

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7502337号
(P7502337)

(45)発行日 令和6年6月18日(2024.6.18)

(24)登録日 令和6年6月10日(2024.6.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/14 (2006.01)

C 0 7 D 403/14

C S P

A 6 1 K 31/527(2006.01)

A 6 1 K 31/527

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 495/10 (2006.01)

C 0 7 D 495/10

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

C 0 7 D 491/107

請求項の数 35 (全415頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-568865(P2021-568865)

(86)(22)出願日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(65)公表番号 特表2022-533398(P2022-533398
A)

(43)公表日 令和4年7月22日(2022.7.22)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/033816

(87)国際公開番号 WO2020/236940

(87)国際公開日 令和2年11月26日(2020.11.26)

審査請求日 令和5年5月19日(2023.5.19)

(31)優先権主張番号 62/850,289

(32)優先日 令和1年5月20日(2019.5.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 508032284

カリフォルニア インスティテュート オ
ブ テクノロジー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9
1 1 2 5, バサデナ, イースト・カリフ
ォルニア・ブールヴァード 1 2 0 0,
エムシー 6 - 3 2

(73)特許権者 521035439

1 2 0 0 ファーマ エルエルシー
アメリカ合衆国 9 0 2 3 0 カリフォル
ニア州, カルバー シティ, プリストール
パークウェイ 6 1 0 0

(73)特許権者 506115514

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ
ィ オブ カリフォルニア

最終頁に続く

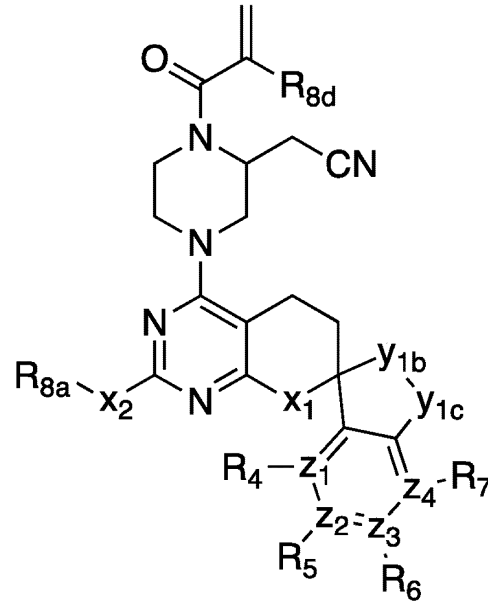
(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 C インヒビター及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IV:

【化 1】



(式 IV)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、Oであり、

y_{1b}及びy_{1c}は、それぞれC(R₁₁)₂であり、

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にCであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

R₄、R₅、及びR₆は、それぞれHであり、

R₇は、F、Cl、又はBrであり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリー
ル又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラ
ルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換され
ていてもよく、

R_{8d}は、H、又はハロゲンであり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル
、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアル
キル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル
、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合によ
り置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハ
ロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、及び

R₁₁は、各出現でHである]。

【請求項 2】

R_{8d}がH又はFである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式IVの化合物が、式IVa:

10

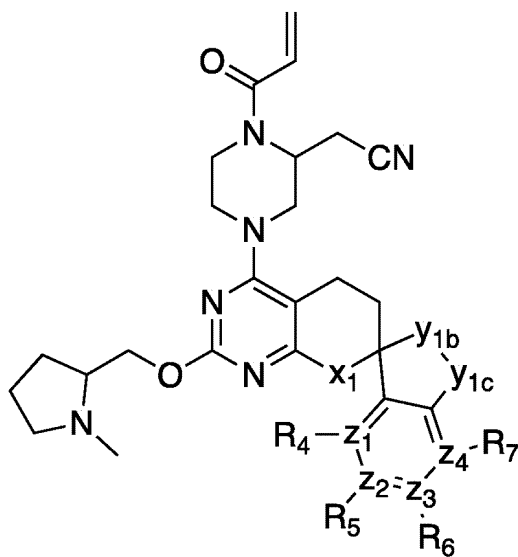
20

30

40

50

【化 2】

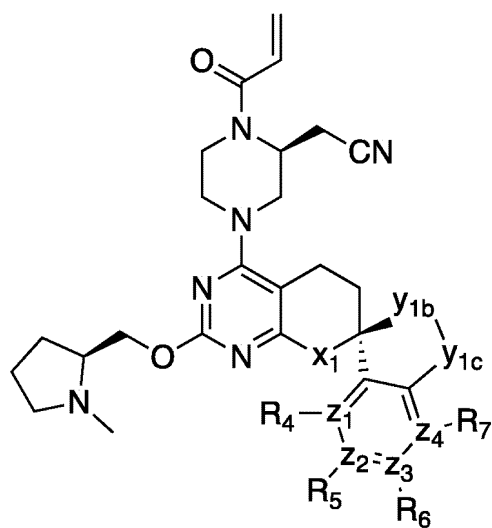


10

(式 IVa)

式 IVb:

【化 3】



20

30

(式 IVb),

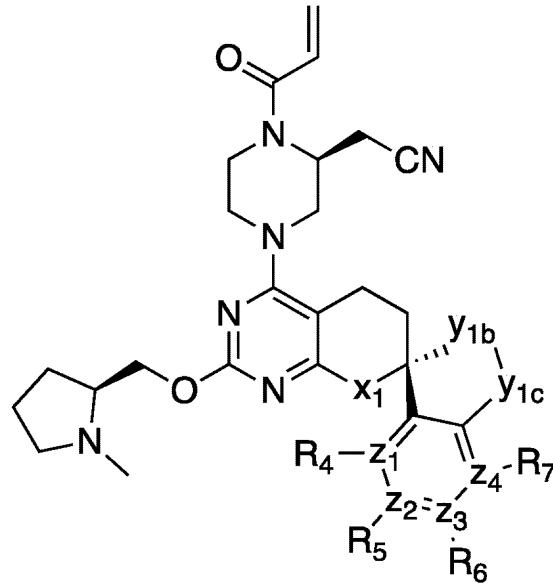
若しくは

式 IVc:

40

50

【化4】



(式IVc),

10

又はそれらの薬学的に許容される塩の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項4】

R_{8a} が、1つの R_9 で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R_9 が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールが、1つ以上の R_{10} で場合により置換されており、

R_{10} が、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルである、請求項1又は2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_{8a} が R_9 で置換されたメチレンである、請求項4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項6】

R_{8d} がFである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R_{8d} が、Hである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R_7 が、Clである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R_7 が、Fである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R_9 が、1つの R_{10} で場合により置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項11】

R_{8a} が、1つの R_9 で置換されている C_1 アルキルであり、及び

R_9 が、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよいヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R_9 が、1個又は2個のヘテロ原子を含む3～10員のヘテロシクリル環構造であり、且つ R_9 が、1つ以上の R_{10} で場合により置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 1 3】

R₉が、1個又は2個のヘテロ原子を含む5～6員のヘテロシクリル環構造であり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

R₉が、1個又は2個のヘテロ原子を含む5員のヘテロシクリル環構造を含み、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

R₉が、1個又は2個のヘテロ原子を含む5員のヘテロシクリル環構造であり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項14に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 1 6】

R₉が、ピロリジンであり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項15に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R₉が、ピロリジンであり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で置換されている、請求項16に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

R₉が、ピロリジンであり、R₉が、1つのR₁₀で置換されており、且つR₁₀が、C₁～C₃アルキルである、請求項16に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 9】

R₉が、多環式ヘテロシクリルであり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

R₉が、二環式ヘテロシクリルであり、且つR₉が、1つ以上のR₁₀で場合により置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

二環式ヘテロシクリルのそれぞれの環が、3～10個の原子を含む、請求項20に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 2】

二環式ヘテロシクリルのそれぞれの環が、5～7個の原子を含む、請求項21に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

二環式ヘテロシクリルのそれぞれの環が、ヘテロシクリルである、請求項20に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

二環式ヘテロシクリルのそれぞれの環が、ヘテロシクリルである、請求項21に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R₉が、1つ以上のR₁₀で置換されている、請求項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 6】

R_{8a}が、1つのR₉で置換されているC₁アルキルであり、
R₉が、1つのR₁₀で置換されているヘテロシクリルであり、及び
R₁₀が、C₁アルキルである、
請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

約1000M⁻¹s⁻¹以上のKRASG12C_{obs}/[i]を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 28】

表5の薬物感受性細胞株に対する1000nMを超える平均IC₅₀を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

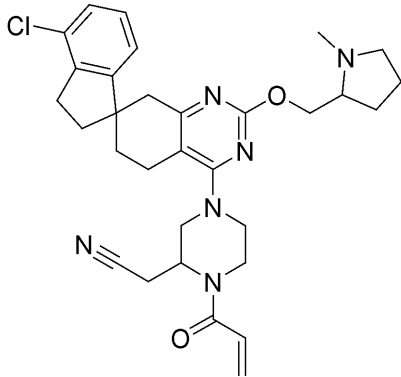
【請求項 29】

表5の薬物感受性細胞株に対する約1000nM以下の平均IC₅₀を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

以下の式：

【化 5】



10

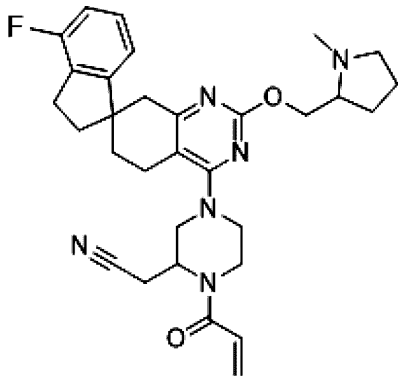
20

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

以下の式：

【化 6】



30

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

単一のエナンチオマーである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 33】

単一のエナンチオマーである、請求項30に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 35】

請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、それを必要とする対象において、がんの処置に使用するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる2019年5月20日に出願された米国仮特許出願第62/850289号の利益を主張する。

【背景技術】

【0002】

KRASにおける変異は発癌性であることが知られており、膵臓、肺、結腸直腸、胆嚢(gall)、甲状腺及び胆管のがんにおいて一般的である。KRASのグリシン12からシステインへの変異は、非小細胞肺癌及び結腸直腸がんにおいて比較的一般的な遺伝子型である。この変異には、変異KRASに対する選択的共有結合阻害戦略が提案され、野生型KRASは温存されるので、がん細胞に対する特異性が提案される。KRAS G12C媒介がん(すなわち、KRAS G12C変異によって完全又は部分的に媒介されるがん)を処置するために、新たなKRAS G12Cインヒビターを開発する必要がある。本発明の化合物及び組成物は、KRAS G12Cを選択的に阻害するため及びがん、特にKRAS G12C変異によって媒介されるがんを処置するための手段を提供する。

10

【発明の概要】

【0003】

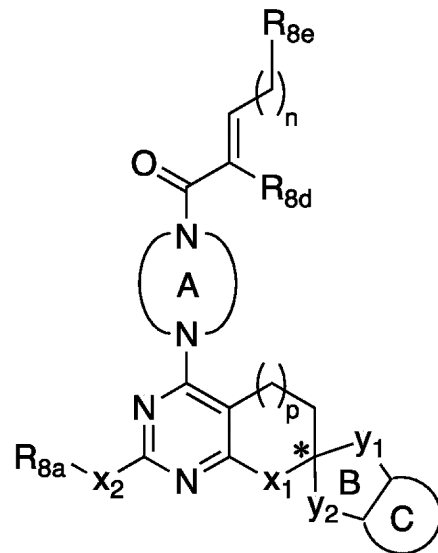
ある特定の実施形態において、本発明は、

(a)式I:

20

【0004】

【化1】



30

(式I)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

40

*は、第四級炭素原子であり、

Aは、1つのR_{8b}及び1つのR_{8c}で置換されている4~12員飽和又は部分飽和の単環式、架橋又はスピロ環式の環であり、

Bは、5~7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

Cは、1つ以上のR₄で場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、又は

50

y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、又は
 y_1 は $*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は結合であり、又は
 y_1 は結合であり、 y_2 は $*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、
 y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、
 y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、
 y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} は、それぞれ独立に $C(R_3)$ 又は N であり、
 但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、
 R_3 は、各出現で独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 R_4 は、各出現で独立に、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 又は OCH_3 であり、
 R_{8a} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されているとしてもよく、
 R_{8b} は、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-CN又は $C_1 \sim C_3$ アルキル-OCH₃であり、
 R_{8c} は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 R_{8d} は、 H 、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、
 R_{8e} は、 H 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $(CH_2)_mN(R_3)_2$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $C(O)N(R_3)_2$ 、 $N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリーール又はヘテロシクリルであり、
 R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されているとしてもよく、
 R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、
 m は、各出現で独立に、1、2又は3であり、
 n は、0、1、2又は3であり、
 p は、0又は1である]、或いは
 (b)式Ia:

【0005】

10

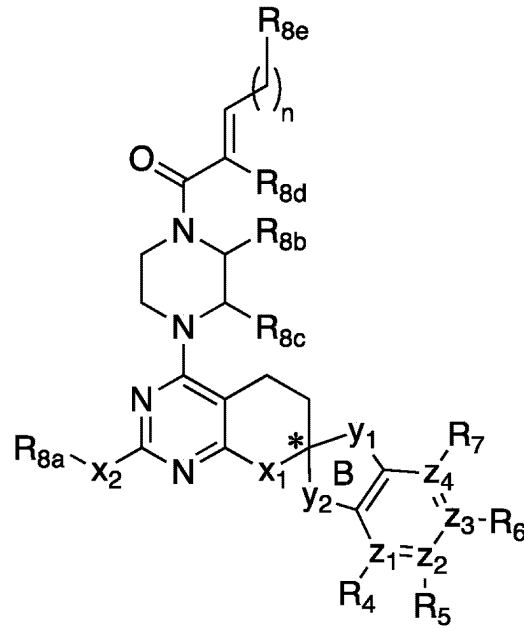
20

30

40

50

【化2】



(式 Ia)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

*は、第四級炭素原子であり、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、又は

y₁は*-y_{1d}=y_{1e}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2d}=y_{2e}であり、又は

y₁は*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂は結合であり、又は

y₁は結合であり、y₂は*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁))_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1b}、y_{1c}、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁))_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1d}、y_{1e}、y_{2d}及びy_{2e}は、それぞれ独立にC(R₃)又はNであり、

但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1b}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1d}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a}及びy_{2d}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a}及びy_{1b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{2a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

10

20

30

40

50

R₃は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換されていてもよく、

R_{8b}は、H、C₁~C₃アルキル-CN又はC₁~C₃アルキル-OCH₃であり、

R_{8c}は、H又はC₁~C₄アルキルであり、

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

R_{8e}は、H、シアノ、C₁~C₃アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、C₁~C₃アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、(CH₂)_mN(R₃)₂、N(R₃)₂、C(O)N(R₃)₂、N(H)C(O)C₁~C₃アルキル、CH₂N(H)C(O)C₁~C₃アルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R₁₁は、各出現で独立に、H、F、Cl、C₁~C₃アルキル又はOCH₃であり、

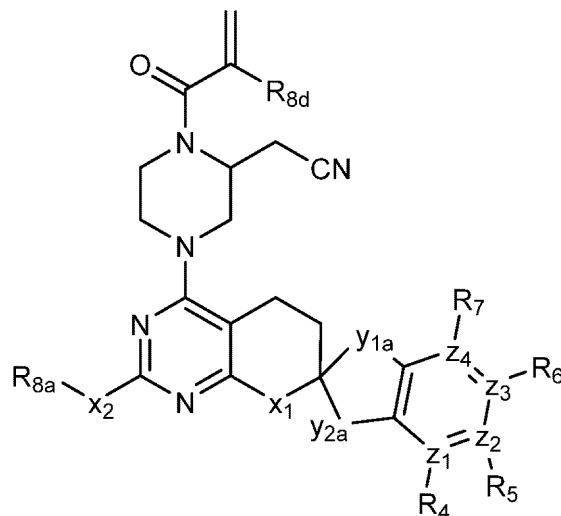
mは、各出現で独立に、1、2又は3であり、

nは、0、1、2又は3である]、或いは

(c)式II:

【0006】

【化3】



(式II)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、(C(R₁₁))_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

10

20

30

40

50

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

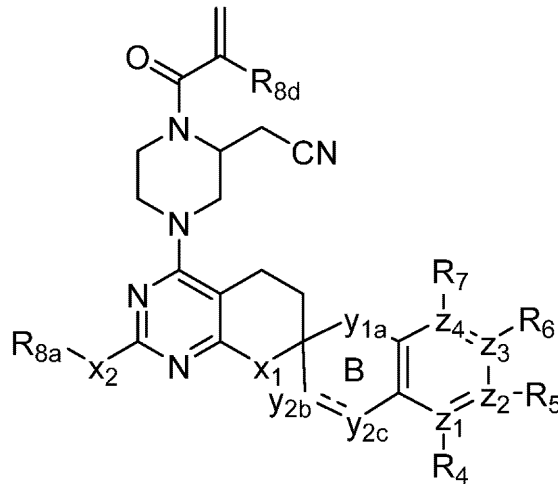
R_{11} は、各場合において独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

m は、存在する場合は1である]、或いは

(d)式III:

【0007】

【化4】



(式III)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

B は、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

【0008】

【化5】

==

は、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

y_{1a} は、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

【 0 0 0 9 】

【 化 6 】

===

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 若しくは $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

【 0 0 1 0 】

【 化 7 】

===

が二重結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に $C(R_3)$ 若しくは N であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立に C 又は N であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 は、各出現で独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非存在であり、

R_{8a} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8d} は、 H 、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

m は、各出現で独立に、1、2又は3である]、或いは

(e)式IV:

【 0 0 1 1 】

10

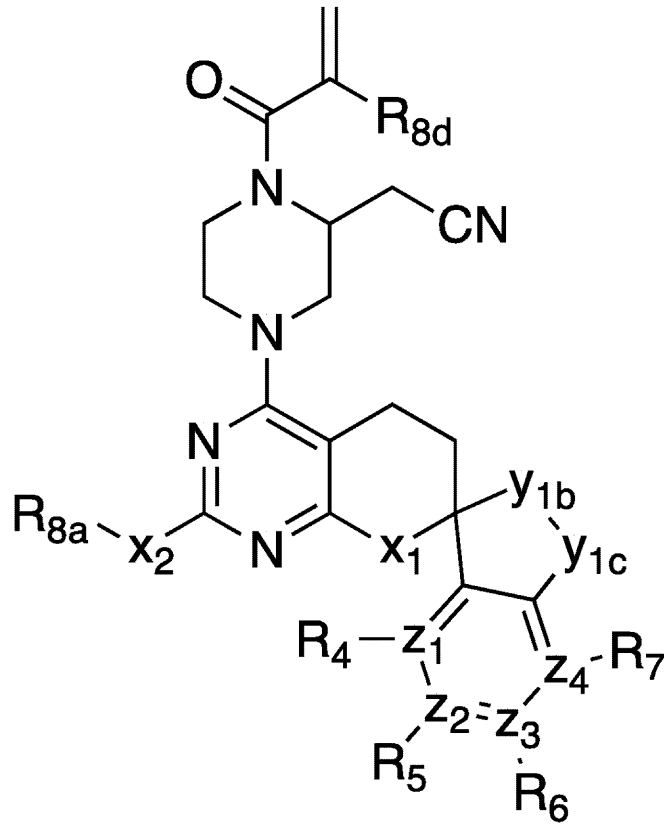
20

30

40

50

【化 8】



10

20

(式IV)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1b}及びy_{1c}は、それぞれ独立に、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらにy_{1b}及びy_{1c}の両方がC=Oであることはあり得ず、

30

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

R₃は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換されていてもよく、

40

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハ

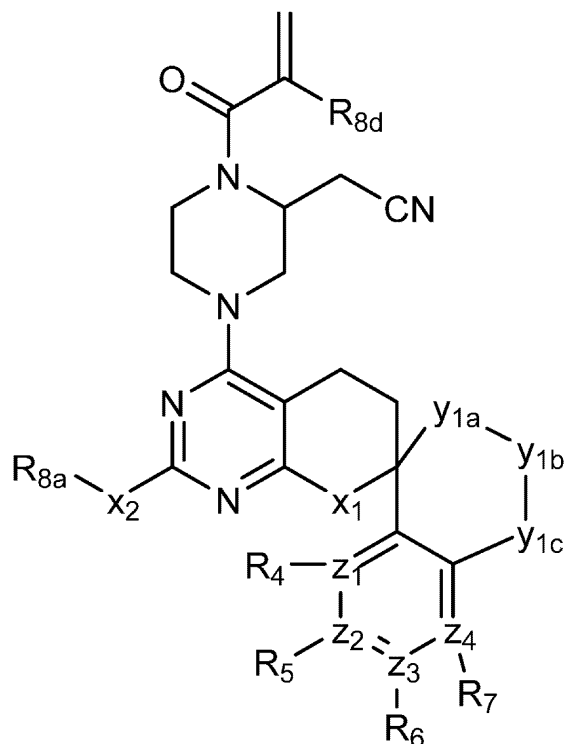
50

ロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、
 m は、存在する場合は1である]、或いは

(f)式V:

【0012】

【化9】



10

20

(式V)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_{1a} 、 y_{1b} 及び y_{1c} は、それぞれ独立に、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立に C 又は N であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 は、各出現で独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非存在であり、

R_{8a} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8d} は、 H 、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアル

30

40

50

キル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル及びヘテロアリアルのものである。1つ以上のR₁₀で場合により置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R₁₁は、各出現で独立に、H、F、Cl、C₁~C₃アルキル又はOCH₃であり、

mは、存在する場合は1である]

に関する。

【0013】

別の実施形態において、本発明は、がんの処置を必要とする対象において、がんを処置する方法であって、有効量の本明細書に開示される化合物を対象に投与することを含む方法に関する。

10

【発明を実施するための形態】

【0014】

定義

本明細書において別段の定めがない限り、本出願において使用される科学用語及び技術用語は、当業者により一般的に理解される意味を有するものとする。一般的に、本明細書に記載されている、化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学、並びにタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法は、当技術分野において周知であり、且つ一般的に使用されているものである。

20

【0015】

本開示の方法及び技術は、別段の指示がない限り、一般的に、当技術分野で周知の従来の方法に従い、本明細書の全体にわたって引用及び議論される様々な一般的及びより具体的な参考文献に記載されている通りに行われる。例えば、Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); and Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照されたい。

【0016】

本明細書において使用される化学用語は、本明細書において別段の定めがない限り、"The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)により例示されている通りの、当技術分野における従来の用法に従って使用される。

30

【0017】

本明細書で参照されている上記及び任意の他の刊行物、特許及び公開された特許出願の全ては、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾がある場合、本明細書が、その具体的な定義を含めて優先するものとする。

【0018】

「患者」、「対象」又は「個体」は、交換可能に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、哺乳動物、例えば、ヒト、霊長類、家畜動物(ウシ、ブタなどを含む)、愛玩動物(例えば、イヌ、ネコなど)及びげっ歯類(例えば、マウス及びラット)が含まれる。

40

【0019】

状態又は患者を「処置すること」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのステップを行うことを指す。本明細書で使用される場合、当技術分野で十分に理解されている通り、「処置」は、臨床結果を含む有益な又は所望の結果を得るためのアプローチである。有益な又は所望の臨床結果には、限定するものではないが、検出可能であろうと検出不能であろうと、1種以上の症状又は状態の軽減又は改善、疾患の程度の減少、疾患の状態の安定化(すなわち、悪化していない)、疾患の広がり予防、疾患進行の遅延又は

50

緩徐化、疾患状態の改善又は緩和、及び寛解(部分的であろうと全体的であろうと)が含まれ得る。「処置」はまた、処置を受けなかった場合の予測生存と比較して生存を延長させることも意味し得る。

【0020】

用語「予防すること」は、当技術分野において認識されており、状態、例えば、局所再発(例えば、疼痛)、疾患、例えばがん、複合症候群、例えば心不全、又は任意のその他の医学的状态に関連して使用される場合、当技術分野において十分に理解されており、組成物を受けていない対象と比較して、対象における医学的状态の症状の頻度を低減させるか、又はその発症を遅延させる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防は、例えば、統計的及び/又は臨床的に有意な量だけ、未処置対照集団と比較して予防処置を受けている患者の集団における検出可能ながん性増殖の数を低減すること、及び/又は未処置対照集団に比べて処置集団における検出可能ながん性増殖の出現を遅延させることを含む。

10

【0021】

対象に物質、化合物又は薬剤を「投与すること」又はその「投与」は、当業者に公知の様々な方法のうちの1つを使用して実行することができる。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼、舌下、経口(摂取により)、鼻腔内(吸入により)、脊髄内、脳内、及び経皮(例えば、皮膚の管を通じた吸収により)投与することができる。化合物又は薬剤はまた、再チャージ可能な若しくは生分解性のポリマーデバイス若しくは他のデバイス、例えばパッチ及びポンプ、又は製剤によっても適切に導入することができる。これらは、化合物又は薬剤の持続、緩徐又は制御放出を提供する。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び/又は1つ以上の長期間にわたって行うこともできる。

20

【0022】

物質、化合物又は薬剤を対象に投与する適切な方法はまた、例えば、対象の年齢及び/又は体調、並びに化合物又は薬剤の化学的及び生物学的特性(例えば、溶解度、消化率、生物学的利用能、安定性及び毒性)によっても左右されることになる。いくつかの実施形態において、化合物又は薬剤は、例えば、摂取により対象に経口投与される。いくつかの実施形態において、経口投与される化合物又は薬剤は、持続放出若しくは徐放性製剤中にあるか、又はそのような徐放若しくは持続放出用のデバイスを使用して投与される。

【0023】

用語「アルコキシ」は、酸素が結合しているアルキル基、好ましくは低級アルキル基を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

30

【0024】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の二重結合を含む脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」及び「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの後者は、アルケニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の二重結合中に含まれるか又は含まれない1個以上の炭素上に存在し得る。さらに、そのような置換基には、安定性により使用が禁止されるような場合を除いて、後述の通り、アルキル基について企図されるもの全てが含まれる。例えば、1個以上のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基によるアルケニル基の置換が企図される。

40

【0025】

「アルキル」基又は「アルカン」は、完全に飽和している、直鎖又は分岐非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖又は分岐アルキル基は、別段の定めがない限り、1~約6個の炭素原子、好ましくは1~約3個の炭素原子を有する。直鎖及び分岐アルキル基の例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチル及びオクチルが挙げられる。C₁~C₆直鎖又は分岐アルキル基はまた、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0026】

さらに、用語「アルキル」(又は「低級アルキル」)は、本明細書、実施例及び特許請求

50

の範囲の全体にわたって使用される場合、「非置換アルキル」及び「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、そのうちの后者は、炭化水素骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を指す。そのような置換基としては、別段の指定がない場合、例えば、ハロゲン(例えばフルオロ)、ヒドロキシル、オキソ、カルボニル(例えばカルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル若しくはアシル)、チオカルボニル(例えばチオエステル、チオアセテート若しくはチオホルメート)、アルコキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ、アミド、アミジン、イミノ、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル又は芳香族若しくはヘテロ芳香族部分が挙げられる。好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ又はヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ又はヒドロキシルから選択される。適切な場合、炭化水素鎖上で置換された部分はそれ自体が置換され得ることは、当業者には理解されるであろう。例えば、置換アルキルの置換基としては、置換型及び非置換型の、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル(ホスホネート及びホスフィネートを含む)、スルホニル(スルフェート、スルホンアミド、スルファモイル及びスルホネートを含む)、及びシリル基、並びにエーテル、アルキルチオ、カルボニル(ケトン、アルデヒド、カルボキシレート及びエステルを含む)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などが挙げられる。例示的置換アルキルは、以下に記載される。シクロアルキルは、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などでさらに置換され得る。

【0027】

用語「 $C_x \sim C_y$ 」は、化学的部分、例えば、アルキル又はアルコキシと併用される場合、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、用語「 $C_x \sim C_y$ アルキル」は、鎖中に $x \sim y$ 個の炭素を含有する直鎖アルキル及び分岐アルキル基を含む、置換又は非置換飽和炭化水素基を指し、ハロアルキル基が含まれる。好ましいハロアルキル基としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル及びペンタフルオロエチルが挙げられる。 C_0 アルキルは、基が末端位置にある場合は水素を、内部にある場合は結合を示す。

【0028】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個のアルキル基で置換されているアミノ基を指す。

【0029】

用語「アルキルチオ」は、本明細書で使用される場合、アルキル基で置換されているチオール基を指し、一般式アルキルS-によって表すことができる。

【0030】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」及び「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、そのうちの后者は、アルキニル基の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。そのような置換基は、1個以上の三重結合中に含まれるか又は含まれない1個以上の炭素上に存在し得る。さらに、そのような置換基には、安定性により使用が禁止されるような場合を除いて、上述の通り、アルキル基について企図されるもの全てが含まれる。例えば、1個以上のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基又はヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。

【0031】

用語「アミド」は、本明細書で使用される場合、基

【0032】

10

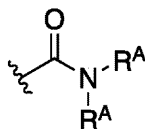
20

30

40

50

【化10】



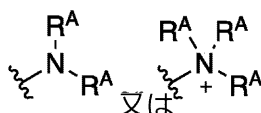
を指し、式中、各 R^A は独立して、水素、ヒドロカルビル基、アリール、ヘテロアリール、アシル若しくはアルコキシを表し、又は2個の各 R^A は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に3~8個の原子を有する複素環を完成する。

【0033】

用語「アミン」及び「アミノ」は、当技術分野において認識されており、非置換及び置換アミンの両方、並びにこれらの塩の両方を指し、例えば、

【0034】

【化11】



によって表すことができる部分を指し、式中、各 R^A は独立して、水素若しくはヒドロカルビル基を表し、又は2個の各 R^A は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、環構造に4~8個の原子を有する複素環を完成する。

【0035】

用語「アミノアルキル」は、本明細書で使用される場合、アミノ基で置換されているアルキル基を指す。

【0036】

用語「アラルキル」は、本明細書で使用される場合、アリール基で置換されているアルキル基を指す。

【0037】

用語「アリール」には、本明細書で使用される場合、環の各原子が炭素である、置換又は非置換単環芳香族基が含まれる。好ましくは、環は6~10員環、より好ましくは6員環である。用語「アリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個は芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール及び/又はヘテロシクリルであり得る。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、アニリンなどが挙げられる。

【0038】

用語「炭素環」は、環の各原子が炭素である飽和又は不飽和環を指す。用語炭素環は芳香族炭素環と非芳香族炭素環との両方を含む。非芳香族炭素環はシクロアルキル環とシクロアルケニル環との両方を含む。「炭素環」には5~7員単環式環及び8~12員二環式環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。炭素環には、1個、2個若しくは3個以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる。炭素環には、1個、2個若しくは3個以上の原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる。用語「縮合炭素環」は、環のそれぞれが2個の隣接原子を他の環と共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。例示的实施形態において、芳香族環、例えば、フェニルは、飽和又は不飽和環、例えば、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロヘキセンに縮合していてもよい。飽和、不飽和及び芳香族の二環式環の任意の組合せは、原子価が許す場合、炭素環式の定義に含まれる。例示的「炭素環」としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレン及びアダマンタンが挙げられる。例示的縮合炭素環としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン及びビシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンが挙げられる。「炭素環」は、水素原子を有することが可能な任意の1つ以上の位置において置換されていてもよい。

【0039】

「シクロアルキル」基は完全に飽和している環式炭化水素である。「シクロアルキル」には単環式及び二環式環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキル基は、別段の定めがない限り、3～約10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、又はより典型的には3～6個の炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。シクロアルキルには、1個、2個若しくは3個又はそれよりも多くの原子が2個の環の間で共有されている、二環式分子が含まれる(例えば、縮合二環式化合物、架橋二環式化合物及びスピロ環式化合物)。

10

【0040】

「シクロアルケニル」基は、1個以上の二重結合を含む環式炭化水素である。

【0041】

用語「架橋二環式化合物」は、2個の環が、少なくとも1個の原子を含む架橋により2個の橋頭原子が離されている3個以上の原子を共有する、二環式分子を指す。例えば、ノルボルナンはまた、ビシクロ[2.2.1]ヘプタンとしても公知であり、5個の炭素原子のうちの3個をそれぞれ共有する1対のシクロペンタン環として考えることができる。

20

【0042】

用語「エーテル」は、本明細書で使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されているヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基はヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称又は非対称のいずれかであり得る。エーテルの例としては、限定するものではないが、複素環-O-複素環及びアリール-O-複素環が挙げられる。エーテルには「アルコキシアルキル」基が含まれ、これは一般式アルキル-O-アルキルによって表すことができる。

【0043】

用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、本明細書で使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモ及びヨードを含む。

30

【0044】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用される場合、炭素原子及び例えば少なくとも1個のヘテロ原子の飽和又は不飽和鎖を指し、ここで2個のヘテロ原子は隣接していない。

【0045】

用語「ヒドロカルビル」は、本明細書で使用される場合、=O又は=S置換基を有さない、炭素原子を介して結合している基を指し、典型的には、少なくとも1個の炭素-水素結合及び第一級炭素骨格を有するが、場合によりヘテロ原子を含んでもよい。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル及びトリフルオロメチルなどの基は、本出願の目的においてヒドロカルビルであると考慮されるが、置換基、例えば、アセチル(連結炭素上に=O置換基を有する)及びエトキシ(炭素ではなく酸素を介して連結している)は、そのように考慮されない。ヒドロカルビル基としては、限定するものではないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0046】

用語「縮合二環式化合物」は、2個の環が2個の隣接原子を共有する二環式分子を指す。言い換えると、これらの環が1個の共有結合を共有しており、すなわち、いわゆる橋頭原子が直接結合している(例えば、 α -ツジエン及びデカリン)。例えば、縮合シクロアルキルにおいて、環のそれぞれは、2個の隣接原子を他方の環と共有しており、縮合二環式シクロアルキルの第2の環は、飽和、不飽和及び芳香族環から選択することができる。

【0047】

50

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、ヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。

【0048】

用語「ヘテロアリアル」及び「ヘタリール(hetaryl)」には、置換又は非置換芳香族単環構造(好ましくは5~7員環、より好ましくは5~6員環)であって、その環構造が、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む構造が含まれる。用語「ヘテロアリアル」及び「ヘタリール」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個はヘテロ芳香族であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び/又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロアリアル基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン及びピリミジン、キノリン、キノキサリン、ナフチリジンなどが挙げられる。

10

【0049】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書で使用される場合、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素及び硫黄である。

【0050】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」及び「複素環式」は、置換又は非置換非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、好ましくは3~7員環、より好ましくは5~6員環、ある場合には、最も好ましくは5員環を指し、他の場合には、最も好ましくは6員環を指し、それらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1個又は2個のヘテロ原子を含む。用語「ヘテロシクリル」及び「複素環式」にはまた、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、2個以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、ここで、環のうちの少なくとも1個は複素環式であり、例えば、その他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び/又はヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、オキサゾリン、イミダゾリンなどが挙げられる。

20

【0051】

用語「ポリシクリル」、「多環」及び「多環式」は、2個以上の炭素が2個の隣接する環に共通である、例えば、環が「縮合環」である2個以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリアル、ヘテロアリアル及び/又はヘテロシクリル)を指す。多環のそれぞれの環は、置換されていて、又は非置換であってもよい。ある特定の形態において、多環のそれぞれの環は、環に3~10個の原子、好ましくは5~7個の原子を含む。

30

【0052】

用語「スピロ環式化合物」は、2個の環が1個の単原子、スピロ原子のみを共通して有する、二環式分子を指す。

【0053】

用語「置換されている」は、骨格の1個以上の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分、又は骨格の1個以上の窒素上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」又は「で置換されている」は、そのような置換が、置換される原子及び置換基の許容される原子価に従うこと、並びに置換が、例えば、転位、環化、脱離などによる変換を自発的に起こさない安定な化合物をもたらすことという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。適切な有機化合物に関して、置換は1つ以上であってもよく、また同じ又は異なってもよい。

40

【0054】

「保護基」は、分子中の反応性官能基に結合する場合、官能基の反応性を遮蔽、低減又は防止する一群の原子を指す。典型的には、保護基は、合成の過程で望ましいように選択

50

的に除去され得る。保護基の例は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY及びHarrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYにおいて見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、限定するものではないが、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(「CBZ」)、tert-ブトキシカルボニル(「Boc」)、トリメチルシリル(「TMS」)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(「TES」)、トリチル及び置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(「FMOC」)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(「NVOC」)などが挙げられる。代表的なヒドロキシル保護基としては、限定するものではないが、ヒドロキシ基がアシル化(エステル化)されている又はアルキル化されているもの、例えばベンジル及びトリチルエーテル、並びにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル(例えば、TMS又はTIPS基)、グコールエーテル、例えば、エチレングリコール誘導体及びプロピレングリコール誘導体及びアリルエーテルが挙げられる。

10

【0055】

語句「薬学的に許容される」は、当技術分野において認識されている。ある特定の実施形態において、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答又は他の問題若しくは合併症なく、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適し、妥当な利益/リスク比に対応する、組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー、並びに他の材料及び/又は剤形を含む。

20

【0056】

「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、患者の処置に適しているか、又はそれに適合する、酸付加塩又は塩基付加塩を指すために本明細書において使用される。

【0057】

用語「薬学的に許容される酸付加塩」は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される任意の塩基化合物の任意の非毒性の有機又は無機塩を意味する。好適な塩を形成する例示的無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸及びリン酸、並びに金属塩、例えばオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的有機酸としては、モノカルボン酸、ジカルボン酸及びトリカルボン酸、例えば、グリコール酸、乳酸、ピルピン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸及びサリチル酸、並びにスルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸が挙げられる。一酸塩又は二酸塩のいずれかが形成され得、そのような塩は、水和、溶媒和又は実質的に無水の形態のいずれかで存在し得る。一般的に、本明細書に開示される化合物の酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒中でより可溶性であり、一般的に、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に公知であろう。他の薬学的に許容されない塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室での使用のため、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のために、本発明の化合物の単離において使用することができる。

30

【0058】

用語「薬学的に許容される塩基付加塩」は、本明細書で使用される場合、本発明の任意の酸化合物、又はそれらの中間体の酸化合物の、任意の非毒性の有機又は無機塩基付加塩を意味する。好適な塩を形成する例示的無機塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム又は水酸化バリウムが挙げられる。好適な塩を形成する例示的有機塩基としては、脂肪族、脂環式若しくは芳香族有機アミン、例えばメチルアミン、トリメチルアミン及びピコリン、又はアンモニアが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に公知であろう。

40

【0059】

本開示の方法及び組成物において有用である化合物の多くは、それらの構造内に少なくとも1つの立体中心を有する。この立体中心は、R又はS配置で存在し得、前記R及びS表記

50

は、Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30に記載されている規則に対応して使用される。本開示は、化合物、塩、プロドラッグ又はそれらの混合物の全ての立体異性体形態、例えばエナンチオマー及びジアステレオ異性体形態(立体異性体の全ての可能な混合物を含む)を企図する。例えば、WO 01/062726を参照されたい。

【0060】

さらに、アルケニル基を含むある特定の化合物は、Z(zusammen)又はE(entgegen)異性体として存在し得る。それぞれの場合において、本開示は、混合物及び別個の個々の異性体の両方を含む。

【0061】

化合物のいくつかはまた、互変異性形態でも存在し得る。そのような形態は、本明細書に記載の式において明示的に示されていないが、本開示の範囲内に含まれることが意図される。

【0062】

「プロドラッグ」又は「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、投与後に宿主において代謝、例えば、加水分解又は酸化されて、本開示の化合物(例えば、本発明の化合物)を形成する化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物の官能性部分に生物学的に不安定な又は切断可能な(保護)基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化又は脱リン酸化されて、活性化合物を生成し得る化合物が挙げられる。生物学的に不安定な又は切断可能な(保護)基としてエステル又はホスホルアミデートを使用するプロドラッグの例は、米国特許第6,875,751号、同第7,585,851号及び同第7,964,580号に開示されており、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。本開示のプロドラッグは代謝されて、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を生成する。本開示は、その範囲内に、本明細書に記載の化合物のプロドラッグを含む。好適なプロドラッグの選択及び調製のための従来の手順は、例えば、“Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

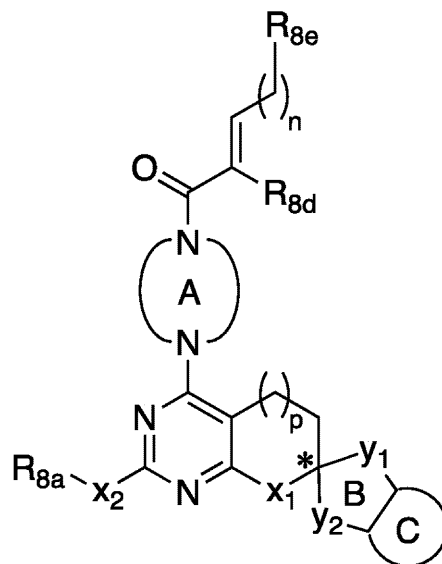
【0063】

例示的化合物

ある特定の実施形態において、本発明は、式I:

【0064】

【化12】



(式I)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
[式中、

10

20

30

40

50

*は、第四級炭素原子であり、

Aは、1つの R_{8b} 及び1つの R_{8c} で置換されている4～12員飽和又は部分飽和の単環式、架橋又はスピロ環式の環であり、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

Cは、1つ以上の R_4 で場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は

y_1 は $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、又は

y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、又は

y_1 は $*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は結合であり、又は

y_1 は結合であり、 y_2 は $*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、

y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} は、それぞれ独立に $C(R_3)$ 又は N であり、

但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 は、各出現で独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 は、各場合に独立に、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 又は OCH_3 であり、

R_{8a} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8b} は、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-CN又は $C_1 \sim C_3$ アルキル- OCH_3 であり、

R_{8c} は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_{8d} は、 H 、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_{8e} は、 H 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $(CH_2)_mN(R_3)_2$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $C(O)N(R_3)_2$ 、 $N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合によ

10

20

30

40

50

り置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

m は、各出現で独立に、1、2又は3であり、

n は、0、1、2又は3であり、

p は、0又は1である]

に関する。

【0065】

ある特定のそのような実施形態において、本発明は、式Iの構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

10

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{1a} 若しくは y_{2a} のいずれも、 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} である場合は結合であり得ず、又は

y_1 は $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は

20

y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 は $*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は結合であり、但し、 y_{1a} 、 y_{1b} 及び y_{1c} のどれも結合であり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は

30

y_1 は結合であり、 y_2 は $*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{2a} 、 y_{2b} 及び y_{2c} のどれも結合であり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、さらに y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ない。

【0066】

ある特定の実施形態において、 n は0である。

【0067】

ある特定の実施形態において、 p は1である。

40

【0068】

ある特定の実施形態において、 B は、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 B は、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0069】

ある特定の実施形態において、 n は0であり、 p は1であり、 B は、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 n は0であり、 p は1であり、 B は、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0070】

好ましい実施形態において、 A は、1つの R_{8b} 及び1つの R_{8c} で置換されている6員飽和又

50

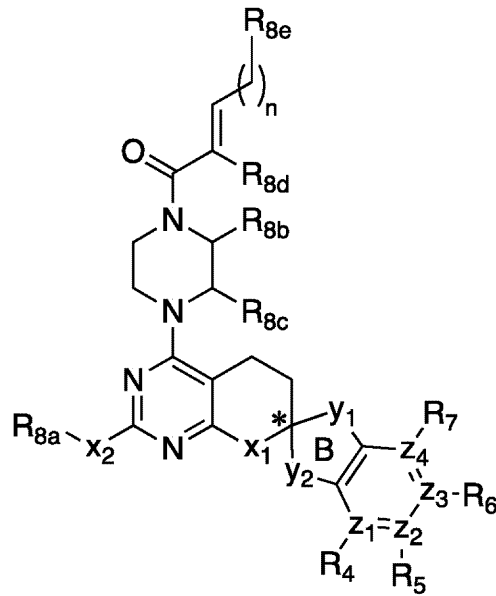
は部分飽和の単環式、架橋又はスピロ環式の環である。より好ましい実施形態において、Aは6員ヘテロシクリルである。さらにより好ましい実施形態において、Aはピペラジニルである。

【0071】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式Ia:

【0072】

【化13】



(式Ia)

又はその薬学的に許容される塩の構造

[式中、

*は、第四級炭素原子であり、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、又は

y₁は*-y_{1d}=y_{1e}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2d}=y_{2e}であり、又は

y₁は*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂は結合であり、又は

y₁は結合であり、y₂は*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1b}、y_{1c}、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1d}、y_{1e}、y_{2d}及びy_{2e}は、それぞれ独立にC(R₃)又はNであり、

但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1b}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1d}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a}及びy_{2d}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

10

20

30

40

50

y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてよく、

R_{8b} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-CN又は $C_1 \sim C_3$ アルキル- OCH_3 であり、

R_{8c} は、H又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_{8e} は、H、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $(CH_2)_mN(R_3)_2$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $C(O)N(R_3)_2$ 、 $N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリーール又はヘテロシクリルであり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

m は、各出現で独立に、1、2又は3であり、

n は、0、1、2又は3である]

を有する。

【0073】

ある特定のそのような実施形態において、式Iの化合物は、式Ia又はその薬学的に許容される塩の構造を有し、式中、

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{1a} 若しくは y_{2a} のいずれも、 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} である場合は結合であり得ず、又は

y_1 は $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=Oであることはあり得ず、さらに、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=Oであることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子である

10

20

30

40

50

ことはあり得ず、又は

y_1 は $*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は結合であり、但し、 y_{1a} 、 y_{1b} 及び y_{1c} のどれも結合であり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 は結合であり、 y_2 は $*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{2a} 、 y_{2b} 及び y_{2c} のどれも結合であり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらに y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=CH₂であることはあり得ない。

10

【0074】

ある特定の実施形態において、 n は0である。

【0075】

ある特定の実施形態において、 B は、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 B は、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0076】

ある特定の実施形態において、 n は0であり、 B は、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。他の実施形態において、 n は0であり、 B は、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

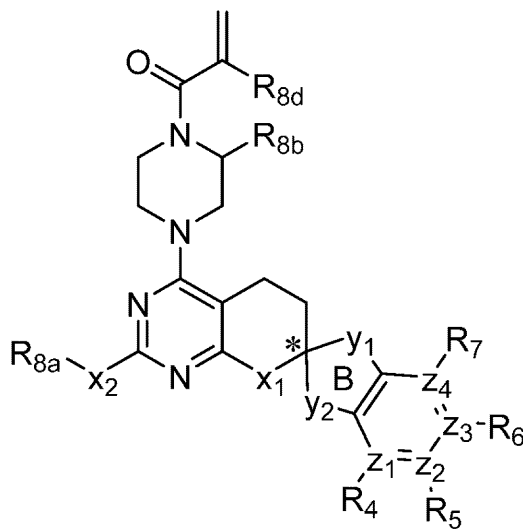
20

【0077】

他の実施形態において、式Iaの化合物は、式Ib:

【0078】

【化14】



30

(式Ib)

40

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

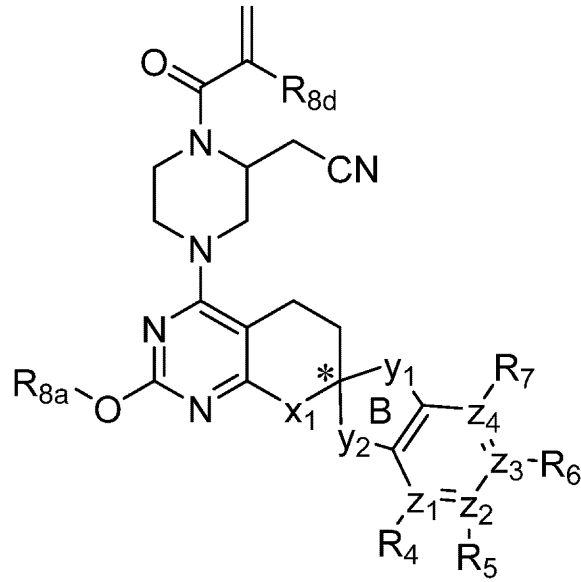
【0079】

なお他の実施形態において、式Iaの化合物は、式Ic:

【0080】

50

【化15】



10

(式Ic)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

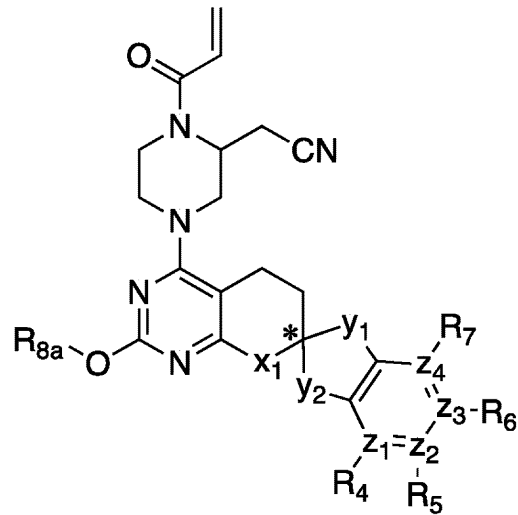
【0081】

20

特定の実施形態において、式Iaの化合物は、式Id:

【0082】

【化16】



30

(式Id)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0083】

40

他の実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic若しくはIdの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

*は、第四級炭素原子であり;

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、又は

y₁は*-y_{1d}=y_{1e}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2d}=y_{2e}であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、C(R₁₁)₂、O、N(R₃)又はSであり、

50

y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、O、 $N(R_3)$ 又はSであり、

y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} は、それぞれ独立にC(R_3)又はNであり、

但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、F、Cl、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール又はヘテロアリーールであり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール及びヘテロアリーールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

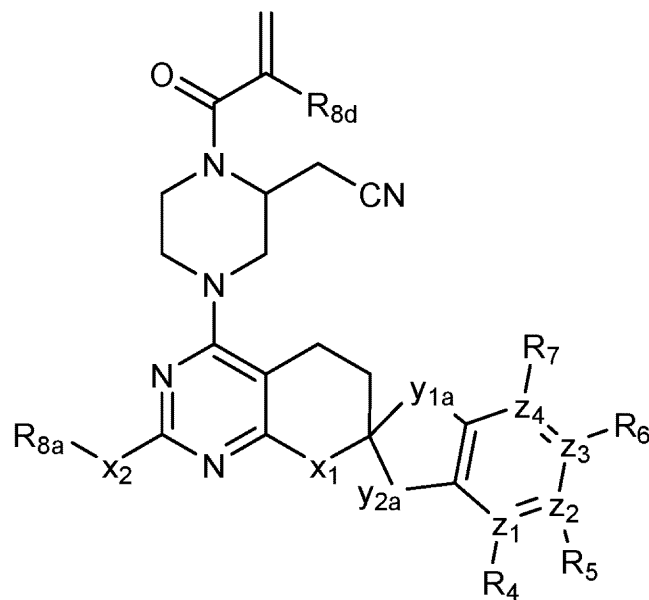
R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0084】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式II:

【0085】

【化17】



(式II)

又はその薬学的に許容される塩の構造

[式中、

10

20

40

30

50

x_1 は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、
 x_2 は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、
 y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、
 R_3 は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、
 R_{8a} は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、
 R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、
 R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、
 R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、C₁~C₃アルキル又はOCH₃であり、
 m は、存在する場合は1である]

を有する。

【0086】

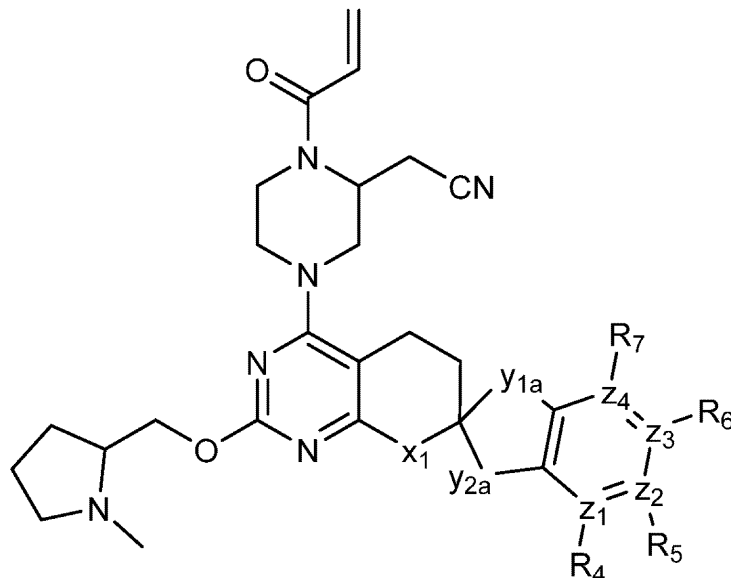
ある特定の実施形態において、 R_{8d} はH又はハロゲン(例えば、F)である。他の実施形態において、 R_{8d} はH又はFである。

【0087】

特定の実施形態において、式IIの化合物は、式IIa:

【0088】

【化18】



(式IIa)

10

20

30

40

50

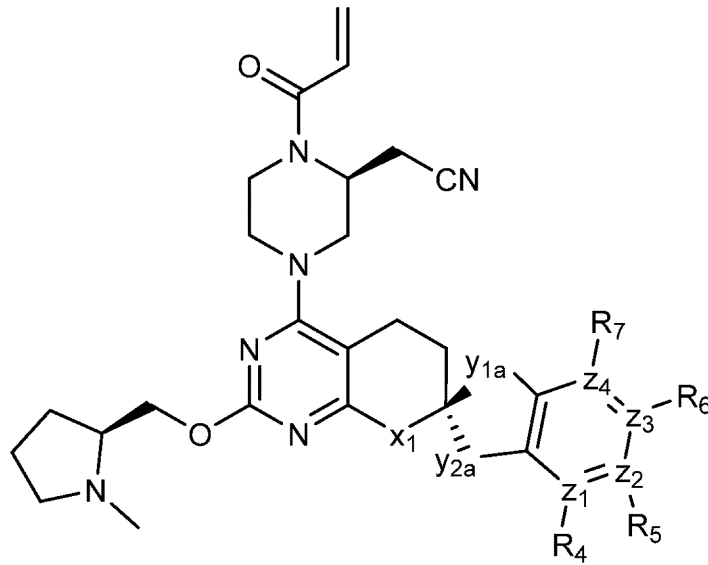
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0089】

他の実施形態において、式IIの化合物は、式IIb:

【0090】

【化19】



10

(式IIb)

20

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0091】

他の実施形態において、本発明は、式II、IIa若しくはIIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立に C 又は N であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 は H 又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非存在であり、

R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0092】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式III:

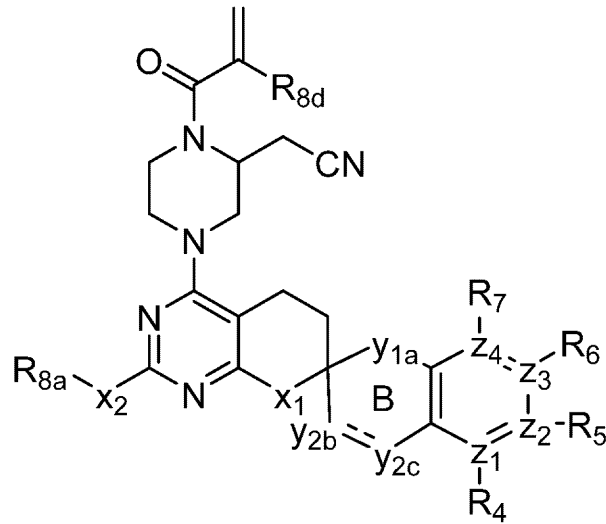
【0093】

30

40

50

【化20】



10

又はその薬学的に許容される塩の構造

[式中、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

【0094】

【化21】

===

20

は、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

y_{1a}は、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

【0095】

【化22】

===

30

が単結合である場合は、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)若しくはS(O)₂であり、但し、y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

【0096】

【化23】

===

40

が二重結合である場合は、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立にC(R₃)若しくはNであり、但し、y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

R₃は、各出現で独立にH又はC₁～C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

50

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリー
ル又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラ
ルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換され
ていてもよく、

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒ
ドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル
、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアル
キル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル
、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合によ
り置換されていてもよく、

10

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハ
ロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R₁₁は、各出現で独立に、H、F、Cl、C₁~C₃アルキル又はOCH₃であり、

mは、各出現で独立に、1、2又は3である]

を有する。

【0097】

ある特定のそのような実施形態において、R_{8d}はH又はハロゲン(例えば、F)である。

【0098】

他のそのような実施形態において、式Iの化合物は、式III又はその薬学的に許容される
塩の構造を有し、式中、

20

【0099】

【化24】

==

が単結合である場合は、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、
C=O、O、N(R₃)、S、S(O)若しくはS(O)₂であり、但し、y_{1a}及びy_{2b}の両方が結合である
ことはあり得ず、y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の
両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がC=Oであることはあり得ず
、さらにy_{2b}及びy_{2c}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

30

【0100】

【化25】

==

が二重結合である場合は、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立にC(R₃)若しくはNであり、但し
、y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ない。

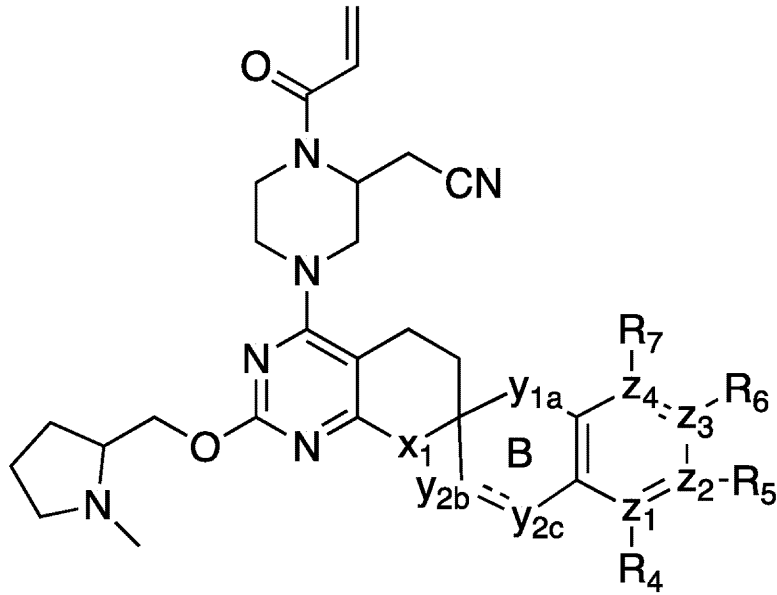
【0101】

特定の実施形態において、式IIIの化合物は、式IIIa:

40

【0102】

【化 2 6】



(式 IIIa)

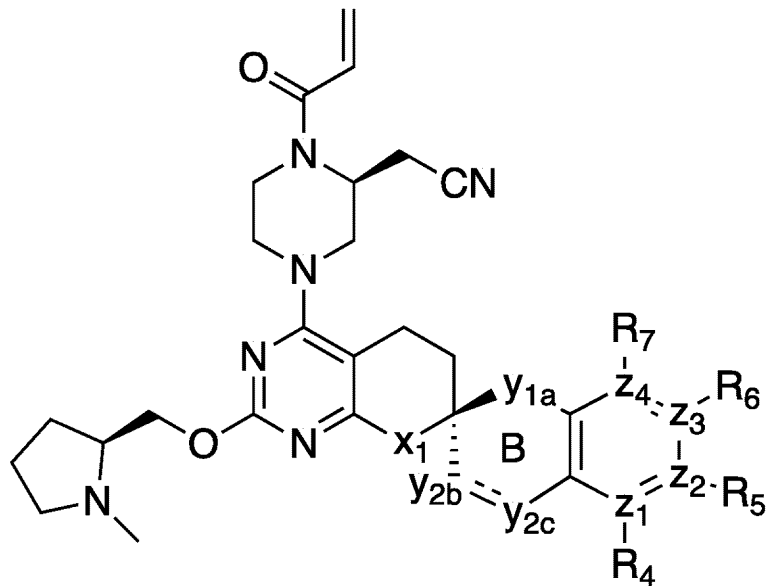
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。いくつかのそのような実施形態において、Bは、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0103】

代替的に、式IIIの化合物は、式IIIb:

【0104】

【化 2 7】



(式 IIIb)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。いくつかのそのような実施形態において、Bは、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0105】

代替的に、式IIIの化合物は、式IIIc:

【0106】

10

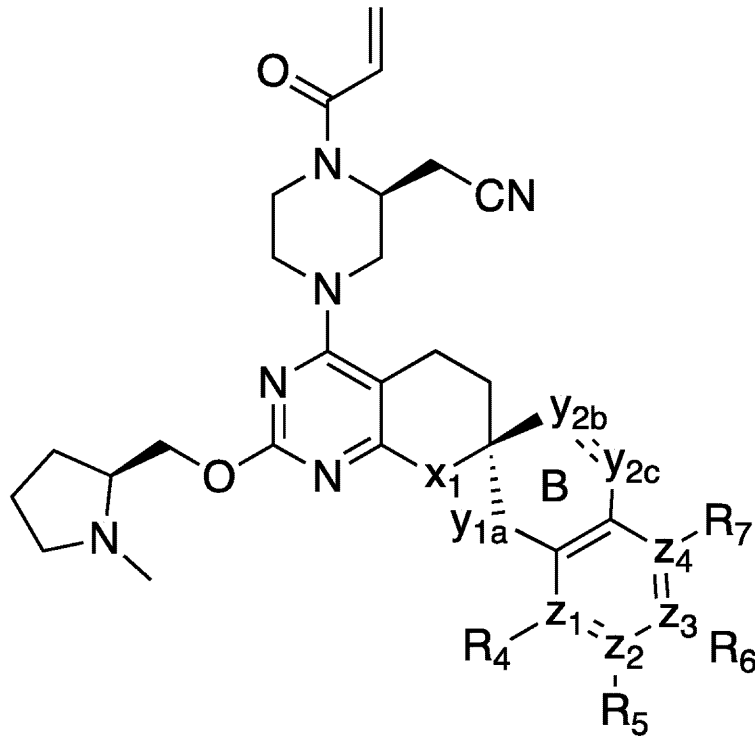
20

30

40

50

【化28】



10

20

(式IIIc)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。いくつかのそのような実施形態において、Bは、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである。

【0107】

他の実施形態において、本発明は、式III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

x_1 は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

y_{1a} は、C(R₁₁)₂、O、N(R₃)又はSであり、

【0108】

【化29】

===

は、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

【0109】

【化30】

===

40

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、C(R₁₁)₂、O、N(R₃)若しくはSであり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

【0110】

【化31】

===

が二重結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立にC(R₃)若しくはNであり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

50

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、F、Cl、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

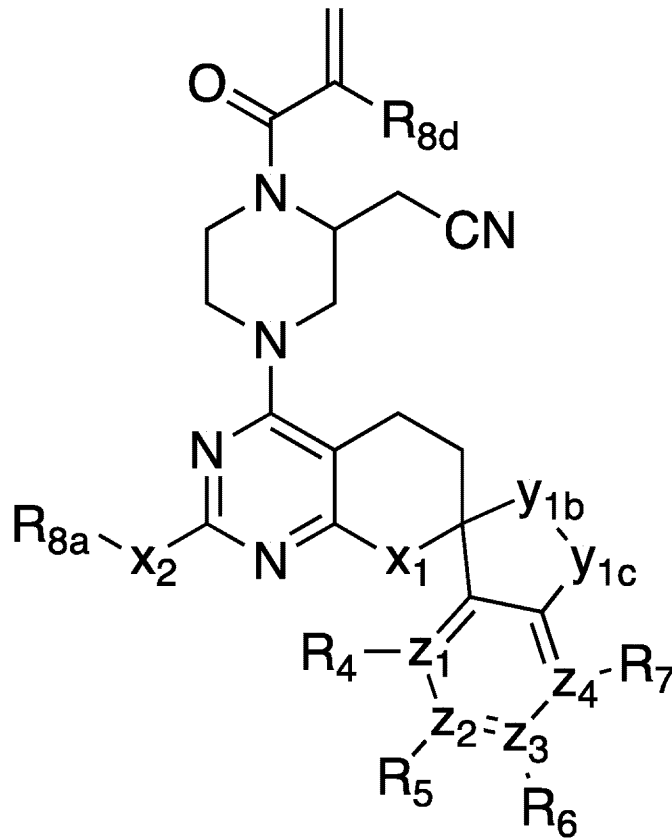
R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0111】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式IV:

【0112】

【化32】



(式IV)

又はその薬学的に許容される塩の構造

[式中、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_{1b} 及び y_{1c} は、それぞれ独立に、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

mは、存在する場合は1である]

を有する。

【0113】

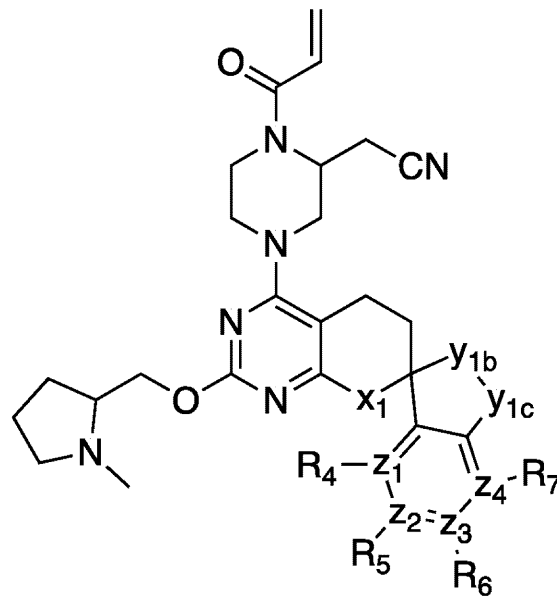
ある特定の実施形態において、 R_{8d} はH又はハロゲン(例えば、F)である。

【0114】

特定の実施形態において、式IVの化合物は、式IVa:

【0115】

【化33】



(式 IVa)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0116】

代替的に、式IVの化合物は、式IVb:

【0117】

10

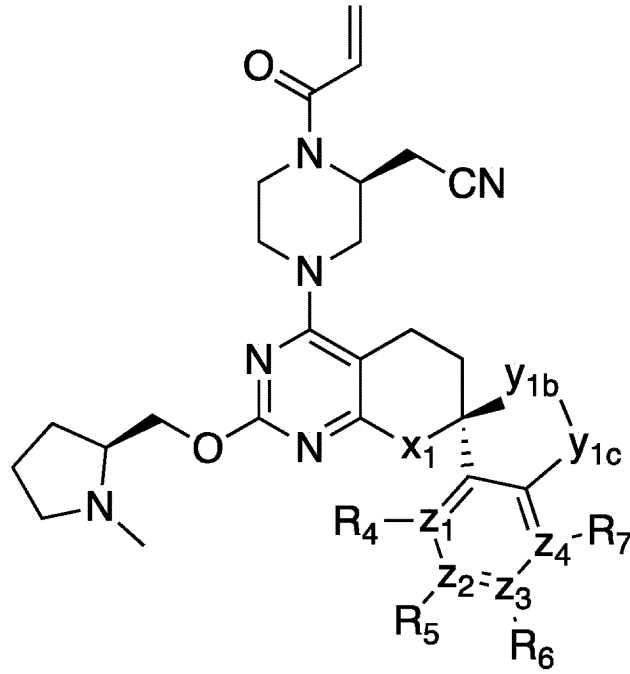
20

30

40

50

【化34】



(式IVb)

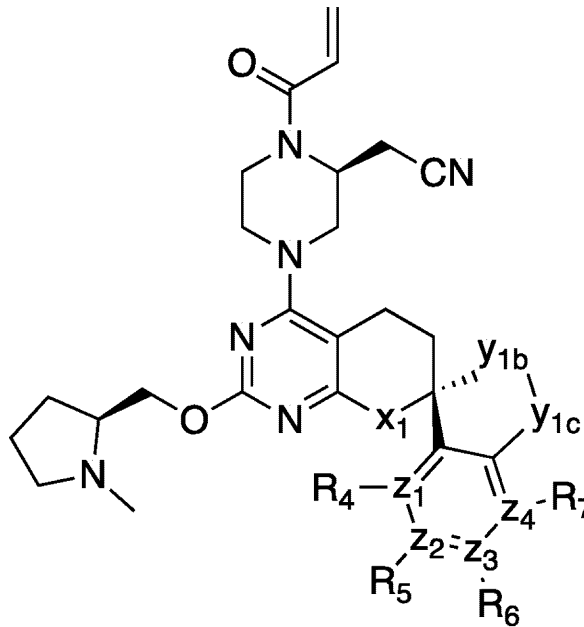
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0118】

代替的に、式IVの化合物は、式IVc:

【0119】

【化35】



(式IVc)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0120】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、式V:

【0121】

10

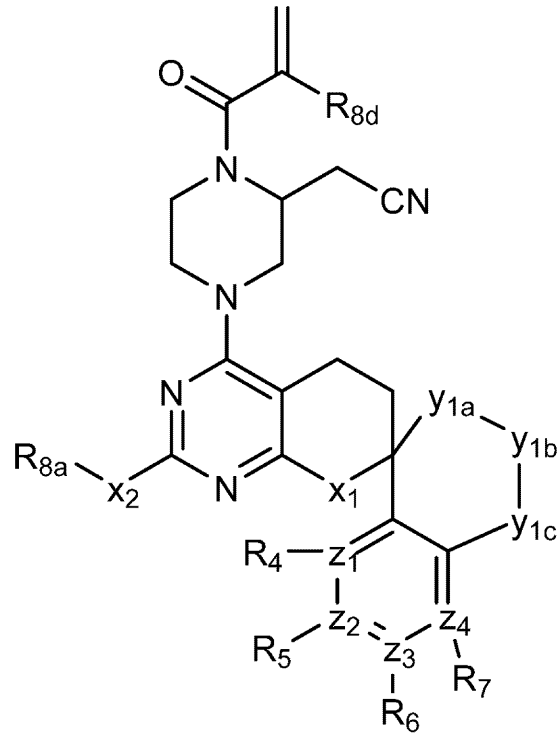
20

30

40

50

【化 3 6】



10

20

(式 V)

又はその薬学的に許容される塩の構造

[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1a}、y_{1b}及びy_{1c}は、それぞれ独立に、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、y_{1a}及びy_{1b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1a}及びy_{1b}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、y_{1a}及びy_{1b}の両方がC=Oであることはあり得ず、さらにy_{1b}及びy_{1c}の両方がC=Oであることはあり得ず、

30

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

R₃は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換されていてもよく、

40

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

50

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、
mは、存在する場合は1である]

を有する。

【0122】

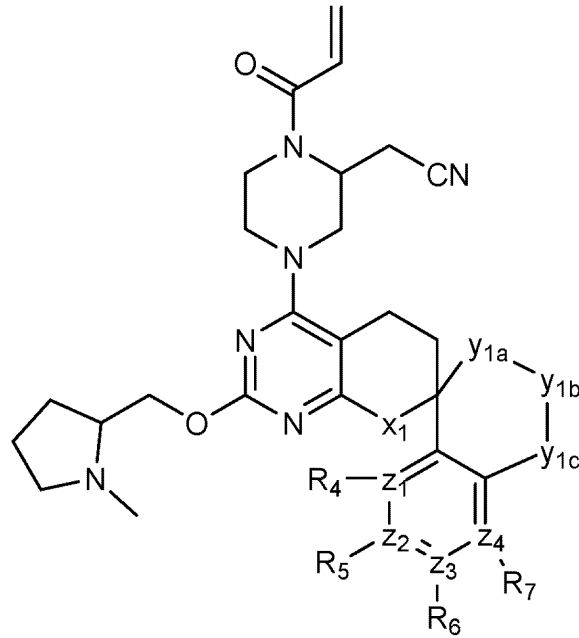
ある特定の実施形態において、 R_{8d} はH又はハロゲン(例えば、F)である。

【0123】

特定の実施形態において、式Vの化合物は、式Va:

【0124】

【化37】



(式Va)

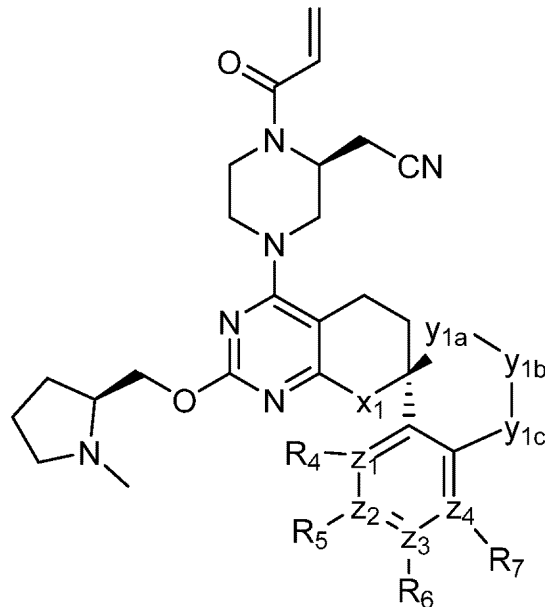
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【0125】

代替的に、式Vの化合物は、式Vb:

【0126】

【化38】



(式Vb)

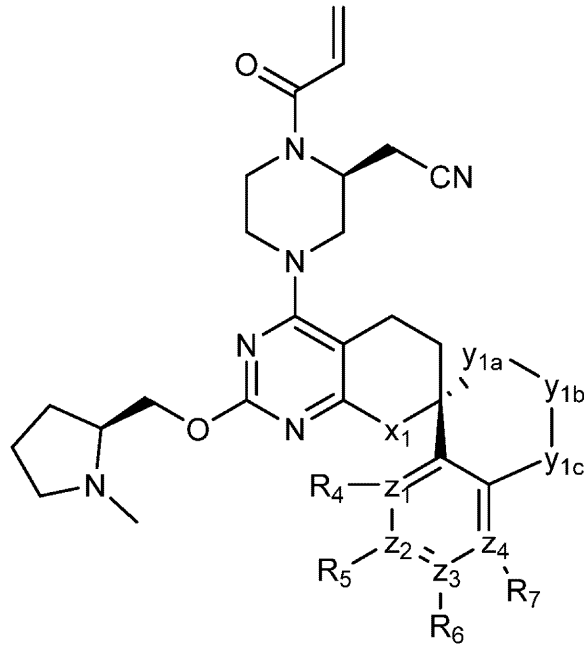
又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【 0 1 2 7 】

代替的に、式Vの化合物は、式Vc:

【 0 1 2 8 】

【 化 3 9 】



(式 Vc)

又はその薬学的に許容される塩の構造を有する。

【 0 1 2 9 】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載される任意の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R_{8a}は、1つのR₉で置換されているC₁~C₃アルキルであり、R₉は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されており、R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルである。

【 0 1 3 0 】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Id、IIa、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

R_{8a}は、1つのR₉で置換されているC₁~C₃アルキルであり、R₉は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されており、R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルである。

【 0 1 3 1 】

いくつかの態様において、C₁~C₃アルキルはメチレンである。R_{8d}、R_{8e}、R₉又はR₁₁がC₁~C₃アルキルである場合は、それぞれ独立にメチレンであり得る。

【 0 1 3 2 】

いくつかの態様において、R₈はC₁~C₃アルキルであり、C₁~C₃アルキルはメチレンである。

【 0 1 3 3 】

いくつかの態様において、R₉は、1つのR₁₀で置換されているヘテロシクリルであり、R₁₀はメチルである。

10

20

30

40

50

【0134】

いくつかの態様において、ヘテロシクリルはピロリジンであり、ピロリジンのN原子はメチル置換されている。

【0135】

いくつかの実施形態において、本発明は、式II若しくはIIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} が CH_2 であり、

y_{2a} は、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ C であり、

R_1 及び R_2 は H であり、

R_3 は H 又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である。

10

【0136】

いくつかの態様において、 y_{2a} は $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} は、ある1つの出現では H であり、他では H 、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0137】

他の態様において、 y_{2a} は O である。

【0138】

さらなる態様において、 y_{2a} は $N(R_3)$ であり、 R_3 は H である。

20

【0139】

なおさらなる態様において、 y_{2a} は S である。

【0140】

いくつかの実施形態において、本発明は、式IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

【0141】

【化40】



30

は単結合であり、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} は、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 若しくは S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立に C であり、

R_1 及び R_2 は H であり、

R_3 は、各出現で独立に H 又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である。

40

【0142】

いくつかの態様において、 y_{1a} は $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} は、ある1つの出現では H であり、他では H 、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0143】

いくつかの態様において、 y_{1a} は O である。

【0144】

いくつかの態様において、 y_{1a} は $N(R_3)$ である。

【0145】

50

いくつかの態様において、 y_{1a} はSである。

【0146】

他の態様において、 y_{2b} は $C(R_{11})_2$ であり、 y_{2c} は、O、 $N(R_3)$ 又はSである。

【0147】

いくつかの態様において、 y_{2b} は $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} は、ある1つの出現ではHであり、他ではH、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0148】

さらなる態様において、 y_{2c} はOである。

【0149】

さらなる態様において、 y_{2c} は $N(R_3)$ である。

10

【0150】

さらなる態様において、 y_{2c} はSである。

【0151】

他の態様において、 y_{2b} は、O、 $N(R_3)$ 又はSであり、 y_{2c} は $C(R_{11})_2$ である。

【0152】

いくつかの態様において、 y_{2c} は $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} は、ある1つの出現ではHであり、他ではH、 CH_3 又は OCH_3 である。

【0153】

さらなる態様において、 y_{2c} はOである。

【0154】

さらなる態様において、 y_{2b} は $N(R_3)$ である。

20

【0155】

さらなる態様において、 y_{2b} はSである。

【0156】

他の実施形態において、本発明は、式IIIa、IIIb若しくはIIIc、例えばIIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、

Bは、6員飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x_1 は $C(R_1)(R_2)$ であり、

【0157】

【化41】

30

==

は単結合であり、

y_{1a} は $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2b} は $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2c} は、 $(C(R_{11})_2)_m$ 又は $N(R_3)$ であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれCであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にHであり、

R_3 は、各出現で独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

40

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、F又は CH_3 であり、

R_{11} は、各出現で独立にHであり、

mは、各出現で独立に1である。

【0158】

さらなる態様において、化合物は、約 $1000 M^{-1} s^{-1}$ 以上の $K_{RASG12C_{obs}}/[i]$ を有する。

【0159】

なおさらなる態様において、化合物は、表5の薬物耐性細胞株に対する $1000 nM$ を超える平均 IC_{50} を有する。

【0160】

50

なおさらなる態様において、化合物は、表5の薬物感受性細胞株に対する約1000nM以下の平均IC₅₀を有する。

【0161】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I、II、IIa、III、IIIa若しくはIIIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 x_1 は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、R₁及びR₂はHであり、 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれCである。

【0162】

いくつかの実施形態において、本発明は、式Id、IIa、IIb、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 x_1 は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、R₁及びR₂はHであり、 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれCである。

10

【0163】

他の実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 x_1 は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、R₁及びR₂はHであり、 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれCである。

【0164】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Bは5員又は6員シクロアルキルである。

【0165】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、Bは5員又は6員ヘテロシクリルである。いくつかの態様において、5員又は6員ヘテロシクリルは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニル、スルホラニル(sulfolanyl)、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキソ、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チアニル(thianyl)、ラクタミル(lactamyl)及びラクトニル(lactonyl)から選択される。

20

【0166】

いくつかの実施形態において、 x_2 はOである。

【0167】

他の実施形態において、R₃がC₁~C₄アルキルである場合、C₁~C₄アルキルはメチル又はエチルである。

30

【0168】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、II、III、IV若しくはVの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R_{8d}はFである。いくつかの態様において、本発明は、式I、Ia若しくはIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R_{8b}はC₁~C₃アルキル-CNである。さらなる態様において、本発明は、式I若しくはIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R_{8c}はHであり、R_{8e}はHである。

【0169】

他の実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R₁₁はC₁~C₃アルキルである。さらなる態様において、C₁~C₃アルキルはメチル又はエチルである。

40

【0170】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I、Ia、Ib、Ic、Id、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、mは各出現で1である。

【0171】

いくつかの実施形態において、本発明は、式I若しくはIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R_{8d}は、H、F、メチル、エチル、OCH₃、CH₂OH又はCH₂OCH

50

3であり、R_{8e}は、H、メチル、エチル、F、CF₃、CF₂H又はCH₂Fである。

【0172】

他の実施形態において、本発明は、式Ib、Ic、II、III、IV若しくはVの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、R_{8d}は、H、F、メチル、エチル、OCH₃、CH₂OH又はCH₂OCH₃である。

【0173】

いくつかの態様において、本発明は、表1から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0174】

特定の態様において、化合物は、化合物1～化合物50又はその薬学的に許容される塩から選択される。

10

【0175】

特定の態様において、化合物は、化合物1～化合物33又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0176】

他の態様において、化合物は、化合物7、9、11、13、14、17、21、22、25、26、27、29、30、31、33、35、36、42、44、46、47、50、51、55、58、63、70、71、73、77、87、88、91、93、95、96、98、99及び100、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0177】

さらなる態様において、化合物は、化合物7、9、11、13、17、21、22、25、26、30、31、33、35、36、42、44、46、47、50、51、55、58、63、70、71、73、77、87、88、91、93、95、96、98、99及び100、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0178】

いくつかの態様において、本発明は、表2から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0179】

他の態様において、本発明は、

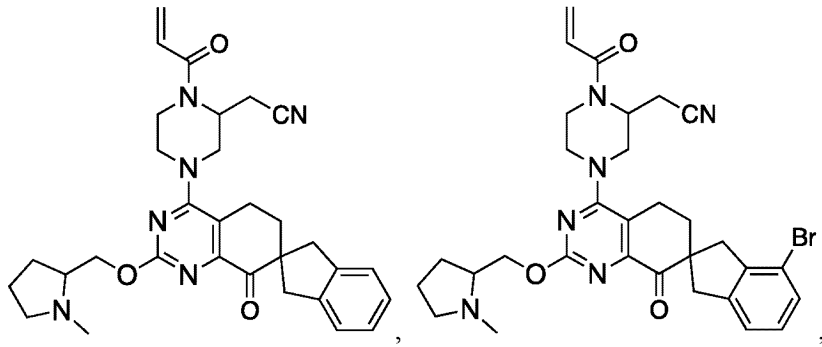
【0180】

30

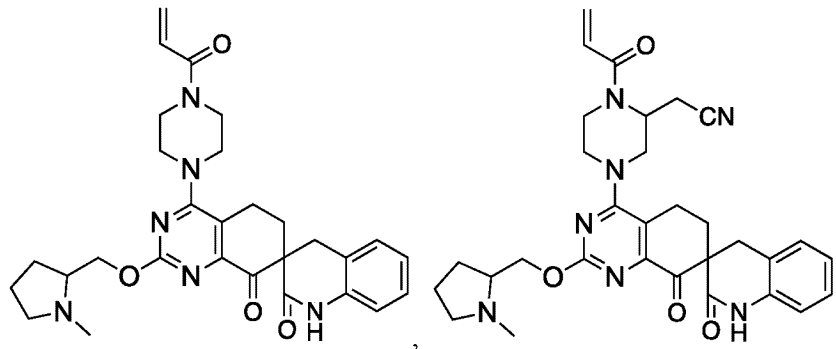
40

50

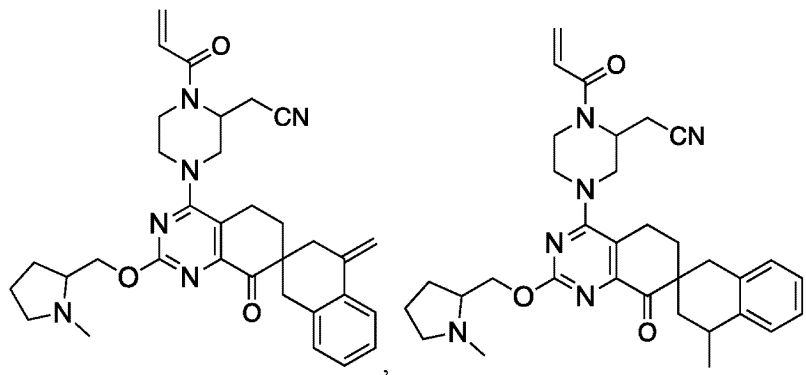
【化 4 2】



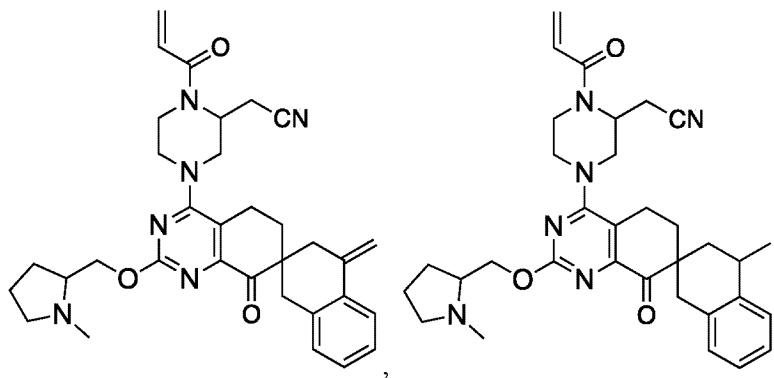
10



20

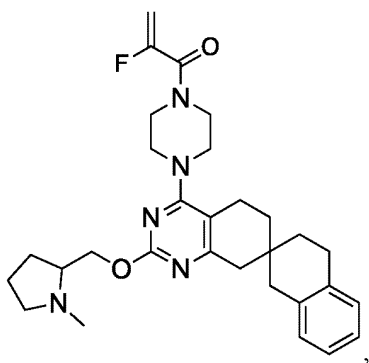
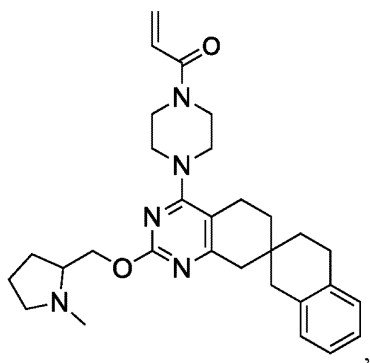


30

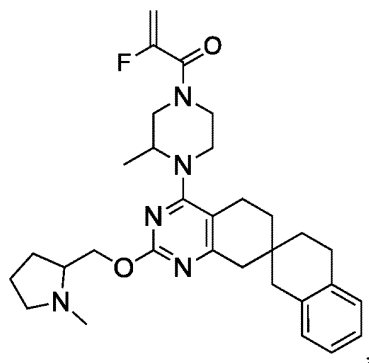
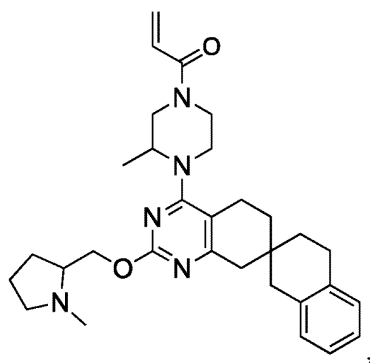


40

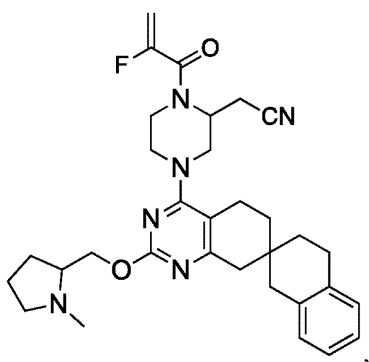
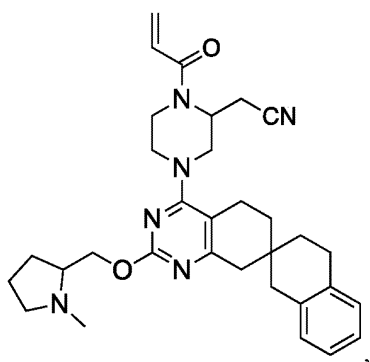
50



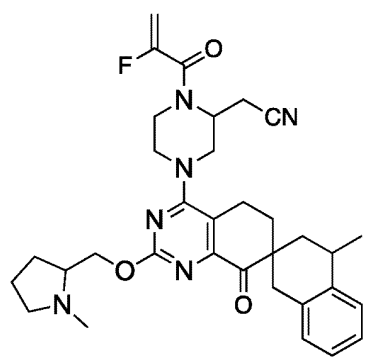
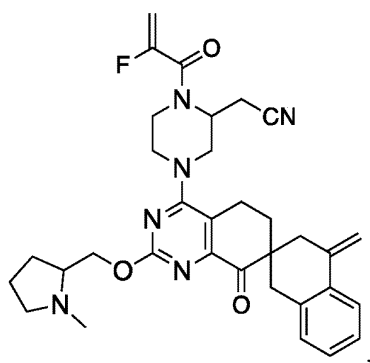
10



20

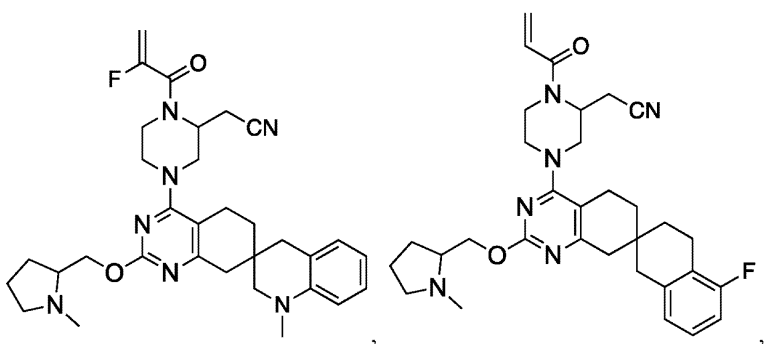
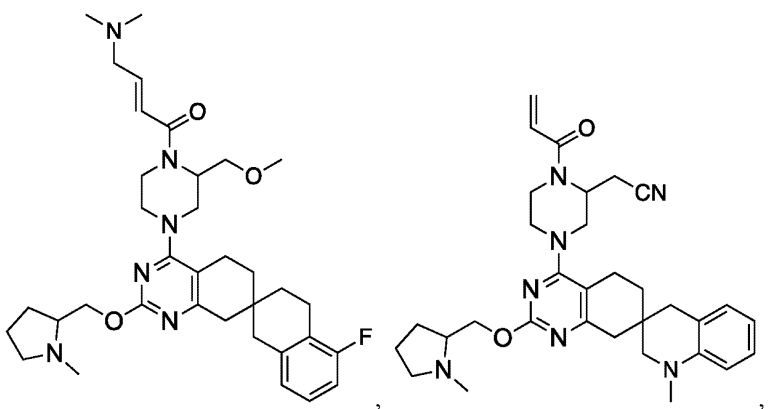
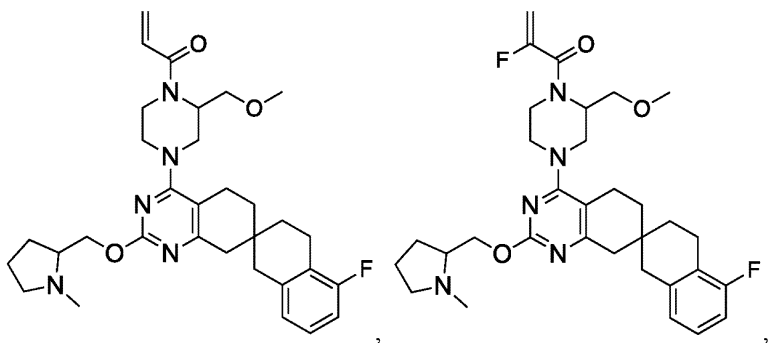
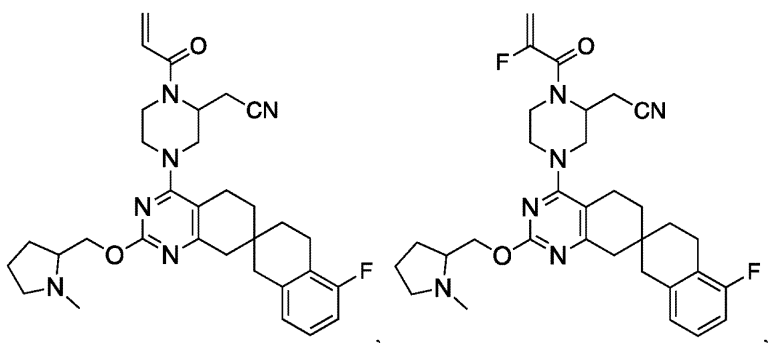


30



40

50



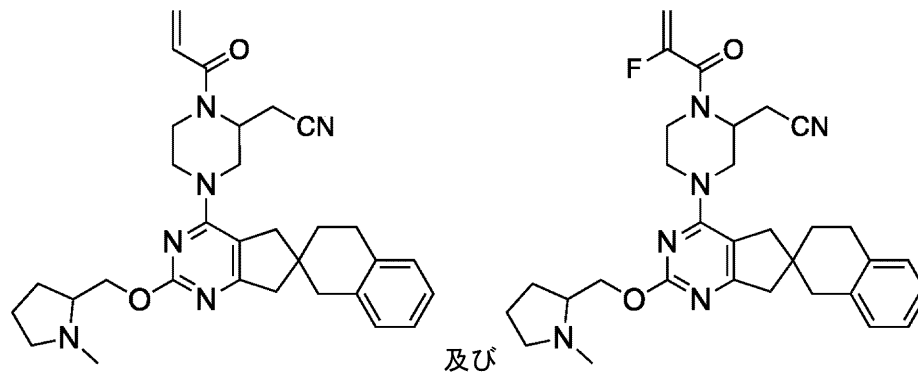
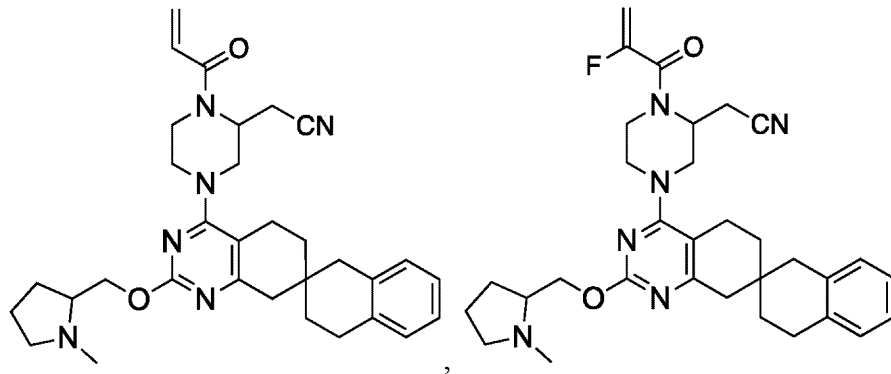
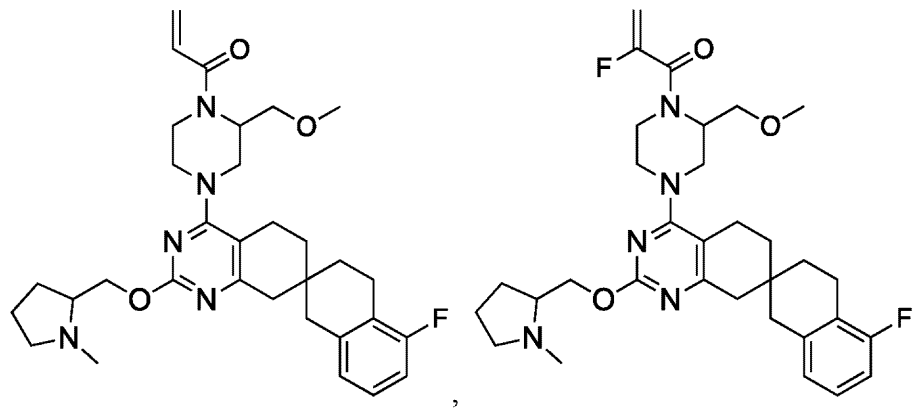
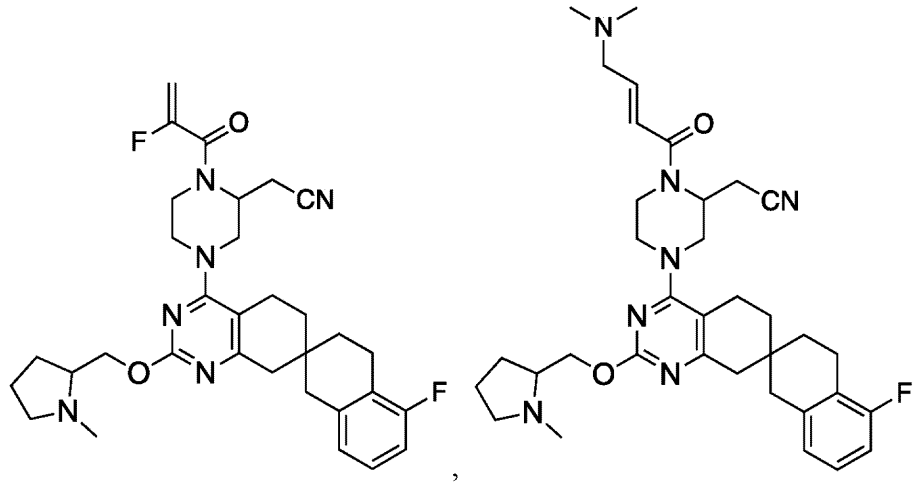
10

20

30

40

50



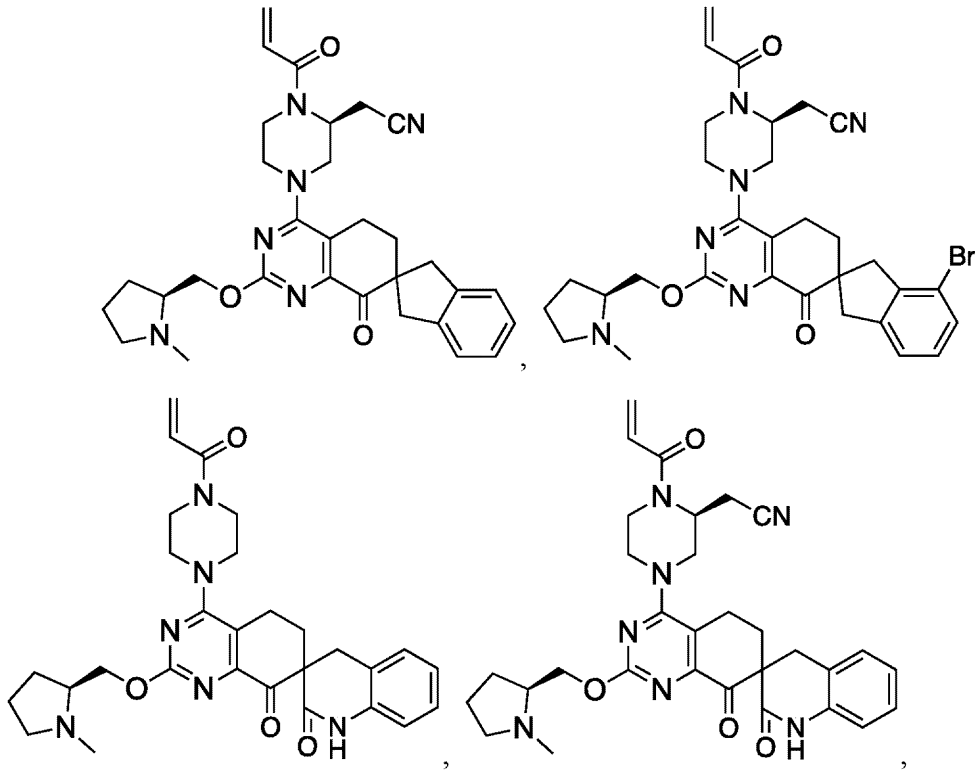
から選択される構造を有する式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【 0 1 8 1 】

