1H)、6.57 (s、1H)、6.49–6.44 (d、 $J=16.8\text{ Hz}$ 、1H)、6.35–6.29 (m、1H)、5.79–5.76 (d、 $J=10.0\text{ Hz}$ 、1H)、4.34 (s、1H)、3.95–3.91 (m、4H)、3.65–3.59 (dd、 $J_1=8.0\text{ Hz}$ 、 $J_2=15.6\text{ Hz}$ 、1H)、2.74–2.69 (dd、 $J_1=5.2\text{ Hz}$ 、 $J_2=12.8\text{ Hz}$ 、1H)、2.50–2.46 (m、2H)、2.30 (s、7H)、2.12–2.06 (m、1H)。

ESI-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500.2、HPLC: 99.1% (220nm)。

【0142】

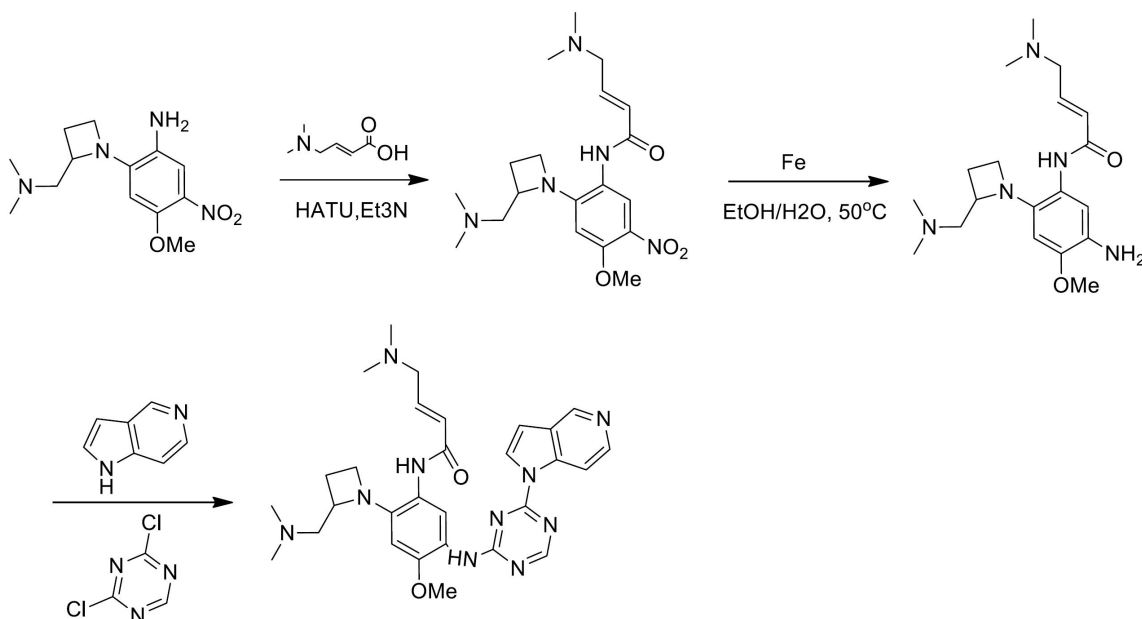
実施例2:

(R, E) - N - (5 - ((4 - (1H-ピロール [3, 2-c] ピリジン-1-イル) - 1, 3, 5-トリアジン-2-イル) アミノ) - 2 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン-1-イル) - 4-メトキシフェニル) - 4 - (ジメチルアミノ) ブテン-2-アミド (化合物 2) の合成:



10

合成スキーム:



20

30

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブター-2-エン酸 (1.8 g、11.0 mmol、HCl) の DCM (120 mL) 溶液に、25°C で HATU (4.2 g、11.0 mmol)、2 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン-1-イル) - 4-メトキシ-5-ニトロアニリン (2.4 g、8.6 mmol)、及びトリエチルアミン (3.5 g、34.3 mmol) を加え、反応は、25°C で 16 時間攪拌した後、TLC (DCM: MeOH = 10:1) により、反応の完了を示した。反応液を水洗し、静置して層を分離させ、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することにより粗製物を得た。粗製物に対してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 100:1 ~ 10:1) で、褐色の固体として (E) - (ジメチルアミノ) - N - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン-1-イル) - 4-メトキシ-5-ニトロフェニル) - ブテン-2-アミド (2.3 g、収率: 69%) を得た。¹H NMR: (CDCl₃、400 MHz) δ 9.54 (s、1H)、8.06 (s、1H)、6.99-6.93 (m、1H)、6.14-6.10 (m、2H)、4.66-4.64 (t、J = 4.0 Hz、1H)、4.15-4.12 (m、1H)、3.94-3.95 (m、4H)、3.12-3.09 (m、2H)、3.06-2.95 (m、1H)、2.83-2.79 (m、1H)、2.56-2.52 (m、2H)、2.34 (

40

50

s、6H)、2.29 (s、6H)、1.94–1.92 (s、6H)。

【0143】

(E)–(ジメチルアミノ)–N–(2–(2–((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン–1–イル)–4–メトキシ–5–ニトロフェニル)–ブテン–2–アミド (1.5 g、3.8 mmol)、塩化アンモニウム (1.1 g、19.2 mmol)、Fe 粉末 (1.1 g、19.0 mmol) をエタノール (100 mL) 及び水 (50 mL) の混合液に溶解し、反応を 50℃ で 16 時間攪拌した後、TLC により、反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過した後、濃縮することにより粗製物を得て、さらに、prep-HPLC (クロマトカラム：Waters Xbridge 150×25 5u、移動相：[水 (10 mM の NH₄HCO₃)–ACN]、B%：%–33%、10 min) で精製し凍結乾燥させることにより、(E)–N–(5–アミノ–2–(2–((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン–1–イル)–4–メトキシフェニル)–4–(ジメチルアミノ)–ブテン–2–アミド (300 mg、収率：44%) を得た。

¹H NMR：(CD₃OD、400 MHz) δ 6.99 (s、1H)、6.89–6.81 (m、1H)、6.54 (s、1H)、6.33–6.29 (d、J=15.6 Hz、1H)、4.18–4.15 (dd、J₁=3.2 Hz、J₂=7.2 Hz、1H)、3.86–3.83 (m、4H)、3.31–3.29 (m、1H)、3.18–3.16 (m、2H)、2.65–2.64 (m、1H)、2.53–2.51 (m、1H)、2.34–2.32 (m、16H)、2.29–2.13 (s、1H)。

【0144】

(E)–N–(5–アミノ–2–(2–((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン–1–イル)–4–メトキシフェニル)–4–(ジメチルアミノ)–ブテン–2–アミド (130 mg、0.36 mmol) の DMF (4 mL) 溶液に、0℃ で 2, 4–ジクロロ–1, 3, 5–トリアジン (54 mg、0.36 mmol) 及び DIPEA (49 mg、0.38 mmol) を徐々に滴下し、反応は、0℃ で 1 時間行われた。DIPEA (49 mg、0.38 mmol) を加え、さらに 1H–ピロロ [3, 2–c] ピリジン (43 mg、0.36 mmol) を添加し、反応が、25℃ で 16 時間攪拌した後、LCMS により、反応の完了を示した。反応混合液を prep-HPLC (クロマトカラム：Waters Xbridge 150×25 5u、移動相：[水 (10 mM の NH₄HCO₃)–ACN]、B%：23%–43%、8 min) で精製した後、凍結乾燥させることにより、白色の固体として (R, E)–N–(5–((4–(1H–ピロール [3, 2–c] ピリジン–1–イル)–1, 3, 5–トリアジン–2–イル)アミノ)–2–(2–((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン–1–イル)–4–メトキシフェニル)–4–(ジメチルアミノ)–ブテン–2–アミド (13 mg、収率：6%) を得た。

¹H NMR：(CDCl₃、400 MHz) δ 8.90 (s、1H)、8.72–8.43 (m、6H)、6.79–6.78 (d、J=3.6 Hz、1H)、6.57 (s、1H)、6.49–6.44 (d、J=16.8 Hz、1H)、6.35–6.29 (m、1H)、5.79–5.76 (d、J=10.0 Hz、1H)、4.34 (s、1H)、3.95–3.91 (m、4H)、3.65–3.59 (dd、J₁=8.0 Hz、J₂=15.6 Hz、1H)、2.74–2.69 (dd、J₁=5.2 Hz、J₂=12.8 Hz、1H)、2.50–2.46 (m、2H)、2.30 (s、7H)、2.12–2.06 (m、1H)。

ESI–MS (m/z)：[M+H]⁺ 556.2、HPLC：99.1% (220 nm)。

【0145】

実施例 3：

N–(2–((2–(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)–5–((4–(3–フルオロ–1H–インダゾール–1–イル)–1, 3, 5–トリアジン–2–イル)アミノ)–4–メトキシフェニル)アクリルアミド (化合物 3) の合成：

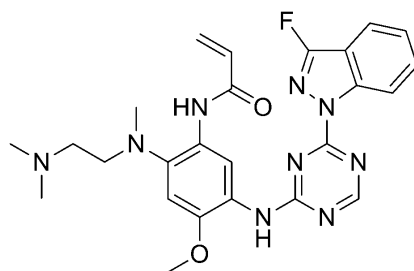
10

20

30

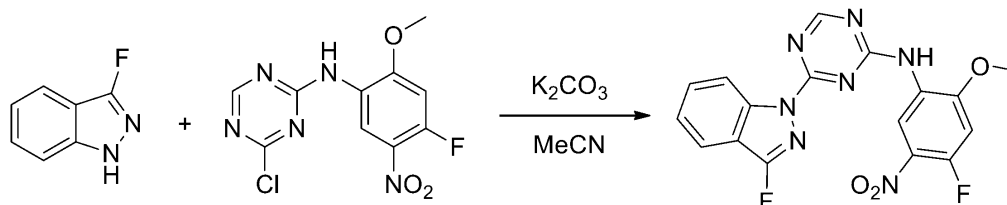
40

50



a. 4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

10



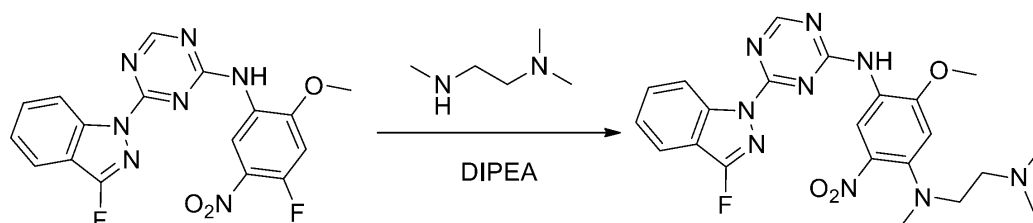
3-フルオロ-1H-インダゾール (200 mg、1.47 mmol) 及び 4-クロロ-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (420 mg、1.40 mmol) をアセトニトリル (20 ml) に溶解し、 K_2CO_3 (386.7 mg、2.80 mmol) を加え、常温で一晩撹拌した。LC-MSで反応をモニタリングし、反応が完了した後に水を加えてクエンチし、酢酸エチル (50 ml $\times$ 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転乾燥により粗製物である 4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンを得た。

20

【0146】

b. N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ- N^1 -メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成

30



上記ステップで得られた粗製物である 4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン及び N^1 , N^1 , N^2 -トリメチルエチル-1,2-ジアミン (123.5 mg、1.2 mmol) を DMA (10 ml) に溶解し、DIPEA (260.4 mg、2.0 mmol) を加え、マイクロ波条件下で、80℃で1時間反応させた。LC-MSで反応をモニタリングし、反応が完了した後に水を加えてクエンチし、酢酸エチル (3 ml $\times$ 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転乾燥させることにより粗製物である N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ- N^1 -メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミンを得た。

40

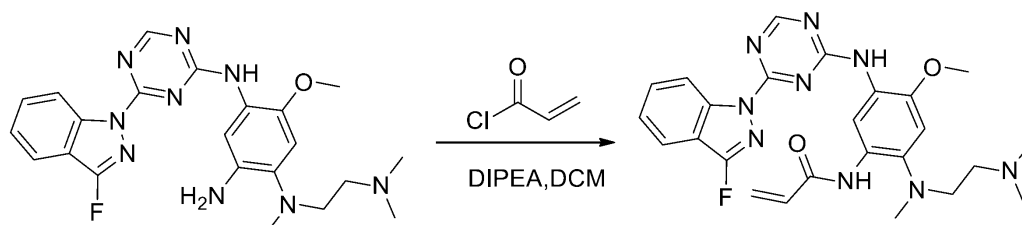
【0147】

c. N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(3-フルオロ-1H-

50

Chemical reaction scheme showing the reduction of a pyrazole derivative. The starting material is a pyrazole ring substituted with a fluorine atom, a benzimidazole group, and a 4-methoxy-2-(dimethylamino)phenyl group. The reaction conditions are H_2 , Pd/C. The product is the corresponding reduced compound, where the methoxy group has been converted to a methyl group and the dimethylamino group has been converted to a dimethylaminomethyl group.

d. N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-(4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミドの合成

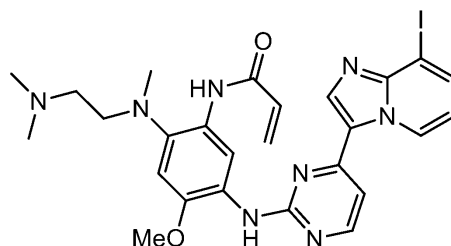


MS (ESI) $[C_{25}H_{28}FN_9O_2H]^+ (M+H)^+ : m/z$ 506.24.

【0149】

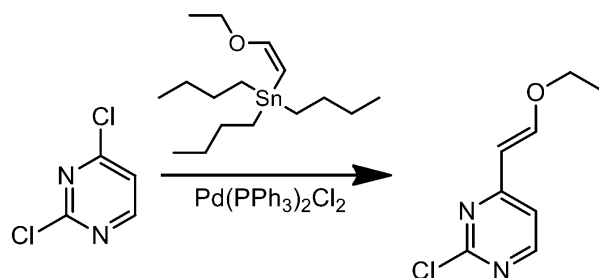
実施例4：

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(8-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物4)の合成：



10

a. (E)-2-クロロ-4-(2-エトキシビニル)ピリミジンの合成



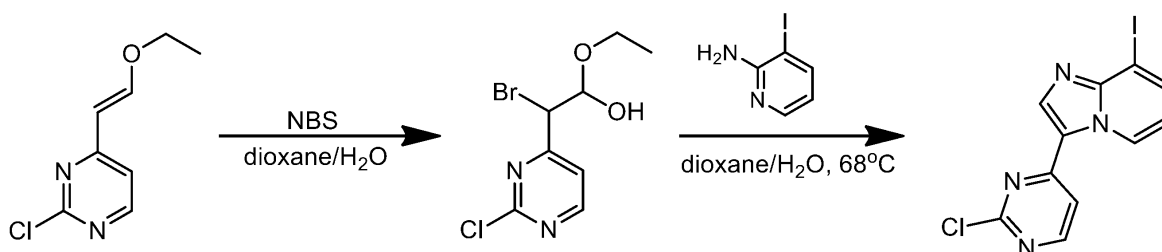
20

2,4-ジクロロピリミジン(1.00g、6.71mmol)及び(Z)-トリブチル(2-エトキシビニル)スタナン(2.67g、7.38mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、窒素ガス雰囲気下でPd(PPh₃)₂Cl₂(471mg、671μmol)を加えた。反応混合液を80℃で3時間攪拌した後、TLCで反応の完了を示した。CsF溶液(15mL)を加え、反応混合液を25℃で1時間攪拌した。LCMSで反応の完了を示し、反応液を酢酸エチル(30mL×2)で抽出し、(30mL)水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルで吸着し、カラム(PE:EA=10:1)にかけたことにより、白色の固体として(E)-2-クロロ-4-(2-エトキシビニル)ピリミジン(1.00g、収率：75%)を得た。

30

【0150】

b. 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-8-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成



40

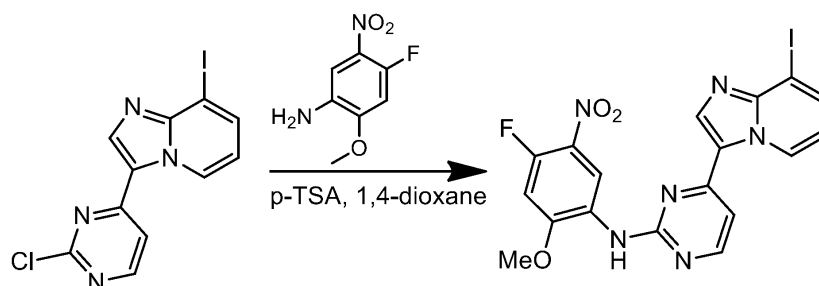
得られた白色の固体である(E)-2-クロロ-4-(2-エトキシビニル)ピリミジン(1.00g、5.42mmol)をジオキサン(20mL)及び水(4mL)に溶解し、NBS(1.06g、5.96mmol)を加え、反応液を25℃で1時間攪拌した。3-ヨードピリミジン-2-アミン(1.19g、5.42mmol)を少量ずつ添加し、反応混合液を68℃で3時間攪拌した。LCMSで反応の完了を示した後、水(40mL)を加え、減圧蒸留して溶媒を除去する。水溶液を酢酸エチル(30mL×3)で抽

50

出し、合わせられた有機相を水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮しシリカゲルで吸着し、カラム（PE：EA＝5：1～2：1）にかけたことにより黄色の固体として3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-8-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.93 g、収率：60.9%）を得た。

【0151】

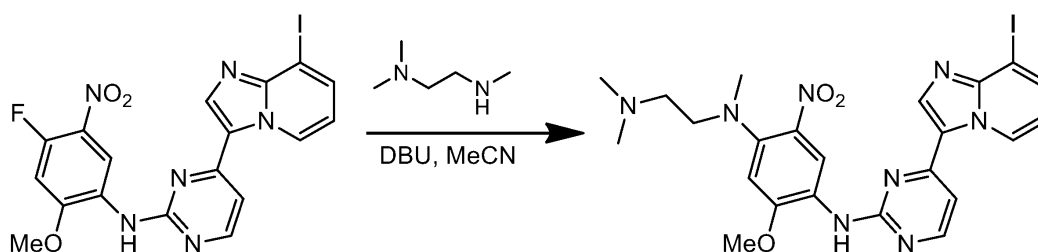
c. N-（4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-4-（8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミンの合成



3-（2-クロロピリミジン-4-イル）-8-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.93 g、5.41 mmol）及び4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロアニリン（1.31 g、7.04 mmol）をジオキサン（20 mL）に溶解した後、p-トルエンスルホン酸（1.12 g、6.50 mmol）を加え、反応液を85℃で16時間撹拌した。LCMSで反応の完了を示した後に、水（70 mL）を加えて30分間撹拌し、濾過することにより、固体の粗製物を得て、水（20 mL）で濾過ケーキを洗浄した。固体をTHF（50 mL）に溶解し、減圧蒸留して溶媒を除去したことにより、黄色の固体としてN-（4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-4-（8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミン（1.0 g、収率：27%）を得た。

【0152】

d. N¹-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N⁴-（4-（8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）-5-メトキシ-N¹-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成

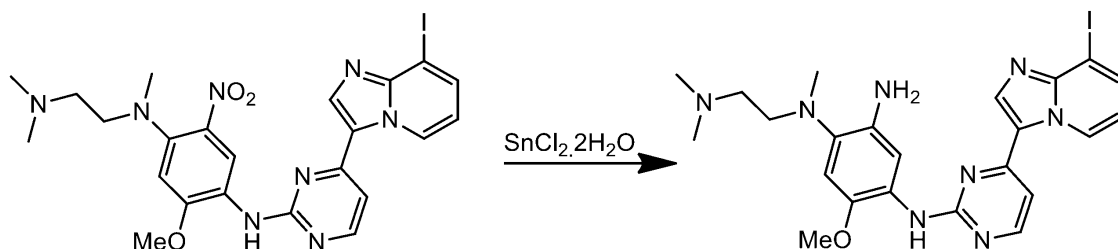


N-（4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル）-4-（8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-アミン（1.00 g、1.46 mmol）及びN¹, N¹, N²-トリメチルエタン-1,2-ジアミン（1.33 g、1.30 mmol）をアセトニトリル（20 mL）に溶解し、DBU（200 mg、1.32 mmol）を加え、反応混合液を85℃で16時間撹拌した。TLCで反応の完了を示した後に、水（50 mL）を加え、減圧蒸留して溶媒を除去した。水相をDCM（50 mL x 3）で抽出し、合わせられた有機相を水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮しシリカゲルで吸着し、カラム（DCM：MeOH＝10：1）にかけたことによりN¹-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N⁴-（4-（8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）-5-

メトキシ-N¹-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (0.9 g、収率: 75.3%) を得た。

【0153】

e. N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(8-ヨードイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成



メタン（3 mL）で希釈したアクリロイルクロリド（68.1 mg、752 μmol ）を加え、反応を25℃で3時間撹拌した。LCMSで反応の完了を示した。反応液を水（20 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（20 mL x 3）で抽出し、合わせられた有機相を水（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム（DCM：MeOH＝10：1）にかけたことによりN-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-5-（（4-（8-ヨロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（190 mg、収率：49.5%）を得た。

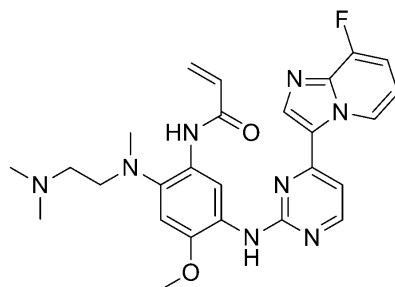
^1H NMR（ CDCl_3 、400 MHz）： δ 10.12（s、1H）、9.94（s、1H）、9.85（s、1H）、8.49（d、 $J=5.2\text{ Hz}$ 、1H）、8.27（d、 $J=6.8\text{ Hz}$ 、1H）7.86（s、1H）、7.72-7.68（m、2H）、6.78（s、1H）、6.57-6.48（m、3H）、5.78-6.75（m、1H）、3.89（s、3H）2.96（s、2H）2.71（s、3H）2.35（s、8H）。

ESI-MS（ m/z ）：[M+H]⁺ 613.3。

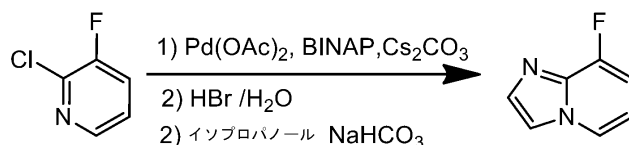
[0155]

実施例5：

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-5-（（4-（8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物5）の合成：



a. 8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの合成



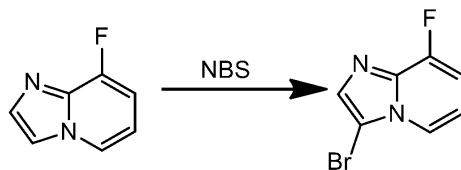
2-クロロ-3-フルオロピリジン（21 g、159 mmol）、ベンゾフェノンイミン（32 g、176 mmol）、BINAP（4.96 g、7.97 mmol）及び炭酸セシウム（73 g、224 mmol）をトルエン（370 mL）に溶解し、窒素ガス雰囲気下でPd（OAc）₂（1.45 g、6.46 mmol）を加え、反応を100℃で48時間撹拌した。LCMSで反応の完了を示し、反応混合液を珪藻土で濾過し、かつ酢酸エチルで洗浄して濾過ケーキを洗浄した。有機相を水（200 mL x 2）で抽出し、減圧濃縮し、溶媒を除去した。粗製物をHBr（29.8 g、147 mmol、20 mL）及び水（20 mL）に溶解し、反応を90℃で30分間撹拌した後、イソプロパノール（300 mL）及び炭酸水素ナトリウム（68.4 g、814 mmol）を加え、反応を25℃で20分間撹拌した。濾過した後、固体をイソプロパノール（200 mL）で洗浄し、濾液を55℃で16時間撹拌した後、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮した後、酢酸エチル（300 mL）に溶解し、水（200 mL）で洗浄し、水相を酢酸エチル（200 mL x 2）で抽出し、合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム（PE：EA＝1：1）にかけたことにより褐色の固体として8-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン（14.0 g、収率：64.4%

)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.94–7.91 (m, 1H)、7.62–7.61 (m, 2H)、6.85–6.81 (m, 1H)、6.70–6.65 (m, 1H)。

【0156】

b. 3-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成



10

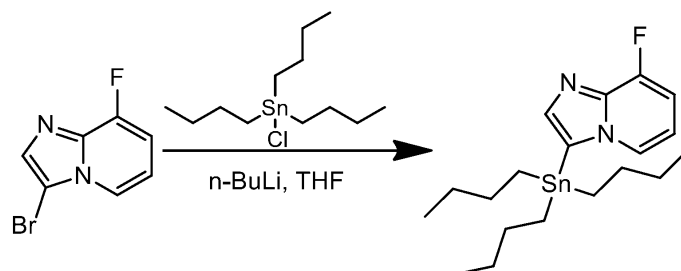
8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.00 g、22.0 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、NBS (3.92 g、22.0 mmol) を少量ずつ加え、反応を 25℃ で 16 時間撹拌した。LCMS で反応の完了を示し、反応液をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (50 mL x 2) で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥させ、減圧蒸留して溶媒を除去し、カラム (PE : EA = 5 : 1) にかけてことにより褐色の固体として 3-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.50 g、収率 : 73.8%) を得た。

^1H NMR ES10609-7-P1B (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.97–7.95 (m, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.98–7.94 (m, 1H)、7.89–7.84 (m, 1H)。

20

【0157】

c. 8-フルオロ-3-(トリ-n-ブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成



30

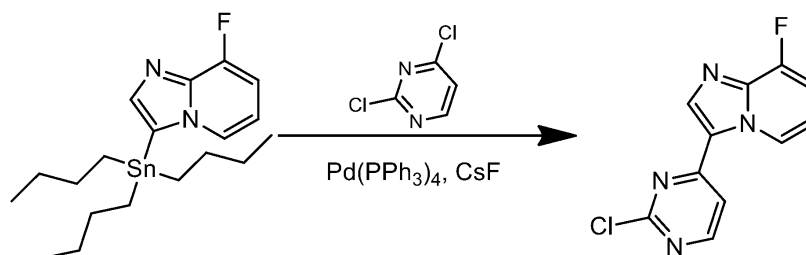
3-ブロモ-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.00 g、4.65 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、マイナス 70℃ で n-BuLi (2.5 M、2.23 mL) を滴下し、反応をマイナス 70℃ で 30 分間撹拌した。トリ-n-ブチル塩化スズを THF (5 mL) に溶解し、マイナス 70℃ で反応液にゆっくりと滴下し、反応を 25℃ に昇温させた後に 3 時間撹拌した。LCMS で反応の完了を示した。水 (20 mL) でクエンチし、水相を酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出し、合わせられた有機相を水 (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧蒸留したことにより褐色の油状化合物として 8-フルオロ-3-(トリ-n-ブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.39 g) を得て、さらに精製することなく、次の反応に直接的に用いた。

40

【0158】

d. 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンの合成

50



8-フルオロ-3-(トリ-*n*-ブチルスタンニル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (2.00 g、4.70 mmol)、2,4-ジクロロピリミジン (771 mg、5.17 mmol) 及び炭酸セシウム (1.43 g、9.41 mmol) をトルエン (40 mL) に溶解し、窒素ガス雰囲気下で Pd(PPh₃)₄ (544 mg、470 μmol) を添加し、反応を 90 °C で 16 時間撹拌した。TLC (PE : EA = 2 : 1) で反応の完了を示し、水 (50 mL) を加え、水相を酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルで吸着し、カラム (PE : EA = 2 : 1 ~ 1 : 1) にかけたことにより 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-8-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (650 mg、収率：48.4%) を得た。

残っている中間体及び最終生成物の合成について、実施例 19 と類似する方法を参照することにより、N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(8-フルオロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド (170 mg、収率：39.9%) を得た。

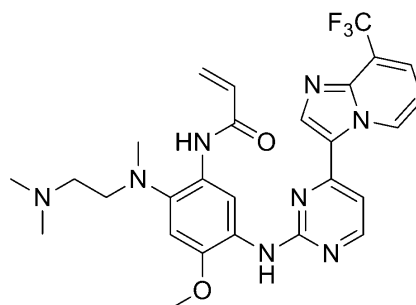
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 10.14 (s, 1H)、9.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H)、9.36 (s, 1H)、8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、6.99-6.97 (m, 1H)、6.82-6.78 (m, 2H)、6.37-6.28 (m, 2H)、5.69-5.66 (m, 1H)、3.88 (s, 3H)、2.89 (s, 2H)、2.72 (s, 3H)、2.33 (s, 2H)、2.28 (s, 6H)。

ESI-MS (m/z) : [M+H]⁺ 505.5。

【0159】

実施例 6 :

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(8-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (化合物 6) の合成 :



実施例 4 と同じ方法で、N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(8-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (200 mg、39.2%) を得ることができた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 10.3 (s, 1H)、9.95 (s, 1

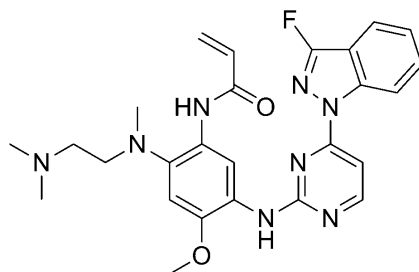
H)、9.89 (s、1H)、8.51–8.45 (m、2H)、7.89 (s、1H)、7.72 (d、J=5.2 Hz、1H)、7.55 (d、J=7.2 Hz、1H)、6.90–6.86 (m、1H)、6.53–6.37 (m、2H)、5.77 (d、J₁=2.0 Hz、d、J₂=9.6 Hz、1H)、3.90 (s、3H)、2.92–2.89 (m、2H)、2.75–2.72 (m、3H)、2.27 (s、8H)。

ESI-MS (m/z) : [M+H]⁺ 555.3。

【0160】

実施例7：

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物7)の合成：



実施例4と同じ方法で、N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(3-フルオロ-1H-インダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(100 mg、収率：22.3%)を得ることができた。

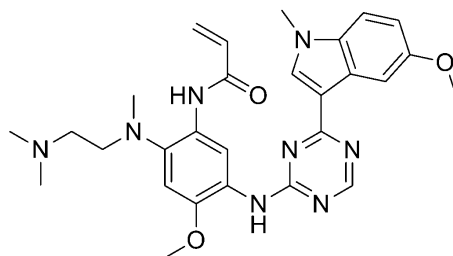
¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ 10.3 (s、1H)、8.78–8.74 (m、2H)、8.41 (d、J=6.0 Hz、1H)、7.72 (d、J=8.0 Hz、1H)、7.58–7.54 (m、1H)、7.33–7.30 (m、2H)、6.95 (d、J=6.0 Hz、1H)、6.84 (s、1H)、6.46–6.42 (m、1H)、6.34–6.27 (m、1H)、5.73–5.71 (m、1H)、3.86 (s、3H)、2.94–2.88 (m、2H)、2.74 (s、3H)、2.35–2.33 (m、2H)、2.29 (s、6H)。

ESI-MS (m/z) : [M+H]⁺ 505.3。

【0161】

実施例8：

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物8)の合成：



a. 5-メトキシ-1-メチル-1H-インドールの合成

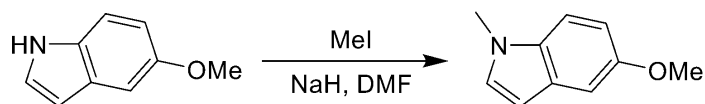
10

20

30

40

50

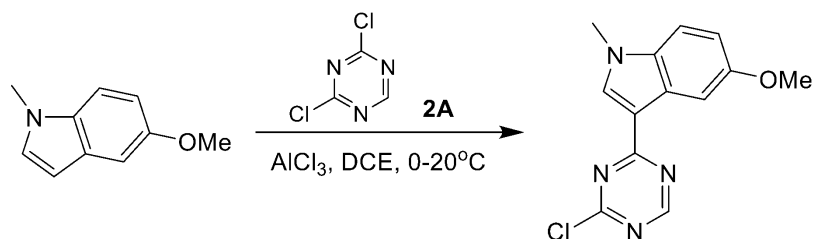


NaH (3.10 g、77.5 mmol、純度60%)をDMF (200 mL)に加え、0℃で5-メトキシインドール (9.50 g、64.5 mmol)を加え、該温度で20分間攪拌し、DMF (20 mL)に溶解したヨードメタン (10.9 g、77.5 mmol、4.82 mL)を加え、反応を0-20℃で2時間攪拌した後、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水 (500 mL)に注ぎ、濾過して得られた固体を酢酸エチル (300 mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=10：1)によって精製することにより淡黄色の固体として5-メトキシ-N-メチル-1H-インドール (10.0 g、62.0 mmol、収率：96.1%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz)：δ 7.22 (d、J=8.8 Hz、1H)、7.10 (d、J=2.0 Hz、1H)、7.02 (d、J=2.4 Hz、1H)、6.90 (dd、J₁=2.4 Hz、J₂=8.8 Hz、1H)、6.41 (d、J=2.4 Hz、1H)、3.86 (s、3H)、3.77 (s、3H)。

【0162】

b. 3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-N-メチル-1H-インドールの合成



化合物2A (8.70 g、58.0 mmol)をジクロロエタンDCE (200 mL)に溶解した後、0℃でAlCl₃ (8.44 g、63.3 mmol)を加え、反応を該温度で40分間攪拌し、ジクロロエタンDCE (40 mL)に溶解した5-メトキシ-N-メチル-1H-インドール (8.5 g、52.7 mmol)を反応混合液に40分間内に少量ずつ加え、0-20℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (400 mL)に注いで濾過し、得られた固体をジクロロメタンDCM (300 mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を行ったことにより黄色の固体として3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-N-メチル-1H-インドール (1.00 g、1.60 mmol、収率：3.04%)を得た。

【0163】

c. N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-4-(5-メトキシ-N-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

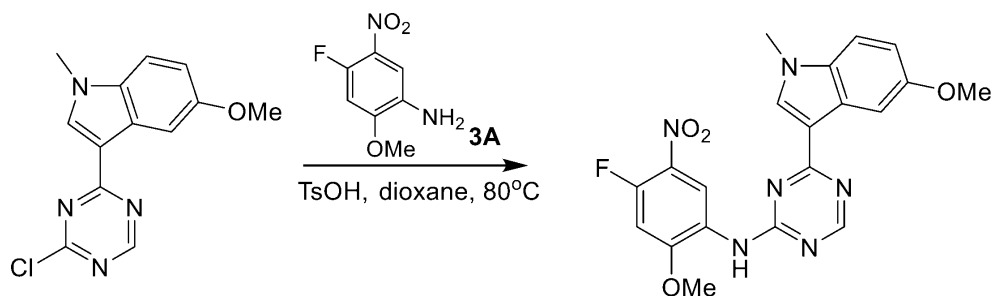
10

20

30

40

50



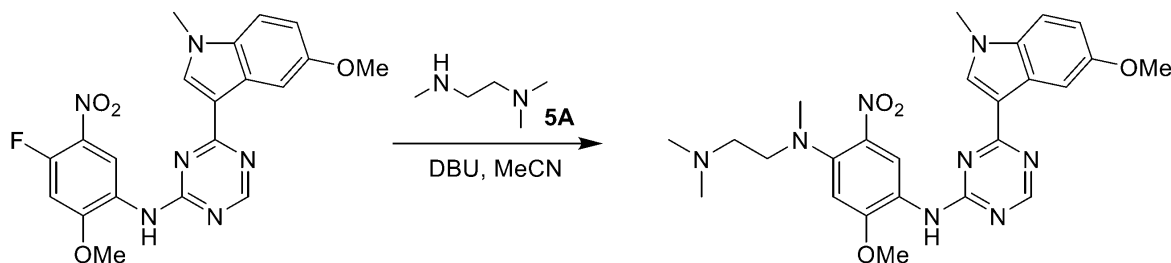
10

3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (1.00 g、3.64 mmol) 及び化合物 3A (813 mg、4.37 mmol) の 2,4-ジオキサン (40 mL) 溶液に TsOH (815 mg、4.73 mmol) を加え、反応を 80°C で 16 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (300 mL) に注ぎ、固体を濾過した後に MeCN : H₂O (1 : 1、50 mL) で滴定し精製して褐色の固体として N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (860 mg、2.03 mmol、収率：55.6%) を得た。

【0164】

20

d. N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N⁴-(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成



30

N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (860 mg、2.03 mmol) をアセトニトリル ACN (30 mL) に溶解し、化合物 5A (414 mg、4.05 mmol、527 µL) 及び DBU (617 mg、4.05 mmol、611 µL) を加え、反応混合液を 80°C で 1 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタン DCM (200 mL) に溶解し、水 (100 mL) で抽出し、水相をさらにジクロロメタン DCM (100 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮することにより赤色の固体として N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N⁴-(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (1.00 g、1.97 mmol、収率：97.4%) を得た。

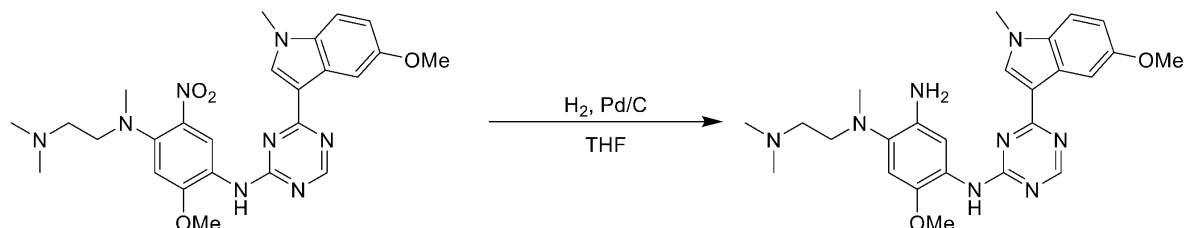
40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 9.57 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.53 (s, 1H)、7.28 (s, 1H)、6.96 (dd, J₁=2.8 Hz, J₂=8.8 Hz, 1H)、6.67 (s, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.93 (s, 3H)、3.90 (s, 3H)、3.31 (t, J=2.8 Hz, 2H)、2.91 (s, 3H)、2.57 (t, J=2.8 Hz, 2H)、2.26 (s, 6H)。

50

【0165】

e. N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ- N^4 -(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成