他の態様において、本発明は、

【 0 1 8 2 】

【 化 4 3 】



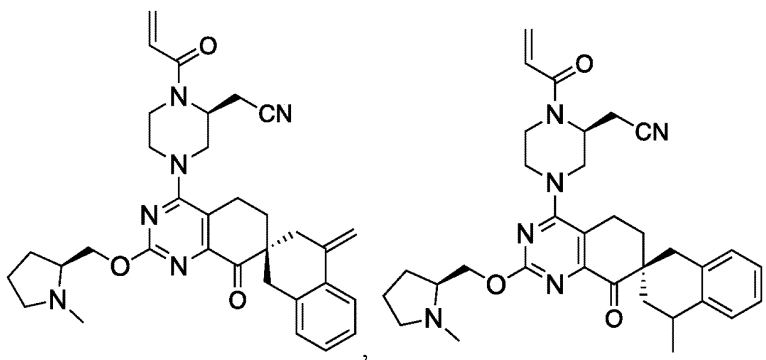
10

20

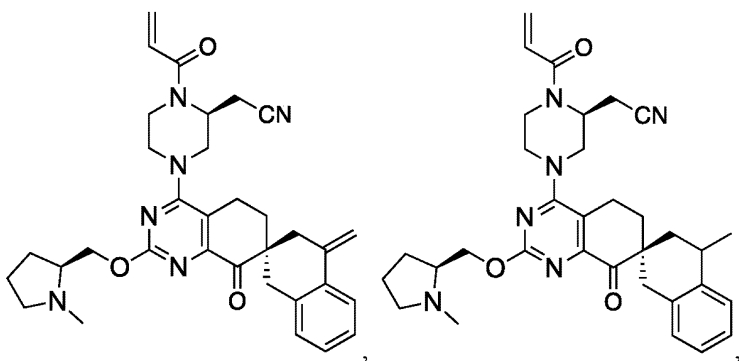
30

40

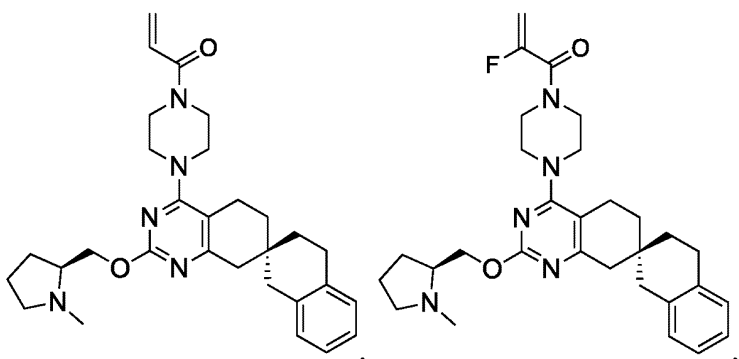
50



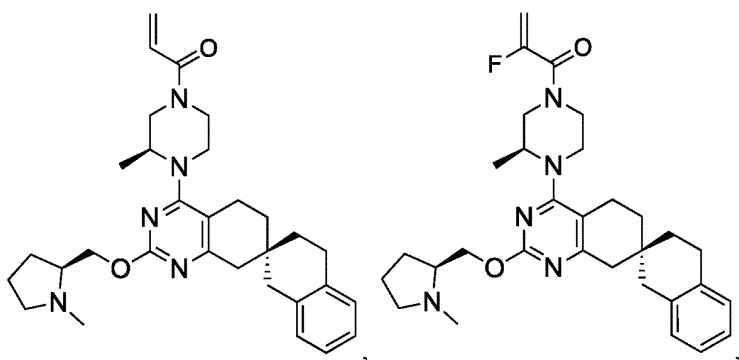
10



20

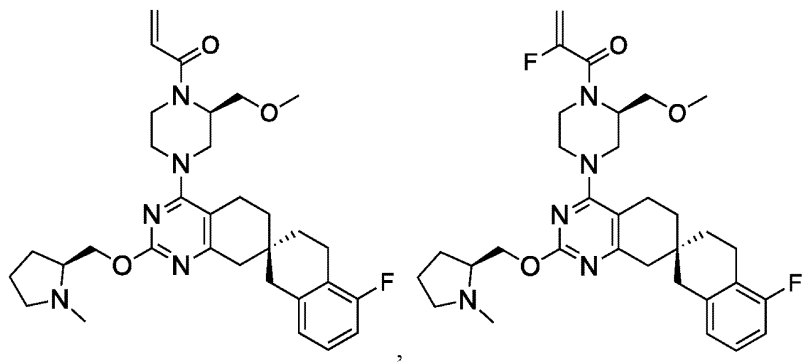
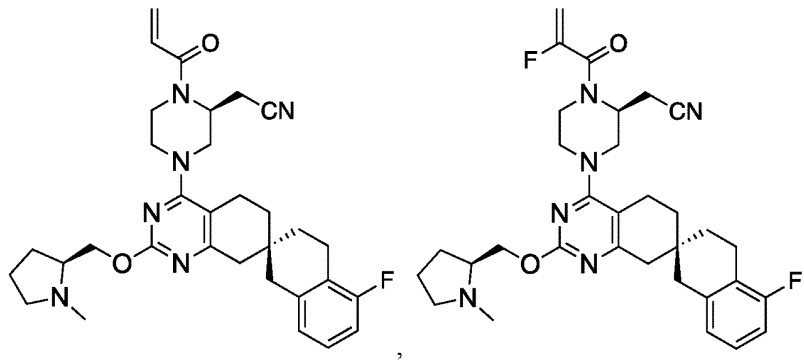
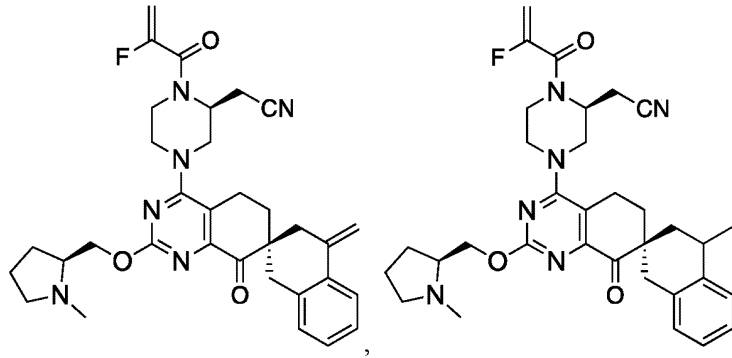
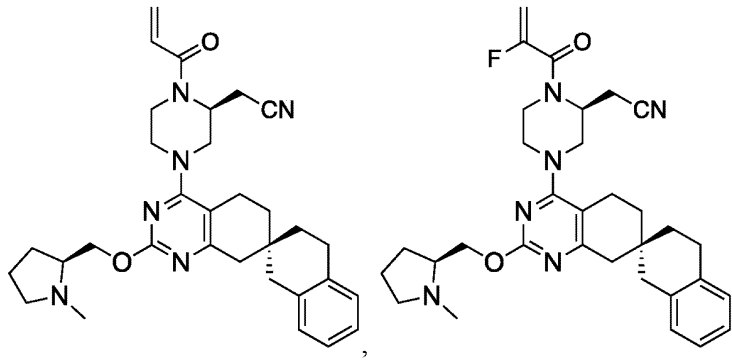


30



40

50



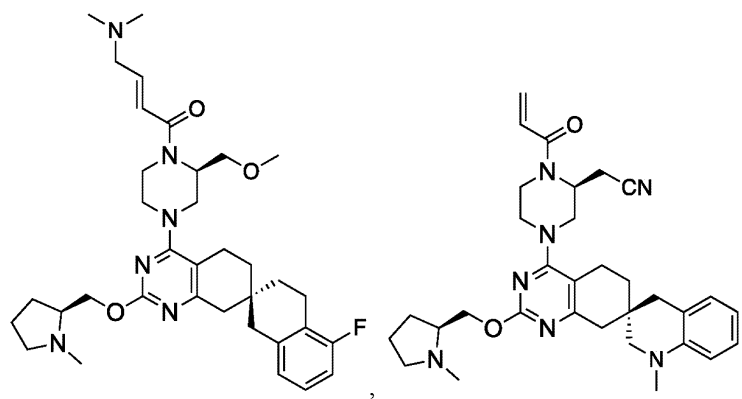
10

20

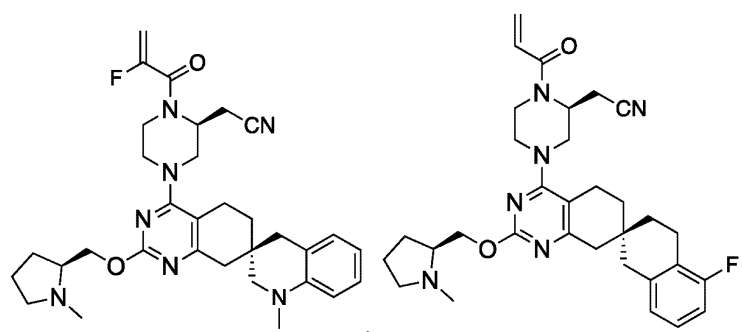
30

40

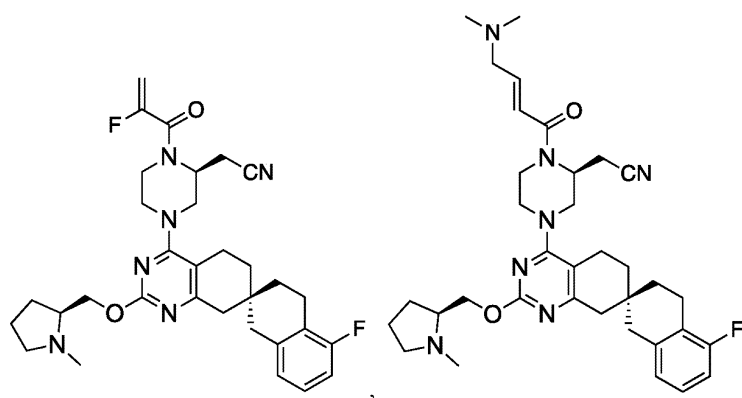
50



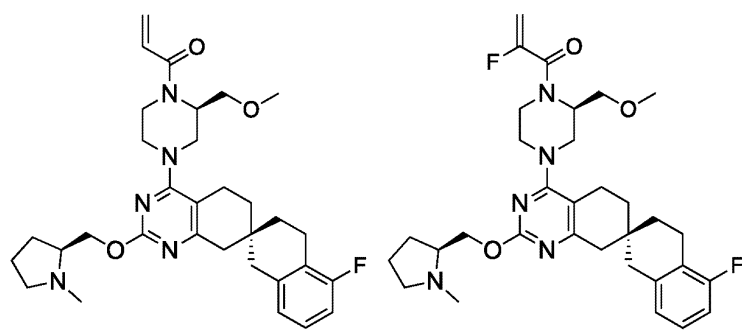
10



20

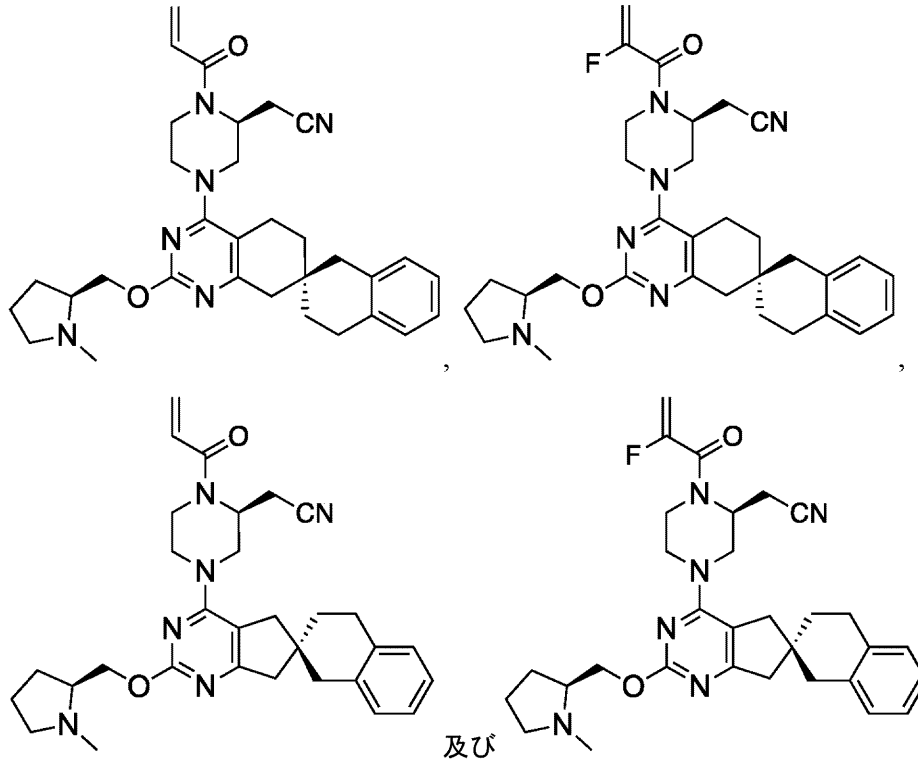


30



40

50



から選択される構造を有する式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0183】

いくつかの態様において、本発明は、

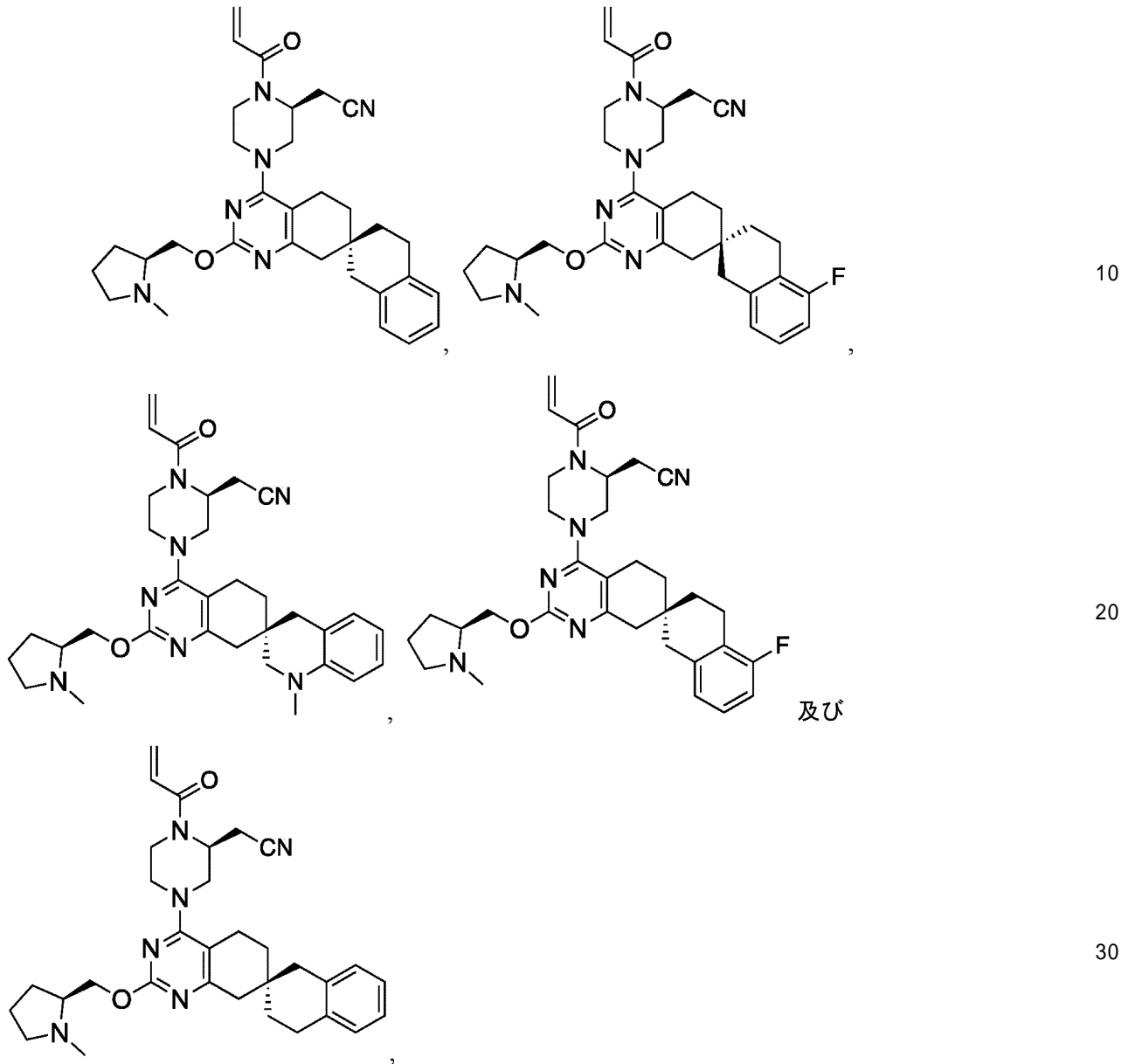
【0184】

30

40

50

【化 4 4】



から選択される構造を有する式IIIaの化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0185】

ある特定の実施形態において、本発明は、本明細書に記載されている化合物のいずれかと、薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0186】

例示的処置/使用方法

本明細書に記載されている化合物はKRAS G12Cのインヒビターであり、したがって、基礎病理が(少なくとも部分的に)KRAS G12Cにより媒介される疾患を処置するのに有用であり得る。このような疾患としては、がん、及び転写、細胞増殖、アポトーシス、又は分化の障害が存在する他の疾患が挙げられる。

【0187】

ある特定の実施形態において、それを必要とする対象におけるがんを処置する方法は、有効量の本明細書に記載の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む。例えば、がんは、癌腫(例えば子宮内膜、膀胱、乳房、結腸の癌腫(例えば、結腸直腸癌、例えば結腸腺癌及び結腸腺腫))、肉腫(例えばカボジ肉腫、骨肉腫、間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫又は横紋筋肉腫など)、腎臓、表皮、肝臓、肺(例えば

10

20

30

40

50

腺癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓(例えば膵外分泌癌)、胃、子宮頸部、甲状腺、鼻、頭頸部、前立腺、及び皮膚(例えば扁平上皮癌)、ヒト乳がん(例えば原発性乳房腫瘍、リンパ節転移陰性(node-negative)乳がん、乳房の浸潤性管腺癌、非類内膜乳がん)、家族性黒色腫、及び黒色腫から選択され得る。本発明の化合物で処置され得るがんの他の例としては、リンパ系統の造血器腫瘍(例えば白血病、急性リンパ性白血病、マンツル細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、B細胞リンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫)、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、及びバーキットリンパ腫)、並びに骨髄系統の造血器腫瘍、例えば急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、及び前骨髄球性白血病が挙げられる。他のがんとしては、中枢又は末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫又は神経鞘腫、精上皮腫、奇形癌、色素性乾皮症、網膜芽細胞腫、角化棘細胞腫、及び甲状腺濾胞がんが挙げられる。

10

【0188】

特定の実施形態において、処置されるがんは、膵がん、胆嚢、甲状腺がん、結腸直腸がん、肺がん(非小細胞肺癌を含む)、胆嚢がん及び胆管がんから選択される。

【0189】

他の特定の実施形態において、処置されるがんは、膵がん、結腸直腸がん、及び肺がん(非小細胞肺癌を含む)から選択される。

【0190】

いくつかの態様において、対象は哺乳動物、例えばヒトである。

20

【0191】

細胞においてKRAS G12Cを阻害する方法であって、KRAS G12C酵素が前記細胞において阻害されるように、前記細胞を、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいずれかと接触させるステップを含む方法が、さらに本明細書中に開示される。例えば、細胞はがん細胞である。好ましい実施形態において、細胞の増殖が阻害されるか、又は細胞死が誘導される。

【0192】

対象におけるKRAS G12Cの阻害により処置され得る疾患を処置する方法であって、そのような処置の必要性が認識された対象に、有効量の本明細書に記載の化合物及び/又はその薬学的に許容される塩のいずれかを投与するステップを含む方法が、さらに本明細書中に開示される。KRAS G12Cの阻害により処置され得る疾患としては、例えば、がんが挙げられる。さらなる例示的疾患としては、膵がん、胆嚢、甲状腺がん、結腸直腸がん、肺がん(非小細胞肺癌を含む)、胆嚢がん及び胆管がんが挙げられる。

30

【0193】

処置方法は、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与するステップを含む。個々の実施形態は、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することによって、上述の障害又は疾患のいずれか1つを処置する方法を含む。

【0194】

ある特定の実施形態は、対象におけるKRAS G12C活性をモジュレートする方法であって、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む方法を含む。追加の実施形態は、KRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置を必要とする対象におけるKRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置のための方法であって、有効量の式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩を対象に投与するステップを含む方法を提供する。本発明の他の実施形態は、KRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置を必要とする対象におけるKRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患を処置する方法であって、有効量の本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与するステップを含み、障害又は疾患が、KRAS活性を活性化する遺伝子の異常がある癌腫から選択される、方法を提供する。これらには、限定するものではないが、

40

50

がんが含まれる。

【0195】

本方法はまた、KRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置のための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【0196】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、KRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置に使用される。

【0197】

本方法のさらに他の実施形態は、医薬として使用するための式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0198】

本方法のさらに他の実施形態は、KRAS G12Cにより媒介される障害又は疾患の処置のための医薬の製造における、式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用を包含する。

【0199】

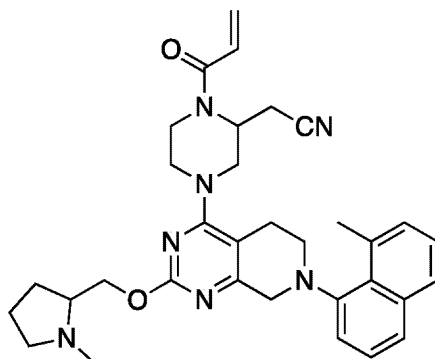
例示的化合物のKRAS G12Cの推定親和性の例

共有結合的KRAS G12Cインヒビター-MRTX1257:

【0200】

20

【化45】



30

は強力であり、且つ選択的であることが当技術分野において公知であり、所望の薬物動態特性を有することが示されている。MRTX1257はまた、がんの異種移植モデルにおいて所望の有効性を有することも示されている。

【0201】

コンピュータープログラムMOEバージョン2019.010(Molecular Operating Environment, Chemical Computing Group、モントリオール、カナダ)により実行される共有結合ドッキングプロトコールを使用して、化合物を修飾型KRAS G12Cタンパク質(PDB受入コード6N2K)に共有結合的にドッキングした。受容体の形状は、MRTX1257の存在下で6N2Kの結合部位残基を最小化することによって生成した。概算結合親和性(任意単位)を、この修飾受容体に共有結合的にドッキングされたそれぞれの化合物で算出し、負の値が大きいほど高い概算推定親和性に相当する。表1を参照されたい。この受容体におけるMRTX1257の推定結合親和性は、-10.7148であった。

40

【0202】

Schroedinger計算化学スイート(v.2020-1、Schroedinger, LLC、ニューヨーク、NY)のCovDock供給結合ドッキングモジュールを使用して、特定の目的化合物を、KRAS G12Cの公開結晶構造(PDB受入コード6N2K)への共有結合ドッキングに付した。推定ドッキングスコア及び概算結合親和性(「MMGBSA」及び「CovDoc」)がもたらされ(任意単位)、負の値が大きいほど大きな推定親和性に相当する。表2を参照されたい。

50

【0203】

例示的化合物

本発明の具体的実施形態は、表1に列挙されている化合物を含む。識別番号(「化合物」)、化学構造(「構造」)及びKRAS G12Cの推定結合親和性(任意単位、A.U.)(「スコア」)が、それぞれの化合物について開示されている。

【0204】

本発明の追加の具体的実施形態は、表2に列挙されている化合物を含む。2つの別々の方法(「MMGBSA」及び「CovDoc」)による識別番号(「化合物」)、化学構造(「構造」)及びKRAS G12Cの推定結合親和性(任意単位、A.U.)(「スコア」)が、それぞれの化合物について開示されている。

10

【0205】

本発明の具体的実施形態は、表3に列挙されている化合物を含む。識別番号(「化合物」)、化学構造(「構造」)及び化合物の合成に使用された例示的方法(「方法」)が、それぞれの化合物について開示されている。

【0206】

参照による組み込み

本明細書に記述されている全ての出版物及び特許は、個々の出版物又は特許が参照により具体的及び個々に指示されて組み込まれるかのように、それらの全容が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合、本明細書が、本明細書における任意の定義を含めて優先するものとする。

20

【0207】

均等物

本発明の具体的な実施形態を説明してきたが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討すれば、本発明の多くの変形形態が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの均等物の全範囲とともに、及び本明細書をそのような変形形態とともに参照することにより決定されるべきである。

【0208】

例示

合成プロトコール

本明細書において開示される化合物は、いくつかの特定の方法によって合成され得る。特定の合成経路を概説する例、及び以下の全体的なスキームは、通常の技術を有する合成化学者への指針を提供することを意図し、合成化学者は、溶媒、濃度、試薬、保護基、合成ステップの順序、時間、温度などが十分に当業者の技術及び判断の範囲内で必要に応じて変更されてもよいことを容易に理解するであろう。

30

【実施例】

【0209】

[実施例1]

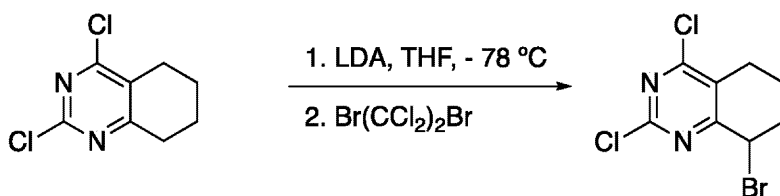
テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロキノリン及びクロマン官能基化合物の合成

中間体1-1の調製

40

【0210】

【化46】



中間体1-1

50

【0211】

出発物質2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(1.288g、6.34mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、リチウムジイソプロピルアミドの低温(-78)溶液(7.3mmol、テトラヒドロフラン/ヘキサン中の0.5M溶液、ジイソプロピルアミン/n-BuLiから新たに調製)に移した。120分後、テトラヒドロフラン(15mL)中のテトラクロロジプロモエタン(2.68g、76.30mmol)の溶液を、カニューレを介して速やかに添加した。

【0212】

一定温度で15分後、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)の添加により反応物をクエンチし、塩化メチレン(100mL)で希釈した。混合物を分液漏斗に移した。有機相を分離し、炭酸カリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲル上に濃縮した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して(0~20%EtOAc/ヘキサン)、中間体1-1、8-プロモ-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを白色固体として得た(412.3mg、収率23%)。

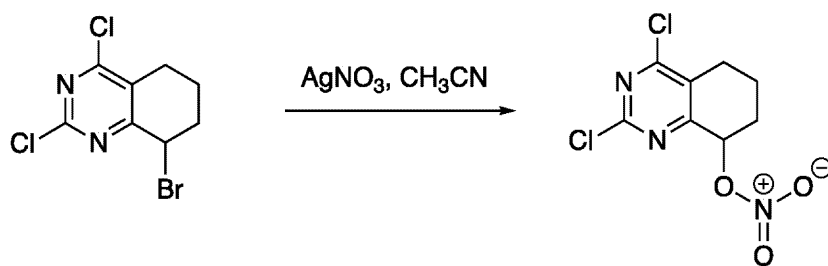
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 5.24 (td, $J = 3.3, 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.71 (ddd, $J = 18.2, 11.3, 6.7$ Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.17 (dtd, $J = 14.6, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H) ppm
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 280.9$ amu

【0213】

中間体1-2の調製

【0214】

【化47】



中間体1-2

【0215】

8-プロモ-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(52.3mg、0.186mmol)及び硝酸銀(I)(47.6mg、0.28mmol)を含有するバイアルに、アセトニトリル(2mL)を窒素雰囲気下で添加した。反応物を50 に加温し、8時間攪拌し、この時点でTLC分析は出発物質の消費を示した。シリカゲルを添加し、溶媒を真空中で除去して、白色粉末を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により(0~30%EtOAc/ヘキサン)、中間体1-2、2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-8-イルニトレート白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 6.00 (dd, $J = 5.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 18.1, 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 2.34 - 1.92 (m, 4H) ppm
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 264.0$ amu

【0216】

中間体1-3の調製

【0217】

10

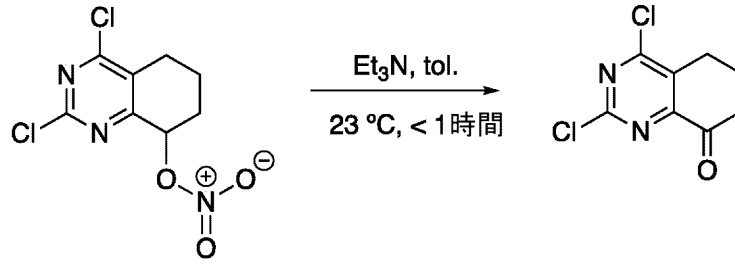
20

30

40

50

【化48】



中間体 1-3

10

【0218】

トルエン(0.025M)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-8-イルニトレート溶液を、トリエチルアミン(50%vol/vol)で処理した。反応物を周囲温度で90分間攪拌し、シリカゲル上に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーを屈折率検出とともに行った(0~50%ヘキサン/EtOAc)。生成物画分をプールし、濃縮して、中間体1-3、2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロキナゾリン-8(5H)-オンを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 3.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.38 - 2.16 (m, 2H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z = 217.0 amu

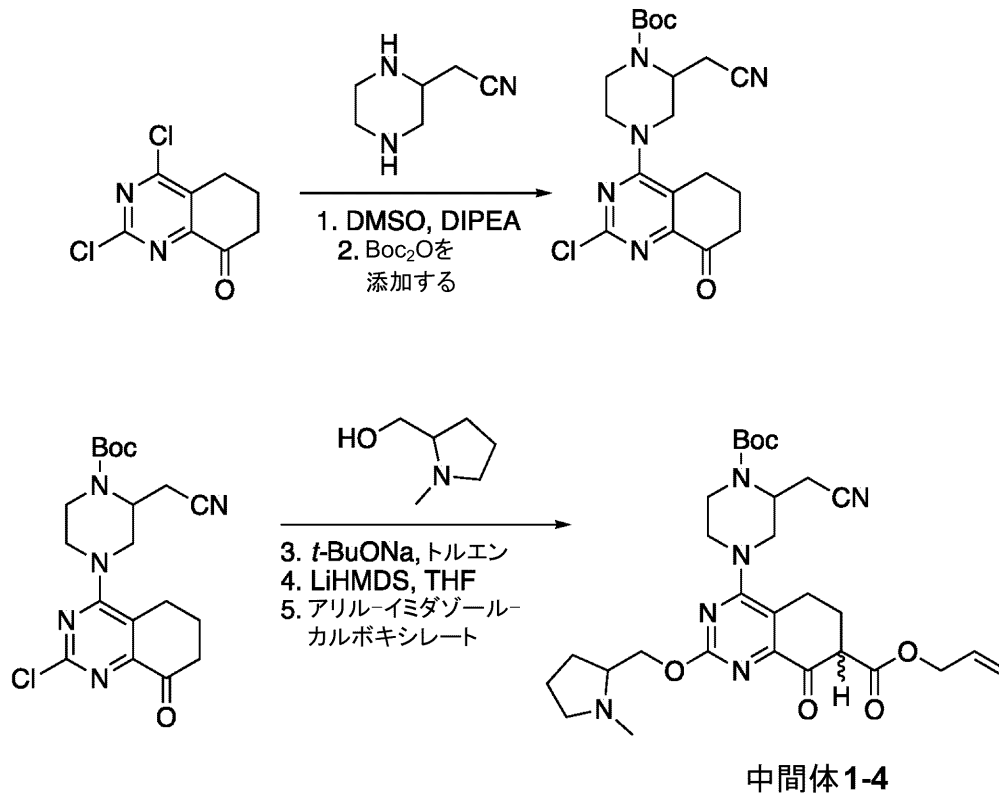
20

【0219】

中間体1-4の調製

【0220】

【化49】



中間体 1-4

30

40

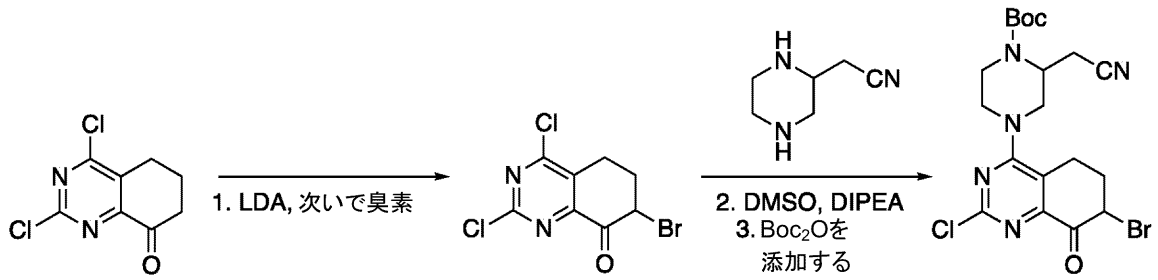
【0221】

中間体1-5の調製

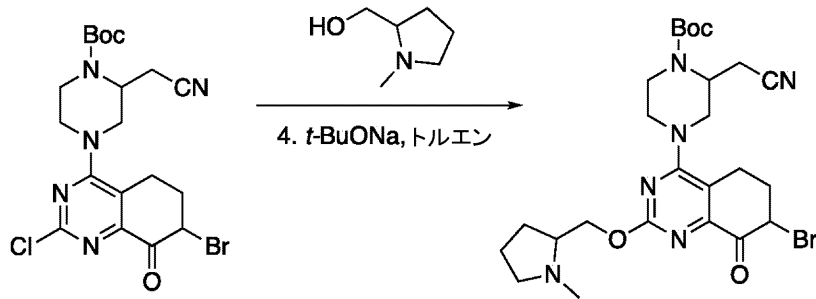
【0222】

50

【化50】



10



中間体 1-5

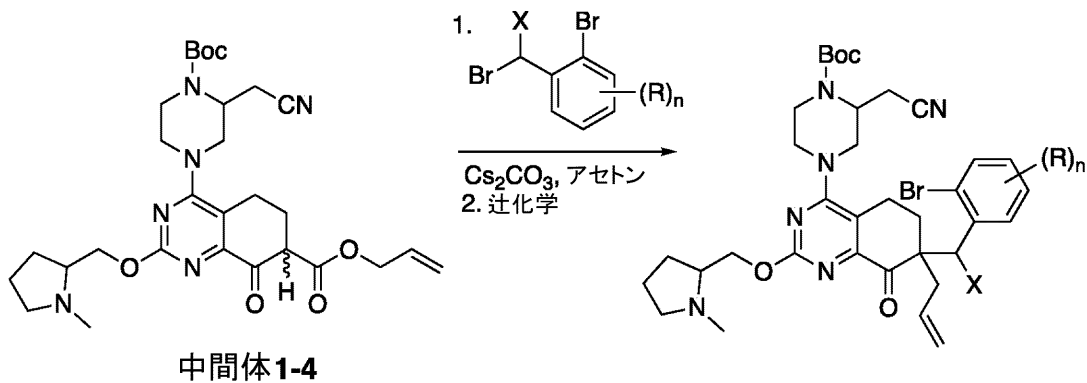
20

【0223】

テトラヒドロナフタレン官能基化合物の調製

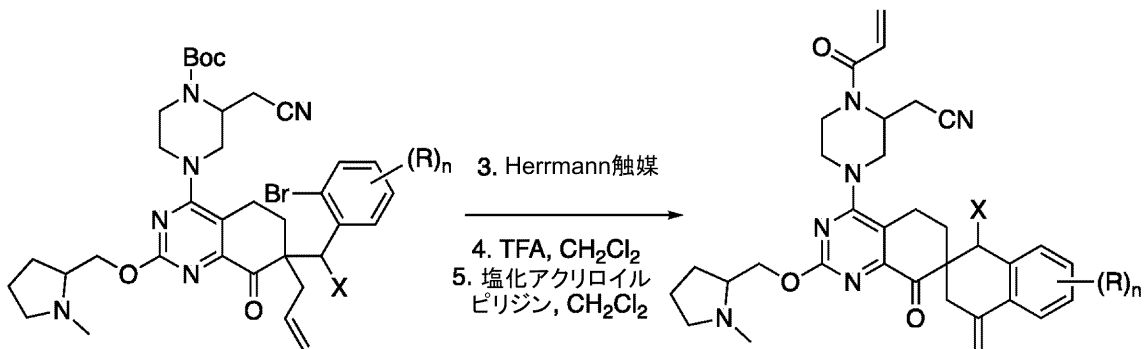
【0224】

【化51】



中間体 1-4

30



40

【0225】

辻ステップのための触媒をR又はS立体配置中で選択して、第四級立体中心に鏡像異性体に富む生成物を得ることができる。当業者により理解されるであろうように、環外オレフ

50

インをいくつかの方法で変換して、この化合物の類似体を得ることができる。

【0226】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、OH、CH₃又はOCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、CH₃又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

【0227】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のシクロヘキサノンのケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、C(H)OH、CH₂、OCH₃、C(H)F又はCF₂に変換することができる。

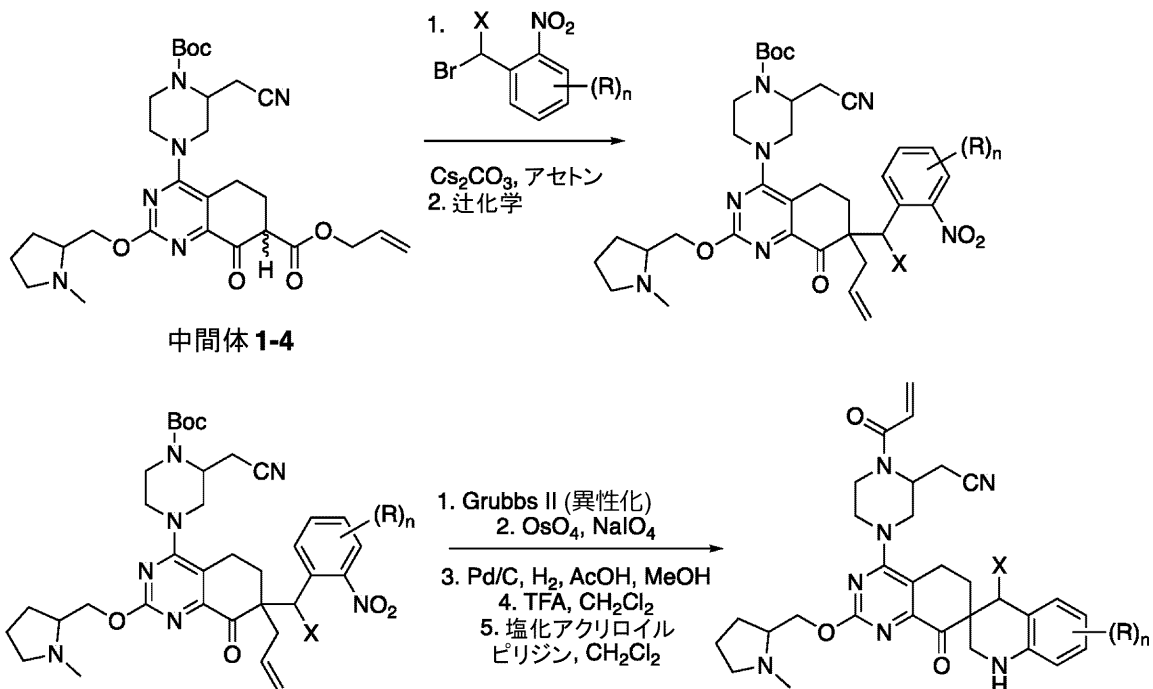
10

【0228】

テトラヒドロキノリン官能基化合物の調製

【0229】

【化52】



20

30

【0230】

辻ステップのための触媒をR又はS立体配置中で選択して、第四級立体中心に鏡像異性体に富む生成物を得ることができる。テトラヒドロキノリン中のアミンは、当業者に容易に明らかになるであろう手順を使用して、場合により置換されているアルキルで置換することができる。

40

【0231】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、CH₃又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

【0232】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のシクロヘキサノンのケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、C(H)OH、CH₂、OCH₃、C(H)F又はCF₂に変換することができる。

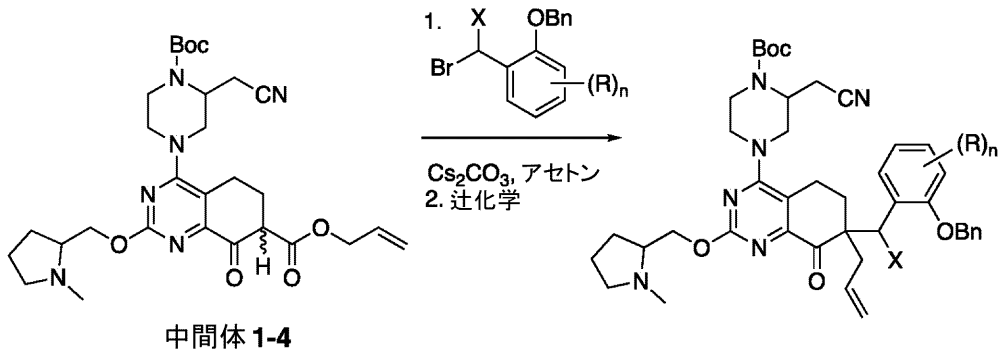
50

【 0 2 3 3 】

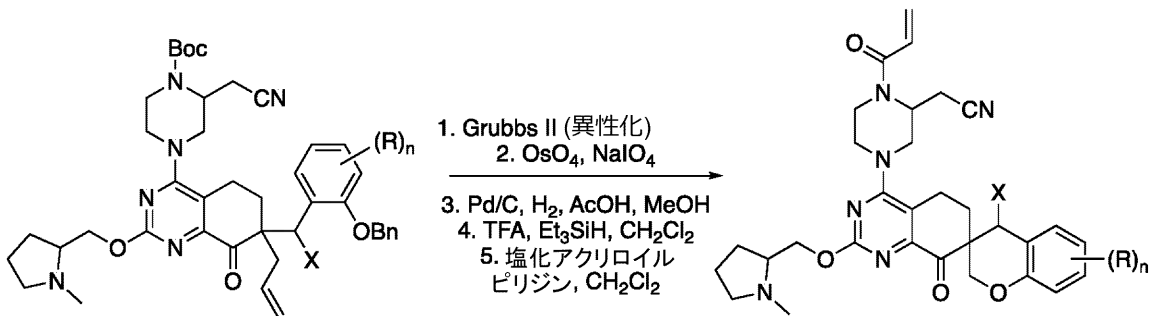
クロマン官能基化合物の調製

【 0 2 3 4 】

【 化 5 3 】



10



20

【 0 2 3 5 】

辻ステップのための触媒をR又はS立体配置中で選択して、第四級立体中心に鏡像異性体に富む生成物を得ることができる。

【 0 2 3 6 】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、 CH_3 又は OCH_3 であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、 CH_3 又は OCH_3 であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

30

【 0 2 3 7 】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のシクロヘキサノンのケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、 $\text{C}(\text{H})\text{OH}$ 、 CH_2 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{H})\text{F}$ 又は CF_2 に変換することができる。

【 0 2 3 8 】

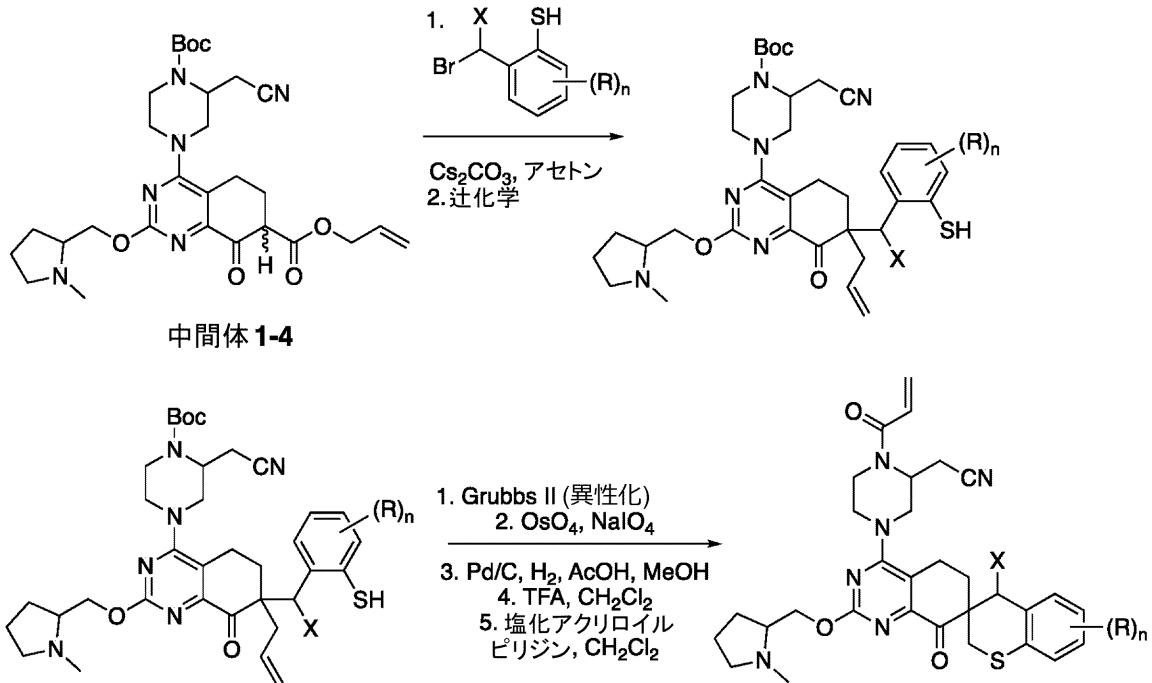
チオクロマン官能基化合物の調製

【 0 2 3 9 】

40

50

【化54】



10

20

【0240】

辻ステップのための触媒をR又はS立体配置中で選択して、第四級立体中心に鏡像異性体に富む生成物を得ることができる。

【0241】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、 CH_3 又は OCH_3 であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、 CH_3 又は OCH_3 であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

30

【0242】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、 $\text{C}(\text{H})\text{OH}$ 、 CH_2 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{H})\text{F}$ 又は CF_2 に変換することができる。

【0243】

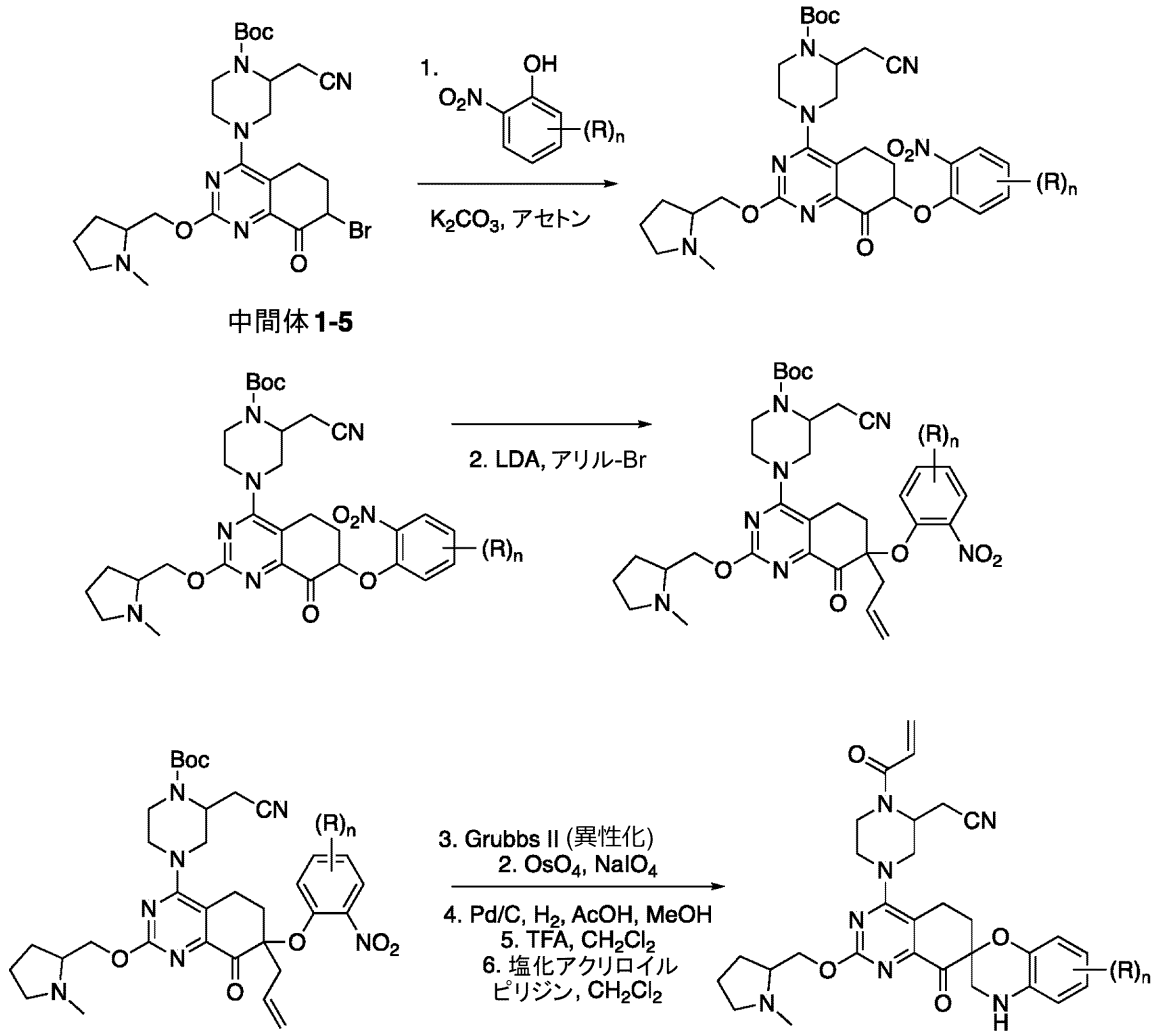
ベンゾモルホリン官能基化合物の調製

【0244】

40

50

【化55】



10

20

【0245】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、 CH_3 又は OCH_3 であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。Rについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

30

【0246】

さらに、モルホリン中のアミンは、当業者に容易に明らかになるであろう手順を使用して、場合により置換されているアルキルで置換することができる。加えて、この合成経路で得られた化合物中のケトンは、当業者に公知であろう手順を使用して、 $\text{C}(\text{H})\text{OH}$ 、 CH_2 、 OCH_3 、 $\text{C}(\text{H})\text{F}$ 又は CF_2 に変換することができる。

【0247】

[実施例2]

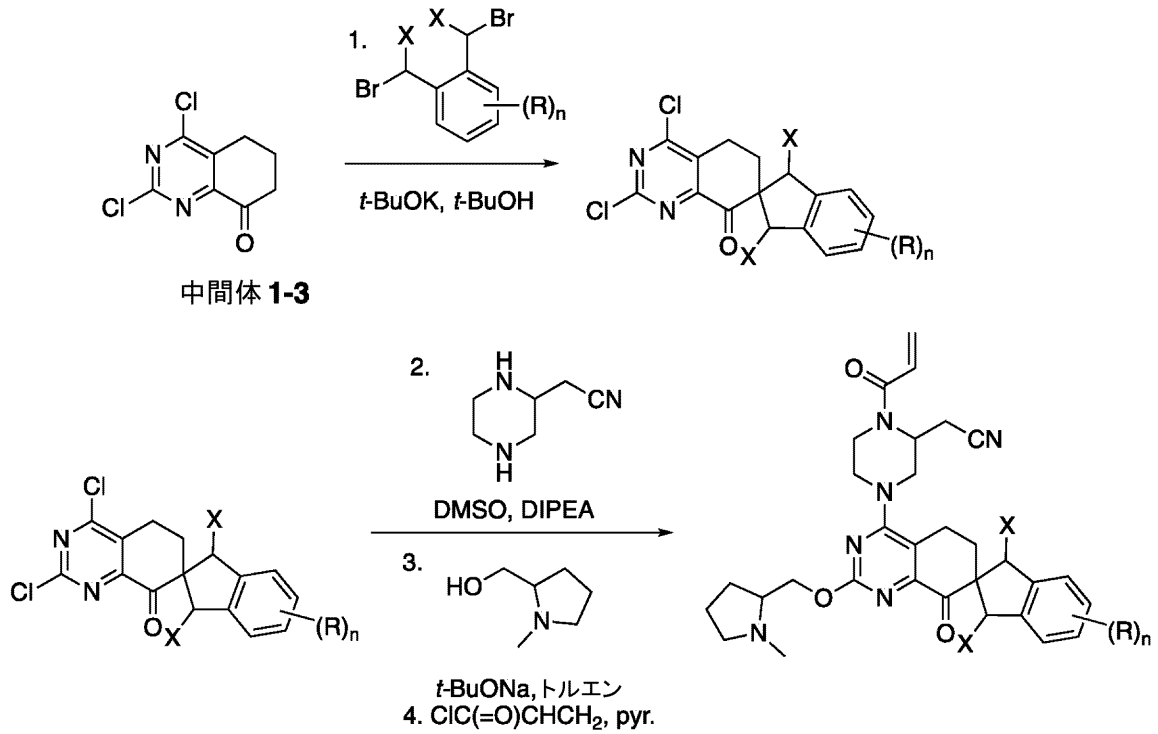
インダン官能基化合物の合成

【0248】

40

50

【化56】



10

20

【0249】

この合成はラセミ混合物を生成し、キラルHPLC又はSFCクロマトグラフィーを最適な条件で使用する鏡像異性体の分離は、当業者により容易に達成されるであろう。

【0250】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、CH₃又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

30

【0251】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のシクロヘキサノンのケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、C(H)OH、CH₂、OCH₃、C(H)F又はCF₂に変換することができる。

【0252】

[実施例3]

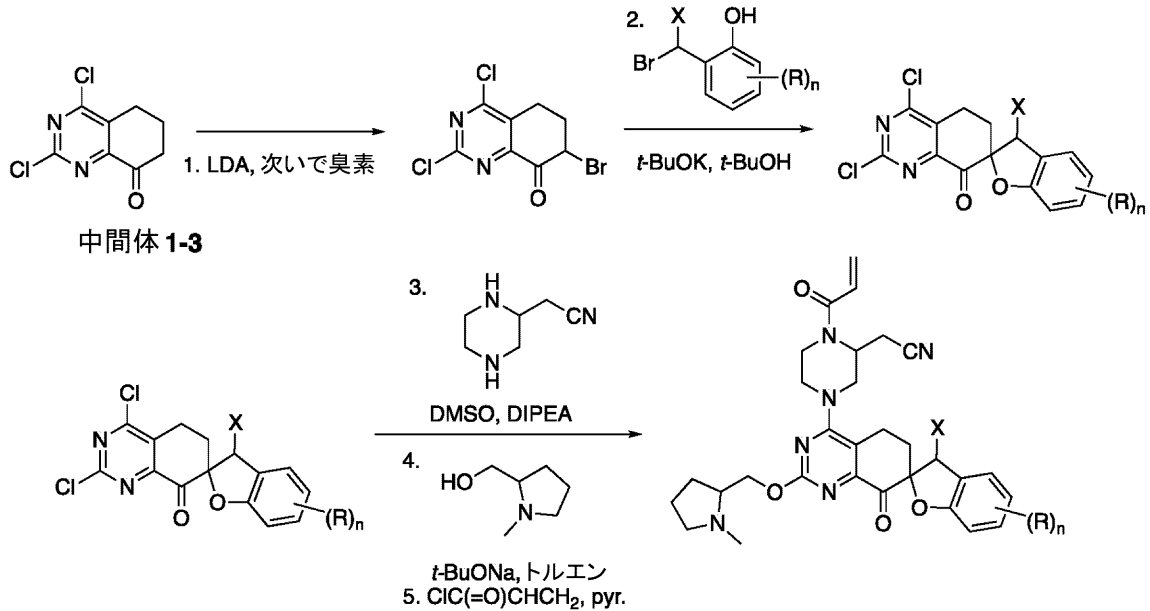
クマラン官能基化合物の合成

【0253】

40

50

【化57】



10

【0254】

この合成はラセミ混合物を生成し、キラルHPLC又はSFCクロマトグラフィーを最適な条件で使用する鏡像異性体の分離は、当業者により容易に達成されるであろう。

20

【0255】

この合成経路で得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、Cl、F、CH₃又はOCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にCl、F、CH₃又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

【0256】

加えて、この合成経路で得られた化合物中のシクロヘキサノンのケトン基は、当業者に公知であろう手順を使用して、C(H)OH、CH₂、OCH₃、C(H)F又はCF₂に変換することができる。

30

【0257】

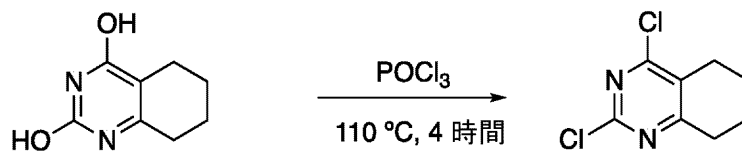
【実施例4】

化合物C-1～C-8、C-15及びC-16の合成

2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンの合成

【0258】

【化58】



40

【0259】

POCl₃(3.30kg、21.5mol)中の5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,4-ジオール(750g、4.51mol)の溶液を110 で4時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1)は、5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-2,4-ジオールが完全に消費されたことを示した。TLC(石油エーテル/酢酸エチル=3/1、R_f=0.66)は、1つの新たなスポットが形成されたことを示した。反応混合物を15 に冷却し、次いで酢酸エチル(2000mL)で希釈した。有機相を氷水(6000mL)でクエンチし、NaHCO₃固体でpH=8に調整し、次いで酢酸エチル(20

50

00mL×2)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗生成物を得た。残留物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=1/0~1/1)、2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンを白色固体として得た(230g、1.11mol、収率25%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 4H) ppm

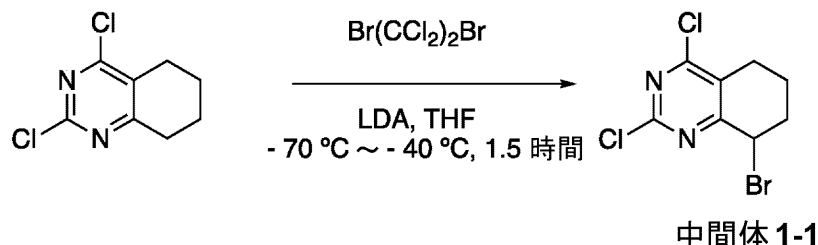
LC/MS: [M+H]⁺ m/z = 203.4 amu

【0260】

中間体1-1の代替合成

【0261】

【化59】



【0262】

THF(600mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(150g、664mmol)の溶液に、LDA(2M、499mL)を-70 で添加した。混合物を、-70 で30分間攪拌した。混合物をTHF(2.80L)中のテトラクロロジプロモエタン(325g、997mmol、120mL)の溶液に-70~-40 下で添加し、-40 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を飽和NH₄Cl溶液(8.00L)に0、攪拌下で注ぎ入れ、次いで0 で30分攪拌した。混合物を酢酸エチル(5.00L×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=500/1~20/1)、中間体1-1、8-プロモ-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリンをオフホワイト固体として得た(182g、512mmol、収率26%)。

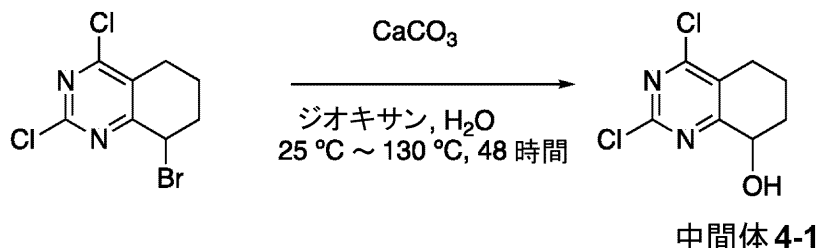
LC/MS: [M+H]⁺ m/z = 282.9 amu

【0263】

中間体4-1の合成

【0264】

【化60】



【0265】

ジオキサン(1200mL)及びH₂O(1000mL)中の8-プロモ-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン(90.0g、253mmol)の溶液にCaCO₃(76.1g、760mmol)を25 で添加し、反応物を130 で48時間攪拌した。LCMSは、中間体1-1の35%が残留しており、所望の物質の47%が検出されたことを示した。反応物に酢酸エチル(3000mL)を添加し、10分攪拌した。反応物を濾過し、濾液をブライン(2000mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製

10

20

30

40

50

して(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~5/1)、中間体4-1、2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-8-オールを黄色油状物として得た(60.0g、268mmol、収率53%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.67 - 4.61 (m, 1H), 3.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.87 - 1.72 (m, 2H) ppm

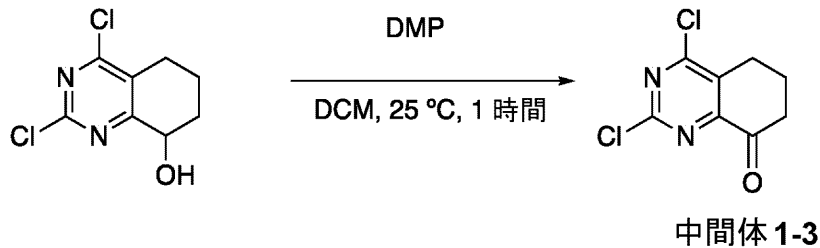
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 218.8 amu

【0266】

中間体1-3の代替合成

【0267】

【化61】



【0268】

DCM(1000mL)中の2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-8-オール(50.0g、223mmol)の溶液にDMP(142g、335mmol)を25 で添加し、反応物を25 で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物に水(500mL)を添加し、NaHCO₃溶液を徐々に添加することによりおよそpH=9に調整し、DCM(300mL×2)で抽出した。合わせた有機相を、Na₂SO₃溶液(1000mL×2)、ブライン(1000mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1~2/1)、中間体1-3、2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロキナゾリン-8(5H)-オンを黄色固体として得た(26.0g、119mmol、収率53%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H) ppm

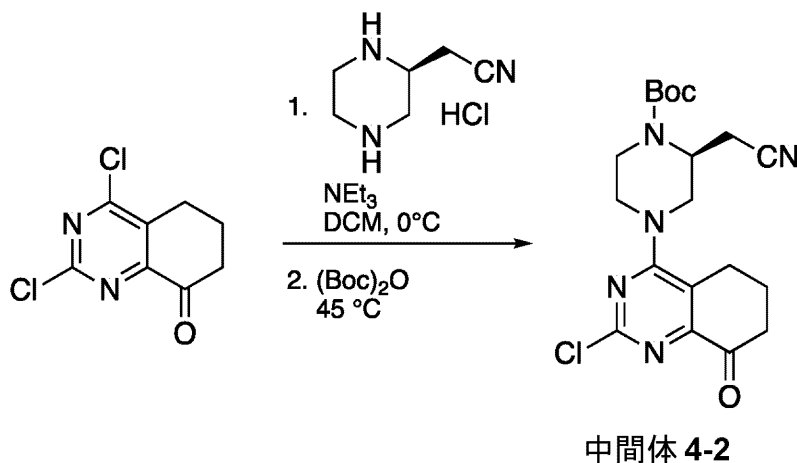
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 217.0 amu

【0269】

中間体4-2の合成

【0270】

【化62】



10

20

30

40

50

【 0 2 7 1 】

DCM(37mL)中の2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロキナゾリン-8(5H)-オン(2.00g、9.21mmol)の冷却した(0)溶液に、トリエチルアミン(6.4mL、46.01mmol)、続いて(S)-2-(ピペラジン-2-イル)アセトニトリル・2HCl(1.49g、9.21mmol)を添加した。得られた溶液を0 で2時間撹拌した。出発物質の消費が観察された後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(4.02g、18.43mmol)を添加し、反応物を40 に加熱し、1.5時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、H₂O(50mL)で希釈し、DCM(40mL×3)で抽出した。合わせた有機相抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィーを使用して精製して(DCM中0 10%MeOH)、中間体4-2、tert-ブチル(S)-4-(2-クロロ-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン

10

1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.59 (td, J = 7.2, 6.8, 3.3 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 14.0, 2.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.17 (td, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 406.1/408.1 amu

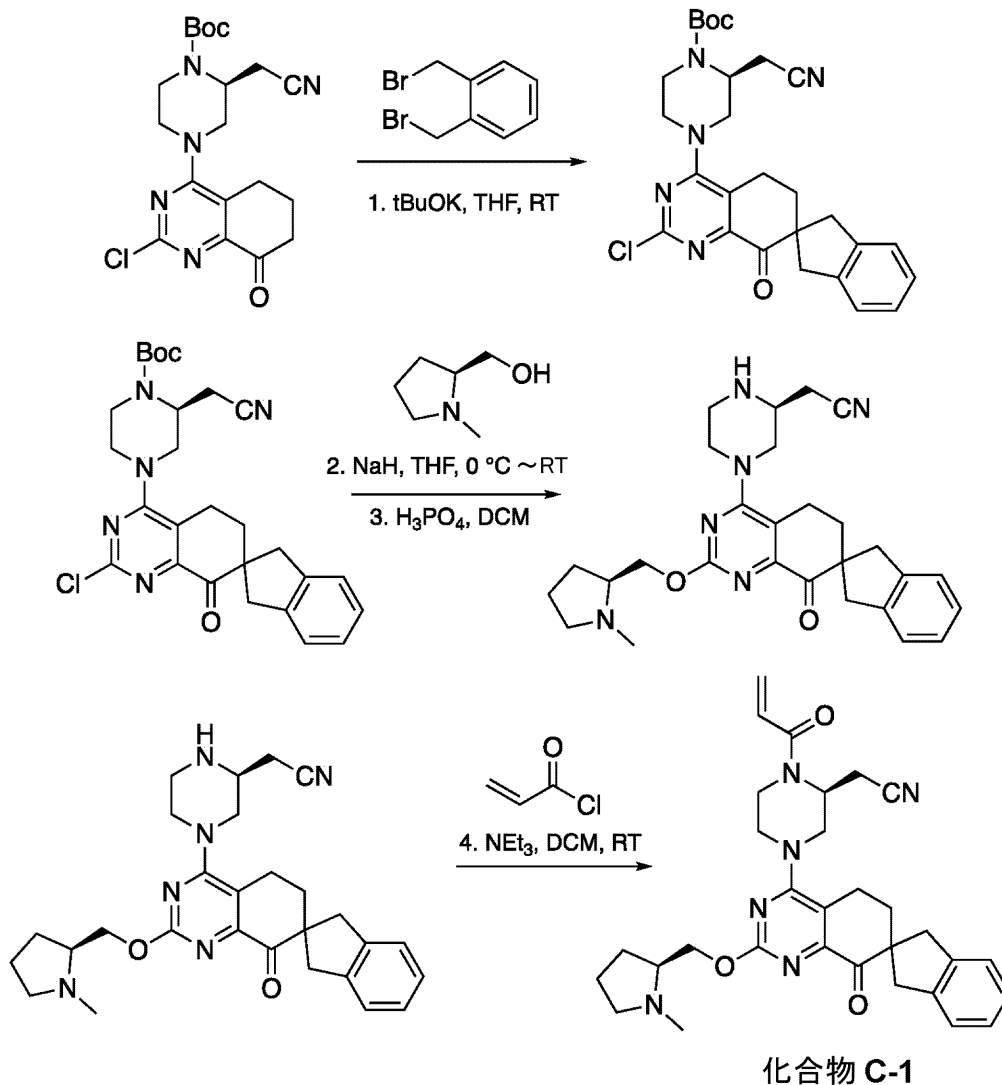
【 0 2 7 2 】

化合物C-1の合成

【 0 2 7 3 】

【 化 6 3 】

20



30

40

50

【 0 2 7 4 】

THF(7.2mL)中のtert-ブチル(S)-4-(2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.74mmol)及び1,2-ビス(プロモメチル)ベンゼン(195mg、0.74mmol)を含有するバイアルに、カリウムtert-ブトキシド(183mg、1.63mmol)を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。完了後、飽和NH₄Cl(15mL、aq.)を添加し、混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中20 100%EtOAc)、tert-ブチル(S)-4-(2'-クロロ-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを橙色油状物として得た(151mg、0.30mmol、収率40%)。

10

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.38 (dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.56 (dddd, J = 15.7, 9.6, 6.4, 2.6 Hz, 4H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.35 (dd d, J = 12.5, 7.2, 2.9 Hz, 2H), 3.22 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 16.9, 11.8, 5.5 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 16.3, 1.8 Hz, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.47 (s, 9H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 508.2/510.2 amu

【 0 2 7 5 】

NaH(14mg、0.35mmol、60%鉱油分散液)を含有する冷却した(0)バイアルに、THF (0.5mL)、続いて(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(90µL、0.74mmol)を添加した。混合物を45分撹拌し、この時点で、tert-ブチル(S)-4-(2'-クロロ-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(75mg、0.15mmol)をTHF(1mL)中の溶液として添加した。混合物を室温に加温し、3時間撹拌した。完了後、反応物を飽和NH₄Cl(5mL、aq.)でクエンチし、混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

20

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 587.3 amu

【 0 2 7 6 】

DCM(0.5mL)中の粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(30mg、0.05mmol、推定)を含有するバイアルに、H₃PO₄(20µL、0.33mmol)を滴下添加した。反応物を室温で3時間撹拌し、この時点でH₂O(1mL)を添加し、溶液を2M NaOH溶液(aq.)のゆっくりとした添加により塩基性にした。塩基性にした後、混合物をDCM(2mL×3)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗2-((S)-4-(2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 487.3 amu

【 0 2 7 7 】

DCM(0.6mL)中の粗2-((S)-4-(2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)(25mg、0.05mmol、推定)を含有する冷却した(0)溶液に、トリエチルアミン(70µL、0.51mmol)、続いてDCM中のプロパ-2-エノイルクロリド(1.02mL、0.20mmol)の0.2M溶液を添加した。混合物を室温に加温し、1.5時間撹拌し、この時点で溶液を濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLC(C18、H₂O中20 50%MeCN+0.25%TFA)を使用して精製した。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-

50

1、2-((S)-1-アクリロイル-4-(2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを薄茶色固体として得た(4.4mg、1.12mmol、収率は3ステップで20%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TFA塩) 10.39 (bs, 1H), 7.28 - 7.11 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.61 (bs, 3H), 6.20 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 4.66 (ddd, J = 12.8, 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.49 (ddd, J = 13.0, 6.4, 2.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 2H), 3.76 (bs, 2H), 3.45 - 3.06 (m, 8H), 3.06 - 2.86 (m, 5H), 2.30 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.75 (m, 2H) ppm

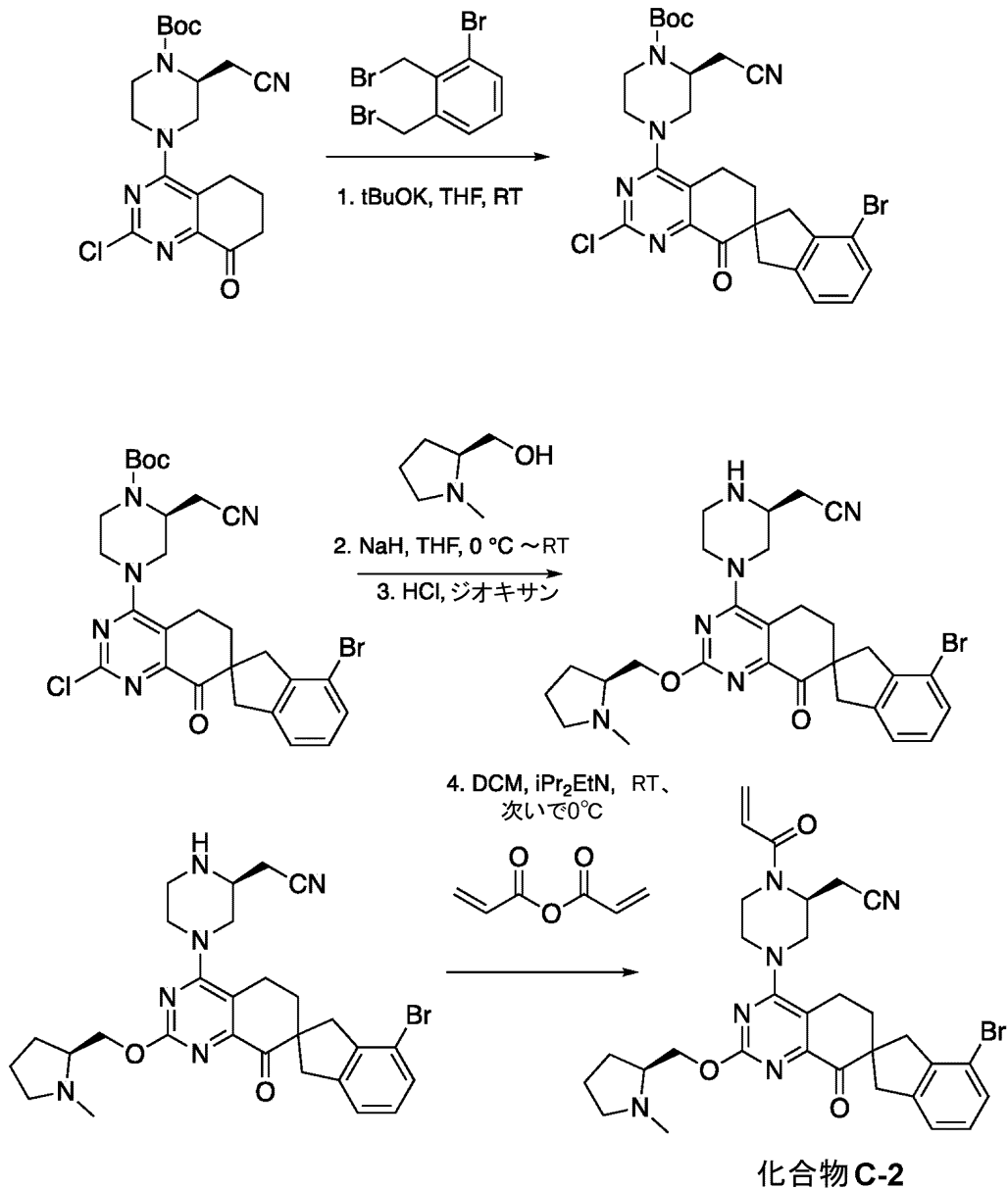
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 541.3 amu

【0278】

化合物C-2の合成

【0279】

【化64】



【0280】

1-ブromo-2,3-ビス(ブromoメチル)ベンゼン(127mg、0.37mmol)及び中間体4-2(150

10

20

30

40

50

mg、0.37mmol)を無水THF(7.4mL)に溶解し、KOtBu(124mg、1.11mmol)で処理した。混合物を9時間攪拌し、次いでEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機相を収集し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中10-30%EtOAc)、tert-ブチル(2S)-4-(4-プロモ-2'-クロロ-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(39.2mg、収率18%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 586.1/588.1 amu (1:1)

【0281】

1-メチル-L-プロリノール(21.78mg、0.19mmol)を無水THF(400μL)に溶解し、NaH(4.5mg、0.11mmol)で処理し、混合物を30分エージングし、次いでtert-ブチル(2S)-4-(4-プロモ-2'-クロロ-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(22.2mg、0.04mmol)の乾燥残留物に添加した。混合物を24時間攪拌し、次いでEtOAcと1:1ブライン:1M NaOHとの間で分配した。有機相を収集し、ブラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM中2-3%MeOH+1%Et₃N)、tert-ブチル(2S)-4-(4-プロモ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(20.2mg、収率80%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃, 主ジアステレオマー) 7.60 - 7.57 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 21.3, 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (dt, J = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 13.6, 3.9 Hz, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.96 - 2.74 (m, 7H), 2.69 - 2.51 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.46 (d, J = 2.8 Hz, 9H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 619.2/621.2 amu (1:1)

【0282】

tert-ブチル(2S)-4-(4-プロモ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートをジオキサン中の4N HCl(500μL)で処理し、混合物を室温(RT)で20分エージングし、次いで濃縮した。残留物を無水DCM(300μL)及びiPr₂EtN(53μL、0.30mmol)で処理し、室温で24時間攪拌し、次いで0℃に冷却し、アクリル酸無水物(4.2μL、0.04mmol)で処理した。15分後、混合物を濃縮し、分取HPLCにより精製して(C₁₈、H₂O中10-70%ACN+0.25%TFA)、化合物C-2、2-((2S)-1-アクリロイル-4-(4-プロモ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-1,3,5',8'-テトラヒドロ-6'H-スピロ[インデン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(2.8mg、収率15%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.57 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.44 (dt, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 6.16 (ddd, J = 17.3, 10.4, 1.5 Hz, 1H), 5.86 (dt, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.78 (td, J = 4.9, 1.5 Hz, 4H), 3.64 (td, J = 5.9, 1.5 Hz, 2H), 3.33 - 2.47 (m, 10H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.52 (m, 9H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 619.2/621.2 amu (1:1)

【0283】

化合物C-3の合成

【0284】

10

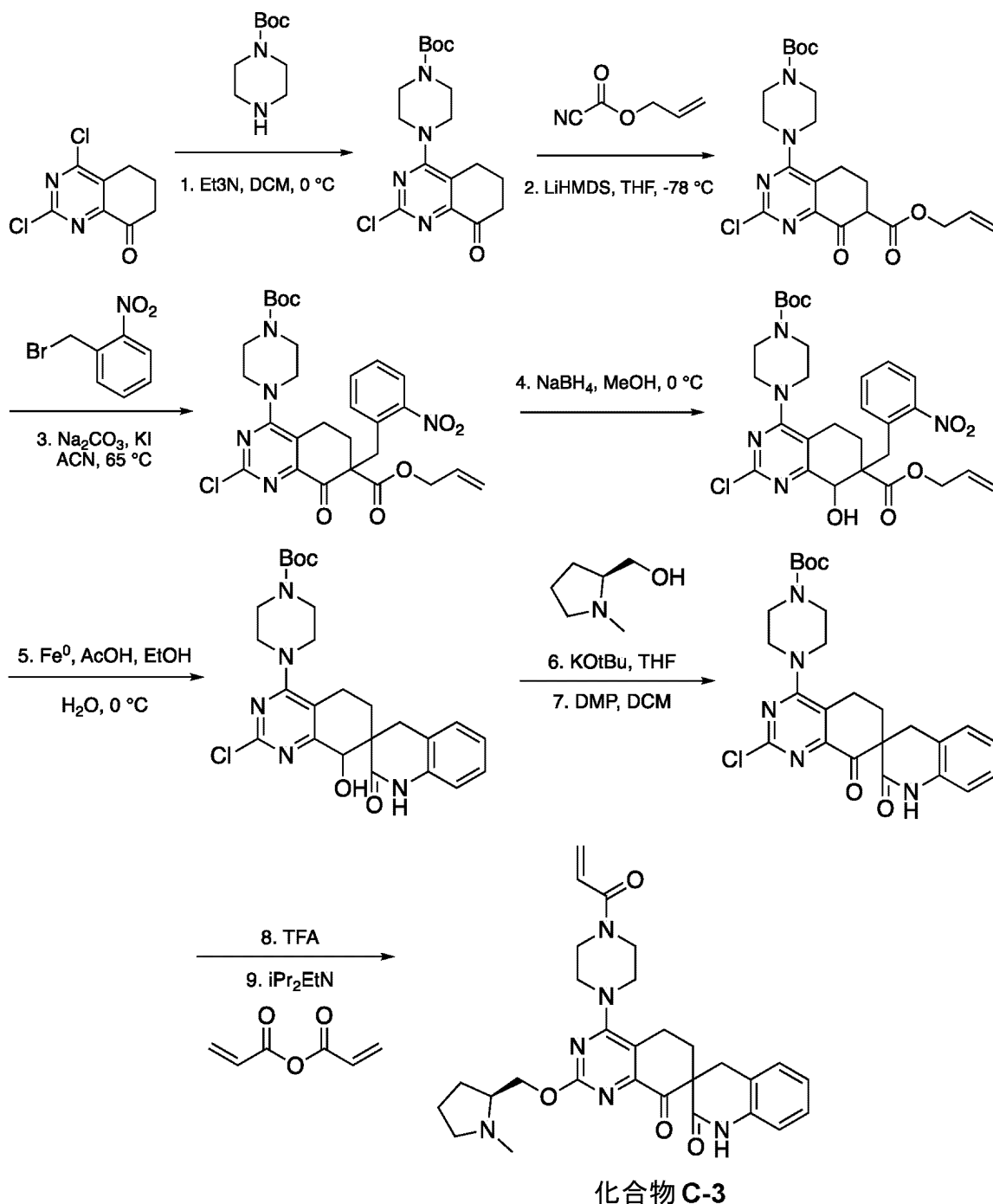
20

30

40

50

【化65】



10

20

30

【0285】

2,4-ジクロロ-6,7-ジヒドロ-5H-キナゾリン-8-オン(1085mg、5mmol)を無水DCM(20mL)に溶解し、混合物を0 °Cに冷却し、次いでtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(931mg、5mmol)及びEt₃N(1.39mL、10mmol)で処理した。70分後、混合物をDCMで希釈し、半飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(DCM中2-4%MeOH)、tert-ブチル4-(2-クロロ-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを淡黄色フォームとして得た(R_f=0.34(96:4 CHCl₃:MeOH))(1.811g、4.94mmol、収率99%)。

40

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 3.60 - 3.52 (m, 8H), 2.81 - 2.73 (m, 4H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 367.1/369.1 amu (3:1)

50

【0286】

tert-ブチル4-(2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、1.36mmol)を無水THF(6.8mL)に溶解し、次いで-78に冷却し、THF中のLiHMDS、1.0M(1.77mL、1.77mmol)、続いてシアノギ酸アリル(269 μ L、2.04mmol)で処理した。混合物を1時間攪拌し、次いで飽和NH₄Clでクエンチし、飽和NH₄ClとEtOAcとの間で分配した。有機相を収集し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-50%EtOAc)、アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを淡黄色フォームとして得た(R_f=0.29(7:3ヘキサン:EtOAc+1%AcOH))(436.8mg、0.969mmol、収率71%)。

10

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.91 (s, 1H), 5.96 (ddt, J = 17.3, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.36 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.28 (dq, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.73 (dt, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (td, J = 7.7, 2.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 171.02, 165.69, 161.53, 158.62, 156.49, 154.74, 131.65, 118.97, 116.99, 102.24, 80.42, 65.87, 47.97, 43.14 (br), 28.47, 23.54, 20.11 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 451.1 amu

【0287】

20

アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(50mg、0.110mmol)及び1-(プロモメチル)-2-ニトロ-ベンゼン(29mg、0.13mmol)を無水トルエン(550 μ L)に溶解し、トルエン中のカリウムtert-ペントキシド、1.7M(78 μ L、0.13mmol)で処理した。混合物を65に加熱し、24時間攪拌し、トルエン中のカリウムtert-ペントキシド、1.7M(65 μ L、0.11mmol)及び1-(プロモメチル)-2-ニトロ-ベンゼン(24mg、0.11mmol)を次いで添加し、反応物をさらに24時間攪拌した。混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機相を収集し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-40%Me₂CO)、アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-7-(2-ニトロベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを黄色薄膜として得た(33.7mg、0.0575mmol、収率52%)。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.85 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H), 5.21 (dq, J = 12.5, 1.4 Hz, 1H), 5.17 (dq, J = 5.8, 1.2 Hz, 1H), 4.60 (ddt, J = 13.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 4.53 (ddt, J = 13.1, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.32 (m, 4H), 2.81 (ddd, J = 17.1, 11.1, 4.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.0, 4.3 Hz, 1H), 2.48 (dt, J = 13.7, 4.2 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J = 13.7, 11.1, 4.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H) ppm

40

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 190.91, 169.86, 167.09, 159.38, 154.63, 150.62, 133.96, 133.00, 130.95, 130.72, 128.40, 124.99, 122.28, 119.58, 80.59, 66.72, 59.23, 48.02, 43.45, 34.82, 30.24, 28.45, 23.38 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 586.2 amu

【0288】

アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-7-(2-ニトロベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(8.4mg、0.014mmol)をMeOH(500 μ L)に溶解し、0に冷却し、NaBH₄(50 μ L、20mg/mL、0.029mmol)をMeOH中のストック溶液として添加した。混合物を5分攪拌し、AcOH(150 μ L)でクエンチし、濃縮し、次いでCHCl₃から同時蒸発させて、粗アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-7-(2-ニトロベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを淡黄色粉末として得た(7.8mg、0.013mmol、収率91%)。

50

ルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-7-(2-ニトロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを得て、これを精製することなく先に進めた。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 主ジアステレオマー) 7.83 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 1H), 5.81 (ddt, $J = 17.4, 10.4, 5.9$ Hz, 1H), 5.32 - 5.19 (m, 2H), 4.68 - 4.48 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.68 - 3.30 (m, 10H), 2.55 - 2.41 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 9H) ppm
 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 176.76, 173.07, 166.23, 165.61, 157.89, 154.82, 151.05, 133.37, 132.68, 131.52, 128.25, 124.89, 119.21, 113.75, 80.48, 71.77, 65.98, 51.10, 47.89, 34.34, 28.51, 25.61, 22.86, 21.04 ppm
LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 588.2/590.2$ amu (3:1)

10

【0289】

粗アリル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-7-(2-ニトロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(14.1mg、0.020mmol、推定)をEtOH(335 μL)及び H_2O (84 μL)に溶解し、鉄粉(13.4mg、0.240mmol)及びAcOH(6.8 μL 、0.120mmol)で処理した。混合物を65 に30分に加温し、次いで冷却し、EtOAcで希釈し、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、tert-ブチル4-(2-クロロ-8-ヒドロキシ-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを薄黄色薄膜として得た($R_f=0.37$ (主)、0.53(副))(7:3 EtOAc:ヘキサン)(11.1mg、22.2 μmol 、収率93%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 500.2/502.2$ amu

20

【0290】

1-メチル-L-プロリノール(12mg、0.10mmol)を無水THF(470 μL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(47 μL 、0.08mmol)で処理し、混合物を5分撹拌した。この溶液をtert-ブチル4-(2-クロロ-8-ヒドロキシ-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10mg、0.020mmol)の乾燥残留物に添加した。1時間後、反応物を1M NaOHで希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル4-(8-ヒドロキシ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを茶色薄膜として得て(13.2mg、収率 100%)、これを精製することなく次のステップで使用した。

30

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 579.3$ amu

【0291】

粗tert-ブチル4-(8-ヒドロキシ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(13.2mg、0.020mmol、推定)をDCM(460 μL)に溶解し、デスマーチンペルヨージナン(19.2mg、0.050mmol)で処理した。30分後、反応物をiPrOH(2滴)でクエンチし、10分撹拌し、濃縮した。残留物を94:6 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}+1\%\text{Et}_3\text{N}$ に溶解し、それを用いて溶出したシリカゲルのショートカラムを通して濾過して、粗tert-ブチル4-(2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2',8-ジオキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを薄茶色油性残留物として得て(13.2mg、収率100%)、これを精製することなく次のステップで使用した。

40

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 577.3/579.3$ amu (3:1)

【0292】

粗tert-ブチル4-(2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2',8-ジオキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(13.2mg、0.020mmol、推定)をTFA(50 μL)で20分処理し、次いで濃縮し、DCMから1回同時蒸発させ、真空下でさらに乾燥させた。残留物を無水MeCN(200 μL)

50

に溶解し、 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ ($12\ \mu\text{L}$, 0.070mmol) 及びアクリル酸無水物 ($1.3\ \mu\text{L}$, 0.010mmol) で処理した。1時間後、混合物を濃縮し、 $\text{ACN}:\text{H}_2\text{O}(1:1)$ に再溶解し、分取HPLCにより精製して($\text{C}18$ 、 H_2O 中50% $\text{ACN}+0.25\%\text{TFA}$)、化合物C-3、4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,6-テトラヒドロ-2'H,8H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-2',8-ジオンを薄黄色薄膜として得た(2.04mg 、 $3.8\ \mu\text{mol}$ 、収率17%)。

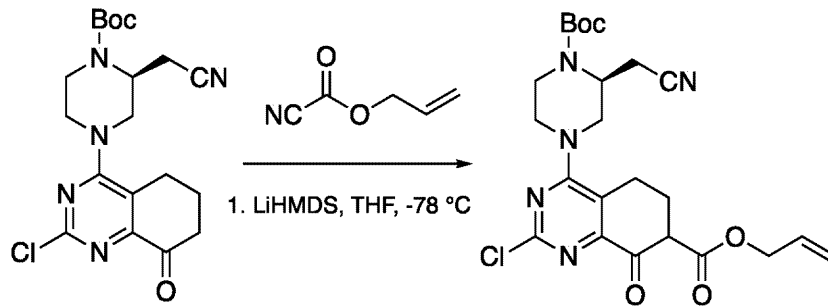
$^1\text{H NMR}$ ($400\ \text{MHz}$, CDCl_3) 7.91 (d, $J = 3.9\ \text{Hz}$, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 6.85 - 6.77 (m, 1H), 6.58 (ddd, $J = 16.8, 10.5, 1.1\ \text{Hz}$, 1H), 6.34 (dt, $J = 16.8, 1.9\ \text{Hz}$, 1H), 5.77 (dt, $J = 10.5, 1.9\ \text{Hz}$, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 3.99 - 3.54 (m, 7H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 29.4\ \text{Hz}$, 1H), 2.73 (dd, $J = 26.6, 16.0\ \text{Hz}$, 2H), 2.44 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.02 (m, 2H), 1.90 (t, $J = 11.6\ \text{Hz}$, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.96 - 0.78 (m, 6H) ppm
LCTOF: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 531.2715\ \text{amu}$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_4^+$ の計算値 = 531.2714).