10

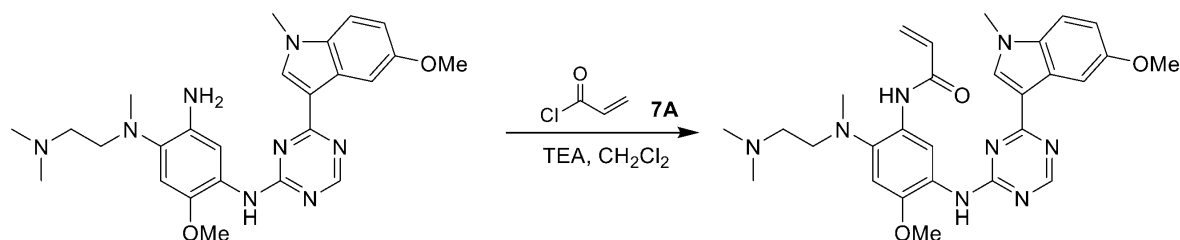
N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ- N^4 -(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (500 mg、987 μ mol) を THF (30 mL) に溶解し、Pd/C (0.1 g、純度10%) を加え、反応液を20℃及び水素(16 psi)で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF (50 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH_4OH = 10:1:0.1) により褐色の固体として N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ- N^4 -(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (360 mg、755 μ mol 収率: 76.5%) を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.28 (s, 2H)、6.97 (dd, $J_1=2.4$ Hz, $J_2=8.8$ Hz, 1H)、6.72 (s, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、2.98 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.66 (s, 3H)、2.43 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、2.28 (s, 6H)。

【0166】

f. N -(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミドの合成



40

N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ- N^4 -(4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (360 mg、755 μ mol) 及びトリエチルアミン (91.7 mg、906 μ mol、126 μ L) をジクロロメタン DCM (30 mL) に溶解し、反応混合液にジクロロメタン DCM (5 mL) に予め溶解した化合物 7A (82.0 mg、906 μ mol、73.9 μ L) を入れ、反応を20℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタン DCM (30 mL) を加え、水 (30 mL) で抽出し、得られた水相をさらにジクロロメタン DCM (20 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後

50

にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝10：1）をおこなったことにより黄色の固体としてN-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-メトキシ-5-（（4-（5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（220mg、414μmol、収率：54.8%）を得た。

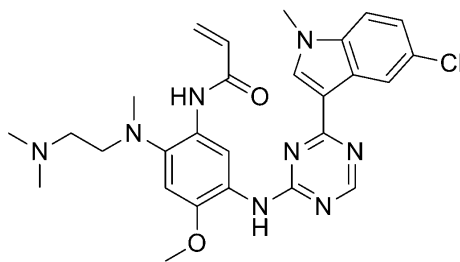
^1H NMR（CDCl₃、400MHz）： δ 10.0（s、1H）、9.94（s、1H）、9.35（s、1H）、8.70（s、1H）、8.14（d、J＝2.4Hz、1H）、7.77（s、1H）、7.27（s、3H）、6.92（dd、J₁＝2.4Hz、J₂＝8.8Hz、1H）、6.78（s、1H）、6.49-6.45（m、2H）、5.74-5.69（m、1H）、3.96（s、3H）、3.95（s、3H）、3.89（s、3H）、2.96（s、2H）、2.71（s、3H）、2.43（s、2H）、2.35（s、6H）。

ESI-MS（m/z）：[M+H]⁺ 531.3。

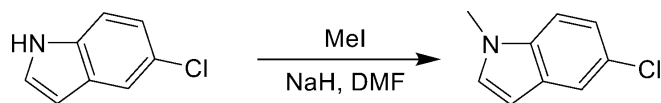
【0167】

実施例9：

N-（5-（（4-（5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）-1,3,5-トリアジン-2-イル）アミノ）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物9）の合成：



a. 5-クロロ-1-メチル-1H-インドールの合成



NaH（3.17g、79.5mmol、純度60%）をDMF（200mL）に加え、0℃で5-クロロインドール（10.0g、65.9mmol）を加え、該温度で20分間攪拌し、DMF（20mL）に溶解したヨードメタン（11.2g、79.2mmol、4.93mL）を加え、反応を0-20℃で2時間攪拌した後、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水（500mL）に注ぎ、濾過して得られた固体を酢酸エチル（300mL）に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝10：1）で精製したことにより淡黄色の液体として5-クロロ-1-メチル-1H-インドール（10.7g、64.6mmol）を得て、収率：97.9%）を得た。

^1H NMR（CDCl₃、400MHz）： δ 7.58（d、J＝2.0Hz、1H）、7.24-7.22（m、1H）、7.18-7.15（m、1H）、7.06（d、J＝3.2Hz、1H）、6.42（d、J＝2.8Hz、1H）、3.78（s、3H）。

【0168】

b. 5-クロロ-3-（4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-1-メチル-1H-インドールの合成

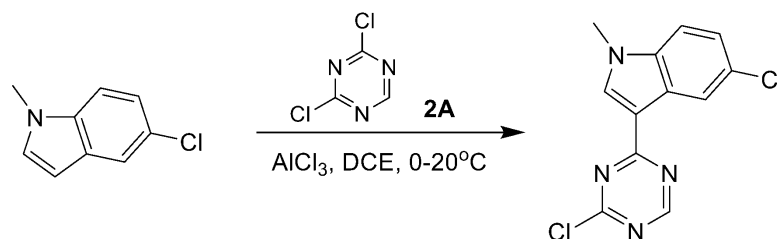
10

20

30

40

50

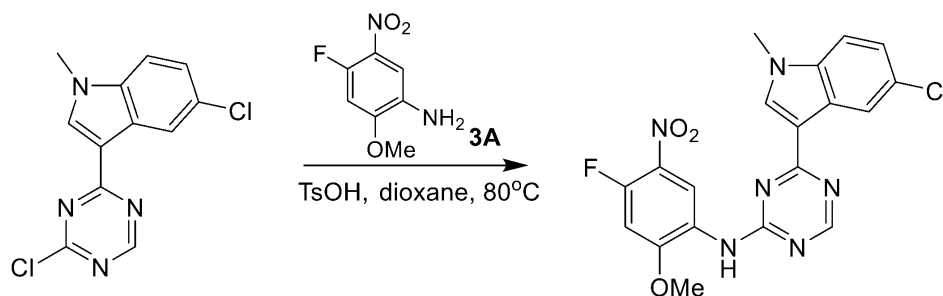


化合物 2 A (9 . 9 6 g 、 6 6 . 4 m m o l) をジクロロエタン D C E (2 0 0 m L) に溶解した後、0℃で A l C l ₃ (9 . 6 6 g 、 7 2 . 5 m m o l) を加え、反応を該温度で 4 0 分間攪拌し、ジクロロエタン D C E (4 0 m L) に溶解した 5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール (1 0 . 0 g 、 6 0 . 4 m m o l) を反応混合液に 4 0 分間内に少量ずつ加え、0 - 2 0 ° C で 3 時間攪拌し、L C M S で反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (4 0 0 m L) に注いで濾過し、得られた固体をジクロロメタン D C M (4 0 0 m L) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 2 : 1) を行ったことにより黄色の固体として 5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール (9 9 0 m g 、 3 . 5 5 m m o l 、収率 : 5 . 8 7 %) を得た。

¹ H N M R (C D C l ₃ 、 4 0 0 M H z) : δ 8 . 8 4 (s 、 1 H) 、 8 . 5 6 (s 、 1 H) 、 8 . 2 5 (s 、 1 H) 、 7 . 3 3 (s 、 1 H) 、 7 . 3 0 (s 、 1 H) 、 3 . 8 9 (s 、 3 H) 。

【 0 1 6 9 】

c . 4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミンの合成



5 - クロロ - 3 - (4 - クロロ - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - 1 - メチル - 1 H - インドール (9 0 m g 、 3 . 5 5 m m o l) 及び化合物 3 A (7 9 2 m g 、 4 . 2 6 m m o l) の 2 , 4 - ジオキサン (5 0 m L) 溶液に T s O H (7 9 4 m g 、 4 . 6 1 m m o l) を加え、反応を 8 0 ° C で 4 時間攪拌し、L C M S で反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (2 0 0 m L) に注ぎ、固体を濾過した後に水 (5 0 m L) で洗浄した後に減圧濃縮したことにより褐色の固体として 4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - アミン (1 . 5 0 g 、 3 . 5 0 m m o l 、収率 : 9 8 . 6 %) を得た。

【 0 1 7 0 】

d . N ¹ - 4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) - N ⁴ - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2 - メトキシ - N ⁴ - メチル - 5 - ニトロフェニル - 1 , 4 - ジアミンの合成

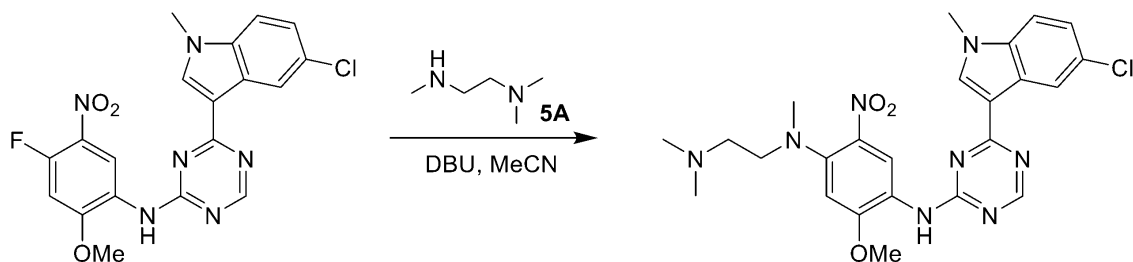
10

20

30

40

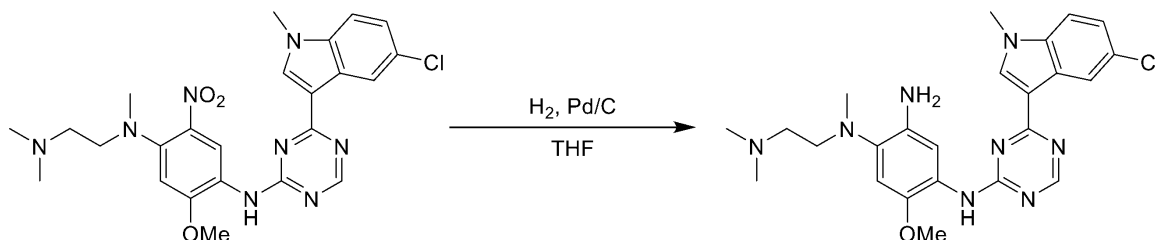
50



4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (1.50 g、3.50 mmol) をアセトニトリル ACN (30 mL) に溶解し、化合物 5A (715 mg、7.00 mmol、909 μ L) 及び DBU (1.07 g、7.00 mmol、1.05 mL) を加え、反応混合液を 80℃ で 5 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタン DCM (300 mL) に溶解し、水 (100 mL) で抽出し、水相をさらにジクロロメタン DCM (100 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮したことにより粗製物である赤色の固体として N¹-4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (1.80 g) を得た。

【0171】

e. N⁴-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成



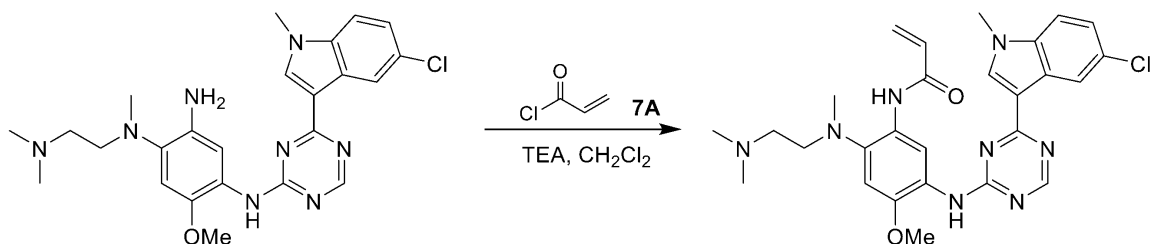
N¹-4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (1 g、1.96 mmol) を THF (30 mL) に溶解し、Pd/C (0.2 g、純度 10%) を加え、反応液を 20℃ 及び水素 (16 psi) で 16 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキを THF (50 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH₄OH = 10:1:0.1) で褐色の固体として N⁴-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (570 mg、1.19 mmol) の収率: 60.5% を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.62 (s, 2H)、8.14 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.27-7.26 (m, 3H)、6.73 (s, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.43 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、2.27 (s, 6H)。

【0172】

f. N-(5-(4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル)-1,2,4-トリアミン

－1, 3, 5－トリアジン－2－イル）アミノ）－2－（（2－（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）－4－メトキシフェニル）アクリルアミドの合成



N⁴－（4－（5－クロロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1, 3, 5－トリアジン－2－イル）－N¹－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－5－メトキシ－N¹－メチルフェニル－1, 2, 4－トリアジン（570mg、1.19mmol）及びトリエチルアミン（144mg、1.42mmol、197.9μL）をジクロロメタンDCM（30mL）に溶解し、反応混合液にジクロロメタンDCM（5mL）に予め溶解した化合物7A（128.0mg、1.42mmol、116μL）を入れ、反応を20℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタンDCM（30mL）を加え、水（30mL）で抽出し、得られた水相をさらにジクロロメタンDCM（20mL）で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝10：1）を黄色の固体としてN－（5－（（4－（5－クロロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1, 3, 5－トリアジン－2－イル）アミノ）－2－（（2－（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）－4－メトキシフェニル）アクリルアミド（340mg、635μmol、収率：53.0%）を得た。

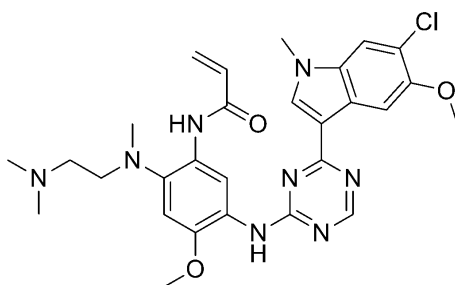
¹H NMR（CDCl₃、400MHz）：δ 10.20（s、1H）、9.92（s、1H）、9.42（s、1H）、8.70（s、1H）、8.62（d、J＝1.6Hz、1H）、7.80（s、1H）、7.29－7.22（m、2H）、6.81（s、1H）、6.48－6.44（m、2H）、5.74－6.71（m、1H）、3.98（s、3H）、3.89（s、3H）、2.90（s、2H）、2.71（s、3H）、2.27（m、8H）。

ESI－MS（m/z）：[M+H]⁺ 535.1。

【0173】

実施例10：

N－（5－（（4－（6－クロロ－5－メトキシ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1, 3, 5－トリアジン－2－イル）アミノ）－2－（（2－（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）－4－メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物10）の合成：



a. 6－クロロ－5－メトキシ－1－メチル－1H－インドールの合成

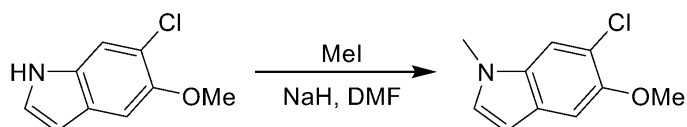
10

20

30

40

50

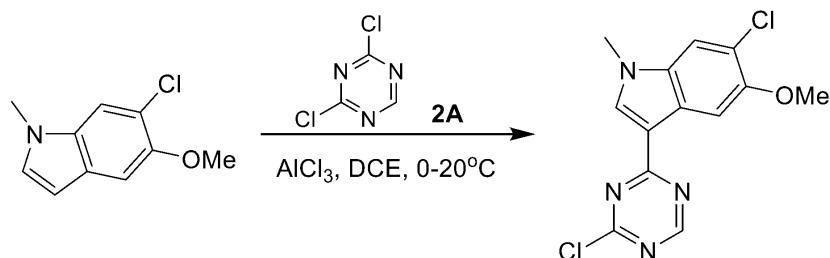


NaH (1.32 g、33.0 mmol、純度60%)をTHF (100 mL)に添加し、0℃で6-クロロ-5-メトキシインドール (5.0 g、27.5 mmol)を加え、該温度で20分間攪拌し、THF (5 mL)に溶解したヨードメタン (4.69 g、33.0 mmol、2.06 mL)を加え、反応を0-20℃で2時間攪拌した後、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水 (500 mL)に注ぎ、濾過して得られた固体を酢酸エチル (300 mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=10：1)で精製したことにより白色の固体として6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (4.8 g、24.5 mmol、収率：89.1%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz)： δ 7.34 (s、1H)、7.13 (s、1H)、7.01 (d、 $J=3.2$ Hz、1H)、6.39 (d、 $J=2.0$ Hz、1H)、3.92 (s、3H)、3.71 (s、3H)。

【0174】

b. 6-クロロ-3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドールの合成



化合物2A (2.95 g、19.7 mmol)をジクロロエタンDCE (200 mL)に溶解した後、0℃で AlCl_3 (2.62 g、19.7 mmol)を加え、反応を該温度で40分間攪拌し、ジクロロエタンDCE (40 mL)に溶解した6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (3.5 g、17.9 mmol)を反応混合液に40分間内に少量ずつ加え、0-20℃で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (200 mL)に注いで濾過し、得られた固体をジクロロメタンDCM (200 mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を行ったことにより黄色の固体として6-クロロ-3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール (410 mg、1.33 mmol、収率：7.41%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz)： δ 8.83 (s、1H)、8.20 (s、1H)、8.12 (s、1H)、7.42 (s、1H)、4.03 (s、3H)、3.85 (s、3H)。

【0175】

c. 4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

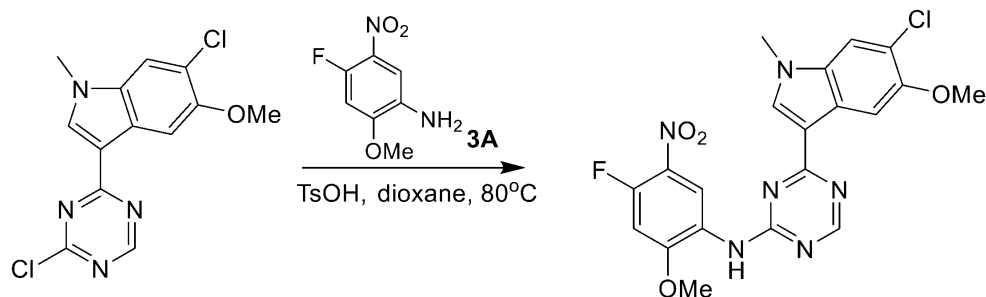
10

20

30

40

50



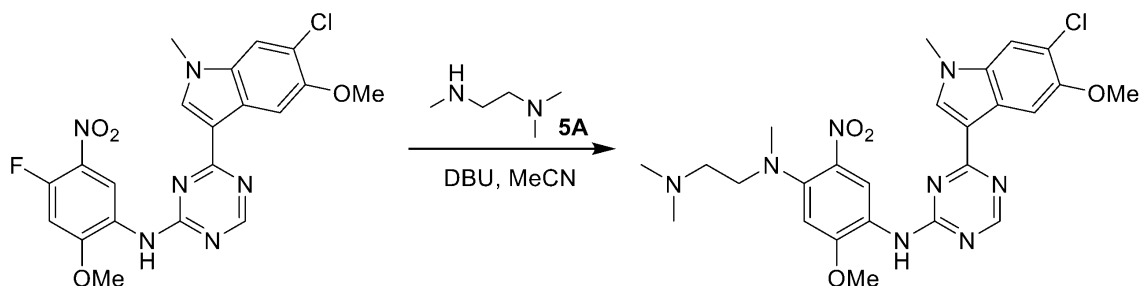
10

6-クロロ-3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール(410mg、1.33mmol)及び化合物3A(296mg、1.59mmol)の2,4-ジオキサン(30mL)溶液に、TsOH(297mg、1.72mmol)を加え、反応を80℃で4時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を氷水(200mL)に注ぎ、固体を濾過した後に水(50mL)で洗浄した後に減圧濃縮したことにより褐色の固体として4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(560mg、1.22mmol、収率:92.0%)を得た。