【0293】

化合物C-4の合成

【0294】

【化66】



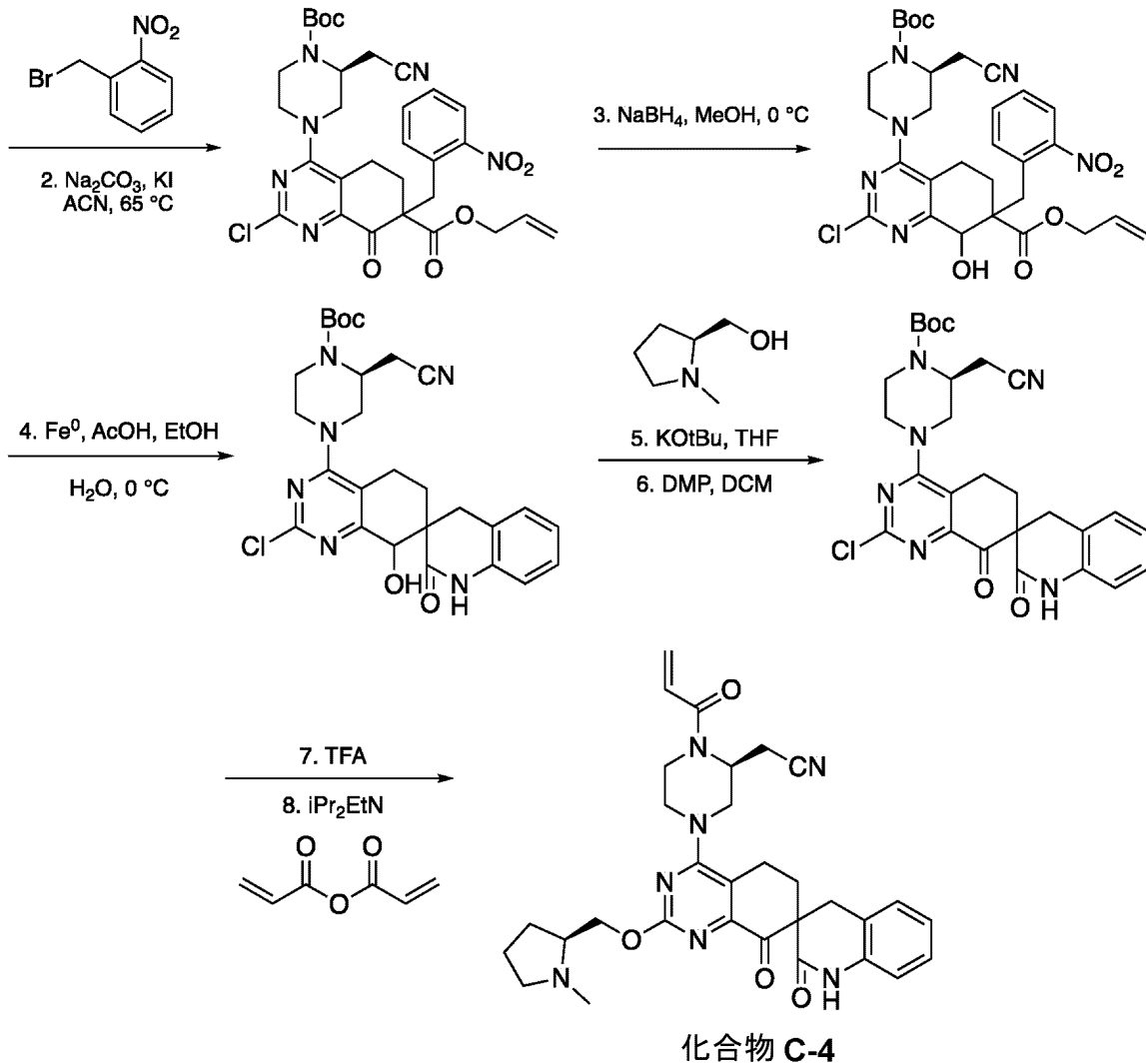
10

20

30

40

50



【 0 2 9 5 】

Tert-ブチル(S)-4-(2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.11g、5.2mmol)及び無水THF(52mL)を-78 に冷却し、THF中のLHMDS 1.0M(6.8mL、6.8mmol)で処理した。5分後、シアノギ酸アリル(1025 μ L、7.8mmol)を添加した。MeOH/AcOHで希釈したアリコートのHPLC分析($t=19:50$)は、主生成物への高い変換を示した。反応物を飽和NaHCO₃の添加によりクエンチし、次いでEtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配した。有機相を収集し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中10 70%EtOAc)、アリル(S)-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを薄桃色固体として得た(1.477g、3.02mmol、収率58%)。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.95 (s, 1H), 5.98 (ddt, J = 17.2, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.38 (dq, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dq, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 4.75 (dt, J = 5.7, 1.5 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.98 (dt, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.31 (dd, J = 13.8, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (td, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.49 (m, 7H), 1.50 (s, 9H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 490.2/492.2 amu (3:1)

【 0 2 9 6 】

アリル(S)-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-ク

ロ口-8-ヒドロキシ-5,6-ジヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(200mg、0.41mmol)、1-(プロモメチル)-2-ニトロ-ベンゼン(176mg、0.82mmol)、NaI(122mg、0.82mmol)及びNa₂CO₃(173mg、1.6mmol)を無水MeCN(1.4mL)に懸濁させ、80 に加温した。5時間後、混合物をH₂Oに注ぎ入れ、EtOAcで抽出し(2回)、合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-60%EtOAc)、アリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-7-(2-ニトロベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを得た(199mg、0.319mmol、収率78%、Rf=0.34(1:1ヘキサン:EtOAc))。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 主ジアステレオマー) 7.86 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 3H), 5.76 (ddq, J = 17.4, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.13 (m, 2H), 4.55 (dt, J = 5.5, 1.4 Hz, 3H), 4.23 - 3.76 (m, 4H), 3.67 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.25 (ddd, J = 12.7, 7.0, 3.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.05 (ddd, J = 12.8, 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 1H), 1.48 (s, 9H) ppm

【0297】

アリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-7-(2-ニトロベンジル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(40mg、0.064mmol)をMeOH(640μL)に溶解し、0 に冷却し、NaBH₄(4.8mg、0.13mmol)で処理した。15分後、反応物をAcOH(1滴)でクエンチし、濃縮して、粗アリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-7-(2-ニトロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを得て、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 627.2/629.2 amu (3:1)

【0298】

粗アリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-ヒドロキシ-7-(2-ニトロベンジル)-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(40.13mg、0.064mmol)をEtOH(600μL)及びH₂O(200μL)に溶解し、次いで鉄粉(35.7mg、0.64mmol)及びAcOH(18.3μL、0.32mmol)で処理し、65 に加温した。40分後、混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、シリカゲルのショートカラムを通して濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-4-(2-クロロ-8-ヒドロキシ-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを淡黄色薄膜として得て(37.8mg、収率100%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 539.2 amu

【0299】

1-メチル-L-プロリノール(37mg、0.32mmol)をTHF(1.2mL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(150μL、0.256mmol)で処理した。混合物を5分攪拌し、次いで粗tert-ブチル(2S)-4-(2-クロロ-8-ヒドロキシ-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(34.5mg、0.064mmol)の乾燥残留物に添加し、混合物を0 で20分、次いで室温で40分攪拌した。混合物を1M NaOHとDCMとの間で分配し、水相をさらに2回DCMで抽出した。合わせた抽出物をラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(8-ヒドロキシ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを油性残留物として得て(38.9mg、収率98%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 618.3 amu

【0300】

粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(8-ヒドロキシ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-

イル)メトキシ)-2'-オキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(38.9mg、0.0600mmol、推定)をDCM(700 μ L)に溶解し、室温でデス-マーチンペルヨージナン(39.8mg、0.090mmol)で処理した。1.5時間後、混合物をH₃PO₄水溶液に溶解し、Et₂Oで洗浄し(2回)、次いでK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2',8-ジオキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを琥珀色残留物として得て(33.7mg、収率87%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 616.3 amu

【0301】

粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2',8-ジオキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(27.4mg、0.040mmol、推定)を、ジオキサン中の4N HCl(200 μ L)で処理した。35分後、混合物を濃縮し、MeOHから同時蒸発させ、次いで無水MeCN(445 μ L)に再懸濁させ、iPr₂EtN(39 μ L、0.22mmol)及びアクリル酸無水物(6.2 μ L、0.050mmol)で処理した。35分後、反応物を濃縮し、ACN/H₂O中に再構成し、分取HPLCにより精製して(C₁₈、H₂O中5-70%ACN+0.25%TFA)、化合物C-4、2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-2',8-ジオキソ-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを白色薄膜として得た(2.4mg、収率10%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ジアステレオマーの混合物) 7.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 7.02 - 6.90 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 16.7, 11.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.93 - 2.56 (m, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 4H), 0.87 - 0.74 (m, 4H) ppm

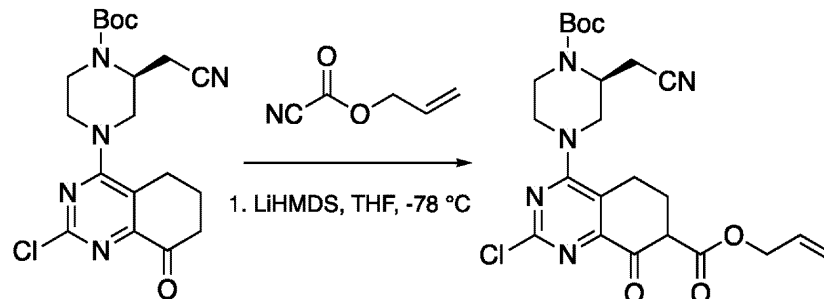
LC/TOF: [M+H]⁺ m/z = 570.2814 amu (C₃₁H₃₆N₇O₄の計算値570.2823 amu)

【0302】

化合物C-5の合成

【0303】

【化67】



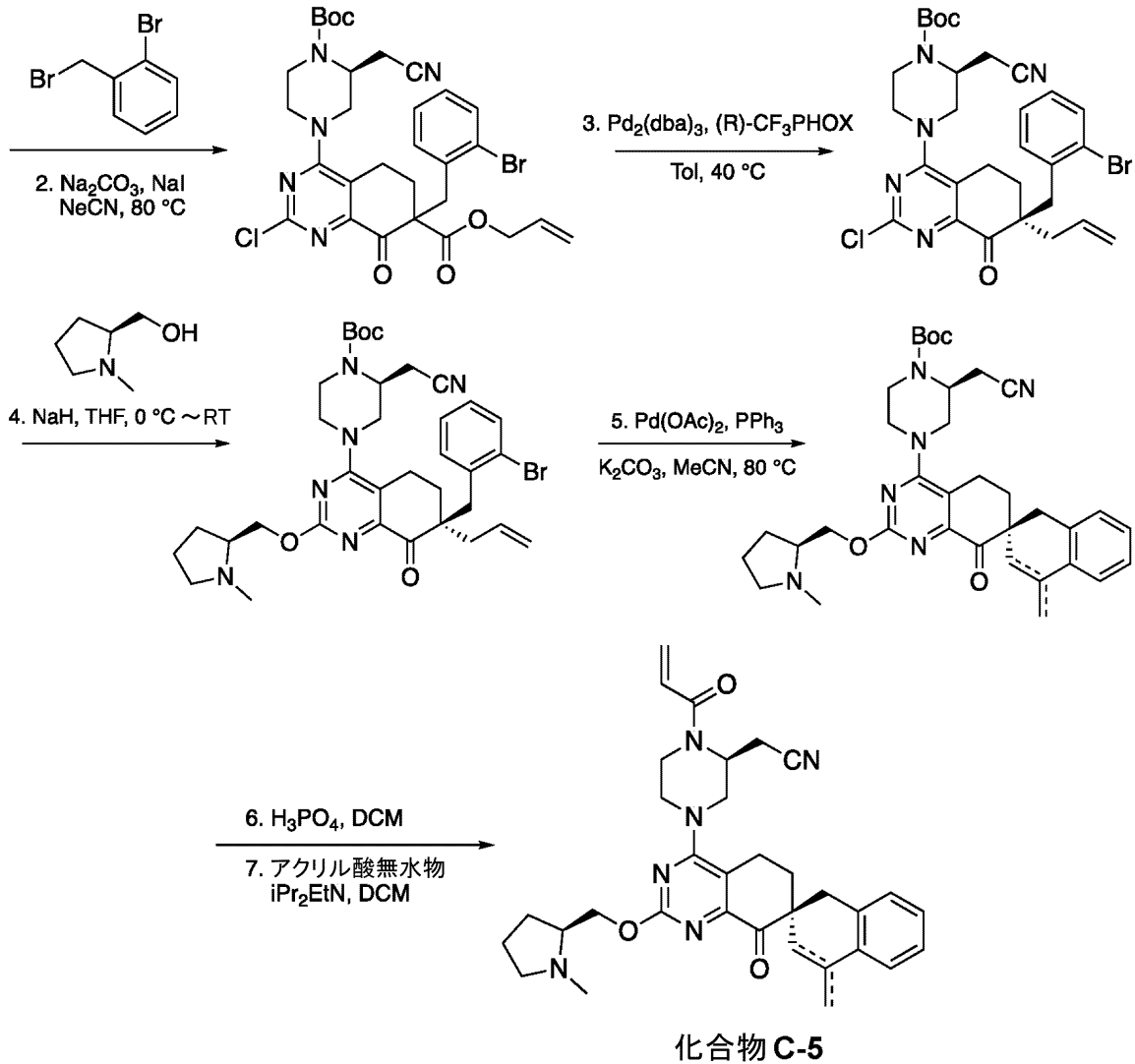
10

20

30

40

50



10

20

30

【 0 3 0 4 】

THF(25mL)中のtert-ブチル(S)-4-(2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1.0g、2.5mmol)の冷却した(-78)溶液に、LiHMDS(THF中、3.2mL、3.2mmol、1M)を滴下添加した。反応物を5分撹拌してから、シアノギ酸アリル(0.39mL、3.7mmol)を添加した。混合物を2時間撹拌し、この時点の後に飽和 NH_4Cl (50mL、aq.)を使用して反応物をクエンチし、室温に加温した。混合物をDCMを使用して抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0 15%EtOAc)、アリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを淡黄色固体として得た(547mg、1.12mmol、収率45%)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 490.2$ amu

【 0 3 0 5 】

MeCN(4.8mL)中のアリル4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(233mg、0.48mmol)及び1-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゼン(0.16mL、1.2mmol)を含有するバイアルに、 Na_2CO_3 (141mg、1.9mmol)及びNaI(143mg、0.96mmol)を添加した。混合物を60 に加熱し、一晚撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、DCMですすいだ綿のプラグを通して濾過し、真空中で濃縮し、フラッシュシリカゲルカラム

40

50

クロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0 70%EtOAc)、アリル7-(2-ブロモベンジル)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレートを白色固体として得た(217mg、0.33mmol、収率69%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 7.51 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 7.8, 4.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.16 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.82 (dddt, $J = 17.2, 10.4, 6.8, 5.7$ Hz, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 2H), 4.69 - 4.47 (m, 3H), 4.22 - 3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.45 (m, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 1H), 3.10 - 2.54 (m, 6H), 1.97 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (d, $J = 4.2$ Hz, 10H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 658.1/660.1$ amu

【0306】

アリル7-(2-ブロモベンジル)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレート(219mg、0.33mmol)を含有するオープン乾燥バイアルに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg、0.02mmol)及び(R)-p-(CF_3)₃-t-BuPHOX(39mg、0.07mmol)、続いてトルエン(11mL)を添加した。ヘッドスペースをアルゴンでパージし、バイアルに蓋をした。混合物を室温で30分攪拌してから、40 に加温し一晩攪拌した。完了後、混合物を冷却し、DCM(5mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、これをより多くのDCM(20mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0 50%EtOAc)、tert-ブチル(S)-4-((R)-7-アリル-7-(2-ブロモベンジル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートをオフホワイト固体として得た(183mg、0.30mmol、収率92%)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 614.2/616.2$ amu

【0307】

NaH(24mg、0.60mmol、60%鉱油分散液)を含有する冷却した(0)バイアルに、THF(1mL)、続いて(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(142 μL 、1.20mmol)を添加した。混合物を45分攪拌し、この時点でtert-ブチル(S)-4-((R)-7-アリル-7-(2-ブロモベンジル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(147mg、0.24mmol)をTHF(1.4mL)中の溶液として添加した。混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。完了後、反応物を飽和 NH_4Cl (10mL、aq.)でクエンチし、混合物をDCM(10mL \times 3)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗tert-ブチル(S)-4-((R)-7-アリル-7-(2-ブロモベンジル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 693.2$ amu

【0308】

粗tert-ブチル(S)-4-((R)-7-アリル-7-(2-ブロモベンジル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(99mg、0.14mmol、推定)を含有するオープン乾燥バイアルに、 K_2CO_3 (40mg、0.29mmol)、続いて PPh_3 (8mg、0.03mmol)、最後に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3mg、0.01mmol)を添加した。ヘッドスペースをアルゴンでパージし、MeCN(4mL)を添加し、バイアルに蓋をした。混合物を80 に加温し、一晩攪拌した。完了後、混合物を冷却し、DCM(5mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、これをより多くのDCM(20mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-4-メチレン-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

20

30

40

50

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 613.3$ amu

【0309】

DCM(0.2mL)中の粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(4.2mg、0.007mmol、推定)を含有するバイアルに、 H_3PO_4 (5 μ L、0.07mmol)を滴下添加した。反応物を室温で3時間攪拌し、この時点で H_2O (1mL)を添加し、溶液を2M NaOH溶液(aq.)のゆっくりとした添加により塩基性にした。塩基性にした後、混合物をDCM(2mL \times 3)で抽出し、合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗2-(((S)-4-((R)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 513.3$ amu

【0310】

DCM(0.3mL)中の2-(((S)-4-((R)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(3mg、0.006mmol、推定)の冷却した(0 $^{\circ}$)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10 μ L、0.09mmol)、続いてアクリル酸無水物(6 μ L、0.05mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、 H_2O 中20 \rightarrow 60%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-5、2-(((S)-1-アクリロイル-4-((R)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを、薄茶色固体並びにエキソ及びエンドオレフィン異性体の混合物として得た(0.8mg、0.001mmol、4ステップで収率4%)。

20

生成物の 1H NMRは報告されたエピマーの診断ピークと一致していた

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 567.3$ amu

【0311】

化合物C-6の合成

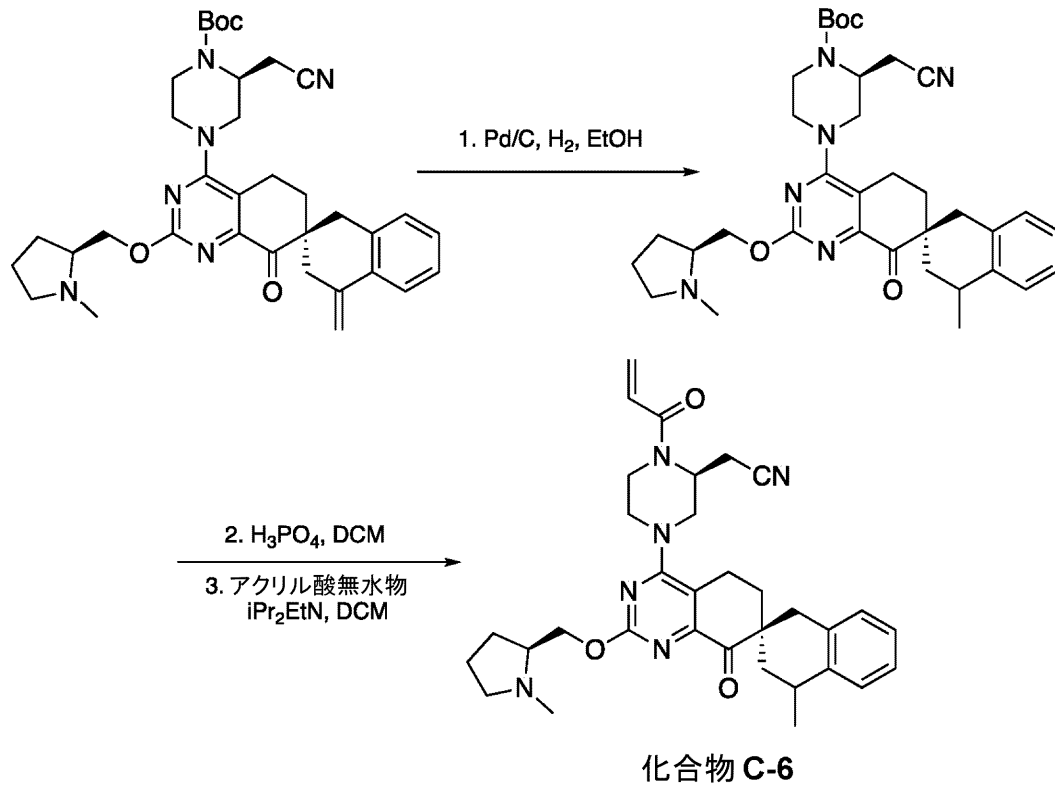
30

【0312】

40

50

【化68】



10

20

【0313】

エタノール(0.5mL)中のtert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.03 mmol、粗製、推定)を含有するバイアルに、10%パラジウム炭素(7mg、0.007mmol)を添加した。バイアルを密封し、バルーンを使用して水素雰囲気下に置いた。反応物を一晩激しく攪拌した。完了後、反応混合物をDCM(2mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、より多くのDCM(10mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 615.3 amu

【0314】

DCM(0.7mL)中の粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.03 mmol、推定)を含有するバイアルに、H₃PO₄(20 μL、0.33mmol)を滴下添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、この時点でH₂O(2mL)を添加し、溶液2M NaOH溶液(aq.)のゆっくりとした添加により塩基性にした。塩基性にした後、混合物をDCM(2mL x 3)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗2-((2S)-4-((2R)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 515.3 amu

【0315】

DCM(0.4mL)中の粗2-((2S)-4-((2R)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリ

50

ン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(17mg、0.03mmol、推定)の冷却した(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(57 μ L、0.33mmol)、続いてアクリル酸無水物(20 μ L、0.17mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中20 60%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含む合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-6、2-((2S)-1-アクリロイル-4-((2R)-4-メチル-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状白色固体及びベンジル性メチル中心でのエピマーの混合物として得た(2.6mg、0.005mmol、5ステップで収率14%)。

10

生成混合物の¹HNMRは報告されたエピマーの診断ピークと一致していた

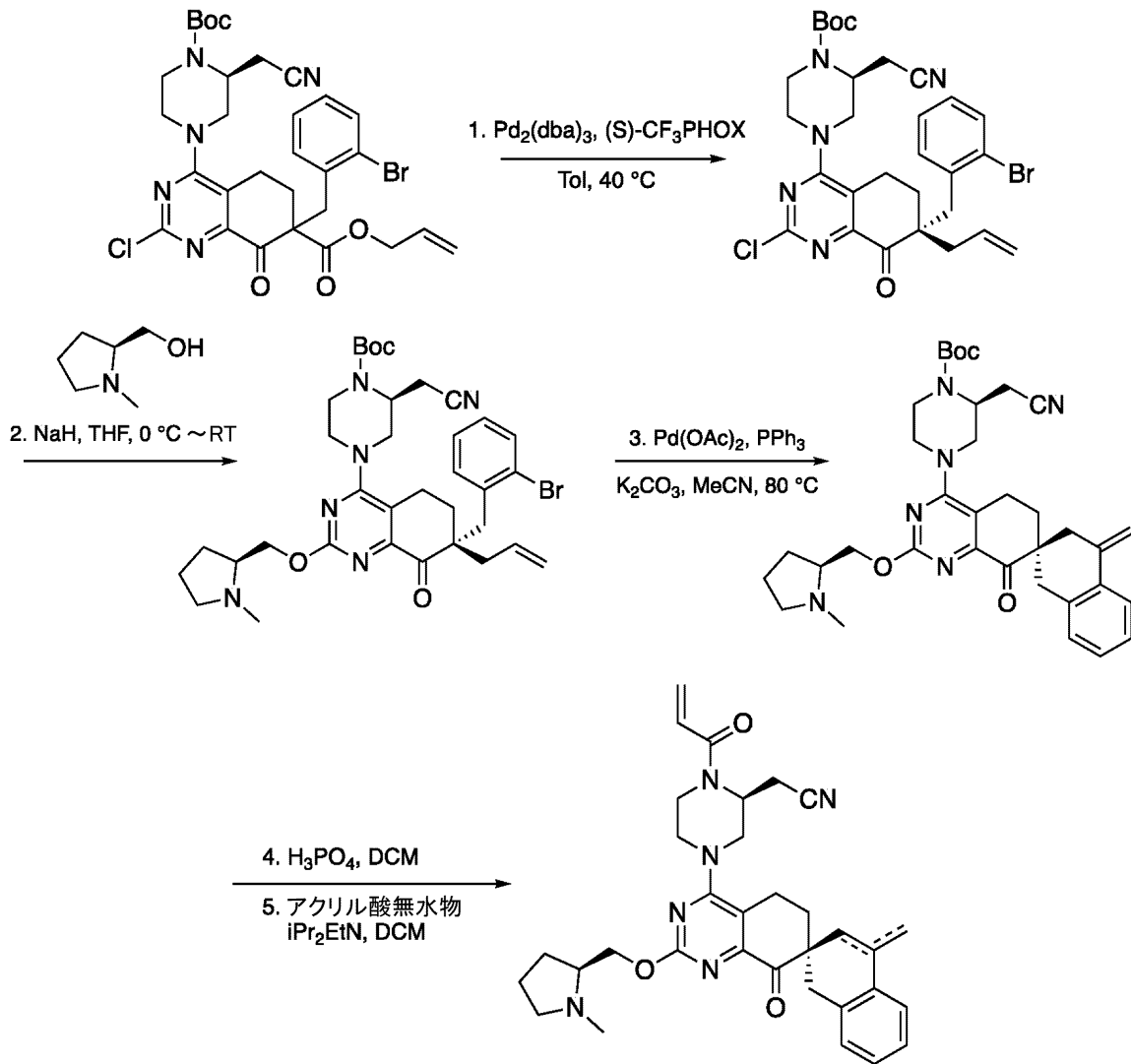
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 569.3 amu

【 0 3 1 6 】

化合物C-7の合成

【 0 3 1 7 】

【 化 6 9 】



20

30

40

化合物C-7

【 0 3 1 8 】

アリル7-(2-プロモベンジル)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-7-カルボキシレ

50

ート(297mg、0.44mmol)を含有するオープン乾燥バイアルに、Pd₂(dba)₃(20mg、0.02mmol)及び(S)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX(52mg、0.09mmol)、続いてトルエン(15mL)を添加した。ヘッドスペースをアルゴンでパージし、バイアルに蓋をした。混合物を室温で30分攪拌してから、40℃に加熱し、一晩攪拌した。完了後、混合物を冷却し、DCM(15mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、これをより多くのDCM(30mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0-50%EtOAc)、tert-ブチル(S)-4-((S)-7-アリル-7-(2-プロモベンジル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートをおフホワイト固体として得た(233mg、0.38mmol、収率86%)。

10

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 614.1/616.1 amu

【0319】

Tert-ブチル(S)-4-((S)-7-アリル-7-(2-プロモベンジル)-2-クロロ-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロキナゾリン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート及びその後のステップ2~4により生成される粗生成物を、化合物C-5の合成について詳述される手順及び試薬を使用して先に進めた。最後のステップについては、所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-7、2-((S)-1-アクリロイル-4-((S)-4-メチル-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状淡黄色固体並びにエキソ及びエンドオレフィン異性体の混合物として得た(7mg、0.013mmol、4ステップで収率19%)。

20

¹H NMR, 複合混合物の主異性体の診断ピーク(41Hのうちの21H)を報告する: (400 MHz, DMSO-d₆, TFA塩) 10.31 (s, 1H), 7.37 - 7.17 (m, 4H), 6.96 - 6.76 (m, 1H), 6.19 (dd, J = 16.7, 2.3 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.3, 2.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 13.0, 2.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 11.7, 5.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.06 (d, J = 1.5 Hz, 3H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 567.3 amu

【0320】

化合物C-15の合成

30

【0321】

DCM(1.4mL)中の粗2-((S)-4-((S)-4-メチレン-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(35mg、0.07mmol、推定)の冷却した(0℃)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(120µL、0.68mmol)、続いて2-フルオロアクリル酸無水物(55mg、0.34mmol)を添加した。混合物を室温に加熱し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中25-65%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-15、2-((S)-1-(2-フルオロアクリロイル)-4-((S)-4-メチレン-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状白色固体並びにエキソ及びエンドオレフィン異性体の混合物として得た(13.6mg、0.023mmol、4ステップで収率34%)。

40

¹H NMR; 内部オレフィンが報告される: (400 MHz, アセトニトリル-d₃, TFA塩) 12.18 (bs, 1H), 7.41 - 7.19 (m, 4H), 5.85 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 5.37 - 5.14 (m, 2H), 4.84 (bs, 1H), 4.68 (dd, J = 14.3, 1.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 14.3, 5.9 Hz, 1H), 4.24 (dt, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 2H), 3.72 - 3.50 (m, 2H), 3.43 (dd, J = 14.0, 3.7 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.18 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 3.03 - 2.70 (m, 8H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 5H), 1.91 - 1.75 (m, 2H) ppm

50

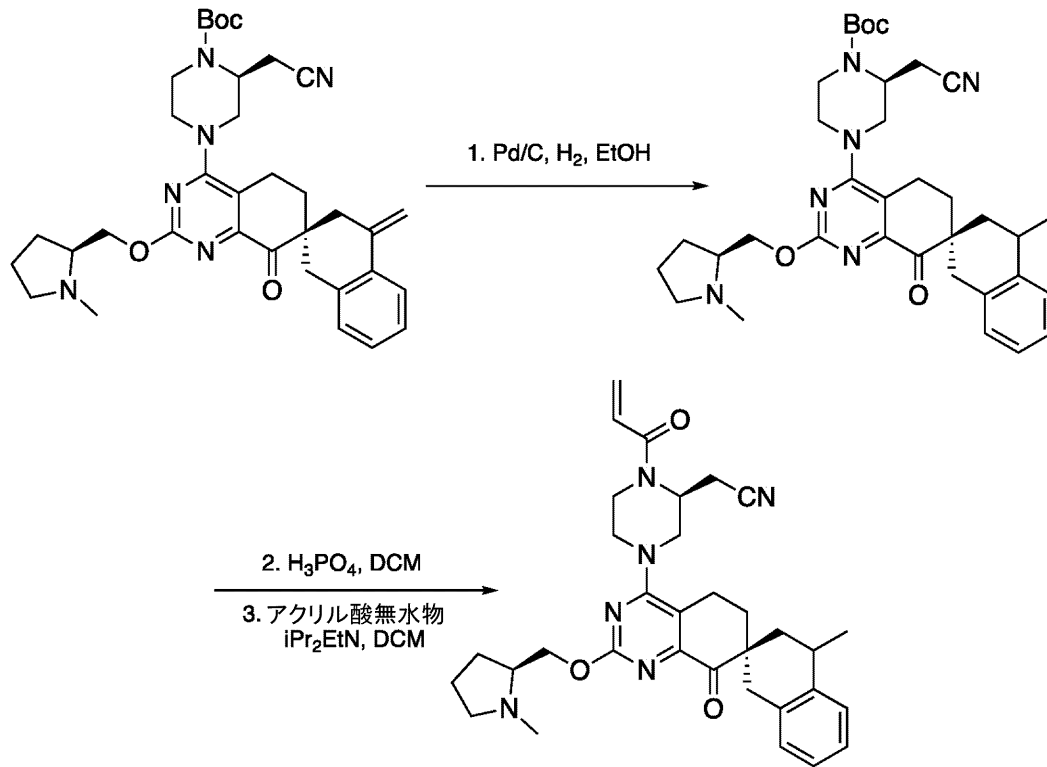
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 585.3$ amu

【0322】

化合物C-8の合成

【0323】

【化70】



10

20

化合物C-8

【0324】

エタノール(3.5mL)中の粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(84mg、0.14mmol、推定)を含有するバイアルに、10%パラジウム炭素(29mg、0.03mmol)を添加した。バイアルを密封し、バルーンを使用して水素雰囲気下に置いた。反応物を一晩激しく攪拌した。完了後、反応混合物をDCM(5mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、より多くのDCM(20mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

30

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 615.3$ amu

40

【0325】

前のステップからの粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート及びその後のステップ2により生成される粗生成物を、化合物C-6の合成について詳述される手順及び試薬を使用して先に進めた。最後のステップについては、所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-8、2-((S)-1-アクリロイル-4-((S)-4-メチレン-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状オフホワイト固体及びベンジル性メチル中心でのエピマーの混合物として得た(4.7mg、0.008mmol、

50

5ステップで収率12%)。

¹H NMR, 複合混合物の診断ピーク(41Hのうちの18H)を報告する:(400 MHz, DMSO-d₆, TFA塩) 10.37 (広幅なd, J = 68.4 Hz, 1H), 7.47 - 6.99 (m, 4H), 6.97 - 6.76 (m, 1H), 6.20 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.78 (bs, 1H), 4.65 (ddd, J = 21.7, 13.0, 2.7 Hz, 1H), 4.49 (td, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 21.2, 4.6 Hz, 3H), 1.31 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 3H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 569.3 amu

【0326】

化合物C-16の合成

【0327】

DCM(1.4mL)中の粗2-((S)-4-((S)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(35mg、0.07mmol、推定)の冷却した(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(120 μL、0.68mmol)、続いて2-フルオロアクリル酸無水物(55mg、0.34mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中25 65%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-16、2-((2S)-1-(2-フルオロアクリロイル)-4-((2S)-4-メチル-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-8'-オキソ-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状白色固体及びベンジル性メチル中心でのエピマーの混合物として得た(6.3mg、0.010 mmol、5ステップで収率16%)。

メチル中心でのエピマーの混合物として¹H NMRが報告される(400 MHz, アセトニトリル-d₃, TFA塩) 12.26 (bs, 1H), 7.45 - 6.97 (m, 4H), 5.42 - 5.06 (m, 2H), 4.83 (bs, 1H), 4.66 (ddd, J = 16.1, 14.3, 1.2 Hz, 1H), 4.51 (dt, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 4.41 - 3.79 (m, 6H), 3.79 - 3.30 (m, 5H), 3.30 - 2.56 (m, 11H), 2.44 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.35 (dd, J = 11.1, 6.8 Hz, 3H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 587.3 amu

【0328】

[実施例5]

化合物C-9 ~ C-14の合成

中間体5-1の合成

【0329】

10

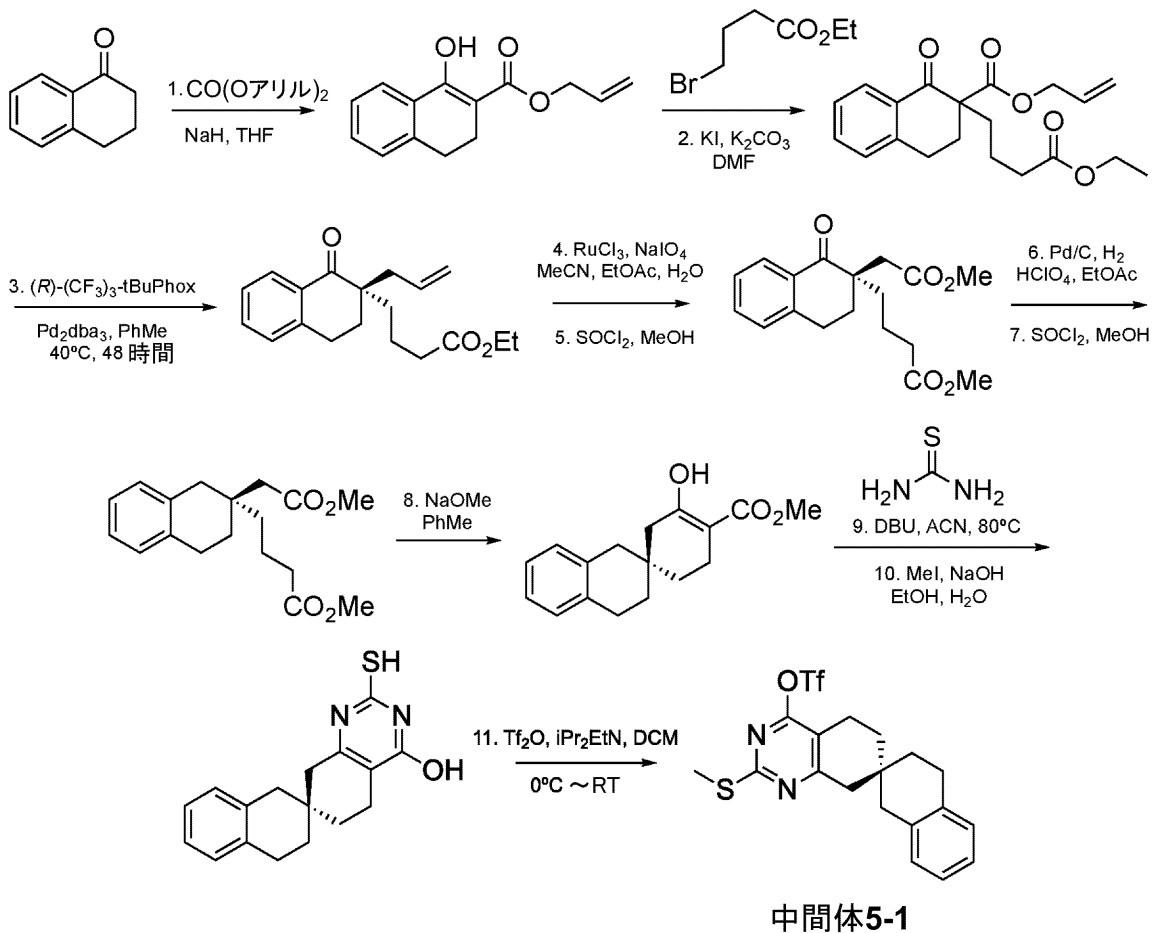
20

30

40

50

【化71】



10

20

【0330】

NaH(2.74g、68mmol)を無水THF(45mL)に懸濁させ、0 に冷却した。テトラリン-1-オン(3.64mL、27mmol)を添加し、混合物を室温に加温し、炭酸ジアリル(5.89mL、41mmol)で処理した。混合物を12時間攪拌し、次いで飽和NH₄Clの添加により慎重にクエンチし、次いでEtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)、アリル1-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレートを無色油状物として得た(6.211g、26.97mmol、収率99%)。

30

LCTOF: [M+H]⁺ m/z = 231.1019 amu

【0331】

アリル1-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(2.98g、13mmol)及びエチル4-プロモブタノエート(2.78mL、19mmol)を無水DMF(39.8mL)に溶解し、K₂CO₃(3.58g、26mmol)で処理し、混合物を50 で4時間攪拌した。混合物をH₂Oに注ぎ入れ、EtOAcで抽出し(3回)、合わせた抽出物を希Na₂S₂O₃、ブラインで逐次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-25%EtOAc)、アリル2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートを得た(3.27g、9.49mmol、収率73%)。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.2, 10.8, 5.5 Hz, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.55 (ddt, J = 5.6, 3.2, 1.5 Hz, 2H), 4.07 (qd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 3.04 (ddd, J = 17.5, 9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.92 (dt, J

50

= 17.5, 5.3 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 13.7, 5.7, 4.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.16 (ddd, J = 13.9, 9.6, 4.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.59 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 3H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 345.1 amu

【0332】

無水トルエンをN₂で20分スパージしてから使用した。250mL火炎乾燥丸底フラスコに(R)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX(449mg、0.76mmol)及びPd₂(dba)₃(261mg、0.28mmol)を入れ、次いで脱気し、N₂で充填した(3回)。トルエン(80mL)を添加し、混合物を30分室温で攪拌した。別々に、アリル2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(3.27g、9.5mmol)をトルエン(40mL)に溶解し、20分スパージし、次いで触媒混合物に添加し、15時間攪拌を続けた。反応物を空気に開放し、少量のシリカゲルで修正し、5分攪拌し、次いで8:2 ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルの薄いパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)、エチル(R)-4-(2-アリル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを黄色油状物として得た(2.91g、9.69mmol、収率 100%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 2H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35 (ddt, J = 13.9, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.36 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 201.12, 173.41, 143.17, 134.00, 133.17, 131.84, 128.75, 128.06, 126.70, 118.25, 60.31, 47.66, 39.10, 34.70, 33.76, 30.79, 25.10, 19.44, 14.28 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 301.2 amu

【0333】

エチル(R)-4-(2-アリル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(2.85g、9.5mmol)をMeCN(14mL)及びEtOAc(14mL)に溶解し、次いでH₂O(21mL)、NaIO₄(10.15g、48mmol)及びRuCl₃·xH₂O(43mg、0.21mmol)で処理し、室温で激しく攪拌した。90分後、NaIO₄(2g)の第2の投入を添加した。さらに30分後、混合物を0.5M NaHSO₄に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をMeOH(48mL)中で再構成し、0 のSOCl₂(8.3mL、114mmol)の滴下で処理した。混合物を室温に加温し、7時間攪拌し、次いでH₂Oでクエンチし、15分攪拌し、次いでH₂Oに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物を、飽和NaHCO₃、ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-30%EtOAc)、メチル(R)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを得た(2.34g、7.36mmol、収率78%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.03 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.51 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.42 (ddd, J = 13.7, 11.6, 5.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 200.15, 173.59, 172.07, 142.92, 133.37, 131.36, 128.79, 128.23, 126.81, 51.60, 46.83, 39.46, 34.13, 33.34, 30.60, 25.04, 19.46 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 319.1 amu

【0334】

メチル(R)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタ

レン-2-イル)ブタノエート(2.34g、7.4mmol)をEtOAc(35mL)に溶解し、HClO₄、60%(120μL、1.1mmol)で処理した。Pd/C、10wt%(湿潤)(460mg)をN₂雰囲気下で添加し、槽に次いでH₂を入れ(4回)、室温で12時間激しく攪拌した。混合物を、セライトを通して濾過し、濃縮し、さらに真空中で乾燥させ、次いでMeOH(30mL)に取り入れ、0 でSOCl₂(5mL、68.92mmol)で処理し、室温に加温し、1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5 35% EtOAc)、メチル(S)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを無色油状物として得た(1.96g、6.44mmol、収率88%)。

LC/MS, ESI [M+H]⁺ = 305.1 m/z.

【0335】

無水トルエン(40mL)中のNaOMe(7.73mL、7.7mmol)の混合物を100 に加温し、トルエン(25mL)中のメチル(S)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(1.96g、6.4mmol)の溶液を約60分の期間にわたり滴下添加した。混合物を室温に冷却した後に加熱を4.5時間続け、飽和NH₄Clに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、粗メチル(S)-3-ヒドロキシ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-3-エン-4-カルボキシレート(薄黄色油状物として得て(1.78g、収率 100%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.12 (s, 1H), 7.22 - 6.99 (m, 4H), 3.80 - 3.75 (m, 3H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.79 - 1.36 (m, 4H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 172.98, 171.00, 135.75, 135.08, 129.79, 128.87, 125.88, 125.86, 96.77, 51.56, 40.09, 39.84, 33.12, 32.09, 31.73, 25.73, 19.41 ppm

LCMS: [M+Na]⁺ m/z = 295.1 amu

【0336】

粗メチル(S)-3-ヒドロキシ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-3-エン-4-カルボキシレート(485.7mg、1.8mmol、推定)を無水MeCN(8.9mL)に溶解し、チオ尿素(163mg、2.1mmol)及びDBU(399μL、2.7mmol)で処理し、混合物を80 に18時間加温し、次いで冷却し、約1mLに濃縮し、次いでH₂O中に希釈した。得られた固体を濾過により収集し、次いでEtOH(3.6mL)に再溶解し、1M NaOH(1.96mL、2.0mmol)、続いてMeI(122.1μL、2.0mmol)で処理した。混合物を室温で45分激しく攪拌し、次いでさらに1M NaOH(500μL)及びMeI(40μL)を添加し、12時間後、混合物をNaH₂PO₄水溶液に注ぎ入れ、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、0.05体積のMeOHで修正し、95:5 CHCl₃:MeOHですすいだシリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、粗(R)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オールを白色固体として得て(495mg、1.58mmol、収率89%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 313.1 amu

【0337】

粗(R)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オール(495mg、1.6mmol、推定)を無水DCM(3.2mL)に懸濁させ、iPr₂EtN(552μL、3.2mmol)で処理し、混合物を0 に冷却し、次いでDCM中のトリフルオロ無水物(triflic anhydride)、1M(2.38mL、2.4mmol)を滴下添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を2体積のヘキサンで希釈し、9:1 ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルの薄いパッドを通して濾過した。残留物をDCM:ヘキサンに溶解し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 15% EtOAc)、中間体5-1、(R)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(480mg、1.08mmol

10

20

30

40

50

、68.1%収率)を薄黄色のガラス状ガラスとして得た。

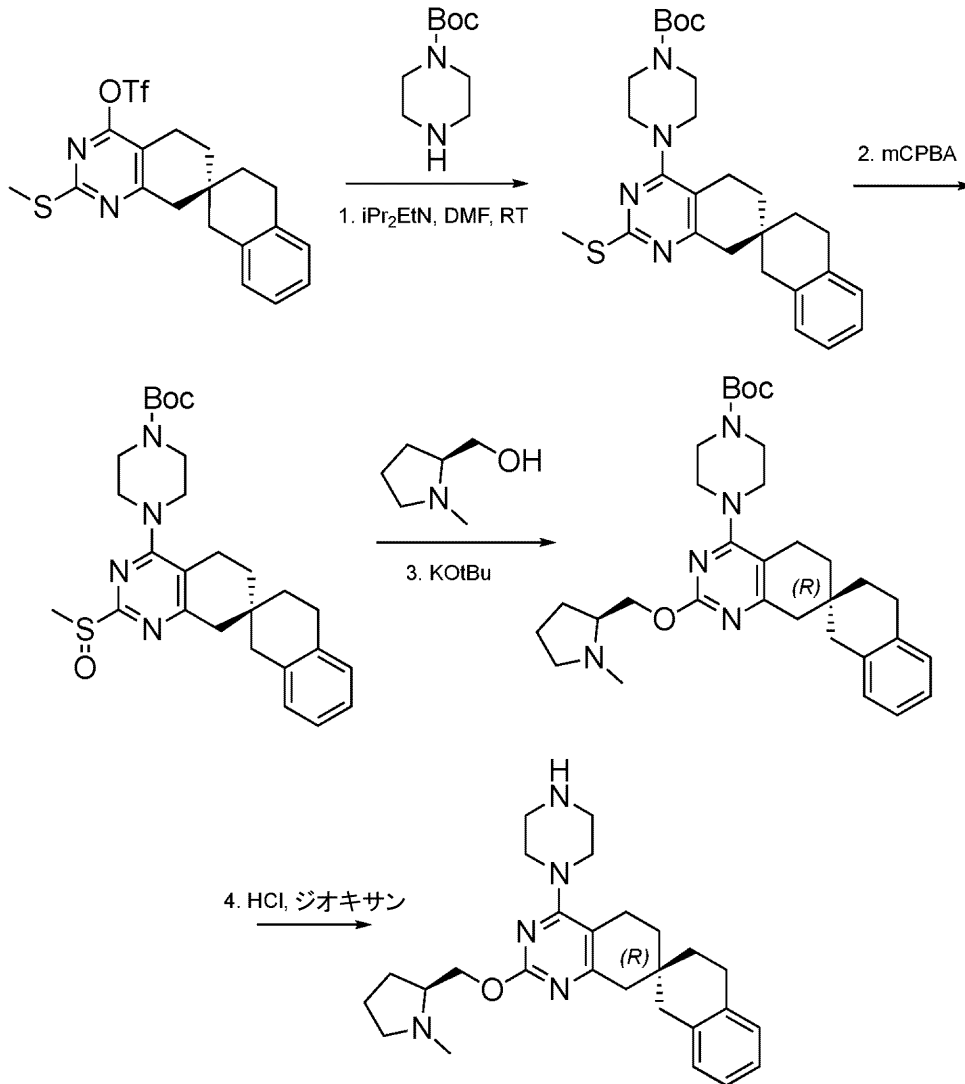
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 445.1$ amu

【0338】

中間体5-2の合成

【0339】

【化72】



中間体 5-2

【0340】

中間体5-1、(R)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(160mg、0.36mmol)を無水DMF(1mL)に溶解し、 iPr_2EtN (0.19mL、1.1mmol)及びtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(74mg、0.40mmol)で処理し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5-40%EtOAc)、tert-ブチル(R)-4-(2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得た(162.8mg、0.339mmol、収率94%)。

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 481.3$ amu

【0341】

10

20

30

40

50

tert-ブチル(R)-4-(2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(162.8mg、0.34mmol)をDCMに溶解し、0 に冷却し、mCPBA(101mg、0.44mmol)で処理した。混合物を30分攪拌し、次いでEt₂O(Rf=0.47(Et₂O))で希釈し、半飽和NaHCO₃(3回)、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル4-((2R)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得て(169.6mg、0.342mmol、収率100%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 497.3 amu

【0342】

1-メチル-L-プロリノール(79mg、0.68mmol)を無水THF(2mL)に溶解し、THF中のK OtBu、1.7M(400 μL、0.68mmol)で処理した。混合物を5分エージングし、次いで0の無水THF(1mL)中の粗tert-ブチル4-((2R)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(169.6mg、0.34mmol、推定)溶液に添加した。混合物を30分攪拌し、次いでK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル4-((R)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得て(187.3mg、0.342mmol、収率100%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 548.4 amu

【0343】

粗tert-ブチル4-((R)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(187mg、0.34mmol、推定)を。ジオキサン中の4N HCl(2.5mL、10mmol)で室温で1時間処理した。混合物を濃縮し、次いで1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄した(2回)。エーテル性洗浄剤(etheral wash)を1N HClで1回抽出し、合わせた水溶液をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体5-2、(R)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4'-(ピペラジン-1-イル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]をガラス状ガラスとして得て(155.4mg、0.347mmol、収率 100%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 448.3 amu

【0344】

化合物C-9の合成

【0345】

中間体5-2、(R)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4'-(ピペラジン-1-イル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](77.7mg、0.17mmol)を無水MeCN(1.5mL)に溶解し、アクリル酸無水物(30 μL、0.26mmol)で処理し、室温で30分攪拌した。混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中10 70%ACN+0.25%TFA)、化合物C-9、1-(4-((R)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを白色フォームとして得た(62.4mg、0.124mmol、収率72%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 12.48 (s, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 4H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 6.21 (dt, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (dt, J = 10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.82 - 3.61 (m, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 6H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.53 (m, 3H) ppm

10

20

30

40

50

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 502.3$ amu

【0346】

化合物C-10の合成

【0347】

2-フルオロアクリル酸(164.6mg、1.83mmol)を無水DCM(2.7mL)に懸濁させ、0 に冷却し、次いでDCC(189mg、0.910mmol)で処理した。混合物を3時間攪拌し、次いでセライトを通して濾過し、濃縮して、2-フルオロアクリル酸無水物を茶色固体として得て(139mg、0.860mmol、収率47%)、これを精製することなく使用した。

【0348】

中間体5-2、(R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4'--(ピペラジン-1-イル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](77.7mg、0.17mmol)を無水MeCN(1.5mL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(48mg、0.30mmol)で処理し、室温で1時間攪拌し、次いで0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中10-50%ACN+0.25%TFA)、化合物C-10、2-フルオロ-1-(4-(((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを白色フォームとして得た(63mg、0.12mmol、収率70%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 12.44 (s, 1H), 7.21 - 6.87 (m, 4H), 5.27 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 25.4, 3.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.13 - 3.85 (m, 4H), 3.81 - 3.49 (m, 6H), 3.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.94 - 2.59 (m, 10H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.87 - 1.54 (m, 4H) ppm

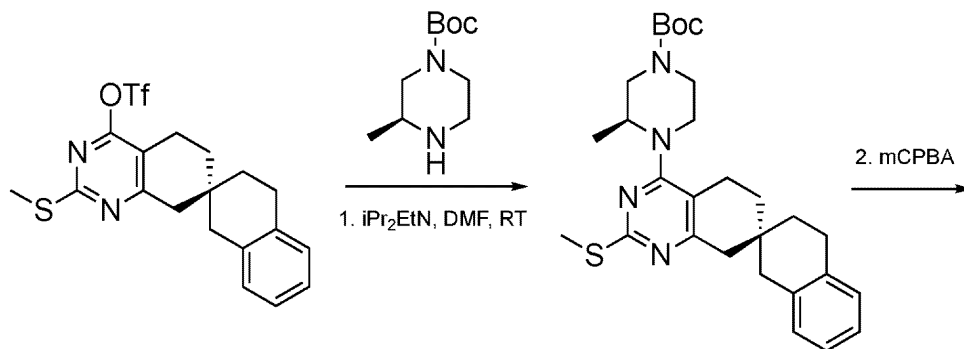
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 520.2$ amu

【0349】

中間体5-3の合成

【0350】

【化73】



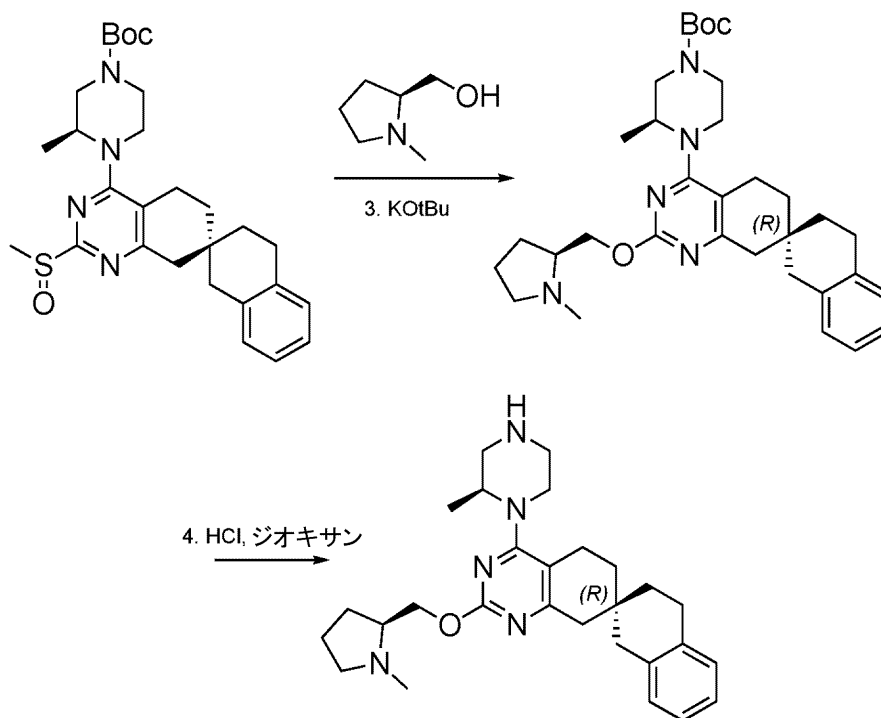
10

20

30

40

50



10

中間体 5-3

20

【 0 3 5 1 】

中間体5-1、(R)-2'-((メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)トリフルオロメタンスルホネート(160mg、0.36mmol)を無水DMF(1mL)に溶解し、 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (0.19mL、1.1mmol)、続いてtert-ブチル(3S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(79.3mg、0.40mmol)で処理し、混合物を60 に加温した。13時間後、混合物を冷却し、飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5 40%EtOAc)、tert-ブチル(S)-3-メチル-4-((R)-2'-((メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート)を白色フォームとして得た(158.9mg、0.321mmol、収率89%)。

30

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 495.3$ amu

【 0 3 5 2 】

tert-ブチル(S)-3-メチル-4-((R)-2'-((メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(158.9mg、0.32mmol)をDCMに溶解し、0 に冷却し、mCPBA(96.1mg、0.42mmol)で処理した。20分後、混合物を Et_2O で希釈し、半飽和 NaHCO_3 (3回)、ブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(3S)-3-メチル-4-((2R)-2'-((メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート)を白色フォームとして得て(167mg、収率 100%)、これを精製することなく先に進めた。

40

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 511.3$ amu

【 0 3 5 3 】

1-メチル-L-プロリノール(75.3mg、0.65mmol)を無水THF(2mL)に溶解し、THF中のKOTBu、1.7M(385 μL 、0.66mmol)で処理した。混合物を5分エージングし、次いで0の無水THF(1mL)中の粗tert-ブチル(3S)-3-メチル-4-((2R)-2'-((メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(167mg、0.33mmol、推定)の溶液に添加した。30分後、混合物をK

50

2CO₃水溶液に注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(S)-3-メチル-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得て(178.4mg、0.3176mmol、収率97%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 562.4 amu

【0354】

粗tert-ブチル(S)-3-メチル-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(178.4mg、0.318mmol、推定)をジオキサン中の4N HCl(2.5mL)で処理し、室温でエージングした。50分後、混合物を1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄した(2回)。エーテル性洗浄剤を1N HClで1回逆抽出し、合わせた水溶液をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体5-3、(R)-4'-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]をガラス状ガラスとして得て(136.2mg、0.295mmol、収率93%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 462.3 amu

【0355】

化合物C-11の合成

【0356】

中間体5-3、(R)-4'-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](68.1mg、0.15mmol H 推定)を無水MeCN(750 μL)に溶解し、アクリル酸無水物(25.5 μL、0.22mmol)で処理した。10分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中10 55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-11、1-((S)-3-メチル-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを白色フォームとして得た(61.1mg、0.119mmol、収率80%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 11.56 - 10.71 (m, 1H), 6.34 - 6.00 (m, 4H), 5.85 - 5.68 (m, 1H), 5.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.64 (m, 3H), 3.54 - 3.25 (m, 2H), 3.21 - 2.38 (m, 5H), 2.30 - 1.60 (m, 13H), 1.47 - 0.52 (m, 8H), 0.37 (d, J = 4.3 Hz, 3H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 516.3 amu

【0357】

化合物C-12の合成

【0358】

中間体5-3、(R)-4'-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](68.1mg、0.148mmol、推定)を無水MeCN(750 μL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(35.9mg、0.22mmol)で処理した。10分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して、化合物C-12、2-フルオロ-1-((S)-3-メチル-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを白色フォームとして得た(52.4mg、0.0982mmol、収率67%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 12.63 (s, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 4H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 5.19 (dd, J = 22.7, 3.9 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 4.37 (dt, J = 13.8, 3.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.00 (m, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (ddd, J = 14.2, 11.7, 3.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.90 - 2.67 (m, 5H), 2.67 - 2.56 (m, 4H), 2.3

5 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 1.92 (m, 5H), 1.89 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 2H), 1.52 (ddd, J = 13.7, 8.4, 5.4 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm

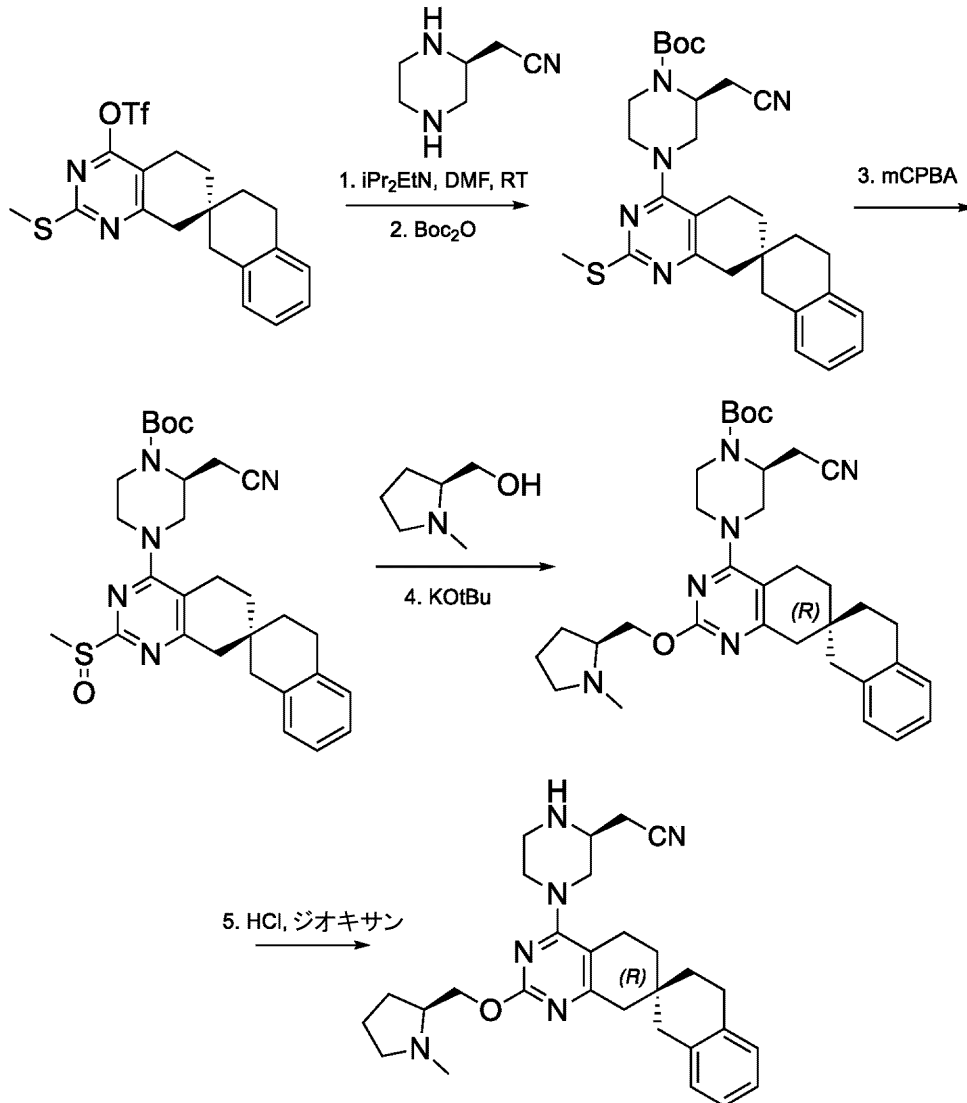
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 534.3 amu

【 0 3 5 9 】

中間体5-4の合成

【 0 3 6 0 】

【 化 7 4 】



中間体 5-4

【 0 3 6 1 】

中間体5-1、(R)-2'-((メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)トリフルオロメタンスルホネート(160mg、0.36mmol)を無水DMF(1mL)に溶解し、 iPr_2EtN (188 μ L、1.1mmol)及び2-[(2S)-ピペラジン-2-イル]アセトニトリル二塩酸塩(78mg、0.40mmol)で処理し、室温で20分攪拌し、次いで Boc_2O (118mg、0.54mmol)で処理し、16時間攪拌した。混合物に飽和 $NaHCO_3$ を注ぎ入れ、EtOAcで抽出し(3回)、合わせた抽出物をラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5-40%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2'-((メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート)を白色フォームとして得た(223mg、0.429mmol、収率 100%)。

10

20

30

40

50

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 520.3$ amu

【0362】

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(223 mg, 0.43mmol)をDCMに溶解し、0 に冷却し、mCPBA(128mg, 0.56mmol)で処理した。混合物を20分攪拌し、次いでEt₂Oで希釈し、半飽和NaHCO₃(3回)、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートとして得て(225.9mg、0.4217mmol、収率98%)、これを精製することなく先に進めた。

10

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 536.3$ amu

【0363】

1-メチル-L-プロリノール(97mg, 0.84mmol)を無水THF(2.5mL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(496 μL, 0.84mmol)で処理した。混合物を5分エージングし、次いで0 の無水THF(1.5mL)中の粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(226mg, 0.42mmol、推定)の溶液に添加し、混合物を30分攪拌し、次いでK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートとして得て(230mg, 0.392mmol、収率93.0%)、これをさらに精製することなく先に進めた。

20

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 587.4$ amu

【0364】

粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(230mg, 0.39mmol)をジオキサン中の4N HCl(3mL, 12 mmol)で処理し、室温で1時間エージングした。混合物を濃縮し、次いで1N HClとEt₂Oとの間で分配し、水相を収集し、Et₂Oでさらに1回洗浄した。エーテル性洗浄剤を1N HClで1回逆抽出し、合わせた水溶液をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体5-4、2-((S)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを油性残留物として得て(171mg, 0.351mmol、収率89%)、これを精製することなく先に進めた。

30

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 487.3$ amu

【0365】

化合物C-13の合成

【0366】

中間体5-4、2-((S)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(85.4mg, 0.18mmol)を無水MeCN(1.5mL)に溶解し、アクリル酸無水物(30 μL, 0.26mmol)で処理した。混合物を20分攪拌し、次いでH₂O中の0.25%TFAで希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-13、2-((S)-1-アクリロイル-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得た(26.9mg, 0.0498mmol、収率28%)。

40

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.44 (d, J = 126.7 Hz, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H),

50

4.84 - 4.64 (m, 2H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.11 - 3.90 (m, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89 - 2.62 (m, 11H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 4H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 3H) ppm

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 541.3$ amu

【0367】

化合物C-14の合成

【0368】

中間体5-4、2-((S)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(85.4mg、0.18mmol)を無水MeCN(1.5mL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(42.7mg、0.26mmol)で処理した。9時間後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、3回の注入での分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中10-55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-14、2-((S)-1-(3-フルオロブタ-1,3-ジエン-2-イル)-4-((R)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを薄黄色のガラス質固体として得た(55.6mg、0.0995mmol、収率57%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 12.43 (s, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 4H), 5.38 - 5.19 (m, 2H), 4.94 - 4.67 (m, 3H), 4.65 - 4.53 (m, 1H), 4.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 11.7, 7.5, 4.7 Hz, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 3H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 11H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 1.93 (m, 5H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 3H) ppm

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 559.3$ amu

【0369】

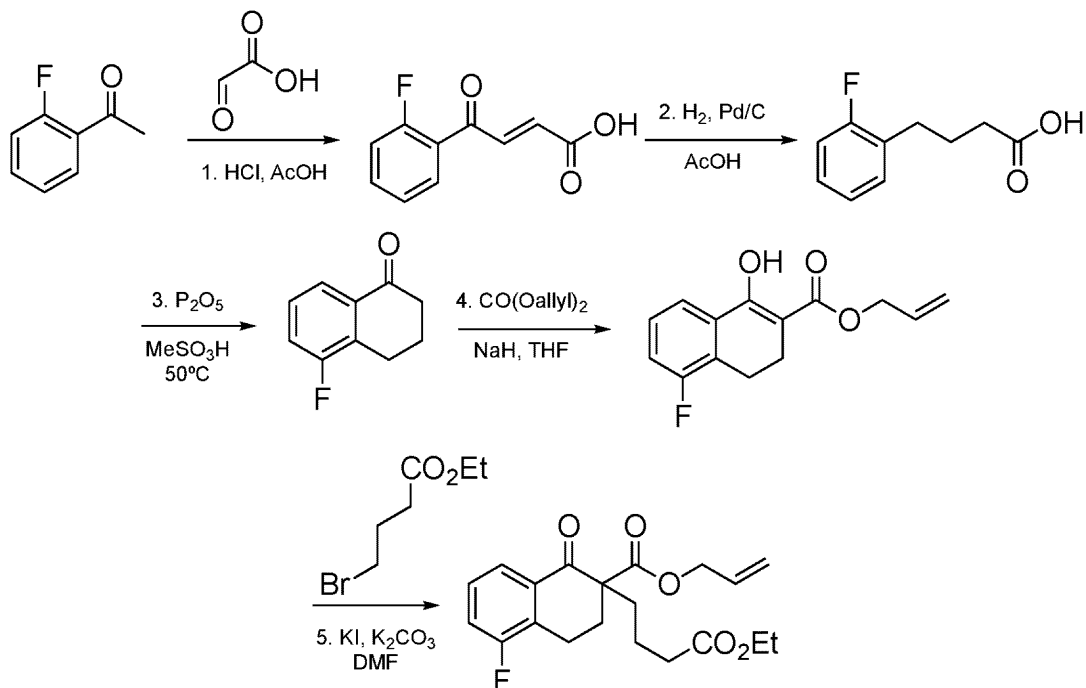
[実施例6]

化合物C-17~C-21の合成

中間体6-1の合成

【0370】

【化75】



中間体6-1

10

20

30

40

50

【0371】

2-フルオロアセトフェノン(6.91g、50mmol)を氷AcOH(150mL)に溶解し、H₂O中のグリオキシル酸、50%(8.3mL、75mmol)、続いて濃HCl(7.9mL、100mmol)で処理し、混合物をN₂雰囲気下で24時間加熱還流し、次いで室温に冷却し、濃縮した。粗分離物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(8:2 ヘキサン:EtOAc)、(E)-4-(2-フルオロフェニル)-4-オキソブタ-2-エン酸を黄色固体として得た(6.97g、35.9mmol、収率72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.60 (dddd, J = 8.4, 7.1, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 10.9, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 15.6, 1.3 Hz, 1H) ppm

10

【0372】

(E)-4-(2-フルオロフェニル)-4-オキソブタ-2-エン酸(6.97g、36mmol)を酢酸(105mL)に溶解し、Pd/C、10wt%(湿潤)(1.2g、3.6mmol)で処理した。槽を脱気し、H₂で充填し、次いで90 に2時間加熱した。混合物を冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮し、トルエンから1回同時蒸発させ、次いでさらに真空中で乾燥させて、粗4-(2-フルオロフェニル)ブタン酸を得た(6.40g、35.1mmol、収率98%)。Rf=0.39(7:3 ヘキサン:EtOAc+2%AcOH)、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 11.59 (s, 1H), 7.18 (q, J = 6.3, 5.2 Hz, 2H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.99 (q, J = 7.5 Hz, 2H) ppm

20

【0373】

粗4-(2-フルオロフェニル)ブタン酸(6.2g、34mmol)をイートン試薬(34mL)で処理し、混合物を50 に1時間加熱した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ入れ、DCMで抽出した(3回)。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 15%EtOAc)、5-フルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンを得た(4.403g、26.8mmol、収率79%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.84 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 2.16 (p, J = 6.4 Hz, 2H) ppm

30

【0374】

5-フルオロ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(4.40g、27mmol)を無水THF(45mL)に溶解し、0 に冷却し、次いでNaH(2.68g、67mmol)で処理した。混合物を室温に加熱し、炭酸ジアルリル(5.77mL、40mmol)を添加し、攪拌を21時間続けた。反応物を氷浴中で冷却し、飽和NH₄Clの滴下添加によりクエンチし、次いでH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 15%EtOAc)、アリル5-フルオロ-1-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレートを淡黄色油状物として得た(6.04g、24.3mmol、収率91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 主互変異性体) 12.38 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 9.3, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 5.99 (ddq, J = 17.1, 10.5, 5.7 Hz, 1H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 5.29 (dt, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 5.5, 1.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 249.1 amu

40

【0375】

アリル5-フルオロ-1-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(3.97g、16mmol)を無水DMF(48mL)に溶解し、エチル4-プロモブタノエート(3.4mL、24mmol)、KI(2.65g、16mmol)及びK₂CO₃(4.42g、32mmol)で処理し、混合物を50 に3時間加熱した。混合物をH₂Oに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物を希Na₂

50

S₂O₃、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5-30%EtOAc)、中間体6-1、アリル2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートが無色油状物として得た(4.601g、12.7mmol、収率79.4%)。

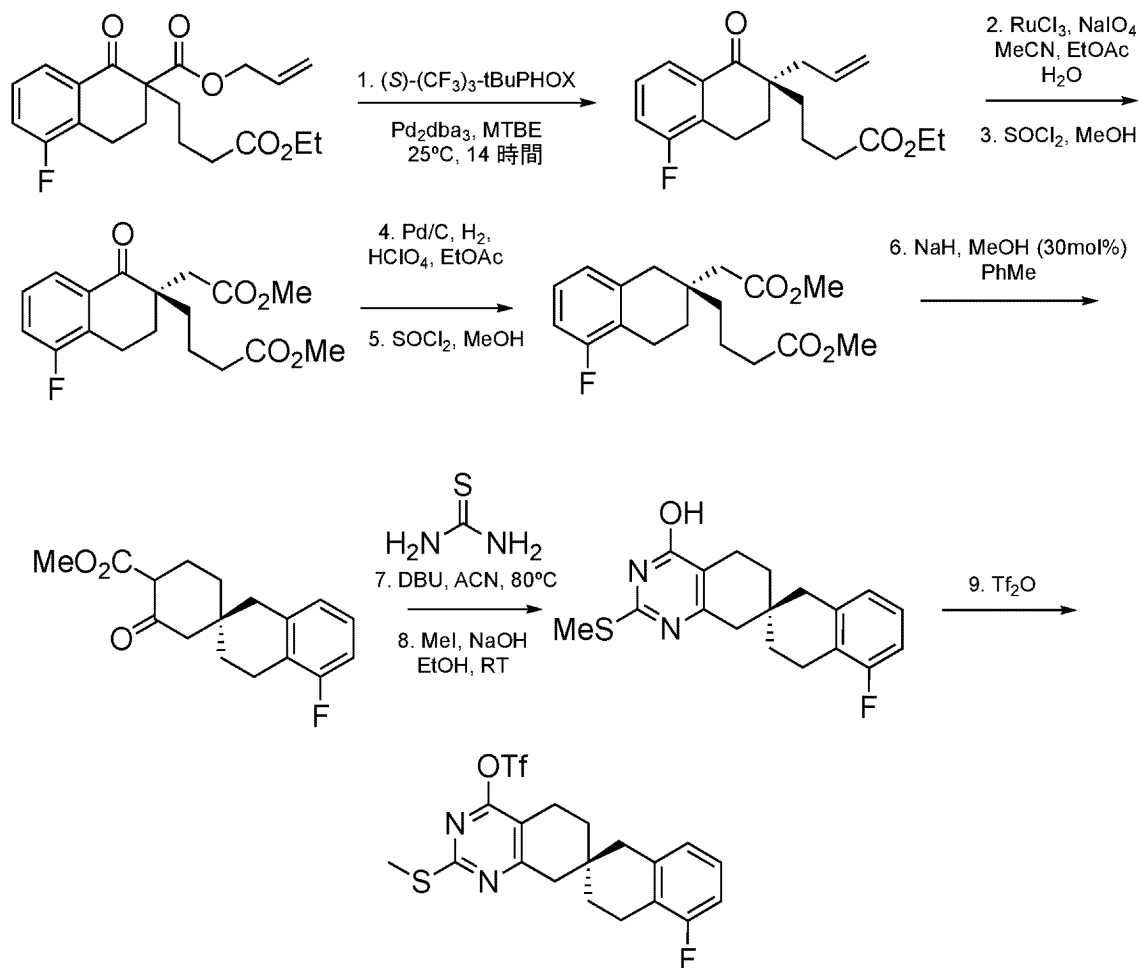
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 363.1 amu

【0376】

中間体6-2の合成

【0377】

【化76】



中間体 6-2

【0378】

Pd₂(dba)₃(174mg、0.19mmol)及び(S)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX(300mg、0.51mmol)を無水脱気MTBE(40mL)にN₂雰囲気下で懸濁させた。混合物を25℃に加熱し、45分攪拌した。別々に、中間体6-1、アリル2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(2.3g、6.4mmol)をMTBE(40mL)に溶解し、20分スパージし、次いで触媒混合物に添加した。16時間後、反応物を空気に開放し、0.3体積のヘキサン及び少量のシリカゲルで修正した。混合物を10分攪拌し、次いでシリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)、エチル(S)-4-(2-アリル-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを淡黄色粘性油状物として得た(1.954g、6.14mmol、収率97%)。

10

20

30

40

50

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 319.1 amu

【0379】

エチル(S)-4-(2-アリル-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(1.95g、6.1mmol)をEtOAc(12mL)及びMeCN(12mL)に溶解し、H₂O(19mL)、NaIO₄(6.56g、31mmol)及びRuCl₃·xH₂O(28.0mg、0.14mmol)で処理し、混合物を室温で2時間激しく攪拌した。混合物を次いで0.5M NaHSO₄及びEtOAcで希釈し、5分攪拌し、次いでセライトを通して濾過した。有機相を収集し、水相をさらに2回EtOAcで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮し、さらに真空中で乾燥させた。油性残留物をMeOH(35mL)に取り入れ、0℃に冷却し、SOCl₂(4.3mL、59mmol)の滴下で処理した。冷却浴を除去し、混合物を室温で2時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物をEt₂Oに取り入れ、NaHCO₃(2回)、ブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗メチル(S)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを粘性油状物として得て(2.05g、収率99%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 337.1 amu

【0380】

粗メチル(S)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(2.05g、6.1mmol、推定)をEtOAc(31mL)に溶解し、Pd/C、10wt%(410mg、6.1mmol)及びHClO₄、60%(100μL、0.91mmol)で処理し、槽にH₂を入れた。混合物を12時間激しく攪拌し、次いでセライトを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中50%EtOAc)、メチル(R)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを無色油状物として得た(1.349g、収率69%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.11 - 7.01 (m, 1H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 3H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.37 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 4H), 1.54 - 1.32 (m, 2H) ppm

20

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 323.2 amu

【0381】

NaH(39.5mg、1.0mmol)を無水トルエン(1.5mL)に懸濁させ、MeOH(8.3μL、0.21mmol)で処理し、気体発生が終わるまで混合物を攪拌した。無水トルエン(2mL)中のメチル(R)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(265mg、0.82mmol)の溶液を滴下添加し、混合物を70℃に加熱した。50分後、NaH(20mg)及びMeOH(8.3μL、0.206mmol)の第2の投入を添加し、攪拌をさらに6時間維持した。混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Clに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)、メチル(1R)-5'-フルオロ-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレートを無色のガラス状油状物として得た(188mg、0.648mmol、収率79%)。

30

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 291.1 amu

【0382】

メチル(1R)-5'-フルオロ-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレート(188mg、0.65mmol)を無水MeCN(3.2mL)に溶解し、チオ尿素(59.2mg、0.78mmol)及びDBU(145μL、0.97mmol)で処理し、混合物を80℃に11.5時間加熱した。混合物を冷却し、約500μLの総体積に濃縮し、次いでNaH₂PO₄水溶液で希釈し、得られた固体を遠心分離により収集した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 317.1 amu

【0383】

依然として湿潤な物質をEtOH(2mL)に懸濁させ、1M NaOH(712μL、0.71mmol)で

50

処理し、MeI(48 μ L、0.78mmol)で処理し、室温で7時間激しく攪拌した。混合物をNaH₂PO₄水溶液に注ぎ入れ、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(CH₂Cl₂中0-10%MeOH)、(R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オールを白色固体として得た(131.9mg、0.399mmol、収率62%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 331.1 amu

【0384】

(R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オール(132mg、0.40mmol)を無水DCM(1mL)に懸濁させ、新たに蒸留したiPr₂EtN(139 μ L、0.80mmol)で処理し、次いで混合物を0℃に冷却し、DCM中のトリフルオロ無水物、1M(599 μ L、0.60mmol)を滴下添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を次いで2体積のヘキサンで希釈し、9:1ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルのショートカラムを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)、中間体6-2、(R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネートを無色の残留物として得た(132.7mg、0.287mmol、収率71.9%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 463.1 amu

【0385】

中間体6-3の合成

【0386】

10

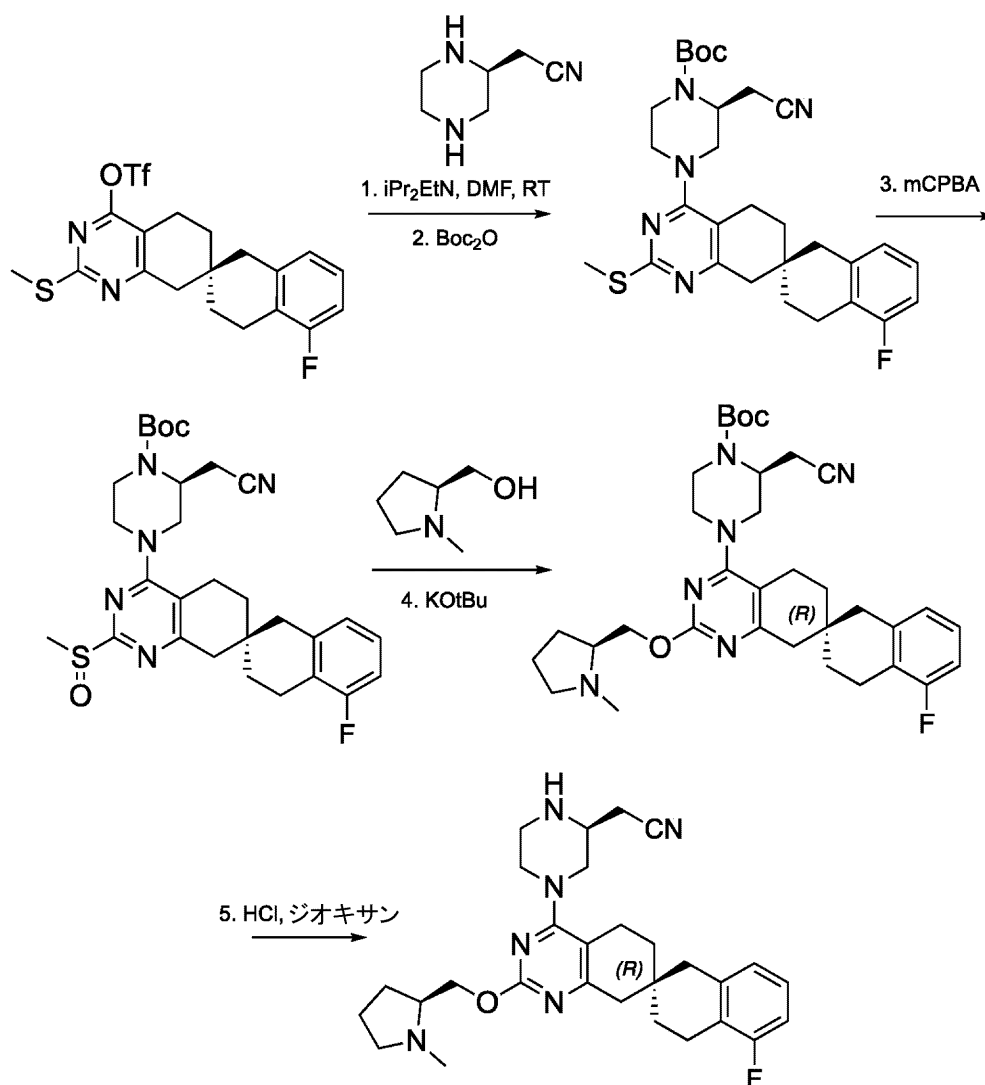
20

30

40

50

【化77】



中間体 6-3

【0387】

中間体6-2、(R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(66.4mg、0.14mmol)を無水DMF(410 μ L)に溶解し、 iPr_2EtN (75 μ L、0.43mmol)及び2-[(2S)-ピペラジン-2-イル]アセトニトリル二塩酸塩(31.3mg、0.16mmol)で処理し、混合物を室温で撹拌した。15分後、 Boc_2O (50 μ L、0.22mmol)を添加し、撹拌を16時間続けた。混合物をEtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-30%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得て(154.8mg、収率 100%)、これをさらに精製することなく先に進めた。

LCMS: $[M+H]^+ = 538.3$ m/z.

【0388】

粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(不純、0.14mmol)をDCM(480 μ L)に溶解し、0 に冷却し、mCPBA(43mg、0.19mmol)で処理した。30分後、混合物をEt₂Oで希釈し、半飽和 $NaHCO_3$ (3回)、ブ

ラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート白色フォームとして得て(140mg、収率 100%)、これを精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 554.3 amu

【0389】

1-メチル-L-プロリノール(33mg、0.287mmol)を無水THF(1mL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(169 μL、0.287mmol)で処理し、混合物を5分攪拌し、次いで0 の無水THF(500 μL)中の粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2R)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(不純、0.14mmol)の溶液に添加した。1時間後、混合物をK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、塩基性アルミナフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 100%CH₂Cl₂、続いて100%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-5-フルオロ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(86.1mg、0.142mmol、収率99%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 605.4 amu

【0390】

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-5-フルオロ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(86.1mg、0.14mmol)をジオキサン中の4N HCl(1mL)で室温で30分処理した。混合物を次いで濃縮し、1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄し(2回)、次いでK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物をK₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体6-3、2-((S)-4-((R)-5-フルオロ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(54.8mg、0.109mmol、収率76%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 505.3 amu

【0391】

化合物C-17の合成

【0392】

中間体6-3、2-((S)-4-((R)-5-フルオロ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(27.4mg、0.054mmol)をMeCN(360 μL)に溶解し、アクリル酸無水物(9.4 μL、0.081mmol)で処理した。30分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中5 65%ACN+0.25%TFA)、化合物C-17、2-((S)-1-アクリロイル-4-((R)-5-フルオロ-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(11.7mg、収率39%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.45 (s, 1H), 7.14 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.30 - 6.20 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.58 (dt, J = 14.2, 2.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 2H), 3.55 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 - 2.61 (m, 11H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.54 (m, 4H) ppm

¹⁹F NMR (376 MHz, アセトニトリル-d₃) -119.81 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 559.3 amu

【0393】

化合物C-18の合成

10

20

30

40

50

【0394】

中間体6-3、2-((S)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(27.4mg、0.054mmol)をMeCN(400 μL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(13mg、0.081mmol)で処理した。30分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18 H₂O中10 60%ACN+0.25%TFA)、化合物C-18、2-((S)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(25.3mg、0.0439mmol、収率81%)。

10

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.69 (s, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 6.92 (td, J = 8.6, 1.5 Hz, 2H), 5.38 - 5.22 (m, 2H), 4.80 (dd, J = 12.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 12.3, 3.2 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.59 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 24.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 - 2.64 (m, 11H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H) ppm

¹⁹F NMR (376 MHz, アセトニトリル-d₃) -107.54, -119.80 (dd, J = 10.1, 5.9 Hz) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 577.3 amu

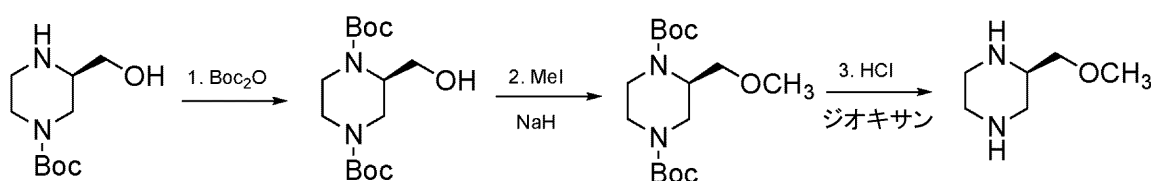
20

【0395】

中間体6-4の合成

【0396】

【化78】



中間体 6-4

30

【0397】

tert-ブチル(3R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.16g、10mmol)をDCM(32mL)に溶解し、0 に冷却し、Et₃N(1.67mL、12mmol)及びBoc₂O(2.52mL、11mmol)で処理した。冷却浴を除去し、混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を次いで0.5M NaHSO₄、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中15 60%EtOAc)、ジ-tert-ブチル(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレートを白色固体として得た(2.828g、8.94mmol、収率90%)。

40

LCMS: [M+Na]⁺ m/z = 339.2 amu

【0398】

ジ-tert-ブチル(R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(297mg、0.94mmol)を無水THF(1.9mL)に溶解し、MeI(234 μL、3.8mmol)で処理した。混合物を0 に冷却し、NaH(45.06mg、1.1mmol)を添加し、混合物を室温に加温した。90分後、混合物を飽和NH₄Clに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた抽出物を希Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中5 60%EtOAc)、ジ-tert-ブチル(R)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレートを無色油状物として得て(203.1mg、0.615mmol、収率66%)、これは放置後に結晶化した。

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 4.12 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 3.99 (dt, $J = 13.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.82 (dt, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.77 - 2.60 (m, 1H), 1.35 (s, 18H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 154.77 (2), 79.95, 79.73, 69.02, 58.87, 50.04, 43.44, 42.46, 39.27, 28.25, 28.23 ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 353.2$ amu

【0399】

ジ-tert-ブチル(R)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1,4-ジカルボキシレート(203.1mg、0.62mmol)を、ジオキサン中の4N HCl(2mL)で室温で90分処理した。ゼラチン状固体が得られ、これを Et_2O に懸濁させ、濾過し、真空中で乾燥させて、中間体6-4、(R)-2-(メトキシメチル)ピペラジン二塩酸塩を白色吸湿性固体として得た(105.3mg、0.519mmol、収率84%)。

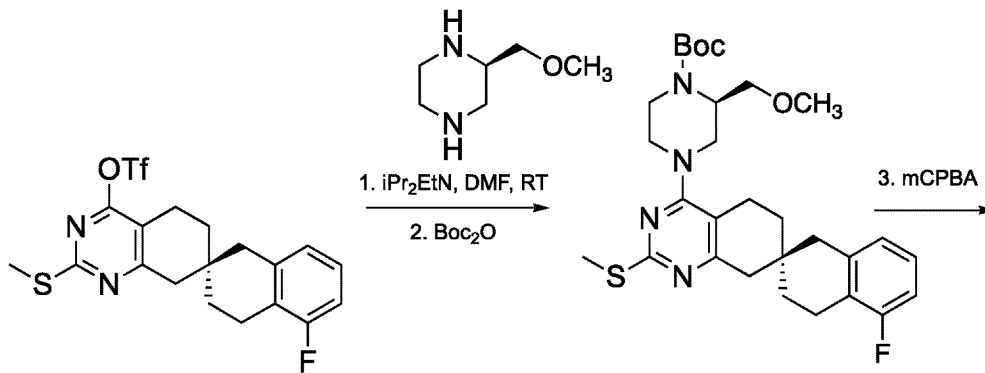
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, D_2O) 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 5H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.43 (m, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H) pp,

【0400】

中間体6-5の合成

【0401】

【化79】



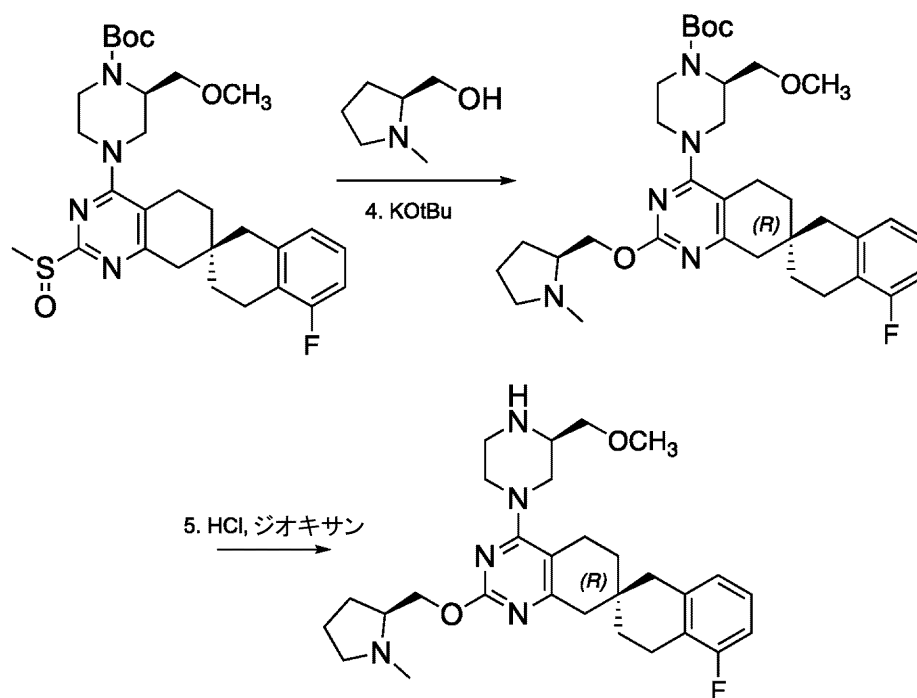
10

20

30

40

50



10

20

中間体 6-5

【 0 4 0 2 】

中間体6-2、(R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(66.4mg、0.14mmol)を無水DMF(410 μ L)に溶解し、*i*Pr₂EtN(75 μ L、0.43mmol)及び中間体6-4、(R)-2-(メトキシメチル)ピペラジン二塩酸塩(35mg、0.17mmol)で処理し、混合物を室温で攪拌した。90分後、Boc₂O(49 μ L、0.21mmol)を添加し、攪拌を2時間続けた。混合物を次いでEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-30%EtOAc)、*tert*-ブチル(R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートとして得た(84.3mg、収率 100%)。

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 543.3 amu

【 0 4 0 3 】

tert-ブチル(R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(84.3mg、0.16mmol)をDCM(520 μ L)に溶解し、0 $^{\circ}$ Cに冷却し、*m*CPBA(46.5mg、0.20mmol)で処理した。40分後、混合物をEt₂Oで希釈し、半飽和NaHCO₃(2回)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗*tert*-ブチル(2R)-4-((2R)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートとして得た(87.8mg、収率 100%)。粗生成物をさらに精製することなく先に進めた。

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 559.3 amu

【 0 4 0 4 】

1-メチル-L-プロリノール(36mg、0.31mmol)をTHF(1mL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(183 μ L、0.31mmol)で処理し、混合物を5分攪拌し、次いで0 $^{\circ}$ Cの無水THF(500 μ L)中の粗*tert*-ブチル(2R)-4-((2R)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピ

50

ペラジン-1-カルボキシレート(86.8mg、0.16mmol、推定)の溶液に添加した。50分後、混合物をK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル(R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを淡黄色ガラス状油状物として得て(110.6mg、収率 100%)、これをさらに精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 610.4 amu

【0405】

粗tert-ブチル(R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(94.7mg、0.16mmol)をジオキサン中の4N HCl(2mL)で室温で処理した。60分後、混合物を濃縮し、残留物を1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄し(2回)、次いでK₂CO₃により塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物を無水K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体6-5、(R)-5-フルオロ-4'-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]を薄黄色油性残留物として得た(78.2mg、収率99%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 510.3 amu

【0406】

化合物C-19の合成

【0407】

中間体6-5、(R)-5-フルオロ-4'-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](26.1mg、0.051mmol)を無水MeCN(340 μL)に溶解し、アクリル酸無水物(8.9 μL、0.077mmol)で0 で処理し、次いで室温に加温した。10分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C₁₈ H₂O中10 60%ACN+0.25%TFA)、化合物C-19、1-((R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを無色薄膜として得た(14.4mg、0.0255mmol、収率50%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.48 (s, 1H), 7.05 (td, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 4.35 (d, J = 35.1 Hz, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.80 - 2.51 (m, 11H), 2.28 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 4H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H) ppm
¹⁹F NMR (376 MHz, アセトニトリル-d₃) -119.75 (t, J = 9.8, 5.8 Hz) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 564.3 amu

【0408】

化合物C-20の合成

【0409】

中間体6-5、(R)-5-フルオロ-4'-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](31.0mg、0.061mmol)をMeCN(610 μL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(14.8mg、0.091mmol)で処理した。1時間後、HPLC分析は、主生成物への完全な変換を示した。混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C₁₈、H₂O中10 55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-20、2-フルオロ-1-((R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

プロパ-2-エン-1-オンを無色薄膜として得た(29.2mg、0.0502mmol、収率83%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 10.49 (s, 1H), 7.17 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 2H), 5.29 (q, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 24.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 12.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.35 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.90 - 2.62 (m, 8H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 582.3$ amu

【0410】

化合物C-21の合成

【0411】

中間体6-5、(R)-5-フルオロ-4'-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](6.53mg、0.013mmol)を無水MeCN(85 μL)に溶解し、trans-4-ジメチルアミノクロトン酸塩(4.2mg、0.026mmol)、EDC \cdot HCl(4.9mg、0.026mmol)及び $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (4.5 μL 、0.026mmol)で処理した。15分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、 H_2O 中10 - 55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-21、(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-((R)-4-((R)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)ブタ-2-エン-1-オンを薄黄色薄膜として得た(7.3mg、0.0118mmol、収率92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3) 10.38 (s, 1H), 7.05 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.60 (dt, $J = 15.3, 6.8$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.62 - 4.22 (m, 4H), 3.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 30.6$ Hz, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.79 - 2.47 (m, 1.5H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.07 - 1.81 (m, 4H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 582.3$ amu

【0412】

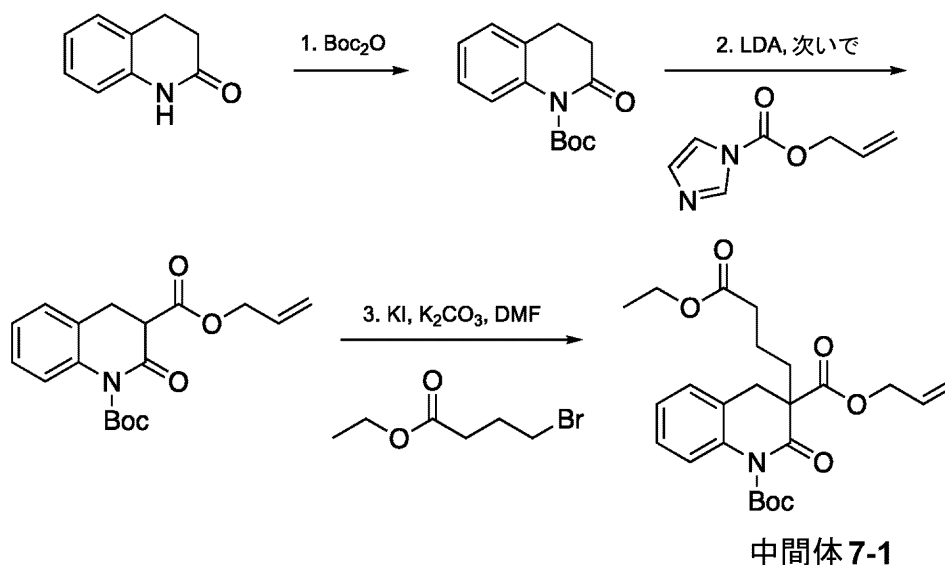
[実施例7]

化合物C-22及びC-23の合成

中間体7-1の合成

【0413】

【化80】



10

20

30

40

50

【0414】

3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン(5.0g、34mmol)を無水MeCN(68mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボネート(8.15g、37mmol)及びDMAP(830mg、6.8mmol)で処理し、混合物を室温で撹拌した。13時間後、TLC分析は、単一の主生成物への完全な変換を示した。混合物を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中15-20%EtOAc)、tert-ブチル2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートを無色油状物として得て(8.26g、33.4mmol、収率98%)、これは放置後に結晶化した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 1.60 (s, 9H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 169.37, 151.85, 137.16, 128.06, 127.40, 125.94, 124.19, 117.02, 85.05, 32.37, 27.76, 25.55 ppm

【0415】

新たに調製したTHF中のLDA、1M(4.85mmol)を-78℃に冷却し、tert-ブチル2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートをTHF(10mL)中の溶液として滴下添加し、混合物を40分撹拌してから、アリルイミダゾール-1-カルボキシレートをTHF(10mL)中の溶液として添加した。30分後、冷却浴を除去し、混合物を室温に加温し、30分撹拌し、次いで飽和NH₄Clでクエンチした。混合物を飽和NH₄ClとEtOAcとの間で分配し、有機相を収集し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-50%EtOAc)、3-アリル1-(tert-ブチル)2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1,3(2H)-ジカルボキシレートを無色油状物として得た(649.6mg、1.96mmol、収率49%)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.84 (ddt, J = 17.3, 10.7, 5.6 Hz, 1H), 5.28 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (dq, J = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 3.67 (dd, J = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 15.7, 10.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 15.7, 5.6 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H) ppm

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 168.20, 165.33, 151.31, 136.47, 131.49, 128.43, 127.90, 124.67, 123.86, 118.61, 117.15, 85.64, 66.27, 48.62, 28.89, 27.74 ppm

【0416】

3-アリル1-(tert-ブチル)2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1,3(2H)-ジカルボキシレートを(3.45g、10mmol)を無水DMF(20mL)に溶解し、エチル4-ブロモブタノエート(2.23mL、16mmol)、KI(1.73g、10.4mmol)及びK₂CO₃(4.3g、31mmol)で処理し、混合物を室温で撹拌した。23時間後、混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-40%EtOAc)、中間体7-1、3-アリル1-(tert-ブチル)3-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1,3(2H)-ジカルボキシレートを無色油状物として得た(4.36g、9.79mmol、収率94%)。

LCMS: [M+2H-Boc]⁺ m/z = 346.1 amu

【0417】

中間体7-2の合成

【0418】

10

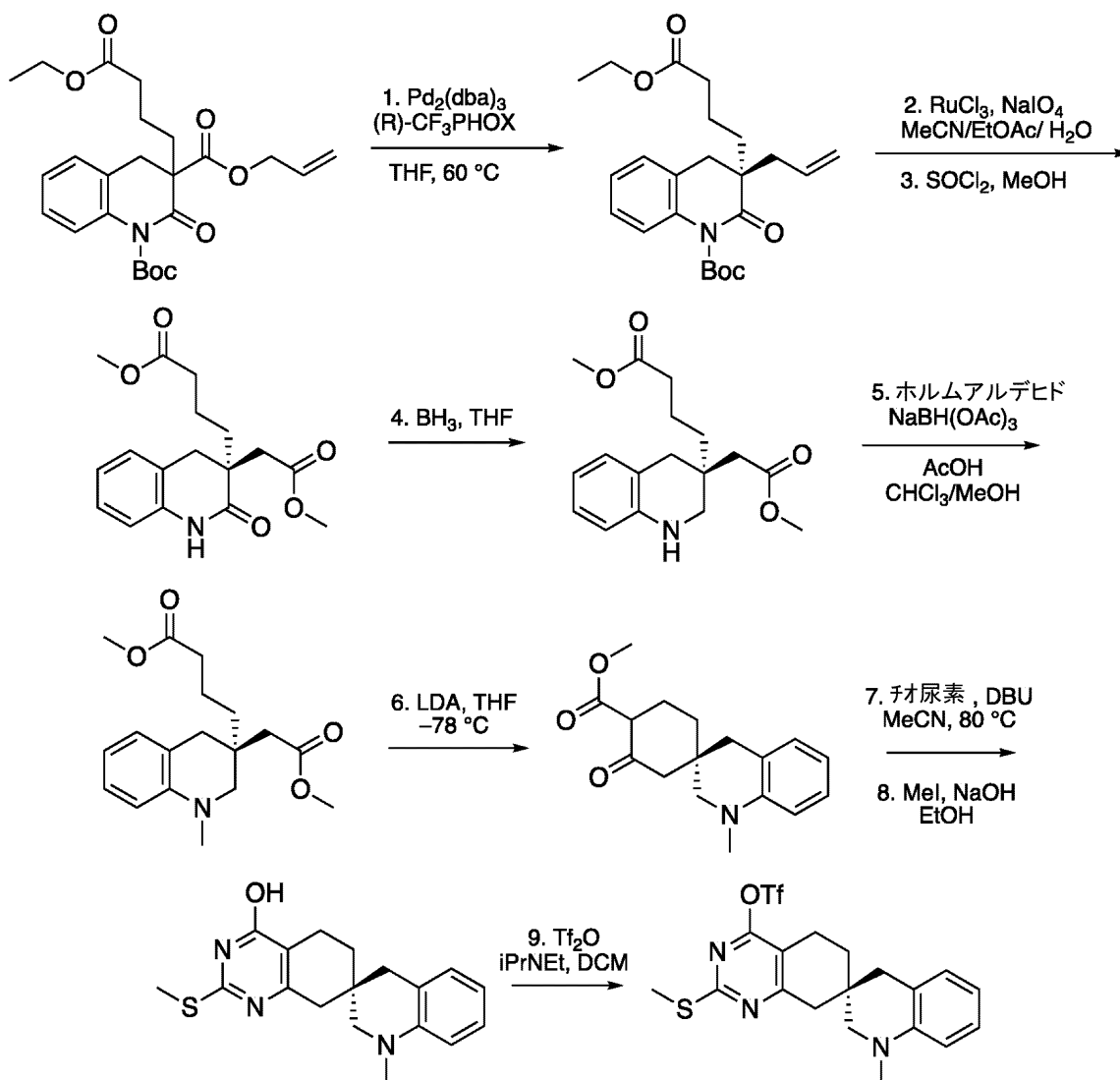
20

30

40

50

【化 8 1】



中間体 7-2

【0419】

中間体 7-1、3-アリル1-(tert-ブチル)3-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1,3(2H)-ジカルボキシレート(2.22mg、5.0mmol)を含有するオープン乾燥フラスコに、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (228mg、0.25mmol)及び $(R)\text{-p}-(\text{CF}_3)_3\text{-t-BuPHOX}$ (590mg、1.0mmol)、続いてTHF(50mL)を添加した。ヘッドスペースをアルゴンでパージし、フラスコをコンデンサーに取り付けた。混合物を室温で30分攪拌してから、50 に加熱し、一晩攪拌した。完了後、混合物を冷却し、DCM(50mL)で希釈し、セライトのプラグを通して濾過し、これをより多くのDCM(100mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去し、混合物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0-60%EtOAc)、tert-ブチル(S)-3-アリル-3-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレートをオフホワイト固体として得た(1.78mg、4.43mmol、収率89%)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 402.2$ amu

【0420】

MeCN(7.2mL)及びEtOAc(7.2mL)中のtert-ブチル(S)-3-アリル-3-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキシレート(1.78g、4.4mmol)の溶液に、 H_2O (9.5mL)、続いて NaIO_4 (3.8g、17mmol)及び最後に $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (28mg、0.13mmol)を添加した。混合物を室温で20分激しく攪拌し、この時点でさらに2

等量のNaIO₄を添加した。さらに20分後、さらに1等量のNaIO₄を添加し、反応物を最後の1時間攪拌した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、Na₂S₂O₃(30mL)の半飽和溶液に注ぎ入れた。混合物をEtOAc(30mL×3)を使用して抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮して粗酸を得て、これをさらに精製することなく使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 420.2 amu

【0421】

粗酸をMeOH(45mL)に取り入れ、0℃に冷却した。冷却した溶液にSOCl₂(3.9mL、53mmol)を滴下添加し、反応物を室温に加温し、一晩攪拌した。完了後、H₂O(100mL)を徐々に添加してから、EtOAc(60mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗メチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエートを得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 320.1 amu

【0422】

THF(45mL)中の粗メチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエート(1.42g、4.43mmol、推定)の溶液に、BH₃・THF(THF中、13.3mL、13mmol、1M)を添加した。反応物を50℃に加熱し、一晩攪拌した。完了後、1M HClを徐々に滴下添加して、気泡が観察されなくなるまで反応物をクエンチした。攪拌のさらに20分後、水溶液を2M NaOHを使用して塩基性にした。混合物をDCM(100mL×3)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄を使用して乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗メチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエートを得て、これを精製することなく使用した。

20

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 306.1 amu

【0423】

CHCl₃/MeOH(2:1、45mL)中の粗メチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエート(1.35g、4.4mmol、推定)の冷却した(0℃)溶液に、AcOH(2.5mL、44mmol)、続いてホルムアルデヒド溶液(H₂O中、1.8mL、22mmol、37%)を添加した。混合物を1時間攪拌してから、NaBH(OAc)₃(1.88g、8.9mmol)を添加し、混合物を室温に加温した。さらなる攪拌の4時間後、反応物を半飽和NaHCO₃(100mL)でクエンチし、DCM(60mL×3)を使用して抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中10-80%EtOAc)、メチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエートを淡黄色フォームとして得た(270mg、0.94mmol、収率75%)。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.09 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.68 - 6.52 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 11.5, 1.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 11.5, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.78 - 2.58 (m, 2H), 2.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.33 (m, 2H) ppm

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 320.1 amu

【0424】

THF(12.5mL)中のメチル(R)-4-(3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)ブタノエート(398mg、1.3mmol)の冷却した(-78℃)溶液に、LDA(ヘキサン中1.38mL、2.5mmol、1.8M)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌した。反応物を次いで飽和NH₄Cl(30mL)でクエンチし、DCM(20mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0-40%EtOAc)、メチル(1R)-1'-メチル-3-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-キノリン]-4-カルボキシレートとして得た(270mg、0.94mmol、収率75%)。

50

5%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 288.1 amu

【0425】

MeCN(2.4mL)中のメチル(1R)-1'-メチル-3-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロヘキサン-1,3'-キノリン]-4-カルボキシレート(135mg、0.47mmol)の溶液を含有するバイアルに、チオ尿素(43mg、0.56mmol)、続いてDBU(105 μL、0.70mmol)を添加した。バイアルを密封し、反応物を一晩撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃(10mL)に注ぎ入れ、DCM(3 × 10mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(R)-2-メルカプト-1'-メチル-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-オールを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 314.1 amu

【0426】

粗(R)-2-メルカプト-1'-メチル-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-オール(147mg、0.47mmol、推定)を含有するバイアルに、EtOH(1.7mL)、続いて1M NaOH(0.52mL、0.52mmol、aq.)を添加した。基剤が完全に溶解したら、MeI(33 μL、0.52mmol)を添加した。反応物を1時間撹拌し、この後に飽和NaHCO₃(10mL)を添加し、混合物をDCM(10mL × 3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-オールを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

20

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 328.1 amu

【0427】

DCM(1mL)中の粗(R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-オール(83mg、0.25mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(88 μL、0.51mmol)を添加した。5分撹拌した後、混合物を0 °Cに冷却し、トリフルオロ無水物(DCM中380 μL、0.38mmol、1M)を添加した。反応物を2時間撹拌し、この後にヘキサン(2mL)を添加し、混合物をヘキサン中の30%EtOAc(20mL)ですすいだシリカゲルのプラグを通して通過させた。合わせた有機物を真空中で濃縮し、中間体7-2、(R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを、さらに精製することなくその後の反応に使用した。

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 460.1 amu

【0428】

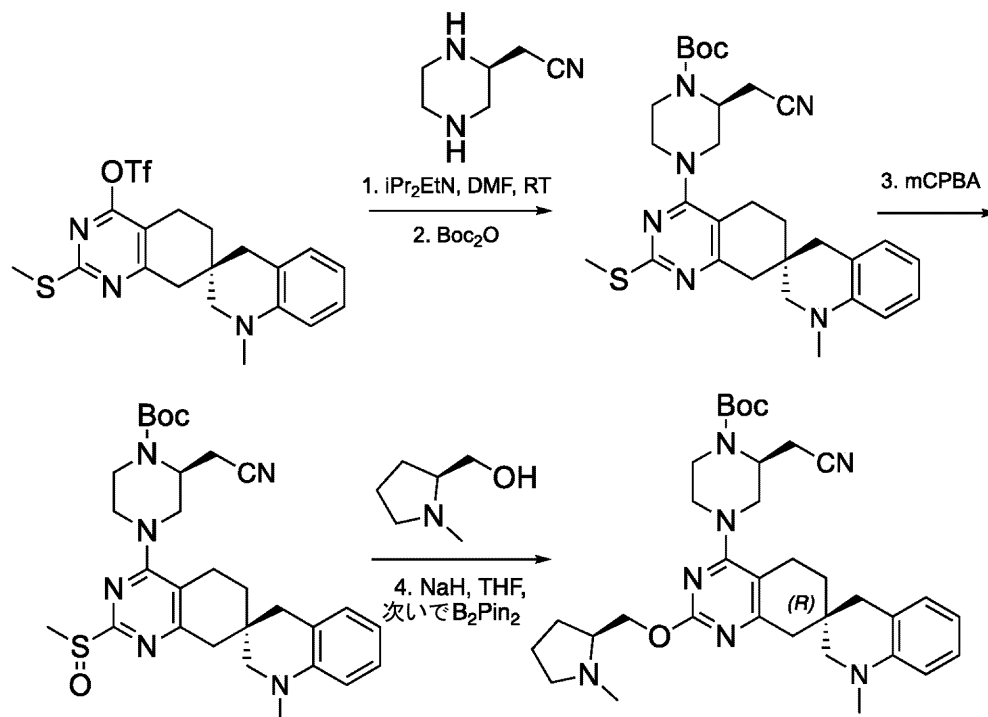
中間体7-3の合成

【0429】

40

50

【化 8 2】



10

20

中間体 7-3

【0430】

DCM(3mL)中の中間体7-2、(R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(126g、0.27mmol)の冷却した(0)溶液に、トリエチルアミン(191 μ L、1.4mmol)、続いて(S)-2-(ピペラジン-2-イル)アセトニトリル \cdot 2HCl(79mg、0.49mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、6時間撹拌した。出発物質の消費が観察された後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(240mg、1.1mmol)を添加し、反応物を40 に加熱し、2時間撹拌した。

30

反応混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ (15mL、aq.)に注ぎ入れ、DCM(10mL \times 3)で抽出した。合わせた有機相抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、カラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中10 80%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得た(119mg、0.22mmol、収率81%)。

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 535.2$ amu

【0431】

DCM(2.2mL)中のtert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-1'-メチル-2-(メチルチオ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(119mg、0.22mmol)の冷却した(0)溶液に、mCPBA(154mg、0.66mmol)を添加した。混合物を30分撹拌し、この後に半飽和 $NaHCO_3$ (5mL、aq.)を添加し、混合物をDCM(5mL \times 3)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(7R)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-1'-メチル-2-(メチルスルホニル)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン] 1'-オキシドを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 583.2$ amu

【0432】

NaH (26mg、0.68mmol、60%鉱油分散液)を含有する冷却した(0)バイアルに、THF

50

(1 mL)、続いて(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(132 μ L、1.11 mmol)を添加した。混合物を45分攪拌し、この時点で粗(7R)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-1'-メチル-2-(メチルスルホニル)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン] 1'-オキシド(126 mg、0.22 mmol、推定)を溶液THF中の(1.2 mL)を添加した。混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。完了後、反応物を飽和NH₄Cl(5 mL、aq.)でクエンチし、混合物をDCM(5 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(7R)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン] 1'-オキシドを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

10

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 618.3 amu

【0433】

DCM(2.2 mL)中の粗(7R)-4-((S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン] 1'-オキシド(138 mg、0.22 mmol、推定)を含有するバイアルに、B₂PiN₂(28 mg、0.11 mmol)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、この時点で飽和NaHCO₃(5 mL、aq.)を添加し、混合物をDCM(5 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。中間体7-3、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなくその後の反応に使用した。

20

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 602.3 amu

【0434】

化合物C-22の合成

【0435】

DCM(4.5 mL)中の中間体7-3、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを(134 mg、0.22 mmol、推定)を含有するバイアルに、H₃PO₄(137 μ L、2.2 mmol)を滴下添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、この時点でH₂O(5 mL)を添加し、溶液を2 M NaOH溶液(aq.)のゆっくりとした添加により塩基性にした。塩基性になったら、混合物をDCM(5 mL \times 3)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗2-((S)-4-((R)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 502.3 amu

【0436】

DCM(2.3 mL)中の粗2-((S)-4-((R)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(57 mg、0.11 mmol、推定)の冷却した(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(200 μ L、1.1 mmol)、続いてアクリル酸無水物(40 μ L、0.34 mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中20 - 60% MeCN+.25% TFA)。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-22、2-((S)-1-アクリロイル-4-((R)-1'-メチル-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状オフホワイト固体として得た(7.9 mg、0.014 mmol、5ステップで収率13%)。

40

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃, TFA塩) 10.48 (s, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.82 - 6.64 (m, 2H), 6.61 (td, J = 7.3, 1.1

50

Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 4.49 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.33 (bs, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 5H), 2.80 (bs, 2H), 2.75 - 2.51 (m, 6H), 2.50 (s, 14H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.15 - 1.96 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 2H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 556.3 amu

【0437】

化合物C-23の合成

【0438】

DCM(2.3mL)中の粗2-((S)-4-((R)-1'-メチル-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(57mg、0.11mmol、粗製、推定)の冷却した()溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(200 μL、1.1mmol)、続いて2-フルオロアクリル酸無水物(55mg、0.34mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中20-60%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含む合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-23、2-((S)-1-(2-フルオロアクリロイル)-4-((R)-1'-メチル-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-1',4',5,8-テトラヒドロ-2'H,6H-スピロ[キナゾリン-7,3'-キノリン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状オフホワイト固体として得た(10.5mg、0.018mmol、5ステップで収率16%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃, TFA塩) 10.65 (s, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.2, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.60 (td, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.42 - 5.09 (m, 2H), 4.84 (bs, 1H), 4.70 (qd, J = 12.4, 4.2 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.87 (bs, 4H), 3.76 - 3.61 (m, 2H), 3.52 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.43 - 3.30 (m, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 3H), 2.98 - 2.80 (m, 7H), 2.80 - 2.50 (m, 6H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 2H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 574.3 amu

【0439】

[実施例8]