【0176】

20

d. N¹-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成



30

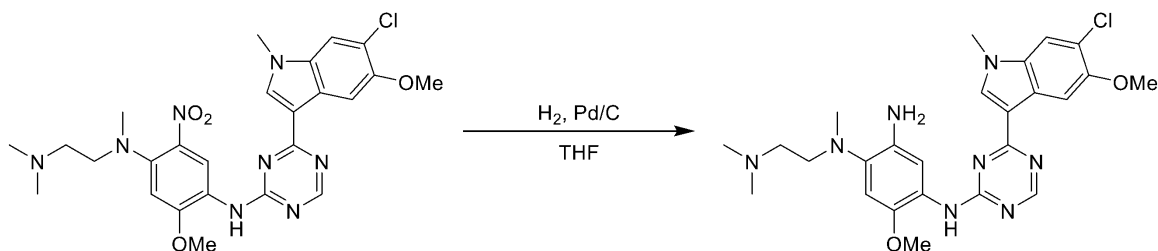
4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(560mg、1.22mmol)をアセトニトリルACN(30mL)に溶解し、化合物5A(249mg、2.44mmol、317μL)及びDBU(371mg、2.44mmol、368μL)を加え、反応混合液を80℃で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタンDCM(300mL)に溶解し、水(100mL)で抽出し、水相をさらにジクロロメタンDCM(100mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮したことにより粗製品である赤色の固体としてN¹-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン(700mg)を得た。

40

【0177】

e. N⁴-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成

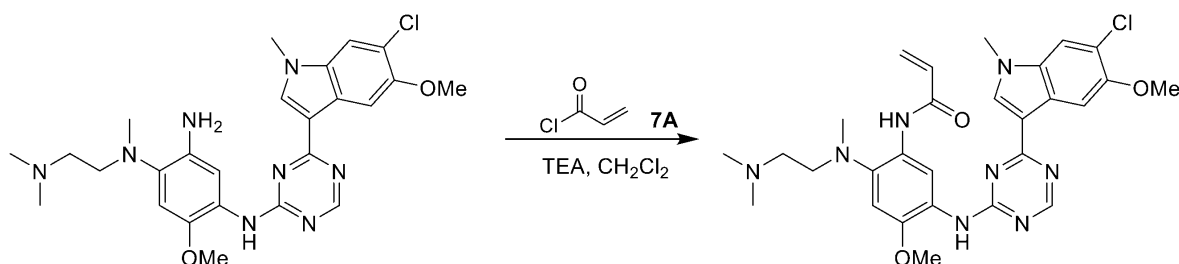
50



N¹-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (350 mg、646.95 μmol) を THF (30 mL) に溶解し、Pd/C (100 mg、純度 10%) を加え、反応液を 25℃ 及び水素 (16 psi) で 16 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキを THF (50 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH₄OH = 10:1:0.1) で褐色の固体として N⁴-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (260 mg、508 μmol、収率: 78.6%) を得た。

【0178】

f. N-(5-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミドの合成



N⁴-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (260 mg、508 μmol) 及びトリエチルアミン (61.8 mg、610 μmol、85 μL) をジクロロメタン DCM (30 mL) に溶解し、反応混合液にジクロロメタン DCM (5 mL) に予め溶解した化合物 7A (55.3 mg、610 μmol、85.0 μL) を入れ、反応を 20℃ で 3 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタン DCM (30 mL) を加え、水 (30 mL) で抽出し、得られた水相をさらにジクロロメタン DCM (20 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) で黄色の固体として N-(5-(4-(6-クロロ-5-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド (160 mg、283 μmol、収率: 55.6%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.25 (s, 1H)、9.95 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.49-6.37 (

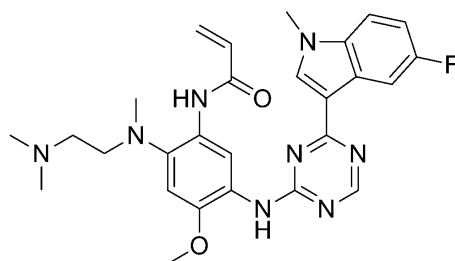
m、2 H)、5.75–5.72 (m、1 H)、4.04 (s、3 H)、3.95 (s、3 H)、3.89 (s、3 H)、2.88 (s、2 H)、2.72 (s、3 H)、2.27 (s、8 H)。

ESI-MS (m/z) : [M+H]⁺ 565.1。

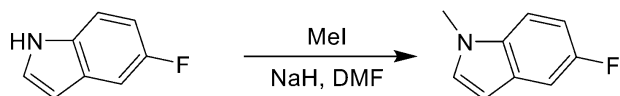
【0179】

実施例 11 :

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物11)の合成:



a. 5-フルオロ-1-メチル-1H-インドールの合成

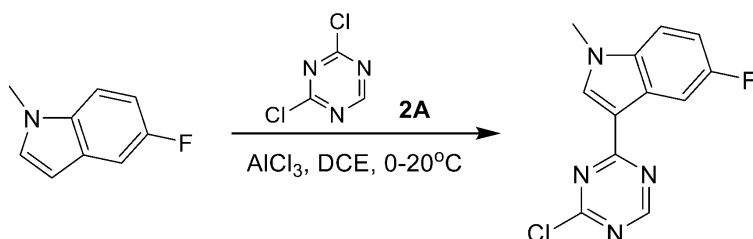


NaH (3.55 g、88.7 mmol、純度60%)をTHF (200 mL)に加え、0℃で5-フルオロインドール (12.6 g、88.7 mmol)を加え、該温度で20分間攪拌し、THF (20 mL)に溶解したヨードメタン (12.6 g、88.7 mmol、5.53 mL)を加え、反応を0–20℃で2時間攪拌した後、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水 (500 mL)に注ぎ、濾過して得られた固体を酢酸エチル (300 mL)に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=10:1)で精製したことにより褐色の固体として5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール (11.0 g、73.7 mmol、収率:90.6%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) : δ 7.29–7.26 (m、1 H)、7.22–7.21 (m、1 H)、7.09 (d、J=2.8 Hz、1 H)、6.98–6.97 (m、1 H)、6.44 (d、J=2.4 Hz、1 H)、3.79 (s、3 H)。

【0180】

b. 3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドールの合成

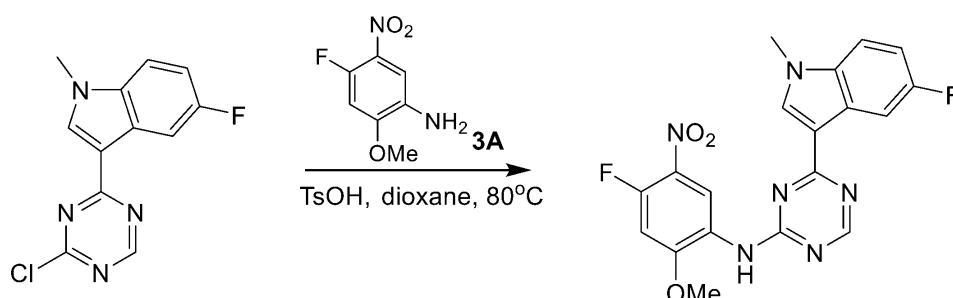


化合物2A (5.03 g、33.5 mmol)をジクロロエタンDCE (200 mL)に溶解した後、0℃でAlCl₃ (4.92 g、36.8 mmol)を加え、反応を該温度で40分間攪拌し、ジクロロエタンDCE (40 mL)に溶解した5-フルオロ-1-

メチル-1H-インドール (5.0 g、33.5 mmol) を反応混合液に40分間内に少量ずつ添加し、0-20℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (500 mL) に注いで濾過し、得られた固体をジクロロメタンDCM (500 mL) に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 2:1) を行ったことにより淡赤色の固体として3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール (790 mg、2.62 mmol、収率: 7.81%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H)、8.26-8.23 (m, 2H)、7.33-7.29 (m, 1H)、7.12-7.07 (m, 1H)、3.89 (s, 3H)。

【0181】

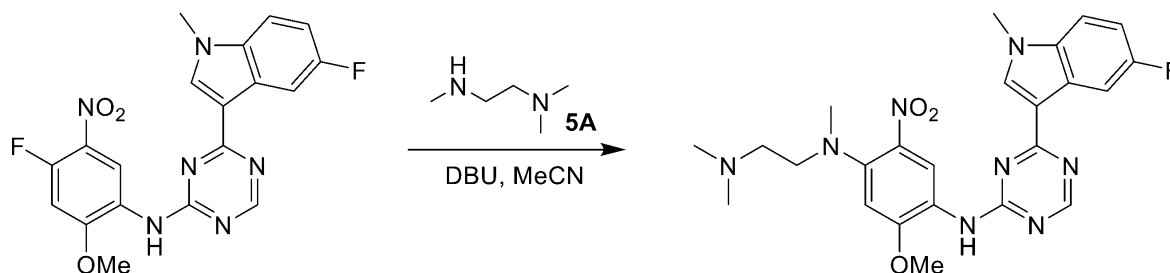
c. 4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成



3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール (790 mg、3.01 mmol) 及び化合物 3A (672 mg、3.61 mmol) の2,4-ジオキサン (30 mL) 溶液にTsOH (673 mg、3.91 mmol) をを加え、反応を80℃で4時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を氷水 (200 mL) に注ぎ、固体を濾過した後に水 (50 mL) で洗浄した後に減圧濃縮したことにより褐色の固体として4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (1.20 g、2.24 mmol、収率: 74.5%) を得た。

【0182】

d. N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-N¹-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成

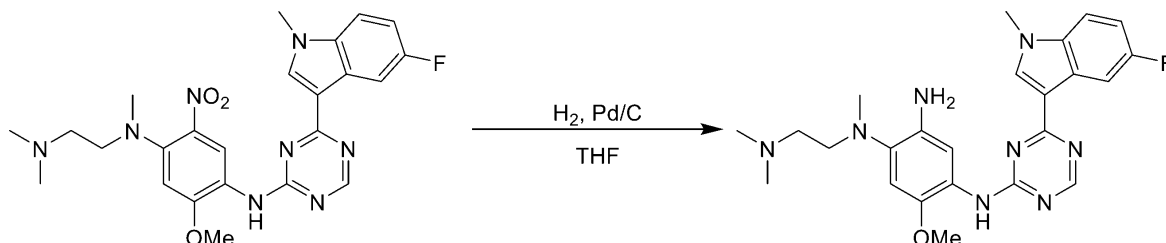


4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (1.2 g、2.91 mmol) をアセトニトリルACN (30 mL) に溶解し、化合物 5A (595 mg、5.82 mmol、756 μL) 及びDBU (886 mg、5.82 mmol)

し、 $877\mu\text{L}$)を加え、反応混合液を 80°C で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタンDCM(300mL)に溶解し、水(100mL)で抽出し、水相をさらにジクロロメタンDCM(100mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮したことにより粗製物である赤色の固体として $\text{N}^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-\text{N}^4-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1\text{H-インドール-3-イル})-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-\text{N}^1-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミン$ (1.5g)を得た。

【0183】

e. $\text{N}^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-\text{N}^4-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1\text{H-インドール-3-イル})-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-\text{N}^1-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン$ の合成

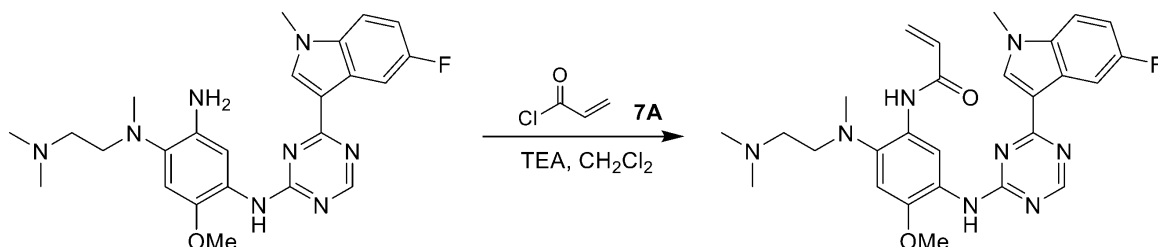


$\text{N}^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-\text{N}^4-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1\text{H-インドール-3-イル})-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-\text{N}^1-メチル-2-ニトロフェニル-1,4-ジアミン$ (800mg 、 1.62mmol)をTHF(30mL)に溶解し、Pd/C(100mg 、純度10%)を添加し、反応液を 25°C 及び水素ガス(16psi)で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF(50mL)で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH:NH₄OH=10:1:0.1)を行ったことにより褐色の固体として $\text{N}^1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-\text{N}^4-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1\text{H-インドール-3-イル})-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-\text{N}^1-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン$ (550mg 、 1.18mmol 、収率:73.2%)を得た。

^1H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 8.60 (s, 1H)、8.34 (dd, $J_1=2.8\text{Hz}$ 、 $J_2=10.0\text{Hz}$, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.30–7.26 (m, 2H)、6.07–7.04 (m, 1H)、6.72 (s, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.85 (s, 3H)、3.00 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.46 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)、2.27 (s, 6H)。

【0184】

f. $\text{N}-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1\text{H-インドール-3-イル})-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド$ の合成



10

20

30

40

50

N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン(500mg、1.08mmol)及びトリエチルアミン(131mg、1.30mmol、180μL)をジクロロメタンDCM(30mL)に溶解し、反応混合液にジクロロメタンDCM(5mL)に予め溶解した化合物7A(117mg、1.30mmol、105.0μL)を入れ、反応を20℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタンDCM(50mL)を加え、水(30mL)で抽出し、得られた水相をさらにジクロロメタンDCM(20mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)を行ったことにより褐色の固体としてN-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(380mg、732μmol、収率:67.8%)を得た。

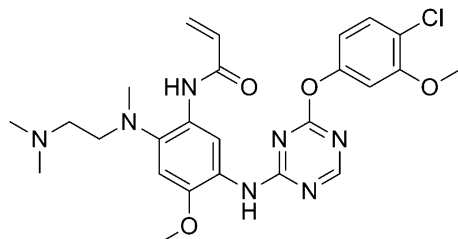
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 10.22(s, 1H)、9.91(s, 1H)、9.39(s, 1H)、8.69(s, 1H)、8.30(dd, J₁=2.4Hz, J₂=10.0Hz, 1H)、7.78(s, 3H)、7.29-7.26(s, 1H)、7.04-6.99(m, 1H)、6.81(s, 1H)、6.48-6.37(m, 2H)、5.73-5.70(m, 1H)、3.98(s, 3H)、3.89(s, 3H)、2.89(s, 2H)、2.72(s, 3H)、2.27(s, 8H)。

ESI-MS(m/z): [M+H]⁺ 519.5。

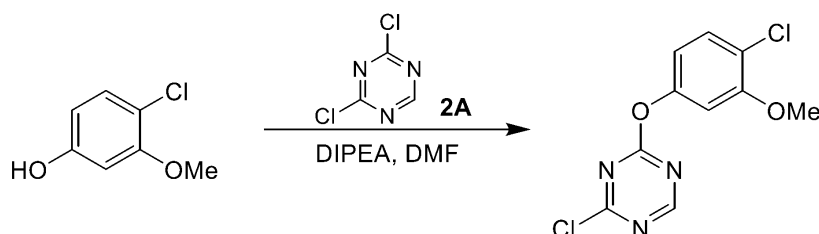
[0185]

実施例12:

N-(5-((4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物12)の合成:



a. 2-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェノール)-1,3,5-トリアジンの合成



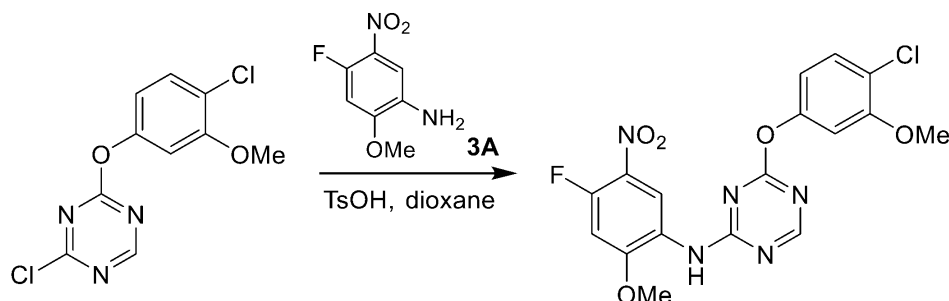
化合物2A(3.12g、20.8mmol)をTHF(30.0mL)に溶解してDIPEA(3.67g、28.4mmol、4.94mL)及び4-クロロ-3-メトキシフェノール(3.00g、18.9mmol)を加え、反応混合液を15℃で16時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を酢酸エチル(50.0mL)及び水(100mL x 2)に注いで抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧し乾燥させ、反応混合液を酢酸エチル(50.0mL)で滴定して濾過したことに

より白色の固体として2-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェノール)-1,3,5-トリアジン(2.70g、9.92mmol、収率:52.5%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 、400MHz): δ 9.01 (s、1H)、7.54 (d、 $J=8.8\text{Hz}$ 、1H)、7.23 (d、 $J=2.4\text{Hz}$ 、1H)、6.95–6.88 (m、1H)、3.83 (s、3H)。

【0186】

b. 4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

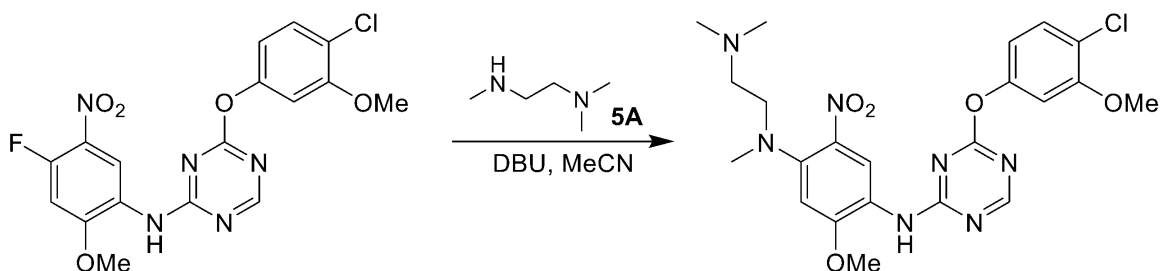


2-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェノール)-1,3,5-トリアジン(700mg、2.57mmol)及び化合物3A(575mg、3.09mmol)の2,4-ジオキサン(25mL)溶液にTsOH(532mg、3.09mmol)を加え、反応を80℃で4時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(80mL x 3)で抽出し、合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:2)を行ったことにより褐色の固体として4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(585mg、1.39mmol、収率:53.9%)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 、400MHz): δ 9.69 (s、1H)、8.53 (s、1H)、8.32 (d、 $J=8.4\text{Hz}$ 、1H)、7.47–7.31 (m、2H)、7.09 (s、1H)、6.83 (d、 $J=7.6\text{Hz}$ 、1H)、3.89 (s、3H)、3.79 (s、3H)。

【0187】

c. N¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成



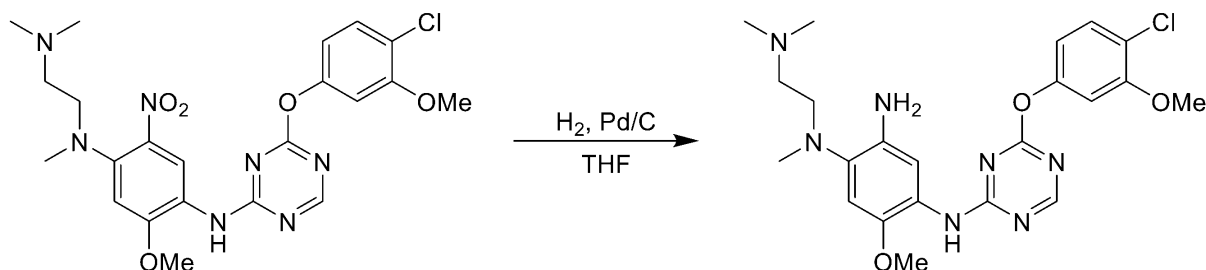
4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-N-(4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(585mg、1.39mmol)をアセトニトリACN(10mL)に溶解し、化合物5A(212mg、2.08mmol、270μL)及びDBU(317mg、2.08mmol、313μL)を加え、反応混合液を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮

した後にジクロロメタンDCM (50 mL) に溶解し、水 (50 mL) で抽出し、水相をジクロロメタンDCM (30 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 10:1) を行ったことにより黄色の油状物としてN¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (425 mg、収率: 60.8%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.62–8.51 (m, 1H)、7.73–7.52 (m, 1H)、7.43–7.40 (m, 1H)、6.78–6.76 (m, 2H)、6.64 (s, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.89 (s, 3H)、3.28 (s, 2H)、2.86 (s, 3H)、2.56–2.54 (m, 2H)、2.25 (s, 6H)。

【0188】

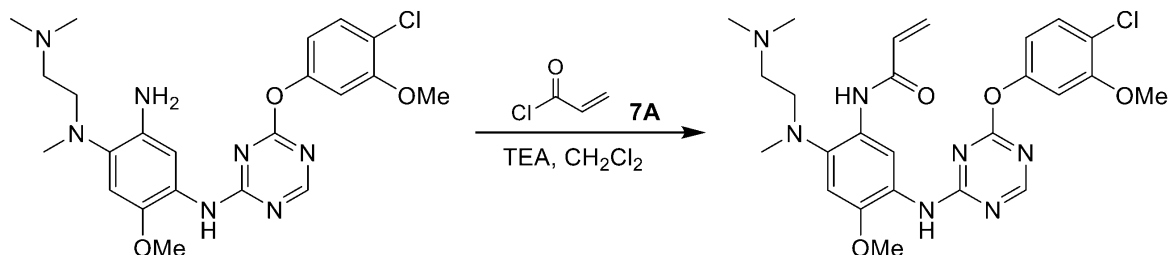
d. N⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成



N¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシ-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (425 mg、843 μmol) をTHF (10 mL) に溶解し、Pd/C (50 mg、純度10%) を加え、反応液を25℃及び水素 (16 psi) で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH: NH₄OH = 10:1:0.1) を行ったことにより褐色の油状化合物としてN⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メトキシ-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (310 mg、収率: 77.5%) を得た。

【0189】

e. N-(5-((4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミドの合成



N⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2

－イル)－N¹－(2－(ジメチルアミノ)エチル)－5－メトキシ－N¹－メチルフェニル－1,2,4－トリアミン(435mg、0.92mmol)及びトリエチルアミン(185mg、1.84mmol、255μL)をジクロロメタンDCM(30mL)に溶解し、反応混合液にジクロロメタンDCM(5mL)に予め溶解した化合物7A(107mg、1.19mmol、97.3μL)を加え、反応を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタンDCM(50mL)を加え、水(30mL)で抽出し、得られた水相をさらにジクロロメタンDCM(20mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)を行ったことにより黄色の固体としてN－(5－((4－(4－クロロ－3－メトキシフェノキシ)－1,3,5－トリアジン－2－イル)アミノ)－4－(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)－4－メトキシフェニル)アクリルアミド(160mg、収率:33.0%)を得た。

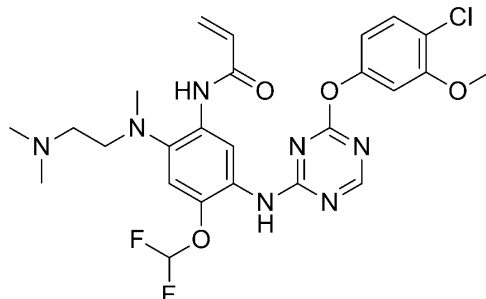
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 10.09(s, 1H)、9.94–9.02(m, 1H)、8.67–8.47(m, 1H)、7.65(s, 1H)、7.38(s, 1H)、6.80–6.76(m, 3H)、6.46–6.42(m, 2H)、5.73–5.70(m, 1H)、3.88–3.85(s, 6H)、2.90(s, 2H)、2.70(s, 3H)、2.32(s, 8H)。

ESI-MS(m/z): [M+H]⁺ 528.1。

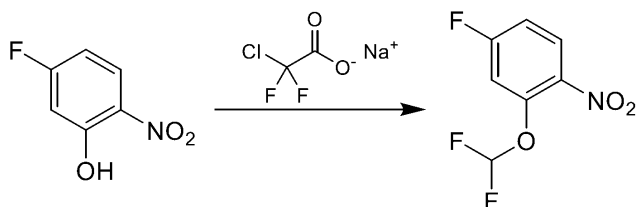
【0190】

実施例13:

N－(5－((4－(4－クロロ－3－メトキシフェノキシ)－1,3,5－トリアジン－2－イル)アミノ)－4－(ジフルオロメトキシ)－2－((2－(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物13)の合成:



a. 2－(ジフルオロメトキシ)－4－フルオロ－1－ニトロベンゼンの合成



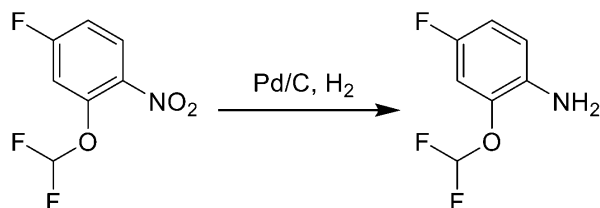
5－フルオロ－2－ニトロフェノール(5.00g、31.83mmol)及び炭酸ナトリウム(10.1g、95.5mmol)をDMF(50mL)に溶解し、90℃で2－クロロ－2,2－ジフルオロ酢酸ナトリウム(17.7g、116mmol)を少量ずつ加え、反応混合液を該温度で2時間攪拌し、TLC(石油エーテル:酢酸エチル=5:1)で反応の完了を示し、反応混合液を25℃に冷却した後に氷水(400mL)に注ぎ、酢酸エチル(100mL x 3)で抽出し、有機相を合わせて水(200mL x 2)で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1)を行ったことにより黄色の油状物として2－(ジフルオロメトキシ)－4－フルオロ－1－ニトロベンゼン(6.00g

、収率：91.0%）を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.07–7.96 (m, 1H)、7.15–7.07 (m, 2H)、6.64 (t, $J=72.4$ Hz, 1H)。

【0191】

b. 2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロアニリンの合成



10

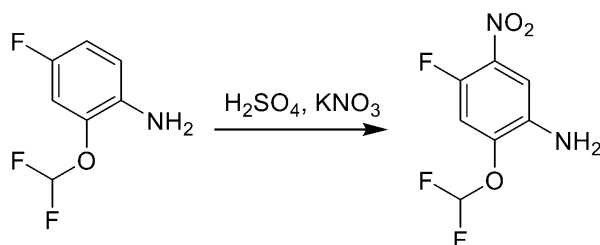
2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン（6 g、28.97 mmol）をエタノール（100 mL）に溶解し、Pd/C（600 mg、純度10%）を加え、反応液を25℃及び水素（16 psi）で3時間攪拌し、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）で反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをメタノール（200 mL）で洗浄したことにより粗製物である褐色の油状化合物として2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロアニリン（4.0 g、収率：77.9%）を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 6.83–6.76 (m, 1H)、6.75–6.72 (m, 2H)、(t, $J=74.0$ Hz, 1H)、3.71 (s, 2H)。

【0192】

c. 2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成



30

2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロアニリン（4.00 g、19.3 mmol）を濃硫酸（50 mL）に溶解した後に0℃で KNO_3 （2.15 g、21.3 mmol）を加え、反応混合液を0–20℃で2.5時間攪拌し、TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝5：1）で反応の完了を示した。反応混合液を氷水（500 mL）に注ぎ、かつジクロロメタンDCM（200 mL x 3）で抽出し、有機相を合わせた後に水（200 mL x 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮したことにより黄色の固体として2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-5-ニトロアニリン（4.00 g、収率：93.2%）を得た。

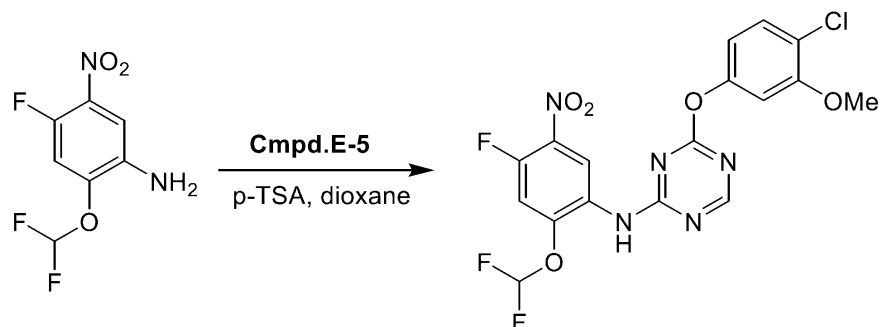
40

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 7.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、7.01 (d, $J=7.2$ Hz, 1H)、6.59 (t, $J=72.0$ Hz, 1H)、4.02 (s, 2H)。

【0193】

d. 4-（4-クロロ-3-メトキシフェノキシ）-N-（2-（ジフルオロメトキシ）-4-フルオロ-5-ニトロフェニル）-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

50



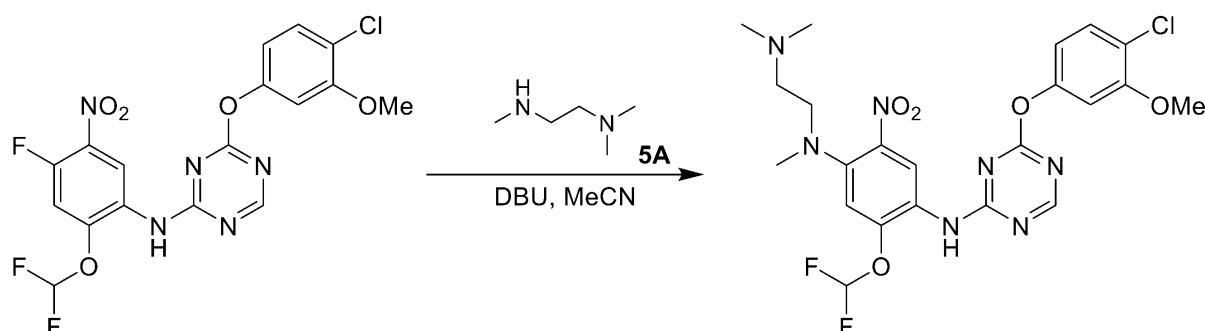
10

(化合物 E-5) 2-クロロ-4-(4-クロロ-3-メトキシフェノール)-1,3,5-トリアジン (1.00 g、3.68 mmol) 及び 2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロアニリン (979 mg、4.41 mmol) の 2,4-ジオキサン (50 mL) 溶液に TsOH (823 mg、4.78 mmol) を加え、反応を 20℃ で 5 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。反応混合液を水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出し、合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 1) を行ったことにより褐色の固体として 4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (700 mg、1.39 mmol、収率：41.6%) を得た。

20

【0194】

e. N¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成



30

4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン (700 mg、1.53 mmol) をアセトニトリル ACN (30 mL) に溶解し、化合物 5A (234 mg、2.29 mmol、298 µL) 及び DBU (349 mg、2.29 mmol、345 µL) を加え、反応混合液を 20℃ で 5 時間攪拌し、LCMS で反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタン DCM (50 mL) に溶解し、水 (50 mL x 3) で抽出し、水相をジクロロメタン DCM (30 mL) で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) を行ったことにより黄色の油状物として N¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (560 mg、収率：67.8%) を得た。

40

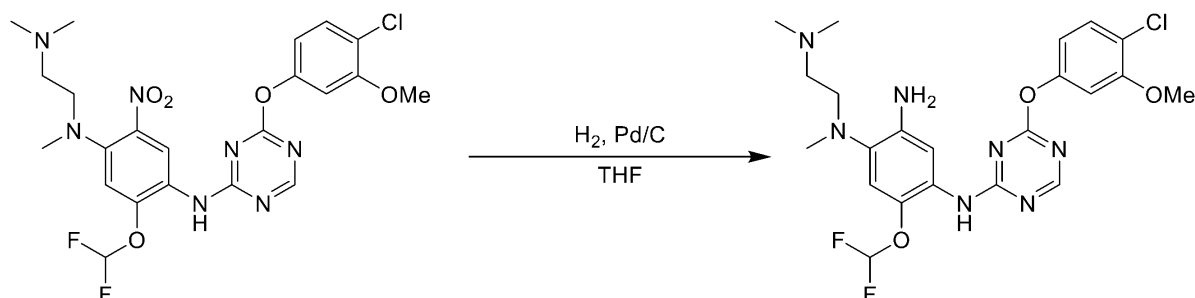
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.55 (s, 1H)、7.55-7.5

50

2 (m、2 H)、7.41 (d、J=8.4 Hz、1 H)、6.98 (s、1 H)、6.80–6.44 (m、3 H)、3.88 (s、3 H)、3.28–3.25 (m、2 H)、2.83 (s、3 H)、2.54–2.51 (m、2 H)、2.25 (s、6 H)。

【0195】

f. N⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成



10

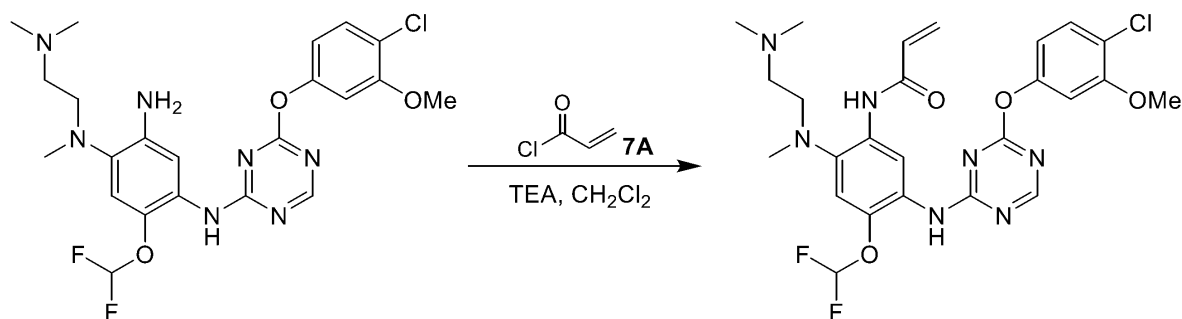
N¹-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン (550 mg、1.02 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、Pd/C (50 mg、純度10%) を加え、反応液を25℃及び水素ガス (16 psi) で2時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL) で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH=10:1) を行ったことによりピンク色の固体としてN⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (445 mg、収率: 85.6%) を得た。

20

【0196】

g. N-(5-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミドの合成

30



40

N⁴-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン (435 mg、0.85 mmol) 及びトリエチルアミン (172 mg、1.71 mmol、237 µL) をジクロロメタン DCM (30 mL) に溶解し、反応混合液にジクロロメタン DCM (5 mL) に予め溶解した化合物 7A (115 mg、1.28 mmol、104 µL) を加え、反応を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタン DCM (50 mL x 3) を加え、水 (30 mL) で抽出し、得られた水相をジクロロメタン DCM (20 mL

50

)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH=10:1) を行ったことにより黄色の固体としてN-(5-(4-(4-クロロ-3-メトキシフェノキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(300mg、収率: 62.4%)を得た。

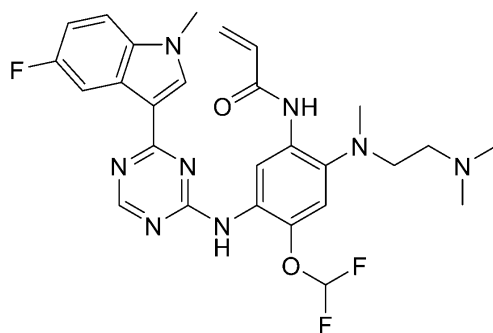
^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.30 (s, 1H)、9.40-9.10 (m, 1H)、8.57 (s, 1H)、7.37 (s, 2H)、7.02 (s, 1H)、6.80-6.78 (m, 2H)、6.63 (s, 1H)、6.47-6.43 (m, 2H)、6.33-6.27 (s, 1H)、5.75-5.73 (s, 1H)、3.86 (s, 3H)、2.81 (s, 2H)、2.69 (s, 3H)、2.33 (s, 2H)、2.28 (s, 6H)。

ESI-MS (m/z): [M+H]⁺ 564.1。

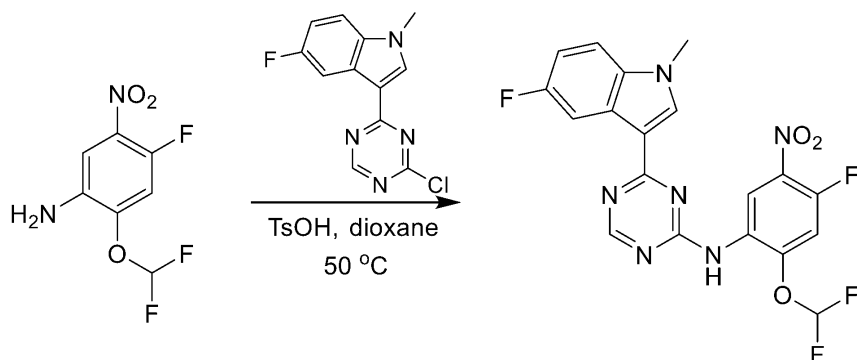
【0197】

実施例14:

N-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-5-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物14)の合成:



a. N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成

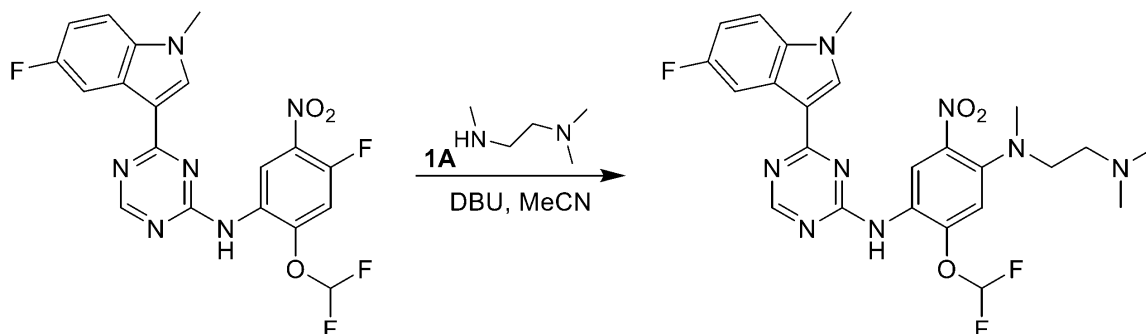


3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール(130mg、0.50mmol)及び2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロアニリン(132mg、0.59mmol)の2,4-ジオキサン(20mL)溶液にTsOH(111mg、0.64mmol)を加え、反応を80℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水(50mL)に注ぎ、固体を濾過して水(10mL)で洗浄し、減圧濃縮したことにより褐色の固体として

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(220mg、収率:98.2%)を得た。

【0198】

b. 2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミンの合成



10

N-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(220mg、0.49mmol)をアセトニトリルACN(30mL)に溶解し、化合物1A(75.2mg、0.74mmol、95.7μL)及びDBU(112mg、0.74mmol、111μL)を加え、反応混合液を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタンDCM(50mL)に溶解し、水(40mL x 2)で抽出し、水相をジクロロメタンDCM(30mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH:NH₄OH=10:1:0.1)を行ったことにより黄色の固体として2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン(225mg、収率:84.5%)を得た。