化合物C-24 ~ C-30の合成

中間体8-1の合成

【0440】

10

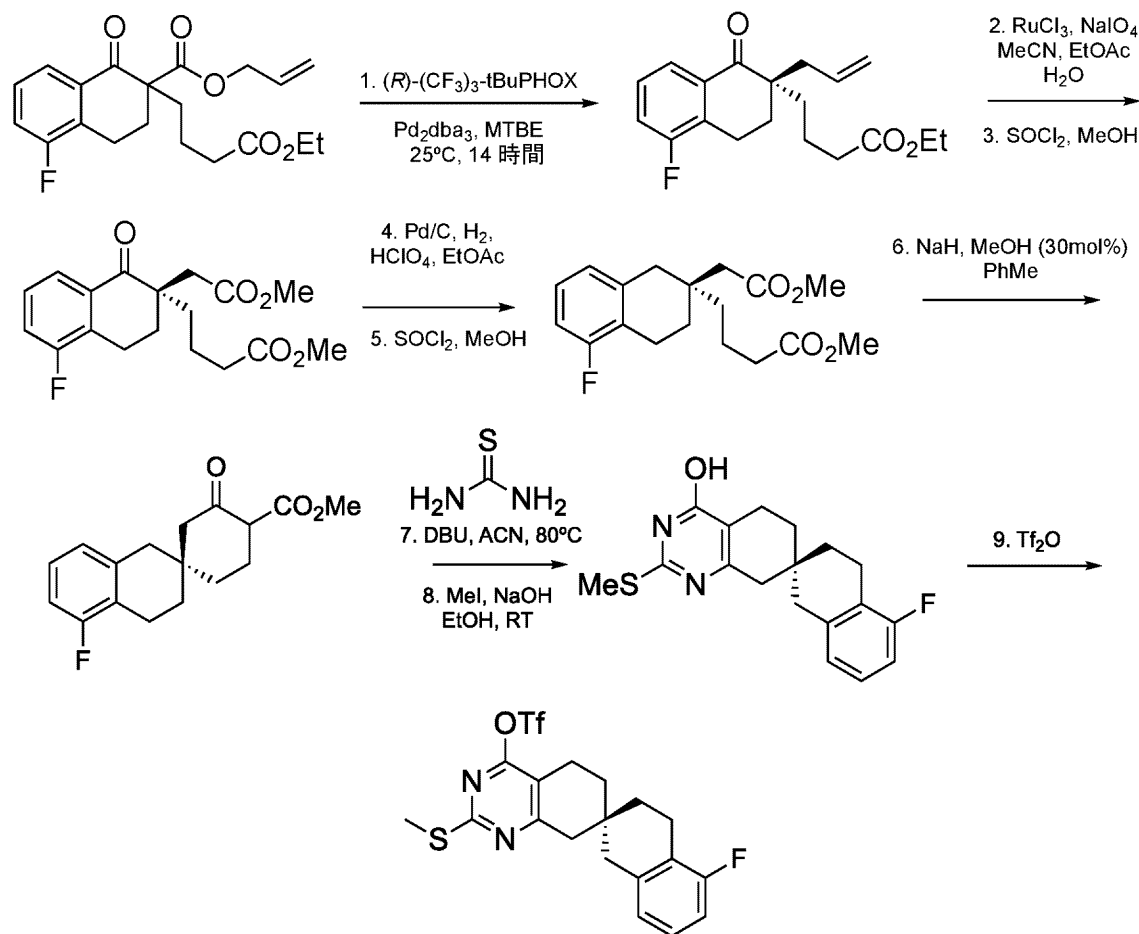
20

30

40

50

【化83】



10

20

中間体 8-1

【0441】

Pd₂(dba)₃ (174mg, 0.19mmol) 及び (R)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX (300mg, 0.51mmol) を脱気無水 MTBE (40mL) に N₂ 雰囲気下で懸濁させ、混合物を 25 に加温し、45分 攪拌した。別々に、中間体 6-1、アリル 2-(4-エトキシ-4-オキソ-ブチル)-5-フルオロ-1-オキソ-テトラリン-2-カルボキシレート (2.3g, 6.4mmol) に溶解し MTBE (40mL) 及び N₂ で 20 分スパージし、次いで触媒混合物に添加した。13時間後、反応物を空気に開放し、0.3 体積のヘキサン及び少量のシリカゲルで修正し、混合物を 10分 攪拌し、次いでシリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して (ヘキサン中 0-15% EtOAc)、エチル (R)-4-(2-アリル-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ブタノエートを淡黄色粘性油状物として得た (1.89g, 5.94mmol, 収率 94%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 319.2 amu

【0442】

エチル (R)-4-(2-アリル-5-フルオロ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) ブタノエート (1.89g, 5.9mmol) を EtOAc (11.6mL) 及び MeCN (11.6mL) に溶解し、H₂O (18.2mL)、NaIO₄ (6.35g, 30mmol) 及び RuCl₃ · xH₂O (27.1mg, 0.13mmol) で処理し、混合物を室温で激しく攪拌した。2時間後、混合物を 0.5M NaHSO₄ 及び EtOAc で希釈し、5分 攪拌し、次いでセライトを通して濾過した。有機相を収集し、水相をさらに 2 回 EtOAc で抽出した。合わせた抽出物をプラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮し、さらに真空中で乾燥させた。残留物を MeOH (35mL) に取り入れ、0 に冷却し、SOCl₂ (4.3mL, 59mmol) の滴下で処理した。冷却浴を除去し、混合物を室温で攪拌した。2時間後、混合物を濃縮し、7:3 Et₂O:ヘキサン中に再構成し、シ

30

40

50

リカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、メチル(R)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを薄黄色油状物として得た(1.89g、収率95%)。Rf=0.39(1:1 ヘキサン:Et₂O)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 337.1 amu

【0443】

メチル(R)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(1.64g、4.9mmol)をEtOAc(25mL)に溶解し、Pd/C、10wt%(320mg)及びHClO₄、60%(80 μL、0.52mmol)で処理し、槽にH₂を入れた。11時間後、混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をMeOH(28mL)に取り入れ、0 のSOCl₂(2.0mL、28mmol)の滴下で処理した。冷却浴を除去し、混合物を2時間攪拌し、次いで濃縮し、H₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、メチル(S)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを得た(1.69g、5.24mmol、収率93%)。Rf=0.43(8:2 ヘキサン:EtOAc)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 322.2 amu

【0444】

NaH(251.64mg、6.3mmol)を無水トルエン(20mL)に懸濁させ、MeOH(53 μL、1.3mmol)で処理した。混合物を気体発生が終わるまで攪拌し、次いでトルエン(10mL)中のメチル(S)-4-(5-フルオロ-2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(1.69g、5.2mmol)の溶液を添加し、混合物を70 に加熱した。4時間後、混合物を飽和NH₄Clに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗メチル(1S)-5'-フルオロ-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレート(1.16g、収率76%)、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) 12.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 3H), 2.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 16.4, 0.9 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.19 (dq, J = 18.2, 1.5 Hz, 1H), 2.12 (dq, J = 18.2, 1.4 Hz, 1H), 1.72 (dtt, J = 13.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 1.63 (dtd, J = 13.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 291.1 amu

【0445】

粗メチル(1S)-5'-フルオロ-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレート(488mg、1.7mmol)を無水MeCN(8.4mL)に溶解し、チオ尿素(154mg、2.0mmol)及びDBU(376 μL、2.5mmol)で処理し、混合物を80 に加熱した。3時間後、混合物を室温に冷却し、約1mLに濃縮し、NaH₂PO₄水溶液で希釈した。得られた沈殿物を濾過により収集し、依然として湿潤な物質をEtOH(8.4mL)に懸濁させ、1M NaOH(1.85mL、1.9mmol)及びMeI(126 μL、2.0mmol)で処理し、混合物を室温で19時間激しく攪拌した。混合物をNaH₂PO₄水溶液に注ぎ入れ、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(CH₂Cl₂中0-10%MeOH)(Rf=0.37(95:5 CHCl₃:MeOH))、(S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オールを白色固体として得た(403.8mg、1.22mmol、収率72.7%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 331.1 amu

【0446】

(S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オール(229mg、0.69mmol)を無水DCM(1.7mL)に懸濁させ、新たに

蒸留した $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (241 μL 、1.4mmol)で処理し、次いで混合物を0℃に冷却し、DCM中のトリフルオロ無水物、1M(1040 μL 、1.0mmol)を滴下添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で1時間攪拌し、次いで2体積のヘキサンで希釈し、9:1ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルのピペットカラムを通して濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-15%EtOAc)($R_f=0.39$ (9:1ヘキサン:EtOAc))、中間体8-1、(S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンシルホネートを無色のガラス状油状物として得た(256.8mg、0.555mmol、収率80%)。

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.1 \text{ amu}$

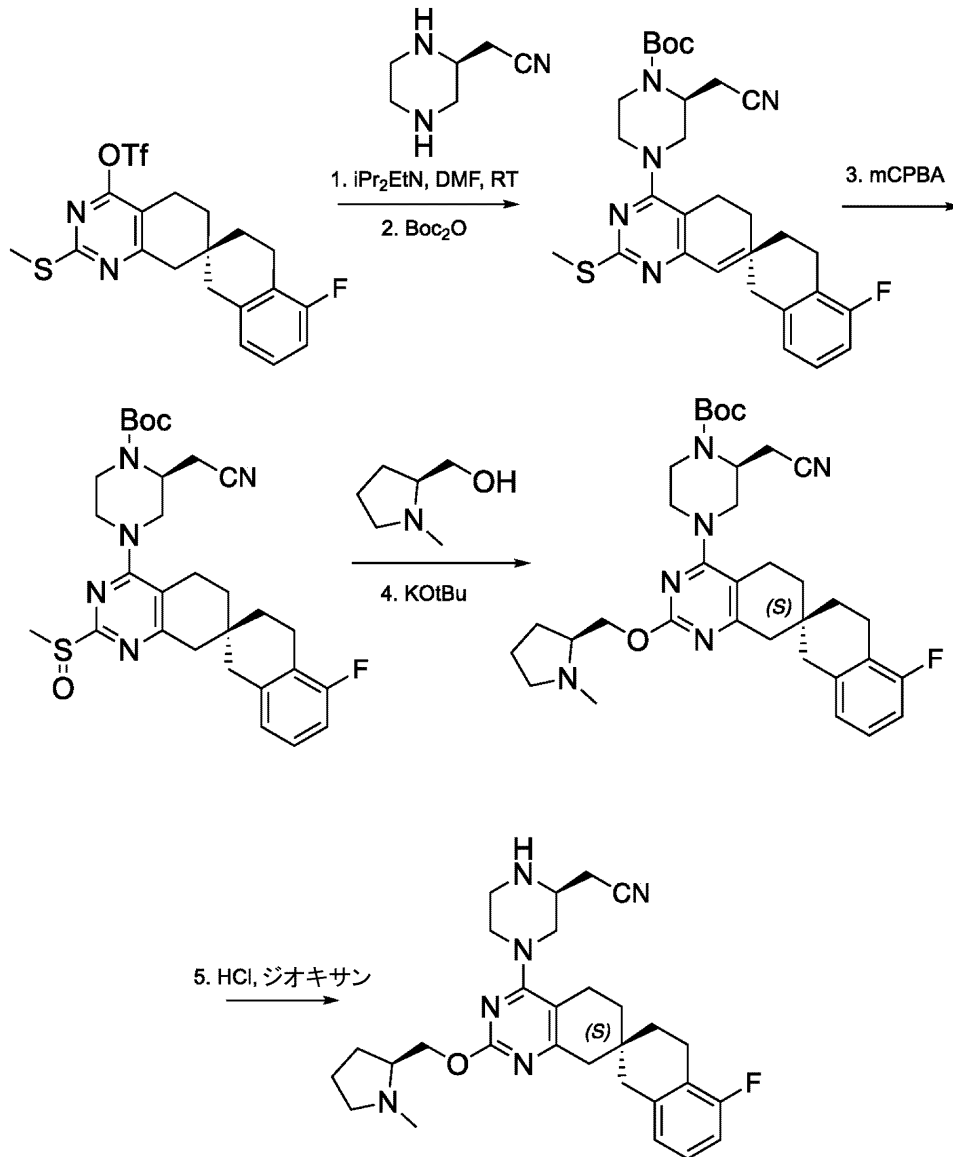
【0447】

10

中間体8-2の合成

【0448】

【化84】



20

30

40

中間体 8-2

【0449】

中間体8-1、(S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンシルホネート(114.5mg、0.25mmol)を無水DMF(707 μL)に溶解し、 $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (129 μL 、0.74mmol)及び2-[(2S)-ピ

50

ラジン-2-イル]アセトニトリル二塩酸塩(58.9mg、0.30mmol)で処理し、混合物を室温で30分攪拌した。Boc₂O(85.3 μL、0.37mmol)を添加し、混合物を15時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮した。粗分離物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-30%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート白色フォームとして得た(167.8mg、収率100%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 538.3 amu

【0450】

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(133.1mg、0.25mmol)をDCM(825 μL)に溶解し、0℃に冷却し、mCPBA(62.7mg、0.27mmol)で処理した。20分後、混合物をEt₂Oで希釈し、半飽和NaHCO₃(2回)、ブラインで逐次洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2S)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得て、これをさらに精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 554.3 amu

【0451】

1-メチル-L-プロリノール(57mg、0.50mmol)を無水THF(1.5mL)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(291 μL、0.50mmol)で処理し、混合物を5分攪拌し、次いで0℃の無水THF(1mL)中の粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2S)-5-フルオロ-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(137.1mg、0.25mmol)の溶液に添加した。30分後、混合物をK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、塩基性アルミナフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-100%Et₂O、続いて100%EtOAc)、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを淡黄色フォームとして得た(113.5mg、0.188mmol、収率76%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 605.4 amu

【0452】

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(113.5mg、0.19mmol)をジオキサン中の4N HCl(2mL)で室温で30分処理した。混合物を次いで濃縮し、1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄し(2回)、合わせたエーテル性洗浄剤を1N HClで1回抽出した。合わせた水溶液をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出し(3回)、合わせた抽出物をK₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体8-2、2-((S)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得た(86.5mg、0.171mmol、収率91%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 504.4 amu

【0453】

化合物C-24の合成

【0454】

中間体8-2、2-((S)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(21.6mg、0.043mmol)を無水MeCN(400 μL)に溶解し、ア

10

20

30

40

50

クリル酸無水物(7.4 μ L、0.064mmol)で0 で処理し、次いで室温に加温した。10分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18 H₂O中10 60% ACN+0.25%TFA)、化合物C-24、2-((S)-1-アクリロイル-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(7.6 mg、収率32%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.74 (s, 1H), 7.14 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 16.7, 2.1 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.6, 2.1 Hz, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 1H), 3.96 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2 H), 3.63 - 3.40 (m, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88 - 2.60 (m, 11 H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (dt, J = 12.7, 6.2 Hz, 1H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 559.3 amu

【0455】

化合物C-25の合成

【0456】

中間体8-2、2-((S)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(21.6mg、0.043mmol)を無水MeCN(400 μ L)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(10.4mg、0.0643mmol)で室温で処理した。25分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18 H₂O中10 60%ACN+0.25%TFA)、化合物C-25、2-((S)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得た(20.1mg、0.0349mmol、収率81%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 9.90 (s, 1H), 6.15 (td, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 5.97 - 5.87 (m, 2H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.77 (dd, J = 12.3, 5.7 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 5H), 1.38 - 1.25 (m, 1H), 1.18 - 0.90 (m, 4H), 0.90 - 0.79 (m, 1H), 0.71 (dq, J = 20.4, 6.6 Hz, 2H), 0.60 (dt, J = 13.1, 6.1 Hz, 1H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 577.3 amu

【0457】

化合物C-26の合成

【0458】

中間体8-2、2-((S)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(21.6mg、0.043mmol)を無水MeCN(400 μ L)に溶解し、iPr₂EtN(14.9 μ L、0.086mmol)、trans-4-ジメチルアミノクロトン酸塩酸塩(14.2mg、0.086mmol)及びEDC·HCl(16.4mg、0.086mmol)で処理し、混合物を室温で撹拌した。16時間後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18 H₂O中10 60%ACN+0.25%TFA)、化合物C-26、2-((S)-1-((E)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを薄茶色薄膜として得た(20.5mg、0.0333mmol、収率78%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 12.13 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 7.14 (td, J = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.79 - 6.69 (m, 1H), 4.82 - 4.64 (m,

2H), 4.60 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.77 - 3.31 (m, 5H), 3.20 - 3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.87 - 2.60 (m, 16H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.71 (dt, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 2H), 1.59 (s, 1H) ppm

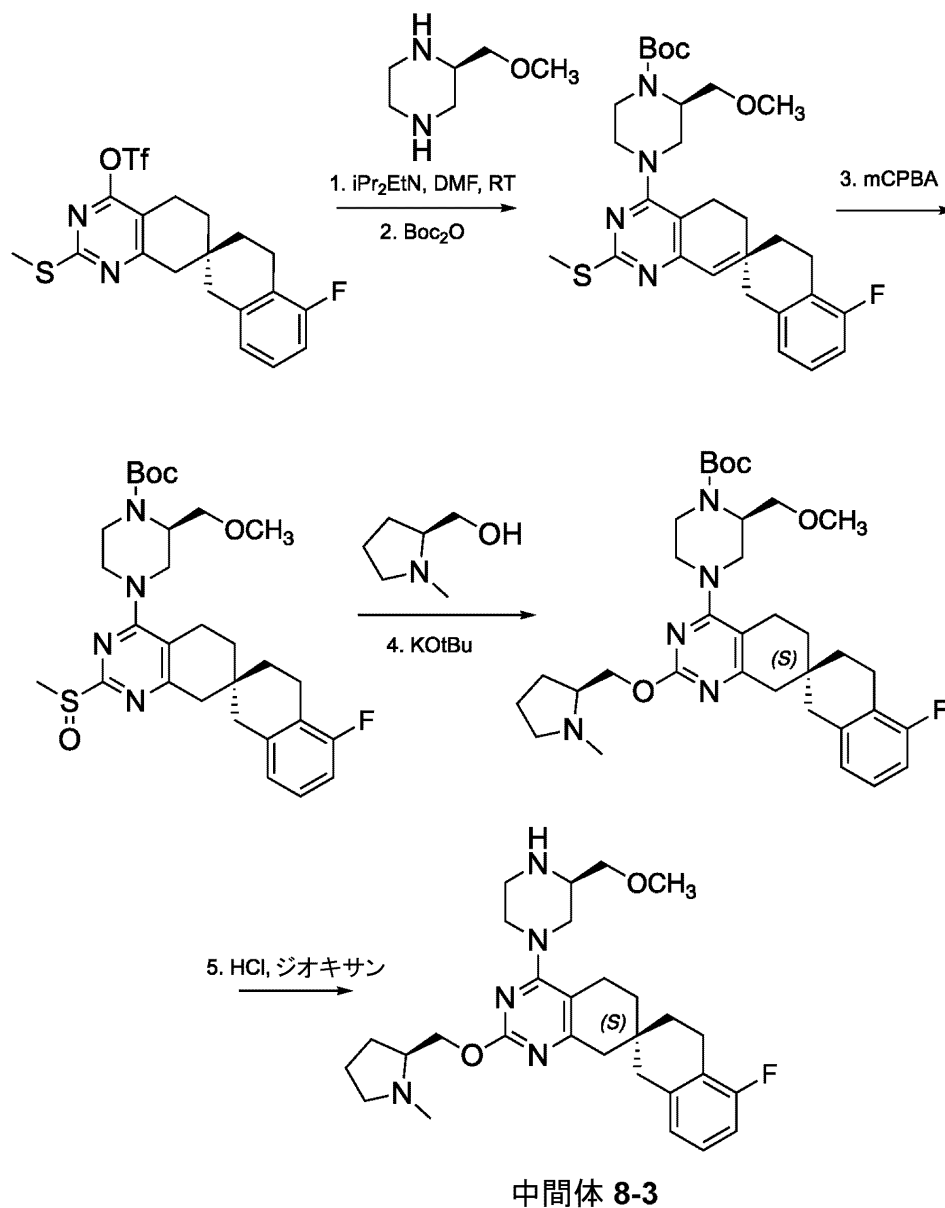
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 616.4$ amu

【 0 4 5 9 】

中間体8-3の合成

【 0 4 6 0 】

【 化 8 5 】



【 0 4 6 1 】

中間体8-1、(S)-5-フルオロ-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(114.5mg、0.25 mmol)を無水DMF(710 μ L)に溶解し、 iPr_2EtN (129 μ L、0.74 mmol)及び中間体6-4の二塩酸塩、(2R)-2-(メトキシメチル)ピペラジン二塩酸塩(60.3mg、0.30 mmol)で処理し、混合物を室温で30分攪拌した。 Boc_2O (85 μ L、0.37 mmol)を次いで添加し、攪拌を16時間続けた。混合物をEtOAcで希釈し、半飽和 $NaHCO_3$ (2回)、ブラインで洗浄し、 Na_2

10

20

30

40

50

ラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを無色薄膜として得た(29.2mg、0.0502mmol、収率83%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.59 (s, 1H), 7.05 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 16.8, 2.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.6, 2.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.61 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 28.1 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.01 (dt, J = 12.1, 8.3 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.76 - 2.49 (m, 8H), 2.20 (ddd, J = 12.6, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 2.11 - 1.81 (m, 4H), 1.76 (dt, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 1H) ppm
LCMS: [M+H]⁺ m/z = 582.3 amu

【0467】

化合物C-28の合成

【0468】

中間体8-3、(S)-5-フルオロ-4'-((R)-3-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン](31.0mg、0.061mmol)をMeCN(610μL)に溶解し、2-フルオロアクリル酸無水物(14.8mg、0.091mmol)で処理した。90分後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中10 55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-28、2-フルオロ-1-((R)-4-((S)-5-フルオロ-2'-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)-2-(メトキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オンを無色薄膜として得た(29.2 mg、0.0502mmol、収率83%)。

¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.72 (s, 1H), 7.05 (td, J = 8.0, 5.9 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 5.20 - 5.03 (m, 2H), 4.69 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 4H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.47 - 3.31 (m, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.00 (dt, J = 11.7, 8.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.75 - 2.48 (m, 8H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.07 - 1.81 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (ddd, J = 13.2, 7.9, 5.1 Hz, 1H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 582.3 amu

【0469】

[実施例9]

化合物C-29及びC-30の合成

中間体9-1の合成

【0470】

10

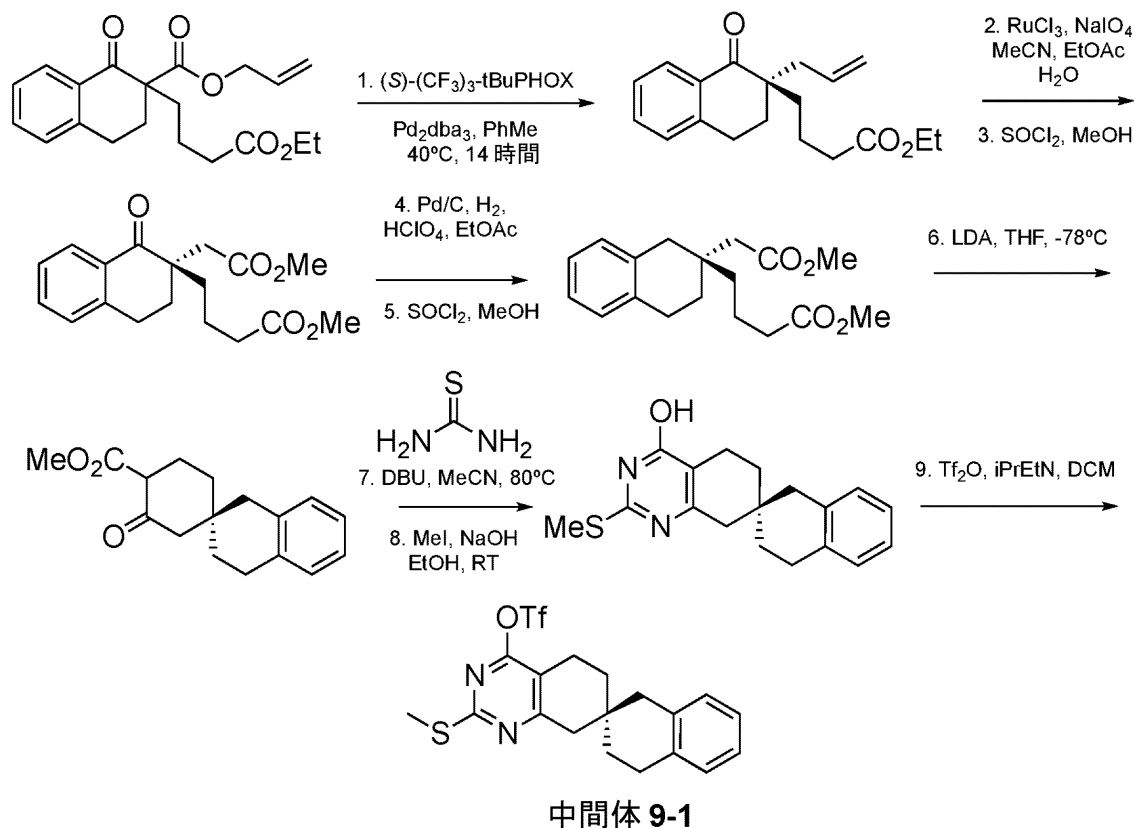
20

30

40

50

【化 8 6】



10

20

【0471】

(S)-p-(CF₃)₃-t-BuPHOX(368mg、0.62mmol)及びPd₂(dba)₃(214mg、0.23mmol)を脱気無水トルエン(68mL)にN₂雰囲気下で溶解し、混合物を30分室温で撹拌した。別々に、アリル2-(4-エトキシ-4-オキソブチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(2.68g、7.8mmol)をトルエン(30mL)に溶解し、N₂で20分スパー
30

ジし、次いで触媒混合物に添加した。13時間後、反応物を40 に加温した。さらに24時
間後、混合物を冷却し、空気に開放し、少量のシリカゲルで修正し、10分撹拌し、次いで
シリカゲルの薄いパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラム
クロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 10%EtOAc)、エチル(S)-4-(2-アリル-
1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを黄色油状物として得た
(2.39g、収率 100%)。

¹HNMRはRエナンチオマーの¹HNMRと整合した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 301.2 amu

【0472】

エチル(S)-4-(2-アリル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエ
ート(1.76g、5.9mmol)をEtOAc(12mL)及びMeCN(12mL)に溶解し、次いでH₂O(18mL)
、RuCl₃·xH₂O(27mg、0.13mmol)及びNaIO₄(5g、23mmol)で処理し、混合物を室
温で激しく撹拌した。1時間後、NaIO₄(1.25g、5.9mmol)を添加した。90分後、混合物
を0.5M NaHSO₄に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄
し、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をメタノール(35m
L)に溶解し、0 に冷却し、SOCl₂(5.3mL、73mmol)を滴下添加した。混合物を室温で9
0分撹拌し、H₂O(10mL)で修正し、15分撹拌し、次いでH₂Oに注ぎ入れ、Et₂Oで抽出
した(3回)。合わせた抽出物をNaHCO₃(3回)、ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シ
リカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマト
グラフィーにより精製して(ヘキサン中0 30%EtOAc)、メチル(S)-4-(2-(2-メトキシ-2-オ
キソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを淡黄色油
40

50

状物として得た(1.22g、3.84mmol、収率66%)。

¹HNMRはRエナンチオマーの¹HNMRと整合した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 319.1 amu

【0473】

メチル(S)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(1.22g、3.8mmol)をEtOAc(10mL)に溶解し、Pd/C、10wt%(湿潤)(240mg)及びHClO₄(62μL、0.57mmol)で処理し、槽にH₂を入れた。17時間後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をMeOH(10mL)に取り入れ、0 に冷却し、SOCl₂(1.5mL、19mmol)で処理し、次いで室温に加温した。1.5時間後、混合物を濃縮し、H₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルのパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0-30%EtOAc)、メチル(R)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエートを得た(1.02g、3.36mmol、収率88%)。

10

¹HNMRはSエナンチオマーの¹HNMRと整合した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 305.2 amu

【0474】

THF(9.5mL)中のメチル(R)-4-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)ブタノエート(287mg、0.94mmol)の冷却した(-78)溶液に、LDA(ヘキサン中0.79mL、1.42mmol、1.8M)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間撹拌した。反応物を次いで飽和NH₄Cl(20mL)でクエンチし、DCM(15mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗メチル(1R)-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

20

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 273.1 amu

【0475】

MeCN(4.7mL)中の粗メチル(1R)-3-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ナフタレン]-4-カルボキシレート(257mg、0.94mmol、推定)の溶液を含有するバイアルに、チオ尿素(86mg、1.13mmol)、続いてDBU(211μL、1.41mmol)を添加した。バイアルを密封し、反応物を一晩撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃(15mL)に注ぎ入れ、DCM(15mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(S)-2'-メルカプト-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オールを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

30

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 299.1 amu

【0476】

粗(S)-2'-メルカプト-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オール(281mg、0.94mmol、推定)を含有するバイアルに、EtOH(4mL)、続いて1M NaOH(1.05mL、1.05mmol、aq.)を添加した。基剤が完全に溶解したら、MeI(65μL、1.04mmol)を添加した。反応物を1時間撹拌し、この後に飽和NaHCO₃(15mL)を添加し、混合物をDCM(15mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗(S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オールを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

40

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 313.1 amu

【0477】

DCM(1.2mL)中の粗(S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-オール(90mg、0.29mmol、推定)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(100μL、0.58mmol)を添加した。5分撹拌した後、混合物を0 に冷却し、トリフルオロ無水物(DCM中432μL、0.43mmol、1M)を添加した。反応物を2

50

時間攪拌し、この後にヘキサン(2.4 mL)を添加し、ヘキサン中の30%EtOAc(20 mL)ですすいだ混合物をシリカゲルのプラグを通して通過させた。合わせた有機物を真空中で濃縮して、中間体9-1、(S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネートを得て、これをさらに精製することなくその後の反応に使用した。

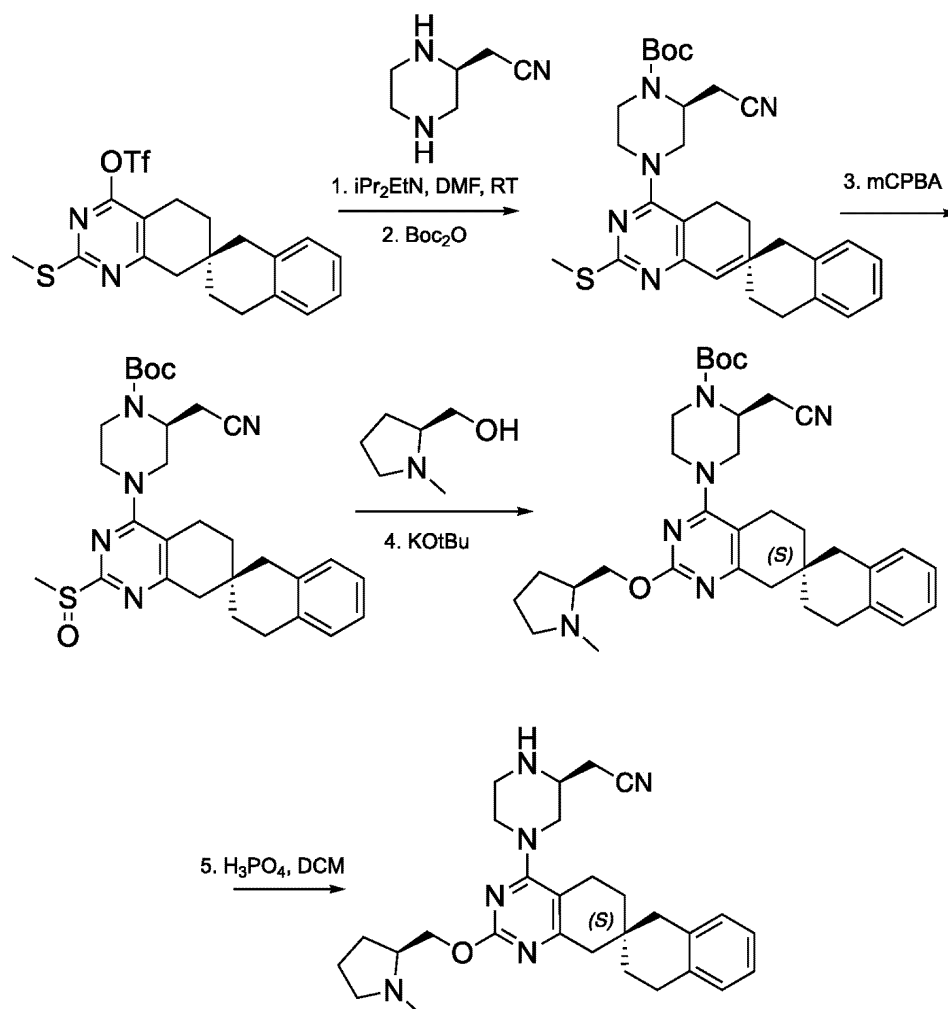
LCMS: $[M+H]^+$ $m/z = 445.1$ amu

【0478】

中間体9-2の合成

【0479】

【化87】



中間体 9-2

【0480】

DCM(3.2 mL)中の中間体9-1、(S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イルトリフルオロメタンスルホネート(128 g、0.29 mmol)の冷却した(0)溶液に、トリエチルアミン(201 μ L、1.44 mmol)、続いて(S)-2-(ピペラジン-2-イル)アセトニトリル \cdot 2HCl(84 mg、0.52 mmol)を添加した。得られた溶液を室温に加熱し、5時間攪拌した。出発物質の消費が観察された後、ジ-tert-ブチルジカルボネート(252 mg、1.16 mmol)を添加し、反応物を40 に加熱し、2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和 $NaHCO_3$ (15 mL、aq.)に注ぎ入れ、DCM(10 mL \times 3)で抽出した。合わせた有機相抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。混合物を、カラムクロマトグラフィーを使用して精製して(ヘキサン中0 50%EtOAc)、t

10

20

30

40

50

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.29mmol、定量的)を白色フォームとして得た。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 520.2 amu

【0481】

DCM(2.9mL)中のtert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-2'-(メチルチオ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.29mmol)の冷却した(0)溶液に、mCPBA(73mg、0.32mmol)を添加した。混合物を30分攪拌し、この後に半飽和NaHCO₃(10mL、aq.)を添加し、混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2S)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを、さらに精製することなく次のステップで使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 536.2 amu

【0482】

NaH(35mg、0.86mmol、60%鉱油分散液)を含有する冷却した(0)バイアルに、THF(1mL)、続いて(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(171μL、1.44mmol)を添加した。混合物を45分攪拌し、この時点で粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((2S)-2'-(メチルスルフィニル)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(159mg、0.29mmol、推定)をTHF(3mL)中の溶液として添加した。混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。完了後、反応物を飽和NH₄Cl(10mL、aq.)でクエンチし、混合物をDCM(10mL×3)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得て、これをさらに精製することなくその後のステップに使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 587.3 amu

【0483】

DCM(4.8mL)中の粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(141mg、0.24mmol、推定)を含有するバイアルに、H₃PO₄(147μL、2.4mmol)を滴下添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、この時点でH₂O(10mL)を添加し、溶液を2M NaOH溶液(aq.)のゆっくりとした添加により塩基性にした。塩基性になったら、混合物をDCM(10mL×3)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体9-2、2-((S)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得て、これをさらに精製することなくその後の反応に使用した。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 487.3 amu

【0484】

化合物C-29の合成

【0485】

DCM(2.5mL)中の中間体9-2、2-((S)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(61mg、0.13mmol、推定)の冷却した(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(220μL、1.25mmol)、続いてアクリル酸無水物(47μL、0.38mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、H₂O中20-60%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含有する合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-29、2-((S)-1-アクリロイル-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)

10

20

30

40

50

シ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状オフホワイト固体として得た(11.7mg、0.022mmol、5ステップで収率17%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3 , TFA塩) 10.64 (s, 1H), 7.24 - 6.91 (m, 4H), 6.87 - 6.59 (m, 1H), 6.25 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 5.39 - 4.17 (m, 10H), 4.17 - 3.84 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 3.18 - 3.03 (m, 1H), 3.03 - 2.43 (m, 10H), 2.43 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 2H), 1.85 - 1.50 (m, 4H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 541.3$ amu

【0486】

10

C-30の合成

【0487】

DCM(2.5mL)中の中間体9-2、2-((S)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(61mg、0.13mmol、推定)の冷却した(0)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(220 μL 、1.26mmol)、続いて2-フルオロアクリル酸無水物(31mg、0.19mmol)を添加した。混合物を室温に加温し、2時間攪拌し、この時点で溶液を真空中で濃縮し、DMSOに取り入れ、濾過し、分取HPLCを使用して精製した(C18、 H_2O 中10 55%MeCN+.25%TFA)。所望の生成物を含む合わせた画分を凍結乾燥させて、化合物C-30、2-((S)-1-(2-フルオロアクリロイル)-4-((S)-2'-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3,4,5',8'-テトラヒドロ-1H,6'H-スピロ[ナフタレン-2,7'-キナゾリン]-4'-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを綿毛状オフホワイト固体として得た(16.2mg、0.029mmol、5ステップで収率23%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, アセトニトリル- d_3 , TFA塩) 10.88 (s, 1H), 7.21 - 6.94 (m, 4H), 6.13 - 5.11 (m, 5H), 4.97 - 4.61 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.78 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.25 (m, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 3H), 2.77 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.37 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.49 (m, 4H) ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 559.3$ amu

30

【0488】

[実施例10]

化合物C-31及びC-32の合成

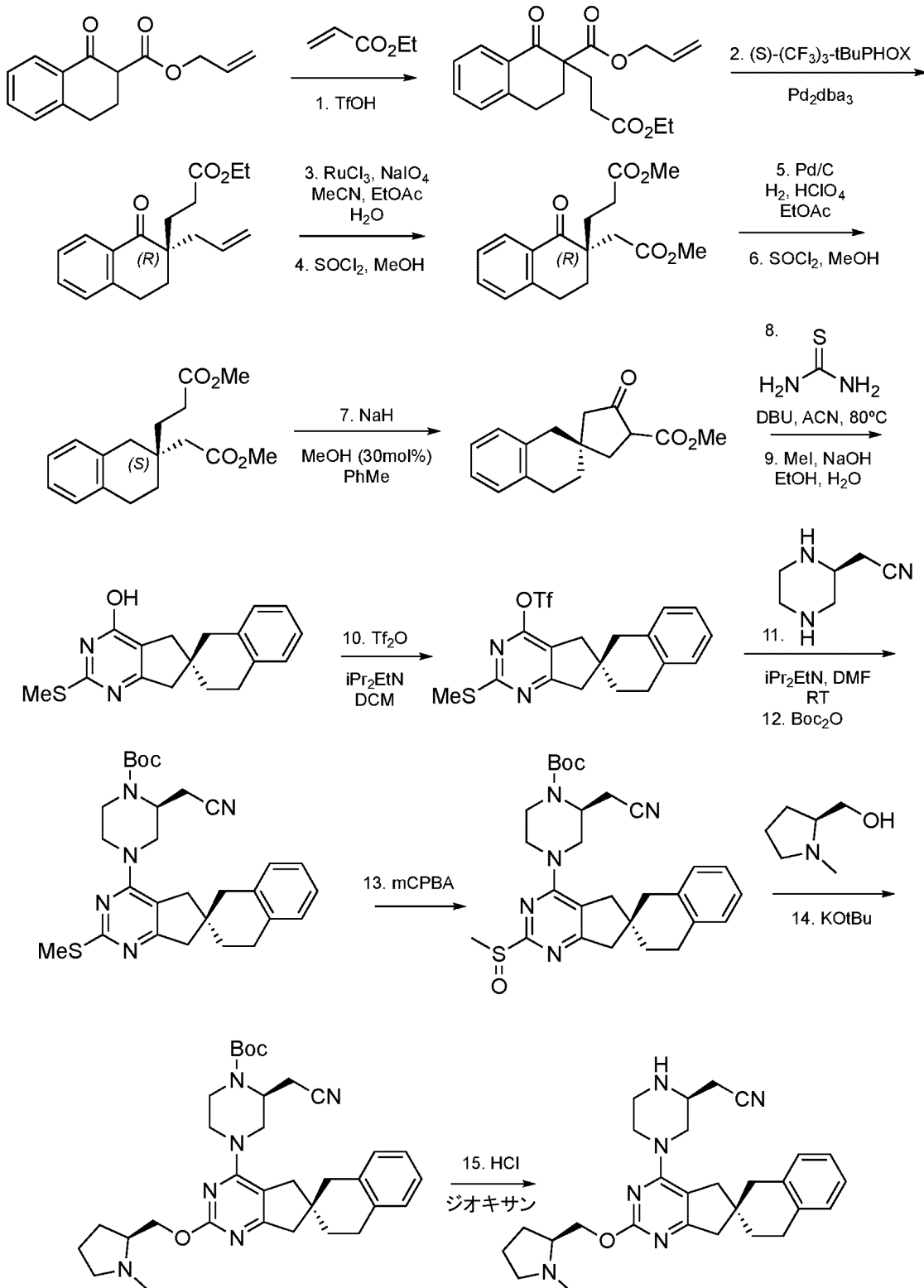
中間体10-1の合成

【0489】

40

50

【化 8 8】



中間体 10-1

【0490】

アリル1-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(207mg、0.90mmol)及びエチルアクリレート(115μL、1.1mmol)の混合物をTfOH(24μL、0.27mmol)で処理し、室温で撹拌した。2時間後、混合物に飽和NaHCO₃を注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄い

パッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 15%EtOAc)、アリル2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレートが無色油状物として得た(255.1 mg、収率86%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.78 (ddt, $J = 7.1, 10.5, 5.5$ Hz, 1H), 5.16 (dq, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.14 - 5.12 (m, 1H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.05 (ddd, $J = 17.5, 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 17.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.23 (ddd, $J = 13.9, 10.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.12 (ddd, $J = 13.7, 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 195.11, 173.15, 171.40, 142.89, 133.71, 132.04, 131.50, 128.84, 128.16, 126.98, 118.52, 65.88, 60.62, 56.86, 31.26, 30.01, 28.97, 25.93, 14.31 ppm

【0491】

(S)-p-(CF_3)₃-t-BuPHOX(36.5mg、0.062mmol)及びPd₂(dba)₃(21.2mg、0.023mmol)を脱気無水MTBE(5mL)に懸濁させ、30分撹拌した。別々に、アリル2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(255.1mg、0.77mmol)をMTBE(5mL)に溶解し、20分スパージし、次いで触媒混合物に添加し、反応物を25 で撹拌した。14時間後、反応物を空気に開放し、少量のシリカゲルで修正し、10分撹拌し、次いで1:1 ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルの薄いパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 20%EtOAc)、エチル(R)-3-(2-アリル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエートを淡黄色油状物として得た(216.8mg、収率98%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.83 - 5.69 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.47 (ddt, $J = 14.1, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 3H), 2.10 - 1.89 (m, 4H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) 200.73, 173.69, 143.12, 133.53, 133.38, 131.77, 129.09, 128.84, 128.52, 128.16, 126.84, 118.75, 60.53, 47.14, 38.97, 31.09, 29.20 (2), 25.07, 14.29 ppm

LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $m/z = 287.2$ amu

【0492】

エチル(R)-3-(2-アリル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエート(216.8mg、0.76mmol)をEtOAc(1.5mL)及びMeCN(1.5mL)に溶解し、H₂O(2.3mL)、NaIO₄(831mg、3.9mmol)及びRuCl₃·xH₂O(3.45mg、0.020mmol)で処理し、混合物を室温で激しく撹拌した。4時間後、混合物を0.5M NaHSO₄に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、セライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をMeOH(4.5mL)に取り入れ、0 に冷却し、SOCl₂(550μL、7.6mmol)を滴下添加した。混合物を次いで室温で撹拌した。90分後、反応物をH₂O(1mL)で修正し、15分撹拌し、次いでH₂Oに注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をNaHCO₃(3回)、ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 25%EtOAc)、メチル(R)-3-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエートを無色油状物として得た(176mg、収率76%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.03 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8, 7.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3

10

20

30

40

50

H), 3.62 (s, 3H), 3.12 (ddd, J = 17.4, 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 17.5, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 2H), 2.28 (ddd, J = 16.1, 10.6, 5.7 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 3H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 199.52, 173.61, 171.83, 142.82, 133.60, 131.26, 128.88, 128.31, 126.94, 51.83, 51.75, 46.18, 39.23, 31.46, 28.92, 28.74, 24.98 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 305.1 amu

【0493】

メチル(R)-3-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエート(176mg、0.58mmol)をEtOAc(2.9mL)に溶解し、Pd/C 10%(湿潤)(40mg)で処理した。槽にH₂を入れ、15時間攪拌し、次いでセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をメタノール(5mL)に溶解し、0 に冷却し、SOCl₂(340 μL、4.6mmol)で処理し、次いで室温に加温した。70分後、混合物をH₂Oに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた抽出物を飽和NaHCO₃、ラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 30%EtOAc)、メチル(S)-3-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエートを無色油状物として得た(134.7mg、収率80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.14 - 6.99 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.3, 6.7 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 2H), 2.35 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.74 - 1.63 (m, 1H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 174.00, 171.99, 135.09, 134.52, 129.54, 128.74, 125.83, 125.79, 51.56, 51.29, 40.59, 40.09, 34.60, 32.36, 31.79, 28.59, 25.49 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 291.1 amu

【0494】

無水トルエン(3mL)中のMeOH中のNaOMe、1M(560 μL、0.56mmol)の混合物を100 に加熱し、メチル(S)-3-(2-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)プロパノエート(134.7mg、0.46mmol)をトルエン(2mL)中の溶液として約15分の期間にわたり滴下添加した。2.5時間後、混合物を室温に冷却し、飽和NH₄Clに注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(ヘキサン中0 20%EtOAc)、メチル(1R)-4-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ナフタレン]-3-カルボキシレートを得た(93.1mg、収率78%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ジアステレオマーの混合物) 7.18 - 6.99 (m, 4H), 3.75 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 3.02 - 2.76 (m, 3H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.17 (m, 4H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H) ppm

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, ジアステレオマーの混合物) 210.82, 210.77, 169.75, 169.74, 135.26, 134.79, 134.78, 134.04, 129.61, 129.37, 128.94, 128.82, 126.21, 126.09, 125.92, 125.90, 53.48, 53.33, 52.55, 52.53, 50.14, 49.85, 41.89, 40.41, 37.67, 37.59, 37.16, 36.97, 34.52, 32.25, 26.59, 26.13 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 259.1 amu

【0495】

メチル(1R)-4-オキソ-3',4'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1,2'-ナフタレン]-3-カルボキシレート(88.3mg、0.34mmol)を無水MeCN(1.7mL)に溶解し、チオ尿素(31.2mg、0.41mmol)及びDBU(76.5 μL、0.51mmol)で処理し、混合物を70 に加温した。48時間後、混合物を室温に冷却し、濃縮した。残留物を0.2M NaH₂PO₄で処理し、得られた固体を遠心分離により収集した。依然として湿潤な粗分離物をEtOH(690 μL)及び1M

10

20

30

40

50

NaOH(375 μ L、0.38mmol)に懸濁させ、MeI(24 μ L、0.39mmol)で処理し、混合物を超音波処理して溶解し、次いで室温でエージングした。30分後、混合物を0.1M NaH₂PO₄で希釈し、CHCl₃で抽出した(3回)。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、0.05体積のMeOHで修正し、95:5 CHCl₃:MeOHですすいだシリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮して、(R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-オールを白色固体として得た(95.2mg、収率93.3%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 299.1 amu

【0496】

(R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-オール(95.2mg、0.32mmol)を無水DCM(640 μ L)に懸濁させ、iPr₂EtN(111 μ L、0.64mmol)で処理した。混合物を0 に冷却し、DCM中のトリフルオロ無水物、1M(479 μ L、0.48mmol)を滴下添加し、次いで冷却浴を除去した。45分後、混合物をヘキサンで希釈し、9:1 ヘキサン:EtOAcですすいだシリカゲルのピペットカラムを通して濾過し、濃縮して、(R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た(90.7mg、収率66%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 431.1 amu

【0497】

(R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(90.7mg、0.21mmol)を無水DMF(420 μ L)に溶解し、2-[(2S)-ピペラジン-2-イル]アセトニトリル二塩酸塩(45.9mg、0.23mmol)及びiPr₂EtN(110 μ L、0.63mmol)で処理した。30分後、Boc₂O(77.2mg、0.35mmol)を添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物に飽和NaHCO₃を注ぎ入れ、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルの薄いパッドを通して濾過し、濃縮し、フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した(ヘキサン中5 40%EtOAc)。所望の生成物を有する画分を合わせて、tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート白色フォームとして得た(92.3mg、収率87%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 506.2 amu

【0498】

tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2-(メチルチオ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(92.3mg、0.18mmol)をDCM(910 μ L)に溶解し、0 に冷却し、mCPBA(54.6mg、0.24mmol)で処理した。混合物を30分攪拌し、次いでEt₂Oで希釈し、半飽和NaHCO₃(3回)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((6R)-2-(メチルスルフィニル)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを白色フォームとして得た(169.6mg、0.342mmol、収率100%)。粗生成物をさらに精製することなく先に進めた。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 522.2 amu

【0499】

1-メチル-L-プロリノール(39.25mg、0.34mmol)を無水THF(500 μ L)に溶解し、THF中のKOtBu、1.7M(200 μ L、0.34mmol)で処理した。混合物を5分エージングし、次いで0 の無水THF(500 μ L)中の粗tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-((6R)-2-(メチルスルフィニル)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(88.9mg、0.17mmol)の溶液に添加した。30分後、混合物をK₂CO₃水溶液に注ぎ入れ、Et₂Oで抽出した(3回)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-ス

10

20

30

40

50

ピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

を薄茶色フォームとして得た(85.8mg、0.150mmol、収率88%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 573.4 amu

【0500】

粗tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(85.8mg、0.15mmol)を、ジオキサン中の4N HCl(1.5mL)で室温で処理した。1時間後、混合物を濃縮し、残留物を1N HClに溶解し、Et₂Oで洗浄した(2回)。洗浄剤を1N HClで1回逆抽出し、合わせた水溶液をK₂CO₃で塩基性化し、EtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた抽出物を無水K₂CO₃で乾燥させ、濾過し、濃縮して、中間体10-1、2-((S)-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを茶色油状物として得た(79.2mg、収率 100%)。

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 473.3 amu

【0501】

化合物C-31の合成

【0502】

中間体10-1、2-((S)-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(39.6mg、0.084mmol)を無水MeCN(500 μL)に溶解し、iPr₂ EtN(14.5 μL、0.0832mmol)及びアクリル酸無水物(14.5 μL、0.13mmol)で処理した。15分後、混合物をH₂O中の0.25%TFAで希釈し、濾過し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中5 60%ACN+0.25%TFA)、化合物C-31、2-((S)-1-アクリロイル-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを無色薄膜として得た(7.8mg、0.0148mmol、収率18%)。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 7.15 - 7.02 (m, 4H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.89 - 5.75 (m, 1H), 4.55 - 4.31 (m, 4H), 3.31 (p, J = 1.7 Hz, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 7H), 2.82 - 2.55 (m, 10H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 1H) ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 527.3 amu

【0503】

化合物C-32の合成

【0504】

中間体10-1、2-((S)-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(39.6mg、0.084mmol)を無水MeCN(500 μL)に溶解し、iPr₂ EtN(14.5 μL、0.0832mmol)及び2-フルオロアクリル酸無水物(19.8mg、0.13mmol)で処理した。2時間後、混合物を0.25%TFA水溶液で希釈し、分取HPLCにより精製して(C18、H₂O中5 55%ACN+0.25%TFA)、化合物C-32、2-((S)-1-(2-フルオロアクリロイル)-4-((R)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-3',4',5,7-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタ[d]ピリミジン-6,2'-ナフタレン]-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルを得た(28.4mg、収率62%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) 10.74 (s, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 7.06 - 6.98 (m, 1H), 5.36 - 5.15 (m, 2H), 4.86 - 4.65 (m, 4H), 4.36 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.72 (tdd, J = 10.3, 7.8, 4.3 Hz, 2H), 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.16 - 2.69 (m, 15H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 1.86 (m, 4H) ppm

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) -107.56 ppm

LCMS: [M+H]⁺ m/z = 545.3 amu

【0505】

10

20

30

40

50

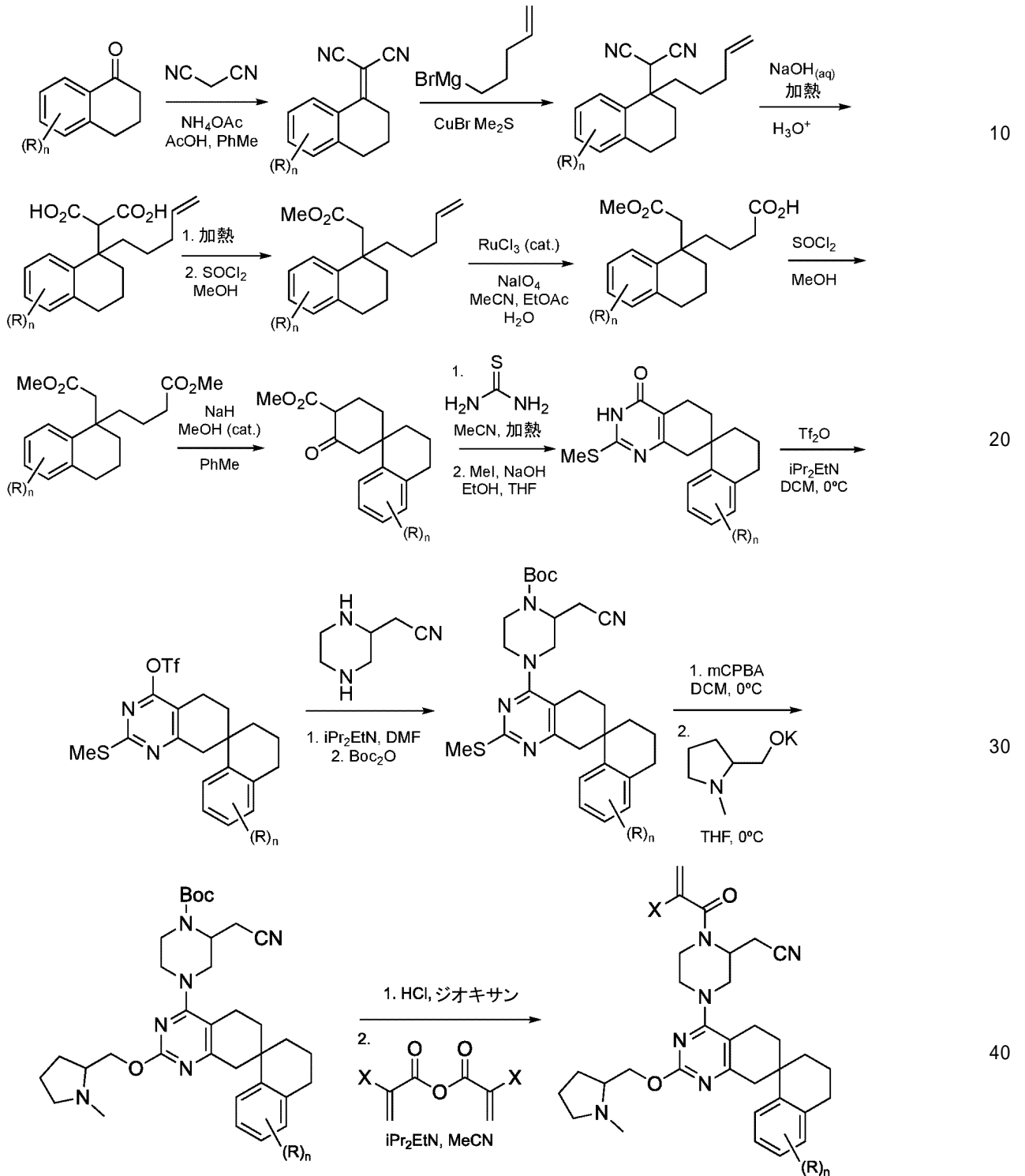
[実施例11]

スピロ-テトラヒドロナフタレン及びスピロ-インダン化合物の合成

官能基化スピロ-テトラヒドロナフタレン化合物の調製

【0506】

【化89】



スピロ環中心の個々の立体異性体は、上記の反応順序の触媒及び/又は立体選択的バリアントにより調製されてもよく、又はキラルクロマトグラフィー若しくは他の従来の技術によりラセミ形態から分割されてもよい。

【0507】

この合成経路から得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、F、CH₃又は

10

20

30

40

50

OCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にOH、F、Cl、Br、N(R)₂、CF₃、CH₃、OCF₃、OCF₂H、OCFH₂又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

【0508】

さらに、ヘテロシクリル及び/又はヘテロアリール類似体は、上記に詳述する一般化された合成順序、例えば中間体5-1、6-2及び7-2の合成、特に中間体6-1の合成を詳述したものの適応により調製されてもよい。

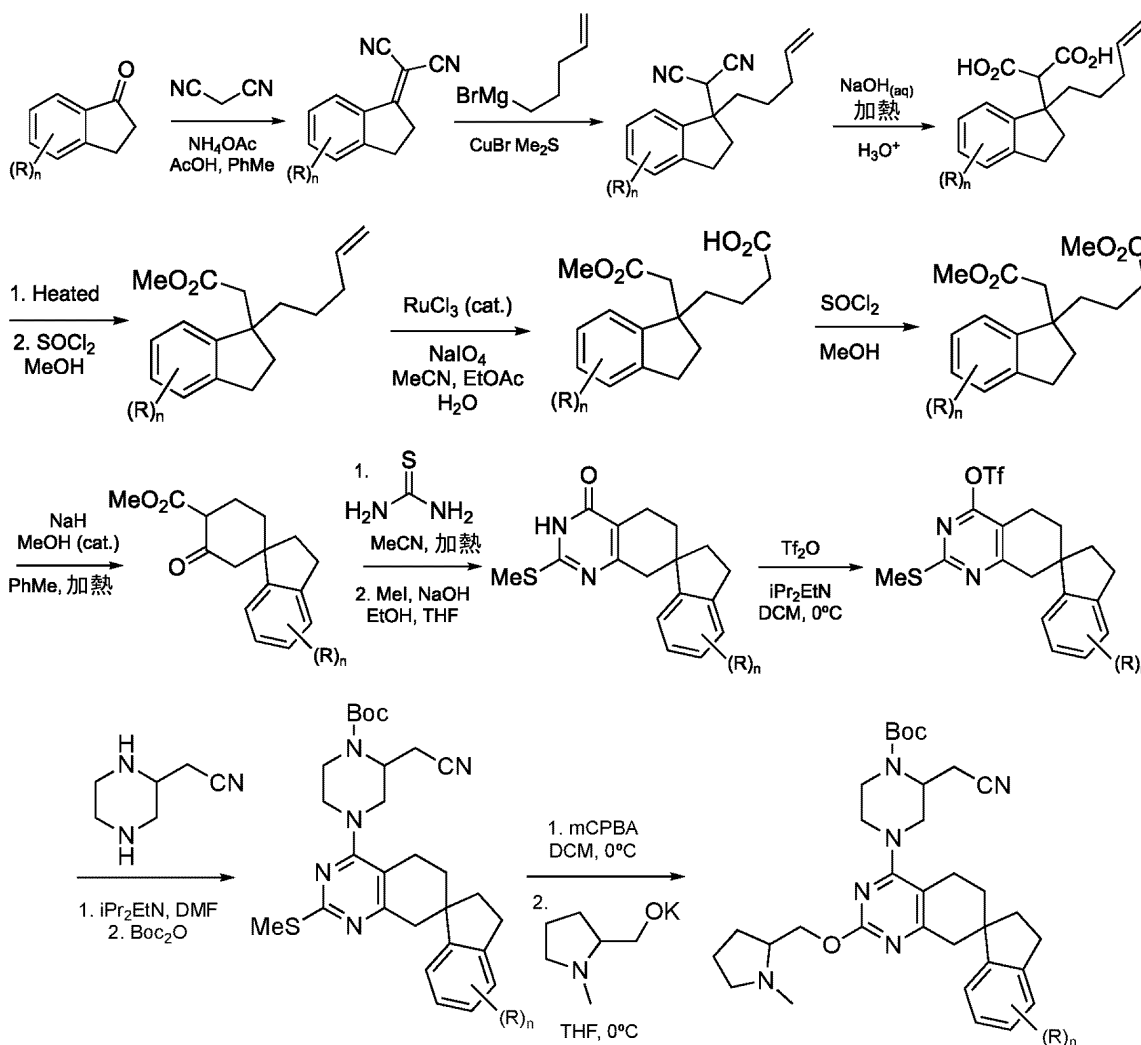
【0509】

官能基化スピロ-インダン化合物の調製

10

【0510】

【化90】

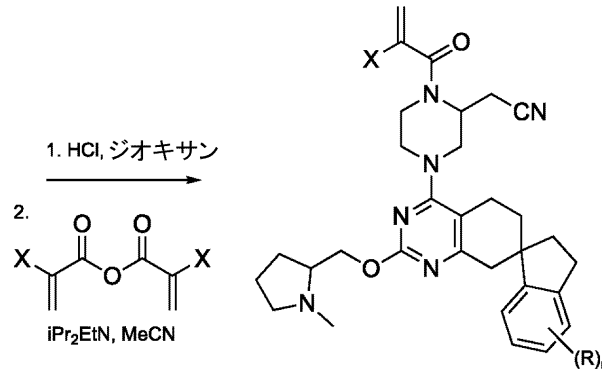


20

30

40

50



10

【0511】

スピロ環中心の個々の立体異性体は、上記の反応順序の触媒及び/又は立体選択的バリアントにより調製されてもよく、又はキラルクロマトグラフィー若しくは他の従来の技術によりラセミ形態から分割されてもよい。

【0512】

この合成経路から得られる化合物には、限定するものではないが、XがH、F、CH₃又はOCH₃であり、Rが、各出現で、及び存在する場合、独立にOH、F、Cl、Br、N(R)₂、CF₃、CH₃、OCF₃、OCF₂H、OCFH₂又はOCH₃であり、nが0、1又は2であるものが含まれる。X及びRについての他の置換基、特にこの合成の第1のステップにおいて使用される市販の分子において見られる置換基は、当業者に容易に明らかになるであろう。

20

【0513】

さらに、ヘテロシクリル及び/又はヘテロアリール類似体は、上記に詳述する一般化された合成順序、例えば中間体5-1、6-2及び7-2の合成、特に中間体6-1の合成を詳述したものの適応により調製されてもよい。

【0514】

生物学的実験KRAS G12C 速度修飾(Kinetic Modification)アッセイ

試験化合物を、Patricelli et al(Cancer Discov. 2016, 6(3), 316)により記載されているHPLC-MSアッセイを使用して、His₆タグ付けKRASG12C(2-185)タンパク質(この項において、以降「KRASG12C」)に対する反応性についてアッセイした。KRASG12C(1 μM)を、20mM HEPES、150mM NaCl、1mM MgCl₂、1mM DTTを含有するpH7.5の緩衝液中10 μMの最終濃度及び2%体積の最終DMSO濃度にて、試験化合物で22 でインキュベートした。アリコートをして0、1、3、5及び30分で除去し、0.1体積の6.2%ギ酸への希釈によりクエンチし、Waters LCT Premier XEを備えたWater Acquityを使用したHPLC-MSにより分析した。質量スペクトルをMaxEntを使用して求め、インヒビター取り込みの程度をレシオメトリック的に測定した。疑似一次k_{obs}/[I](M⁻¹・s⁻¹)速度定数を、一次速度式:

30

【0515】

【数1】

$$[E]_t = [E]_0^{-k_{obs}t}$$

40

に適合させた非線形最小二乗法により決定した速度から計算した。

【0516】

細胞株成長遅延アッセイ

細胞を、48ウェル組織培養プレート中、1ウェルあたり1,000~5,000細胞の密度で播種した。24時間の休止期間後、細胞を10 μM、1 μM、0.4 μM、0.08 μM、0.016 μM

50

及び0.0032 μMにて化合物で処理した。一群の細胞を、化合物を調製したビヒクルで処理し、対照とした。処理の前に細胞を計数し、この計数を増殖阻害の計算のためのベースラインとして使用した。細胞を化合物の存在下で6日間増殖させ、6日目に計数した。全ての細胞計数は、Synentec Cellavistaプレートイメージャーを使用して実施した。増殖阻害は、化合物の存在下対化合物の非存在下での細胞集団倍加の比として計算した。処置によりベースラインからの細胞の正味の喪失が得られる場合、致死パーセントを、播種後の非処置ウェルの1日目の数と比較した処置されたウェル中の細胞数の低減として定義した。各化合物についてのIC₅₀値を、SAS for Windowsバージョン9.2(SAS Institute, Inc.)におけるProc NLIN機能を使用して、曲線を各用量応答アッセイからのデータポイントにフィッティングすることにより計算した。

10

【0517】

感受性及び耐性コホートの指定並びに平均IC₅₀値の計算

ヒトがん細胞株を、それらの増殖がAMG-510(すなわち4-((S)-4-アクリロイル-2-メチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-(2-イソプロピル-4-メチルピリジン-3-イル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン)又はMRTX-849(すなわち2-((S)-4-(7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-1-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル)により遅延するか否かに基づいて、KRAS G12C阻害に対して「感受性」又は「耐性」に群分けした(データは示さず、表5を参照)。これらの感受性及び耐性コホートを各化合物に対する応答について調べ、IC₅₀を、上記と同じ技術を使用して各細胞株について計算した。感受性及び耐性コホートの平均IC₅₀は、群の算術平均として計算した。表4を参照されたい。「A」は1 μM以下のIC₅₀を表し、「B」は1 μMよりも大きいIC₅₀を表し、「C」は5 μMよりも大きいIC₅₀を表す。

20

【0518】

Caco-2アッセイ(P_{app} A-B)

化合物の双方向ヒト腸透過性の程度を、Caco-2細胞透過性アッセイを使用して推定した。Caco-2細胞を、96ウェルプレート中のポリエチレン膜上に播種した。細胞がコンフルエントな細胞単層を形成するまで、増殖培地を4~5日ごとに新しくした。pH7.4の10mM HEPESを含むHBSSを輸送緩衝液として使用した。化合物は、双方向で2 μMにて二連で試験した。ジゴキシン、ナドロール及びメトプロロールを標準物質として含めた。ジゴキシンは双方向で10 μMにて二連で試験した一方、ナドロール及びメトプロロールはA-B方向で2 μMにて二連で試験した。最終DMSO濃度は、全ての実験について1%未満に調整した。プレートを、飽和湿度、5%CO₂、37 °CにてCO₂インキュベーター中で2時間インキュベートした。インキュベーション後、全てのウェルを、内部標準を含有するアセトニトリルと混合し、プレートを4,000rpmで10分間遠心分離した。100 μLの上清を各ウェルから収集し、LC/MS/MS分析用に100 μLの蒸留水で希釈した。開始溶液、ドナー溶液及びレシーバー溶液中の試験化合物及び対照化合物の濃度を、分析物の内部標準に対するピーク面積比を使用してLC/MS/MSにより定量した。

30

【0519】

見かけの透過性係数であるP_{app}(cm/s)を、以下の式を使用して計算した:

40

$$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0),$$

[式中、dC_r/dtは、時間の関数としての、レシーバーチャンバー中の化合物の累積濃度(μM/s)であり;V_rは、レシーバーチャンバー中の溶液体積(頂部側で0.075mL、側底部側で0.25mL)であり;Aは、輸送に関する表面積であり、これは単層の面積に関して0.0804cm²であり;C₀は、ドナーチャンバー中の初期濃度(μM)である]。

【0520】

排出比を、以下の式を使用して計算した:

$$\text{排出比} = P_{app}(BA) / P_{app}(AB)$$

【0521】

回収率(%)は、以下の式を使用して計算した:

50

回収率(%)=100×[(V_r×C_r)+(V_d×C_{d)]/(V_d×C₀),}

[式中、V_dは、ドナーチャンバー中の体積であり、これは頂部側で0.075mL、側底部側で0.25mLであり;C_d及びC_rは、それぞれドナー及びレシーバーチャンバー中の輸送化合物の最終濃度である]。

【0522】

化合物の代謝安定性の測定

化合物の代謝安定性を、ヒト、マウス及びラット由来の肝細胞において決定した。化合物を10mMストック溶液からWilliamsのE培地中で5µMに希釈した。10µLの各化合物を96ウェルプレートのウェル中にアリコートし、反応を、40µLの625,000細胞/mL懸濁液を各ウェル中にアリコートすることにより開始させた。プレートを、5%CO₂、37

10

でインキュベートした。各対応時点で、1:3で内部標準(IS)を含有するACNでクエンチすることにより、反応を停止させた。プレートを500rpmで10分間振盪し、次いで3,220×gで20分間遠心分離した。上清を、希釈溶液を含有する別の96ウェルプレートに移した。上清をLC/MS/MSにより分析した。

【0523】

インキュベーション後の化合物の残りのパーセントは、以下の式を使用して計算した:
残存化合物(%)=

終点における試験化合物の内部標準に対するピーク面積比

開始点における試験化合物の内部標準に対するピーク面積比

【0524】

化合物半減期及びCL_{int}は、以下の式を使用して計算した:

【0525】

$C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$ (一次速度則); $C_t = 1/2 C_0$ の場合、 $t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k$; 及び

$CL_{int} = k / (1,000,000 \text{ 細胞/mL})$

【0526】

インヒビターの活性ガイド選択

望ましい特性を有するKRAS G12Cインヒビターの亜属を、インビトロデータの組合せを使用して同定した。

【0527】

特に、上記のアッセイ(例えば、細胞株増殖遅延アッセイ、KRAS速度修飾アッセイ、Ca²⁺ co-2アッセイ(P_{app}A-B)、化合物の代謝安定性の測定、並びに感受性及び耐性コホートの指定と平均IC₅₀値の計算)からの結果を使用して、式(IIIa)の亜属で定義した構造的及び機能的特徴を有する化合物を選択した。

30

【0528】

特に、上記の通り、感受性及び耐性細胞株において調べた化合物の望ましい特性は、表5の薬物感受性細胞株に対する約1µM以下の平均IC₅₀を有すること、及び表5の薬物耐性細胞株に対する1µMより大きい平均IC₅₀を有することである。

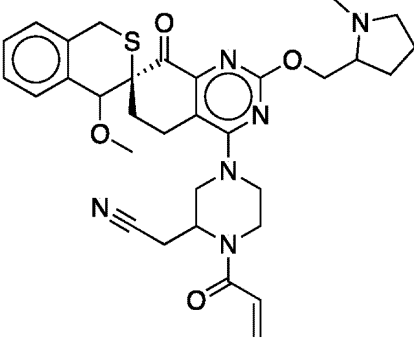
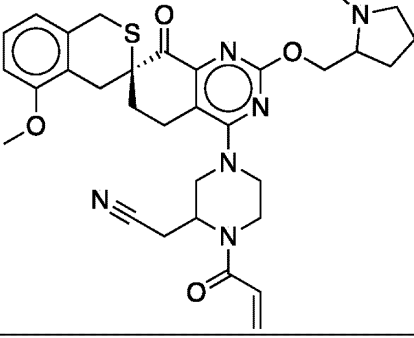
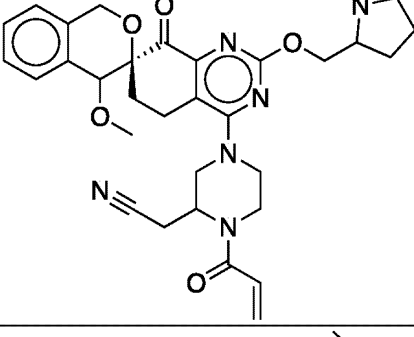
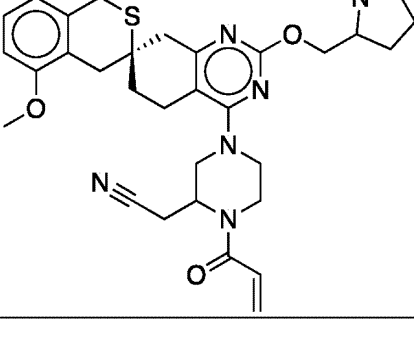
【0529】

追加のインビトロアッセイ(例えば、CYP酵素阻害、hERG阻害、化合物溶解度、標的特異性分析)の結果、並びにインビボアッセイ(例えば、げっ歯類異種移植研究、げっ歯類薬物動態及び単回投与飽和研究、げっ歯類最大耐用量研究、並びに経口生物学的利用能)の結果を使用して、KRAS G12Cインヒビターの他の亜属を同定し得るか、又は他の結果を使用して決定される亜属、例えば式(IIIa)の亜属を狭め得ることを当業者は容易に認識するであろう。

40

【0530】

【表 1】
表1.

化合物	構造	スコア (A.U.)
1		-11.089141
2		-11.086561
3		-11.040704
4		-11.031502

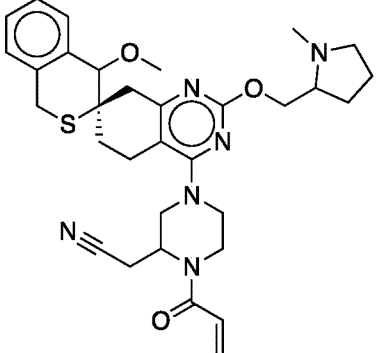
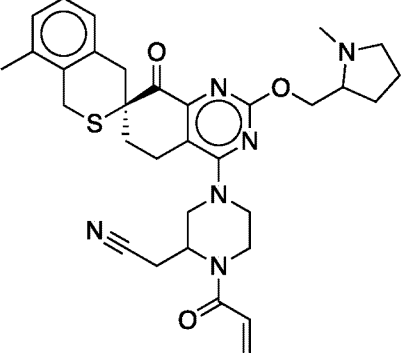
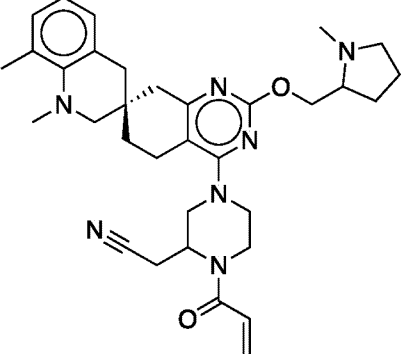
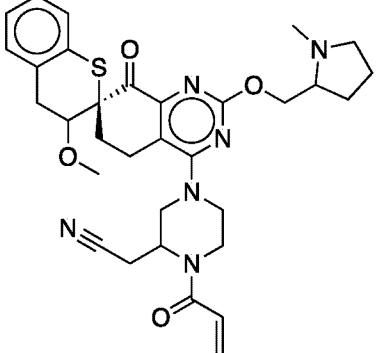
10

20

30

40

50

5		-11.025345
6		-11.003549
7		-10.962904
8		-10.962336

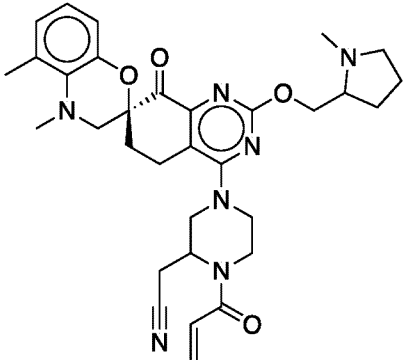
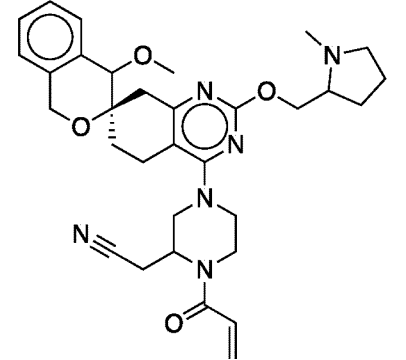
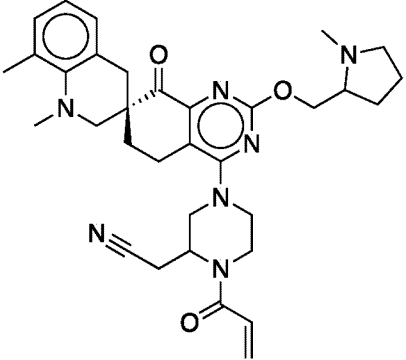
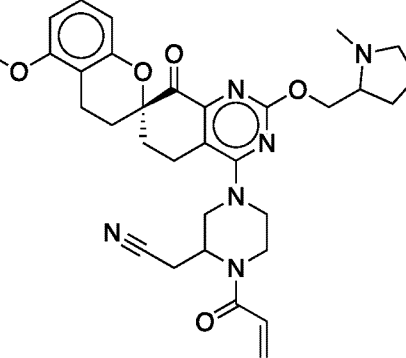
10

20

30

40

50

9		-10.940989
10		-10.932781
11		-10.927442
12		-10.923296

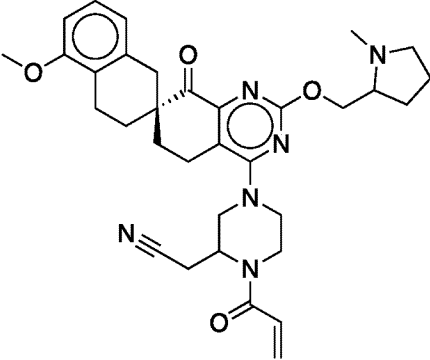
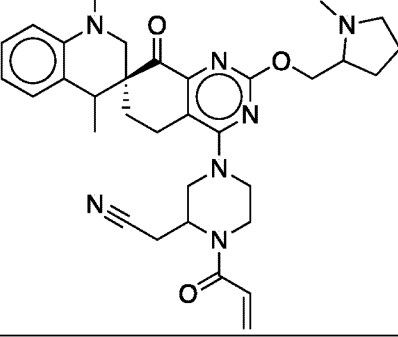
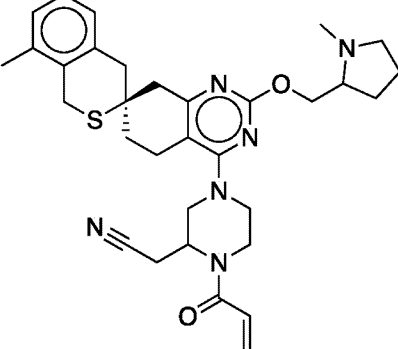
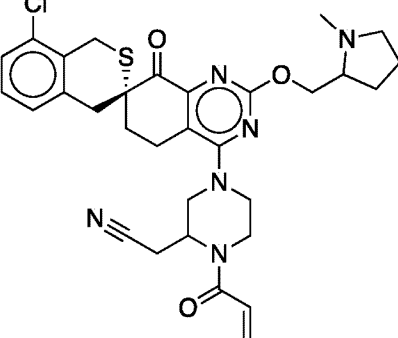
10

20

30

40

50

13		-10.899415
14		-10.891324
15		-10.837603
16		-10.831347

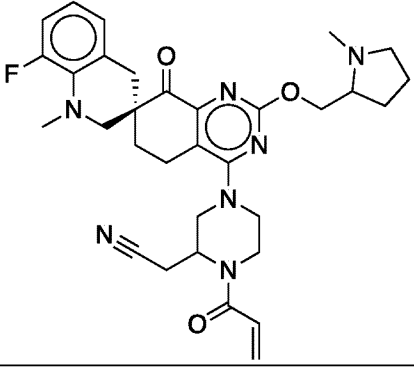
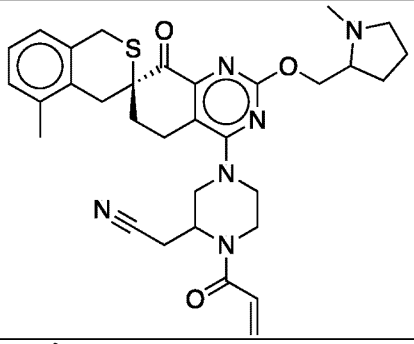
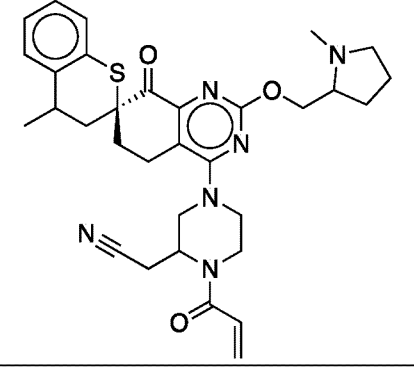
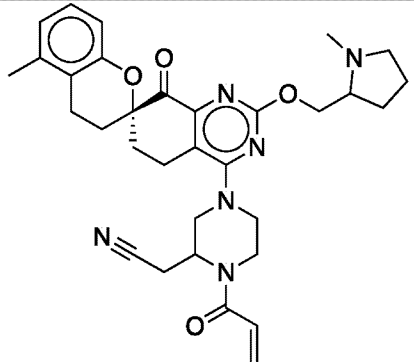
10

20

30

40

50

17		-10.829174
18		-10.818803
19		-10.81244
20		-10.811433

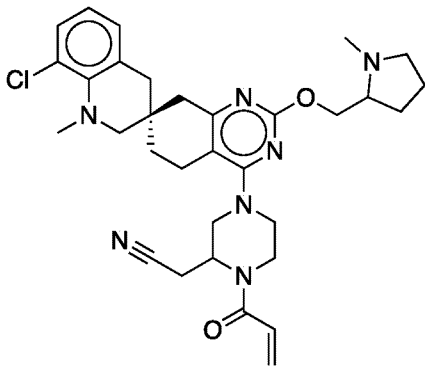
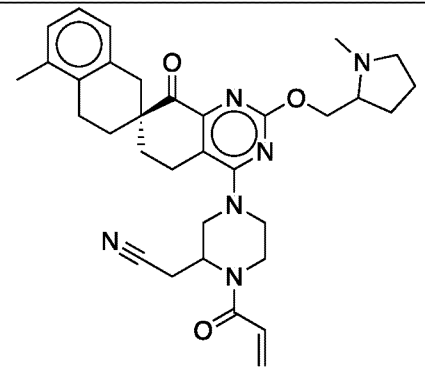
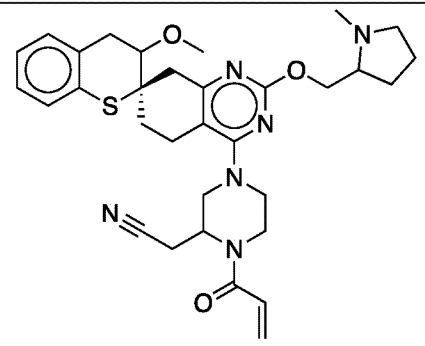
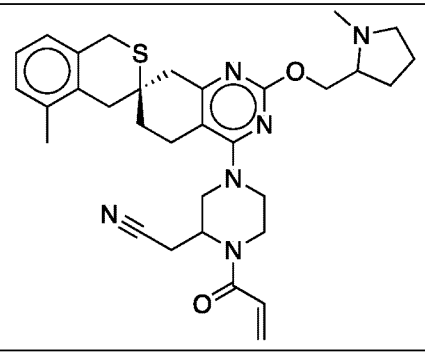
10

20

30

40

50

21		-10.802773
22		-10.798891
23		-10.794253
24		-10.791036

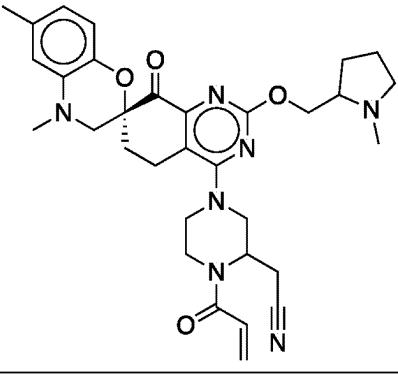
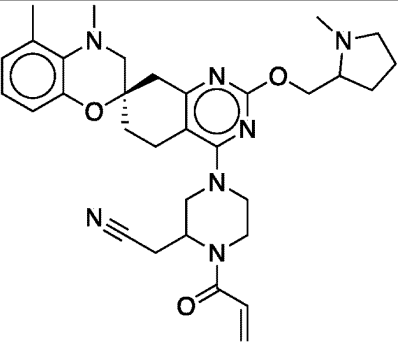
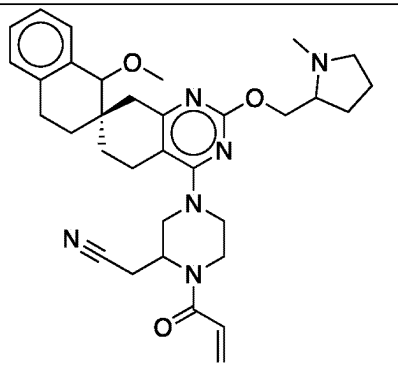
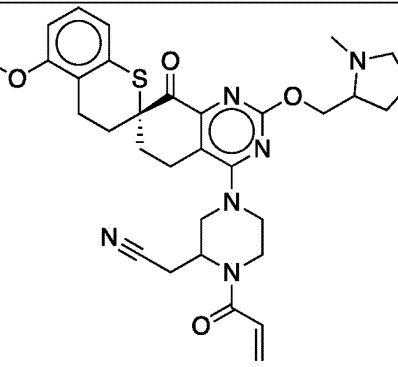
10

20

30

40

50

25		-10.789928
26		-10.784372
27		-10.784039
28		-10.764825

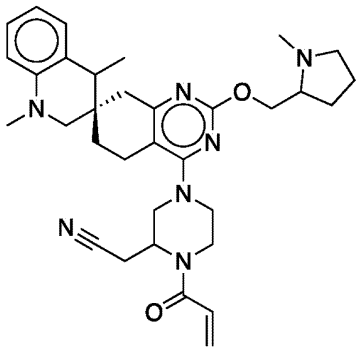
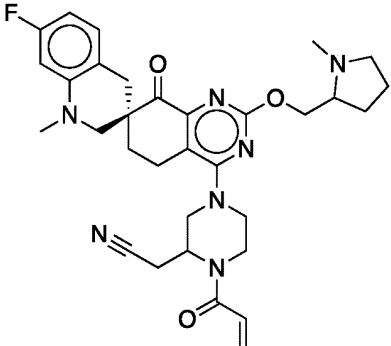
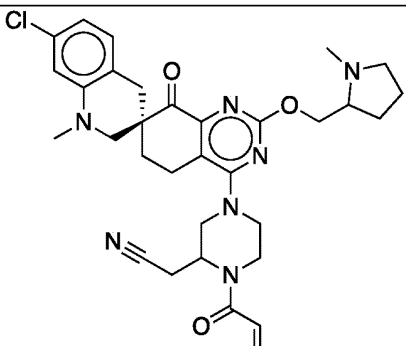
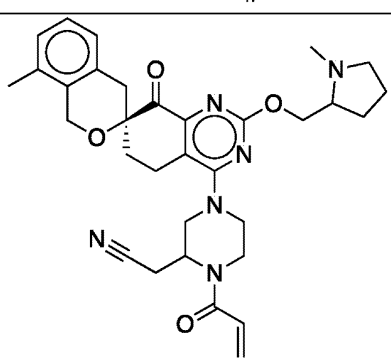
10

20

30

40

50

29		-10.753144
30		-10.748327
31		-10.71666
32		-10.716317

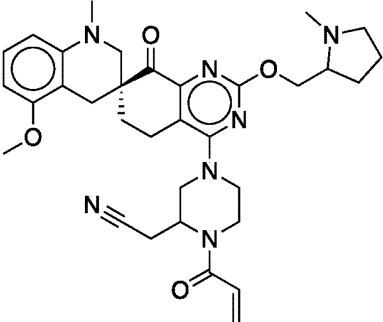
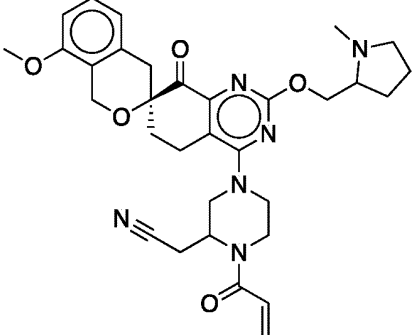
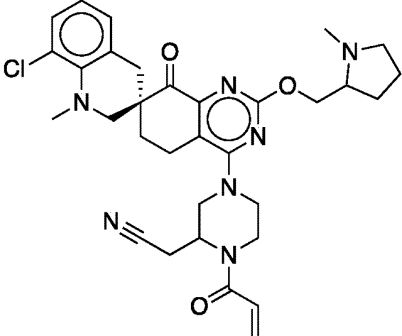
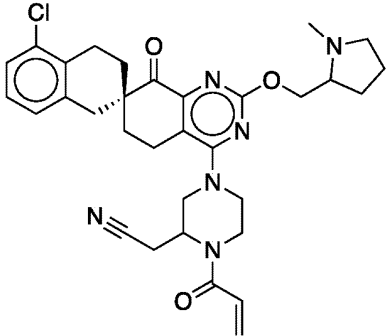
10

20

30

40

50

33		-10.715822
34		-10.713281
35		-10.709206
36		-10.707456

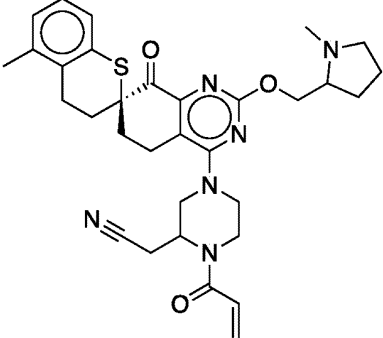
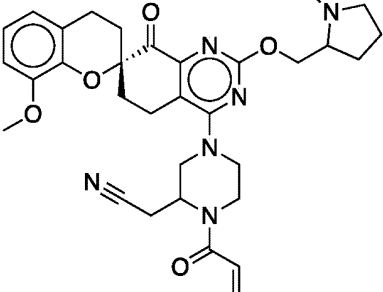
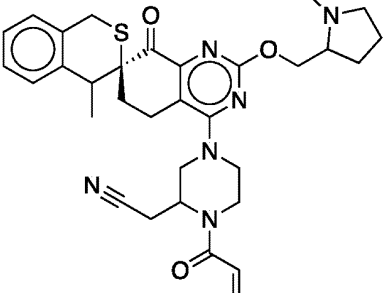
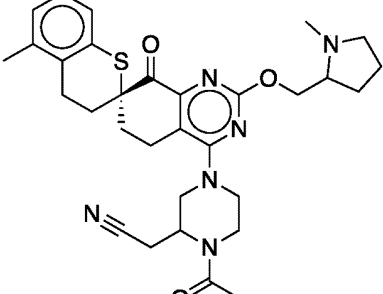
10

20

30

40

50

37		-10.707381
38		-10.704343
39		-10.702447
40		-10.70178

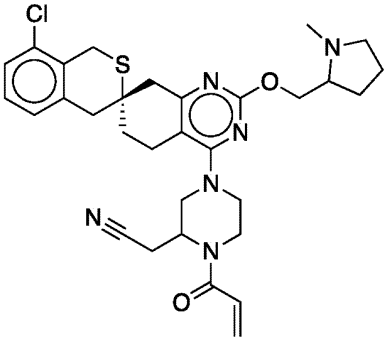
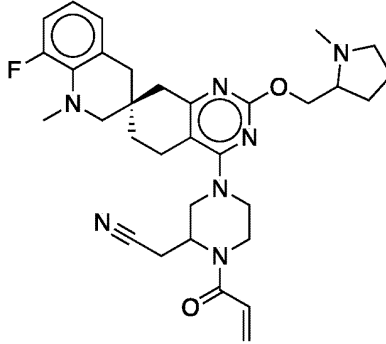
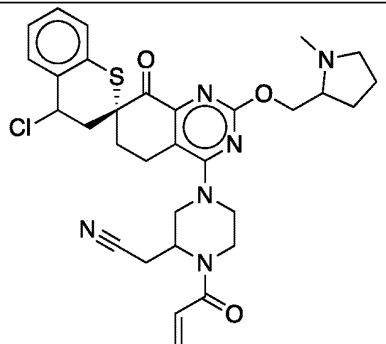
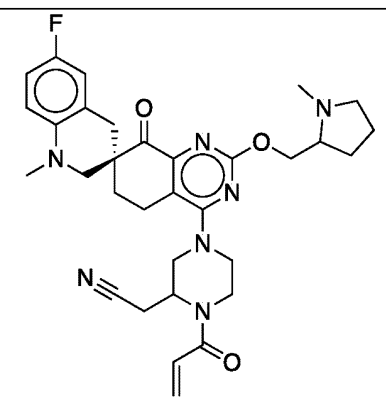
10

20

30

40

50

41		-10.701272
42		-10.68943
43		-10.688757
44		-10.68656

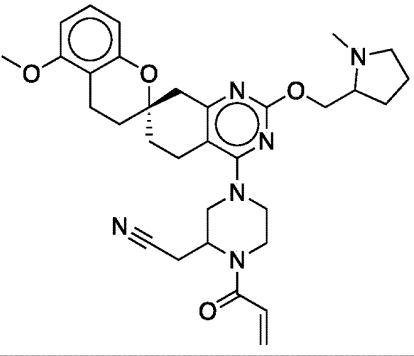
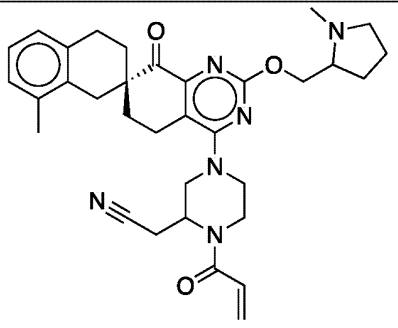
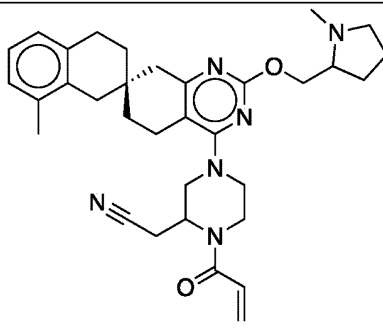
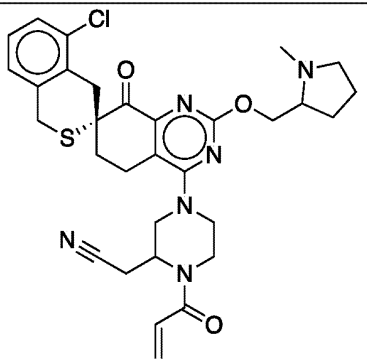
10

20

30

40

50

45		-10.680145
46		-10.675815
47		-10.675135
48		-10.6748

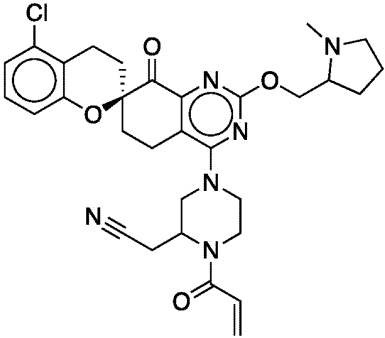
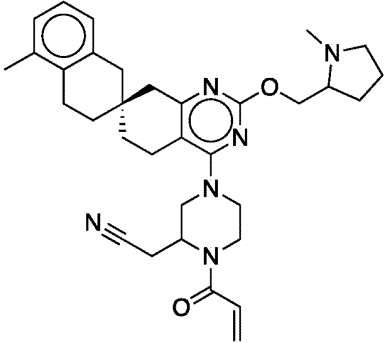
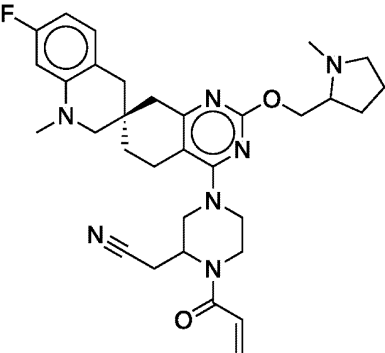
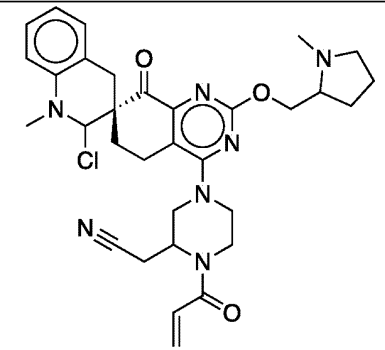
10

20

30

40

50

49		-10.672473
50		-10.655011
51		-10.652162
52		-10.646674

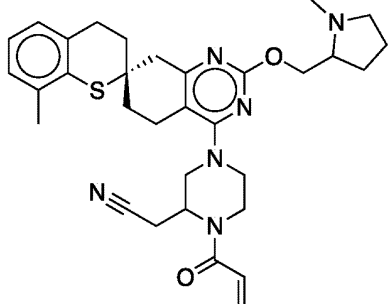
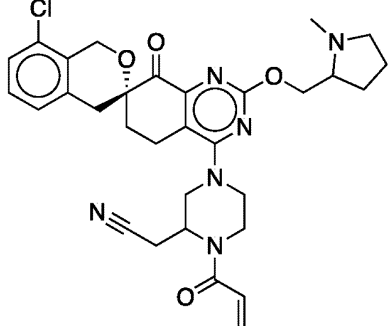
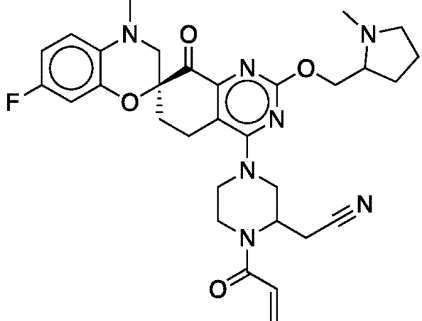
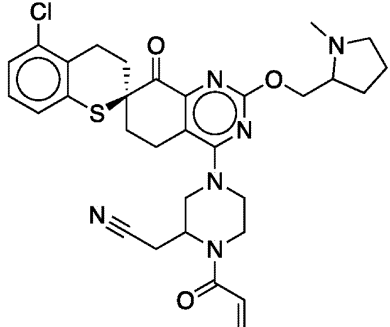
10

20

30

40

50

53		-10.636972
54		-10.633124
55		-10.630147
56		-10.620123

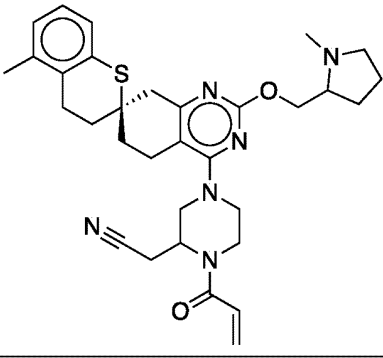
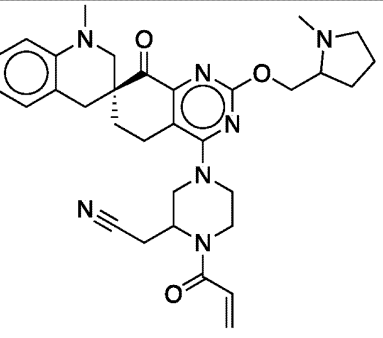
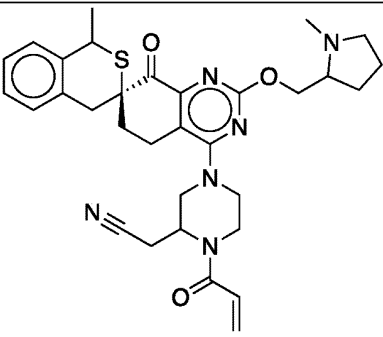
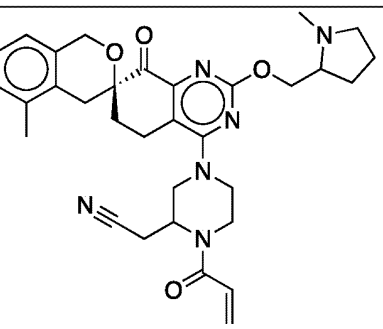
10

20

30

40

50

57		-10.616282
58		-10.616224
59		-10.615233
60		-10.61434

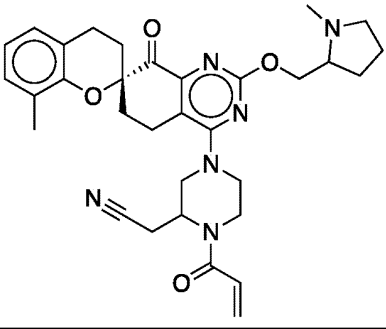
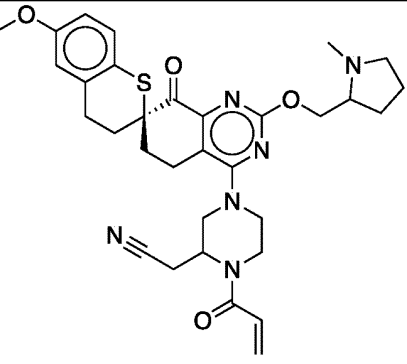
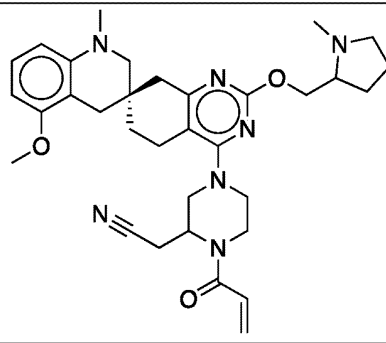
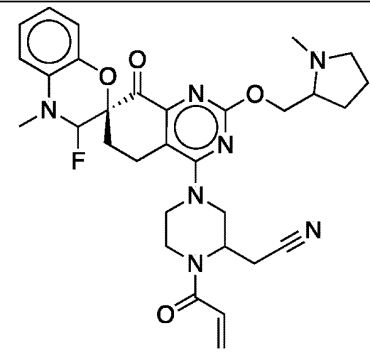
10