20

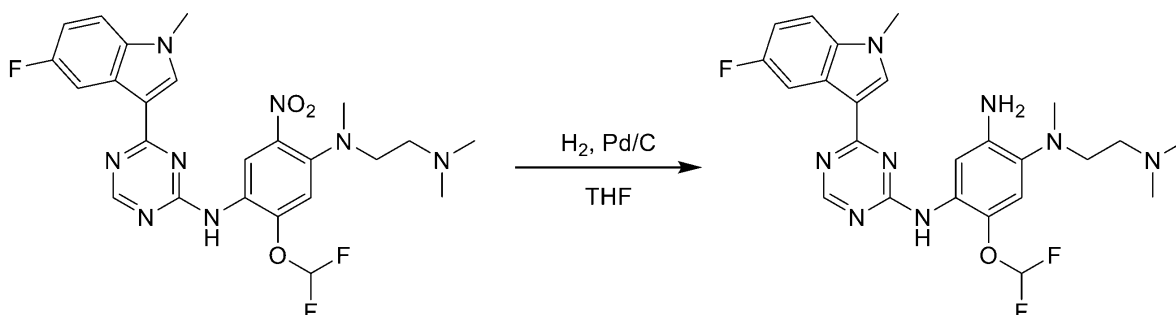
¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 9.27(br, 1H)、8.71(s, 1H)、8.29-8.21(m, 2H)、7.33-7.27(m, 2H)、7.08-7.04(m, 2H)、3.92(s, 3H)、3.32(t, J=7.2Hz, 2H)、2.89(s, 3H)、2.59(t, J=6.8Hz, 2H)、2.28(s, 6H)。

30

【0199】

c. 5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミンの合成

40



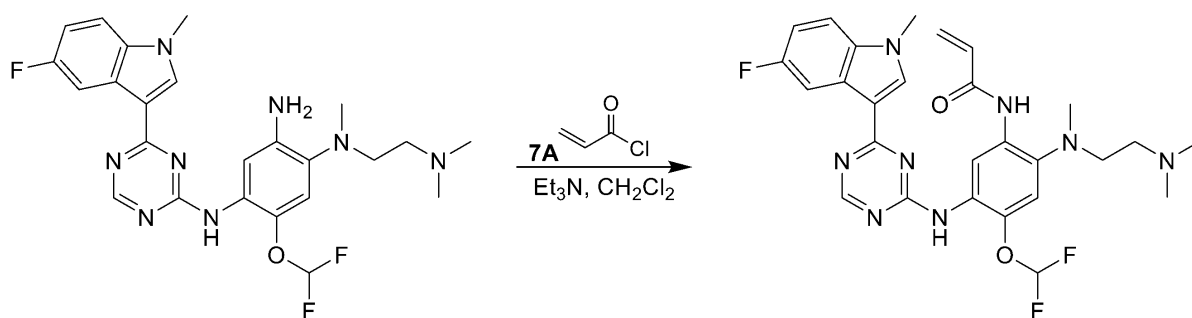
50

2-(ジフルオロメトキシ)-N⁴-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N¹-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N⁴-メチル-5-ニトロフェニル-1,4-ジアミン(220mg、0.42mmol)をTHF(10mL)及びメタノール(3mL)に溶解し、Pd/C(50mg、純度10%)を加え、反応液を25℃及び水素がす(16psi)で2時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF(10mL)で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮することにより黒色の固体として5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン(205mg、収率:97.3%)を得た。

10

【0200】

d. N-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミドの合成



20

5-(ジフルオロメトキシ)-N¹-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N⁴-(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)-N¹-メチルフェニル-1,2,4-トリアミン(205mg、0.41mmol)及びトリエチルアミン(49.7mg、0.49mmol、40.1μL)をジクロロメタンDCM(20mL)に溶解し、反応混合液にジクロロメタンDCM(2mL)に予め溶解した化合物7A(44.5mg、0.49mmol、40.1μL)を加え、反応を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液にジクロロメタンDCM(20mL)を加え、水(30mL)で抽出し、得られた水相をジクロロメタンDCM(20mL×2)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮したことによりシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)を行ったことにより黄色の固体としてN-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(150mg、収率:64.5%)を得た。

30

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 10.4(s, 1H)、9.91(s, 1H)、9.23(br, 1H)、8.72(s, 1H)、8.27(d, J=10.0Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.29-7.27(m, 1H)、7.08(s, 1H)、7.05-7.00(m, 1H)、6.70-6.33(m, 3H)、5.76(d, J=11.6Hz, 1H)、3.96(s, 3H)、2.88(s, 2H)、2.71(s, 3H)、2.29(m, 8H)。

40

ESI-MS(m/z): [M+H]⁺ 555.1。

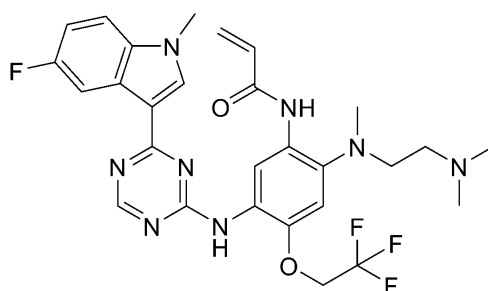
【0201】

実施例15:

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-

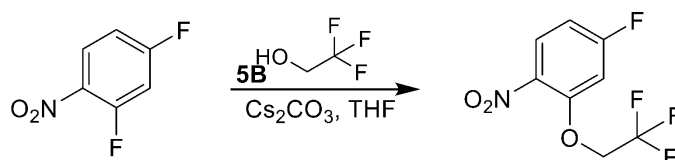
50

2-イル) アミノ) - 4 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェニル) アクリルアミド (化合物 15) の合成:



10

a. 4-フルオロ-1-ニトロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼンの合成



20

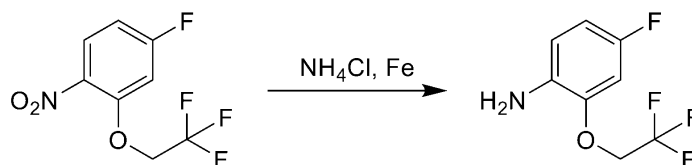
2, 4-ジフルオロニトロベンゼン (10.0 g、62.8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (20.5 g、62.8 mmol) を THF (100 mL) に溶解した後、化合物 5B (6.29 g、62.8 mmol) を滴下し、反応混合物を 20℃で6時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合物を氷水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (150 mL x 3) で抽出し、合わせられた有機相を飽和食塩水 (300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後に減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) を行ったことにより黄色の固体として4-フルオロ-1-ニトロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン (14.0 g、収率: 93.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz): δ 8.03–7.91 (m, 1H)、6.91–6.82 (m, 2H)、4.54–4.43 (m, 2H)。

30

【0202】

b. 4-フルオロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アニリンの合成



4-フルオロ-1-ニトロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン (14.0 g、58.6 mmol) をエタノール (40 mL) と水 (10 mL) の混合液に溶解し、 NH_4Cl (9.40 g、175 mmol) を加え、鉄粉末 (19.6 g、351 mmol) を加え、反応混合物を 80℃で6時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。20℃まで冷却し、珪藻土で反応混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) を行ったことにより赤色の油状物として4-フルオロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アニリン (10.0 g、収率: 81.1%) を得た。

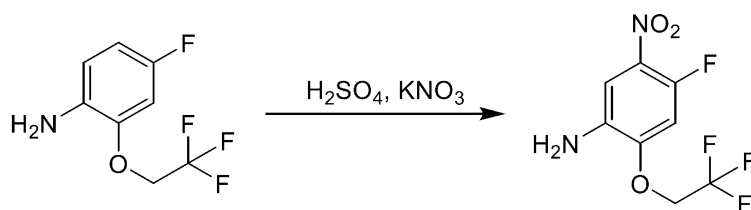
40

^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz): δ 6.69–6.55 (m, 3H)、4.37–4.31 (m, 2H)、3.69 (br, 2H)。

【0203】

50

c. 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロアニリンの合成



10

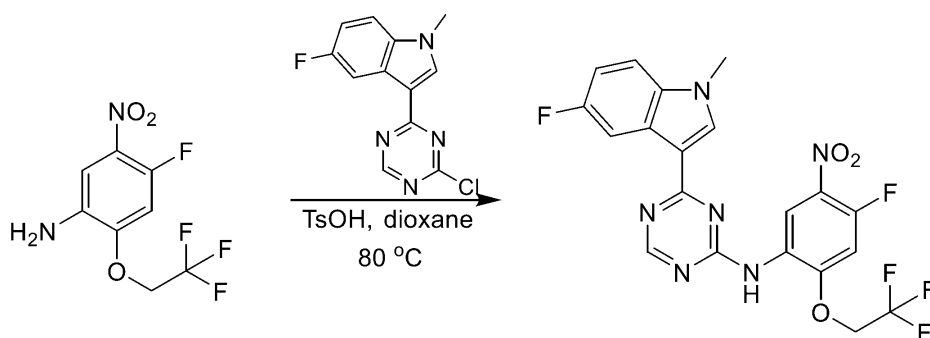
4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン(10.0g、47.8mmol)を濃硫酸(35mL)に溶解した後に0℃でKNO₃(5.80g、57.4mmol)を加え、反応混合液を0-20℃で2.5時間攪拌し、TLC(石油エーテル：酢酸エチル=5：1)で反応の完了を示した。反応混合液を氷水(500mL)に注ぎ、かつ、ジクロロメタンDCM(50mL×10)で抽出し、有機相を合わせた後に飽和食塩水(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=8：1)を行ったことにより黄色の固体として2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロアニリン(8.20g、収率：64.8%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃、400MHz)：δ7.43(d、J=7.6Hz、1H)、6.65(d、J=11.6Hz、1H)、4.48-4.42(m、2H)、3.99(br、2H)。

20

【0204】

d. 4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミンの合成



30

3-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール(300mg、1.14mmol)及び2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-フルオロ-5-ニトロアニリン(348mg、1.37mmol)の2,4-ジオキサン(20mL)溶液にTsOH(256mg、1.48mmol)を加え、反応を80℃で3時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を水(50mL)に注ぎ、固体を濾過して水(10mL)で洗浄し、減圧濃縮したことにより黄色の固体として4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-N-(4-フルオロ-5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(549mg、収率：98.1%)を得た。

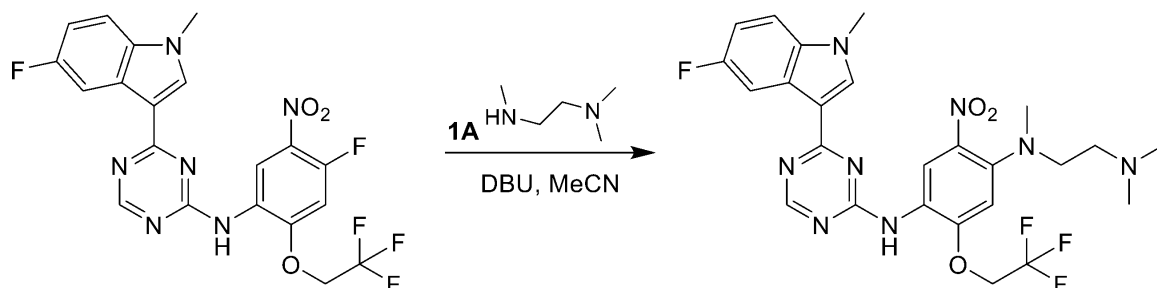
40

¹H NMR(CDCl₃、400MHz)：δ9.56(s、1H)、8.62(s、1H)、8.53(d、J=7.6Hz、1H)、8.37(s、1H)、7.63-7.54(m、2H)、7.12-7.08(m、1H)、5.01-4.95(m、2H)、3.89(s、3H)。

50

【0205】

e. N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチル-2-ニトロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル-1,4-ジアミンの合成



10

4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)- N -(4-フルオロ-5-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)-1,3,5-トリアジン-2-アミン(519mg、1.08mmol)をアセトニトリルACN(30mL)に溶解し、化合物1A(166mg、1.62mmol)及びDBU(247mg、1.62mmol)を加え、反応混合液を80℃で15時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。減圧濃縮した後にジクロロメタンDCM(100mL)に溶解し、水(40mL×2)で抽出し、水相をジクロロメタンDCM(30mL)で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH:NH₄OH=10:1:0.1)を行ったことにより黄色の固体として N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチル-2-ニトロ-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル-1,4-ジアミン(600mg、収率:98.7%)を得た。

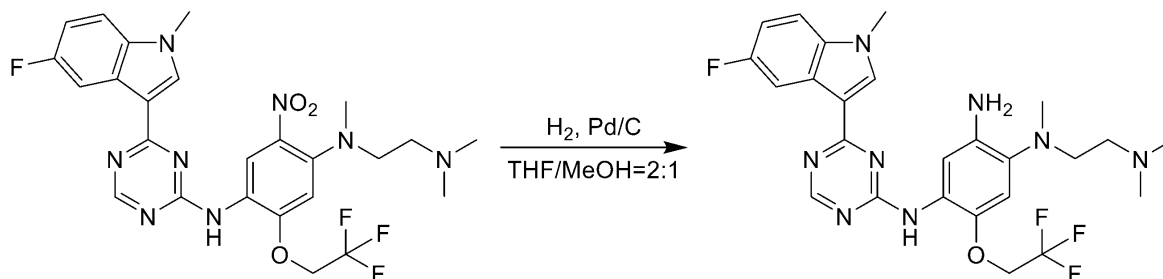
20

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 10.6 (br, 1H)、9.38 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.56-7.53 (m, 1H)、7.10 (s, 2H)、4.96 (d, J=8.0Hz, 2H)、3.89 (s, 3H)、3.65 (s, 2H)、3.56-3.45 (m, 1H)、2.86 (s, 3H)、2.75 (s, 6H)、2.55-2.33 (m, 1H)、1.94-1.89 (s, 0.5H)、1.67-1.61 (m, 1.5H)。

30

【0206】

f. N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)- N^1 -メチル-5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル-1,2,4-トリアミンの合成



40

N^1 -(2-(ジメチルアミノ)エチル)- N^4 -(4-(5-フルオロ-1-メチル

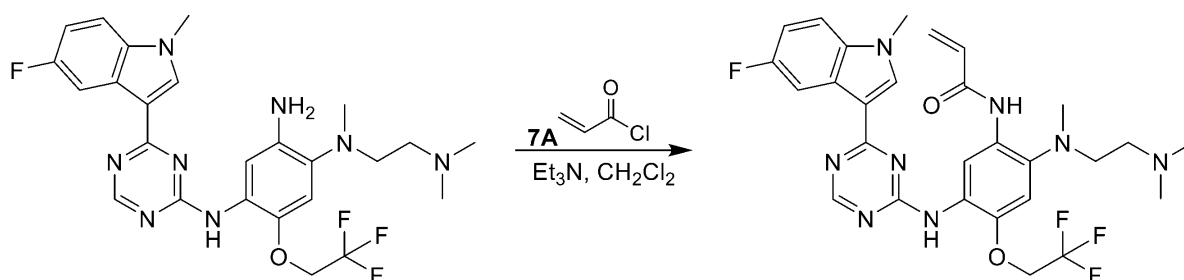
50

－1H－インドール－3－イル）－1，3，5－トリアジン－2－イル）－N¹－メチル－2－ニトロ－5－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル－1，4－ジアミン（250mg、0.44mmol）をTHF（20mL）及びメタノール（10mL）に溶解し、Pd/C（50mg、純度10%）を加え、反応液を25℃及び水素ガス（16psi）で2時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをTHF（10mL）で洗浄し、得られた濾液を減圧濃縮したことにより黒色の固体としてN¹－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－N⁴－（4－（5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1，3，5－トリアジン－2－イル）－N¹－メチル－5－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル－1，2，4－トリアミン（230mg、収率：96.4%）を得た。

10

【0207】

g. N－（2－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－5－（（4－（5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1，3，5－トリアジン－2－イル）アミノ）－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル）アクリルアミドの合成



20

N¹－（2－（ジメチルアミノ）エチル）－N⁴－（4－（5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1，3，5－トリアジン－2－イル）－N¹－メチル－5－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル－1，2，4－トリアミン（230mg、0.43mmol）及びトリエチルアミン（52.4mg、0.52mmol、40.1μL）をジクロロメタンDCM（20mL）に溶解し、反応混合液にジクロロメタンDCM（2mL）に予め溶解した化合物7A（46.9mg、0.52mmol、40.1μL）に溶解し、反応を20℃で5時間攪拌し、LCMSで反応の完了を示した。反応混合液をジクロロメタンDCM（20mL）に加え、水（30mL）で抽出し、得られた水相をジクロロメタンDCM（20mL x 2）で抽出し、有機相を合わせて飽和食塩水（50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝10：1）を行ったことにより黄色の固体としてN－（2－（（2－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－5－（（4－（5－フルオロ－1－メチル－1H－インドール－3－イル）－1，3，5－トリアジン－2－イル）アミノ）－4－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェニル）アクリルアミド（140mg、収率：53.9%）を得た。

30

¹H NMR（CDCl₃、400MHz）：δ10.2（s、1H）、9.92（br、1H）、9.30（br、1H）、8.72（s、1H）、8.27（dd、J1＝2.0Hz、J2＝10.0Hz、1H）、7.61（s、1H）、7.29－7.27（m、1H）、7.04－6.99（m、1H）、6.84（s、1H）、6.46－6.42（m、2H）、5.76－5.71（m、1H）、4.49－4.37（m、2H）、3.97（s、3H）、2.91－2.88（m、2H）、2.71（s、3H）、2.36（s、2H）、2.31（s、6H）。

40

ESI-MS（m/z）：[M+H]⁺587.1。

【0208】

実施例16：

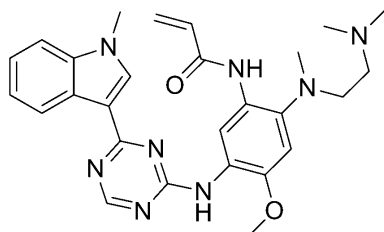
本発明の第1態様に記載の式（II）の化合物によれば、その化学合成及び製造は、Z

50

eng、QBらがJournal of Medicinal Chemistry、2015、58、8200-8215に発表した文章、及び特許WO2018/210246 (A1)、CN105461695A、CN201410365911A、CN201610126987A、CN109761960及びCN106928200Aを参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

【0209】

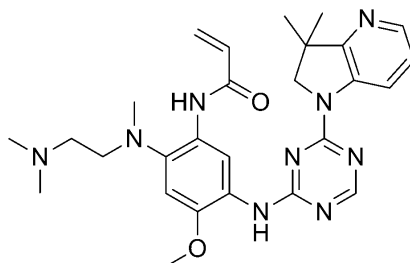
N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物16)。



10

【0210】

N-(5-((4-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物17)。

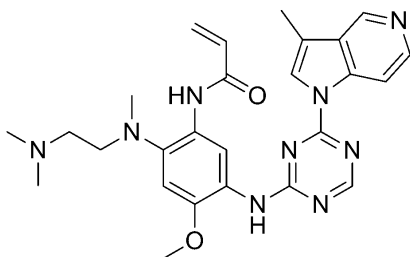


20

30

【0211】

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(3-メチル-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物18)。

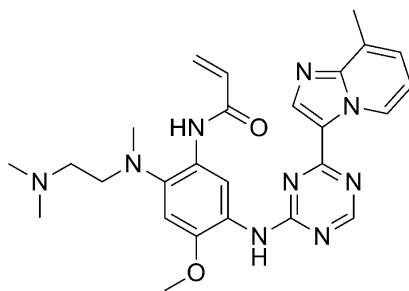


40

【0212】

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル(メチル)アミノ)-4-メトキシ-5-((4-(8-メチルイミダゾール[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物19)。