20

30

40

50

61		-10.614146
62		-10.612021
63		-10.609408
64		-10.606363

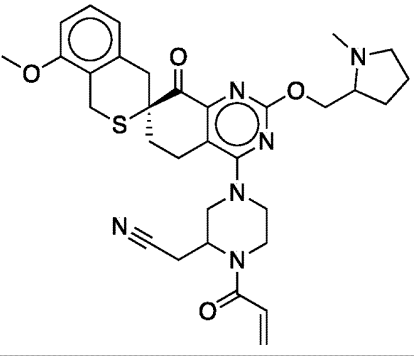
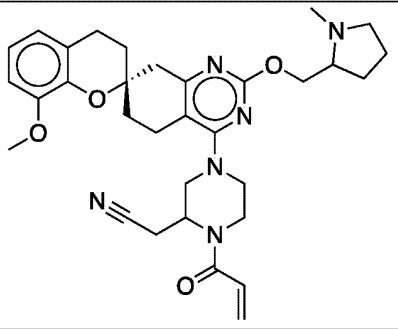
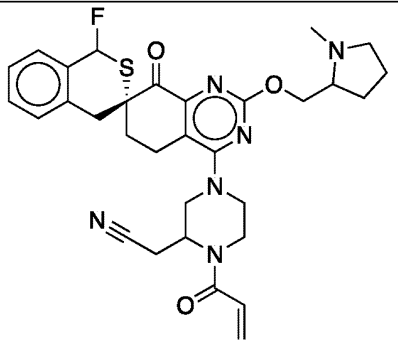
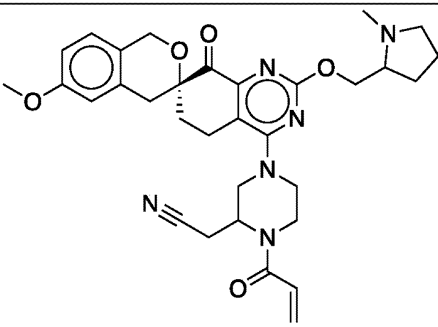
10

20

30

40

50

65		-10.60376
66		-10.599088
67		-10.59606
68		-10.595423

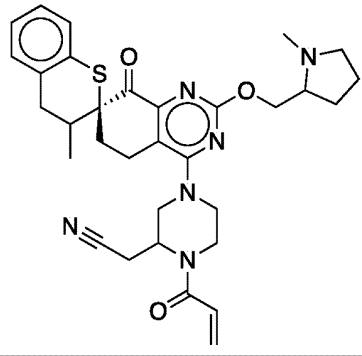
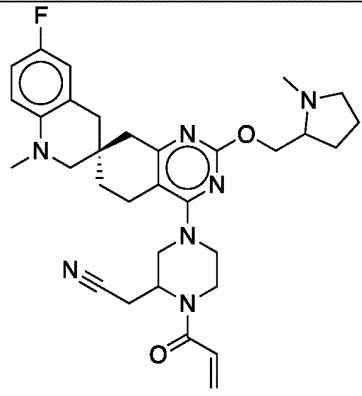
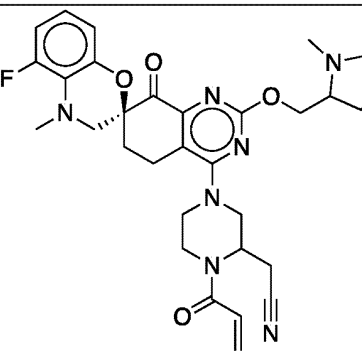
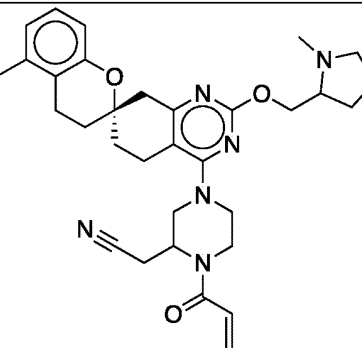
10

20

30

40

50

69		-10.59485
70		-10.590778
71		-10.589585
72		-10.587753

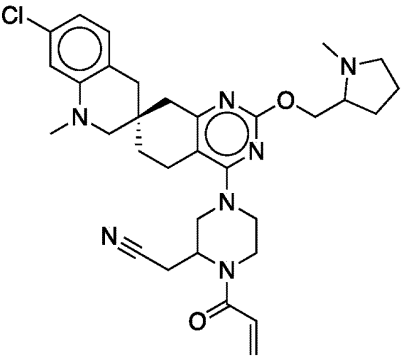
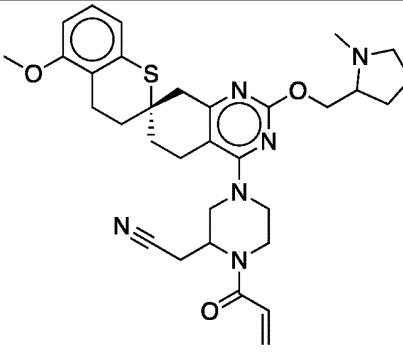
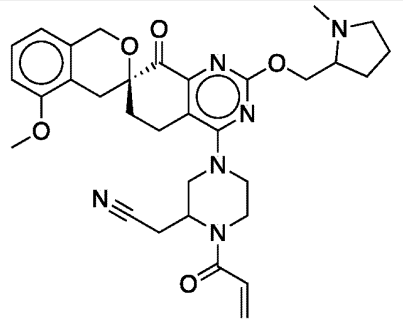
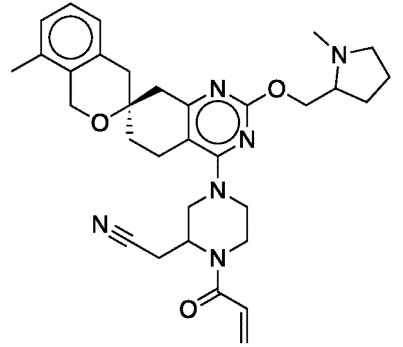
10

20

30

40

50

73		-10.579399
74		-10.575912
75		-10.560196
76		-10.558245

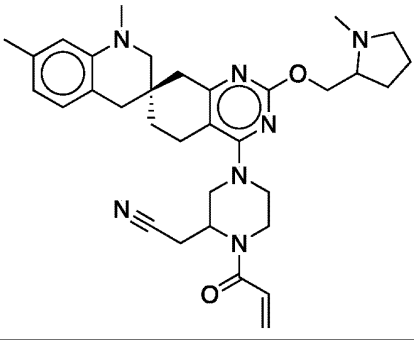
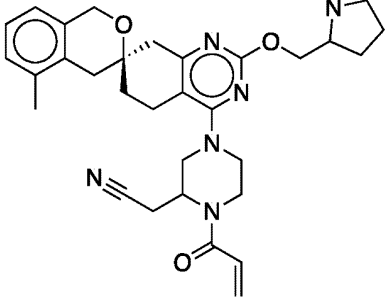
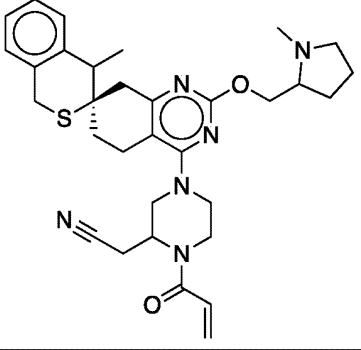
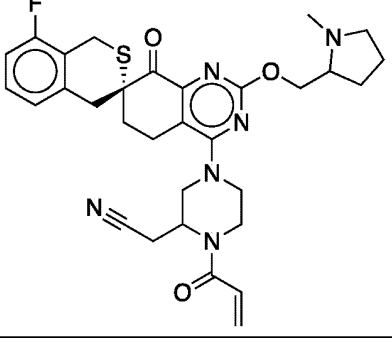
10

20

30

40

50

77		-10.550684
78		-10.54973
79		-10.549097
80		-10.546447

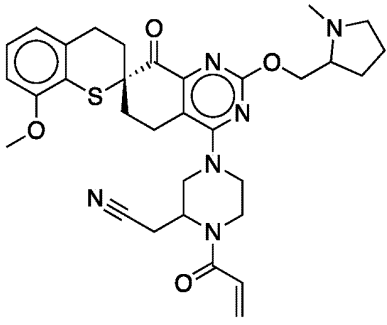
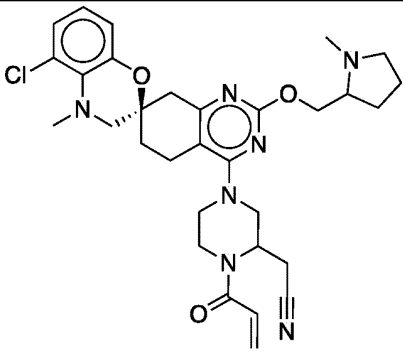
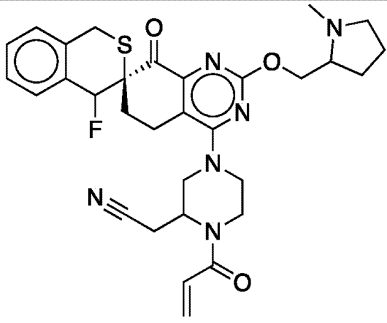
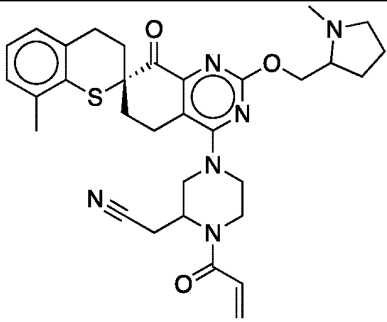
10

20

30

40

50

81		-10.544573
82		-10.540751
83		-10.540328
84		-10.540265

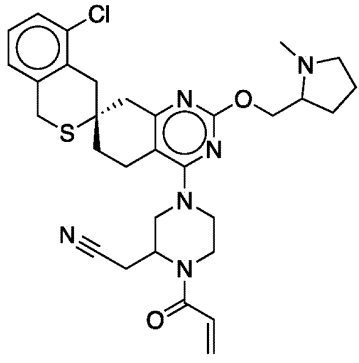
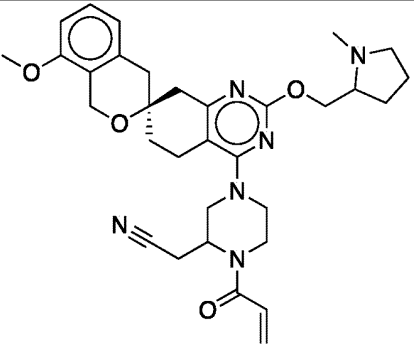
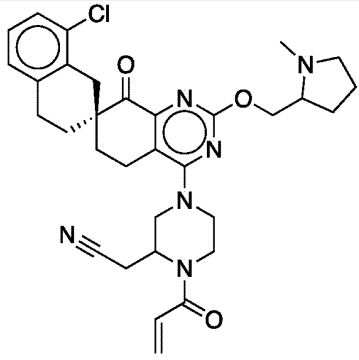
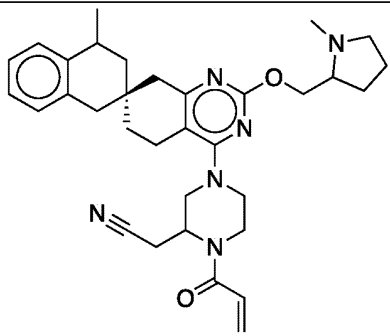
10

20

30

40

50

85		-10.539083
86		-10.534026
87		-10.53249
88		-10.530919

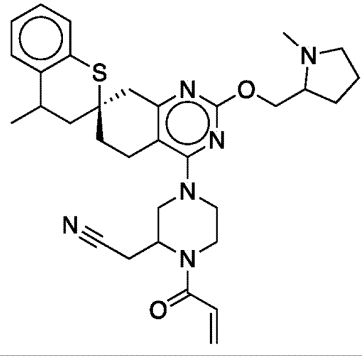
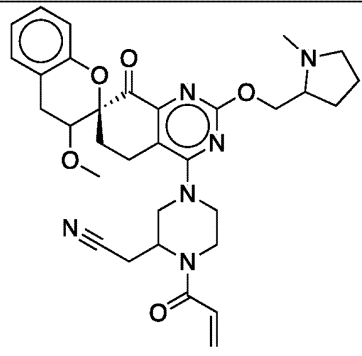
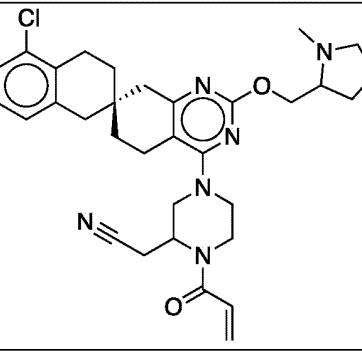
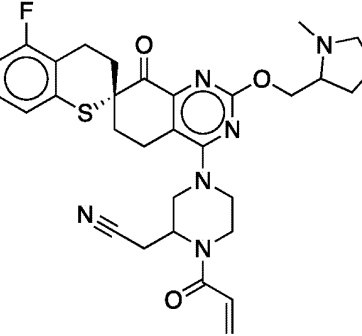
10

20

30

40

50

89		-10.530001
90		-10.52837
91		-10.516422
92		-10.512242

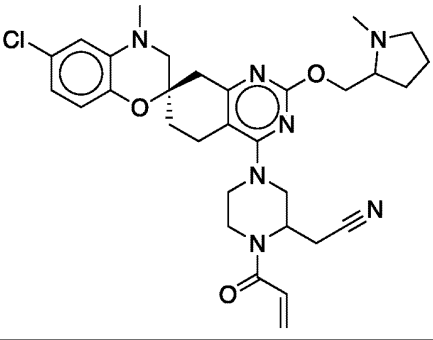
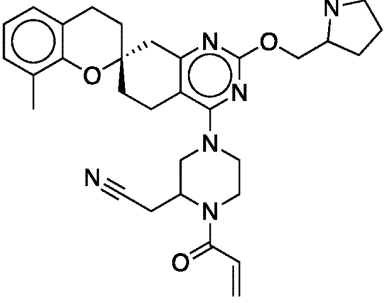
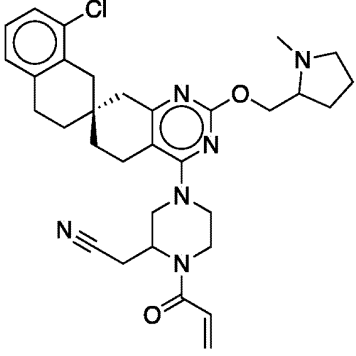
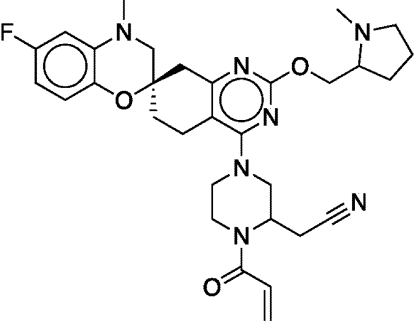
10

20

30

40

50

93		-10.51095
94		-10.506867
95		-10.506351
96		-10.50603

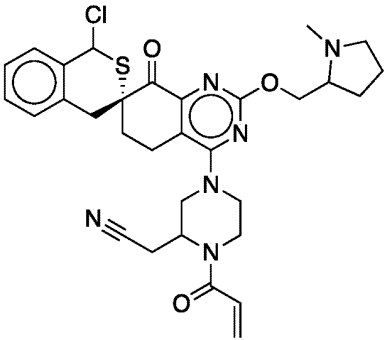
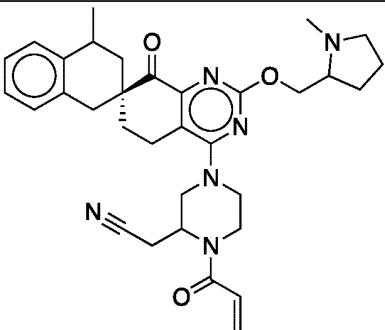
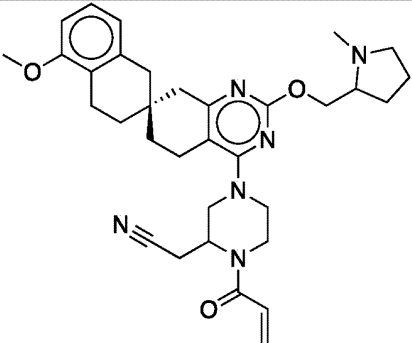
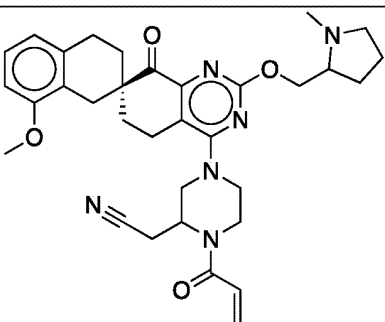
10

20

30

40

50

97		-10.502022
98		-10.50171
99		-10.499217
100		-10.498898

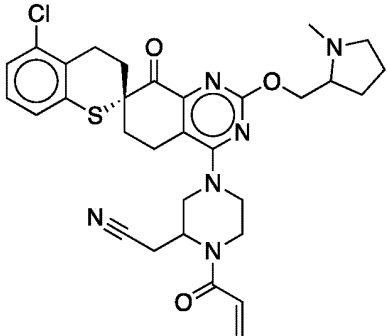
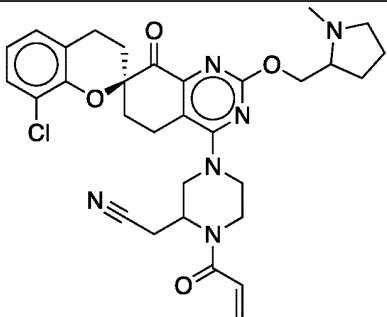
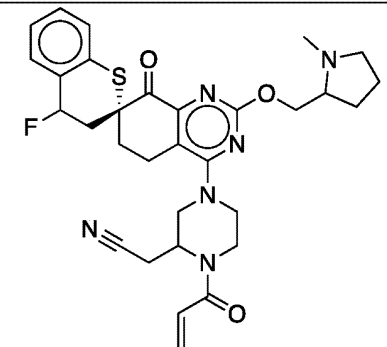
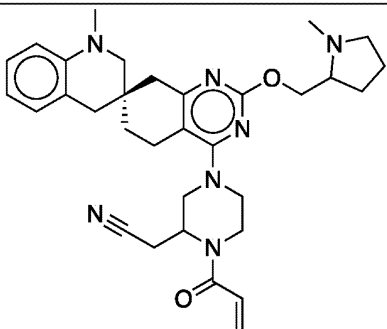
10

20

30

40

50

101		-10.497376
102		-10.496375
103		-10.494654
104		-10.493648

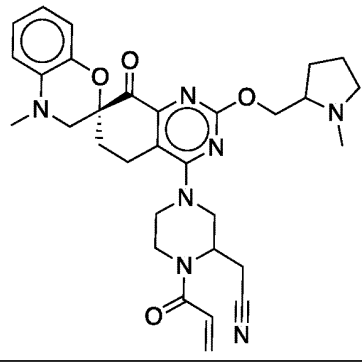
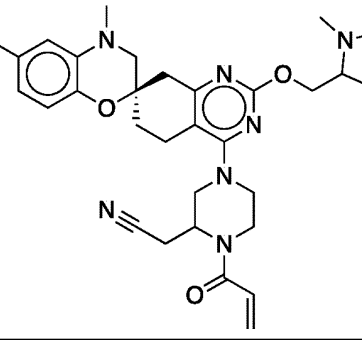
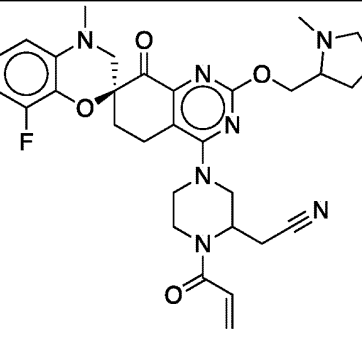
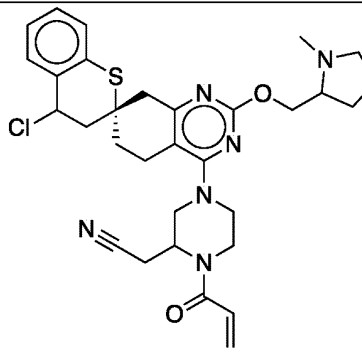
10

20

30

40

50

105		-10.493318
106		-10.492981
107		-10.492357
108		-10.487103

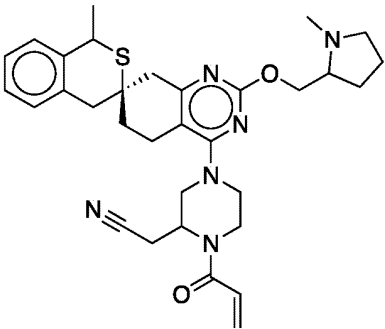
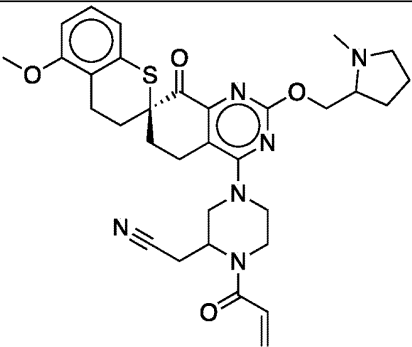
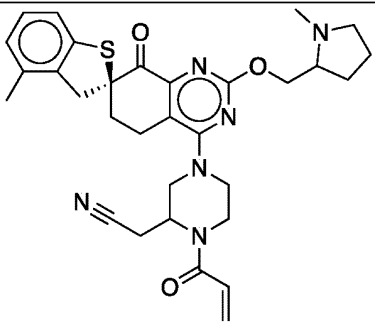
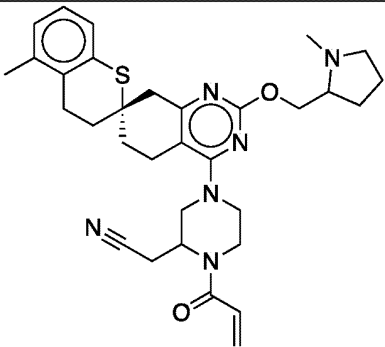
10

20

30

40

50

109		-10.483324
110		-10.481987
111		-10.477171
112		-10.476345

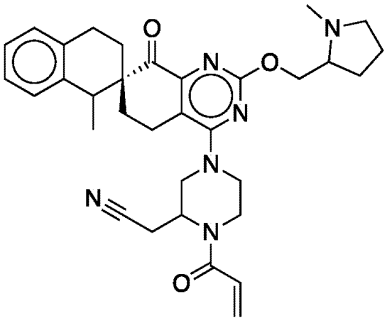
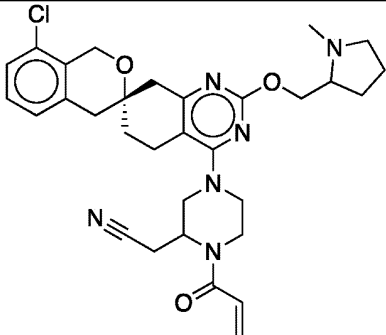
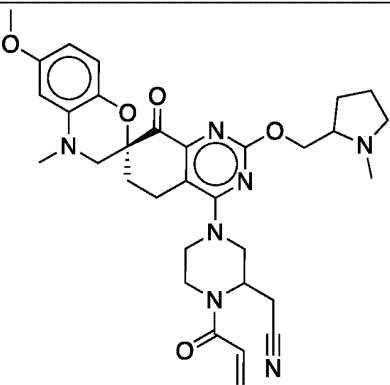
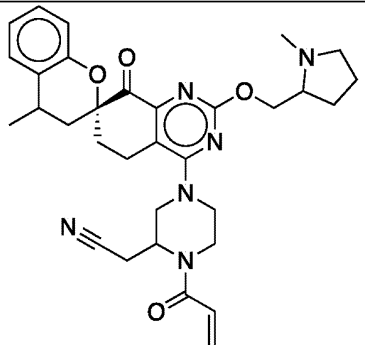
10

20

30

40

50

113		-10.473737
114		-10.472966
115		-10.472951
116		-10.469806

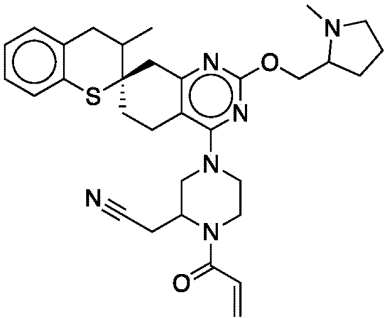
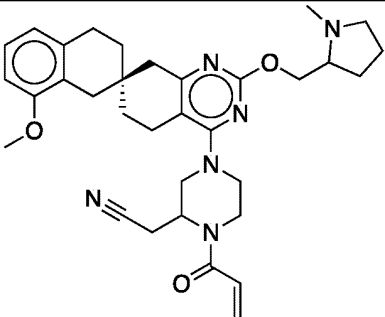
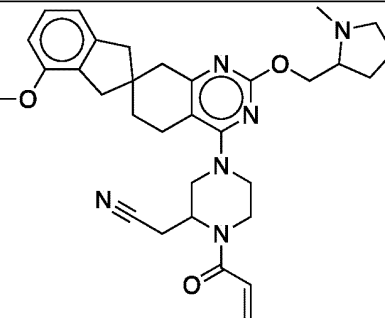
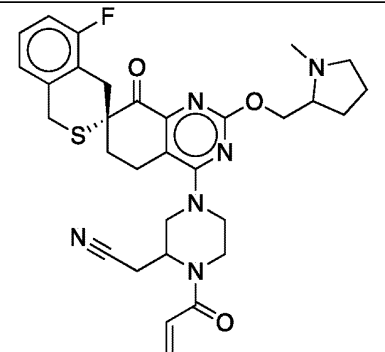
10

20

30

40

50

117		-10.467674
118		-10.465477
119		-10.464971
120		-10.464414

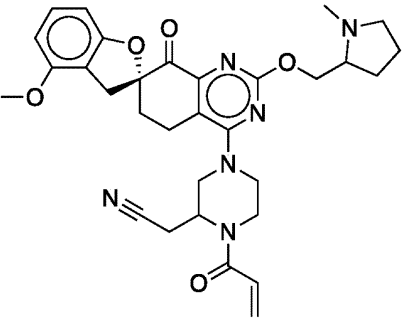
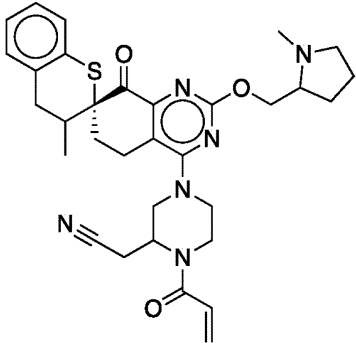
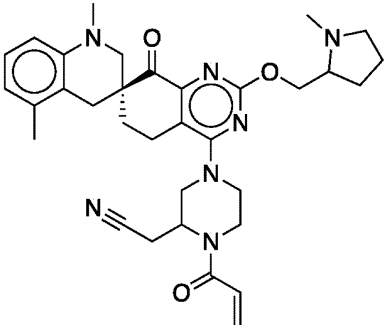
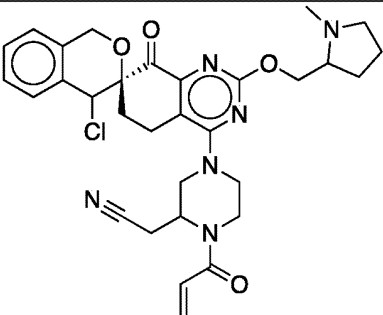
10

20

30

40

50

121		-10.462136
122		-10.460395
123		-10.460294
124		-10.458616

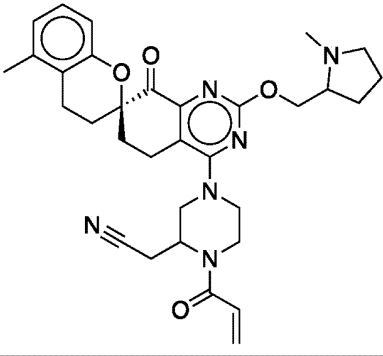
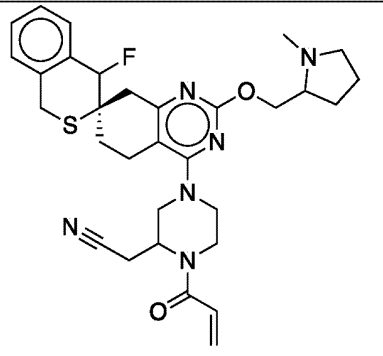
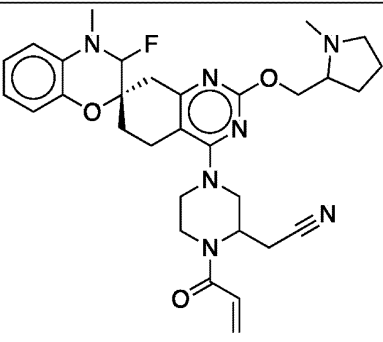
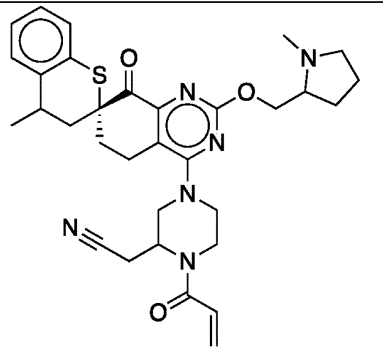
10

20

30

40

50

125		-10.457913
126		-10.456594
127		-10.454709
128		-10.451695

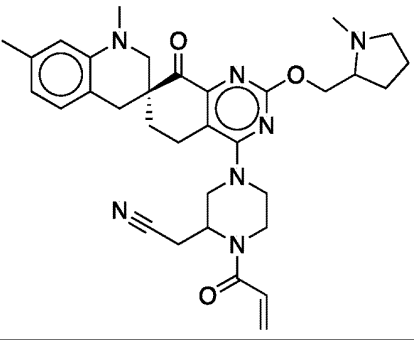
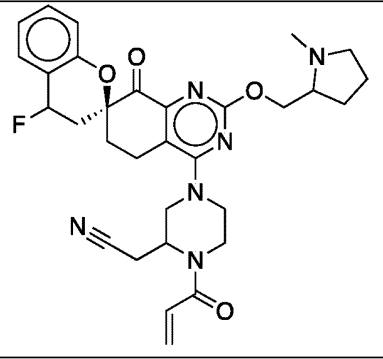
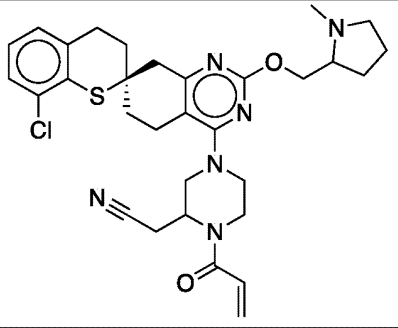
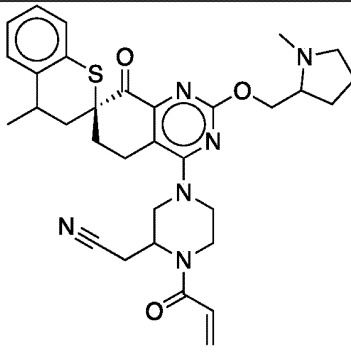
10

20

30

40

50

129		-10.450624
130		-10.449743
131		-10.445918
132		-10.444676

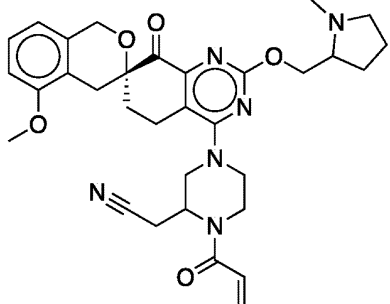
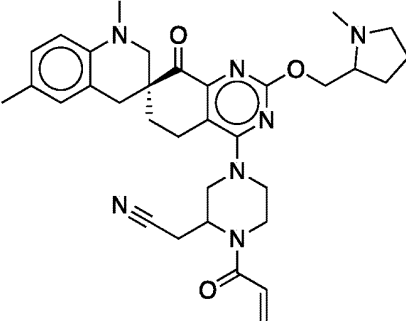
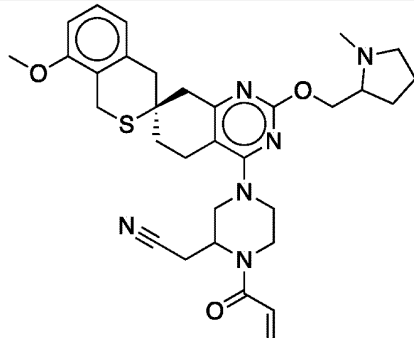
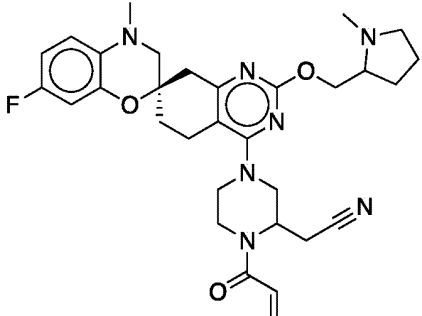
10

20

30

40

50

133		-10.444146
134		-10.443493
135		-10.440505
136		-10.440252

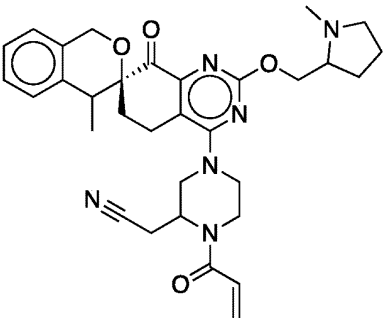
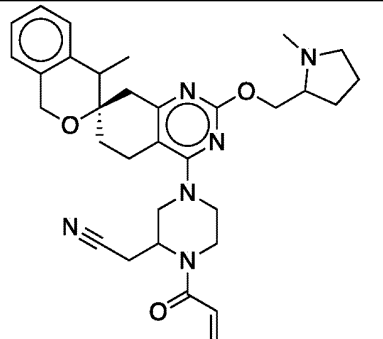
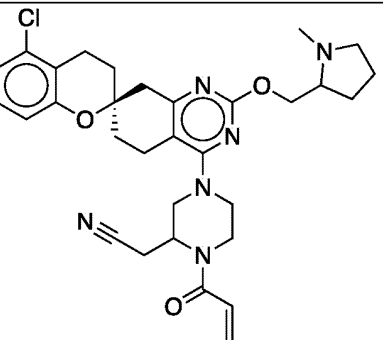
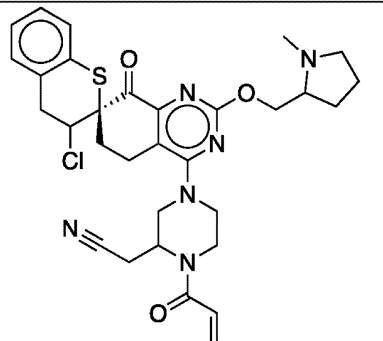
10

20

30

40

50

137		-10.438745
138		-10.433611
139		-10.433219
140		-10.428162

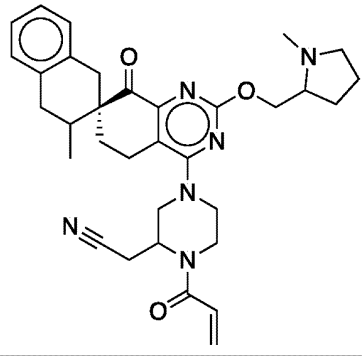
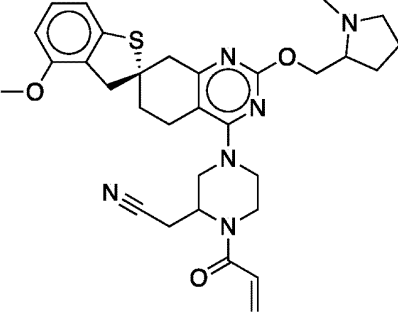
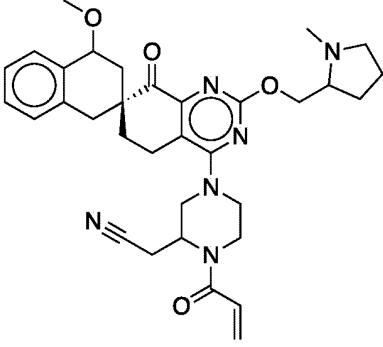
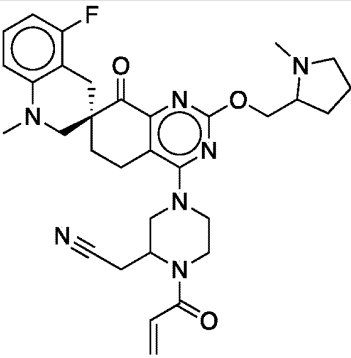
10

20

30

40

50

141		-10.427149
142		-10.427067
143		-10.426973
144		-10.424356

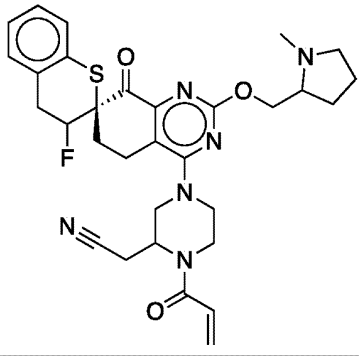
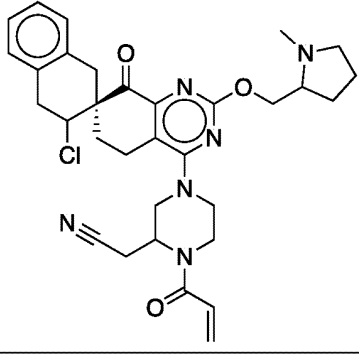
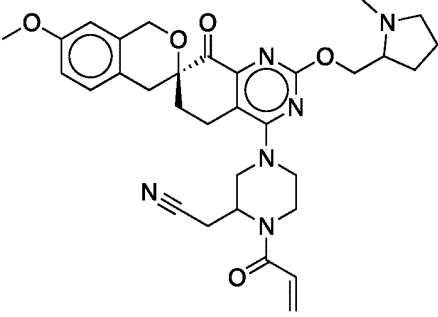
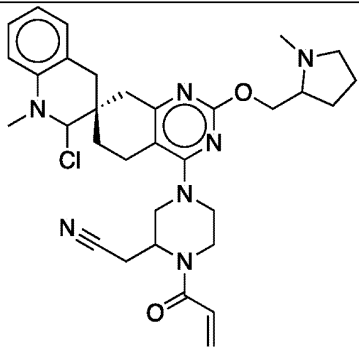
10

20

30

40

50

145		-10.423548
146		-10.423228
147		-10.423187
148		-10.423118

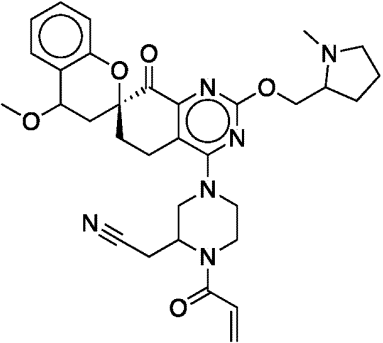
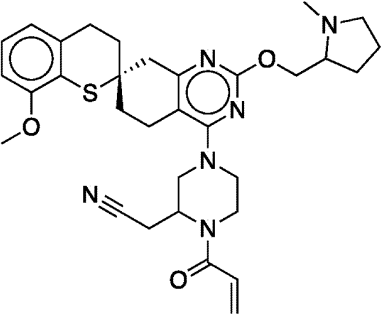
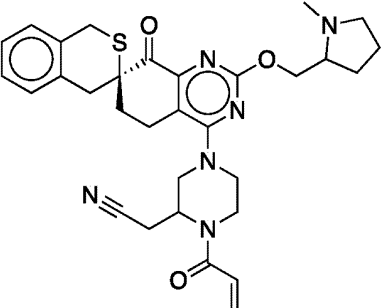
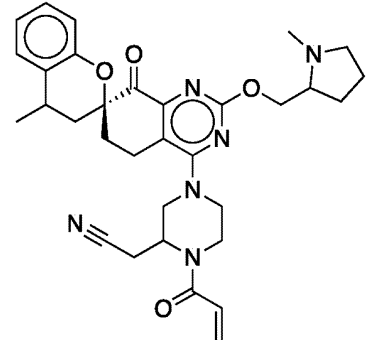
10

20

30

40

50

149		-10.422657
150		-10.41967
151		-10.419192
152		-10.419113

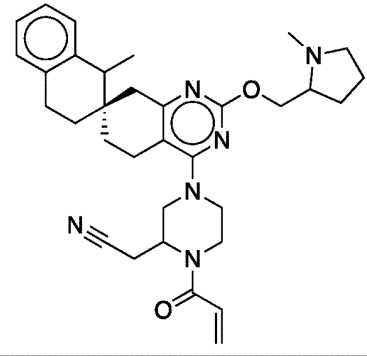
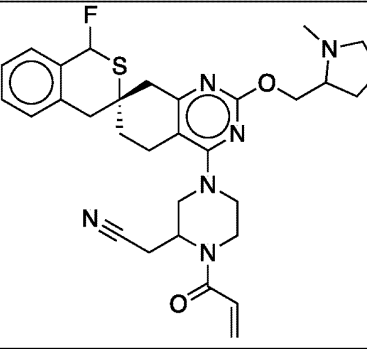
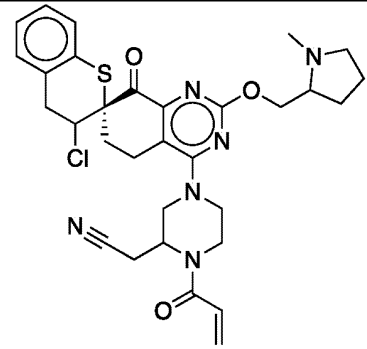
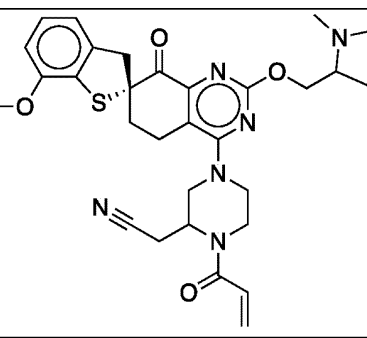
10

20

30

40

50

153		-10.418728
154		-10.416143
155		-10.414671
156		-10.412999

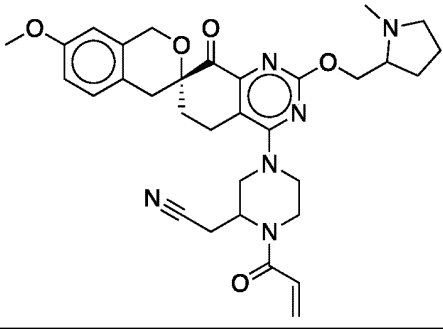
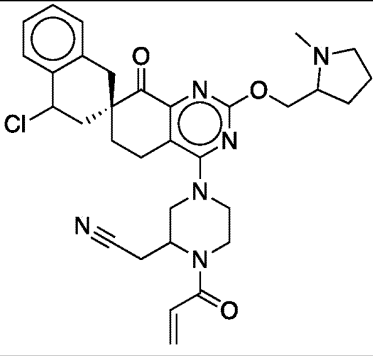
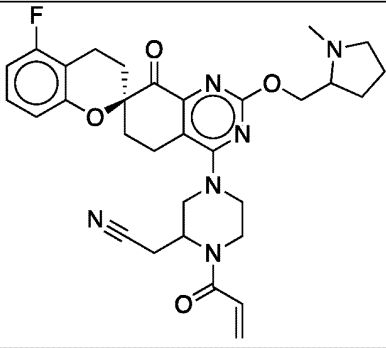
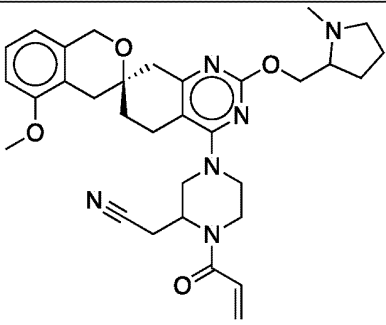
10

20

30

40

50

157		-10.412233
158		-10.41114
159		-10.409719
160		-10.409441

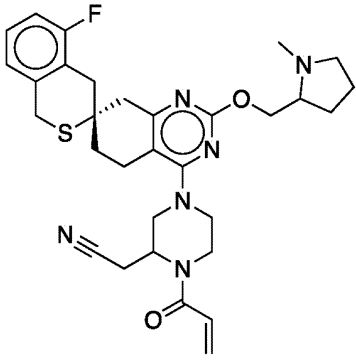
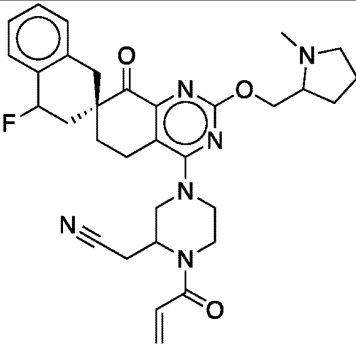
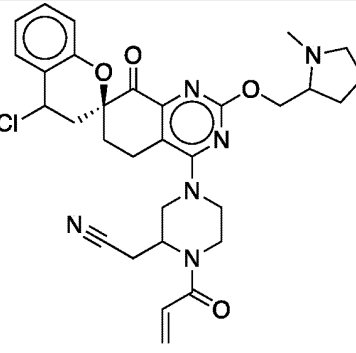
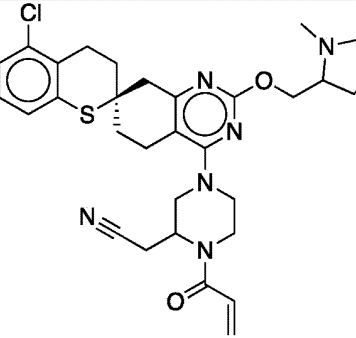
10

20

30

40

50

161		-10.405853
162		-10.404991
163		-10.399252
164		-10.394793

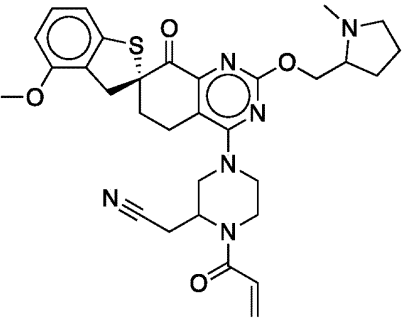
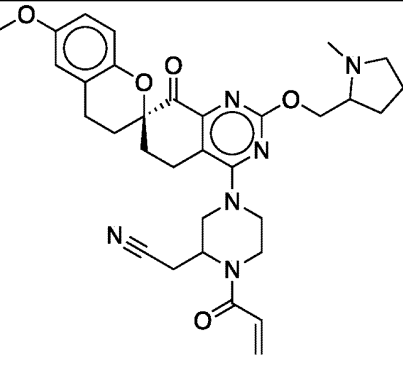
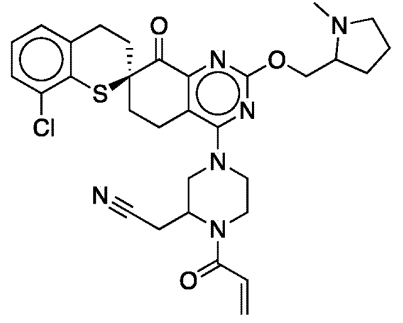
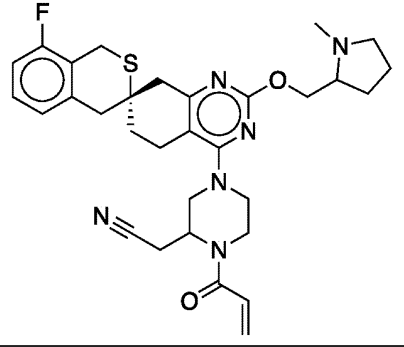
10

20

30

40

50

165		-10.394272
166		-10.394002
167		-10.391609
168		-10.389539

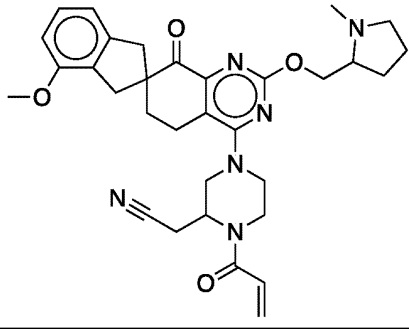
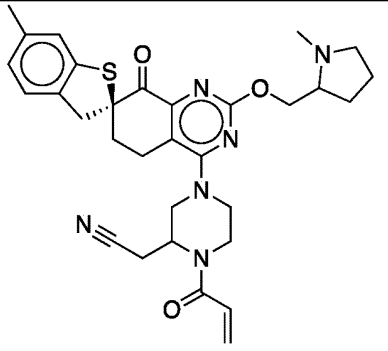
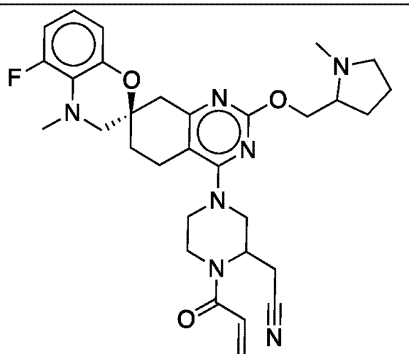
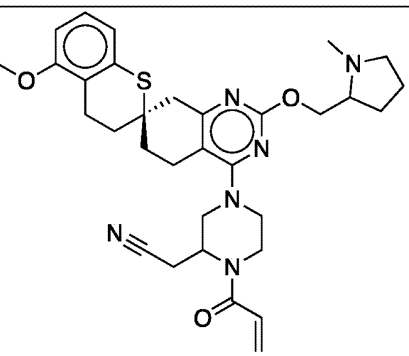
10

20

30

40

50

169		-10.388414
170		-10.386064
171		-10.385701
172		-10.38482

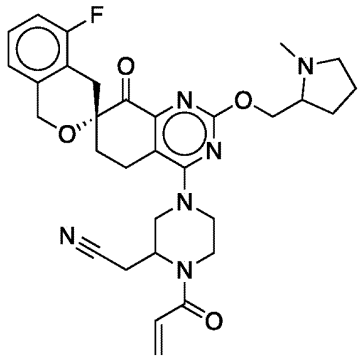
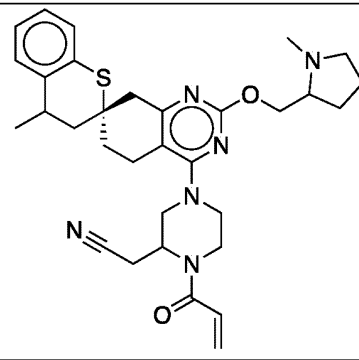
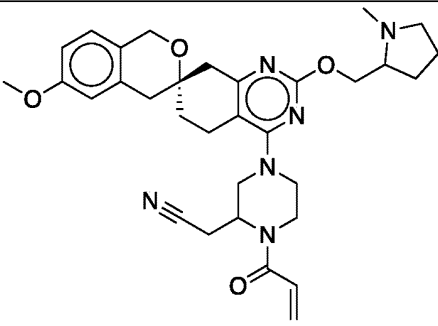
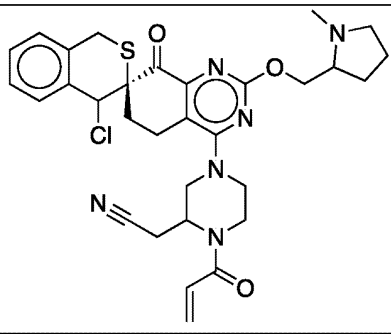
10

20

30

40

50

173		-10.380877
174		-10.379902
175		-10.378495
176		-10.372773

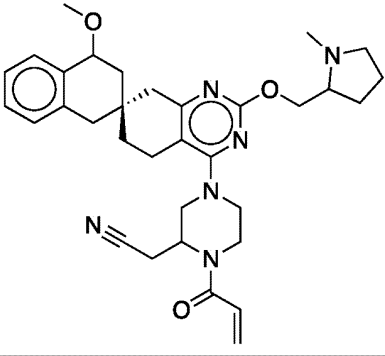
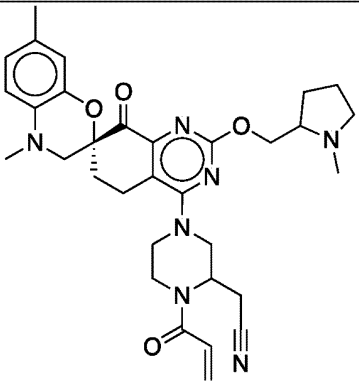
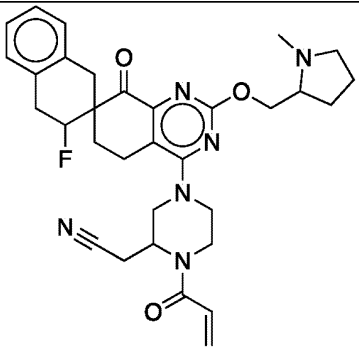
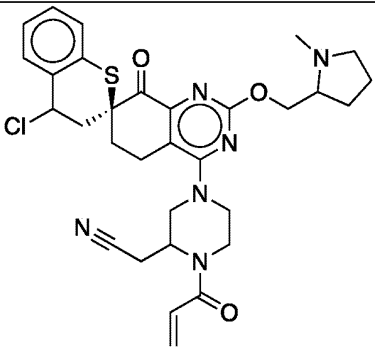
10

20

30

40

50

177		-10.370391
178		-10.369785
179		-10.36447
180		-10.363109

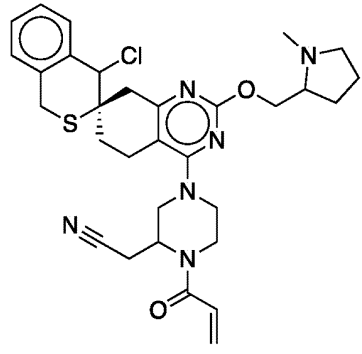
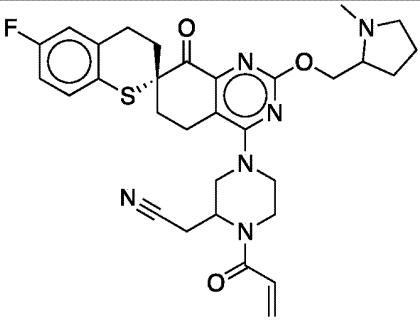
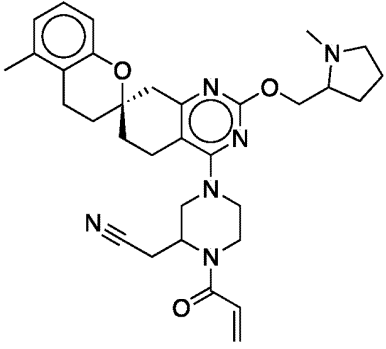
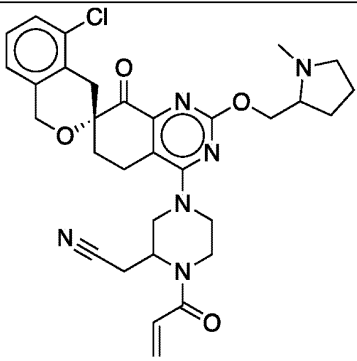
10

20

30

40

50

181		-10.362892
182		-10.360789
183		-10.360705
184		-10.359118

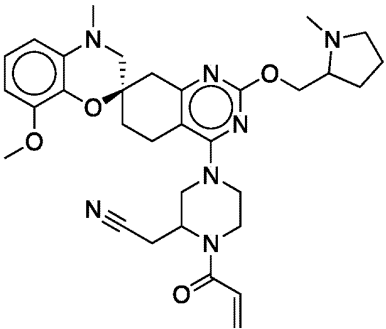
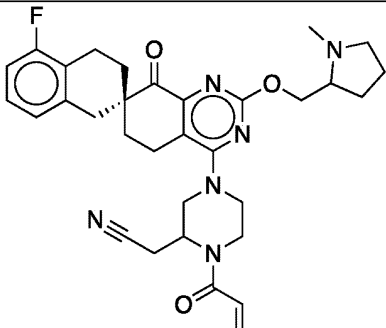
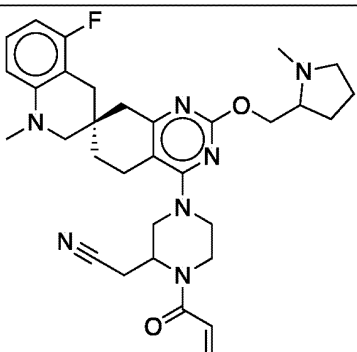
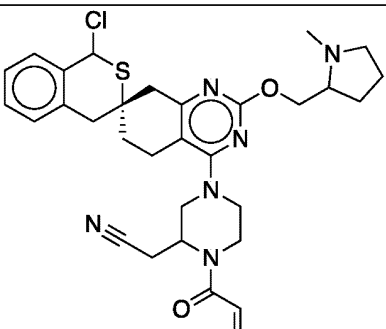
10

20

30

40

50

185		-10.357657
186		-10.356423
187		-10.354665
188		-10.352349

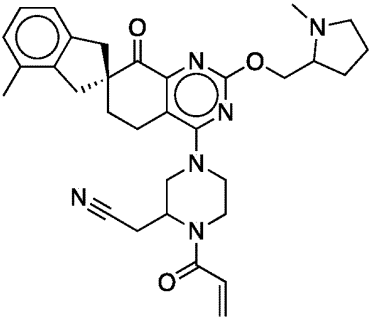
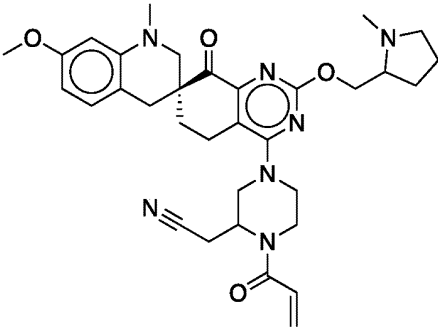
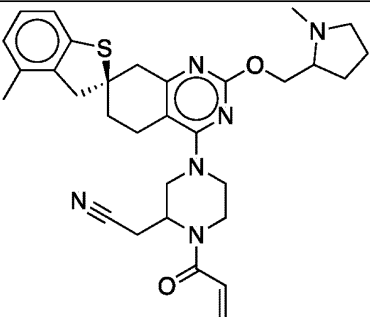
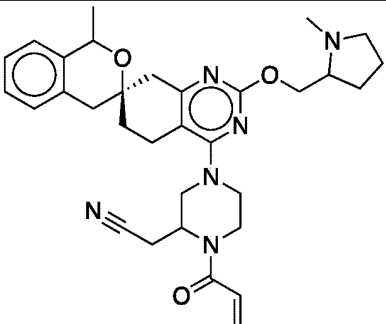
10

20

30

40

50

189		-10.351482
190		-10.350846
191		-10.349401
192		-10.349039

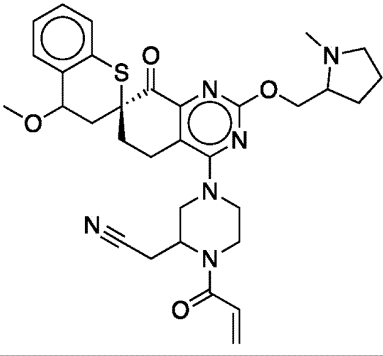
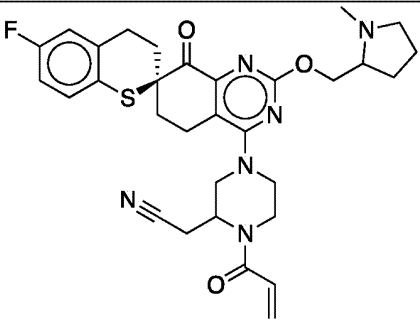
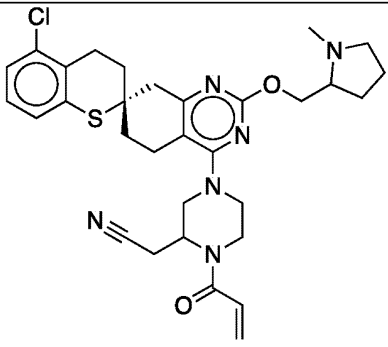
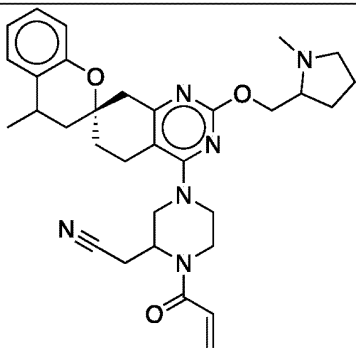
10

20

30

40

50

193		-10.34871
194		-10.342567
195		-10.340588
196		-10.340058

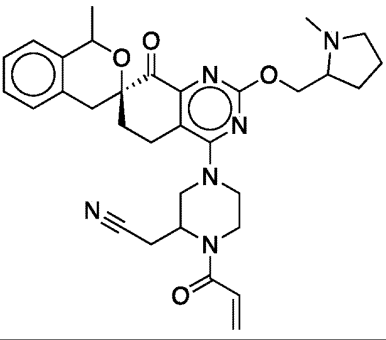
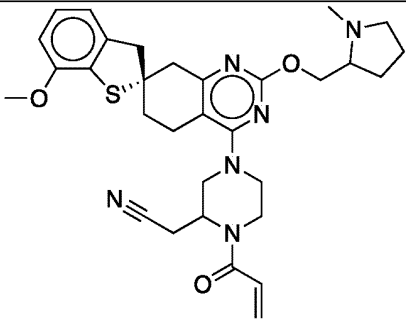
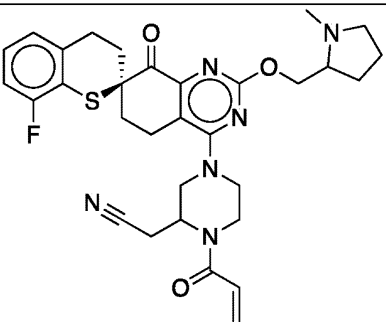
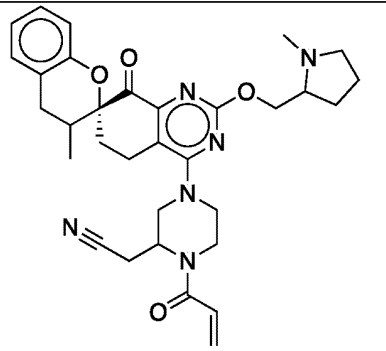
10

20

30

40

50

197		-10.337112
198		-10.335731
199		-10.33483
200		-10.328775

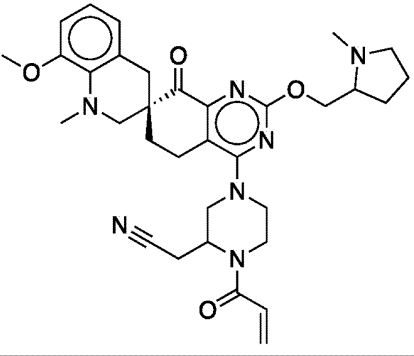
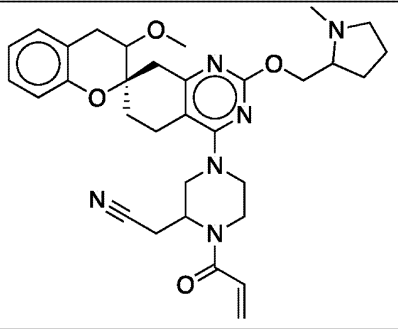
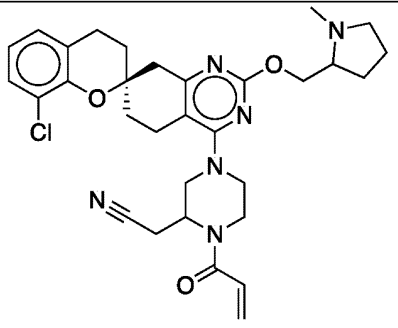
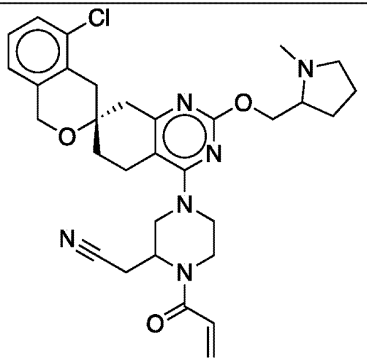
10

20

30

40

50

201		-10.326271
202		-10.326126
203		-10.323047
204		-10.322114

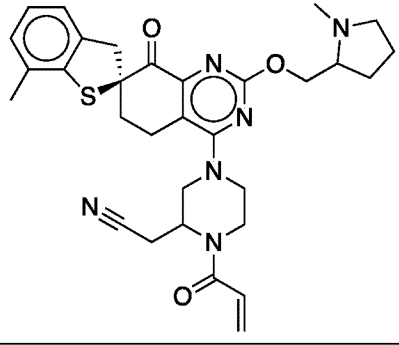
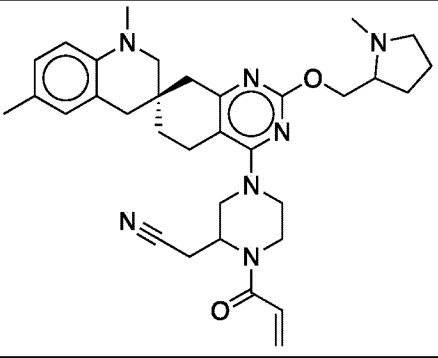
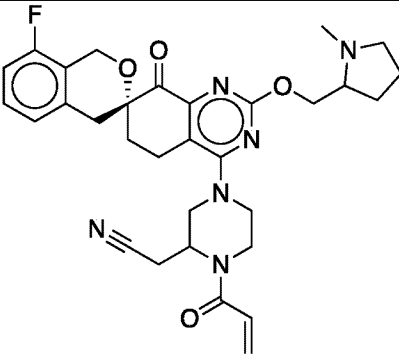
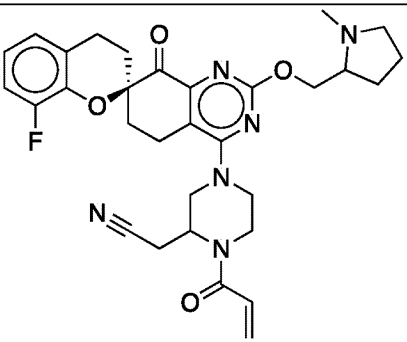
10

20

30

40

50

205		-10.321477
206		-10.320323
207		-10.319101
208		-10.317525

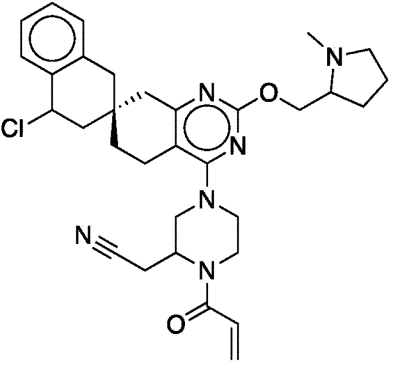
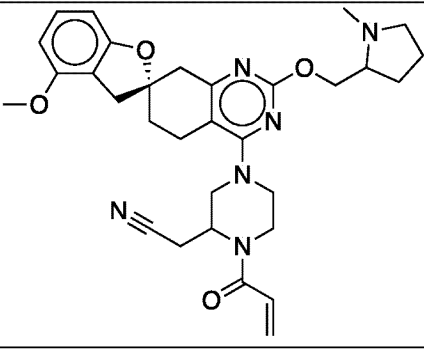
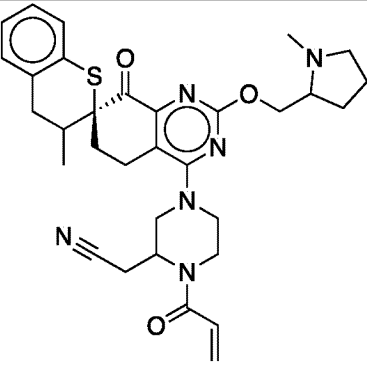
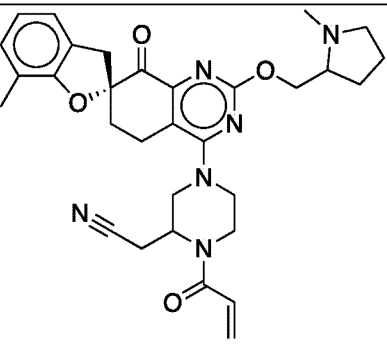
10

20

30

40

50

209		-10.315182
210		-10.315153
211		-10.315069
212		-10.314467

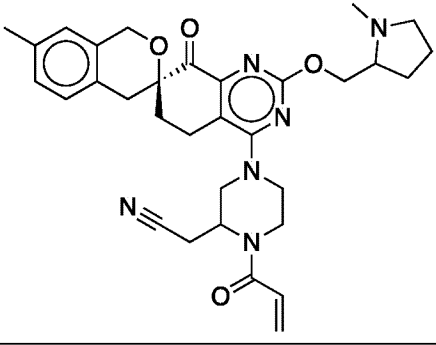
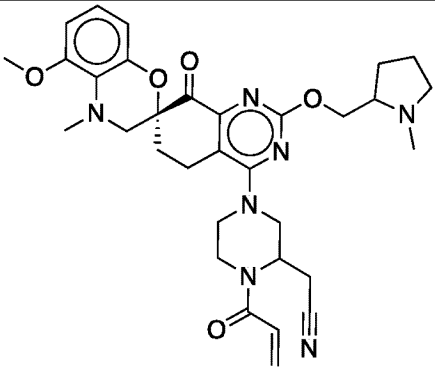
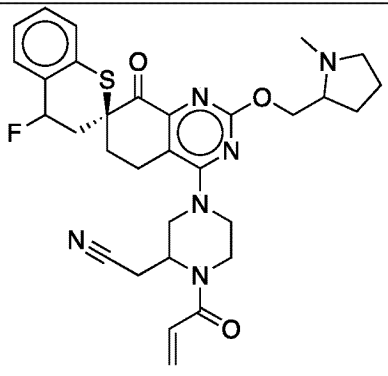
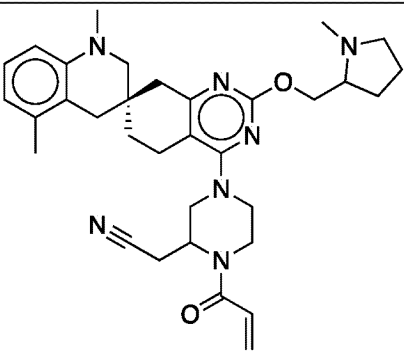
10

20

30

40

50

213		-10.313273
214		-10.312582
215		-10.312112
216		-10.310952

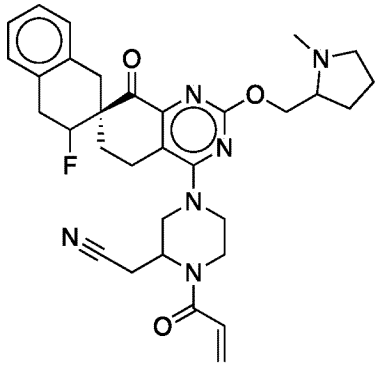
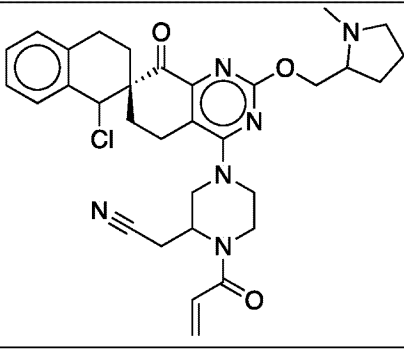
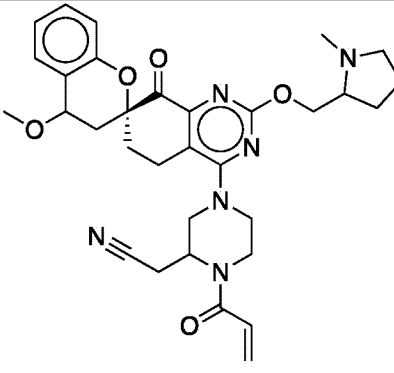
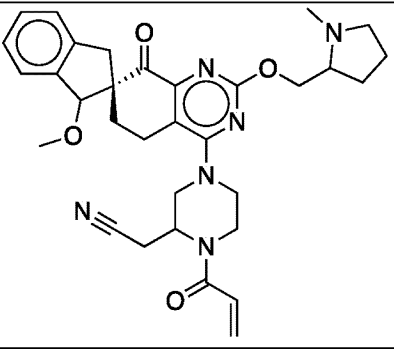
10

20

30

40

50

217		-10.310905
218		-10.309813
219		-10.306185
220		-10.304274

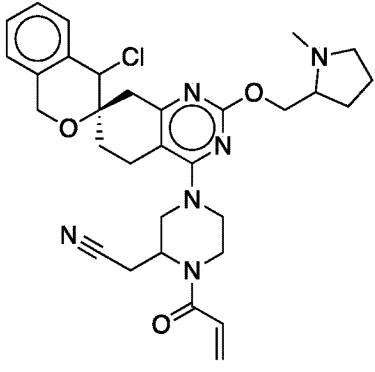
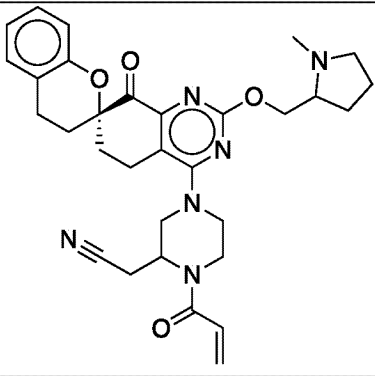
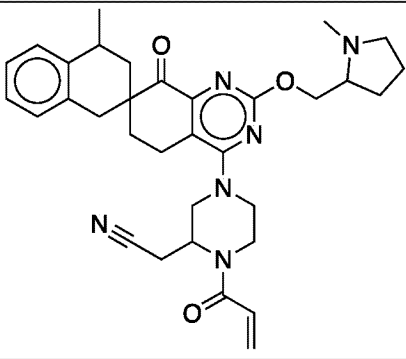
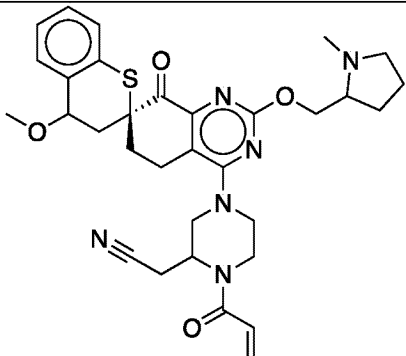
10

20

30

40

50

221		-10.299044
222		-10.298347
223		-10.296518
224		-10.296247

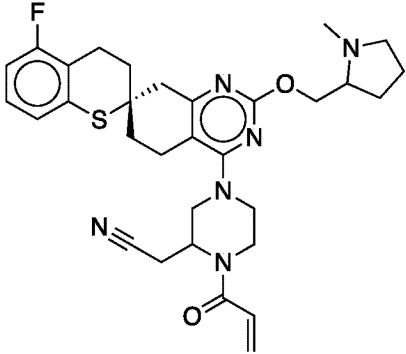
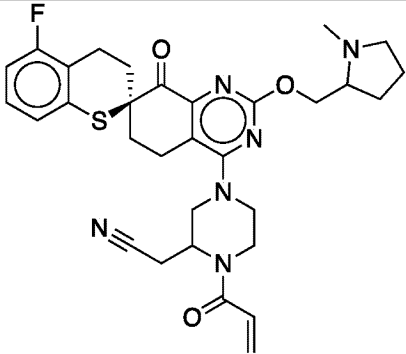
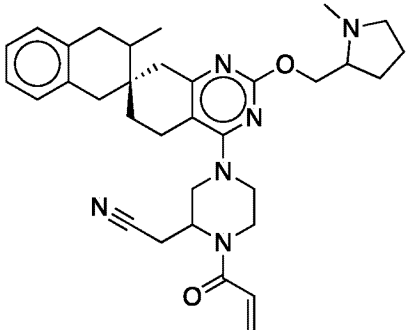
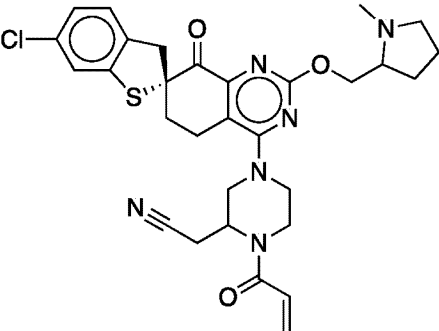
10

20

30

40

50

225		-10.291051
226		-10.289681
227		-10.288819
228		-10.287402

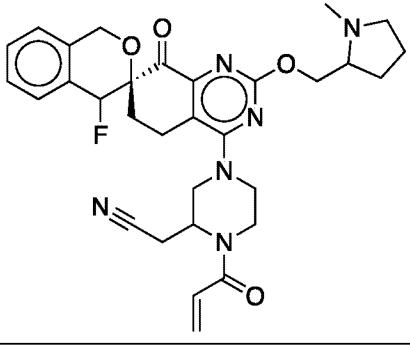
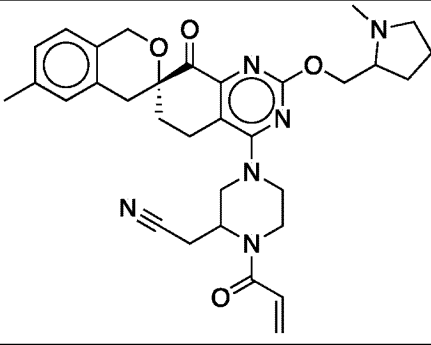
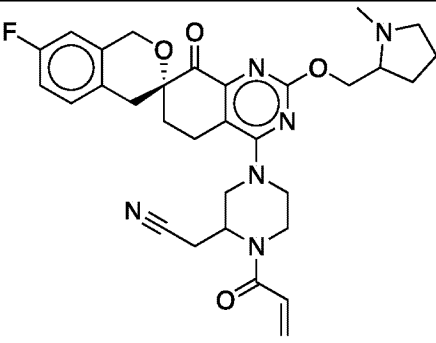
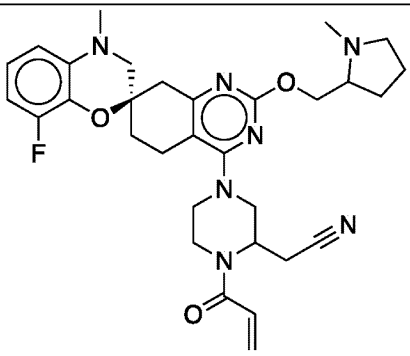
10

20

30

40

50

229		-10.287056
230		-10.285065
231		-10.283856
232		-10.282378

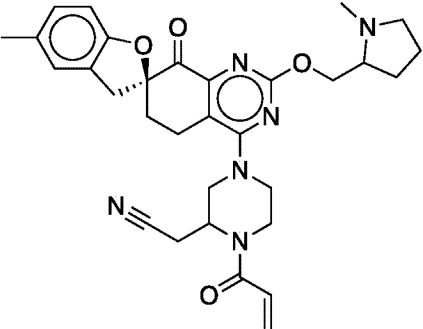
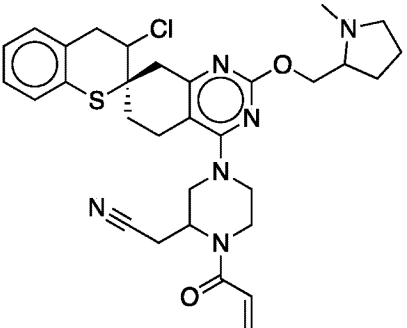
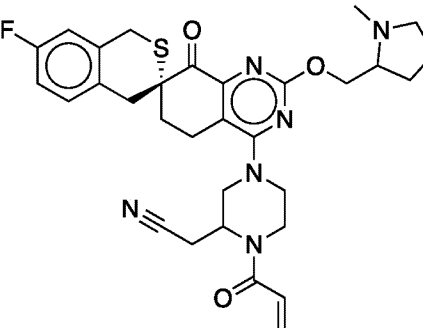
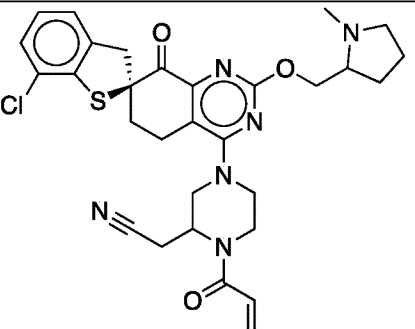
10

20

30

40

50

233		-10.279558
234		-10.278358
235		-10.278059
236		-10.277317

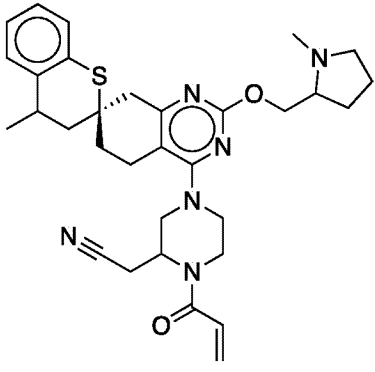
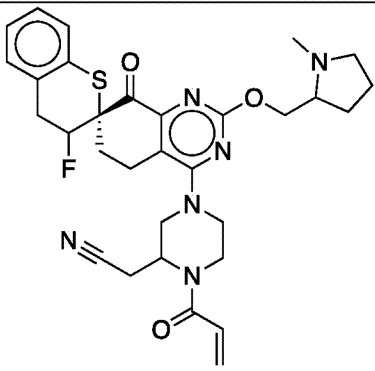
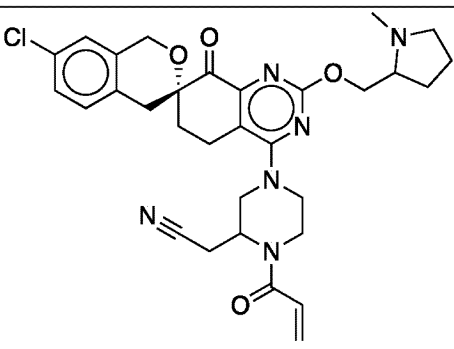
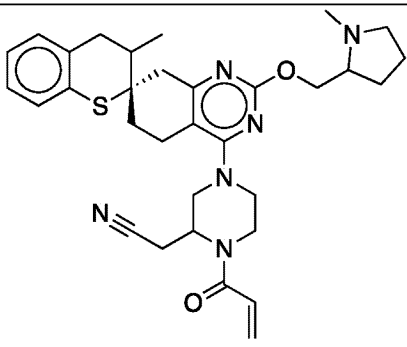
10

20

30

40

50

237		-10.275789
238		-10.275363
239		-10.27006
240		-10.268412

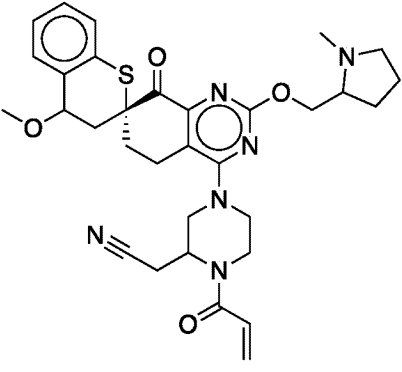
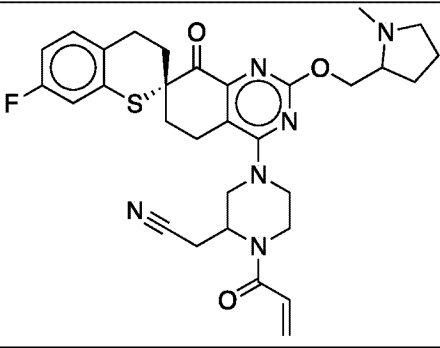
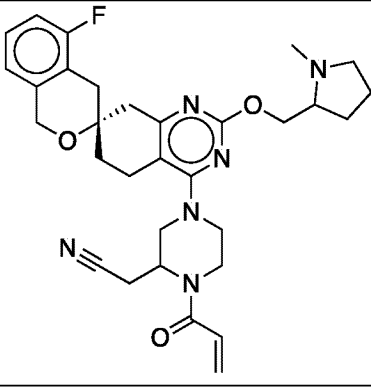
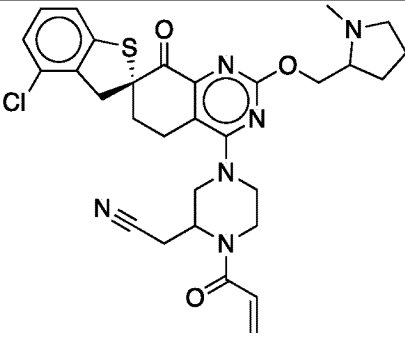
10

20

30

40

50

241		-10.266917
242		-10.266873
243		-10.266325
244		-10.264915

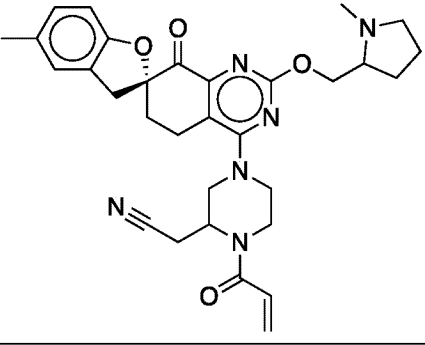
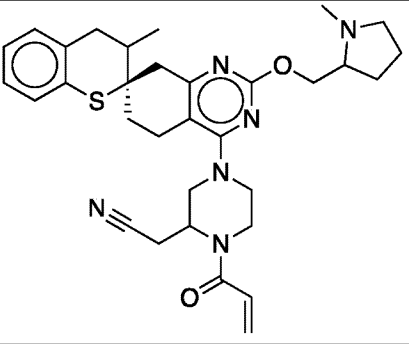
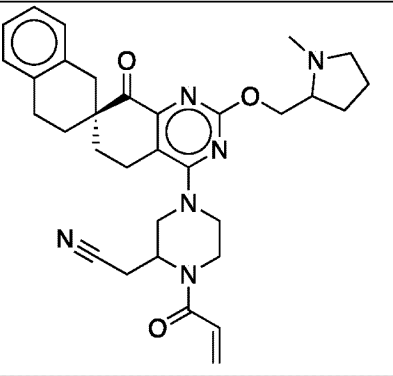
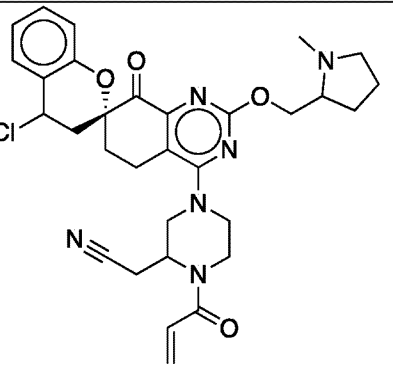
10

20

30

40

50

245		-10.261268
246		-10.260366
247		-10.259962
248		-10.259342

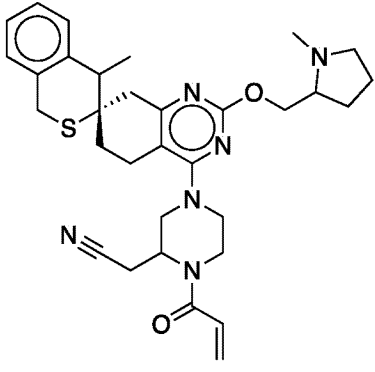
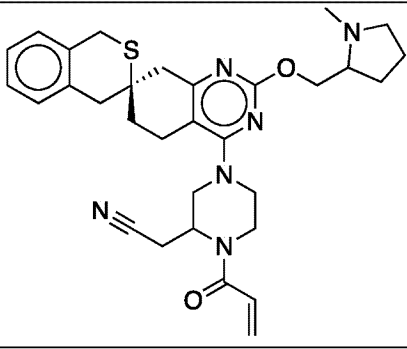
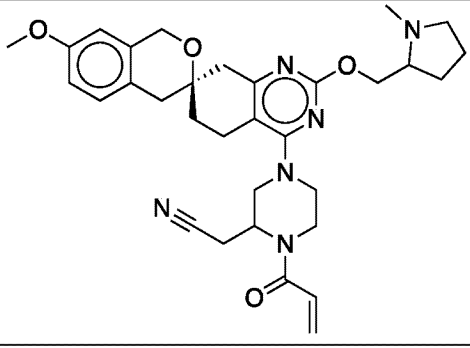
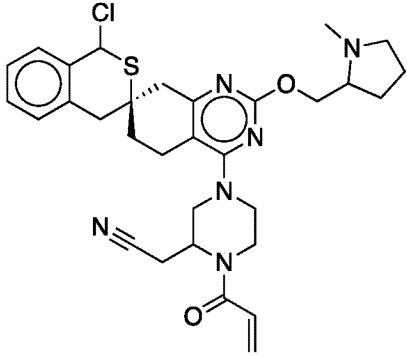
10

20

30

40

50

249		-10.258017
250		-10.25752
251		-10.257049
252		-10.256734

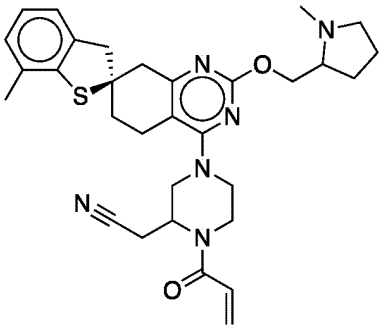
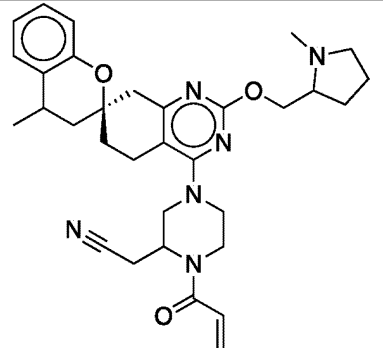
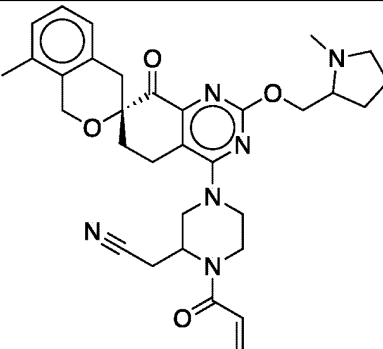
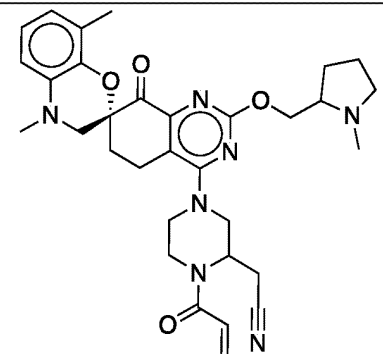
10

20

30

40

50

253		-10.256317
254		-10.253079
255		-10.252951
256		-10.252912

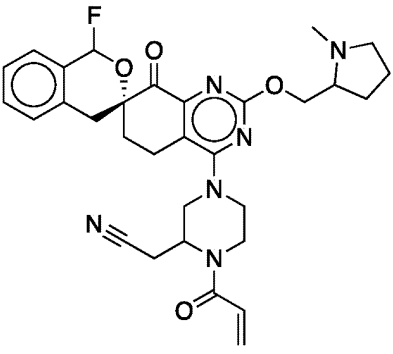
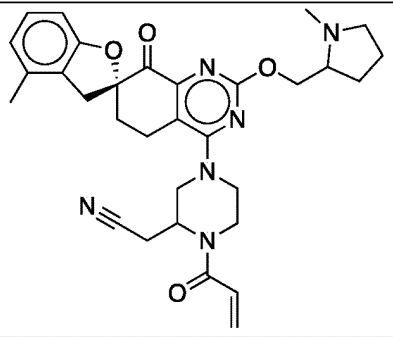
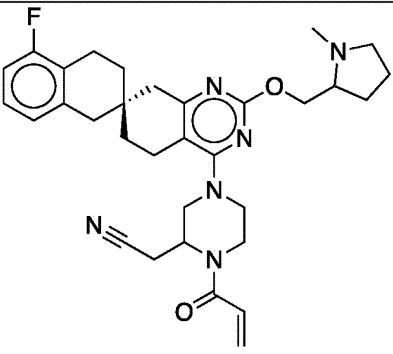
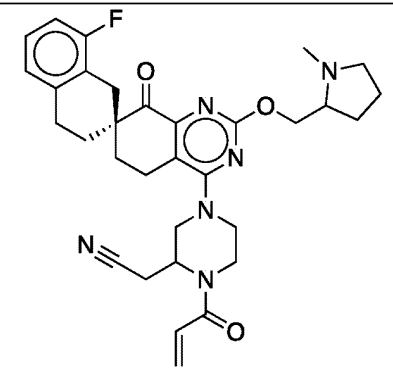
10

20

30

40

50

257		-10.252806
258		-10.252176
259		-10.251906
260		-10.251116

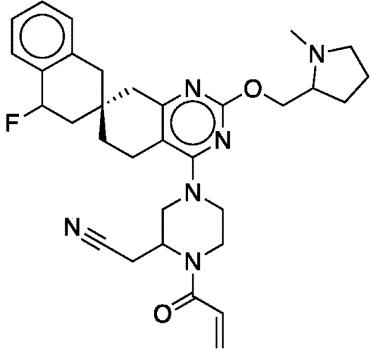
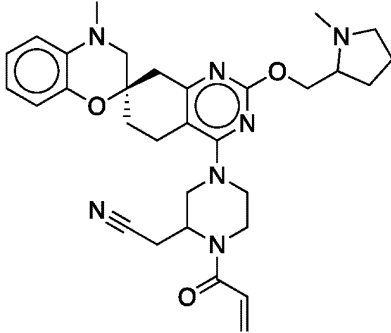
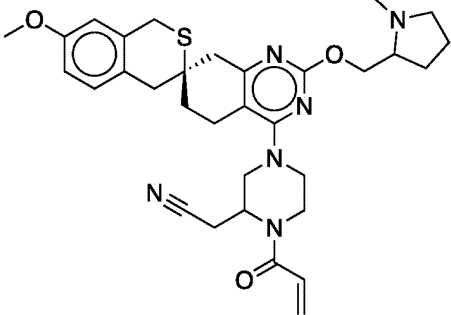
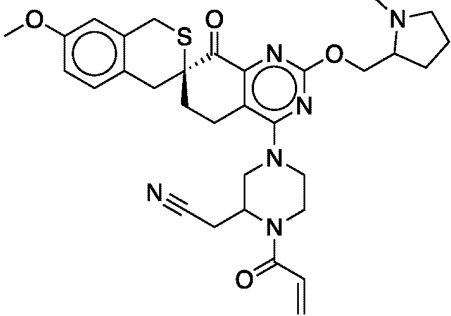
10

20

30

40

50

261		-10.250387
262		-10.250238
263		-10.250235
264		-10.249696

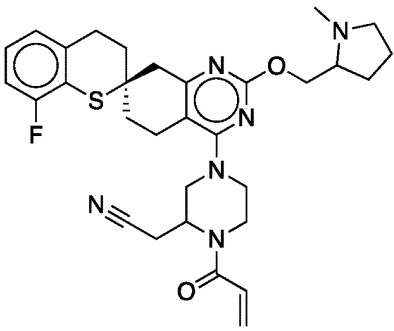
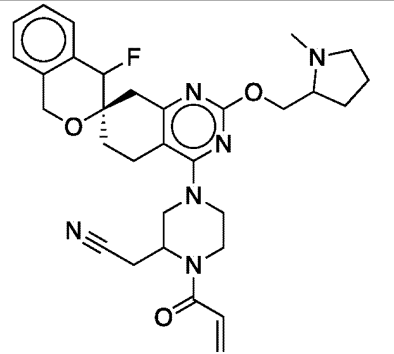
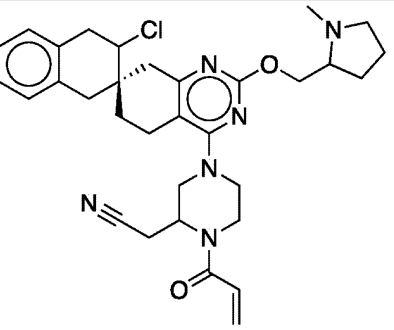
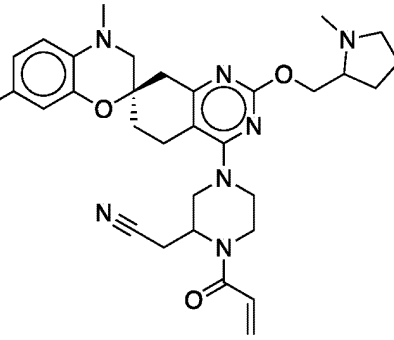
10

20

30

40

50

265		-10.249341
266		-10.248413
267		-10.245479
268		-10.243363

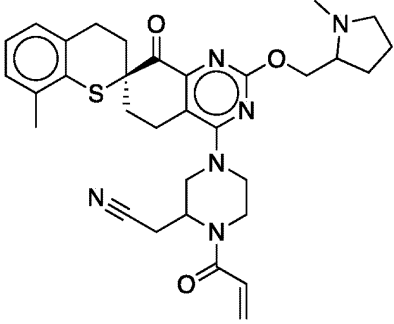
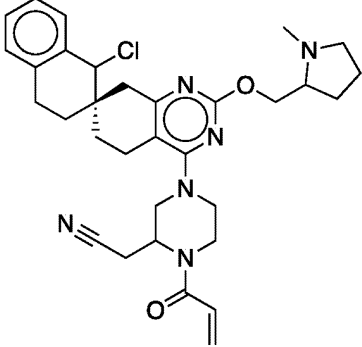
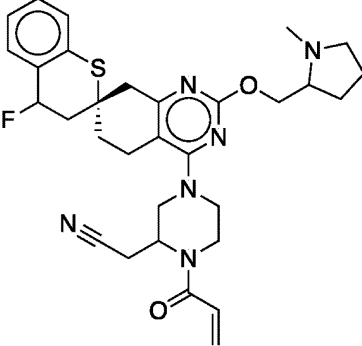
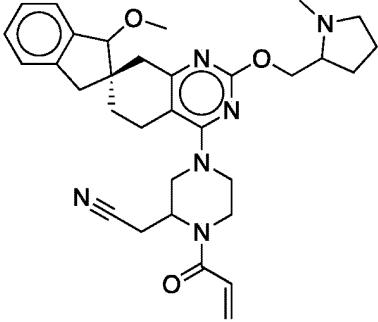
10

20

30

40

50

269		-10.243093
270		-10.237498
271		-10.236166
272		-10.235914

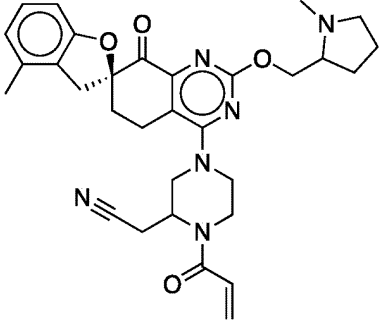
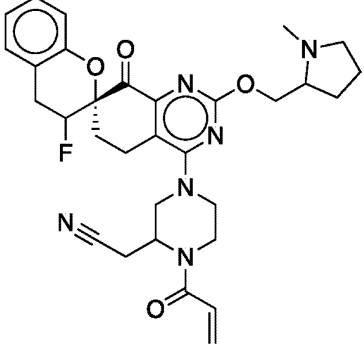
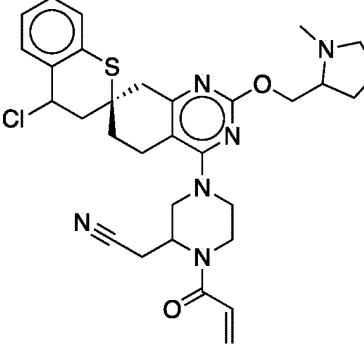
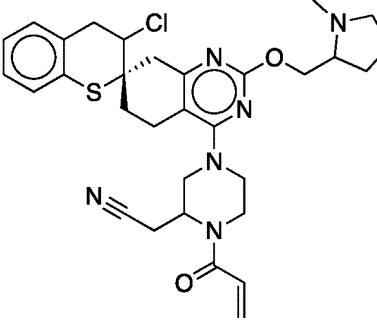
10

20

30

40

50

273		-10.235053
274		-10.23189
275		-10.227119
276		-10.226973

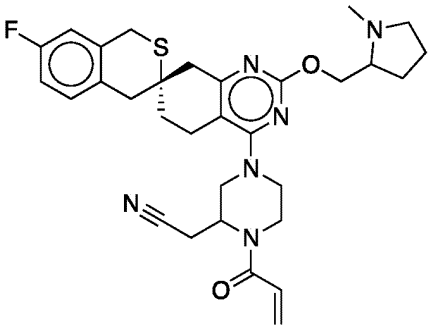
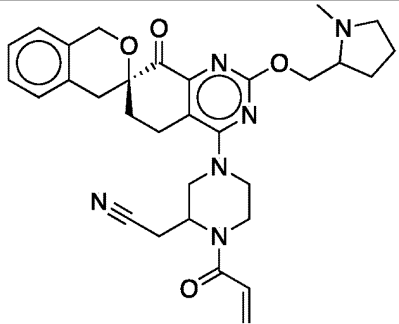
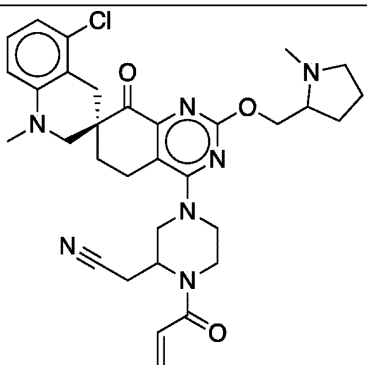
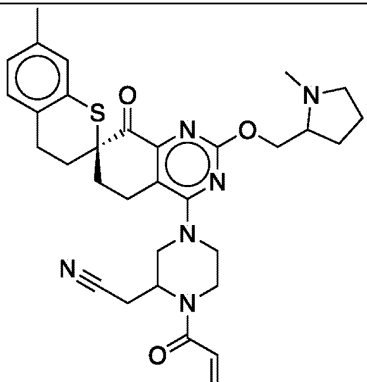
10

20

30

40

50

277		-10.22581
278		-10.225527
279		-10.224813
280		-10.222542

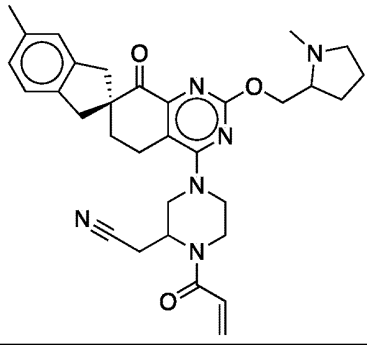
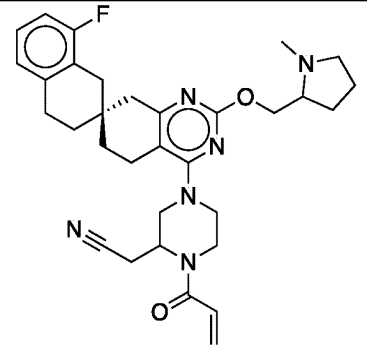
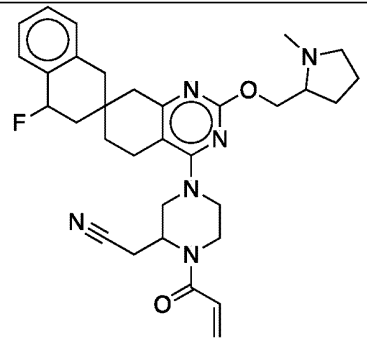
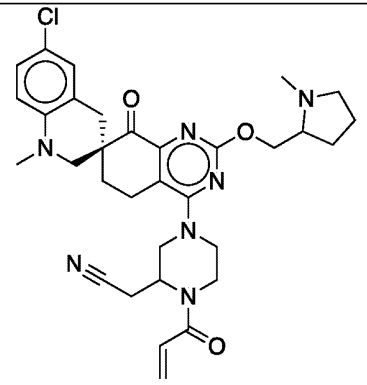
10