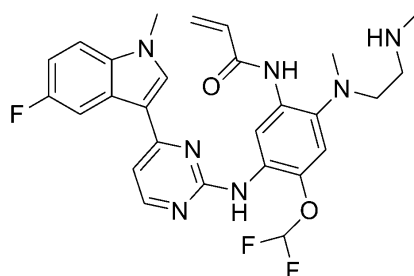
50



10

【0213】

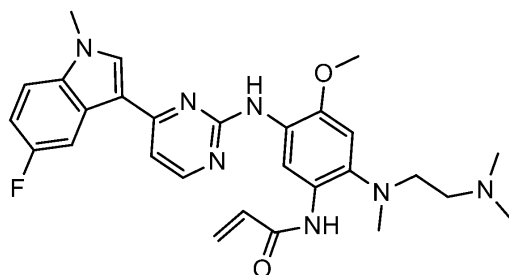
N-(4-(ジフルオロメトキシ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物20)。



20

【0214】

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)アクリルアミド(化合物21)。

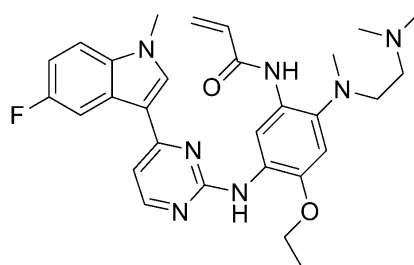


30

【0215】

N-(2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)-4-エトキシ-5-((4-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物22)。

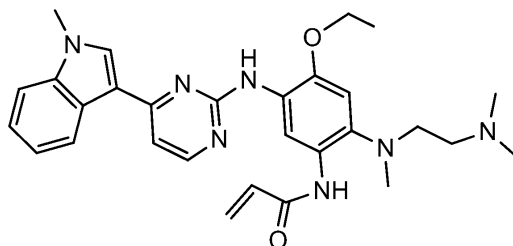
40



50

【0216】

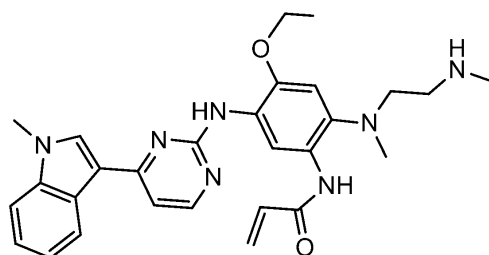
N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）-4-エトキシ-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物23）。



10

【0217】

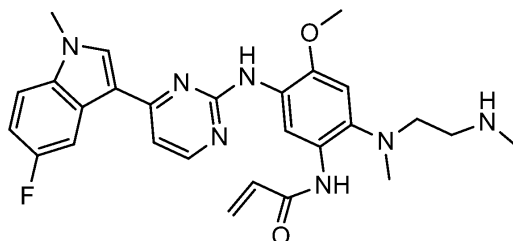
N-（4-エトキシ-2-（メチル（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物24）。



20

【0218】

N-（5-（（4-（5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-4-メトキシ-2-（メチル（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物25）。



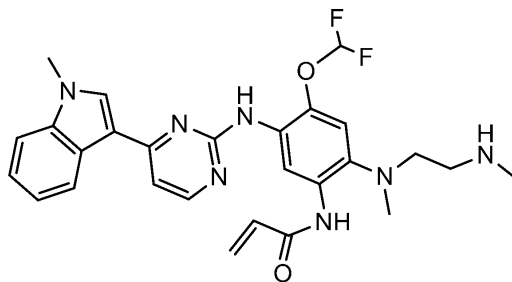
30

【0219】

N-（4-（ジフルオロメトキシ）-2-（メチル（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物26）。

40

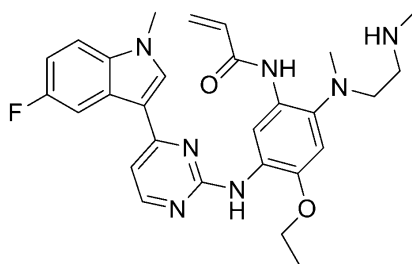
50



【0220】

10

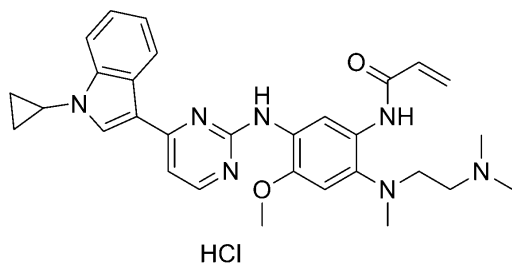
N-（4-エトキシ-5-（（4-（5-フルオロ-1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-2-（メチル（2-（メチルアミノ）エチル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（化合物27）。



20

【0221】

N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド塩酸塩（化合物28）。



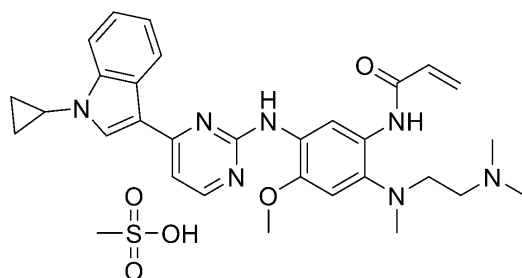
30

化合物28は、MedChemExpressから購入することができ、商品番号は、HY-112823Bである。

【0222】

N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミドメタンスルホン酸塩（化合物29）。

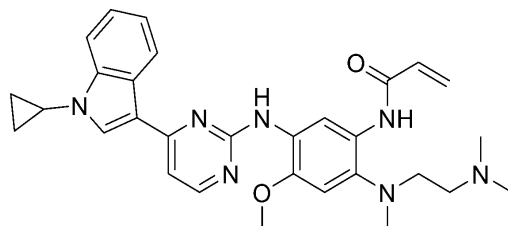
40



50

【0223】

N-（5-（（4-（1-シクロプロピル-1H-インドール）ピリミジン-2-イル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-4-メトキシフェニル）アクリルアミド（化合物30）。

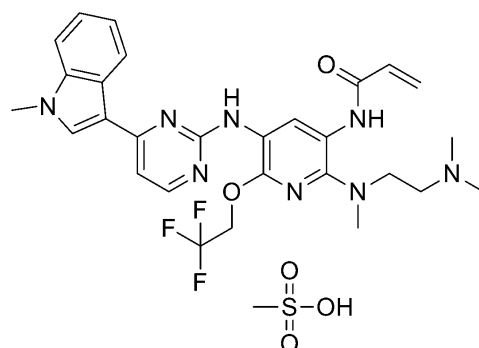


10

化合物30は、Selleckchemから購入することができ、商品番号は、S-8817である。

【0224】

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6-（2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-3-イル）アクリルアミドメタンスルホン酸塩（化合物31）。

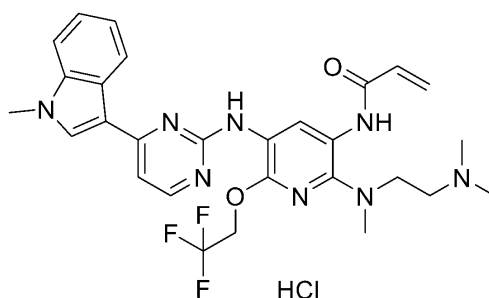


20

化合物31は、MedChemExpressで購入することができ、商品番号は、HY-112870Aである。

【0225】

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6-（2,2-トリフルオロエトキシ）ピリジン-3-イル）アクリルアミド塩酸塩（化合物32）。



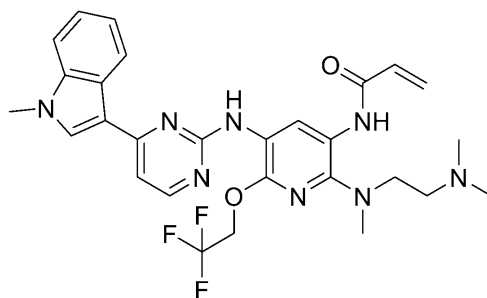
40

【0226】

N-（2-（（2-（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）-5-（（4-（1-メチル-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）-6-（2,

50

2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン-3-イル) アクリルアミド (化合物 33)。

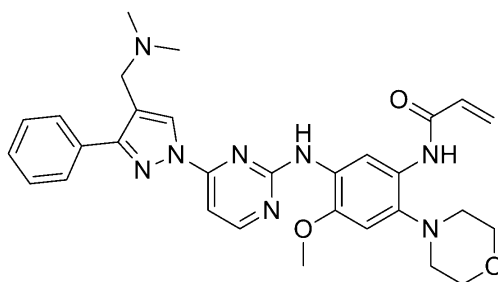


10

化合物 33 は、ProbeChem から購入することができ、商品番号は、PC-35640 である。

【0227】

N-(5-((4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-4-メトキシ-2-モルホリノフェニル)アクリルアミド (化合物 34)。



20

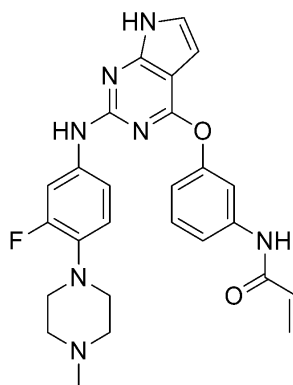
化合物 34 は、MedChemExpress から購入することができ、商品番号は、HY-109061 である。

【0228】

本発明の第 2 態様に記載の式 (II) の化合物によれば、その化合物の化学合成及び製造は、Chen、LF らが Journal of Medicinal Chemistry、2018、61、4290-4300 に発表した文章及び参考文献を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

【0229】

N-(3-((2-((3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-7H-ピラゾール[2,3-d]ピリジン-4-イル)オキソ)フェニル)アクリルアミド (化合物 35)。



40

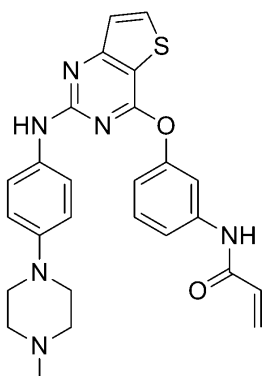
化合物 35 は、AdooQ Bioscience から購入することができ、商品番号

50

は、A 1 6 8 2 6 である。

【 0 2 3 0 】

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキソ) フェニル) アクリルアミド (化合物 3 6) 。

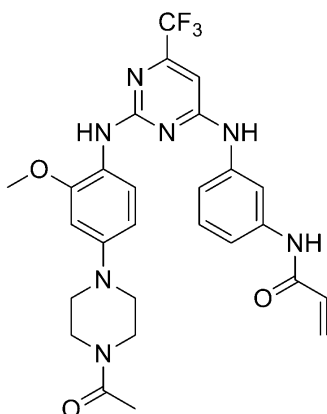


10

化合物 3 6 は、Med Chem Express から購入することができ、商品番号は、HY - 1 9 7 3 0 である。

【 0 2 3 1 】

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) - 6 - (トリフルオロメトキシ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド (化合物 3 7) 。



30

化合物 3 7 は、Med Chem Express から購入することができ、商品番号は、HY - 1 5 7 2 9 である。

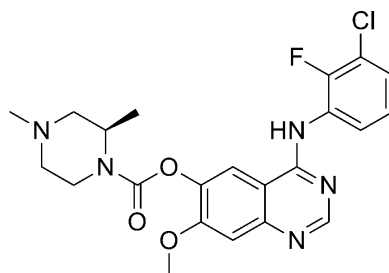
【 0 2 3 2 】

本発明の第 2 態様に記載の式 (I V) の化合物によれば、その化学合成は、Zeng、QBらがJournal of Medicinal Chemistry、2015、58、8200-8215に発表した文章を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

【 0 2 3 3 】

(R) - 4 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) アミノ - 7 - メトキシキナゾリン - 6 - イル - 2 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (化合物 3 8) 。

50



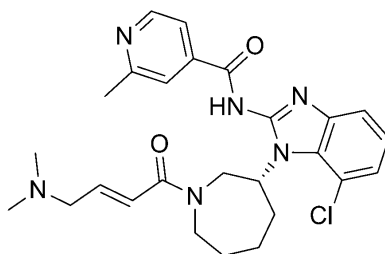
化合物38は、MedChemExpressから購入することができ、商品番号は、HY-18750である。

【0234】

本発明の第2態様に記載の前記式(V)の化合物によれば、その化学合成は、Lellis、GらがJournal of Medicinal Chemistry、2016、59、6671-6689に発表した文章を参照することができ、それは、以下の化合物から選択される。

【0235】

(R, E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)-2-ブテノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物39)。



化合物39は、MedChemExpressから購入することができ、商品番号は、HY-12872である。

【0236】

試験1: EGFR L858R/T790M (EGFR二重変異型) 細胞増殖試験

ヒト肺細胞株NCI-H1975 (EGFR L858R/T790M二重変異) は、American Type Culture Collectionから得られる。NCI-H1975細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570)に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞(8,000細胞/ウェル)をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート内の細胞に加えて細胞を溶解し、かつ、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ(例えば、Prism)に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0237】

下記表 1 は、本明細書の実施例 1－15 における化合物の上記 E G F R L 8 5 8 R / T 7 9 0 M (E G F R 二重変異型) 細胞増殖試験における I C₅₀ 値を示した。

表 1

実施例番号	試験 1－I C ₅₀ (nM)
1	19.82
2	129.6
3	56.97
4	66.70
5	19.50
6	91.04
7	56.97
8	39.6
9	15.3
10	182.7
11	13.5
12	66.3
13	42.1
14	16.8
15	12.7
Osimertinib (AZD9291)	18.23

* Osimertinib (AZD9291) は、AstraZeneca が開発した第 3 世代阻害剤であり、非小細胞肺癌を治療するために用いられ、以下も同様である。

【0238】

試験 2：BaF3 (EGFR-D770insSVD) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (EGFR-D770insSVD) は、本発明者らによって構築された (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiang ら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichaux ら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646 を参照する)。BaF3 (EGFR-D770insSVD) を 10% ウシ胎児血清及び 2mM のグルタミドを含有する RPMI 1640 培地に培養した。細胞を 5% CO₂ 加湿インキュベータで 37℃ で成長させた。

Promega 社の Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega カタログ番号 #G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 µl の細胞 (3,000 細胞/ウェル) を Corning 黒色透明底 96 ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃ で 5% CO₂ 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで 100% DMSO で連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を 72 時間再培養した。100 µl の混合された Cell Titer-Glo 試薬を 96 ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envision マイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50% の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで I C₅₀ 値を決定した。

【0239】

下記表 2 は、本明細書の実施例 1、4-6、8-15 における化合物の上記 BaF3 (

EGFR-D770insSVD) 細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

表 2

実施例番号	試験2-IC ₅₀ (nM)
1	412
4	592.2
5	144.4
6	518.1
8	30.04
9	48.69
10	565.7
11	22.3
12	183.1
13	88.65
14	16.36
15	24.39
Osimertinib (AZD9291)	305

【0240】

試験3: BaF3 (EGFR-A763insFQEA) 細胞増殖試験

工学細胞株BaF3 (EGFR-A763insFQEA) は、本発明者らによって構築された (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR-A763insFQEA) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5% CO₂ 加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞 (3,000細胞/ウェル) をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5% CO₂ 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100% DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0241】

下記表3は、本明細書の実施例1、4-6、8-15における化合物の上記BaF3 (EGFR-A763insFQEA) 細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

10

20

30

40

50

表 3

実施例番号	試験3－I C ₅₀ (nM)
1	279.8
4	312.6
5	42.61
6	277.1
8	16.57
9	14.33
10	182.7
11	9.45
12	57.28
13	43.12
14	7.60
15	14.04
Osimertinib (AZD9291)	118.6

【0242】

試験4：BaF3（EGFR-V769insASV）細胞増殖試験

工学細胞株BaF3（EGFR-V769insASV）は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65(19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24(5): 638-646を参照する）。BaF3（EGFR-V769insASV）を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay（Promegaカタログ番号#G7570）に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0243】

下記表4は、本明細書の実施例1、4-6、8-15における化合物の上記BaF3（EGFR-V769insASV）細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

10

20

30

40

50

表 4

実施例番号	試験4－IC ₅₀ (nM)
1	385.8
4	470
5	147.7
6	476.6
8	57.6
9	45.51
10	465.5
11	47.86
12	121.5
13	88.62
14	25.88
15	45
Osimertinib (AZD9291)	307.1

【0244】

試験5：BaF3 (EGFR-N771insH) 細胞増殖試験

工学細胞株BaF3 (EGFR-N771insH) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する）。BaF3 (EGFR-N771insH) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%のDMSOに連続的に希釈された化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0245】

下記表5は、本明細書の実施例8－15における化合物の上記BaF3 (EGFR-N771insH) 細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

10

20

30

40

50

表 5

実施例番号	試験 5 - I C ₅₀ (nM)
8	18.21
9	15.33
10	145.7
11	9.19
12	82.5
13	35.6
14	9.21
15	7.66
Osimertinib(AZD9291)	33.53

【0246】

試験 6 : BaF3 (EGFR-D770insNPG) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (EGFR-D770insNPG) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1、65 (19) : 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24 (5) : 638-646を参照する）。BaF3 (EGFR-D770insNPG) を 10% ウシ胎児血清及び 2mM のグルタミドを含有する RPMI 1640 培地に培養した。細胞を 5% CO₂ 加湿インキュベータで 37℃ で成長させた。

Promega 社の Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega カタログ番号 # G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 µl の細胞 (3,000 細胞/ウェル) を Corning 黒色透明底 96 ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃ で 5% CO₂ 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで 100% DMSO で連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を 72 時間再培養した。100 µl の混合された Cell Titer-Glo 試薬を 96 ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envision マイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50% の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで IC₅₀ 値を決定した。

【0247】

下記表 6 は、本明細書の実施例 8 - 15 における化合物の上記 BaF3 (EGFR-D770insNPG) 細胞増殖試験における IC₅₀ 値を示す。

10

20

30

40

50

表 6

実施例番号	試験6-I C ₅₀ (nM)
8	22.76
9	12.76
10	180.5
11	10.24
12	75.3
13	40.9
14	10.02
15	8.87
Osimertinib(AZD9291)	31.68

10

【0248】

試験7: BaF3 (EGFR-S768I) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (EGFR-S768I) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する）。BaF3 (EGFR-S768I) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

20

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞/ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

30

【0249】

下記表7は、本明細書の実施例8-15における化合物の上記BaF3 (EGFR-S768I) 細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

40

50

表 7

実施例番号	試験 7 - IC_{50} (nM)
8	7. 8 2
9	9. 1 7
1 0	4 4. 5
1 1	3 8. 1
1 2	2 9. 4
1 3	1 3. 6
1 4	8. 9 1
1 5	7. 4 1
O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1)	3 7. 1 5

10

【0250】

試験 8 : B a F 3 (E G F R - L 8 6 1 Q) 細胞増殖試験

工学細胞株 B a F 3 (E G F R - L 8 6 1 Q) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1、65 (19) : 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24 (5) : 638-646を参照する）。B a F 3 (E G F R - L 8 6 1 Q) を 1 0 % ウシ胎児血清及び 2 mM のグルタミドを含有する RPMI 1640 培地に培養した。細胞を 5 % CO_2 加湿インキュベータで 37℃ で成長させた。

20

Promega 社の Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega カタログ番号 # G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 μ l の細胞 (3,000 細胞/ウェル) を Corning 黒色透明底 96 ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃ で 5 % CO_2 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで 100 % DMSO で連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を 72 時間再培養した。100 μ l の混合された Cell Titer-Glo 試薬を 96 ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envision マイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50 % の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで IC_{50} 値を決定した。