20

30

40

50

281		-10.222248
282		-10.217906
283		-10.209402
284		-10.209194

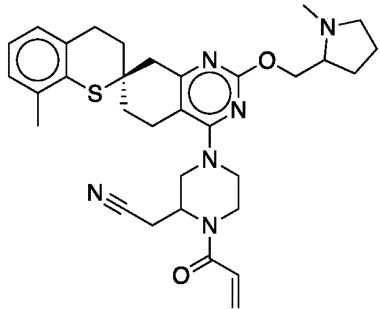
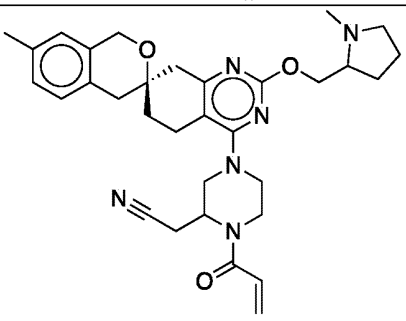
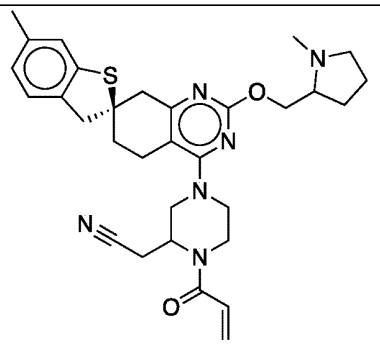
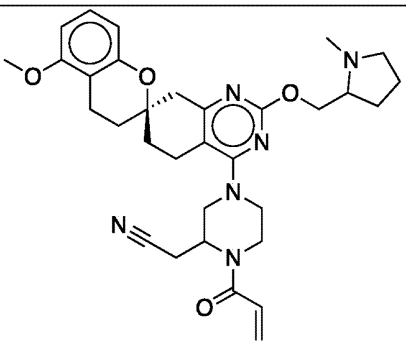
10

20

30

40

50

285		-10.205972
286		-10.203714
287		-10.201801
288		-10.200459

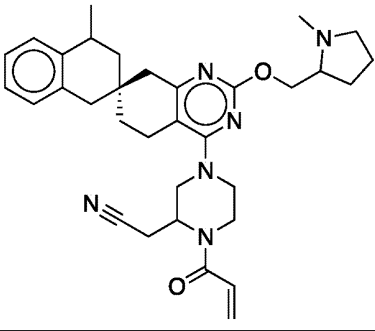
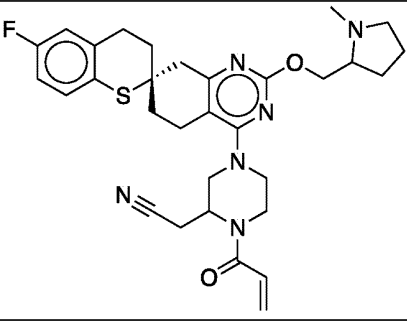
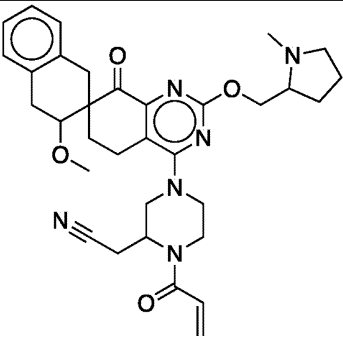
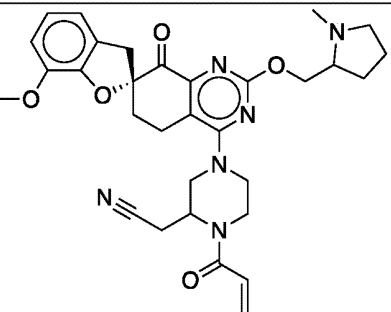
10

20

30

40

50

289		-10.197214
290		-10.194154
291		-10.193399
292		-10.189241

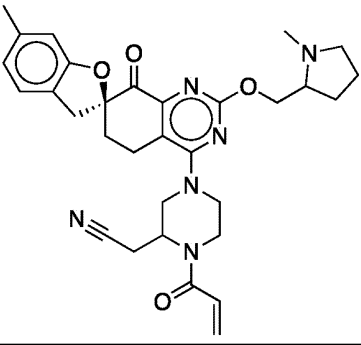
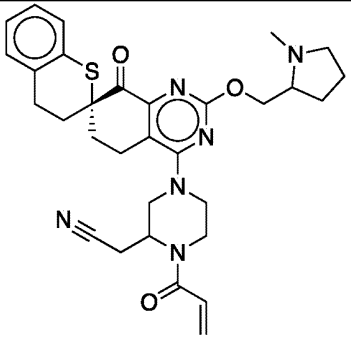
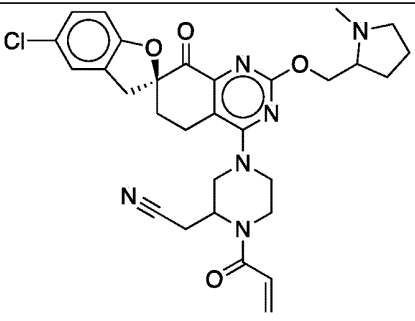
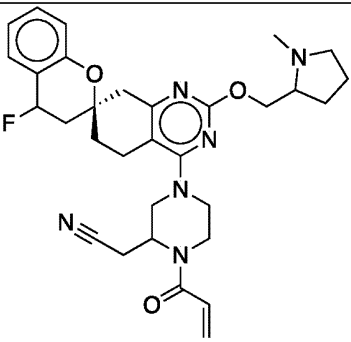
10

20

30

40

50

293		-10.188177
294		-10.186148
295		-10.185727
296		-10.185139

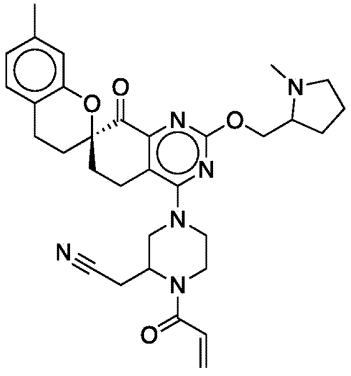
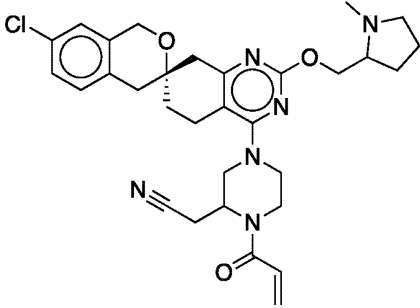
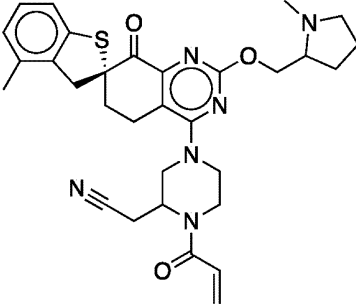
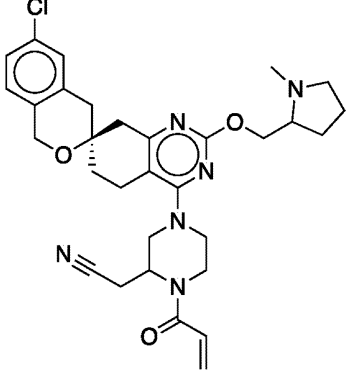
10

20

30

40

50

297		-10.18463
298		-10.184012
299		-10.182555
300		-10.181388

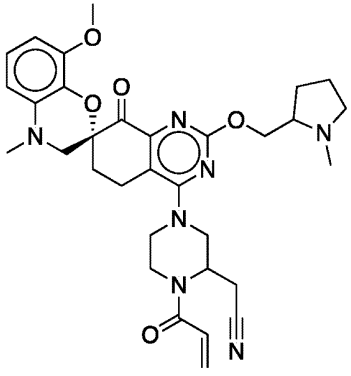
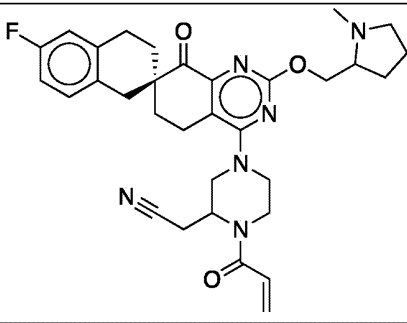
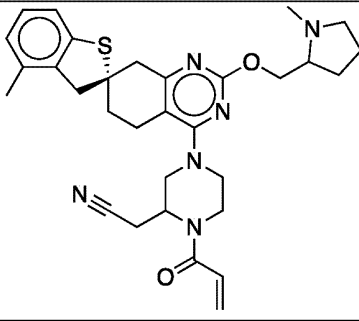
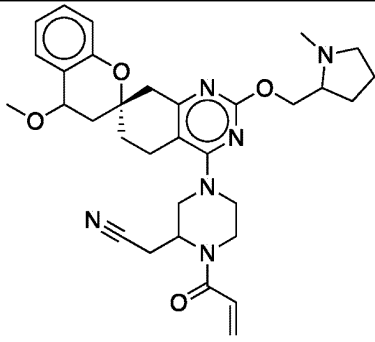
10

20

30

40

50

301		-10.178963
302		-10.176359
303		-10.17564
304		-10.174148

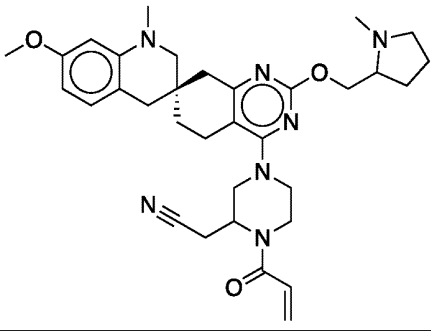
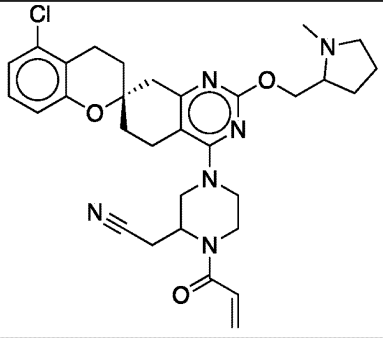
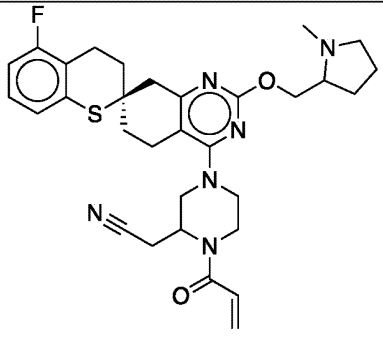
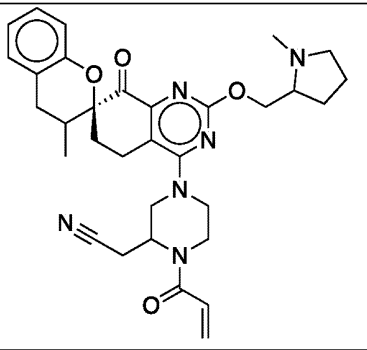
10

20

30

40

50

305		-10.173687
306		-10.172579
307		-10.171645
308		-10.171028

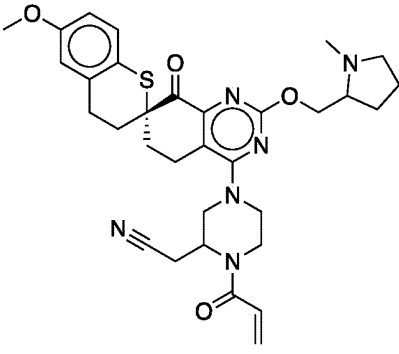
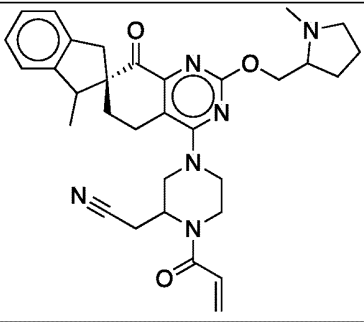
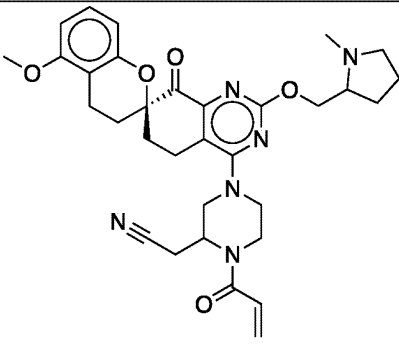
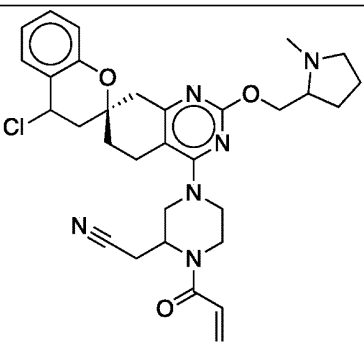
10

20

30

40

50

309		-10.168193
310		-10.167358
311		-10.16718
312		-10.166423

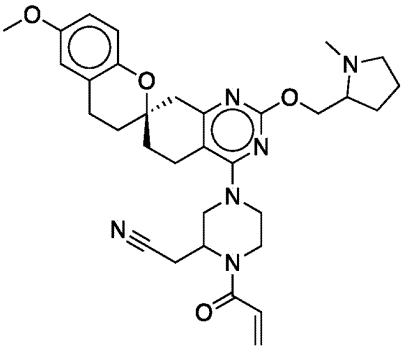
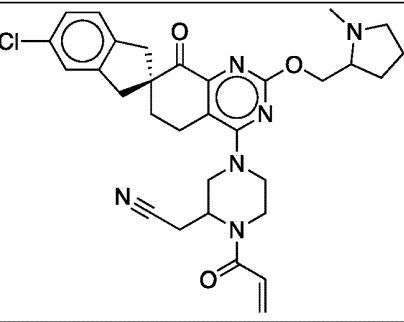
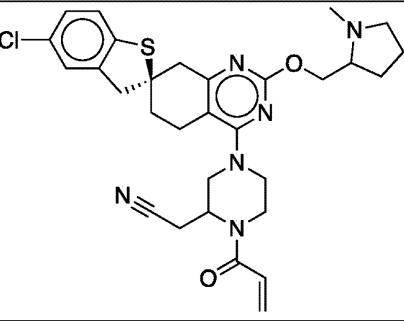
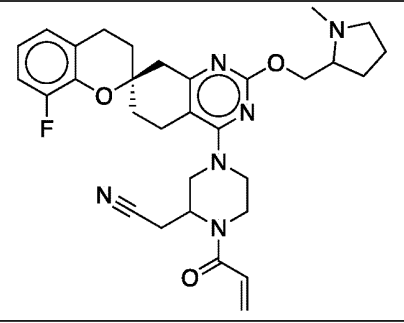
10

20

30

40

50

313		-10.166237
314		-10.165823
315		-10.165006
316		-10.163249

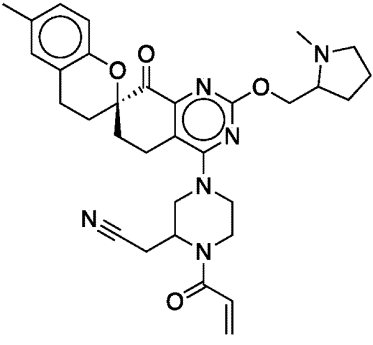
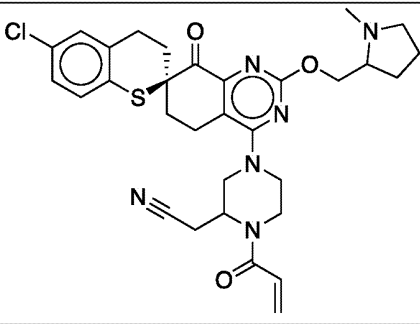
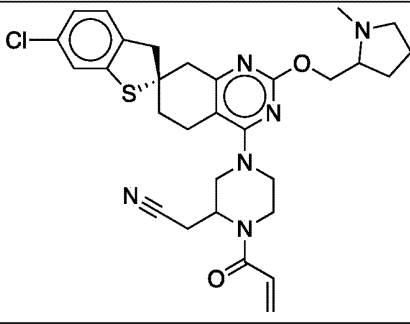
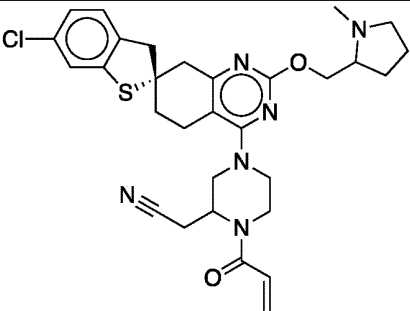
10

20

30

40

50

317		-10.162031
318		-10.161969
319		-10.161816
320		-10.161522

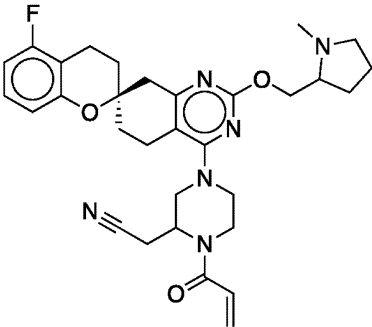
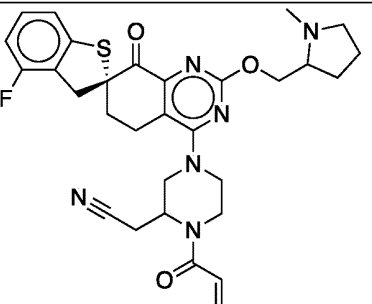
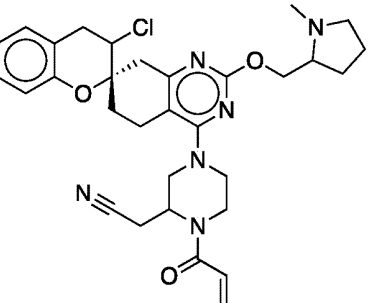
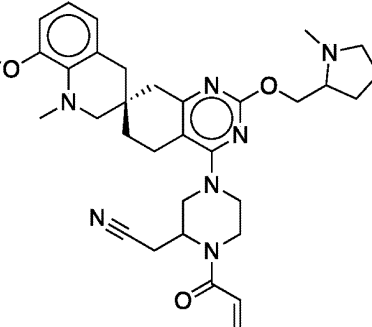
10

20

30

40

50

321		-10.16058
322		-10.160408
323		-10.160085
324		-10.159536

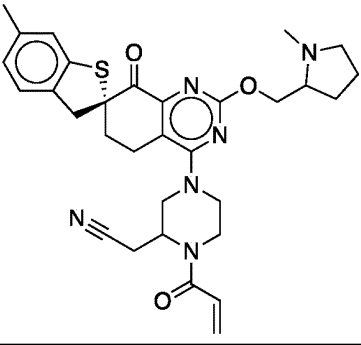
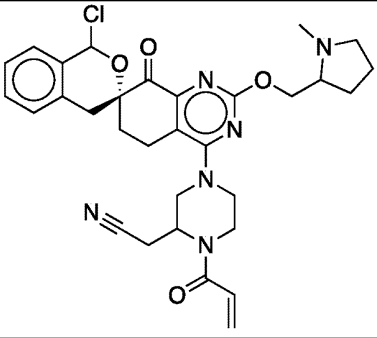
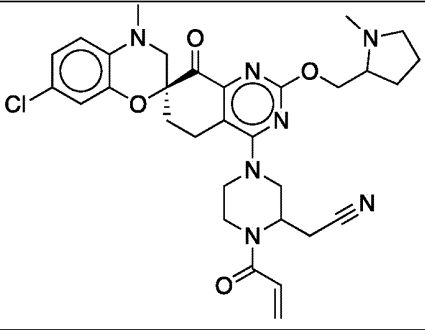
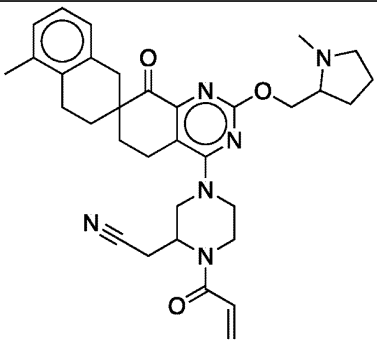
10

20

30

40

50

325		-10.158973
326		-10.157287
327		-10.156752
328		-10.156197

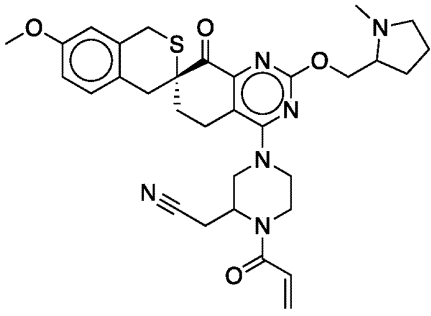
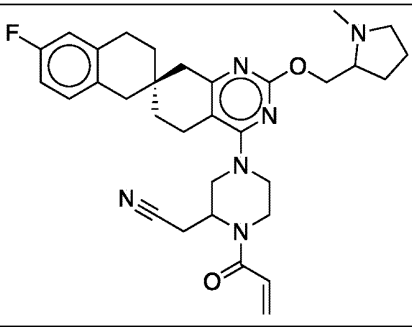
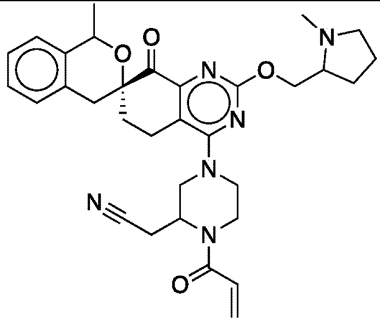
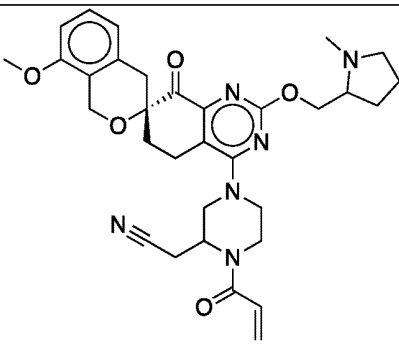
10

20

30

40

50

329		-10.156022
330		-10.154814
331		-10.152538
332		-10.151457

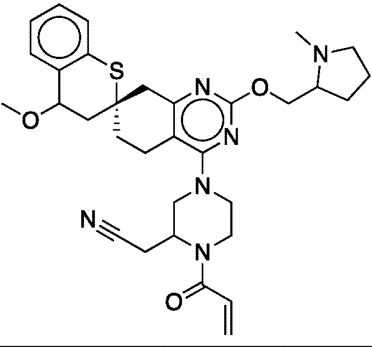
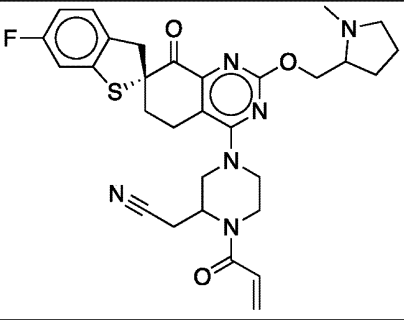
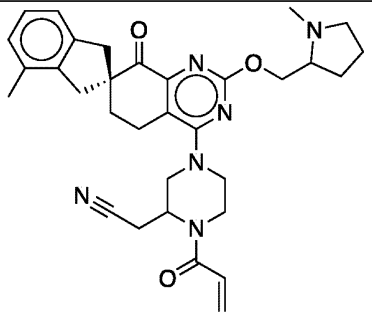
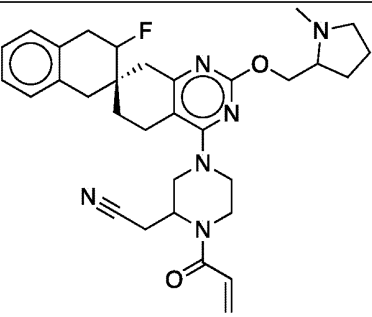
10

20

30

40

50

333		-10.150372
334		-10.150351
335		-10.147684
336		-10.14745

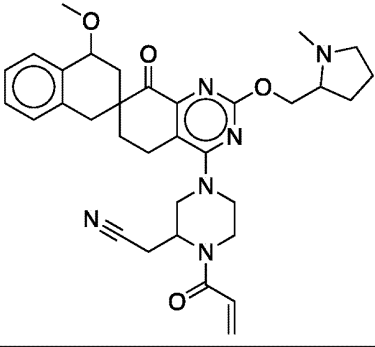
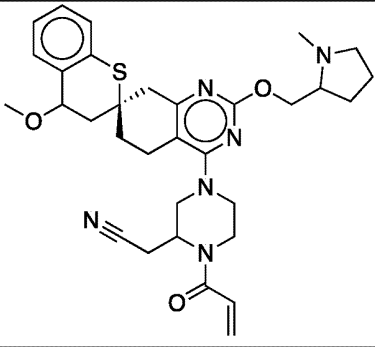
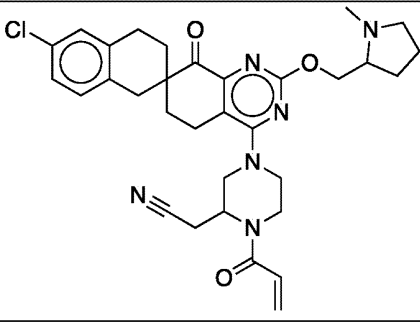
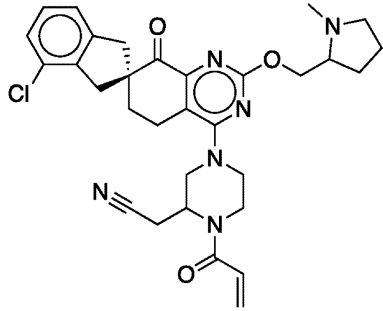
10

20

30

40

50

337		-10.146493
338		-10.146356
339		-10.143627
340		-10.14222

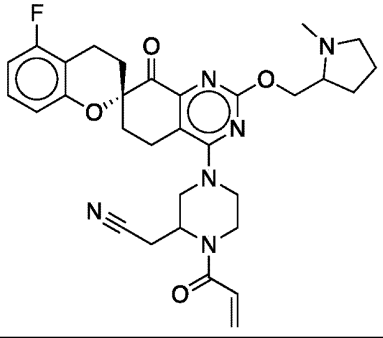
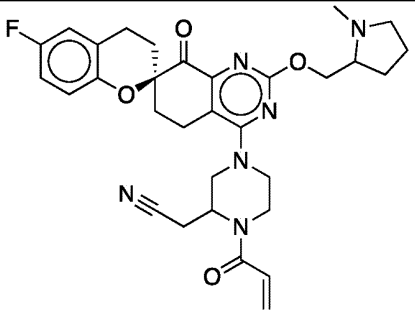
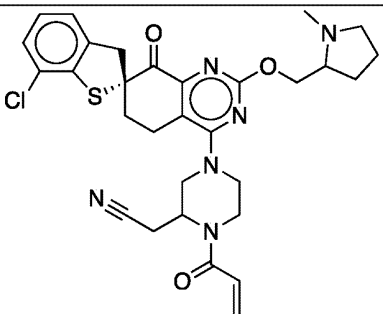
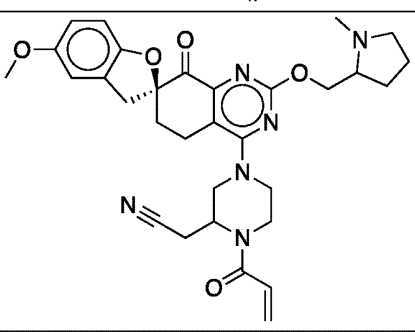
10

20

30

40

50

341		-10.141289
342		-10.140965
343		-10.139228
344		-10.139128

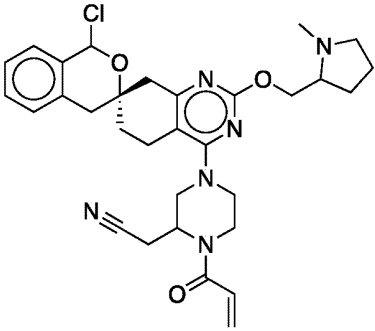
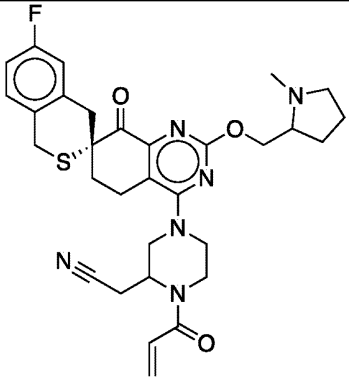
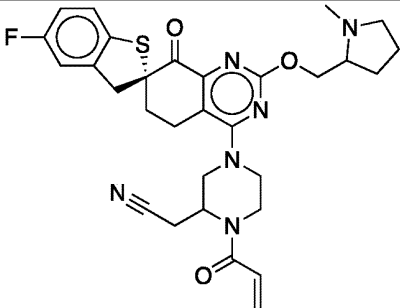
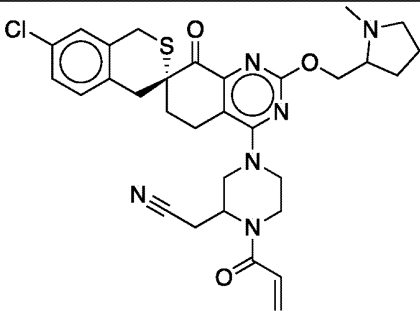
10

20

30

40

50

345		-10.137698
346		-10.135423
347		-10.133037
348		-10.13048

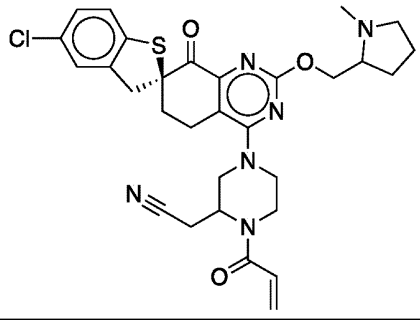
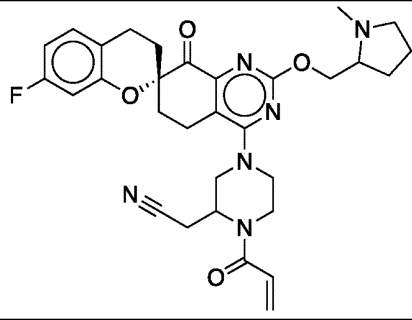
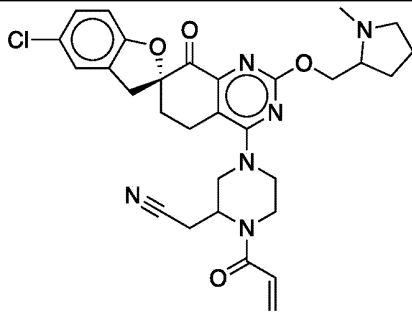
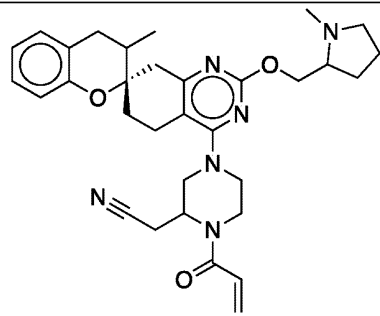
10

20

30

40

50

349		-10.127185
350		-10.125925
351		-10.125192
352		-10.12506

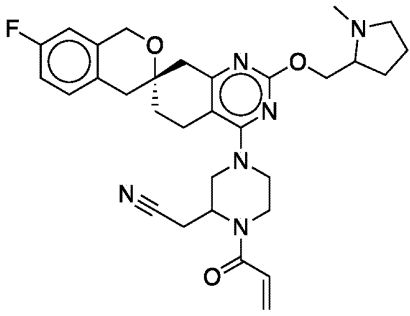
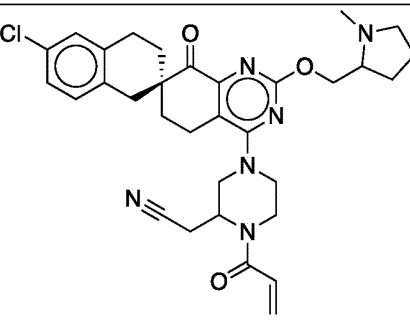
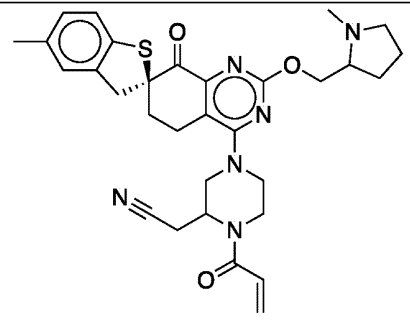
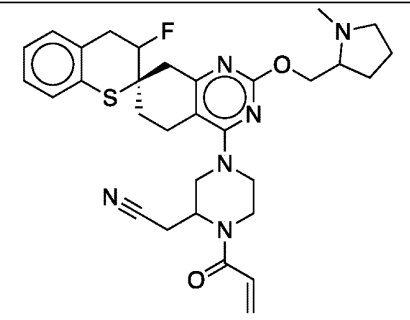
10

20

30

40

50

353		-10.124802
354		-10.124569
355		-10.124181
356		-10.122053

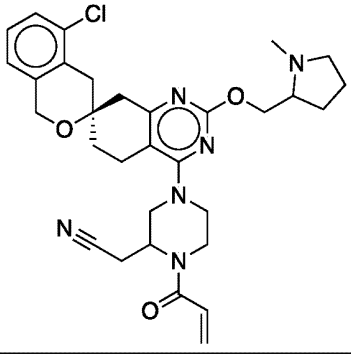
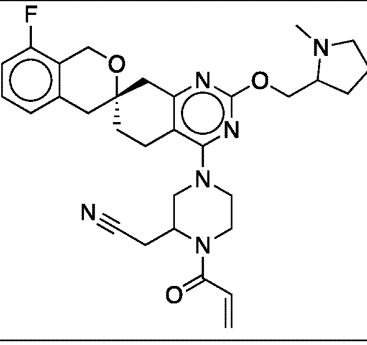
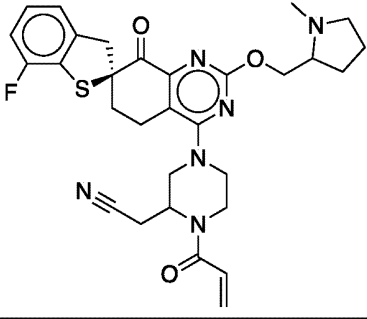
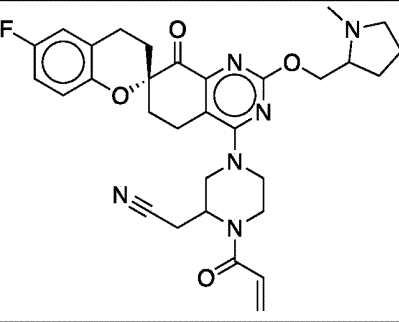
10

20

30

40

50

357		-10.121187
358		-10.120935
359		-10.120625
360		-10.118527

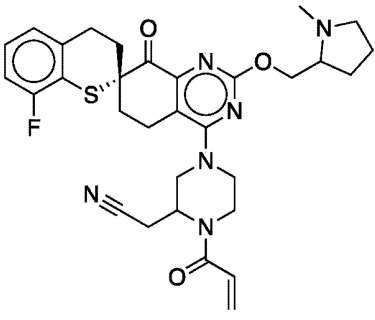
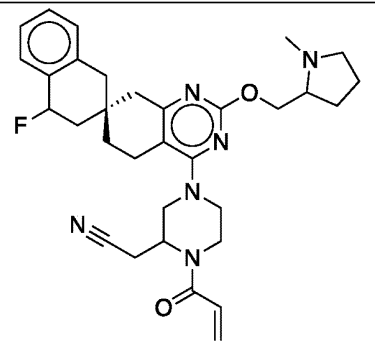
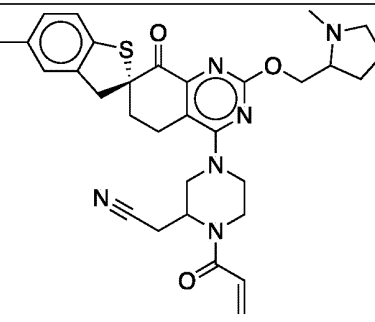
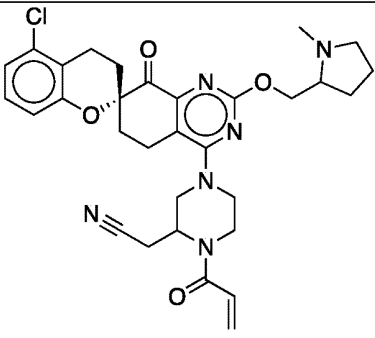
10

20

30

40

50

361		-10.11683
362		-10.115502
363		-10.113139
364		-10.112375

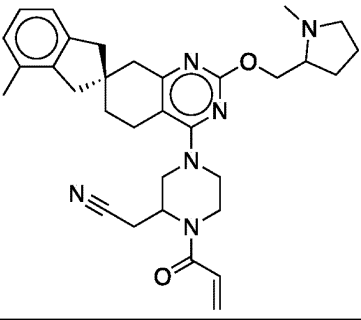
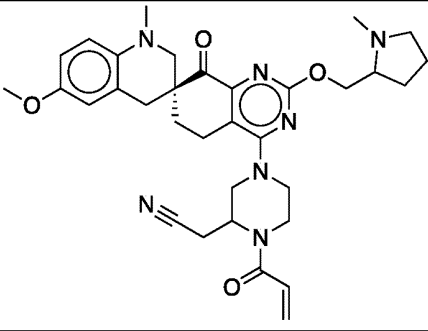
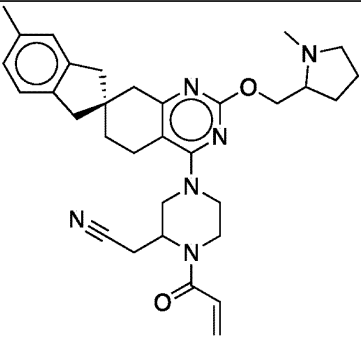
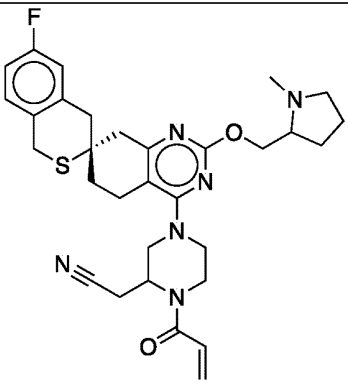
10

20

30

40

50

365		-10.112175
366		-10.110585
367		-10.110424
368		-10.107304

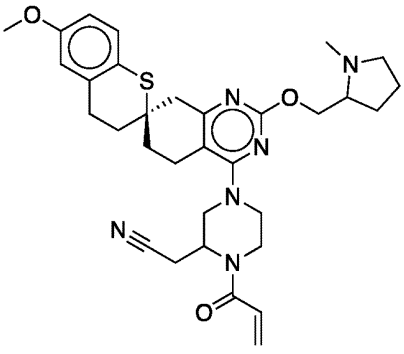
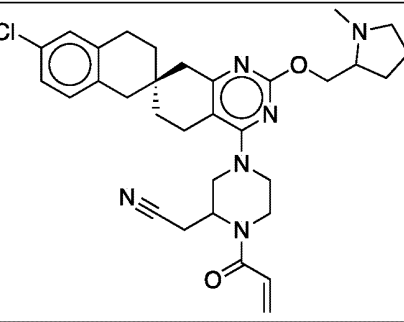
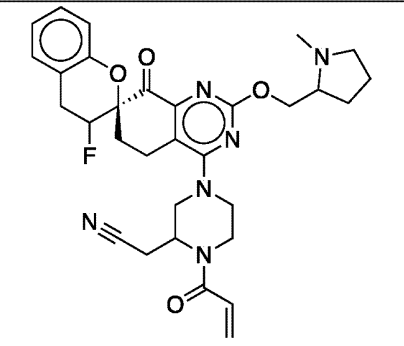
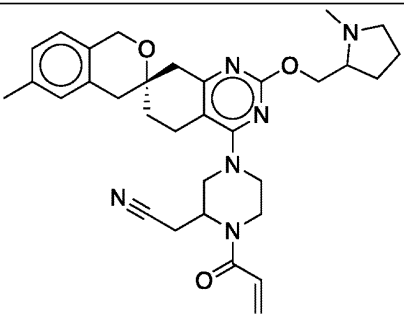
10

20

30

40

50

369		-10.105444
370		-10.105377
371		-10.104061
372		-10.101716

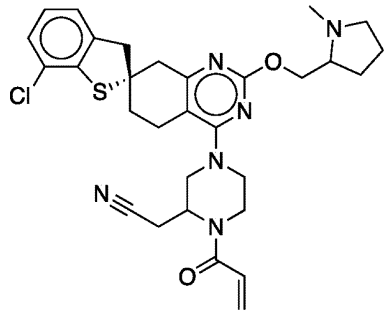
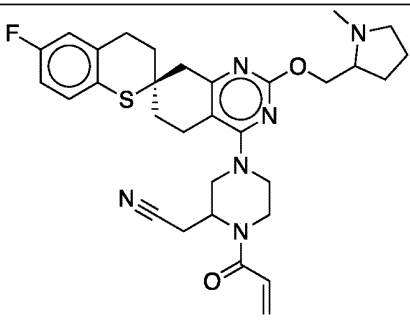
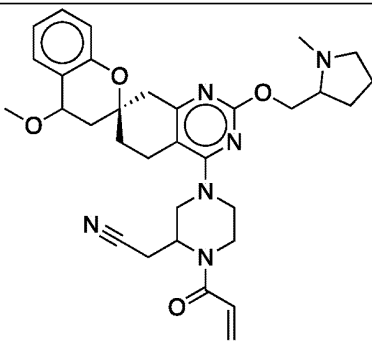
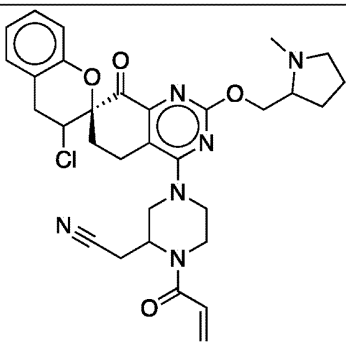
10

20

30

40

50

373		-10.101395
374		-10.100217
375		-10.097625
376		-10.096865

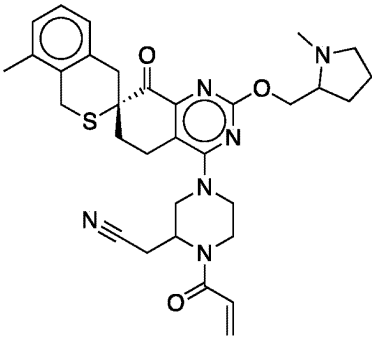
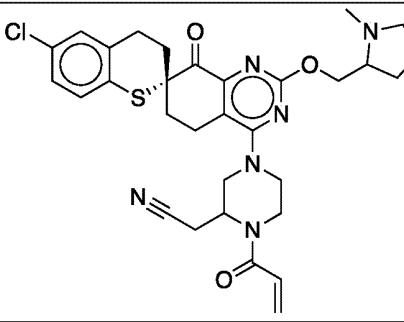
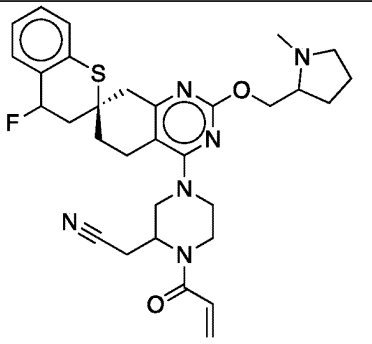
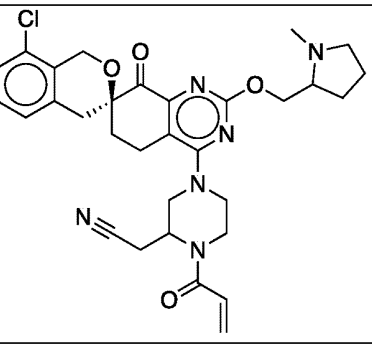
10

20

30

40

50

377		-10.096566
378		-10.095964
379		-10.093337
380		-10.092423

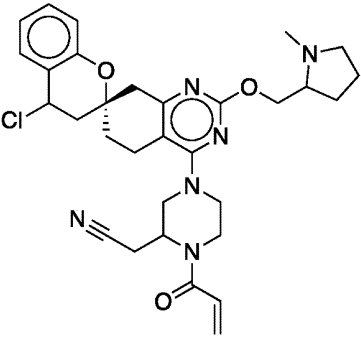
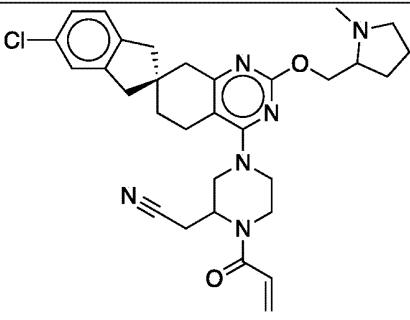
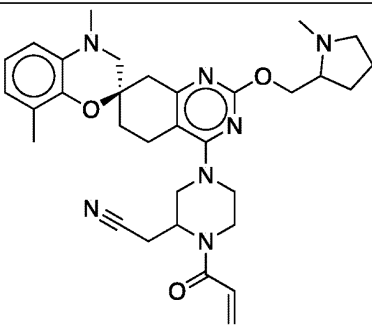
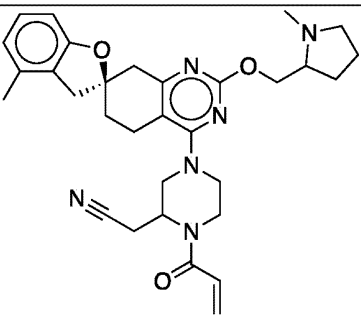
10

20

30

40

50

381		-10.092012
382		-10.088754
383		-10.088412
384		-10.087372

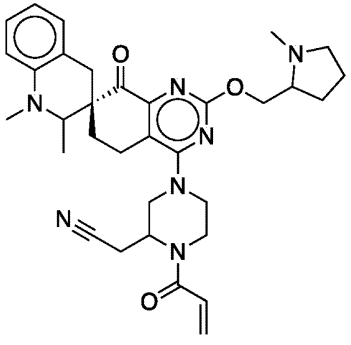
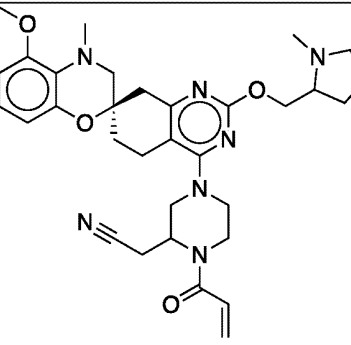
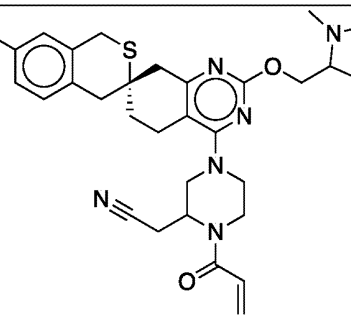
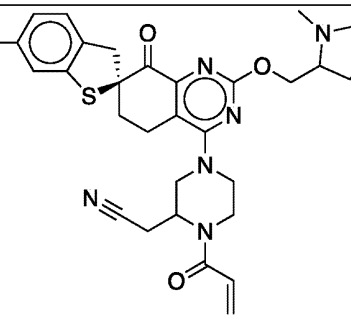
10

20

30

40

50

385		-10.086073
386		-10.085652
387		-10.085598
388		-10.08127

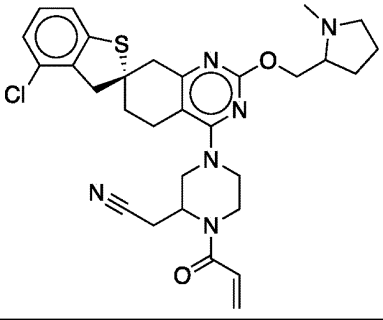
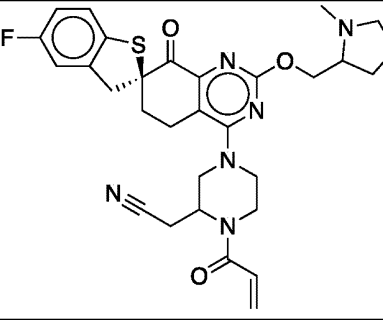
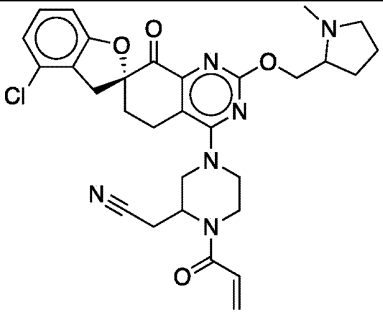
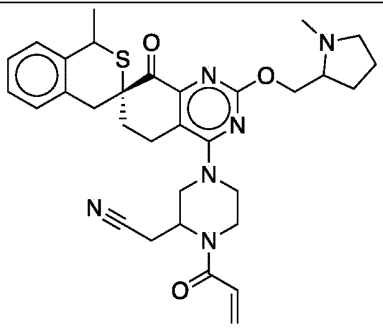
10

20

30

40

50

389		-10.077893
390		-10.077507
391		-10.075632
392		-10.07285

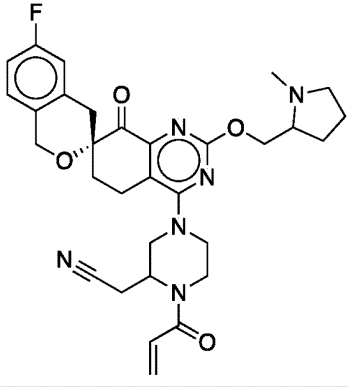
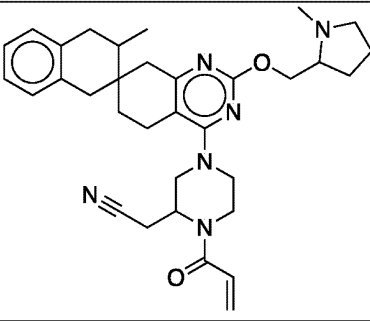
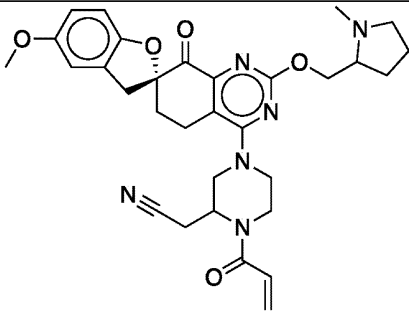
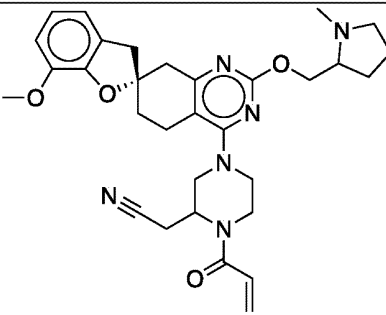
10

20

30

40

50

393		-10.072592
394		-10.072432
395		-10.071559
396		-10.070296

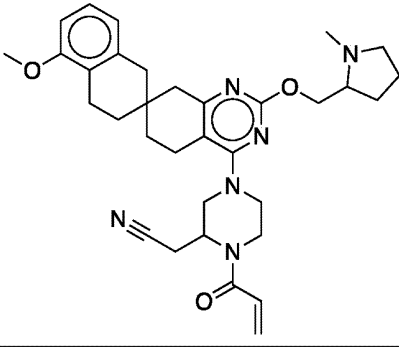
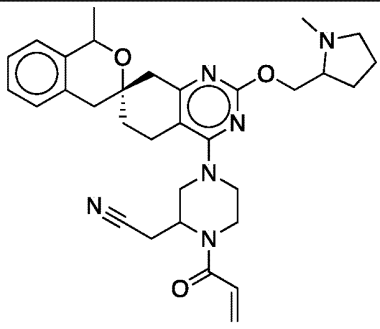
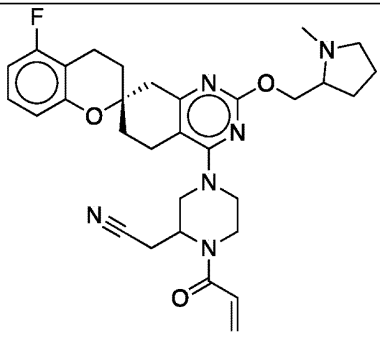
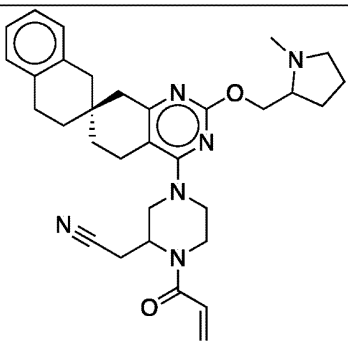
10

20

30

40

50

397		-10.06848
398		-10.06827
399		-10.065075
400		-10.06067

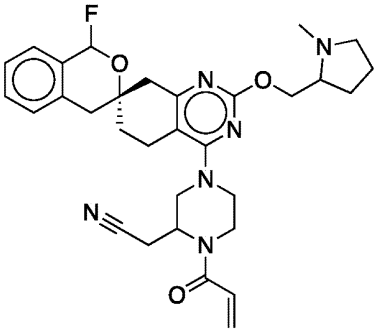
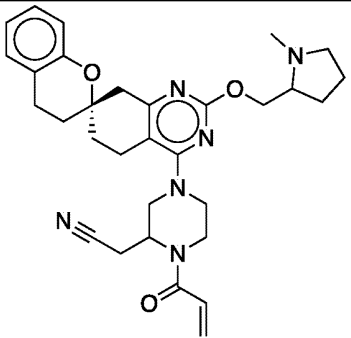
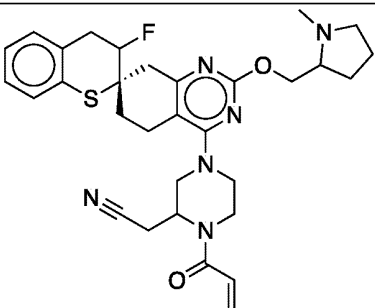
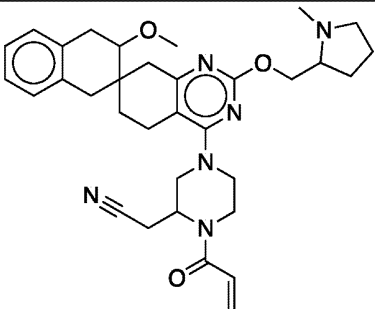
10

20

30

40

50

401		-10.06041
402		-10.060188
403		-10.059234
404		-10.055236

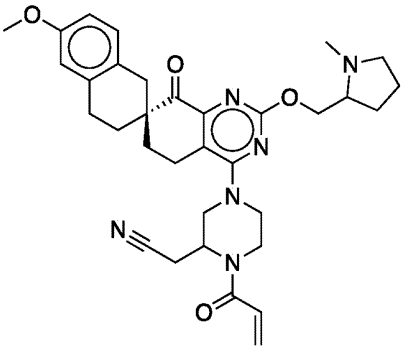
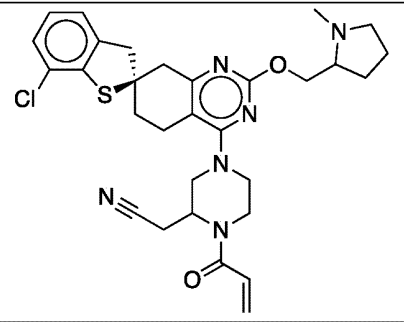
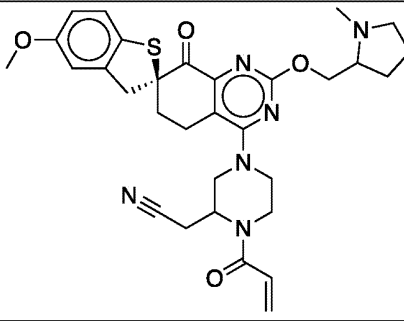
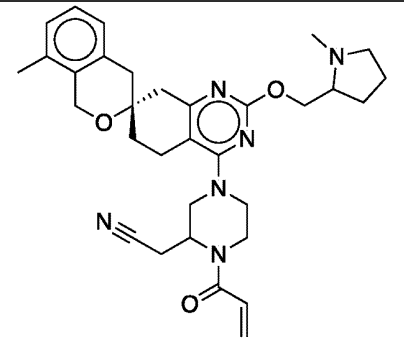
10

20

30

40

50

405		-10.054974
406		-10.053978
407		-10.051984
408		-10.051876

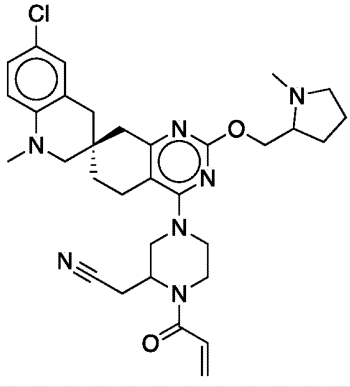
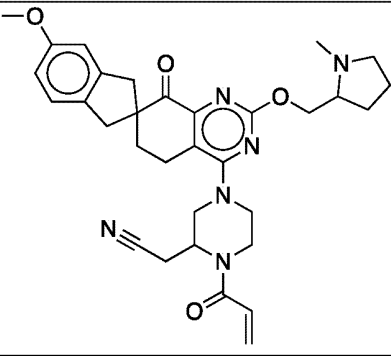
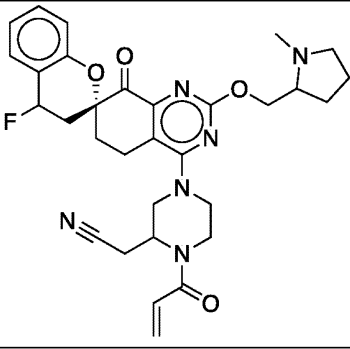
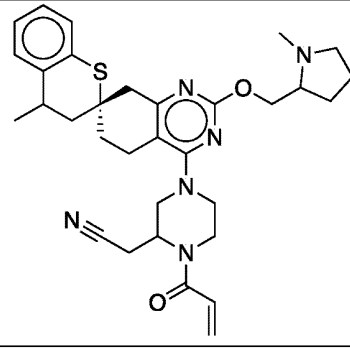
10

20

30

40

50

409		-10.051311
410		-10.048346
411		-10.046652
412		-10.04113

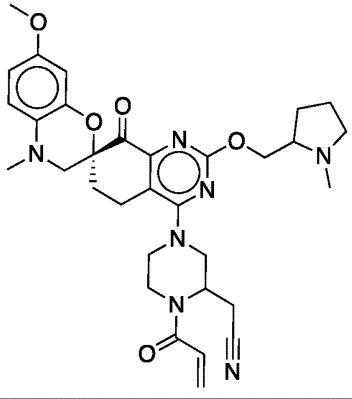
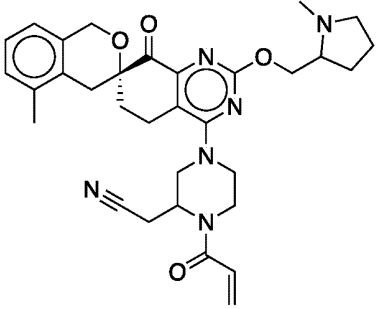
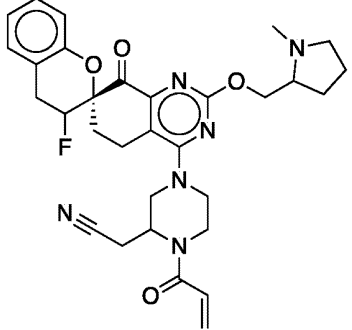
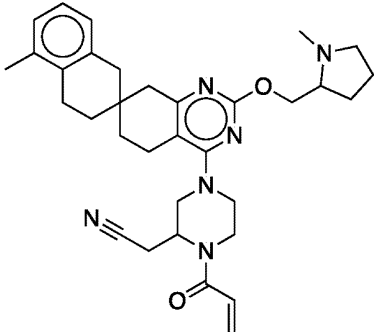
10

20

30

40

50

413		-10.039394
414		-10.037613
415		-10.035259
416		-10.034348

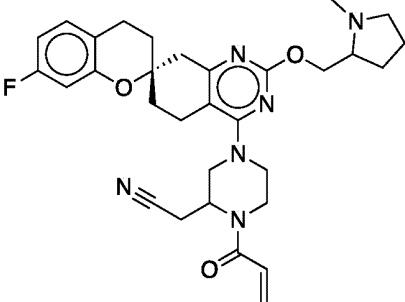
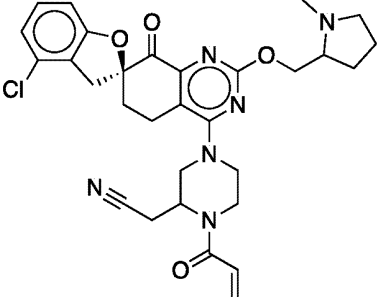
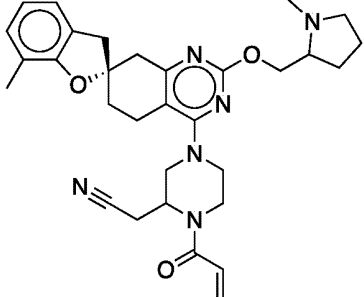
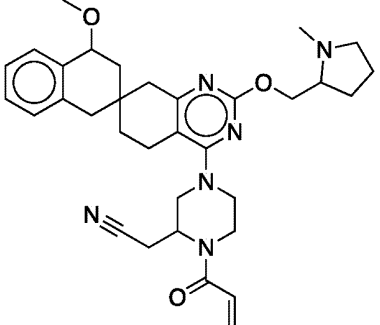
10

20

30

40

50

417		-10.033165
418		-10.032085
419		-10.031861
420		-10.029638

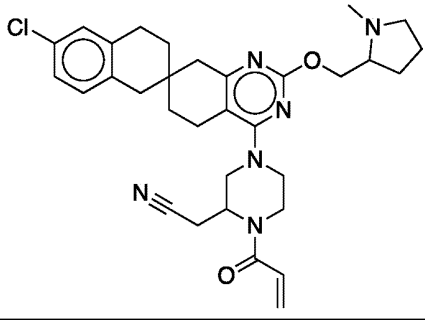
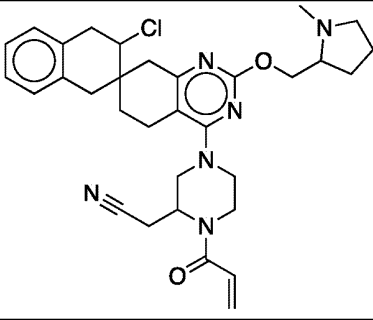
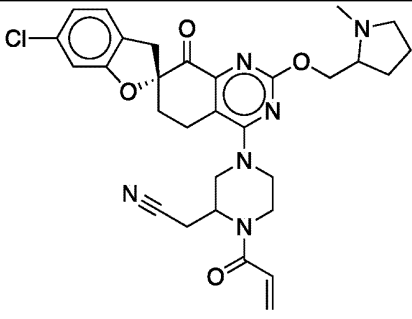
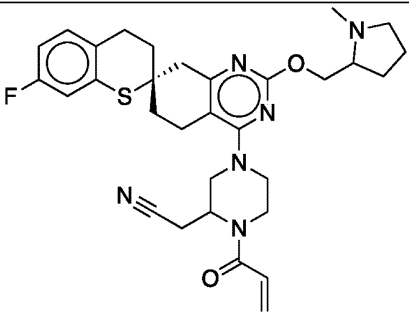
10

20

30

40

50

421		-10.029154
422		-10.028347
423		-10.026359
424		-10.026177

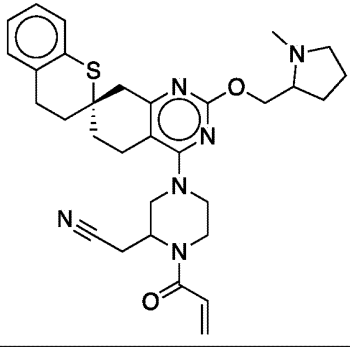
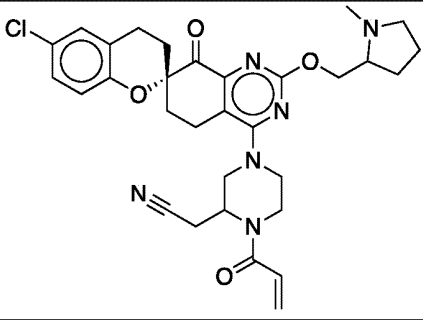
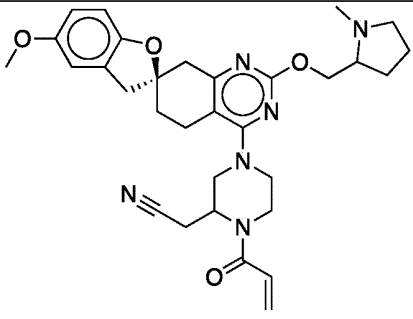
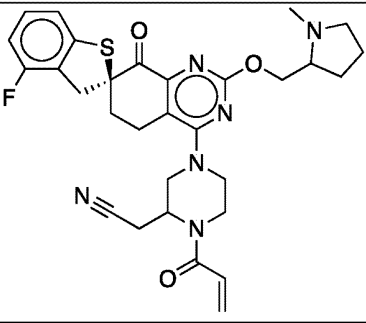
10

20

30

40

50

425		-10.025489
426		-10.02425
427		-10.024198
428		-10.023632

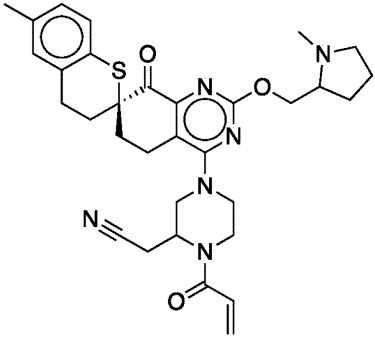
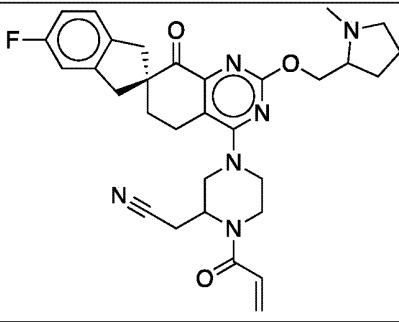
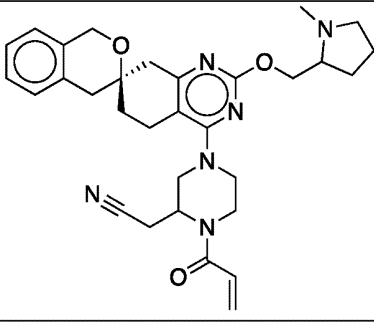
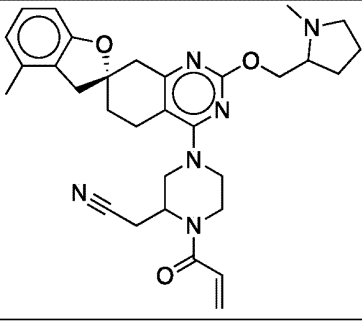
10

20

30

40

50

429		-10.020322
430		-10.019197
431		-10.018929
432		-10.017867

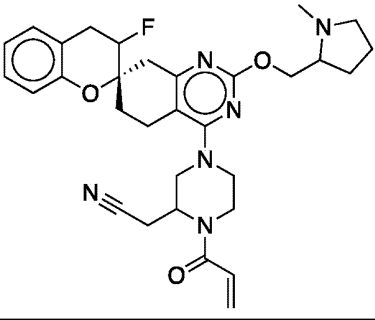
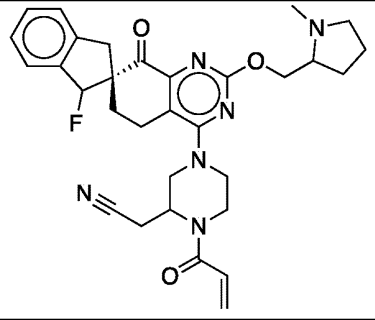
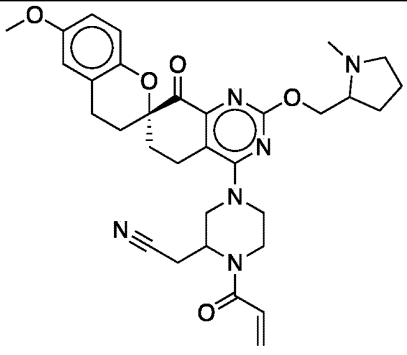
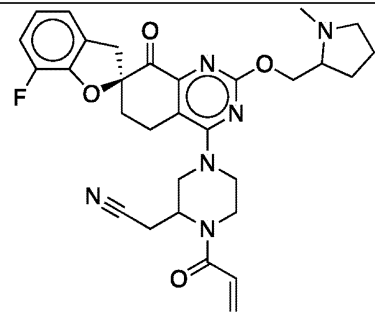
10

20

30

40

50

433		-10.016951
434		-10.016225
435		-10.016217
436		-10.014768

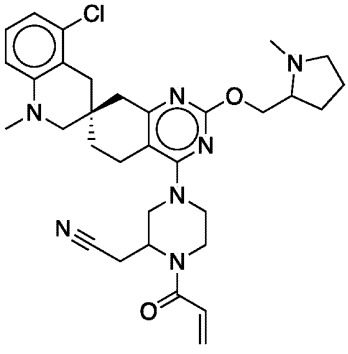
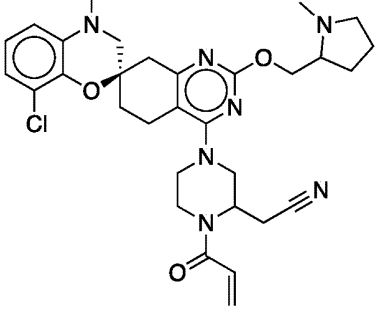
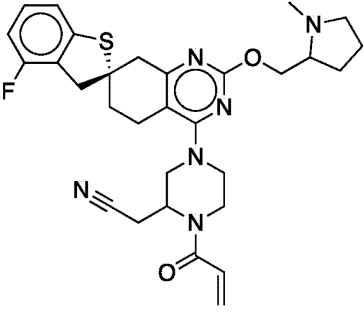
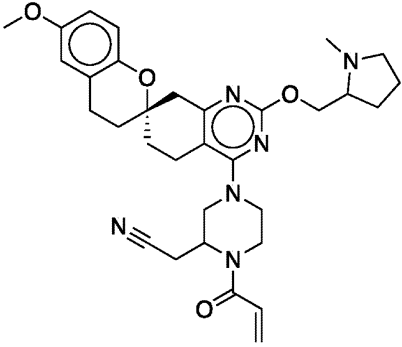
10

20

30

40

50

437		-10.0144
438		-10.013867
439		-10.012604
440		-10.008416

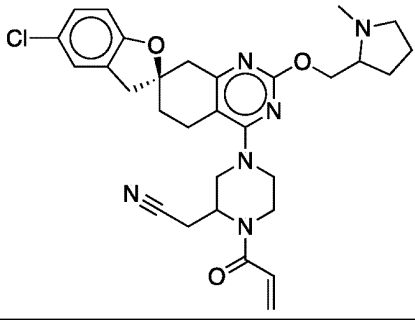
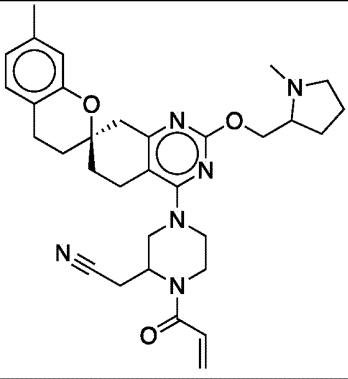
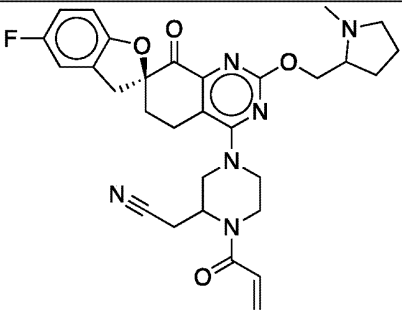
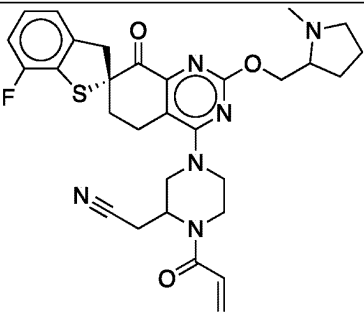
10

20

30

40

50

441		-10.007262
442		-10.006813
443		-10.005045
444		-10.00493

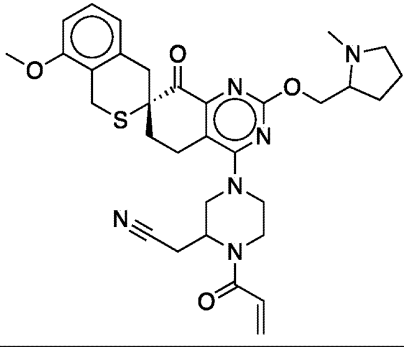
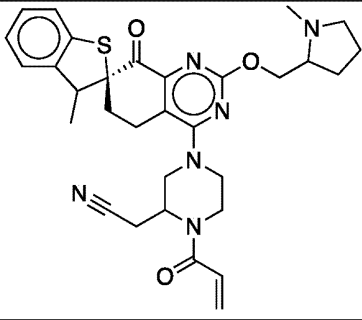
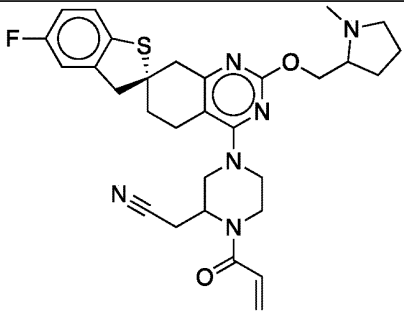
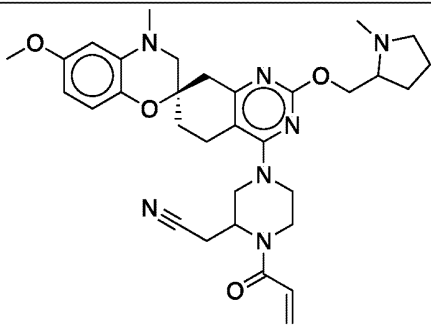
10

20

30

40

50

445		-10.004909
446		-10.004686
447		-10.003246
448		-10.002793

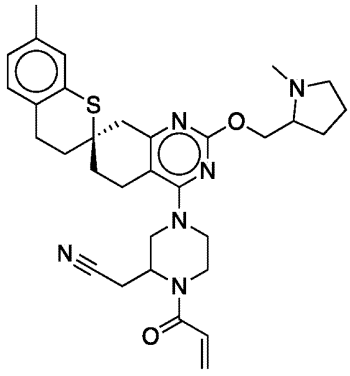
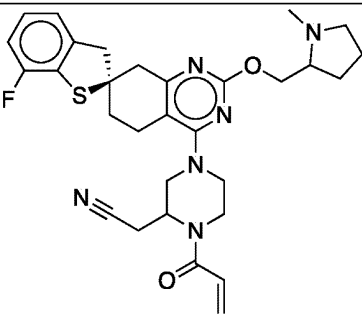
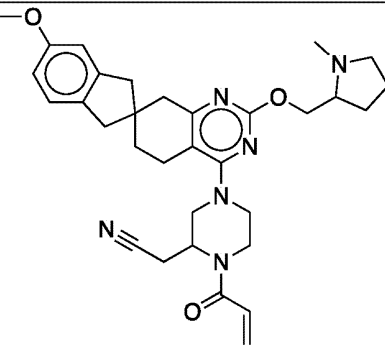
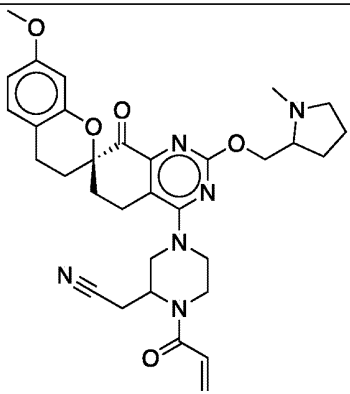
10

20

30

40

50

449		-9.9985275
450		-9.9983797
451		-9.9975014
452		-9.9973001

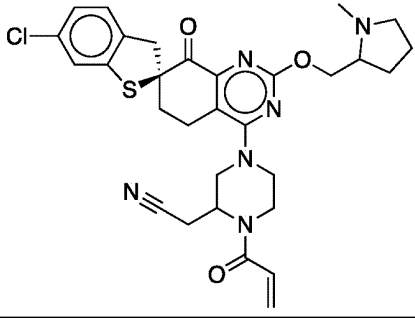
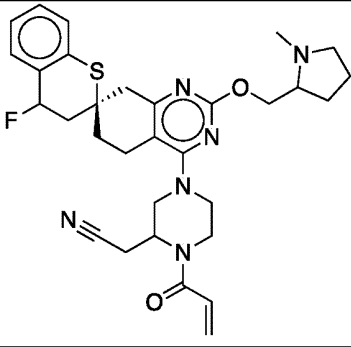
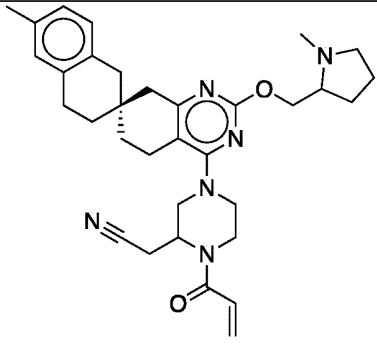
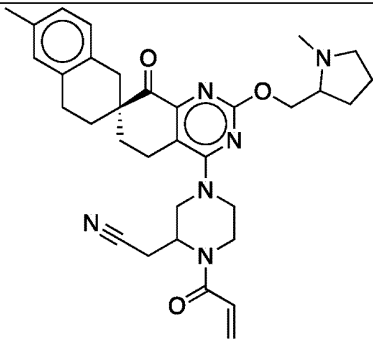
10

20

30

40

50

453		-9.9970064
454		-9.9931965
455		-9.9926014
456		-9.9925461

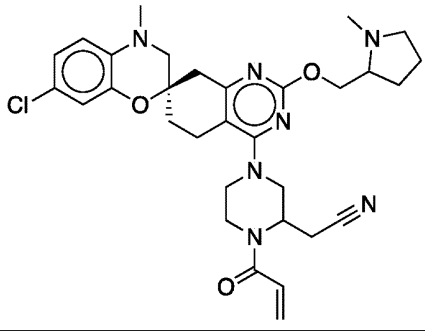
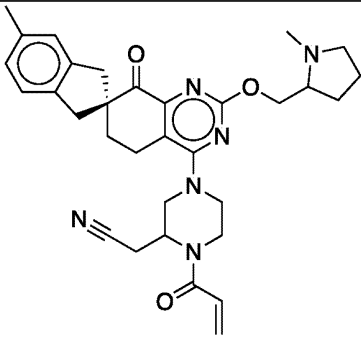
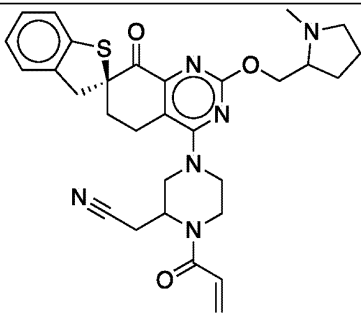
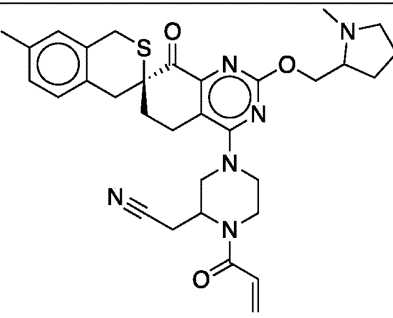
10

20

30

40

50

457		-9.9923115
458		-9.9920197
459		-9.9916887
460		-9.9915619

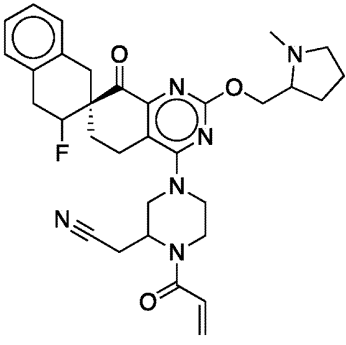
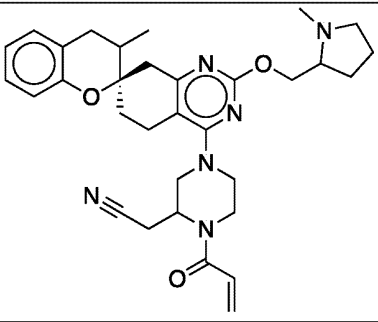
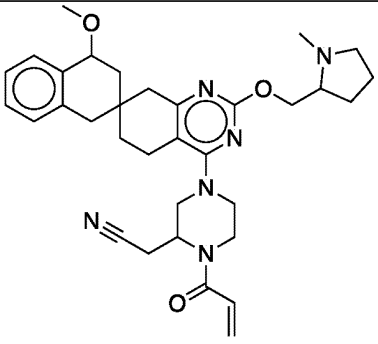
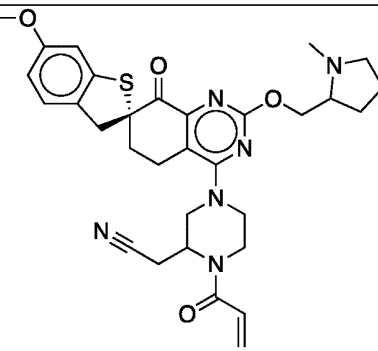
10

20

30

40

50

461		-9.9884949
462		-9.9856539
463		-9.9853983
464		-9.9843149

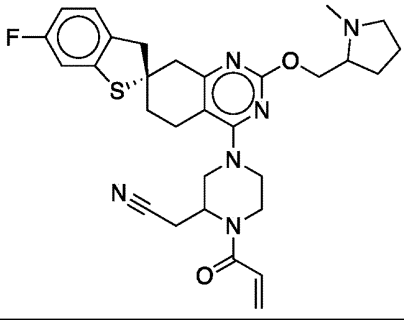
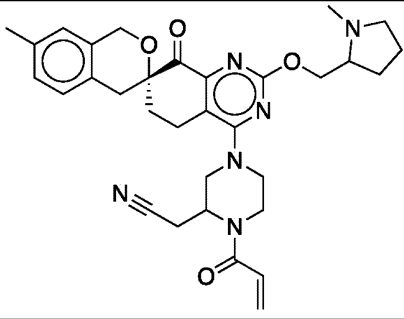
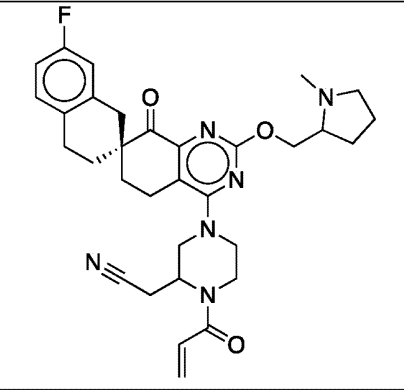
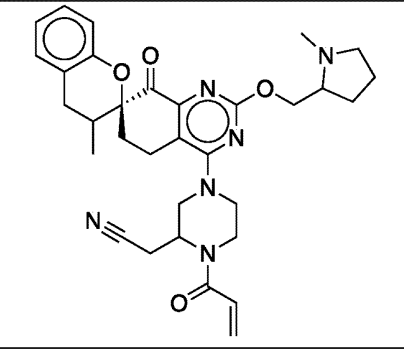
10

20

30

40

50

465		-9.9841681
466		-9.9804277
467		-9.9798889
468		-9.9792404

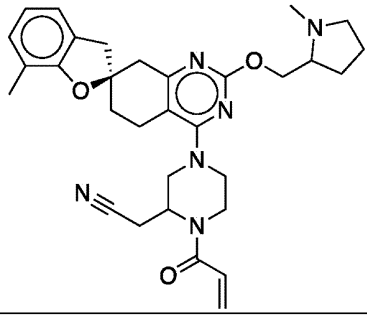
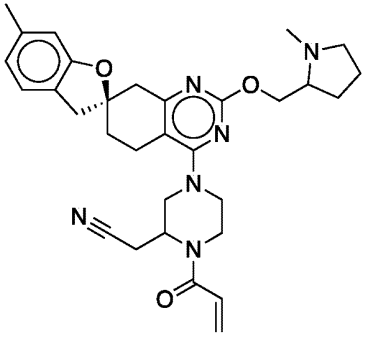
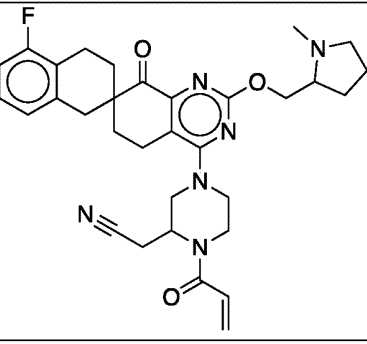
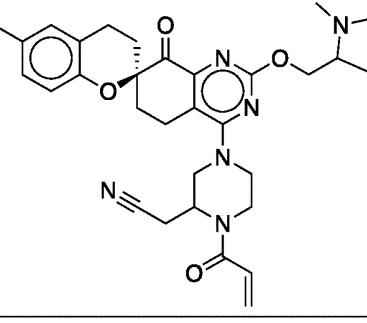
10

20

30

40

50

469		-9.9771376
470		-9.9762983
471		-9.9761963
472		-9.9748001

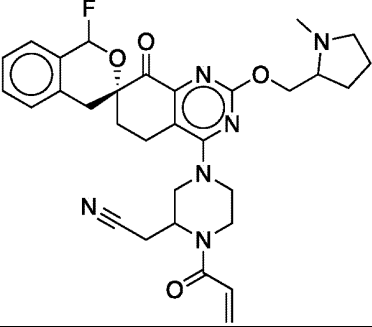
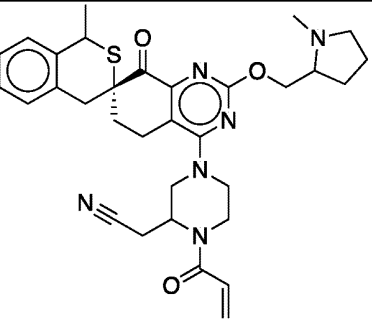
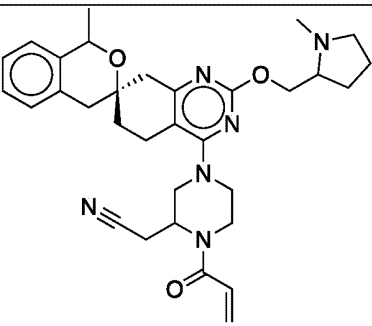
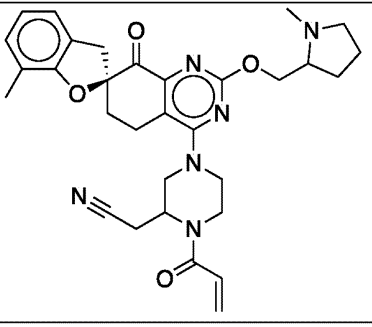
10

20

30

40

50

473		-9.9707947
474		-9.9700947
475		-9.9693594
476		-9.9657764

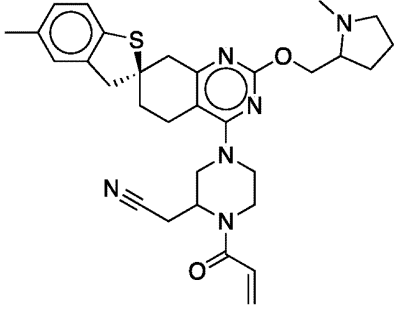
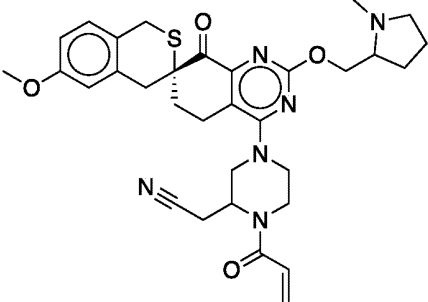
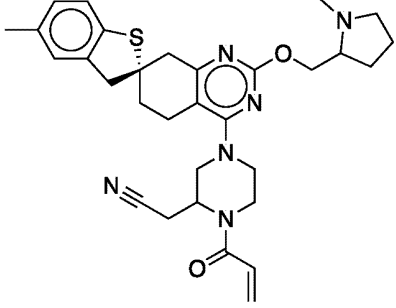
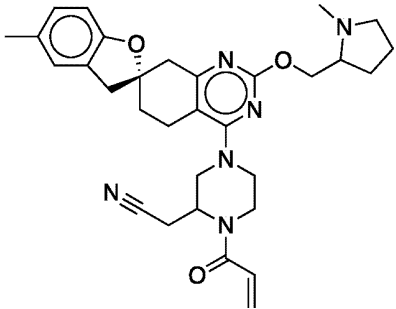
10

20

30

40

50

477		-9.9651117
478		-9.9605579
479		-9.9599466
480		-9.9598227

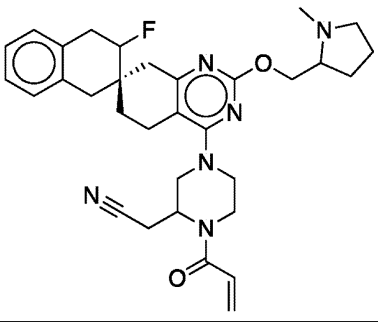
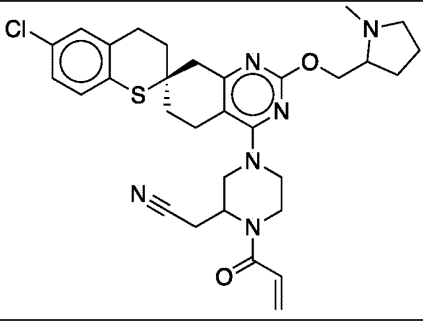
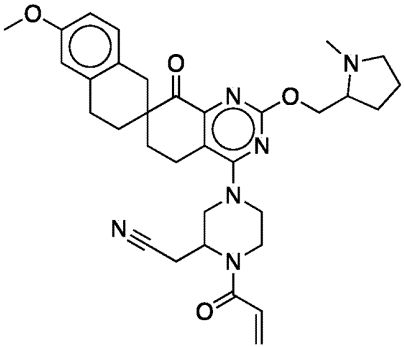
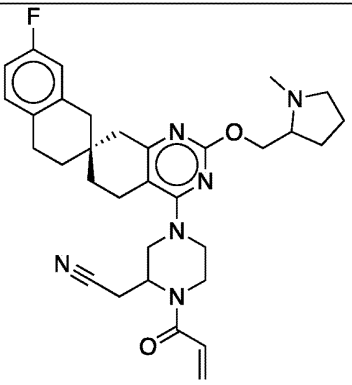
10

20

30

40

50

481		-9.9592695
482		-9.9584122
483		-9.9572268
484		-9.9557734

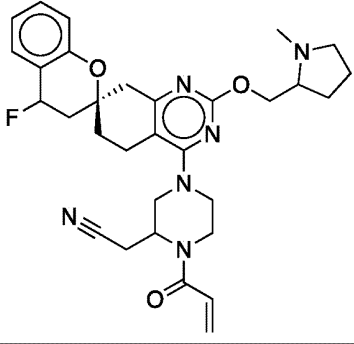
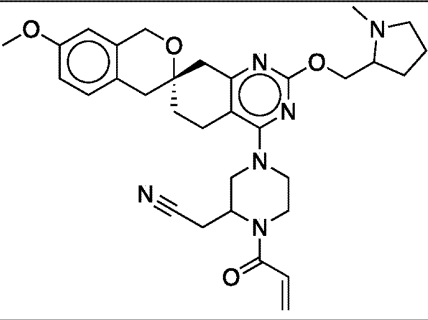
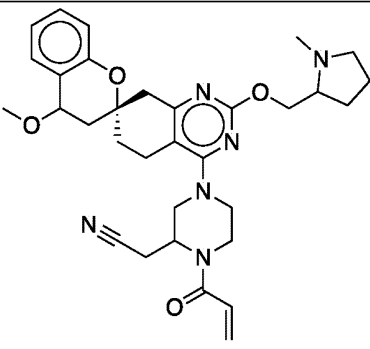
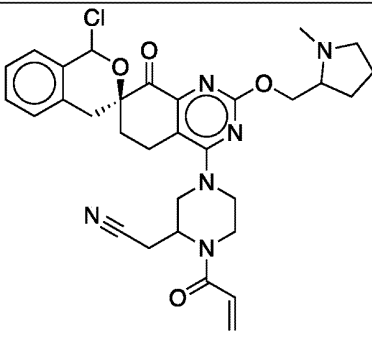
10

20

30

40

50

485		-9.9534597
486		-9.9530239
487		-9.9525518
488		-9.9523315

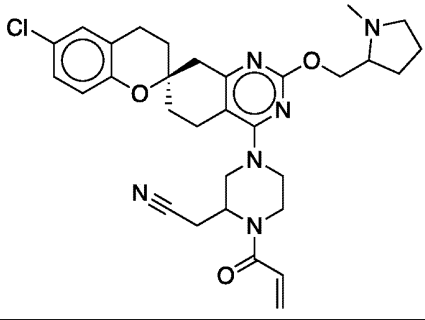
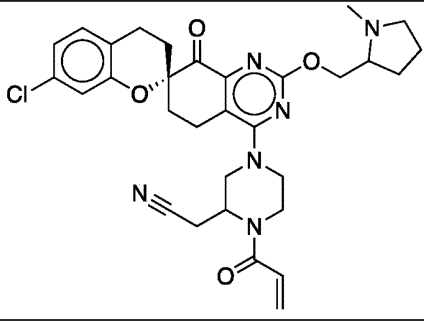
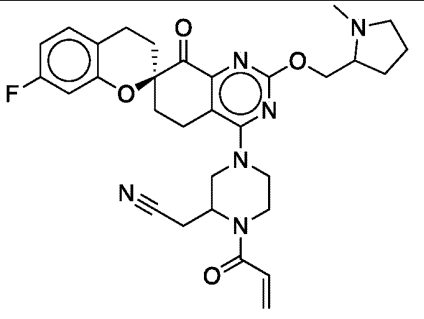
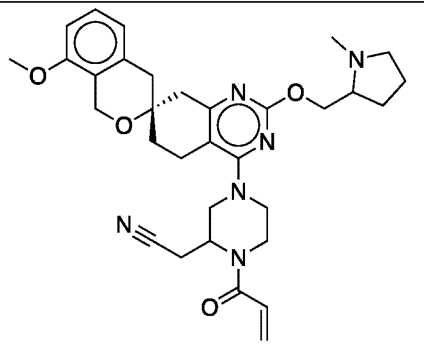
10

20

30

40

50

489		-9.9517298
490		-9.9509916
491		-9.9481525
492		-9.9476633

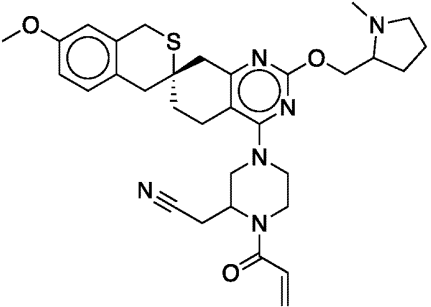
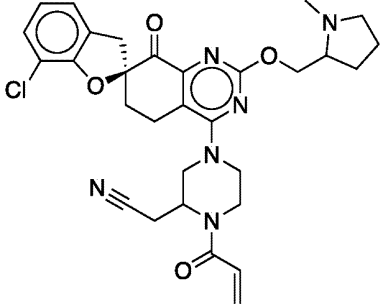
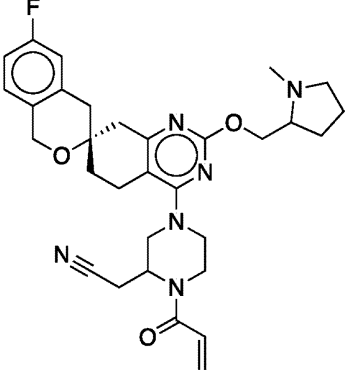
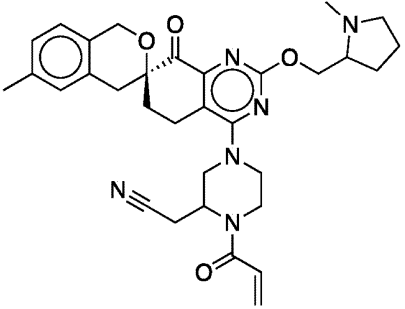
10

20

30

40

50

493		-9.9472466
494		-9.9459553
495		-9.9448509
496		-9.9440784

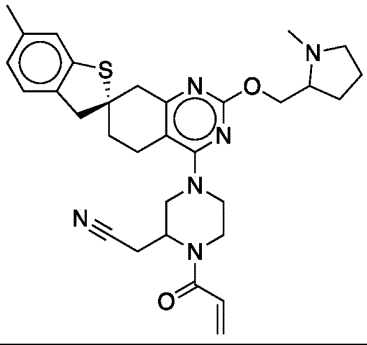
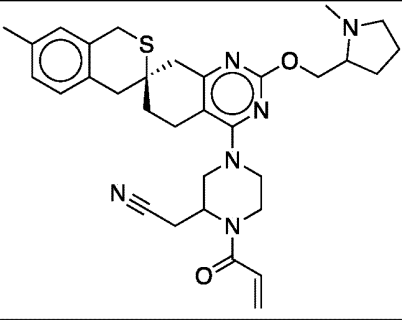
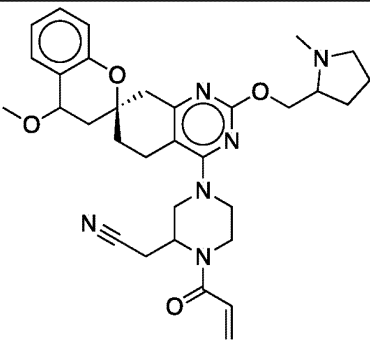
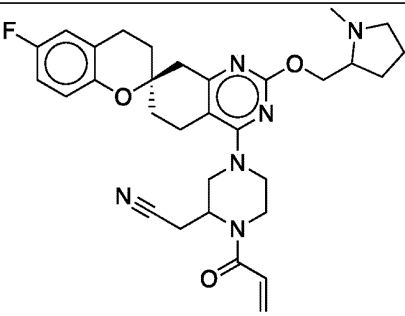
10

20

30

40

50

497		-9.9438944
498		-9.9427757
499		-9.9416103
500		-9.9410543

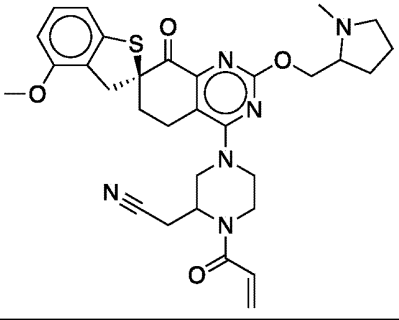
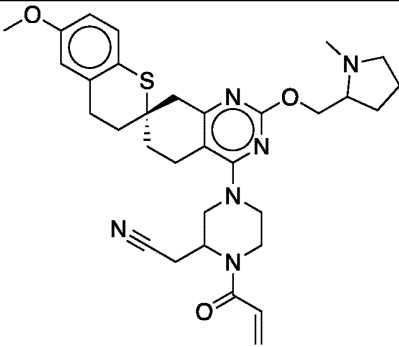
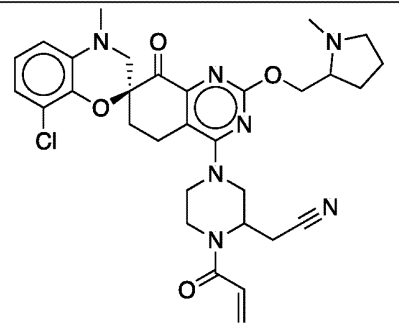
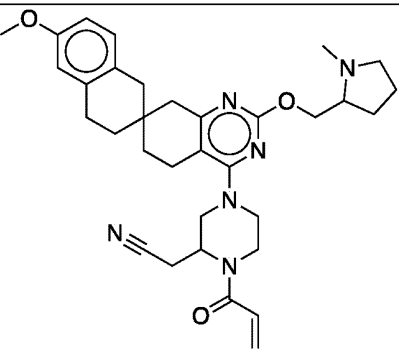
10

20

30

40

50

501		-9.9408741
502		-9.9390936
503		-9.9383373
504		-9.9375706

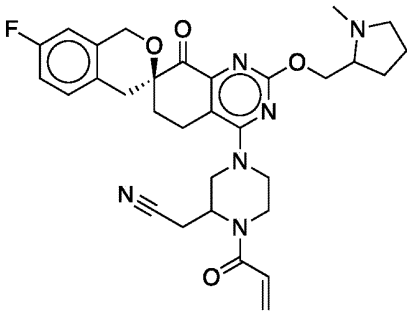
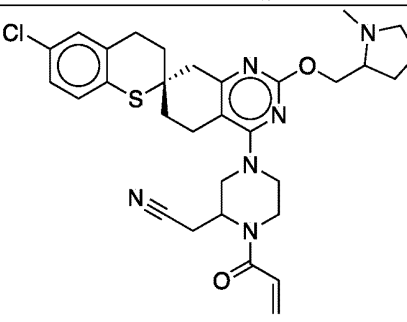
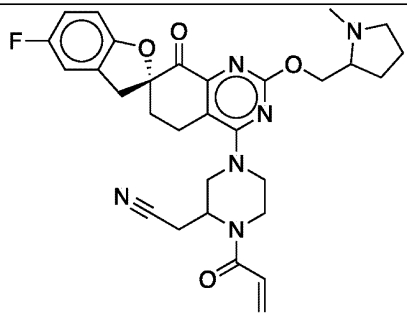
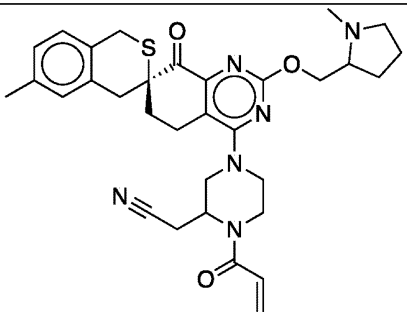
10

20

30

40

50

505		-9.936739
506		-9.9341116
507		-9.9325771
508		-9.9311781

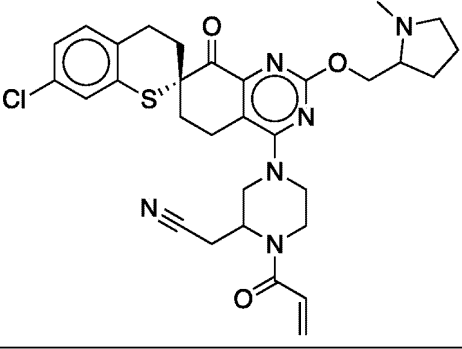
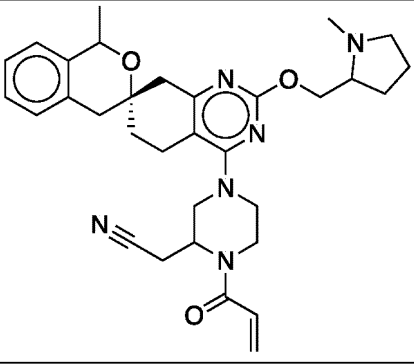
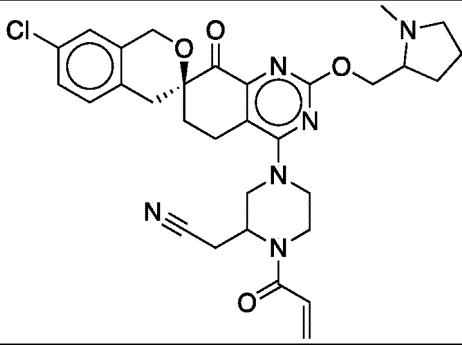
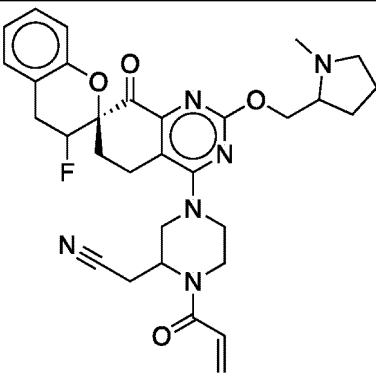
10

20

30

40

50

509		-9.9287033
510		-9.9247665
511		-9.924758
512		-9.9233084

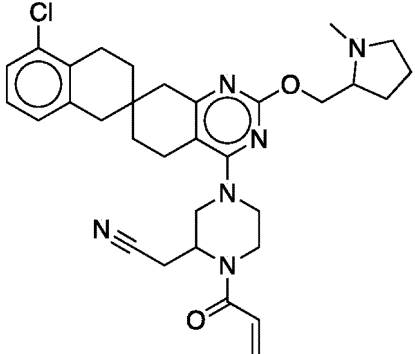
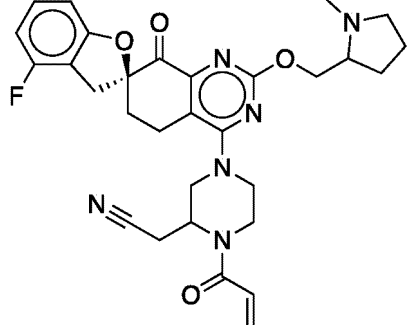
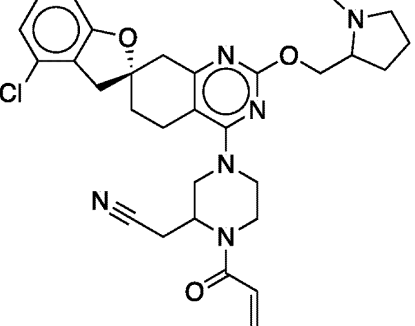
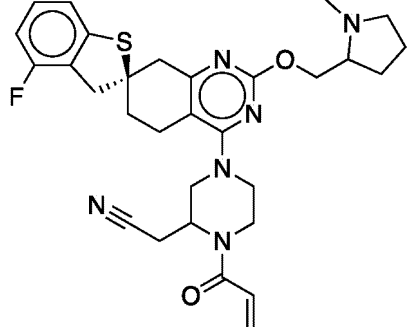
10

20

30

40

50

513		-9.9204655
514		-9.9198685
515		-9.9194965
516		-9.9194489

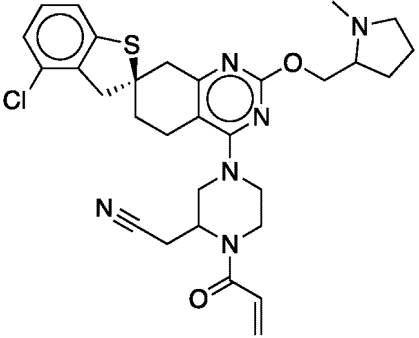
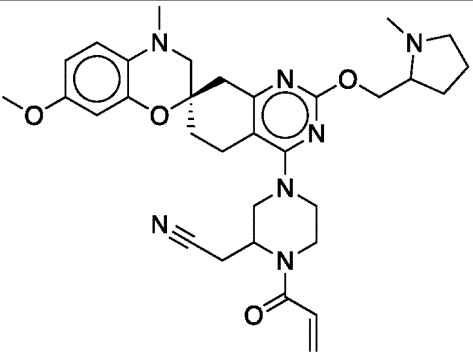
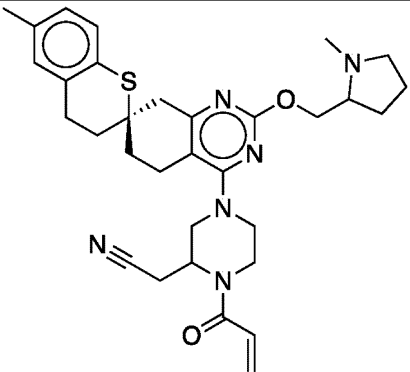
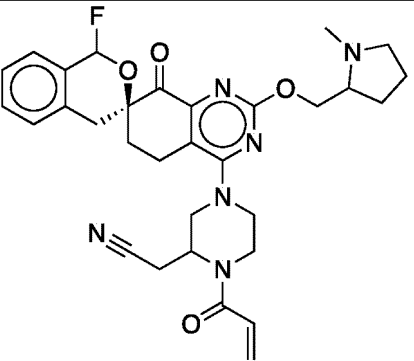
10

20

30

40

50

517		-9.9188137
518		-9.9185219
519		-9.9169521
520		-9.9161549

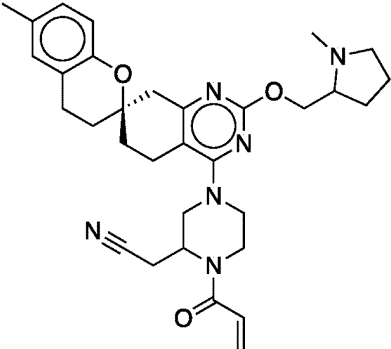
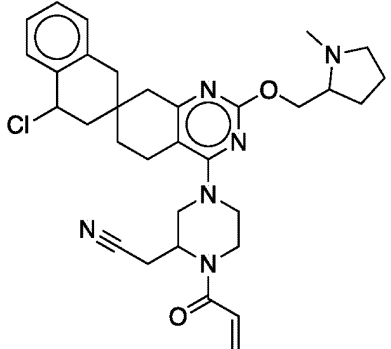
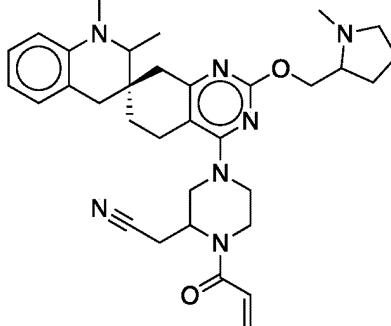
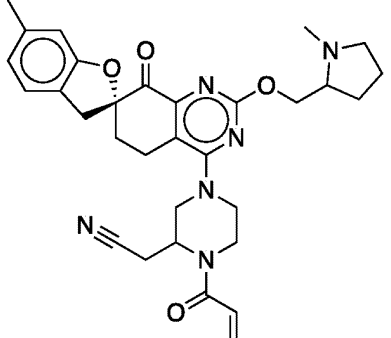
10

20

30

40

50

521		-9.9160681
522		-9.9143047
523		-9.9133978
524		-9.9118223

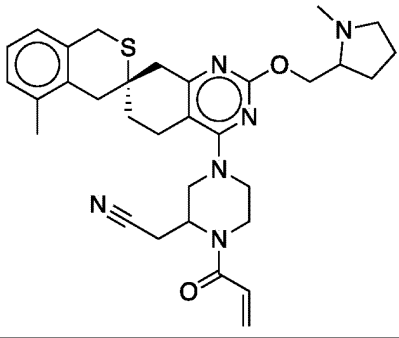
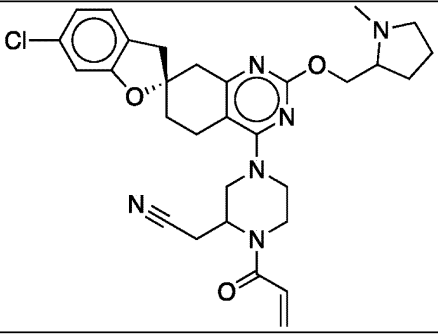
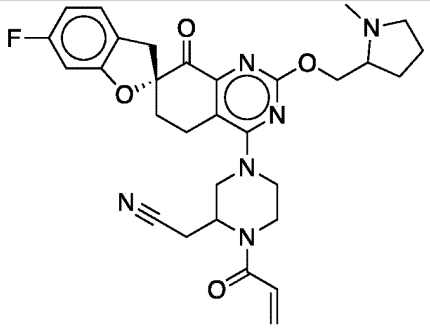
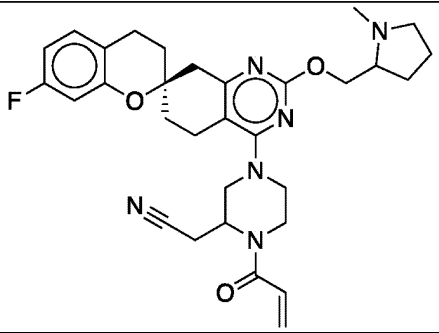
10

20

30

40

50

525		-9.9116488
526		-9.909173
527		-9.9086733
528		-9.9072485

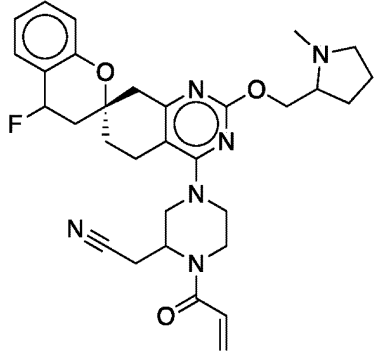
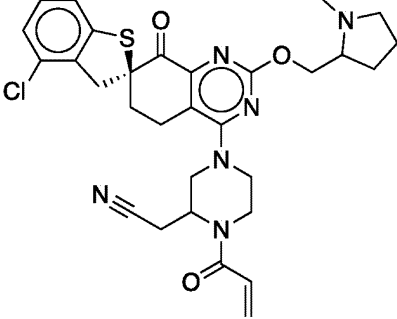
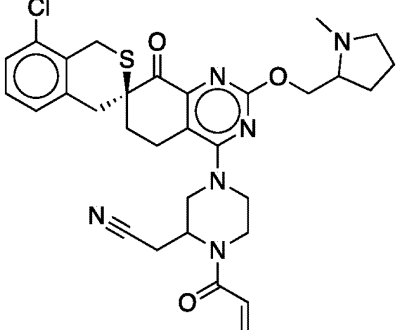
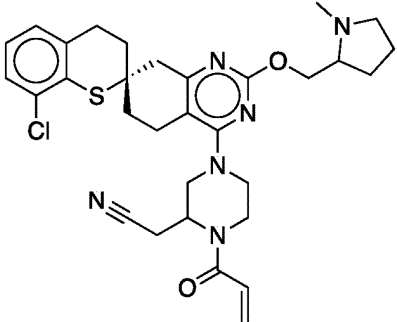
10

20

30

40

50

529		-9.9059448
530		-9.9038773
531		-9.902771
532		-9.9027548

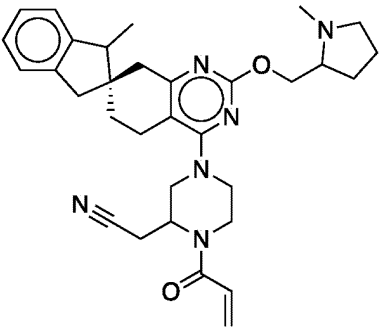
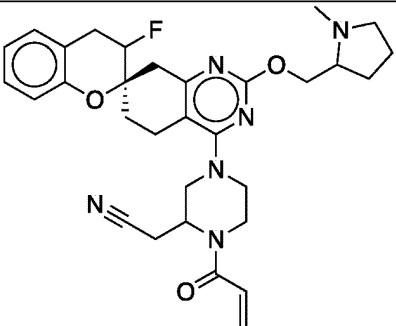
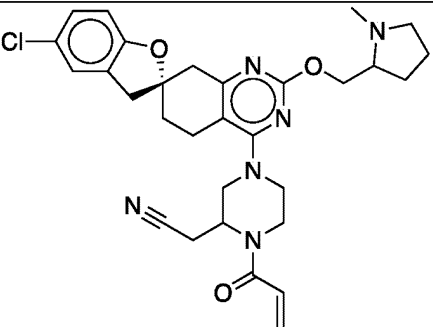
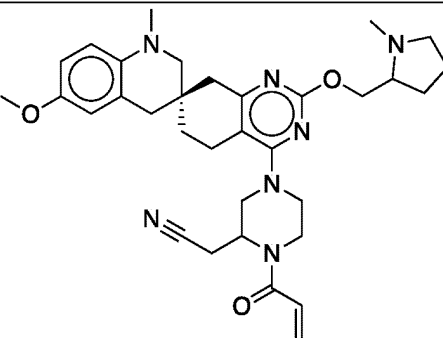
10

20

30

40

50

533		-9.9025917
534		-9.900835
535		-9.900671
536		-9.9001188

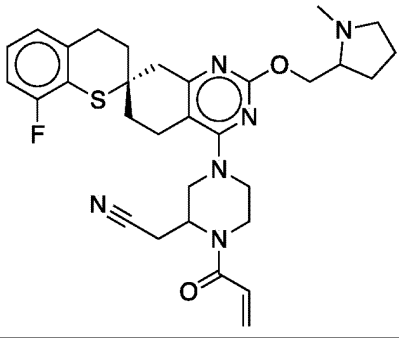
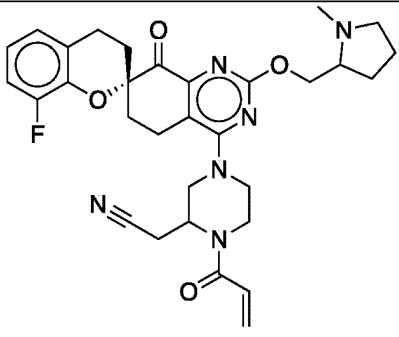
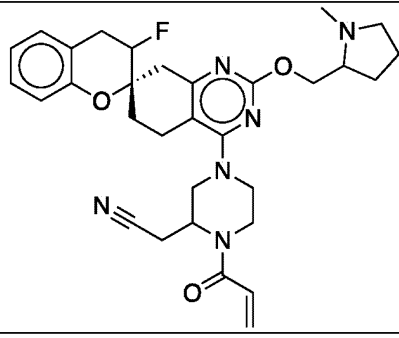
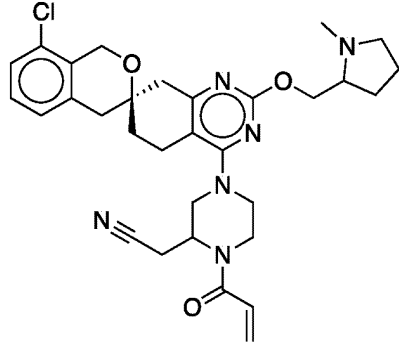
10

20

30

40

50

537		-9.9000864
538		-9.8982058
539		-9.8973913
540		-9.8973017

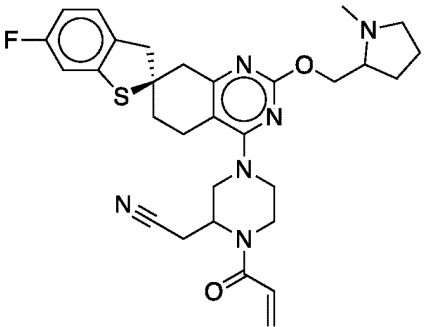
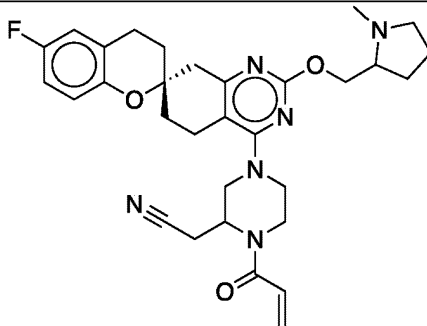
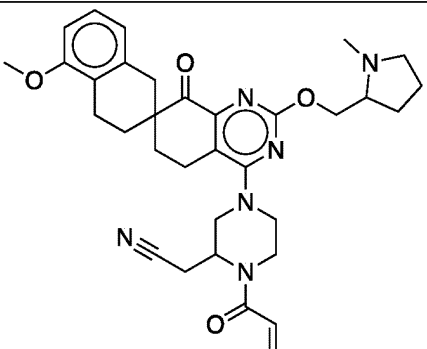
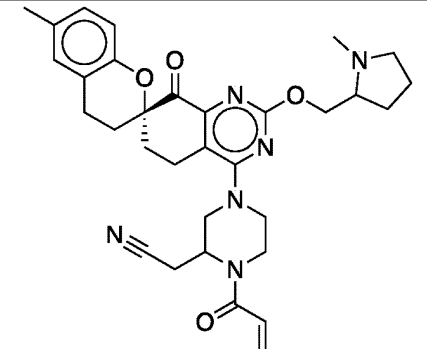
10

20

30

40

50

541		-9.8960505
542		-9.8959351
543		-9.8959312
544		-9.8902836

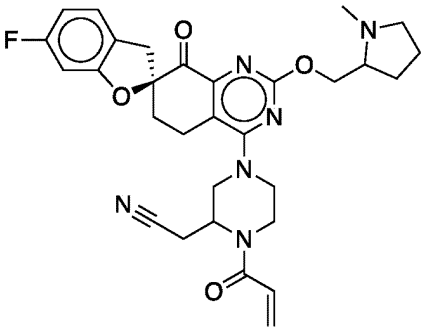
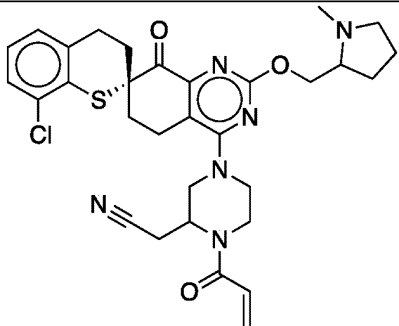
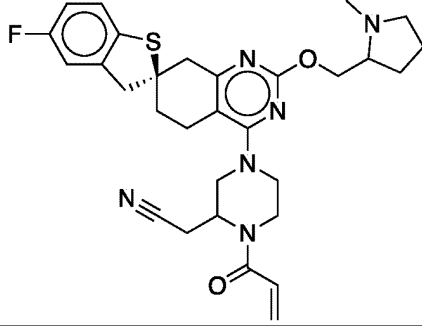
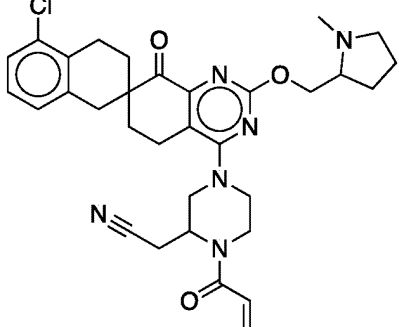
10

20

30

40

50

545		-9.8890257
546		-9.8850241
547		-9.8836098
548		-9.882822

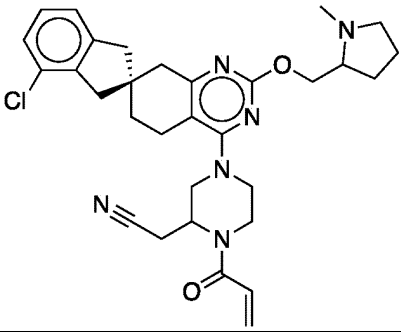
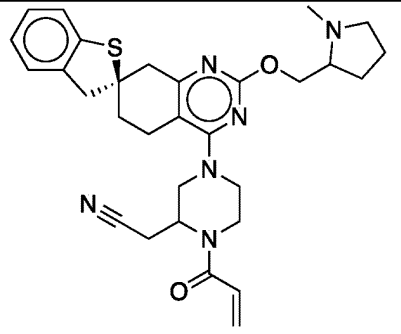
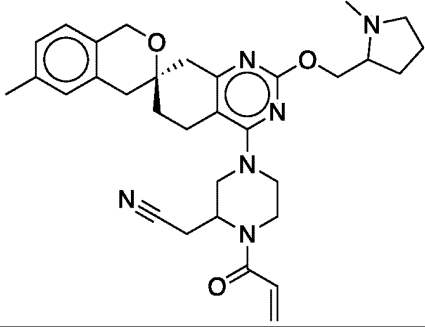
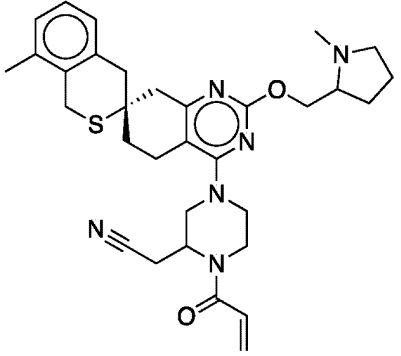
10

20

30

40

50

549		-9.8816347
550		-9.8809032
551		-9.8798714
552		-9.8789768

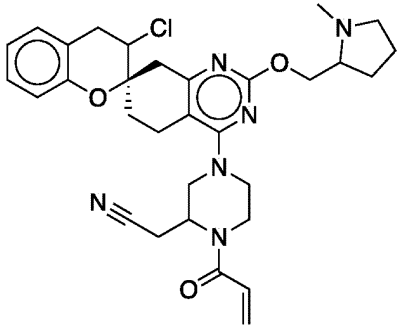
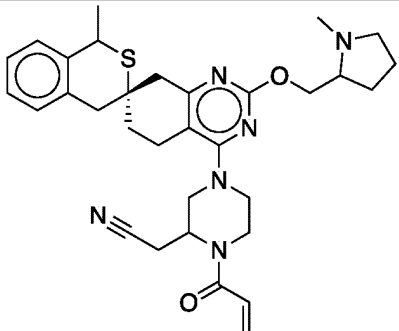
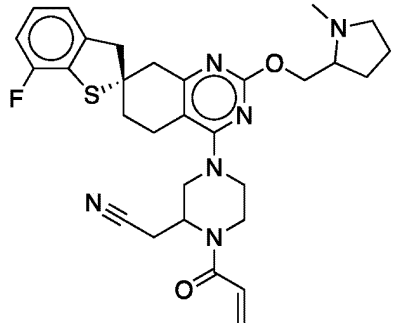
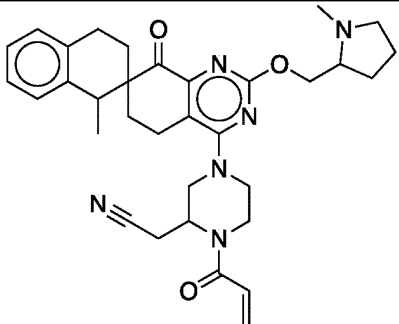
10

20

30

40

50

553		-9.8776426
554		-9.8770542
555		-9.8740635
556		-9.870224

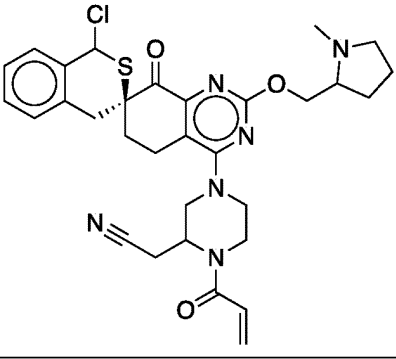
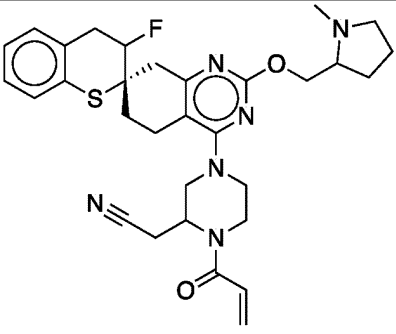
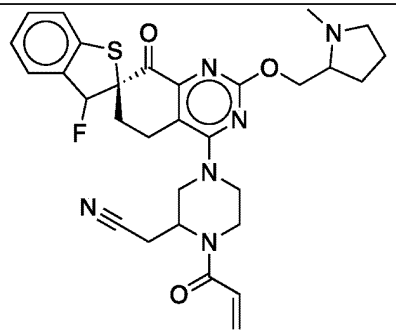
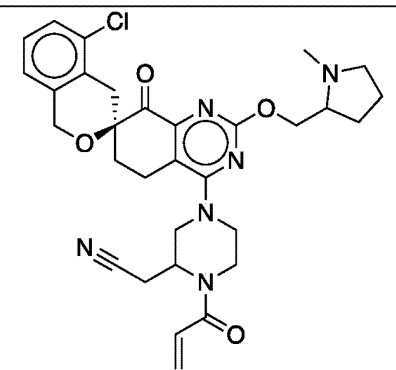
10

20

30

40

50

557		-9.8682451
558		-9.8659029
559		-9.8637209
560		-9.8597031

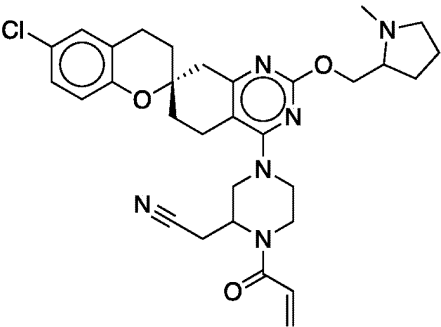
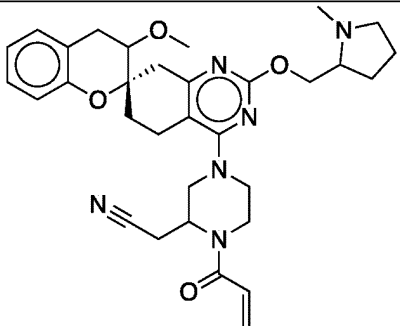
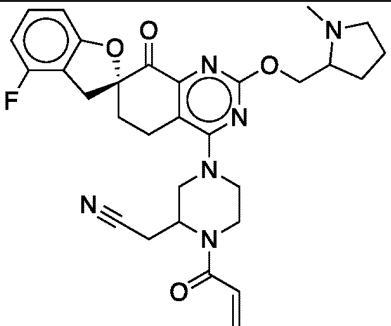
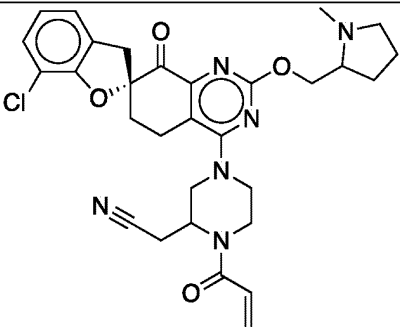
10

20

30

40

50

561		-9.8579435
562		-9.8576717
563		-9.8564243
564		-9.8561783

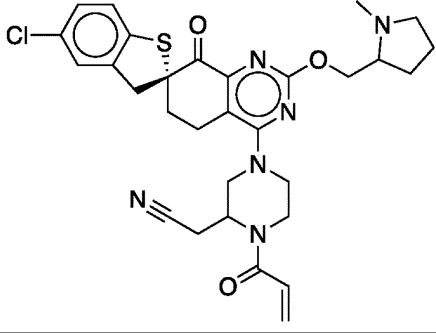
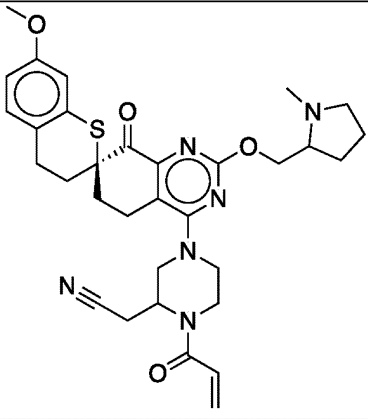
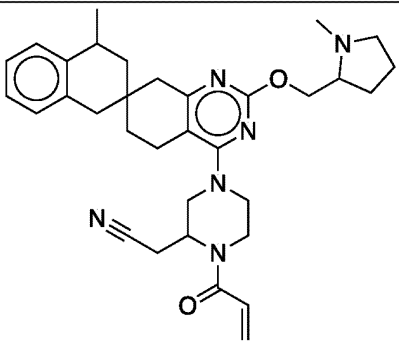
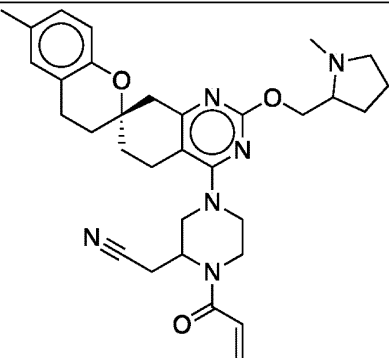
10

20

30

40

50

565		-9.8534346
566		-9.8532801
567		-9.8515377
568		-9.8506393

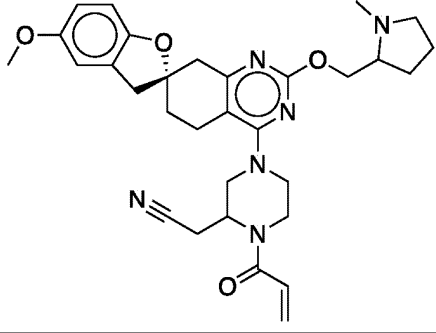
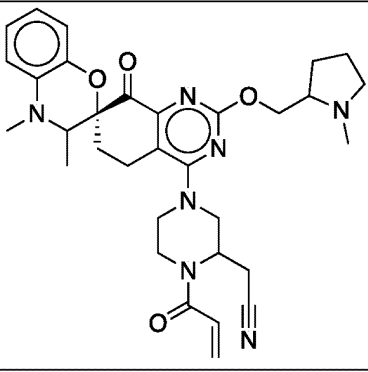
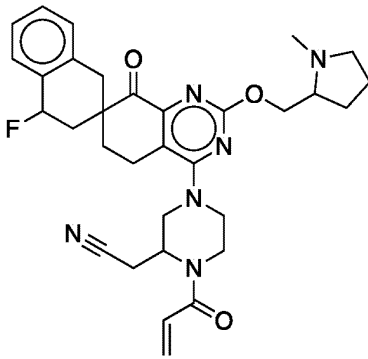
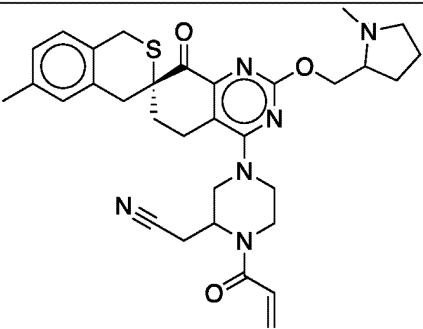
10

20

30

40

50

569		-9.8497896
570		-9.8481712
571		-9.8478384
572		-9.8471165

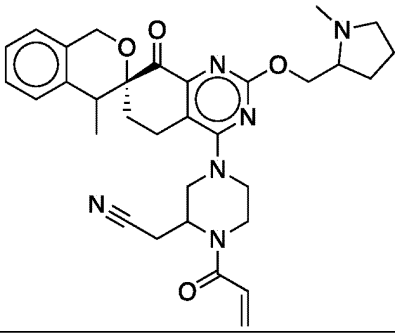
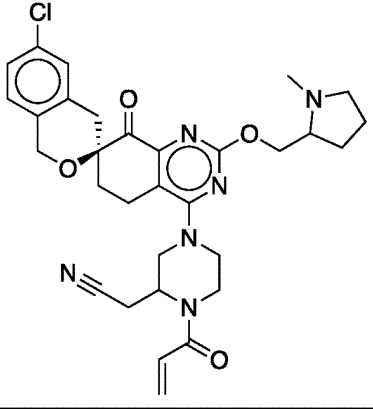
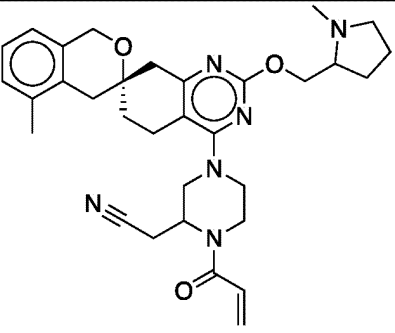
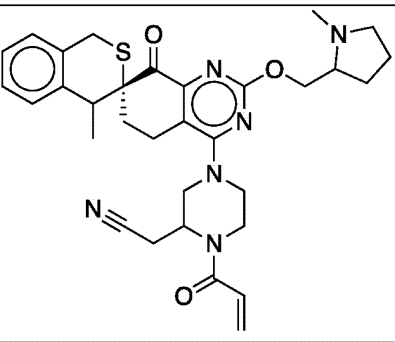
10

20

30

40

50

573		-9.8464508
574		-9.8459873
575		-9.8430872
576		-9.8331509

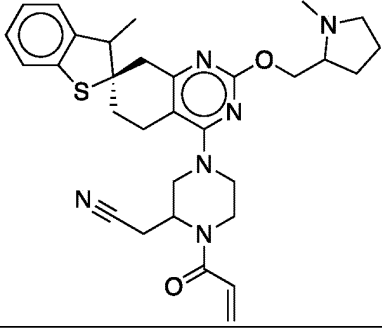
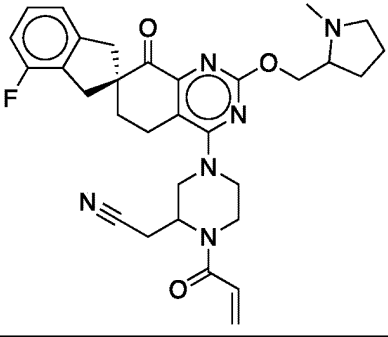
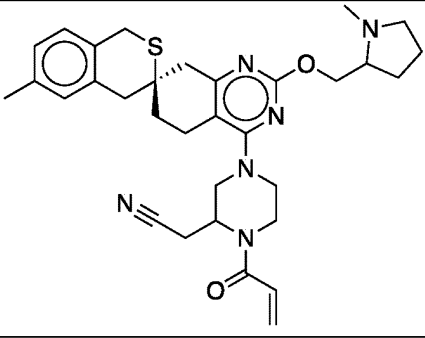
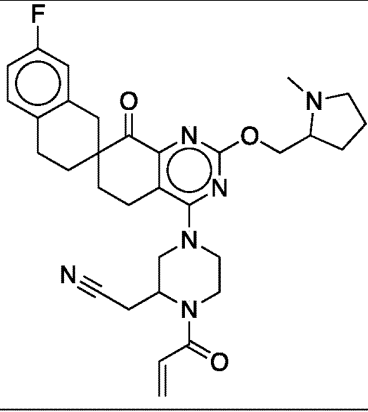
10

20

30

40

50

577		-9.8323326
578		-9.8240032
579		-9.8236227
580		-9.8214941

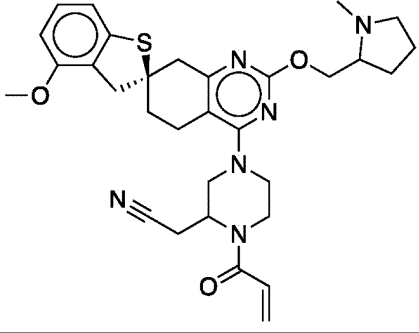
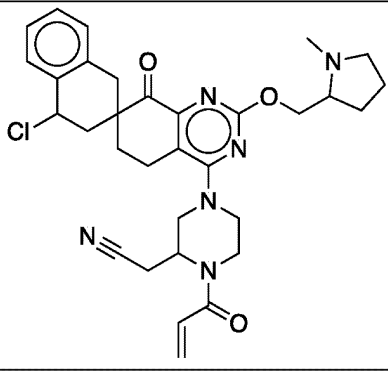
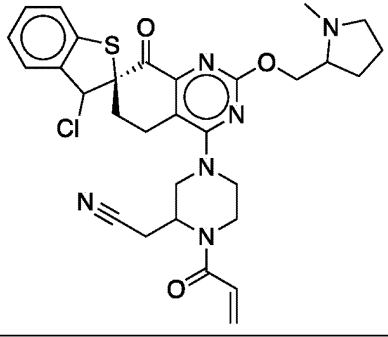
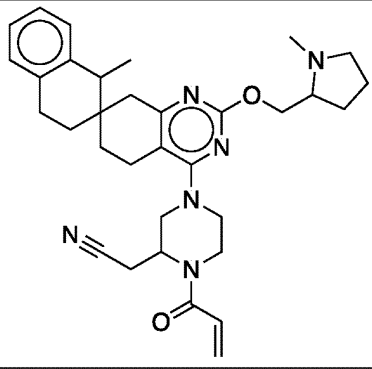
10

20

30

40

50

581		-9.821167
582		-9.8198318
583		-9.8193769
584		-9.8192911

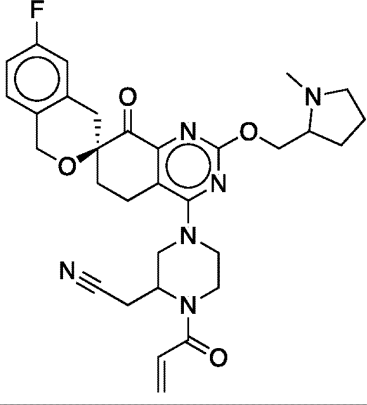
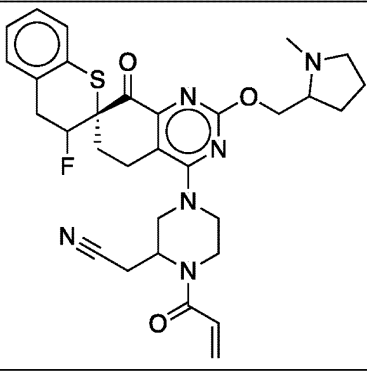
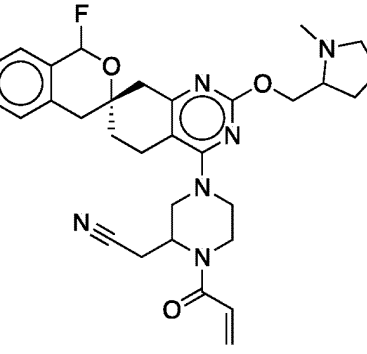
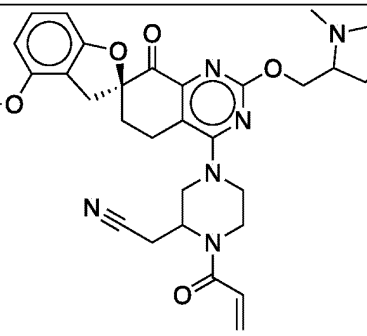
10

20

30

40

50

585		-9.8151712
586		-9.8151541
587		-9.8146038
588		-9.8109589

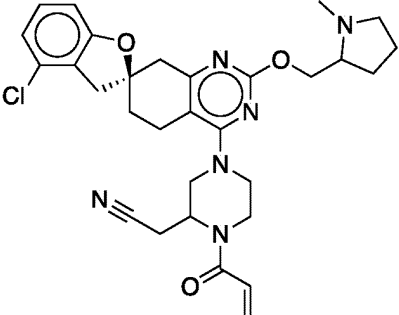
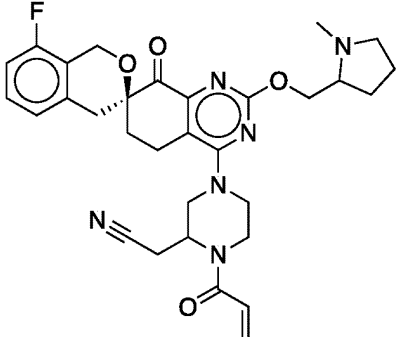
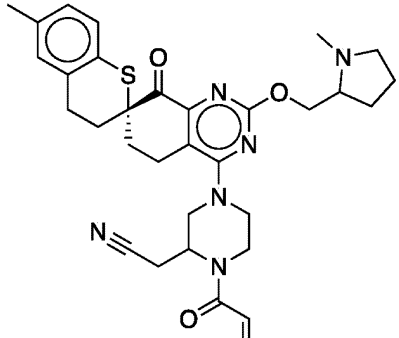
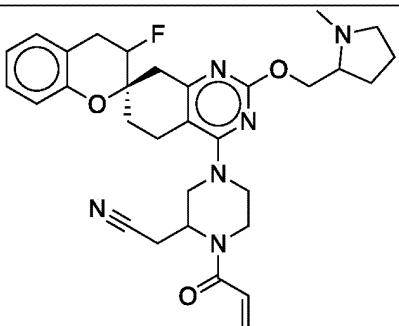
10

20

30

40

50

589		-9.8105345
590		-9.8099937
591		-9.8087349
592		-9.8057098

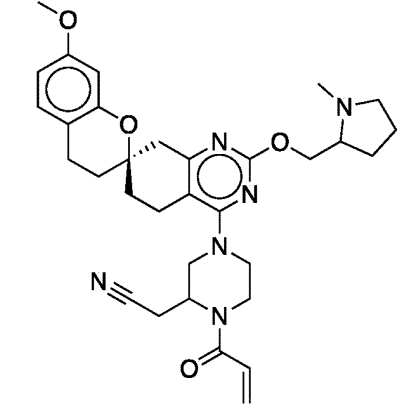
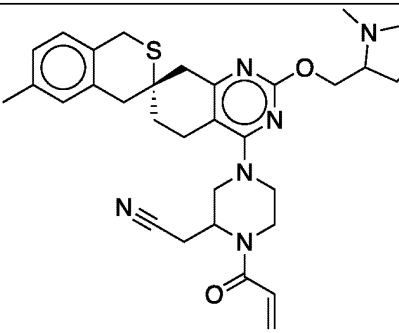
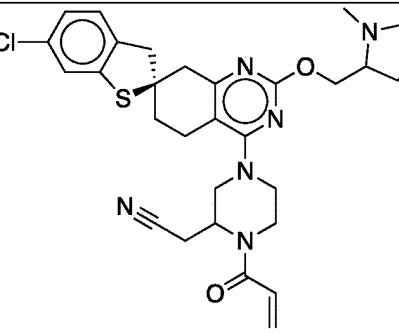
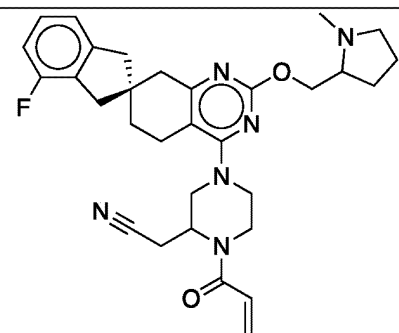
10

20

30

40

50

593		-9.802762
594		-9.8026962
595		-9.801959
596		-9.8004541

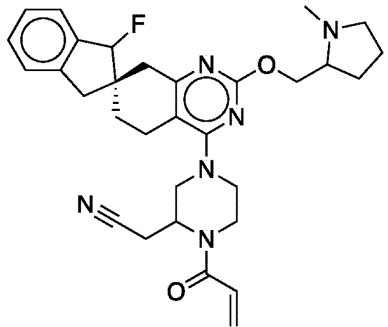
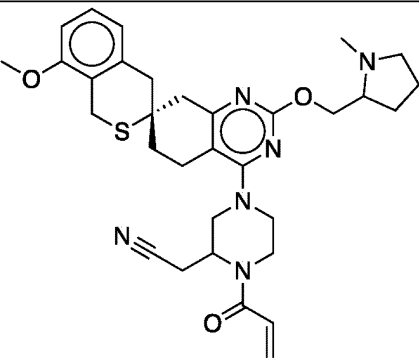
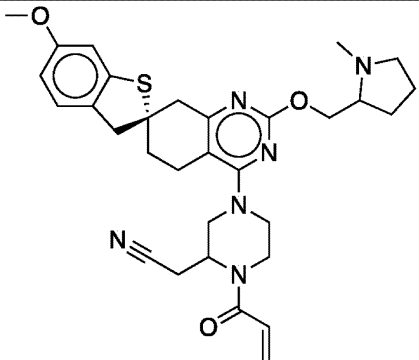
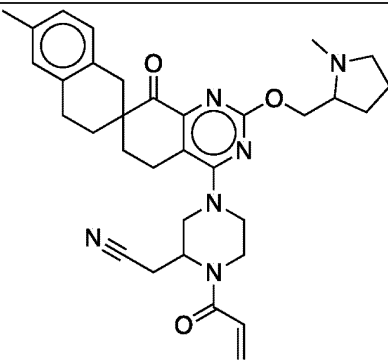
10

20

30

40

50

597		-9.7988014
598		-9.7980576
599		-9.7980461
600		-9.7973709

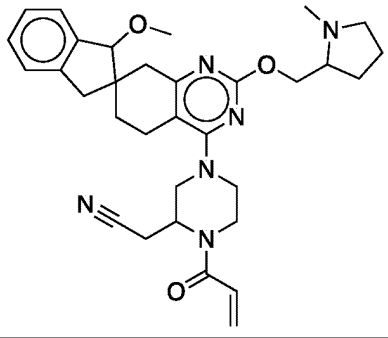
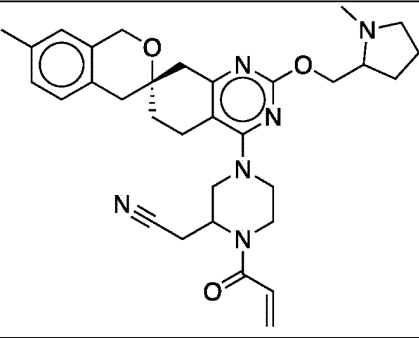
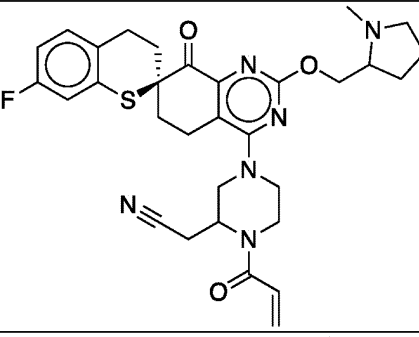
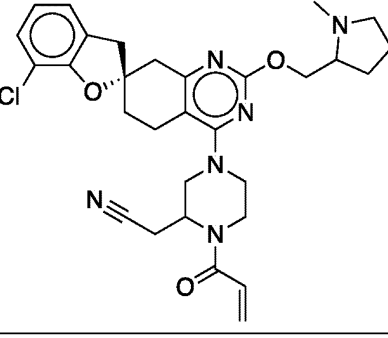
10

20

30

40

50

601		-9.7903032
602		-9.7844419
603		-9.7828598
604		-9.7809019

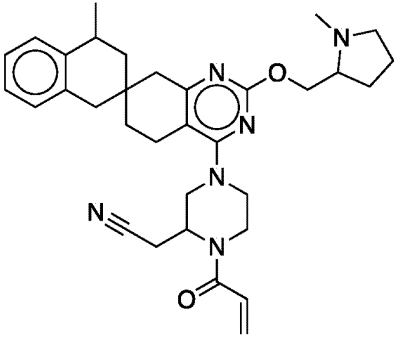
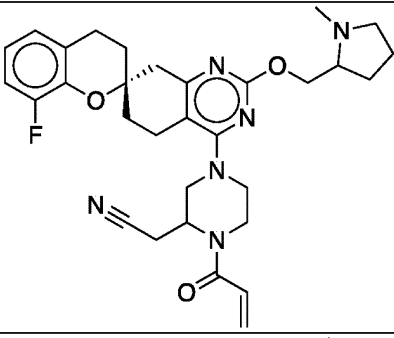
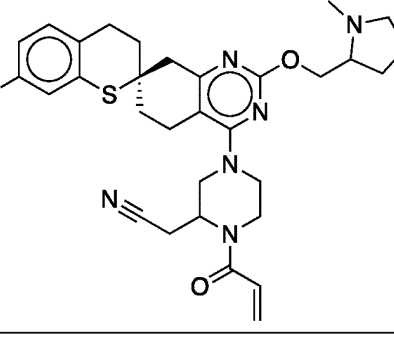
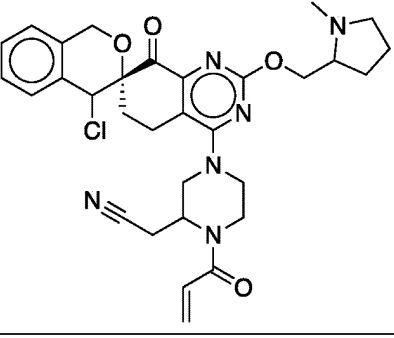
10

20

30

40

50

605		-9.7773666
606		-9.7753925
607		-9.773201
608		-9.7721844

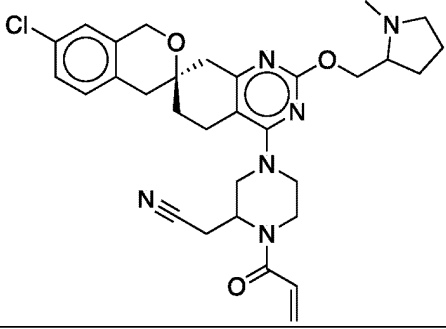
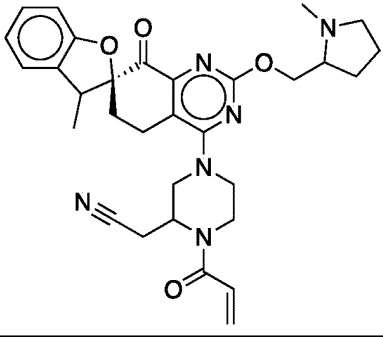
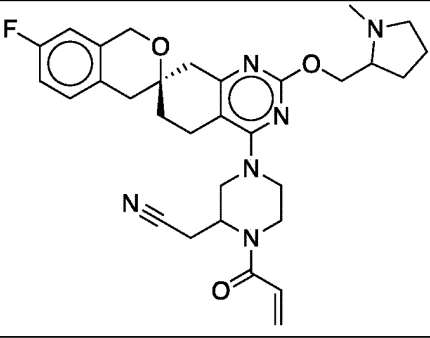
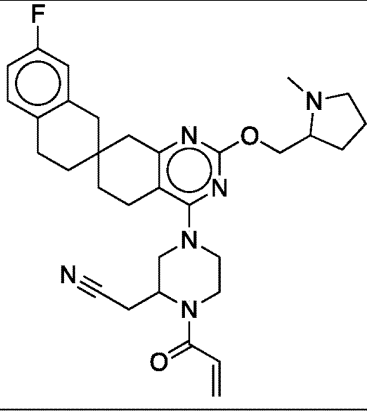
10

20

30

40

50

609		-9.772028
610		-9.7716608
611		-9.7664614
612		-9.7576561

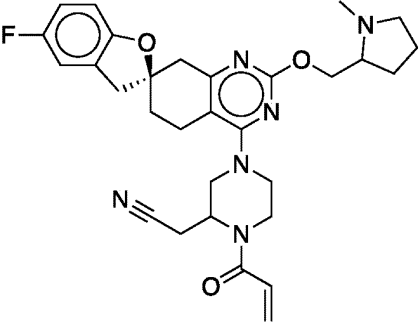
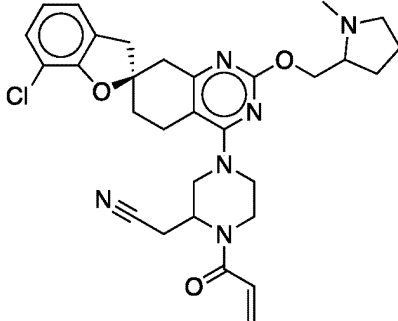
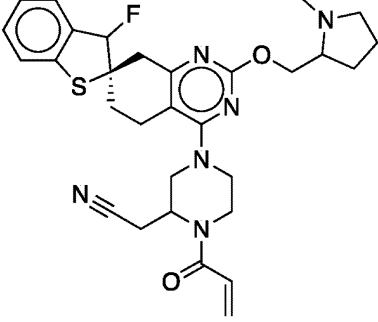
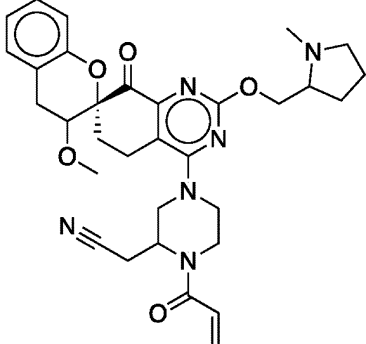
10

20

30

40

50

613		-9.7570438
614		-9.7550993
615		-9.7547894
616		-9.752511

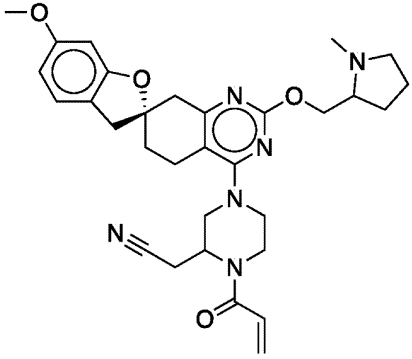
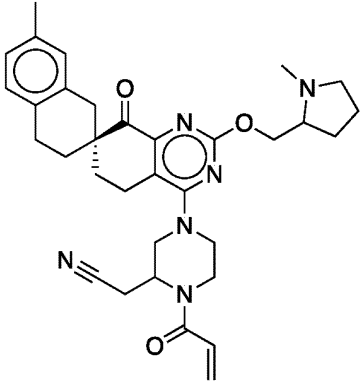
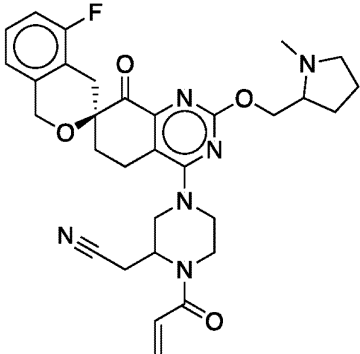
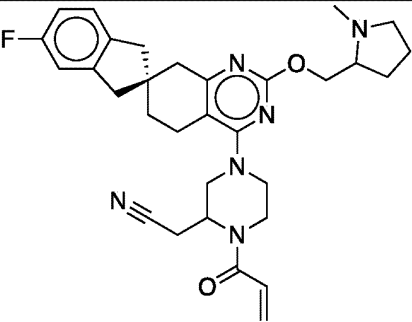
10

20

30

40

50

617		-9.7507553
618		-9.7501211
619		-9.7472773
620		-9.745863

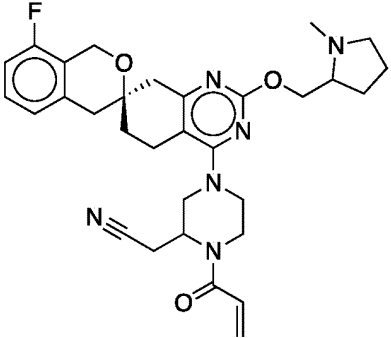
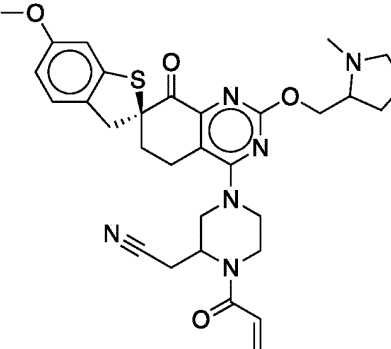
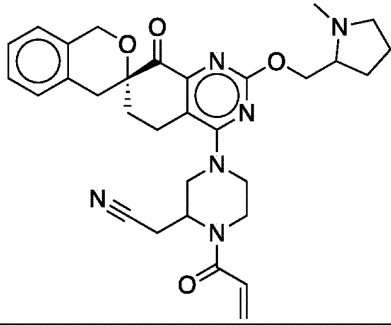
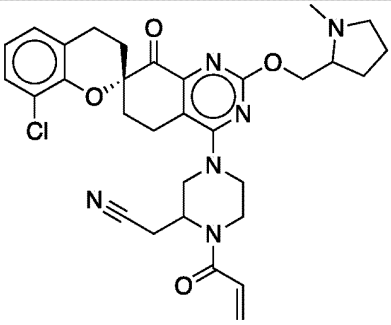
10

20

30

40

50

621		-9.7446928
622		-9.7437572
623		-9.7415438
624		-9.7409849

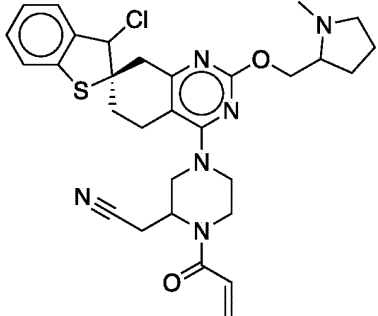
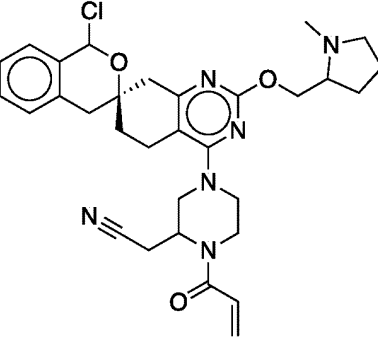
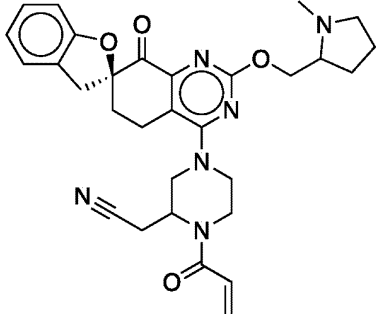
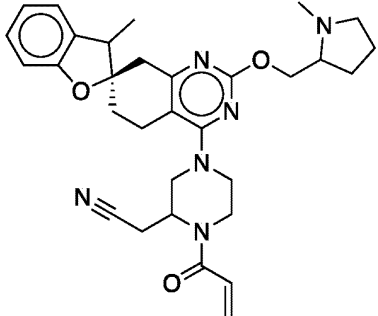
10

20

30

40

50

625		-9.7397985
626		-9.7391195
627		-9.7389803
628		-9.7357168

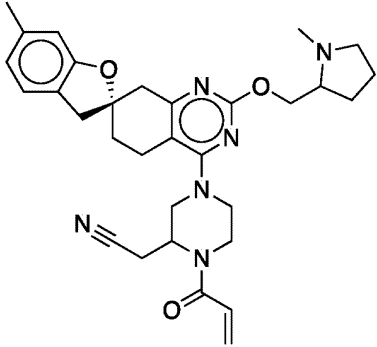
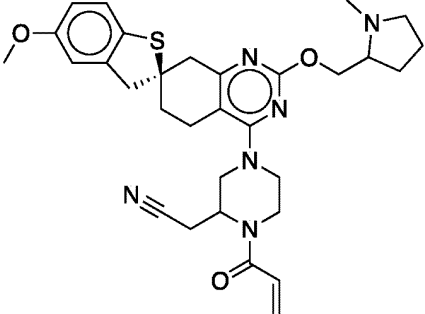
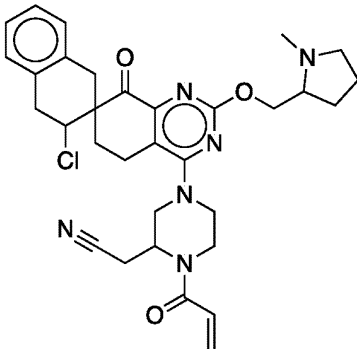
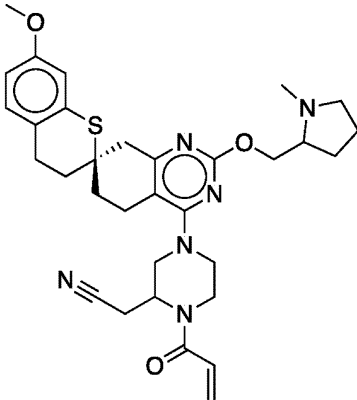
10

20

30

40

50

629		-9.7355175
630		-9.7351103
631		-9.7340775
632		-9.7336168

10

20

30

40

50

633		-9.7333136
634		-9.7307453
635		-9.7294035
636		-9.7291775

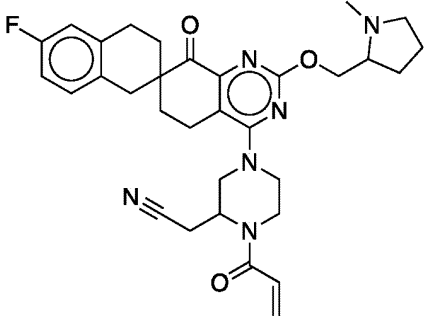
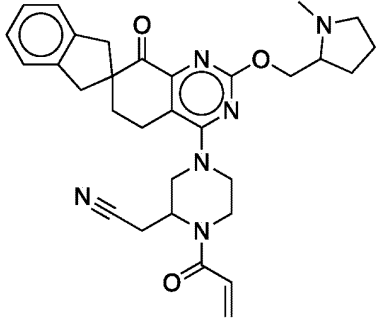
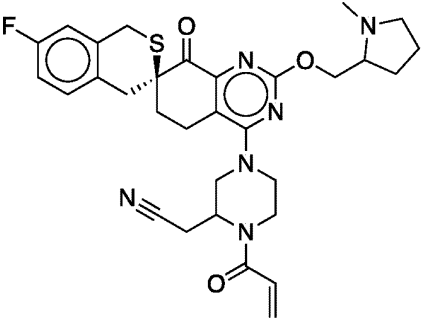
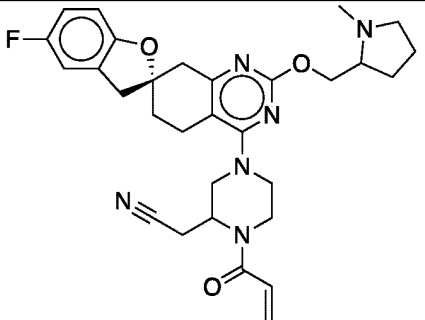
10

20

30

40

50

637		-9.7264843
638		-9.7214012
639		-9.7206602
640		-9.7175913

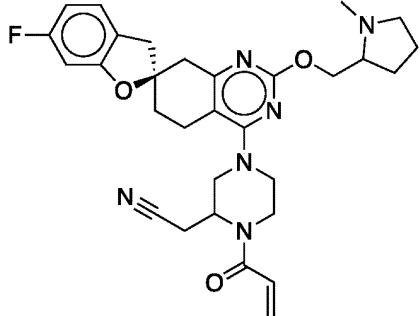
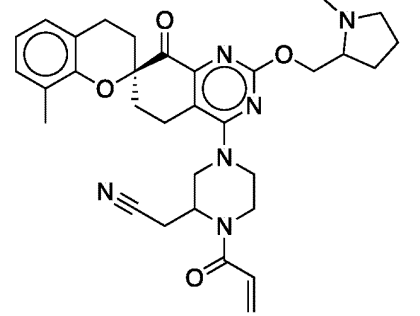
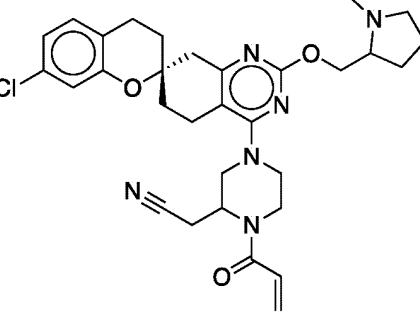
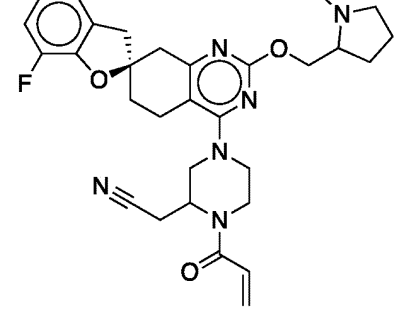
10

20

30

40

50

641		-9.7172384
642		-9.7156286
643		-9.7139492
644		-9.7095909

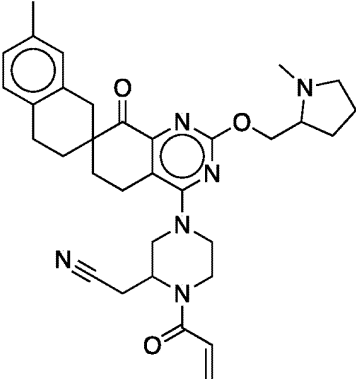
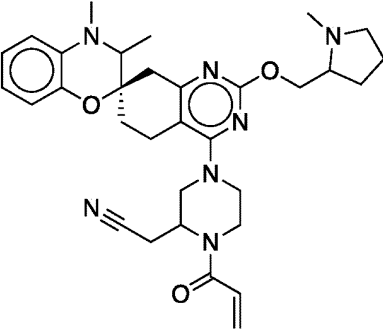
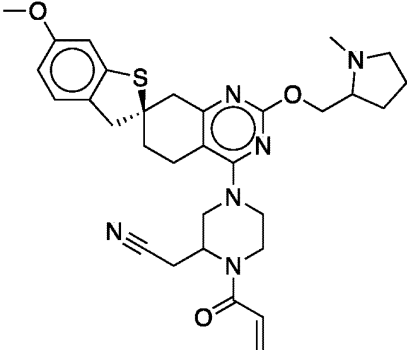
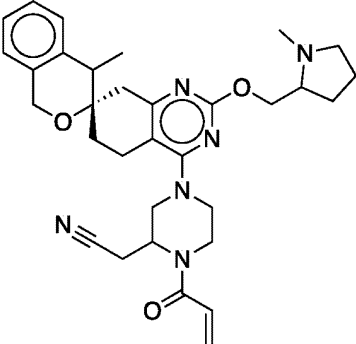
10

20

30

40

50

645		-9.706974
646		-9.7067595
647		-9.7065153
648		-9.702611

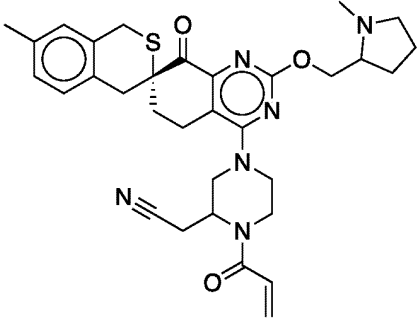
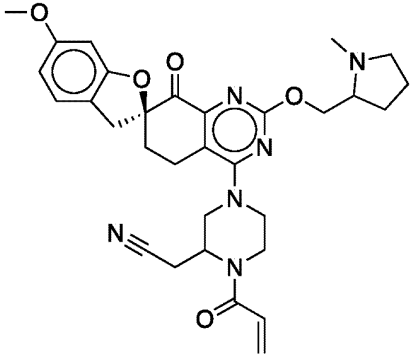
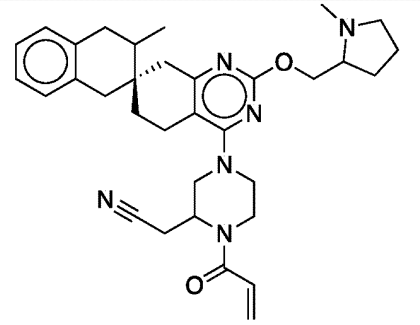
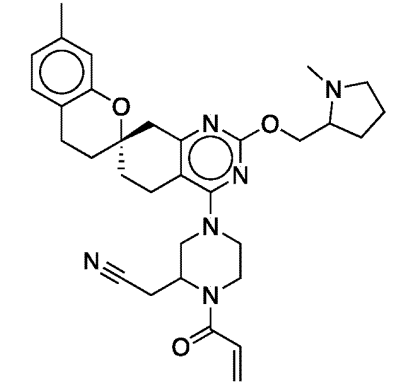
10

20

30

40

50

649		-9.7024765
650		-9.7008476
651		-9.7003727
652		-9.6998634

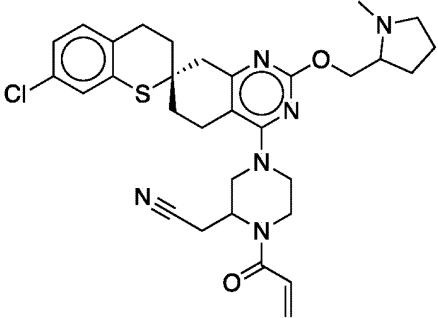
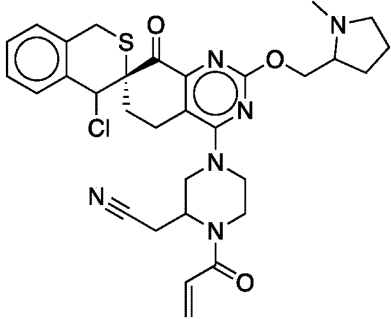
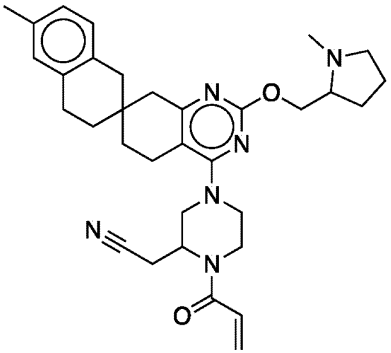
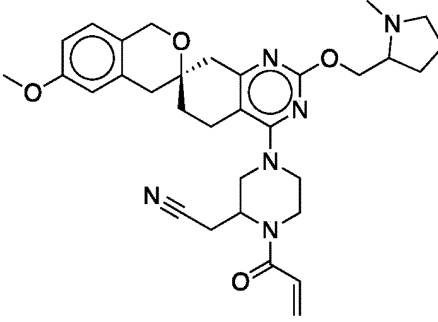
10

20

30

40

50

653		-9.6946993
654		-9.692524
655		-9.6916122
656		-9.6876993

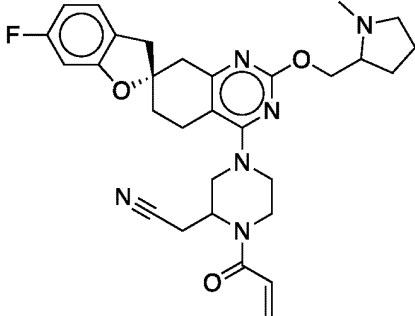
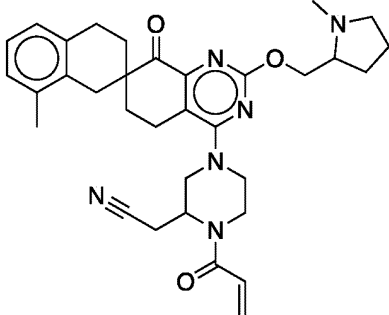
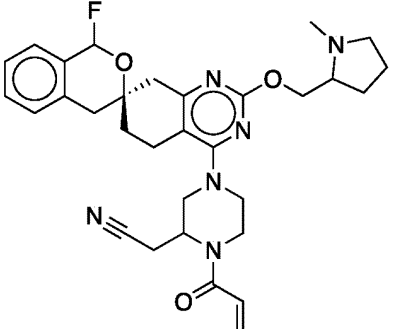
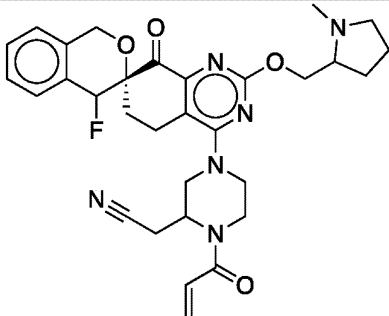
10

20

30

40

50

657		-9.6870165
658		-9.6793423
659		-9.6792192
660		-9.6758165

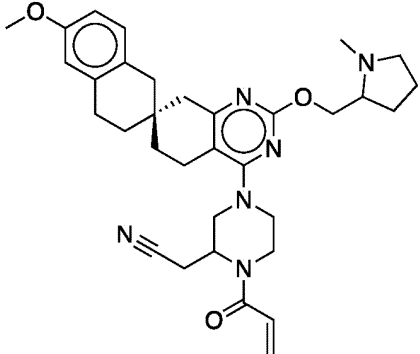
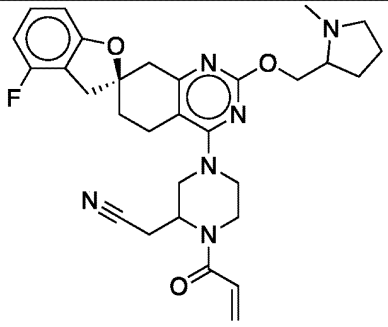
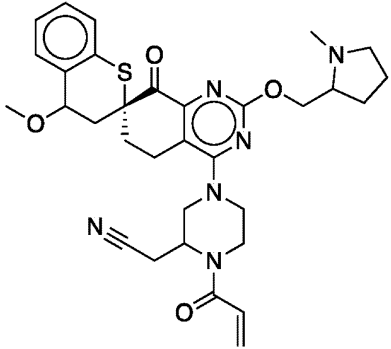
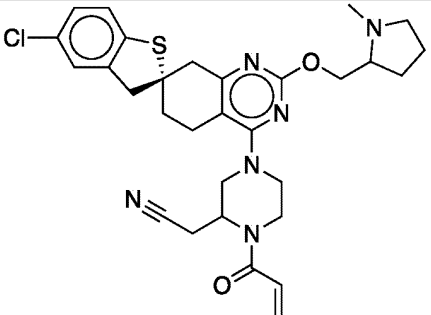
10

20

30

40

50

661		-9.6693611
662		-9.6663361
663		-9.6658154
664		-9.6657543

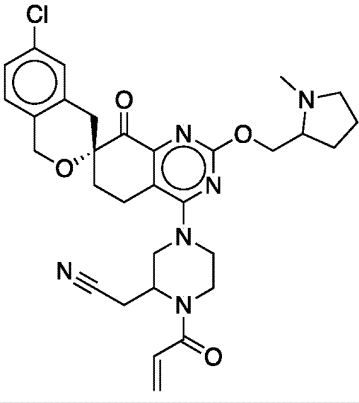
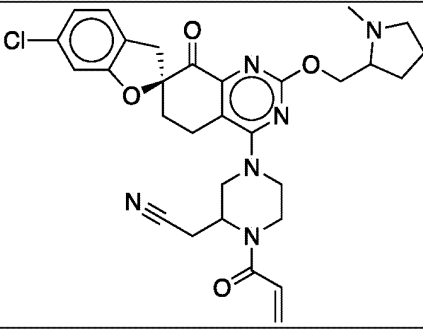
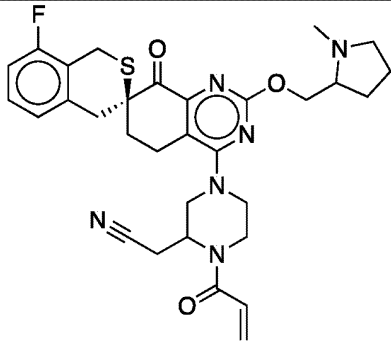
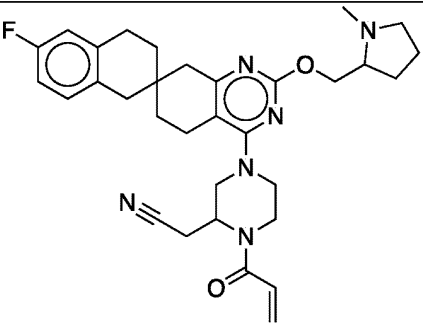
10

20

30

40

50

665		-9.6643953
666		-9.6643171
667		-9.6616478
668		-9.6600971

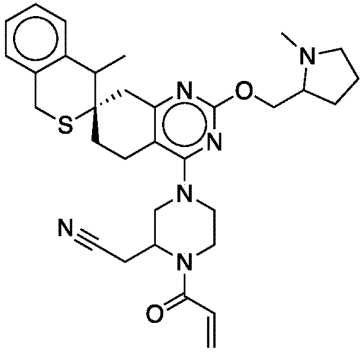
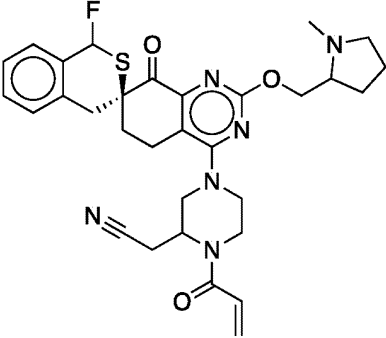
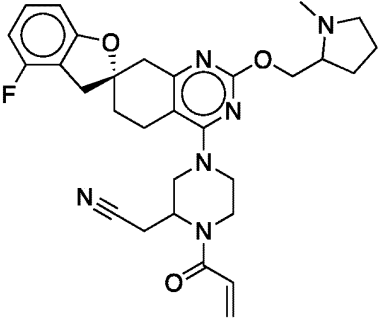
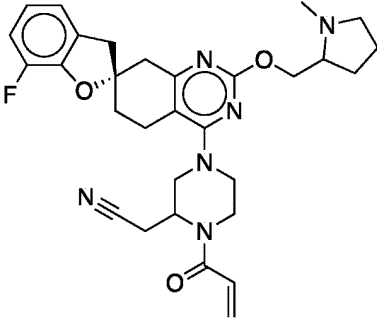
10

20

30

40

50

669		-9.6592569
670		-9.6548586
671		-9.6537323
672		-9.642662

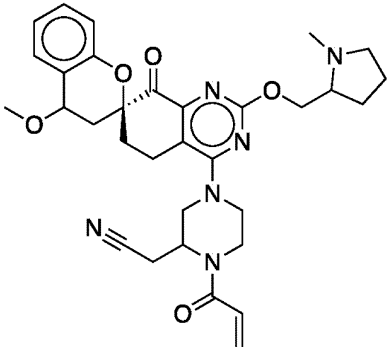
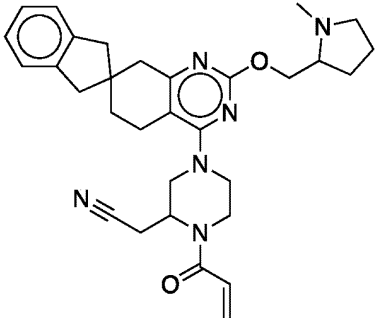
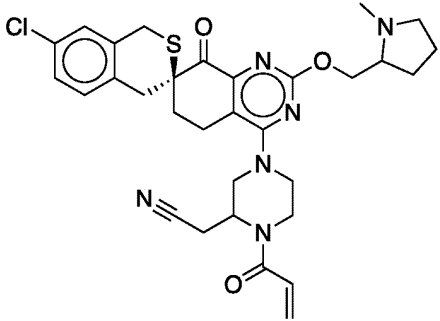
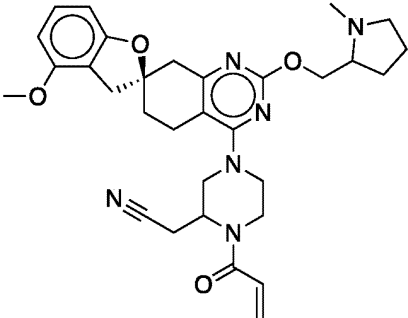
10

20

30

40

50

673		-9.6393099
674		-9.6349068
675		-9.6342812
676		-9.633111

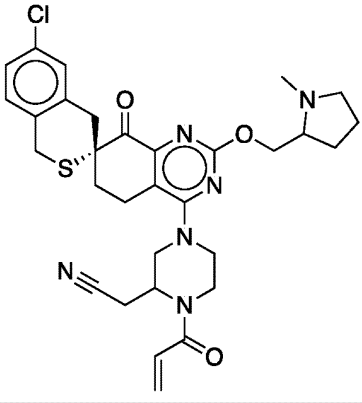
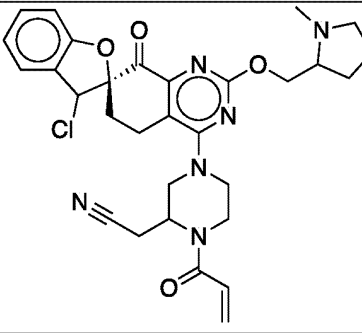
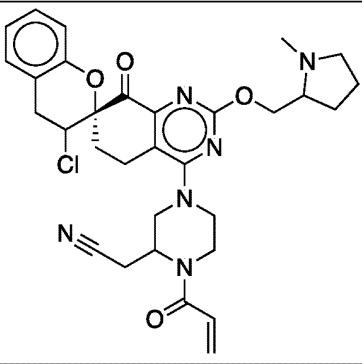
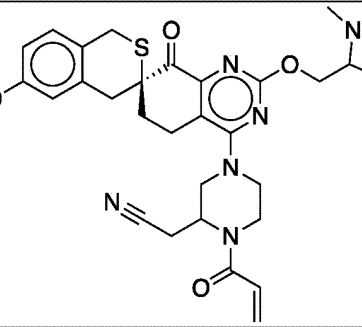
10

20

30

40

50

677		-9.6324282
678		-9.6324034
679		-9.628684
680		-9.6187019

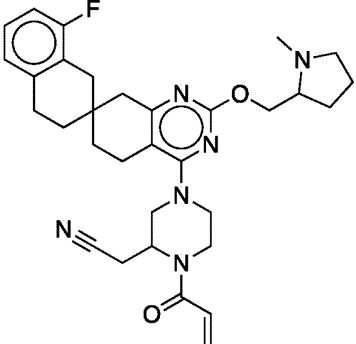
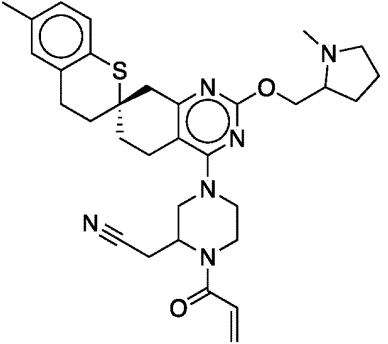
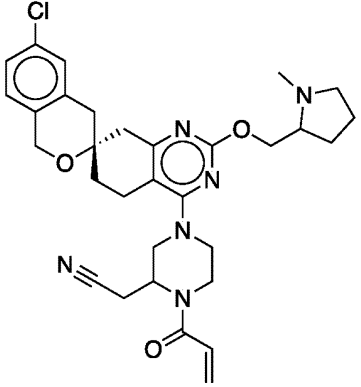
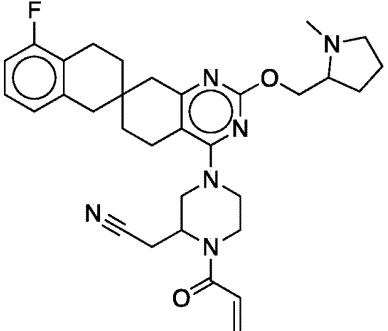
10

20

30

40

50

681		-9.6111517
682		-9.6023684
683		-9.6009598
684		-9.5998621

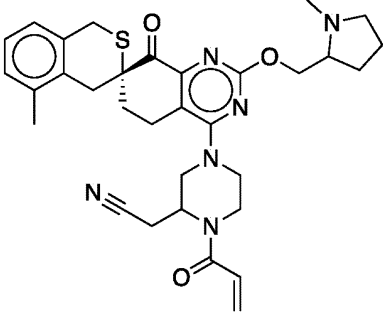
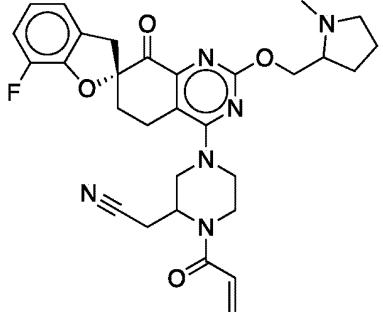
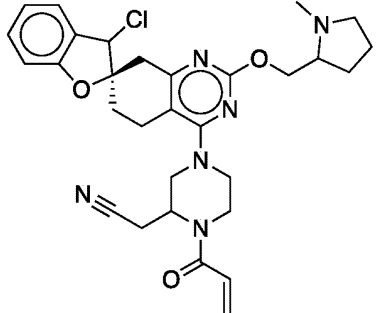
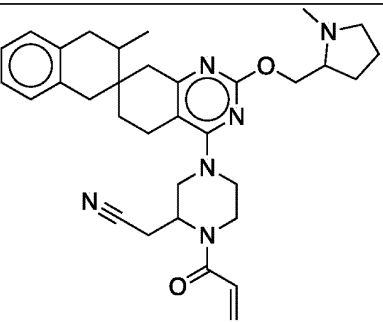
10

20

30

40

50

685		-9.5989685
686		-9.5972357
687		-9.5952673
688		-9.5936012

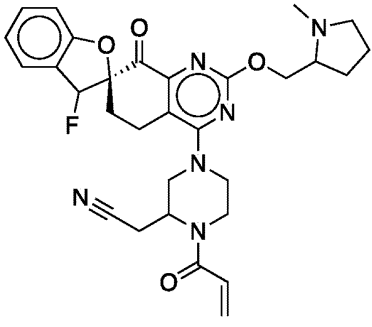
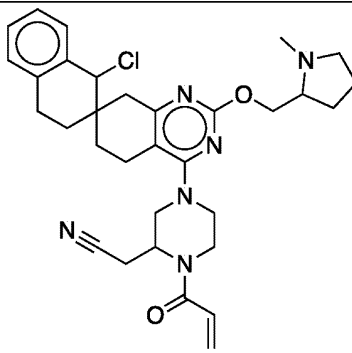
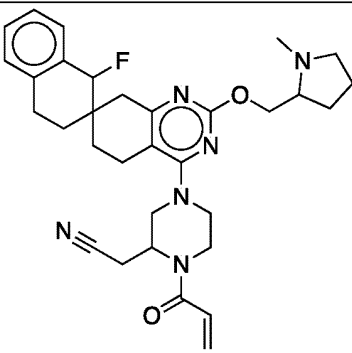
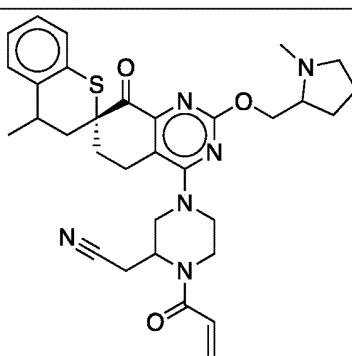
10

20

30

40

50

689		-9.5910091
690		-9.5905828
691		-9.5894794
692		-9.5849152

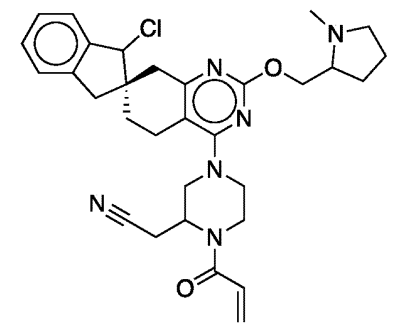
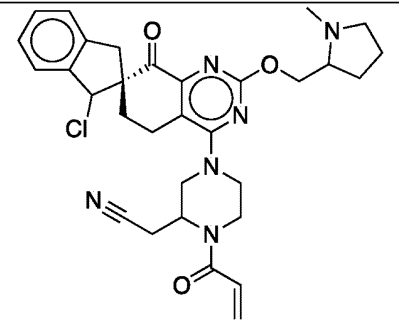
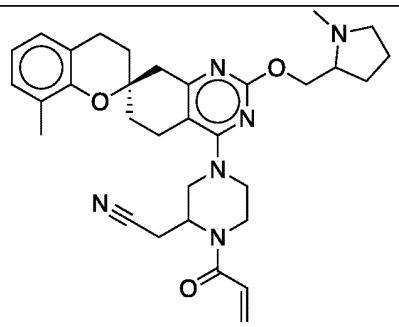
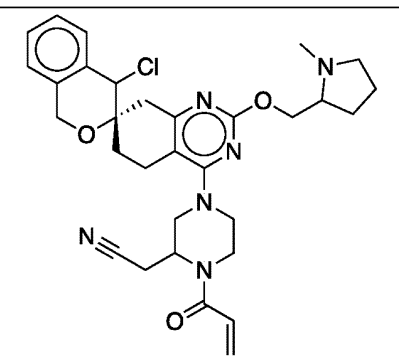
10

20

30

40

50

693		-9.5821352
694		-9.5784798
695		-9.5764828
696		-9.5759029

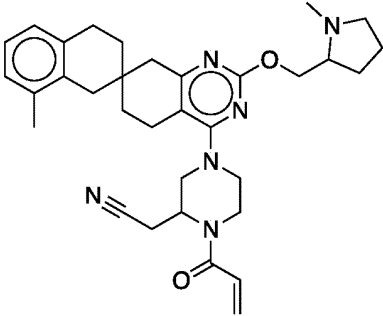
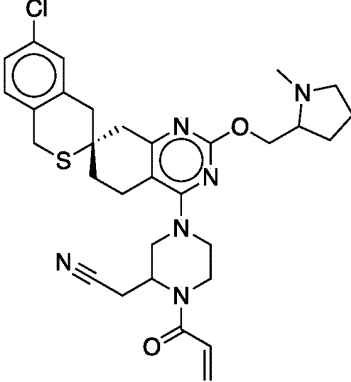
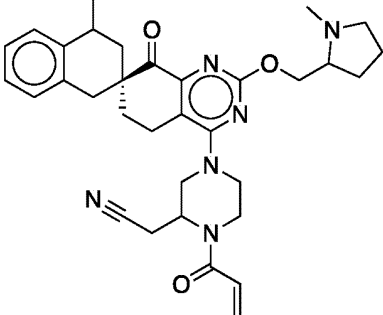
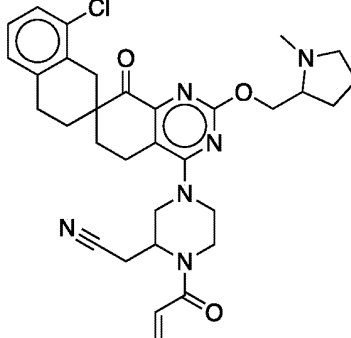
10

20

30

40

50

697		-9.5704212
698		-9.5704174
699		-9.5678358
700		-9.5667295

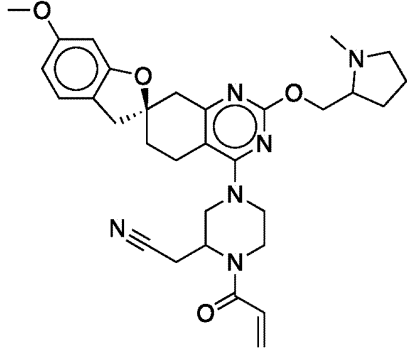
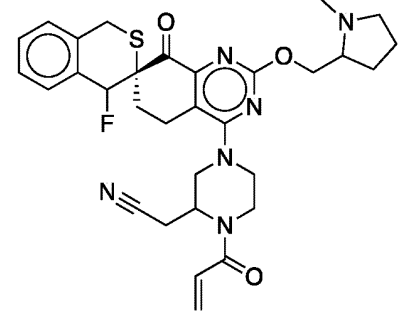
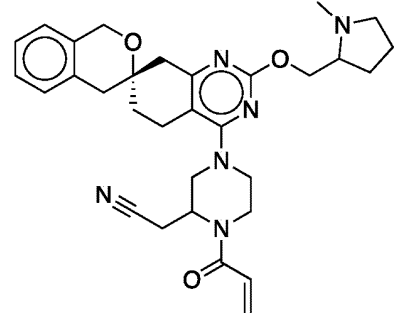
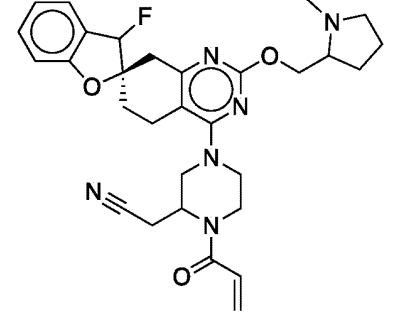
10

20

30

40

50

701		-9.5654736
702		-9.5631084
703		-9.5599566
704		-9.5414772

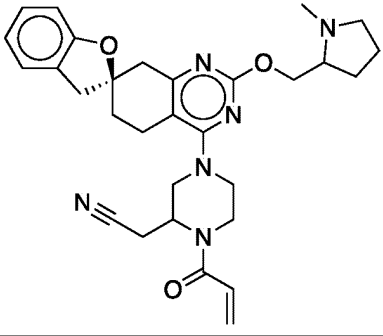
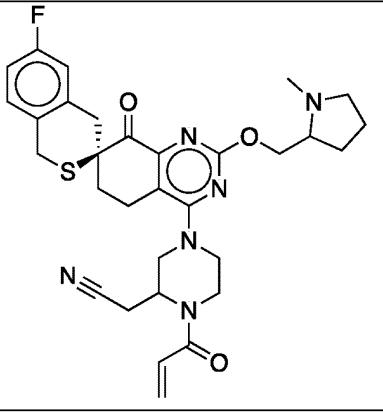
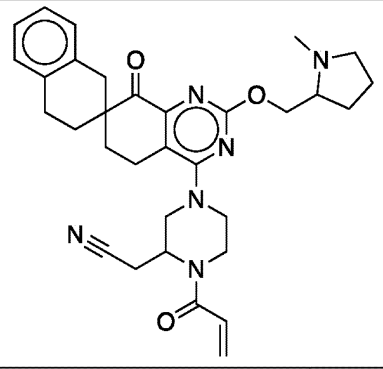
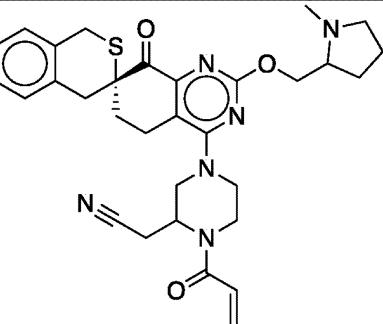
10

20

30

40

50

705		-9.5413265
706		-9.5394096
707		-9.5373316
708		-9.5360527

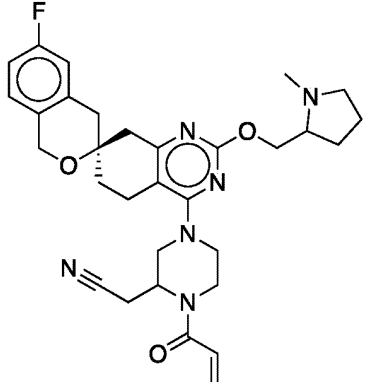
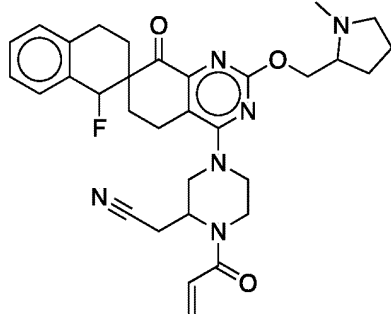
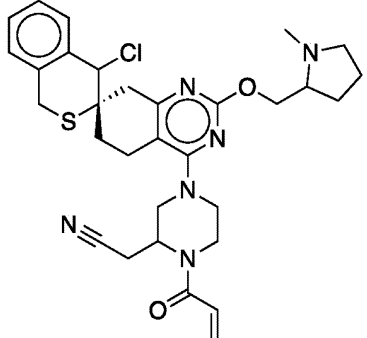
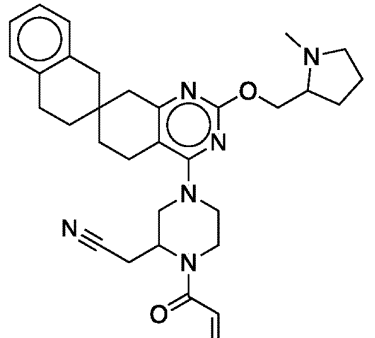
10

20

30

40

50

709		-9.5338049
710		-9.5281057
711		-9.5175972
712		-9.5135765

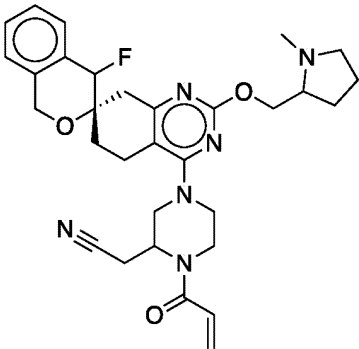
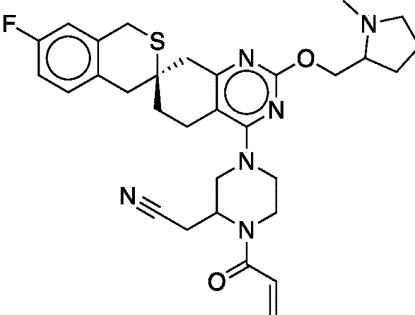
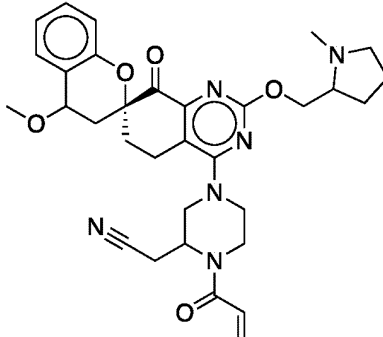
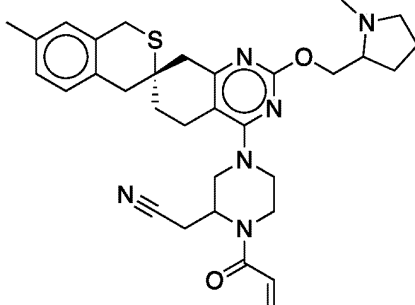
10

20

30

40

50

713		-9.5119228
714		-9.5114193
715		-9.5043707
716		-9.4943733

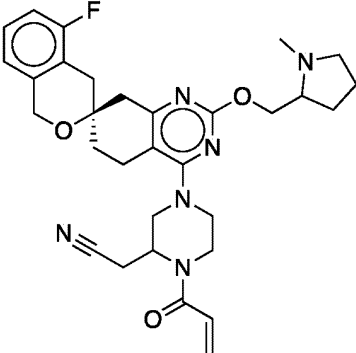
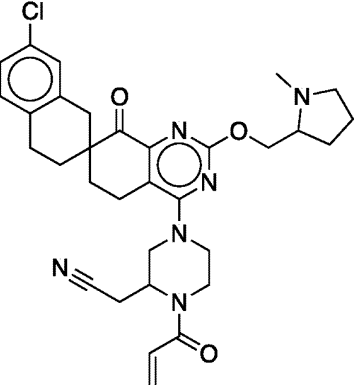
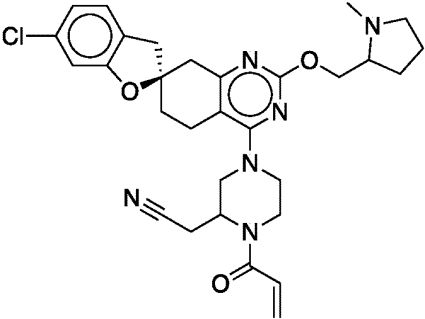
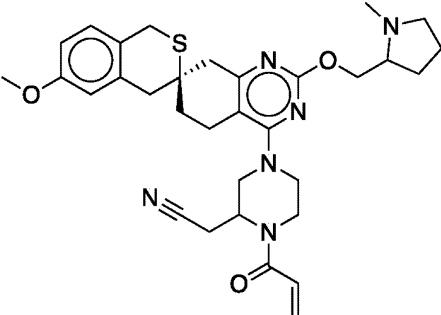
10

20

30

40

50

717		-9.4922628
718		-9.4891424
719		-9.4854031
720		-9.485342

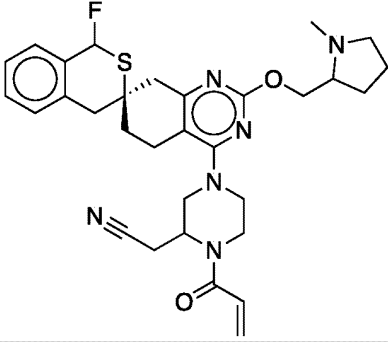
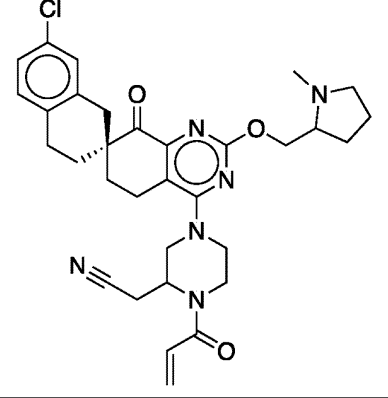
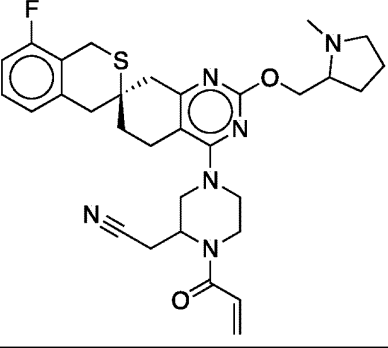
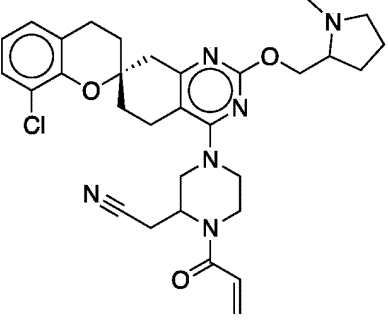
10