30

【0251】

下記表 8 は、本明細書の実施例 8 - 15 における化合物の上記 B a F 3 (E G F R - L 8 6 1 Q) 細胞増殖試験における IC_{50} 値を示す。

40

50

表 8

実施例番号	試験 8 - IC ₅₀ (nM)
8	5. 8 2
9	5. 0 1
1 0	3 6. 1
1 1	2 2. 5
1 2	1 7. 2
1 3	1 0. 8
1 4	4. 5 8
1 5	3. 8 7
Osimertinib (AZD 9291)	1 1. 5 8

【0252】

試験 9 : BaF3 (HER2-A775insYVMA) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (HER2-A775insYVMA) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する）。BaF3 (HER2-A775insYVMA) を 10%ウシ胎児血清及び 2mMのグルタミドを含有する RPMI 1640 培地に培養した。細胞を 5% CO₂ 加湿インキュベータで 37℃で成長させた。

Promega社の Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号 #G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）を Corning 黒色透明底 96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で 5% CO₂ 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで 100% DMSO で連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を 72 時間再培養した。100μlの混合された Cell Titer-Glo 試薬を 96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envision マイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで IC₅₀ 値を決定した。

【0253】

下記表 9 は、本明細書の実施例 8 - 15 における化合物の上記 BaF3 (HER2-A775insYVMA) 細胞増殖試験における IC₅₀ 値を示す。

10

20

30

40

50

表 9

実施例番号	試験 9 - I C ₅₀ (nM)
8	21.8
9	13.9
10	45.2
11	14.2
12	98.2
13	85.2
14	12.44
15	10.78
Osimertinib (AZD9291)	61.19

10

【0254】

試験10：BaF3 (HER2-P780insGSP) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (HER2-P780insGSP) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1、65 (19) : 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24 (5) : 638-646を参照する）。BaF3 (HER2-P780insGSP) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養した。細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

20

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

30

【0255】

下記表10は、本明細書の実施例8-15における化合物の上記BaF3 (HER2-P780insGSP) 細胞増殖試験におけるIC₅₀値を示す。

40

50

表 10

実施例番号	試験 10 - IC ₅₀ (nM)
8	11.6
9	7.59
10	32.6
11	8.76
12	47.8
13	29.6
14	6.92
15	6.58
Osimeritinib (AZD9291)	32.15

【0256】

試験 11: BaF3 (HER2-G776insVC) 細胞増殖試験

工学細胞株 BaF3 (HER2-G776insVC) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する）。BaF3 (HER2-G776insVC) を 10% ウシ胎児血清及び 2mM のグルタミドを含有する RPMI 1640 培地に培養した。細胞を 5% CO₂ 加湿インキュベータで 37℃ で成長させた。

Promega 社の Cell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promega カタログ番号 #G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 µl の細胞 (3,000 細胞/ウェル) を Corning 黒色透明底 96 ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃ で 5% CO₂ 加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで 100% DMSO で連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を 72 時間再培養した。100 µl の混合された Cell Titer-Glo 試薬を 96 ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envision マイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50% の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで IC₅₀ 値を決定した。

【0257】

下記表 11 は、本明細書の実施例 8-15 における化合物の上記 BaF3 (HER2-G776insVC) 細胞増殖試験における IC₅₀ 値を示す。

10

20

30

40

50

表 1 1

実施例番号	試験 1 1 - I C ₅₀ (nM)
8	2. 7 3
9	1. 8 0
1 0	9. 5 6
1 1	1. 0 7
1 2	1 1. 4
1 3	8. 3 6
1 4	1. 9 5
1 5	1. 8 3
O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1)	2 1. 5 3

【 0 2 5 8 】

試験 1 2 : H E R 4 キナーゼスクリーニング試験

多くのキナーゼ活性試験では、キナーゼを表現する T 7 ファージが、大腸菌系で発現した。大腸菌が対数期に成長し、T 7 ファージ (m o i = 0 . 4) で大腸菌に感染し、3 2 °C で振とうして分解まで (9 0 - 1 5 0 分間) 培養した。ライセートを遠心分離機 (6 , 0 0 0 g) 及び濾過膜 (0 . 2 μ m) で濾過して細胞破片を除去した。他の測定対象キナーゼは、H E K - 2 9 3 細胞により発現され、q P C R 検出のために D N A で標識された。

【 0 2 5 9 】

検出方法は、室温で、ビオチン化小分子リガンドでアビジンで被覆された磁気ビーズを 3 0 分間処理したことにより、キナーゼ測定のために親和性樹脂を生成した。次に、過剰のビオチンでリガンド磁気ビーズを密封し、ブロッキング緩衝液 (S e a B l o c k (P i e r c e) 、1 % B S A 、0 . 0 5 % T w e e n - 2 0 、1 m m D T T) で洗浄したことにより、結合されていないリガンドを除去し、ファージの非特異的結合を減少させた。次のステップの結合反応は、結合キナーゼ、リガンド結合した親和性ビーズ及び試験化合物を 1 x 結合緩衝液 (2 0 % S e a B l o c k 、0 . 1 7 x P B S 、0 . 0 5 % T w e e n - 2 0 、6 m m D T T) で組み合わせて行われた。1 0 0 % D M S O で 4 0 x 濃度の試験化合物を調製し、反応系に直接希釈した。全ての反応は、いずれもポリプロピレン 3 8 4 ウェルプレートで行われ、反応系の最終体積は、0 . 0 2 m l であった。試験プレートを室温で 1 時間振とう培養した後、洗浄緩衝液 (1 x P B S 、0 . 0 5 % T w e e n - 2 0) で親和性ビーズを洗浄した。その後に、ビーズを溶出緩衝液 (1 x P B S 、0 . 0 5 % T w e e n - 2 0 、0 . 5 μ M n o n - b i o t i n y l a t e d 親和性リガンド) に再懸濁し、室温で 3 0 分間インキュベートして振とうした後、q P C R 法で溶出液中のキナーゼ濃度を測定した。

【 0 2 6 0 】

下記表 1 2 は、本明細書の実施例 1 1 、1 4 及び 1 5 の化合物の濃度 1 μ M 及び 1 0 μ M における H E R 4 キナーゼに対する阻害率を示す。

表 1 2

実施例番号	1 μ M 阻害率 (%)	1 0 μ M 阻害率 (%)
1 1	> 9 5 %	> 9 5 %
1 4	> 9 8 %	> 9 8 %
1 5	> 9 8 %	> 9 8 %

【 0 2 6 1 】

E G F R 及び H E R 2 の細胞増殖試験により、本明細書の式 (I) の化合物の I C₅₀

値が相対的に小さいと発見し、これは、本明細書の化合物がEGFR及びHER2細胞の増殖を同時によく阻害することができることを示す。また、対照化合物Osimertinib (AZD9291) に比べ、多くの化合物のIC₅₀値は、いずれもOsimertinib (AZD9291) より遥かに低く、これは、本明細書の化合物がEGFR及びHER2に対する阻害作用を大幅に向上させることを示す。また、本明細書の化合物は、HER4のタンパク質活性にも顕著な阻害作用を有する。

【0262】

試験13：EGFR Exon 20挿入D770insSVD細胞増殖試験

ヒト肺細胞株BaF3 (EGFR/D770insSVD) は、出願人が自ら構築した (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR/D770insSVD) 細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に細胞培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞 (3,000細胞/ウェル) をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0263】

試験14：EGFR Exon 20挿入A763insFQEA細胞増殖試験

ヒト肺細胞株BaF3 (EGFR/A763insFQEA) は、出願人が自ら構築した (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR/A763insFQEA) 細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞 (3,000細胞/ウェル) をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0264】

試験15：EGFR Exon 20挿入V769insASV細胞増殖試験

ヒト肺細胞株BaF3 (EGFR/V769insASV) は、出願人が自ら構築した (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR/V769insASV) 細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞 (3000細胞/ウェル) をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0265】

試験16: EGFR Exon 20挿入N771insH細胞増殖試験

工学細胞株BaF3 (EGFR/N771insH) は、発明者が自ら構築した (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR/N771insH) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞 (3,000細胞/ウェル) をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、Prism) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0266】

試験17: EGFR Exon 20挿入D770insNPG細胞増殖試験

工学細胞株BaF3 (EGFR/D770insNPG) は、発明者が自ら構築した (細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する)。BaF3 (EGFR/D770insNPG) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell

Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570)に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 μ lの細胞(3,000細胞/ウェル)をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100 μ lの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ(例えば、Prism)に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

10

【0267】

試験18:EGFR Exon 20挿入V774insHV細胞増殖試験

工学細胞株BaF3(EGFR/V774insHV)は、発明者が自ら構築した(細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1;65(19):8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May;24(5):638-646を参照する)。BaF3(EGFR/V774insHV)を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

20

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570)に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 μ lの細胞(3,000細胞/ウェル)をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100 μ lの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ(例えば、Prism)に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

30

【0268】

試験19:EGFR/S768I変異細胞株増殖試験

ヒト肺細胞株BaF3(EGFR/S768I)は、出願人が構築した(細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1;65(19):8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May;24(5):638-646を参照する)。BaF3(EGFR-S768I)細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

40

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570)に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90 μ lの細胞(3,000細胞/ウェル)をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100 μ lの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データ

50

を適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0269】

試験20：EGFR／L861Q変異細胞株増殖試験

工学細胞株BaF3（EGFR／L861Q）は、発明者が自ら構築した（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1、65（19）：8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24（5）：638-646を参照する）。BaF3（EGFR／L861Q）細胞を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay（Promegaカタログ番号#G7570）に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間再培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0270】

下記表13は、本明細書の実施例16における化合物の上記細胞増殖試験13-20におけるIC₅₀値を示し、試験16-20において、化合物1のみが試験された。

10

20

30

40

50

表 13

化合物 番号	試験 13 IC ₅₀ (nM)	試験 14 IC ₅₀ (nM)	試験 15 IC ₅₀ (nM)	試験 16 IC ₅₀ (nM)	試験 17 IC ₅₀ (nM)	試験 18 IC ₅₀ (nM)	試験 19 IC ₅₀ (nM)	試験 20 IC ₅₀ (nM)
16	35.8 5	12.8 2	24.8 5	8.67	4.69	7.59	8.63	21.5 9
17	58.0 4	14.7 5	36.4 3	—	—	—	—	—
18	319. 7	131. 3	244	—	—	—	—	—
19	144. 4	42.6 1	147. 7	—	—	—	—	—
20	89.2 1	75.0 6	154. 7	—	—	—	—	—
21	80.9 9	50.1 5	98.5 9	—	—	—	—	—
22	247. 7	193. 1	365. 4	—	—	—	—	—
23	218. 8	121. 9	264. 4	—	—	—	—	—
24	207. 2	212. 9	266. 2	—	—	—	—	—
25	78.9 4	51.0 5	103. 6	—	—	—	—	—
26	142. 2	38.2 8	126. 2	—	—	—	—	—
27	195. 2	176. 8	318. 6	—	—	—	—	—
28	236. 9	66.3 6	175. 9	—	—	—	—	—
29	240. 2	60.7 4	173. 8	—	—	—	—	—
30	239. 5	63.5 8	177. 0	—	—	—	—	—
31	45.0 1	13.0 1	28.3 9	9.43	4.58	—	—	—
32	54.5 2	15.7 2	26.8 7	10.2 4	4.73	—	—	—
33	49.5 1	15.0 1	25.7 3	10.0 8	5.87	—	—	—

10

20

30

40

50

34	598. 5	53.8 2	406. 1	—	—	—	—	—
35	146. 1	106. 2	105. 1	—	—	—	—	—
36	454	170. 1	324. 6	—	—	—	—	—
37	900. 8	542. 5	669	—	—	—	—	—
38	>333 3	71.1 6	>333 3	—	—	—	—	—
39	963. 3	309. 2	455. 3	—	—	—	—	—
Osimertinib (AZD9291)	305. 0	118. 6	307. 1	33.5 4	11.5 8	33.5 3	31.6 8	69.9 1

付記：「—」は、未検出を示す。

【0271】

上記試験結果から、上記化合物は、上記細胞増殖試験において大部分が小さいIC₅₀値を有し、多くは、Osimertinib (AZD9291) のIC₅₀値よりも顕著に低く、最低でも10倍以上低下し、これは、本明細書の化合物が細胞の増殖をよく阻害することができることを示す。具体的には、化合物1、2、4、5、6、10、16、17、18における前記化合物は、いずれもOsimertinib (AZD9291) のEGFRエクソン20挿入変異A763insFQEA、V769insASV、D770insSVDに対する細胞活性よりも優れることを示し、化合物1は、Osimertinib (AZD9291) のEGFRエクソン20挿入変異N771insH、D770insNPG、V774insHVに対する細胞活性よりも優れることを示し、化合物16、31、32、33は、Osimertinib (AZD9291) のEGFR S768I及びEGFR L861Q変異に対する活性よりも優れることを示す。

【0272】

試験21：HER2 Exon 20挿入A775insYVMA細胞増殖試験

工学細胞株BaF3 (HER2/A775insYVMA) は、本発明者らによって構築された（細胞株の構築方法について、Jingrui Jiangら、Cancer Res. 2005 Oct 1; 65 (19): 8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May; 24 (5): 638-646を参照する）。BaF3 (HER2/A775insYVMA) を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay (Promegaカタログ番号#G7570) に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞/ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DMSOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データ

を適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

【0273】

試験22：HER2 Exon 20挿入P780insGSP細胞増殖試験

工学細胞株BaF3（HER2／P780insGSP）は、発明者らによって構築された（細胞株の構築方法はJingi Jiangらを参照し、er Res. 2005 Oct 1、65（19）：8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24（5）：638-646を参照する）。BaF3（HER2／P780insGSP）を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

10

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay（Promegaカタログ番号#G7570）に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

20

【0274】

試験23：HER2 Exon 20挿入G776insVC細胞増殖試験

工学細胞株BaF3（HER2／G776insVC）は、発明者らによって構築された（細胞株の構築方法はJingi Jiangらを参照し、er Res. 2005 Oct 1、65（19）：8964-74、Jacquelyne P. Robichauxら、Nat Med. 2018 May、24（5）：638-646を参照する）。BaF3（HER2／G776insVC）を10%ウシ胎児血清及び2mMのグルタミドを含有するRPMI 1640培地に細胞培養し、細胞を5%CO₂加湿インキュベータで37℃で成長させた。

30

Promega社のCell Titer-Glo Luminescent cell Viability Assay（Promegaカタログ番号#G7570）に記載された解決手段に従って、培養物中の生細胞の数を検出した。90μlの細胞（3,000細胞／ウェル）をCorning黒色透明底96ウェルプレート内の成長培地に培養し、かつ、37℃で5%CO₂加湿インキュベータで一晩培養した。ピペットで100%DM SOで連続希釈した化合物を細胞に加え、かつ、細胞を72時間さらに培養した。100μlの混合されたCell Titer-Glo試薬を96ウェル培養プレート上の細胞内に加えて細胞を溶解し、穏やかに混合した。その後、Envisionマイクロプレートリーダーで自己蛍光検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ（例えば、Prism）に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、50%の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことでIC₅₀値を決定した。

40

【0275】

下記表14は、本明細書の化合物16の上記細胞増殖試験21-23におけるIC₅₀値を示す。

50

表 1 4

化合物番号	試験 2 1 I C ₅₀ (nM)	試験 2 2 I C ₅₀ (nM)	試験 2 3 I C ₅₀ (nM)
1 6	7. 6 7	1. 6 4	1 2. 0 5
O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1)	3 2. 1 5	2 1. 5 3	6 1. 1 9

【 0 2 7 6 】

上記試験結果から、化合物 1 6 の I C₅₀ 値が O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1) の I C₅₀ 値よりも顕著に低く、3 - 8 倍低下すると発見し、これは、化合物 1 が H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異の細胞増殖を効果的に阻害することができ、O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1) の H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異に対する細胞活性よりも優れることを示すことを意味する。

【 0 2 7 7 】

試験 2 4 : H E R 4 キナーゼ阻害試験

化合物の H E R 4 キナーゼ活性に対する阻害を測定するために、まず、5 0 m M の H E P E S、p H 7. 5、0. 0 0 1 5 % の B r i j - 3 5 で調製された 1 x キナーゼ緩衝液と、1 0 0 m M の H E P E S、p H 7. 5、0. 0 1 5 % の B r i j - 3 5、0. 2 % の C o a t i n g 試薬 # 3、5 0 m M の E D T A で調製された反応終了液とを配合した。次に、1 0 0 % の D M S O で試験化合物を 5 0 x 最終的な試験濃度の溶液に配合し、かつ 1 0 個の試験濃度の溶液になるように順次希釈し、ブランク対照ウェルに 1 0 0 μ L の 1 0 0 % の D M S O を加えて化合物もキナーゼも添加されない陰性対照群とする。1 0 μ L の上記試験化合物 (5 0 x) を新たな 9 6 ウェルプレートに移し、1 x キナーゼ緩衝液 9 0 μ L を各ウェルに加え、1 0 分間振とうし、その後に、5 μ L の混合液を 9 6 ウェルプレートから新しい 3 8 4 ウェルプレートに移し、そして、1 x キナーゼ緩衝液を 1 0 μ L 加え、室温で 1 0 分間インキュベートした。最後に、2. 5 x ポリペプチド溶液 1 0 μ L を 3 8 4 ウェルプレートに加え、2 5 ° C で 1 0 分間インキュベートした後に 2 5 μ L の反応終了液を加えた。最終的に、E n v i s i o n マイクロプレートリーダーで吸光度の検出を行ったことにより、各化合物のデータを得た。最後に、データを適切なソフトウェアパッケージ (例えば、P r i s m) に入力して曲線フィット分析を行った。このデータに基づいて、5 0 % の阻害効果を得るために必要な化合物濃度を算出したことで I C₅₀ 値を決定した。

【 0 2 7 8 】

下記表 1 5 は、本明細書の化合物 1 の上記 H E R 4 キナーゼ阻害試験における I C₅₀ 値を示す。

表 1 5

化合物番号	試験 1 2 H E R 4 I C ₅₀ (nM)
1 6	2 9
O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1)	4 7

【 0 2 7 9 】

上記試験結果から、化合物 1 6 の I C₅₀ 値は、O s i m e r t i n i b (A Z D 9 2 9 1) の I C₅₀ 値よりも顕著に低く、1 倍程度低下すると発見し、これは、化合物 1 が H E R 4 キナーゼの活性を効果的に阻害することができ、O s i m e r t i n i b (A Z

D 9 2 9 1) の H E R 4 に対するキナーゼ阻害活性よりも優れることを示すことを意味する。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/53 (2006.01)
 C 0 7 D 403/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/53
 C 0 7 D 403/04 C S P
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
 A 6 1 K 31/506

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山区高新南七道19号清華大学研究院B302

(72)発明者 タリー, ジョン ジェイ.

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山区高新南七道19号清華大学研究院B302

(72)発明者 陳超楽

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山区高新南七道19号清華大学研究院B302

(72)発明者 包麗茗

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山区高新南七道19号清華大学研究院B302

(72)発明者 徐良亮

中華人民共和国広東省深▲せん▼市南山区高新南七道19号清華大学研究院B302

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表2017-506667(JP, A)

特表2018-525431(JP, A)

中国特許出願公開第108864079(CN, A)

中国特許出願公開第105461695(CN, A)

中国特許出願公開第105175349(CN, A)

REGISTRY (STN) [online], 2018年, CAS 登録番号: 2227198-40-3

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K 31/

CAplus/REGISTRY (STN)