20

30

40

50

721		-9.4805756
722		-9.4761171
723		-9.4735498
724		-9.4561853

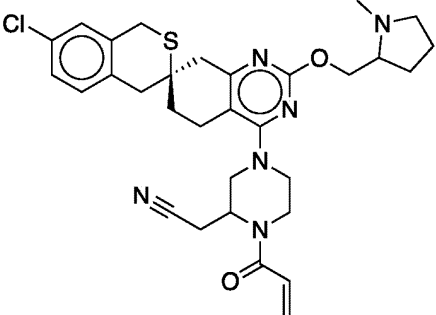
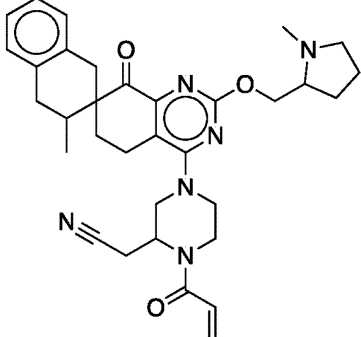
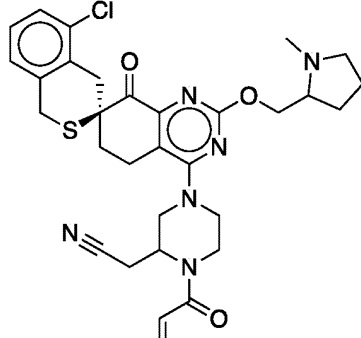
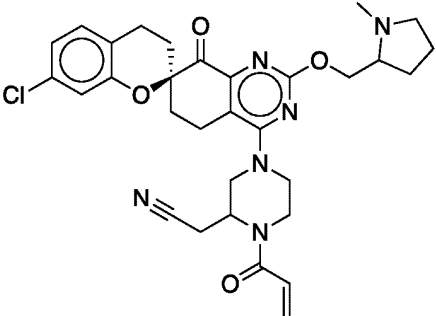
10

20

30

40

50

725		-9.4534922
726		-9.4493027
727		-9.4489708
728		-9.4484568

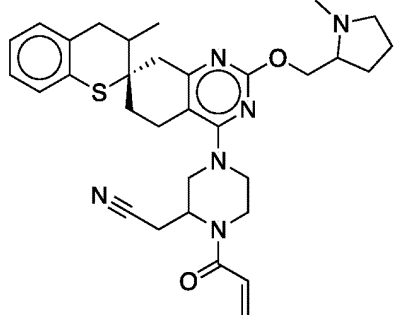
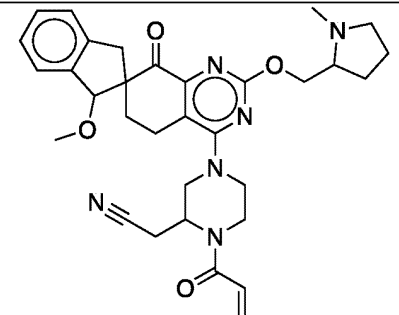
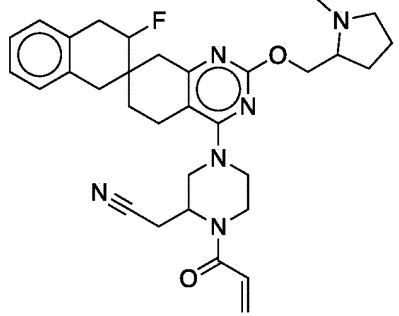
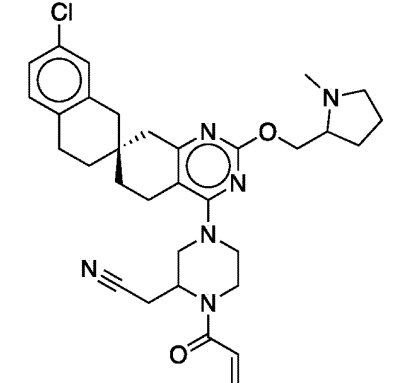
10

20

30

40

50

729		-9.4438124
730		-9.4407148
731		-9.4392519
732		-9.428813

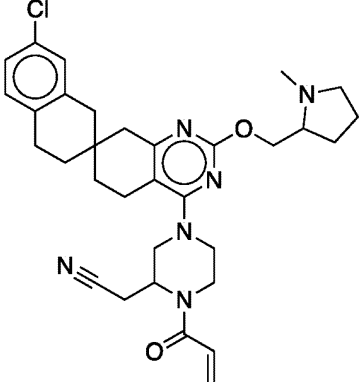
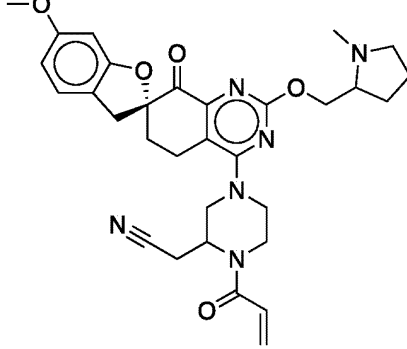
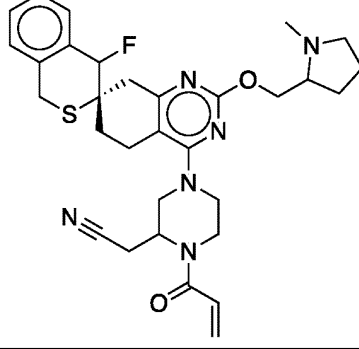
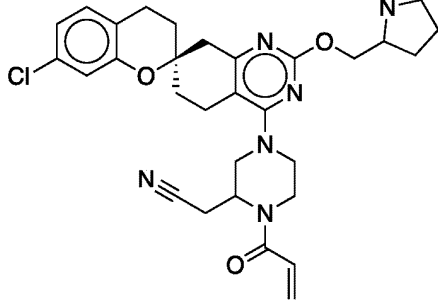
10

20

30

40

50

733		-9.4278917
734		-9.4276896
735		-9.4255838
736		-9.4147253

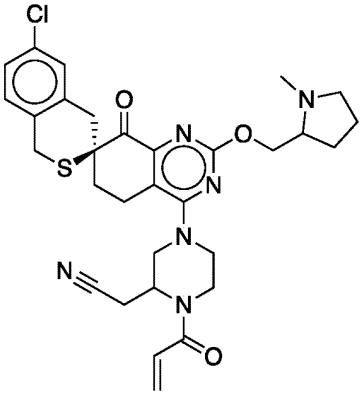
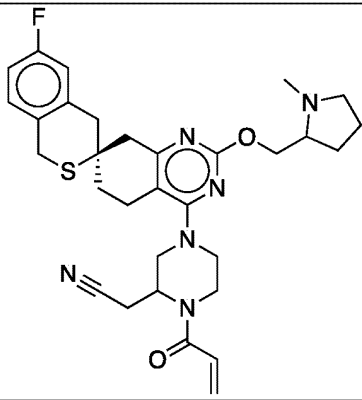
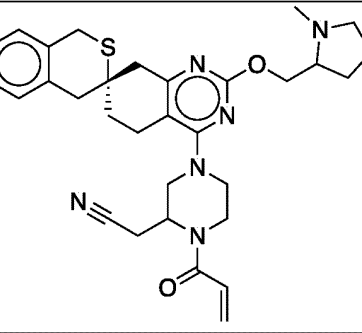
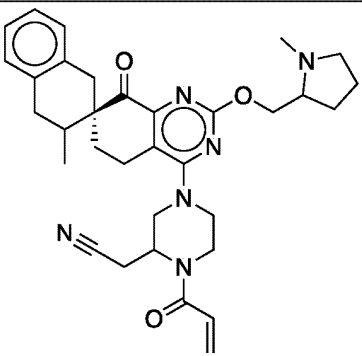
10

20

30

40

50

737		-9.4075451
738		-9.351263
739		-9.3432035
740		-9.3408289

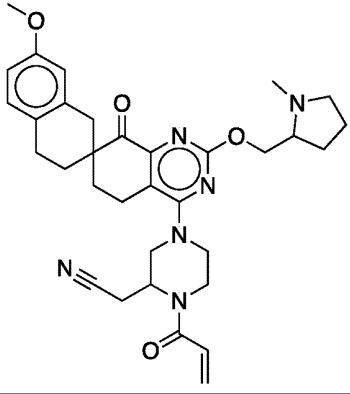
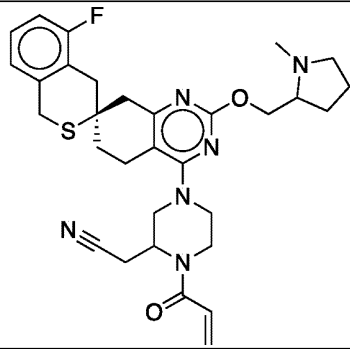
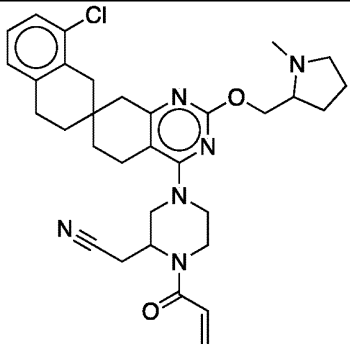
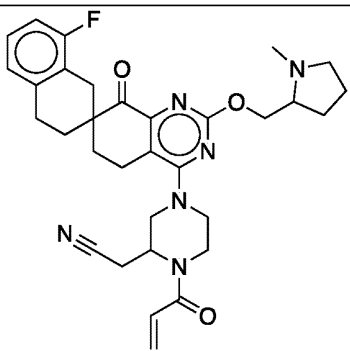
10

20

30

40

50

741		-9.3387032
742		-9.3321104
743		-9.3295259
744		-9.3202934

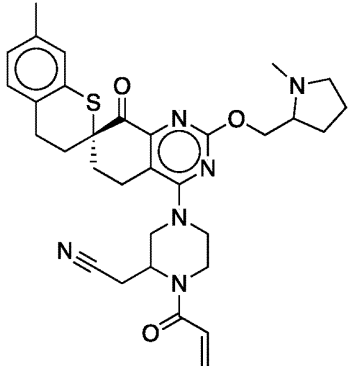
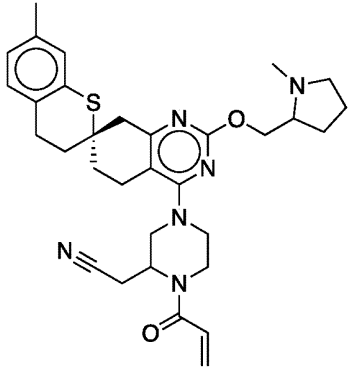
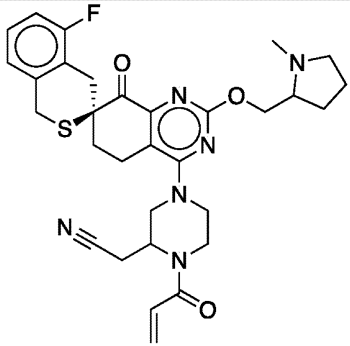
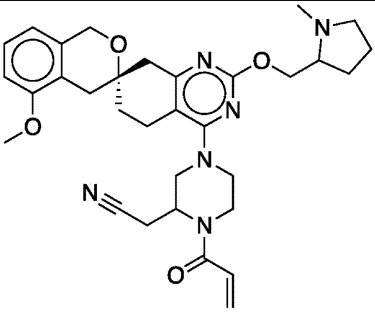
10

20

30

40

50

745		-9.3065157
746		-9.2915516
747		-9.2899122
748		-9.2699003

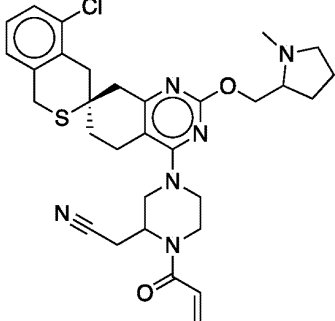
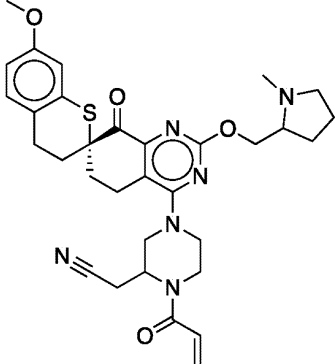
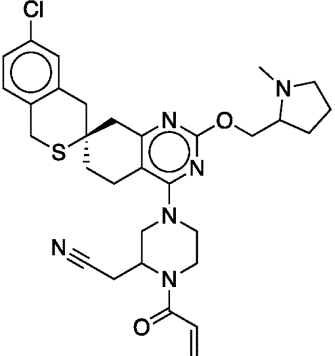
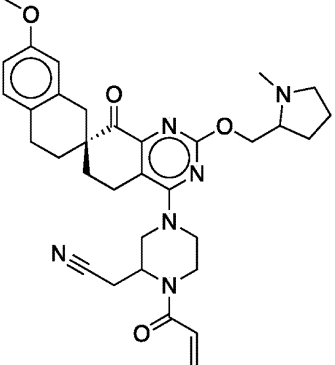
10

20

30

40

50

749		-9.2681694
750		-9.2470884
751		-9.2369642
752		-9.2247581

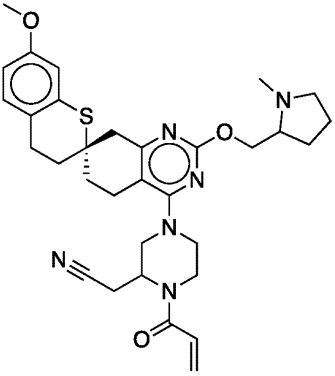
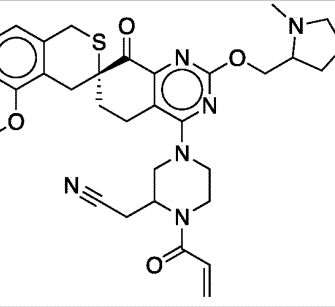
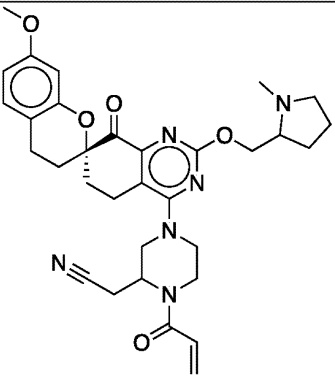
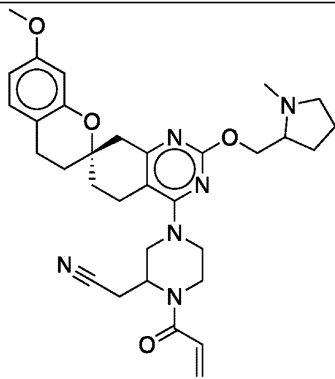
10

20

30

40

50

753		-9.211998
754		-9.2093668
755		-9.2006664
756		-9.1912651

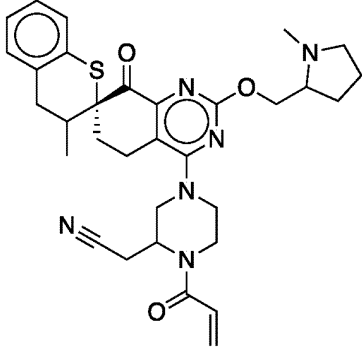
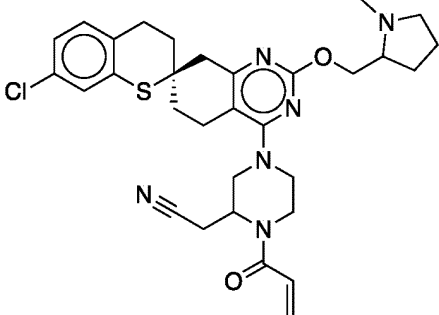
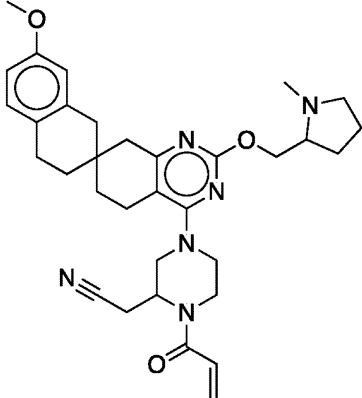
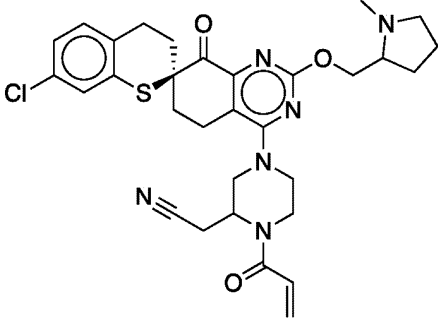
10

20

30

40

50

757		-9.1710844
758		-9.1448069
759		-9.142951
760		-9.1303034

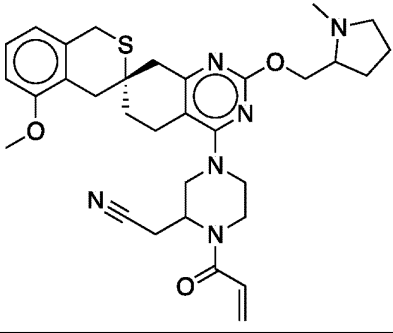
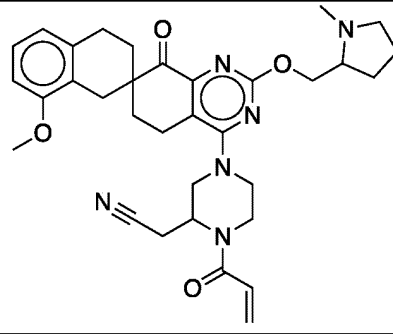
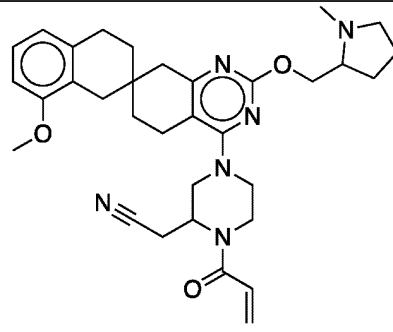
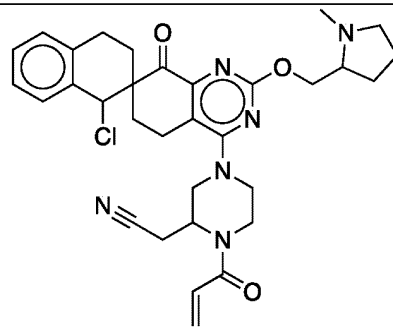
10

20

30

40

50

761		-9.1178131
762		-9.1098671
763		-9.05651
764		-8.9921236

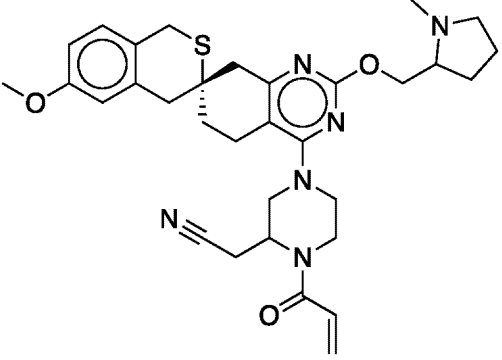
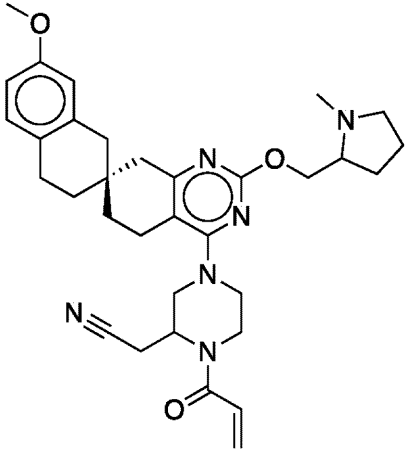
10

20

30

40

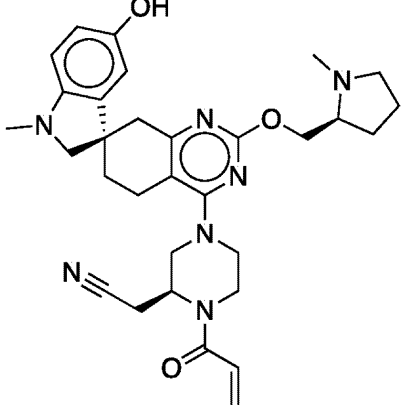
50

765		-8.7276583
766		-8.7133274

【 0 5 3 1 】

【 表 2 】

表2.

化合物	構造	MMGBSA (A.U.)	CovDock (A.U.)
767		-97.98	-12.253

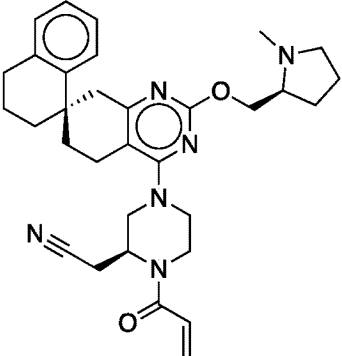
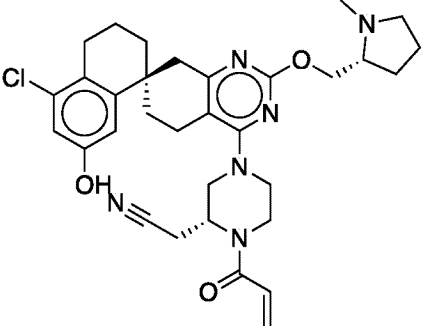
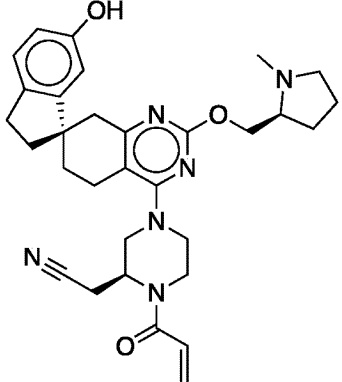
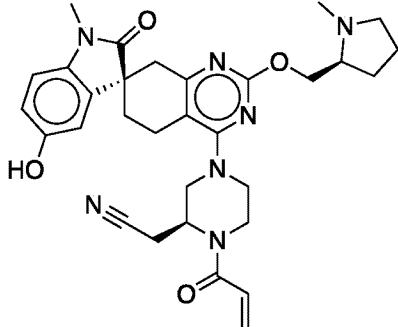
10

20

30

40

50

768		-90.21	-11.715
769		-88.97	-12.26
770		-88.65	-10.03
771		-87.78	-11.305

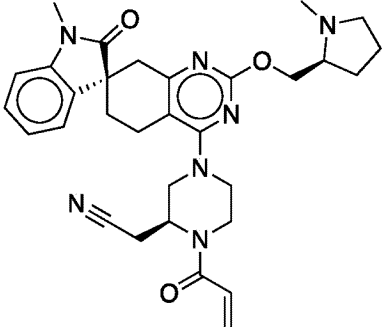
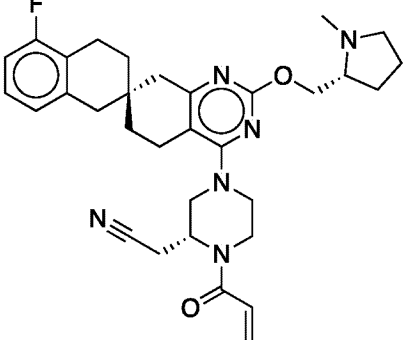
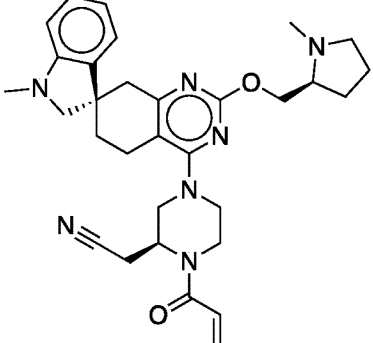
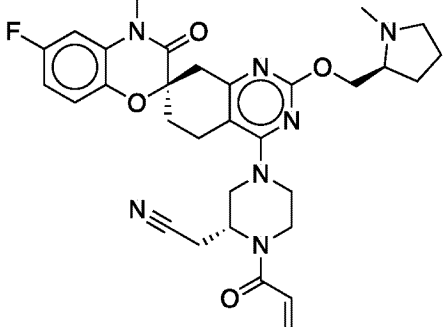
10

20

30

40

50

772		-87.23	-11.41
773		-85.42	-11.258
774		-84.6	-11.24
775		-84.43	-11.373

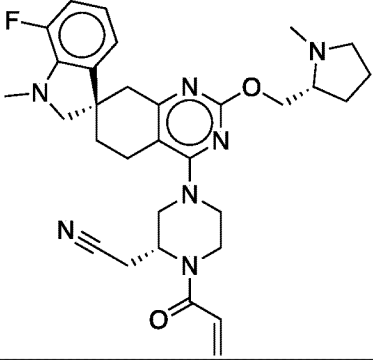
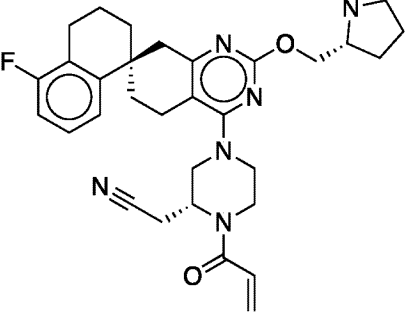
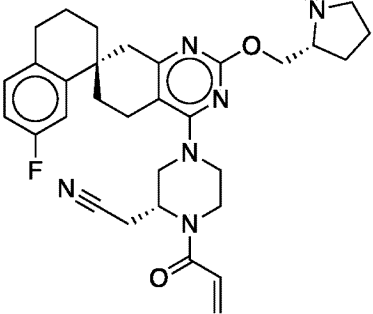
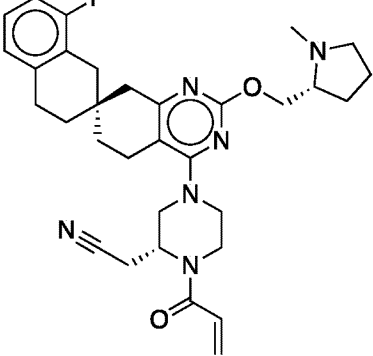
10

20

30

40

50

776		-83.63	-10.954
777		-83.44	-11.095
778		-83.18	-11.842
779		-82.6	-11.505

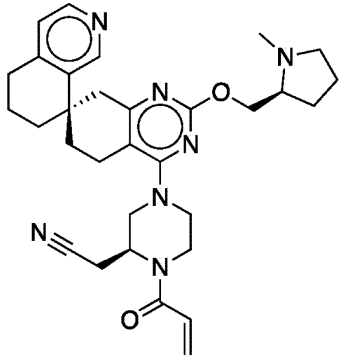
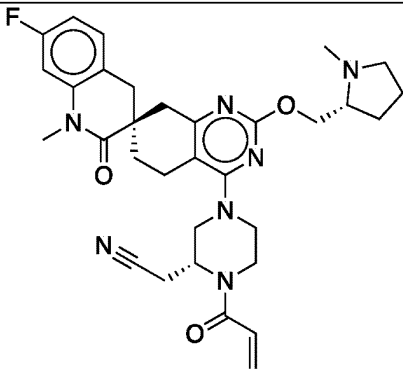
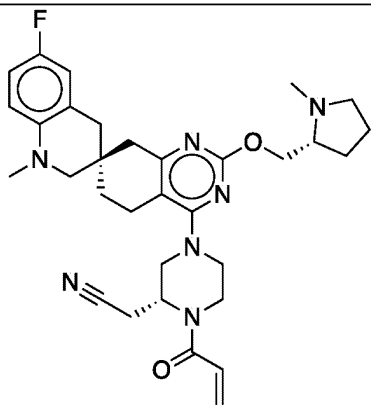
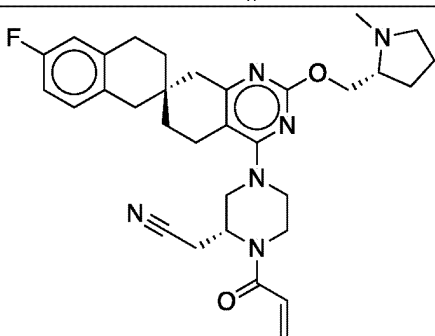
10

20

30

40

50

780		-82.31	-11.261
781		-82.14	-11.435
782		-82.13	-10.04
783		-82.05	-11.246

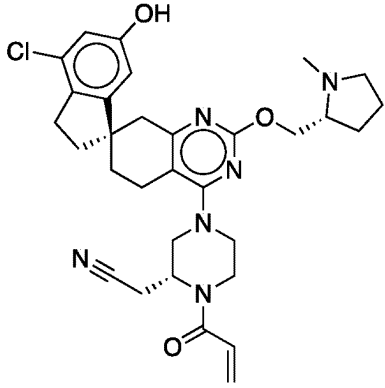
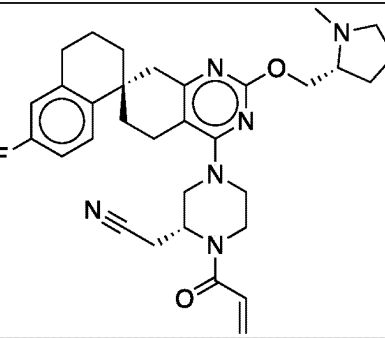
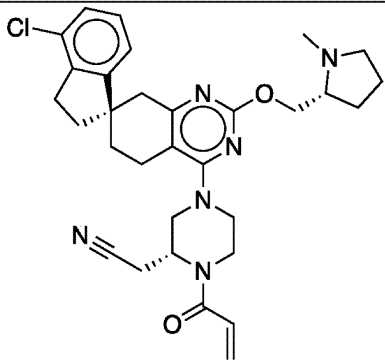
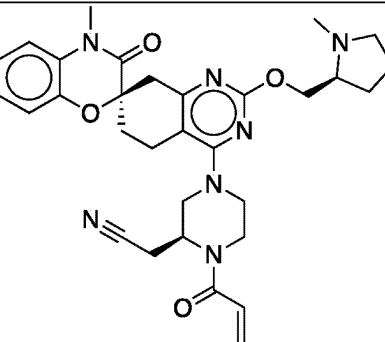
10

20

30

40

50

784		-81.88	-12.209
785		-81.71	-11.619
786		-81.39	-10.503
787		-80.97	-11.867

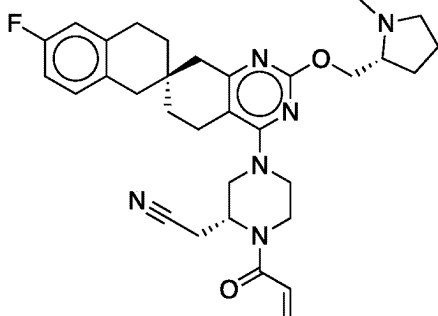
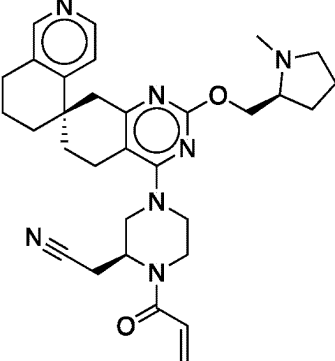
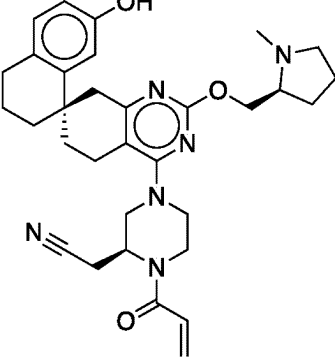
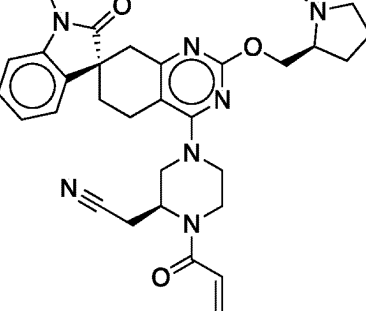
10

20

30

40

50

788		-80.96	-9.757
789		-80.57	-10.565
790		-80.47	-11.082
791		-80.45	-11.35

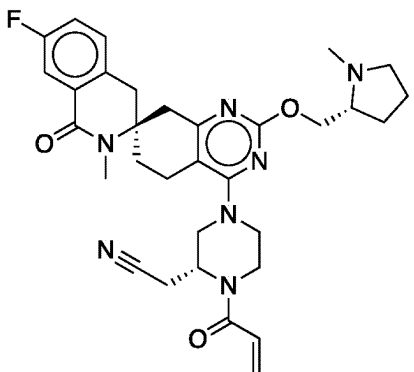
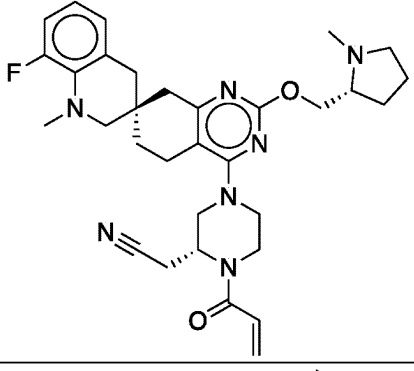
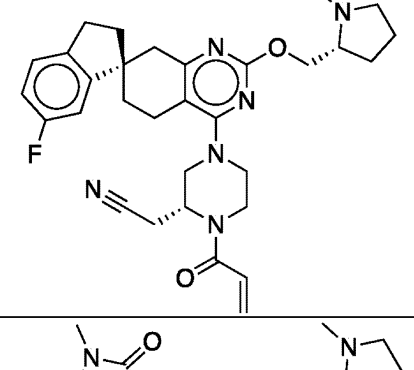
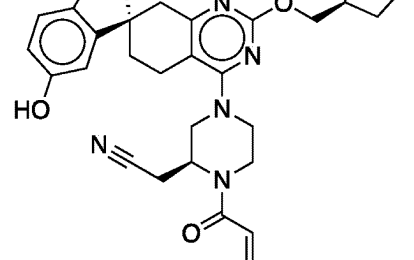
10

20

30

40

50

792		-80.41	-11.496
793		-80.25	-10.547
794		-80.25	-11.918
795		-79.94	-11.295

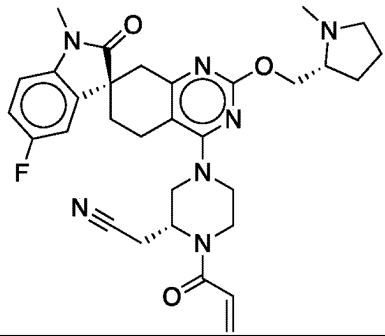
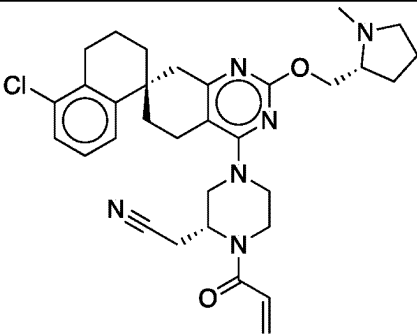
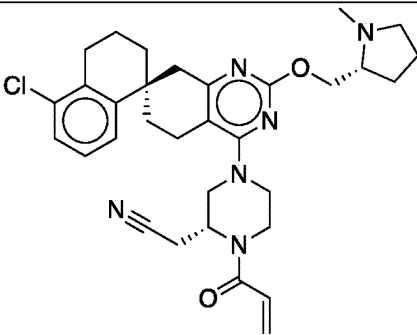
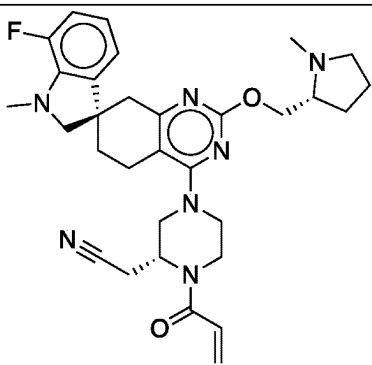
10

20

30

40

50

796		-79.74	-11.893
797		-79.53	-11.227
798		-79.5	-9.684
799		-79.15	-11.857

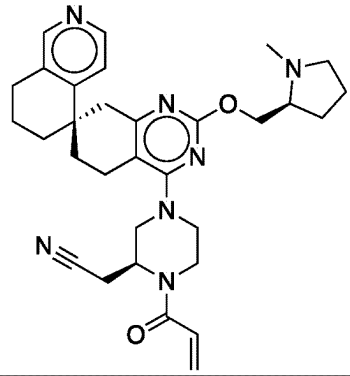
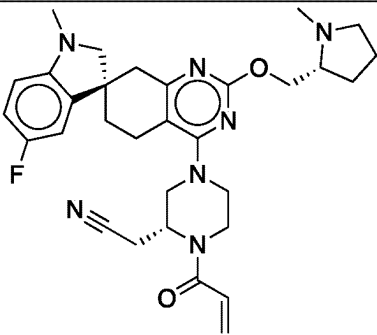
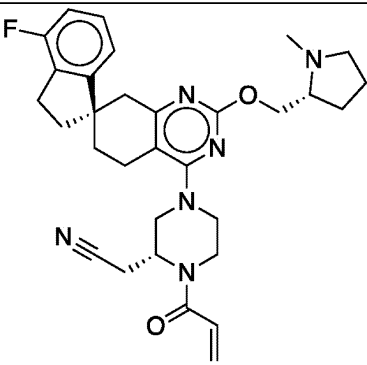
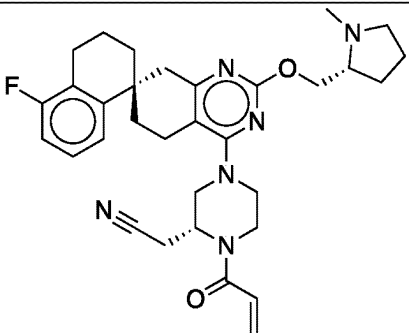
10

20

30

40

50

800		-78.87	-10.235
801		-78.82	-8.491
802		-78.62	-9.434
803		-77.93	-11.326

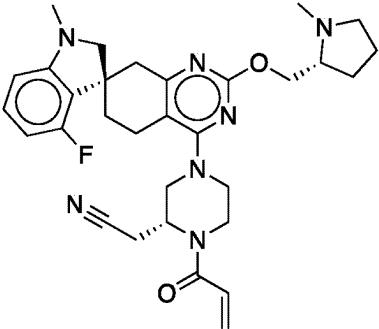
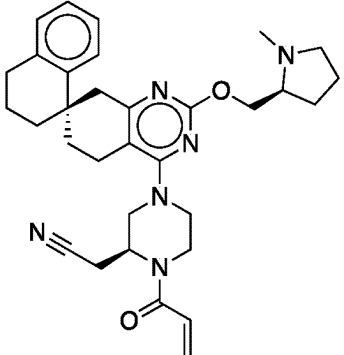
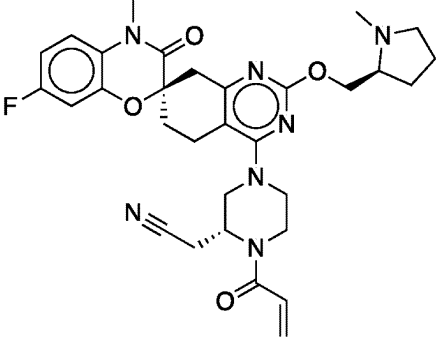
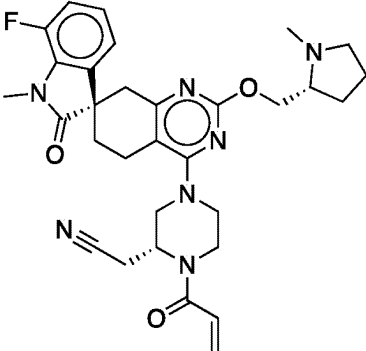
10

20

30

40

50

804		-77.67	-12.059
805		-77.54	-10.697
806		-77.49	-12.042
807		-77.38	-10.964

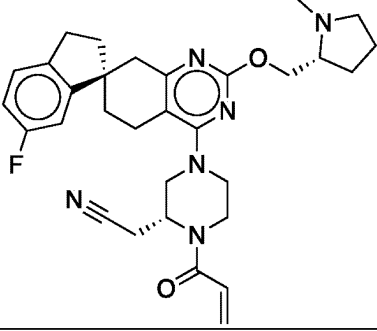
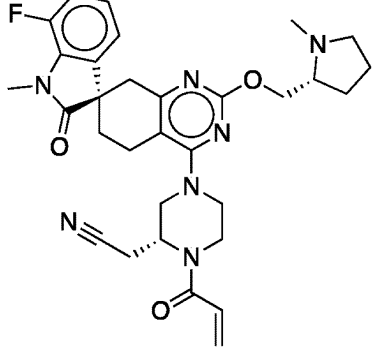
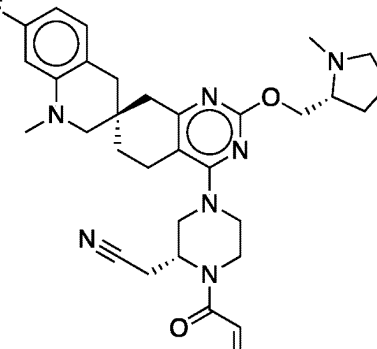
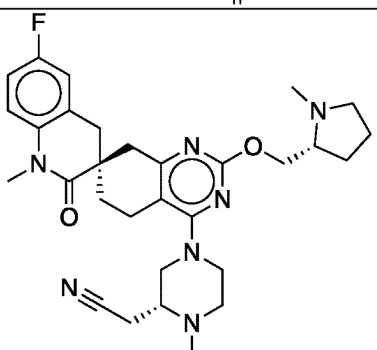
10

20

30

40

50

808		-77.34	-10.71
809		-77.26	-12.091
810		-77.12	-11.216
811		-76.63	-11.185

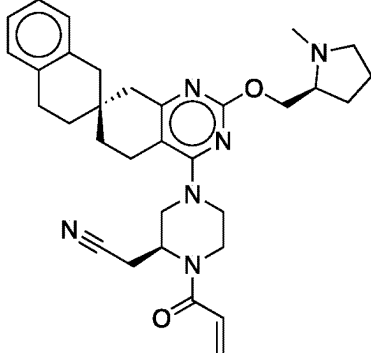
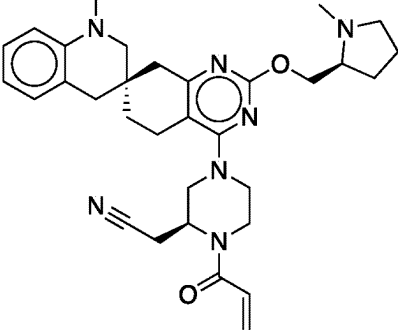
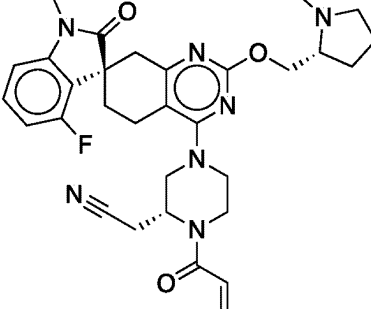
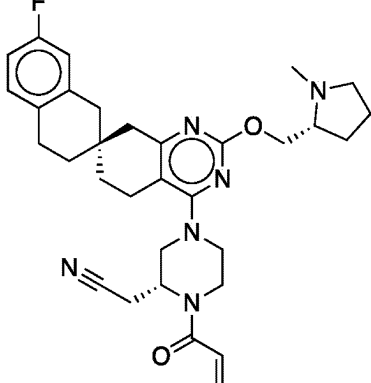
10

20

30

40

50

812		-76.58	-9.883
813		-76.47	-11.072
814		-76.22	-12.179
815		-76.06	-11.753

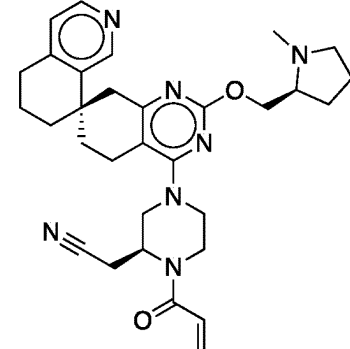
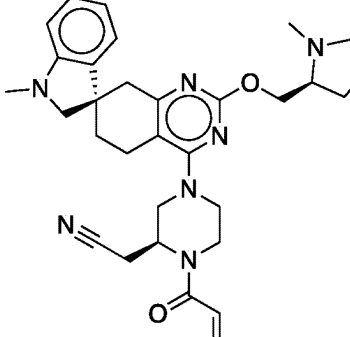
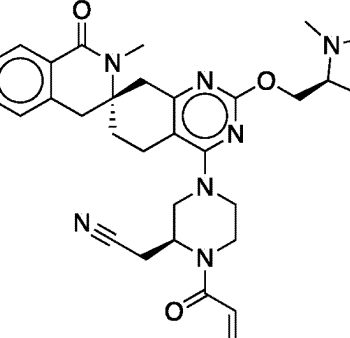
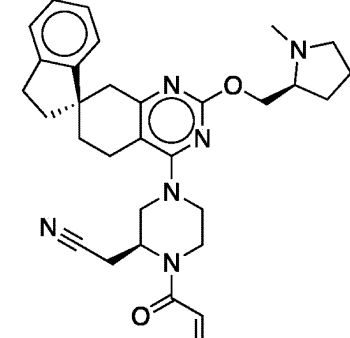
10

20

30

40

50

816		-75.83	-11.068
817		-75.35	-10.111
818		-75.3	-11.049
819		-75.04	-10.686

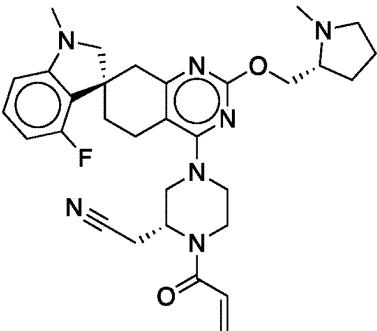
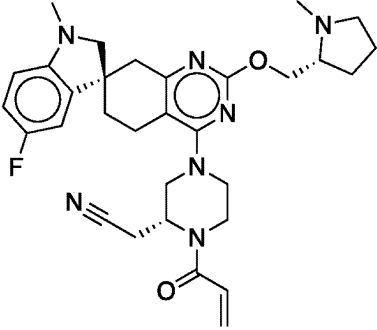
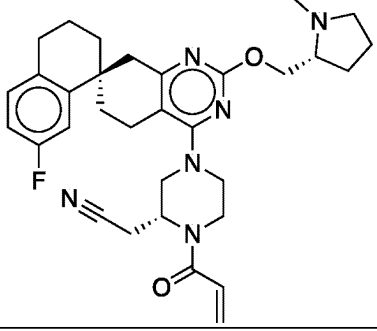
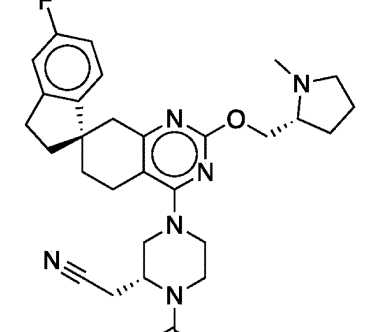
10

20

30

40

50

820		-75.02	-10.727
821		-75.02	-11.745
822		-74.96	-11.084
823		-74.42	-10.792

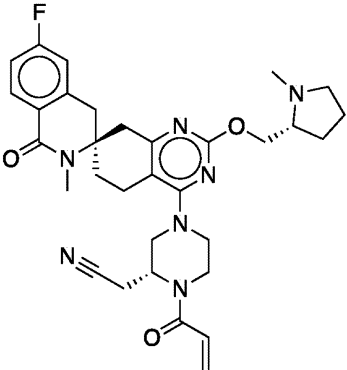
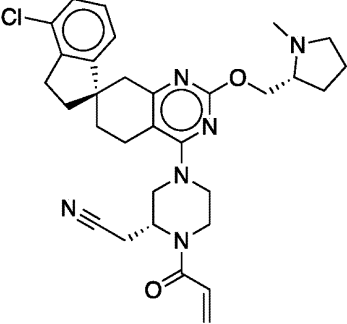
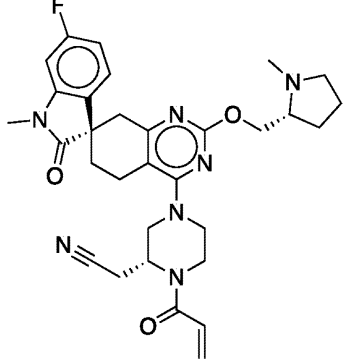
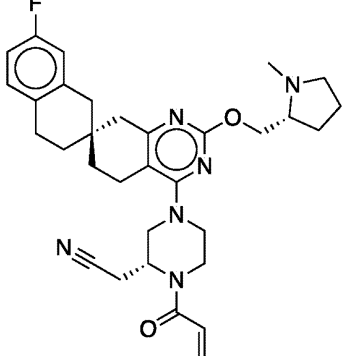
10

20

30

40

50

824		-74.25	-10.436
825		-74	-11.307
826		-73.49	-9.777
827		-72.81	-9.392

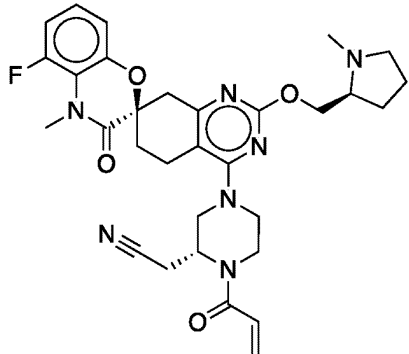
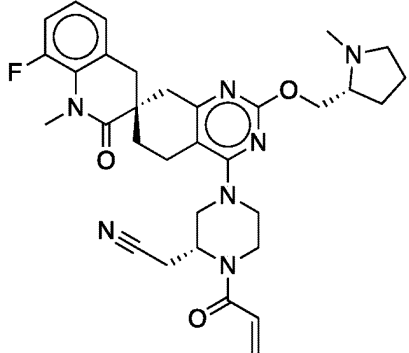
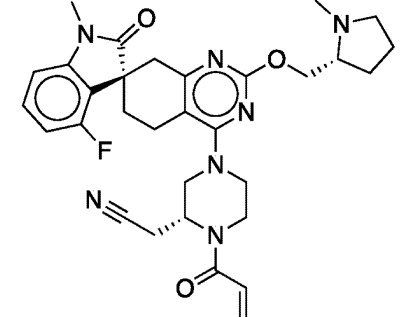
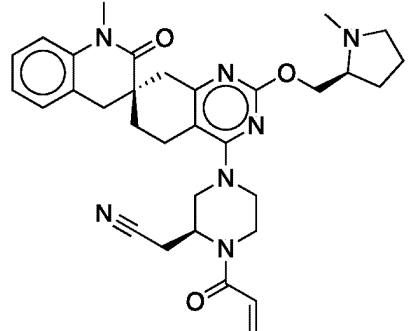
10

20

30

40

50

828		-72.67	-10.334
829		-72.25	-9.343
830		-72.15	-10.719
831		-72.02	-9.418

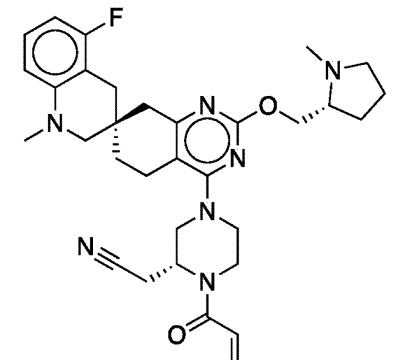
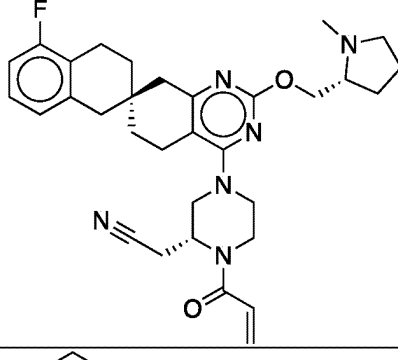
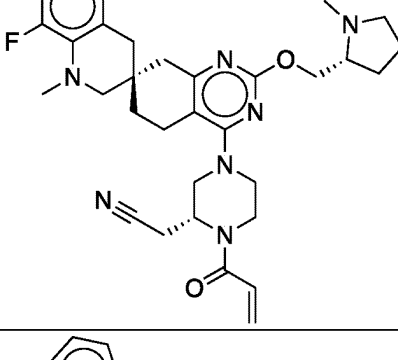
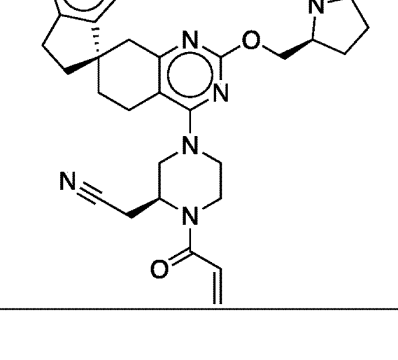
10

20

30

40

50

832		-71.98	-10.253
833		-71.71	-11.549
834		-71.71	-10.5
835		-71.71	-10.36

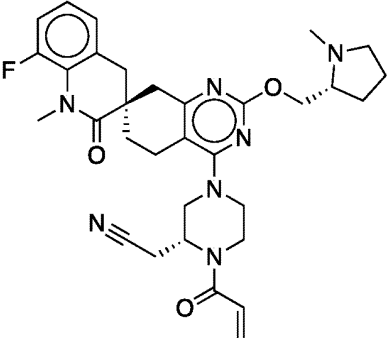
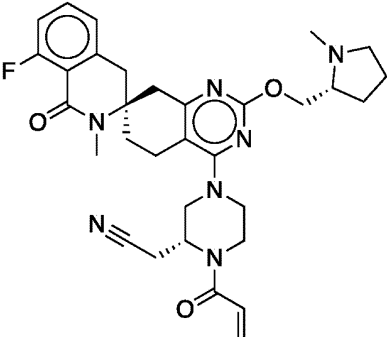
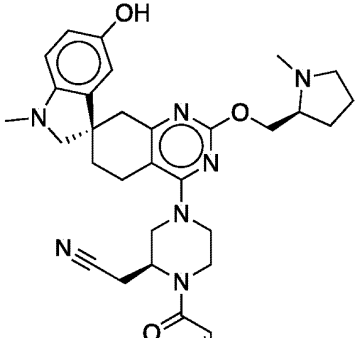
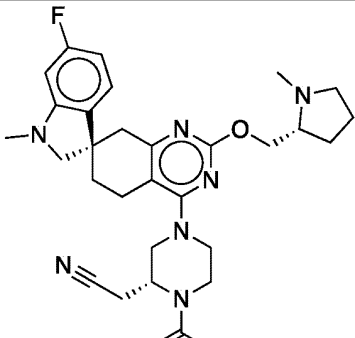
10

20

30

40

50

836		-71.53	-9.063
837		-71.44	-10.309
838		-71.18	-8.465
839		-70.31	-9.098

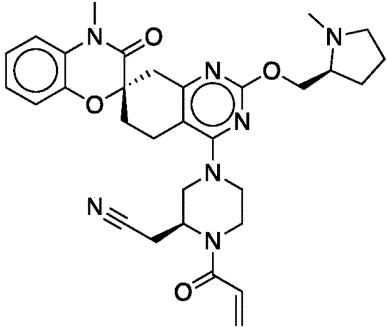
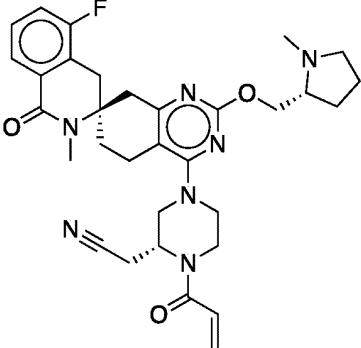
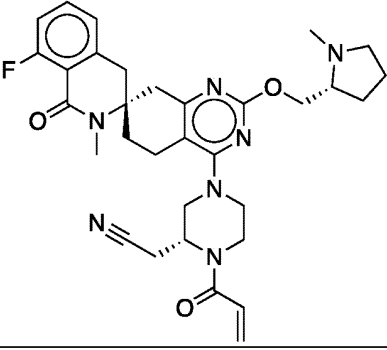
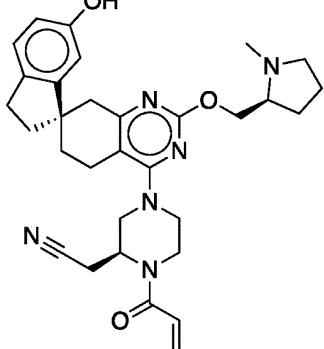
10

20

30

40

50

840		-70.07	-10.594
841		-70.03	-11.448
842		-69.84	-10.292
843		-69.64	-10.196

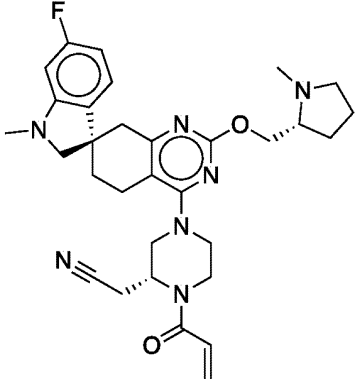
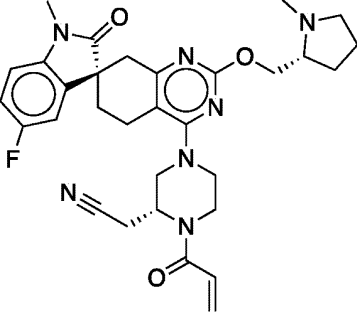
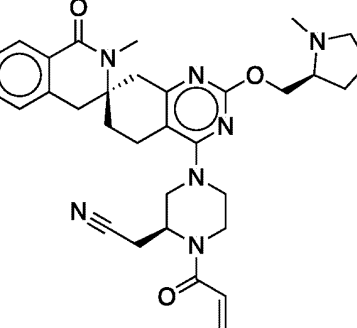
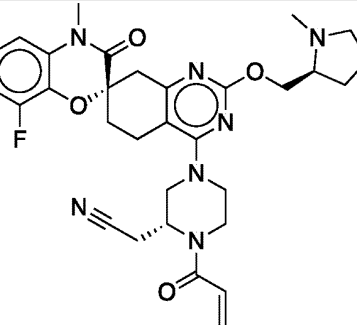
10

20

30

40

50

844		-69.53	-11.442
845		-68.52	-10.219
846		-67.96	-8.379
847		-67.94	-9.646

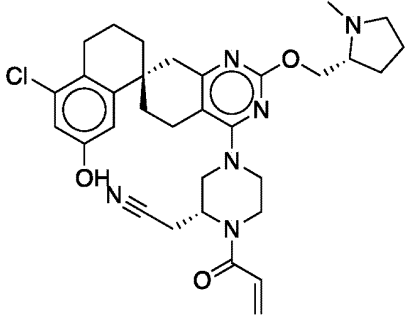
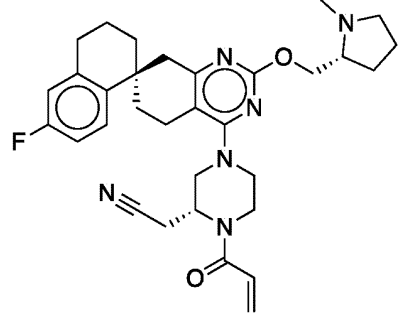
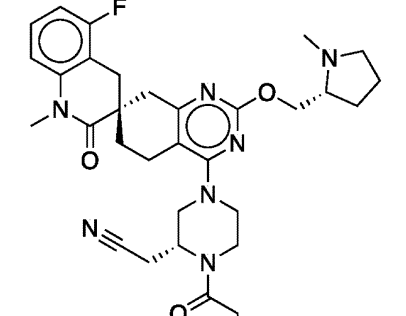
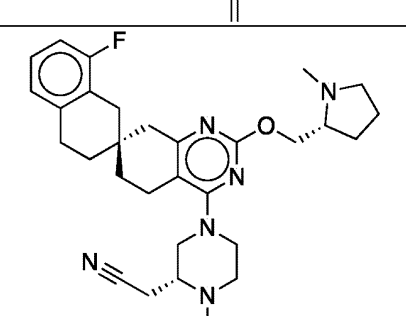
10

20

30

40

50

848		-67.72	-9.717
849		-67.04	-9.93
850		-66.74	-10.273
851		-65.22	-10.006

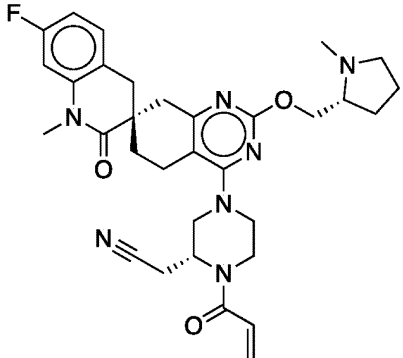
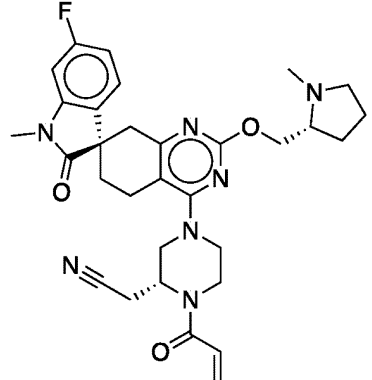
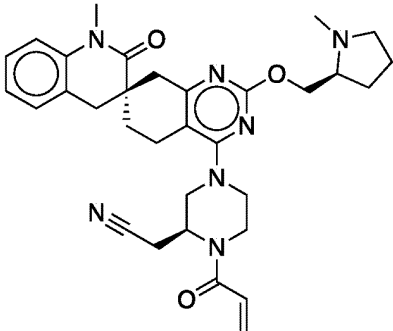
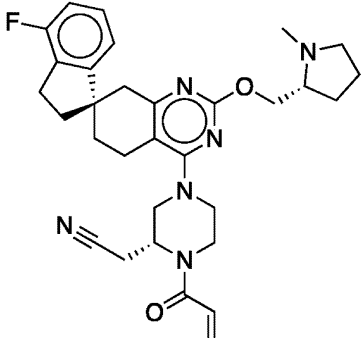
10

20

30

40

50

852		-64.66	-9.483
853		-64.62	-10.945
854		-64	-10.656
855		-63.86	-11.032

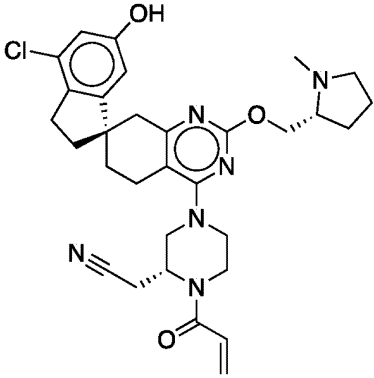
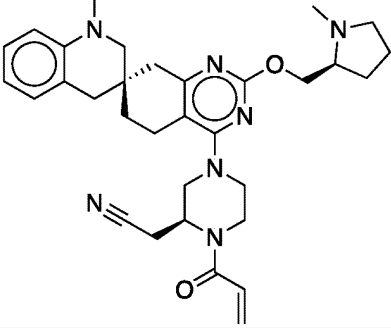
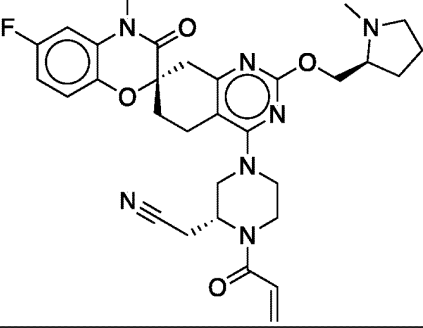
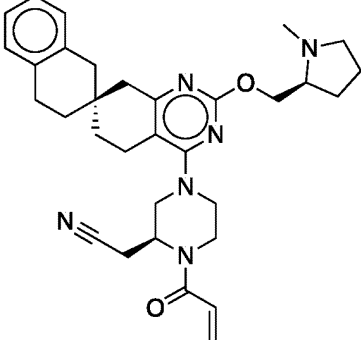
10

20

30

40

50

856		-63.45	-9.363
857		-62.24	-9.399
858		-61.83	-8.321
859		-61.09	-8.71

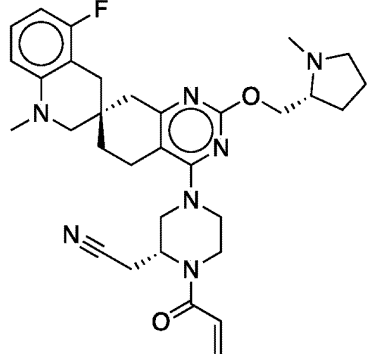
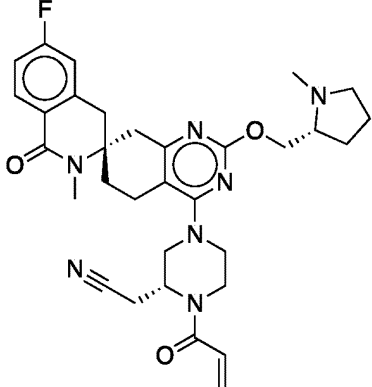
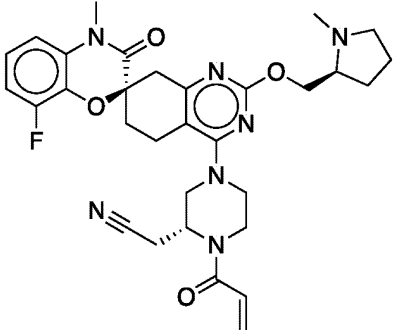
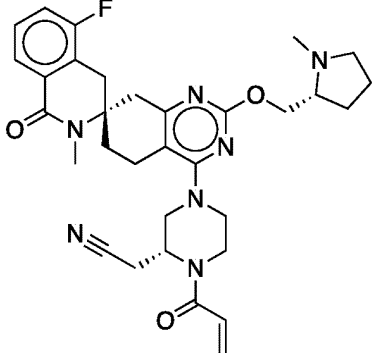
10

20

30

40

50

860		-61.01	-9.934
861		-60.77	-7.36
862		-59.31	-9.551
863		-57.94	-6.095

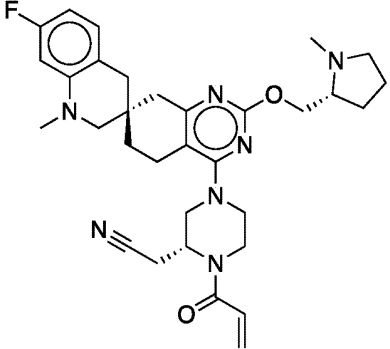
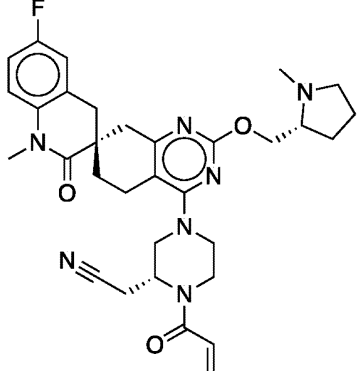
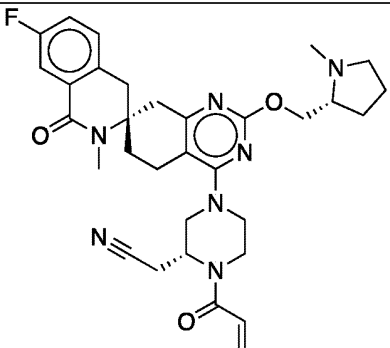
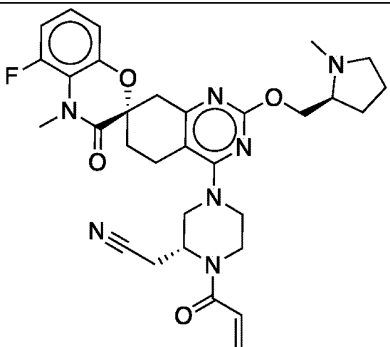
10

20

30

40

50

864		-57.58	-9.097
865		-55.34	-8.327
866		-54.05	-8.914
867		-53.53	-10.421

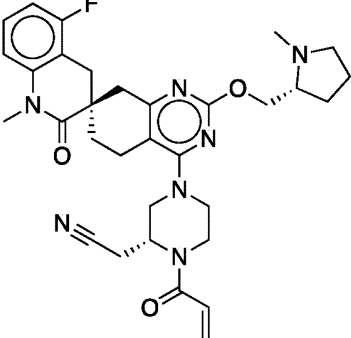
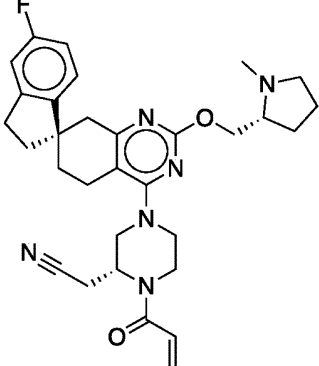
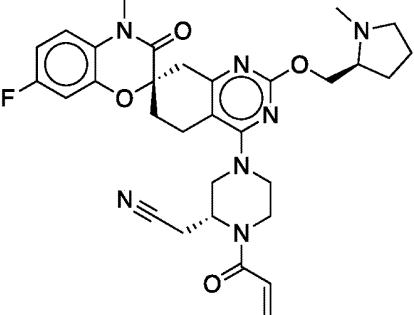
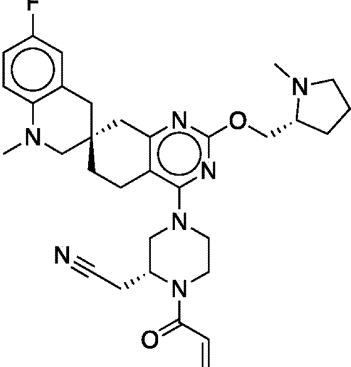
10

20

30

40

50

868		-50.62	-9.406
869		-42.98	-7.998
870		-39.12	-4.482
871		-38.81	-5.969

【 0 5 3 2 】

10

20

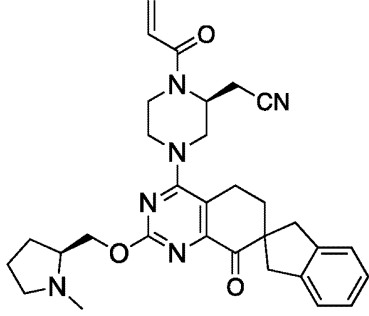
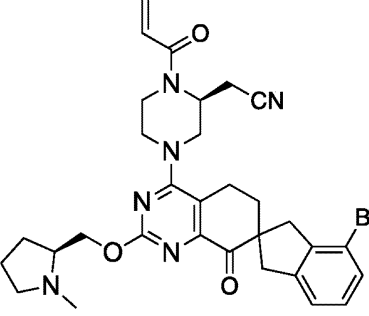
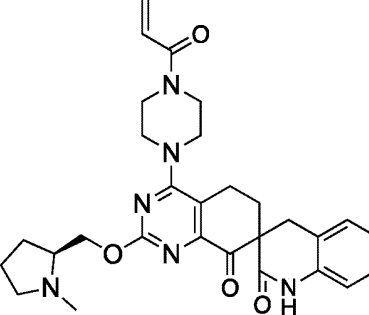
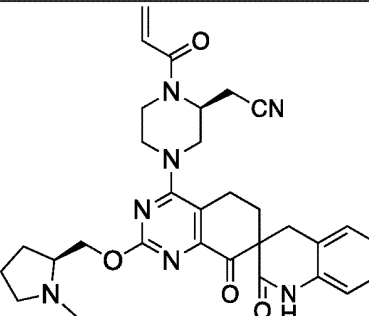
30

40

50

【表 3】

表3.

化合物	構造	方法
C-1		4
C-2		4
C-3		4
C-4		4

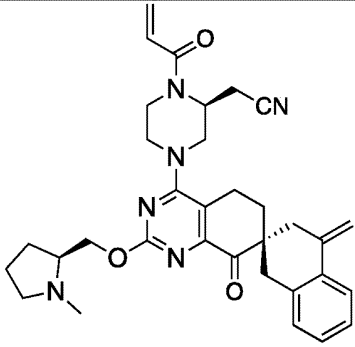
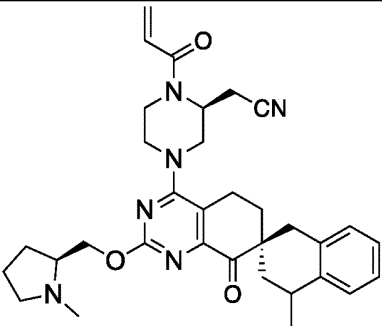
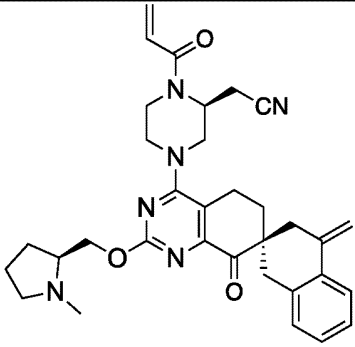
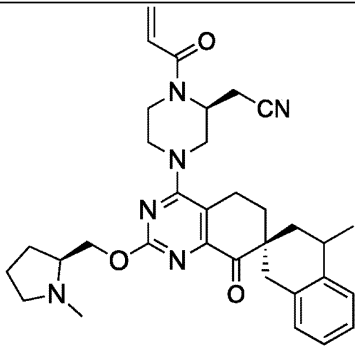
10

20

30

40

50

C-5	 <p>Chemical structure of compound C-5: A piperazine ring substituted with a cyanoethyl group and a (E)-acrylamido group. The piperazine is linked via its nitrogen to a pyrimidopyridinone bicyclic core. This core is further substituted with a (1S)-1-methylpyrrolidin-2-ylmethoxy group and a (1S)-1-methyl-2-phenylethyl group.</p>	4
C-6	 <p>Chemical structure of compound C-6: Similar to C-5, but the phenyl ring of the ethyl side chain is substituted with a methyl group at the para position.</p>	4
C-7	 <p>Chemical structure of compound C-7: Similar to C-5, but the phenyl ring of the ethyl side chain is substituted with a methyl group at the ortho position.</p>	4
C-8	 <p>Chemical structure of compound C-8: Similar to C-6, but the phenyl ring of the ethyl side chain is substituted with a methyl group at the ortho position.</p>	4

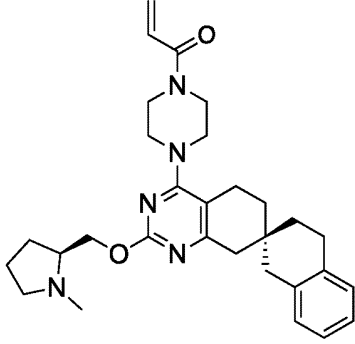
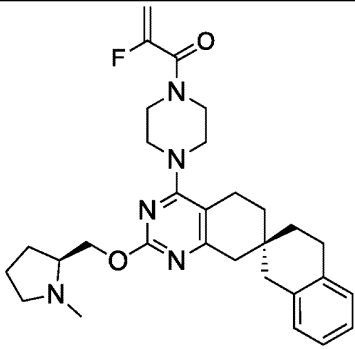
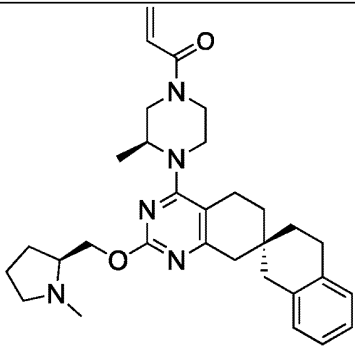
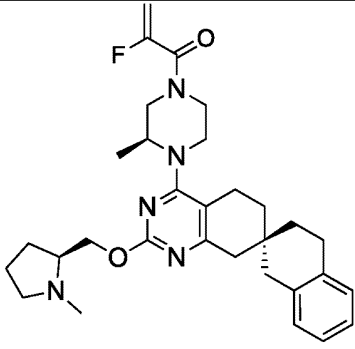
10

20

30

40

50

C-9		5
C-10		5
C-11		5
C-12		5

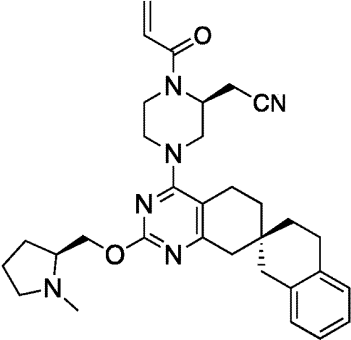
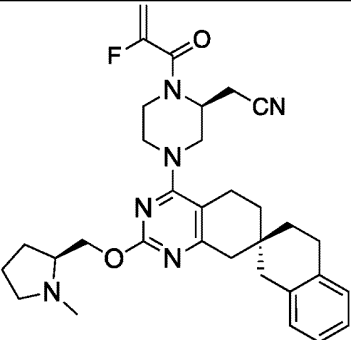
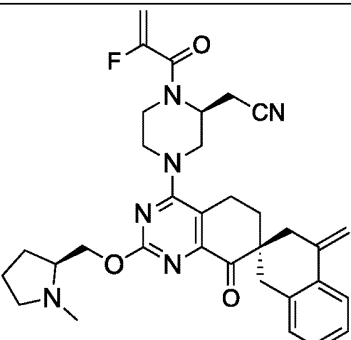
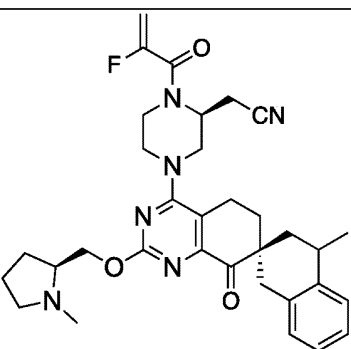
10

20

30

40

50

C-13		5
C-14		5
C-15		4
C-16		4

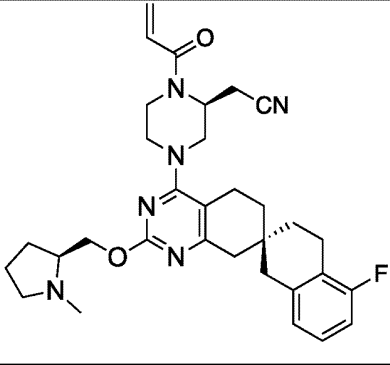
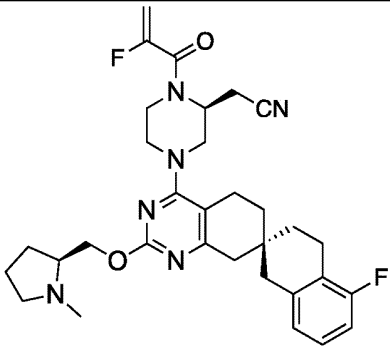
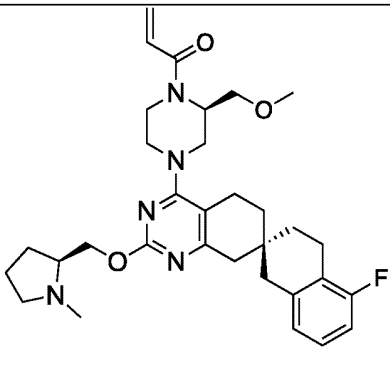
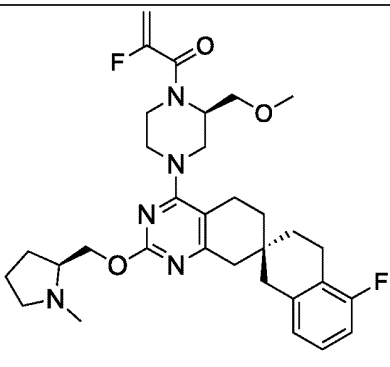
10

20

30

40

50

C-17		6
C-18		6
C-19		6
C-20		6

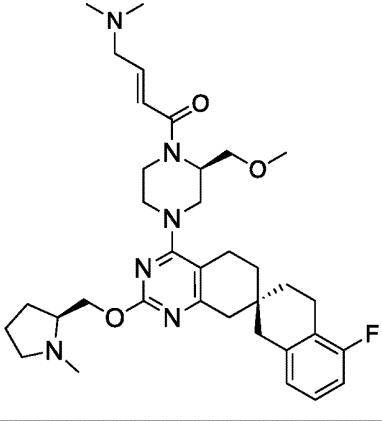
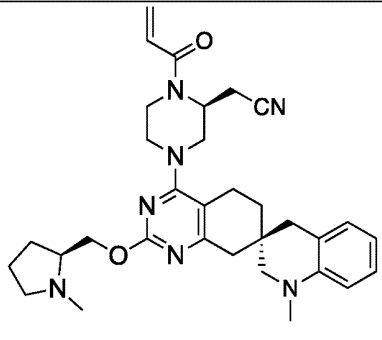
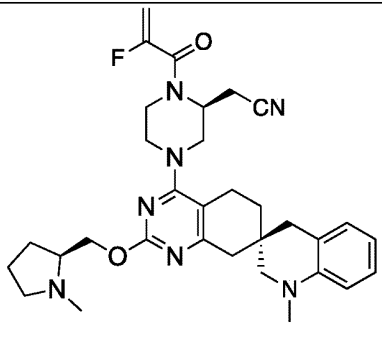
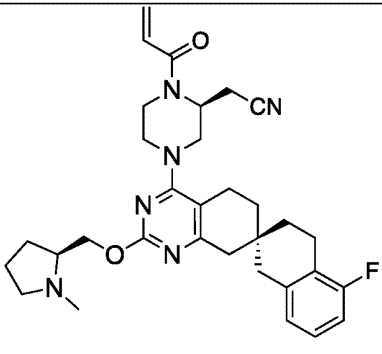
10

20

30

40

50

C-21		6
C-22		7
C-23		7
C-24		8

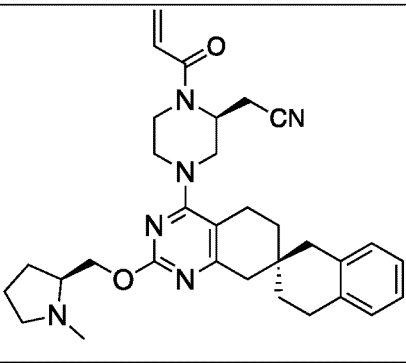
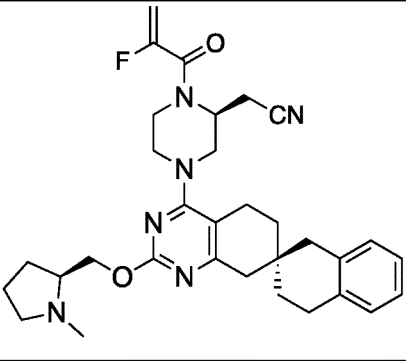
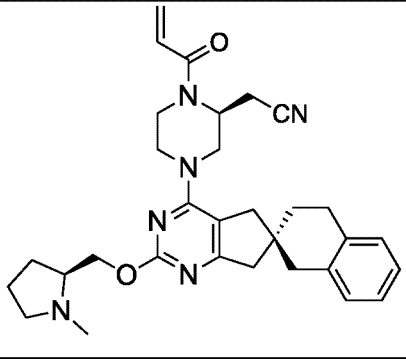
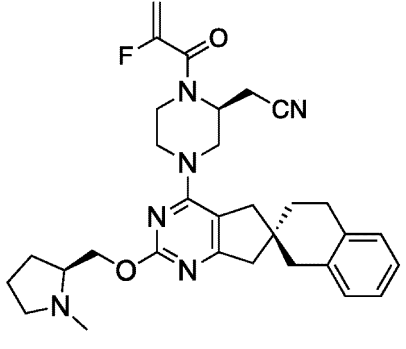
10

20

30

40

50

C-29		9
C-30		9
C-31		10
C-32		10

【 0 5 3 3 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表4.

化合物	KRAS G12C $k_{obs}/[i]$ ($M^{-1}s^{-1}$)	AvgSens IC ₅₀ (nM)	AvgRes IC ₅₀ (nM)
C-1	B	C	C
C-2		B	B
C-3		C	C
C-4		C	C
C-5		A	C
C-6		A	C
C-7	C	B	C
C-8	B	B	C
C-9	C	C	C
C-10	C	C	C
C-11	C	C	C
C-12	C	C	C
C-13	A	A	B
C-14	C	C	C
C-15		C	C
C-16		C	C
C-17	A	A	B
C-18	C	C	C
C-19	C	C	C
C-20	C	C	C
C-21	C	C	C
C-22	A	A	C
C-23	B	B	C
C-24	A	A	B
C-25	C	B	C
C-26		B	B
C-27	C	C	C
C-28		C	C
C-29	A	A	C
C-30	B	B	C
C-31		B	C
C-32		C	C

10

20

30

40

【 0 5 3 4 】

50

【表 5】

表5.

細胞株名称	コホート
LU65	感受性
MIAPACA 2	感受性
NCI-H358	感受性
NCI-H1385	感受性
H1373	感受性
NCI-H23	耐性
LU99	耐性
NCI-H1568	耐性
NCI-H1703	耐性
NCI-H596	耐性
NCI-H647	耐性
OV56	耐性
UMUC-3	耐性

10

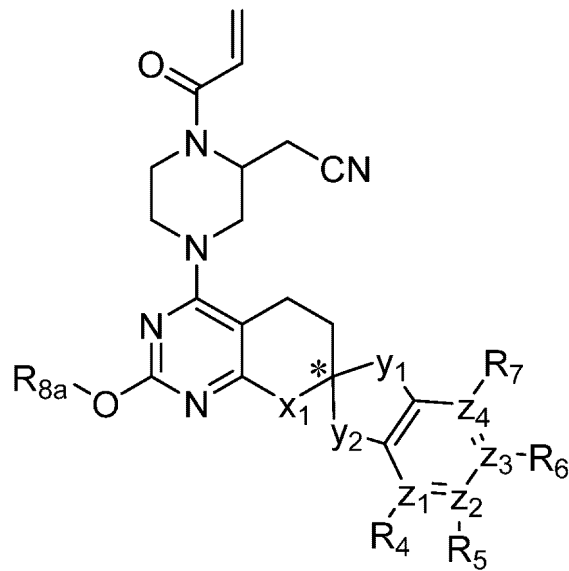
20

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

式Id:

【化 9 1】



30

(式Id)

40

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

*は、第四級炭素原子であり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、但し、y_{1b}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、但し、y_{1a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であるこ

50

とはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、但し、 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、O、N(R_3)又はSであり、

y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、O、N(R_3)又はSであり、

y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} は、それぞれ独立にC(R_3)又はNであり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、F、Cl、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

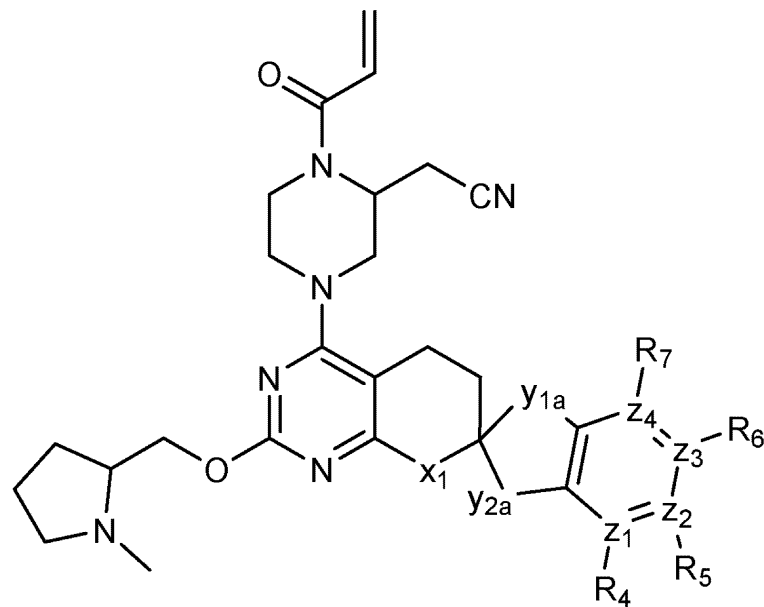
R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 CH_3 又は OCH_3 である]。

(実施形態2)

式IIa:

【化92】



(式IIa)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

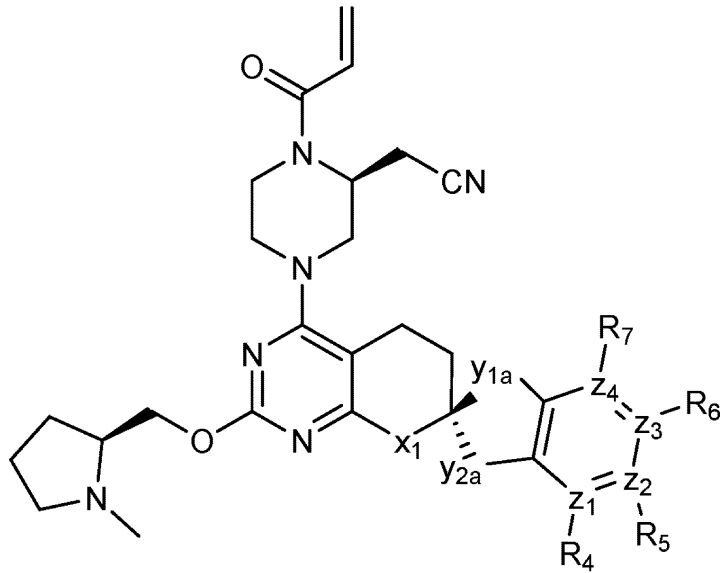
x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、O、N(R_3)又はSであり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a}

の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、
 R_3 はH又は CH_3 であり、
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、F、Cl、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z がNである場合に非
 存在であり、
 R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 CH_3 又は OCH_3 である]。
 (実施形態3)

式IIb:

【化93】

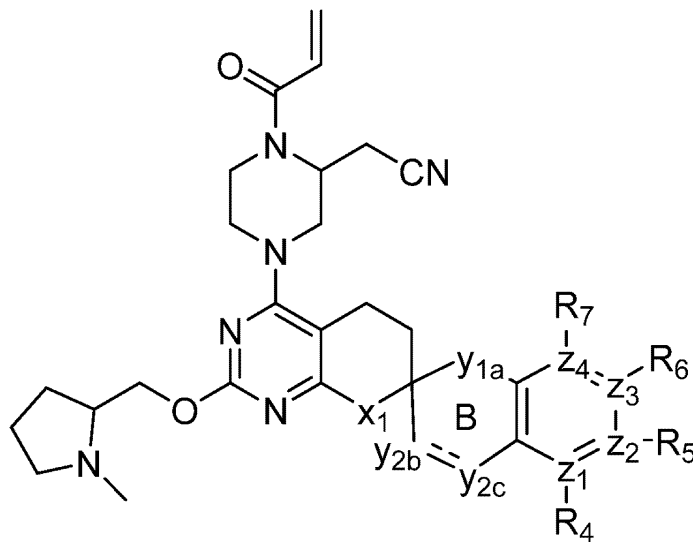


(式IIb)

の構造を有する、実施形態2に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
 (実施形態4)

式IIIa:

【化94】



(式IIIa)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩
 [式中、

10

20

30

40

50

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、
 y_{1a} は、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

【化95】

==

は、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

【化96】

==

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 若しくは S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

【化97】

==

が二重結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に $C(R_3)$ 若しくは N であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立に C 又は N であり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 は、各出現で独立に H 又は CH_3 であり、

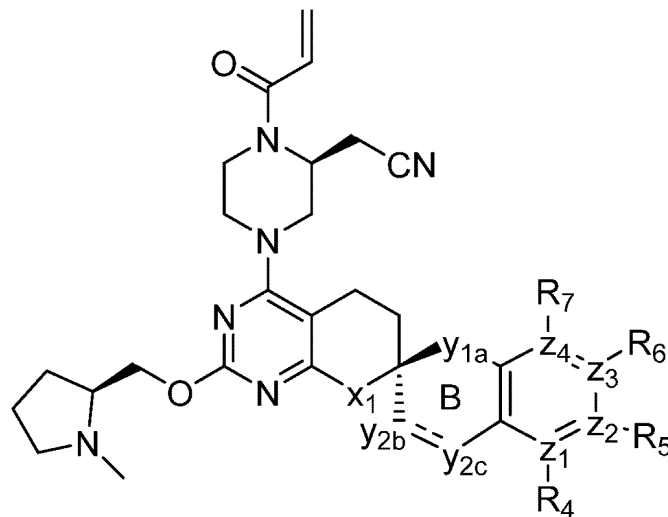
R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非存在であり、

R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 である]。

(実施形態5)

式IIIb:

【化98】



(式IIIb)

の構造を有する、実施形態4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態6)

式IIIc:

10

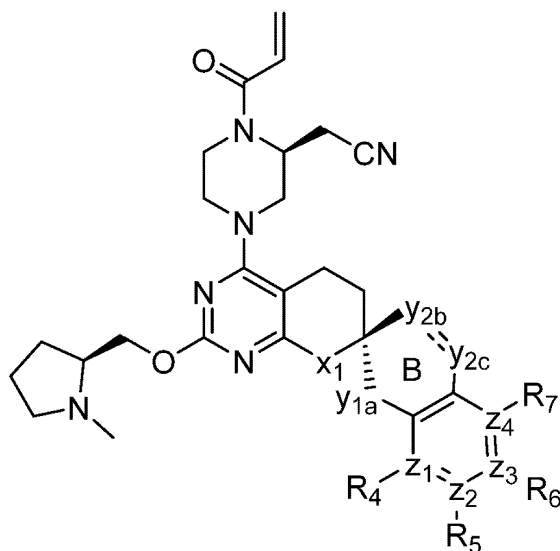
20

30

40

50

【化 9 9】



(式 IIIc)

の構造を有する、実施形態4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態7)

R_8 が、1つの R_9 で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R_9 が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールが、1つ以上の R_{10} で場合により置換されており、

R_{10} が、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルである、実施形態1に記載の化合物。

(実施形態8)

R_8 がメチレンである、実施形態7に記載の化合物。

(実施形態9)

R_9 が、1つの R_{10} で置換されているヘテロシクリルであり、 R_{10} がメチルである、実施形態7に記載の化合物。

(実施形態10)

R_9 がピロリジンであり、ピロリジンのN原子がメチル置換されている、実施形態9に記載の化合物。

(実施形態11)

x_1 が、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} が CH_2 であり、

y_{2a} が、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ C であり、

R_1 及び R_2 が H であり、

R_3 が H 又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である、

実施形態2又は3に記載の化合物。

(実施形態12)

y_{2a} が $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} が、ある1つの出現では H であり、他では H 、 CH_3 又は OCH_3 である、実施形態11に記載の化合物。

(実施形態13)

y_{2a} が O である、実施形態11に記載の化合物。

(実施形態14)

y_{2a} が $N(R_3)$ であり、 R_3 がHである、実施形態11に記載の化合物。

(実施形態15)

y_{2a} がSである、実施形態11に記載の化合物。

(実施形態16)

【化100】

==

が単結合であり、

x が、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} が、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 若しくは S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ独立に C であり、

R_1 及び R_2 がHであり、

R_3 が、各出現で独立にH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である、

実施形態4、5又は6に記載の化合物。

(実施形態17)

y_{1a} が $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} が、ある1つの出現ではHであり、他ではH、 CH_3 又は OCH_3 である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態18)

y_{1a} がOである、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態19)

y_{1a} が $N(R_3)$ である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態20)

y_{1a} がSである、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態21)

y_{2b} が $C(R_{11})_2$ であり、 y_{2c} が、 O 、 $N(R_3)$ 又は S である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態22)

y_{2b} が $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} が、ある1つの出現ではHであり、他ではH、 CH_3 又は OCH_3 である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態23)

y_{2c} がOである、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態24)

y_{2c} が $N(R_3)$ である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態25)

y_{2c} がSである、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態26)

y_{2b} が、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、 y_{2c} が $C(R_{11})_2$ である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態27)

y_{2c} が $C(R_{11})_2$ であり、 R_{11} が、ある1つの出現ではHであり、他ではH、 CH_3 又は OCH_3 である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態28)

y_{2b} がOである、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態29)

y_{2b} が $N(R_3)$ である、実施形態16に記載の化合物。

(実施形態30)

y_{2b} がSである、実施形態16に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(実施形態 3 1)

xが、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、
R₁及びR₂がHであり、
z₁、z₂、z₃及びz₄が、それぞれCである、
式I_d、II_a、II_b、III_a、III_b又はIII_cの化合物。

(実施形態 3 2)

表1から選択される構造を有する式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 3)

化合物1～化合物50から選択される、実施形態32に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 4)

化合物1～化合物33から選択される、実施形態32に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 5)

化合物7、9、11、13、14、17、21、22、25、26、27、29、30、31、33、35、36、42、44、46、47、50、51、55、58、63、70、71、73、77、87、88、91、93、95、96、98、99及び100から選択される、実施形態32に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

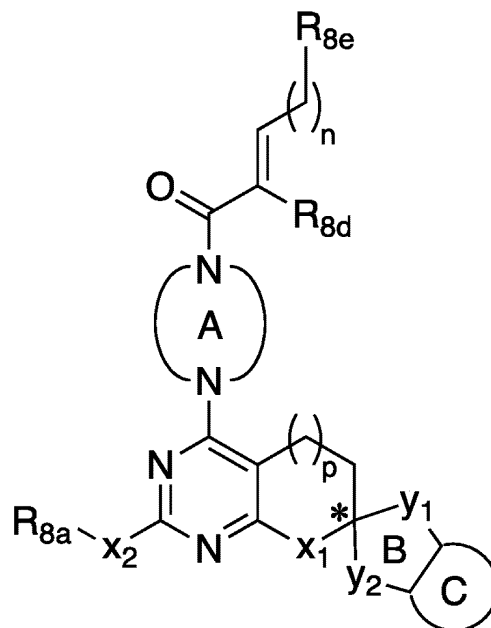
(実施形態 3 6)

化合物7、9、11、13、17、21、22、25、26、30、31、33、35、36、42、44、46、47、50、51、55、58、63、70、71、73、77、87、88、91、93、95、96、98、99及び100から選択される、実施形態32に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態 3 7)

式I:

【化 1 0 1】



(式 I)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

*は、第四級炭素原子であり、

Aは、1つのR_{8b}及び1つのR_{8c}で置換されている4～12員飽和又は部分飽和の単環式、架橋又はスピロ環式の環であり、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

10

20

30

40

50

C は、1つ以上の R_4 で場合により置換されているアリール又はヘテロアリールであり、
 x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、
 x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、
 y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 は $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、又は
 y_1 は $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 は y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、又は
 y_1 は $*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は結合であり、又は
 y_1 は結合であり、 y_2 は $*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、
 y_{1a} 及び y_{2a} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11}))_2$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、
 y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11}))_2$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、
 y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} は、それぞれ独立に $C(R_3)$ 又は N であり、
 但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立に H 又は F であり、
 R_3 は、各出現で独立に H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 R_4 は、各場合に独立に、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、 $OCFH_2$ 又は OCH_3 であり、
 R_{8a} は、 H 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、
 R_{8b} は、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-CN又は $C_1 \sim C_3$ アルキル-OCH₃であり、
 R_{8c} は、 H 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 R_{8d} は、 H 、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、
 R_{8e} は、 H 、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $(CH_2)_mN(R_3)_2$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $C(O)N(R_3)_2$ 、 $N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、
 R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、
 R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} は、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

10

20

30

40

50

mは、各出現で独立に、1、2又は3であり、
 nは、0、1、2又は3であり、
 pは、0又は1である]。

(実施形態38)

nが0である、実施形態37に記載の化合物。

(実施形態39)

pが1である、実施形態37又は38に記載の化合物。

(実施形態40)

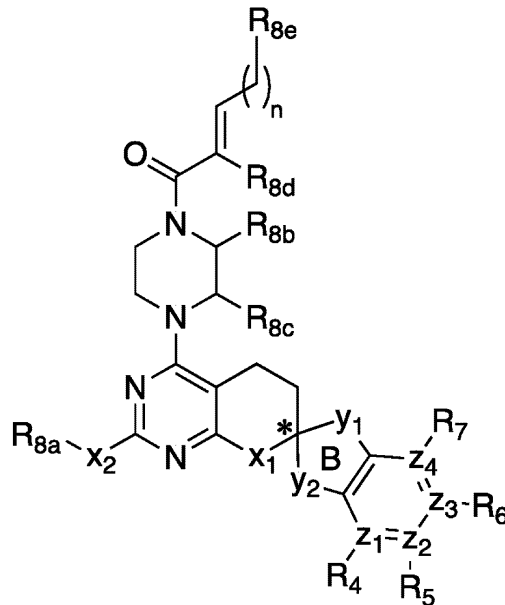
Bが、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである、実施形態37から39のいずれか一項に記載の化合物。

10

(実施形態41)

式Iの化合物が、式Ia

【化102】



(式Ia)

20

30

の化合物の構造

[式中、

*は、第四級炭素原子であり、

Bは、5～7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y₁はy_{1a}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁は*-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2b}-y_{2c}であり、又は

y₁は*-y_{1d}=y_{1e}であり、y₂はy_{2a}であり、又は

y₁はy_{1a}であり、y₂は*-y_{2d}=y_{2e}であり、又は

y₁は*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂は結合であり、又は

y₁は結合であり、y₂は*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1b}、y_{1c}、y_{2b}及びy_{2c}は、それぞれ独立に、結合、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1d}、y_{1e}、y_{2d}及びy_{2e}は、それぞれ独立にC(R₃)又はNであり、

但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1b}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子

40

50

であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、

R_3 は、各出現で独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、O、 CFH_2 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、

R_{8b} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル-CN又は $C_1 \sim C_3$ アルキル- OCH_3 であり、

R_{8c} は、H又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、

R_{8e} は、H、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $(CH_2)_mN(R_3)_2$ 、 $N(R_3)_2$ 、 $C(O)N(R_3)_2$ 、 $N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2N(H)C(O)C_1 \sim C_3$ アルキル、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、

mは、各出現で独立に、1、2又は3であり、

nは、0、1、2又は3である]

を有する、実施形態37から40のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態42)

nが0である、実施形態41に記載の化合物。

(実施形態43)

Bが、5員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである、実施形態41又は42に記載の化合物。

(実施形態44)

式Iaの構造を有する化合物が、式Ib:

10

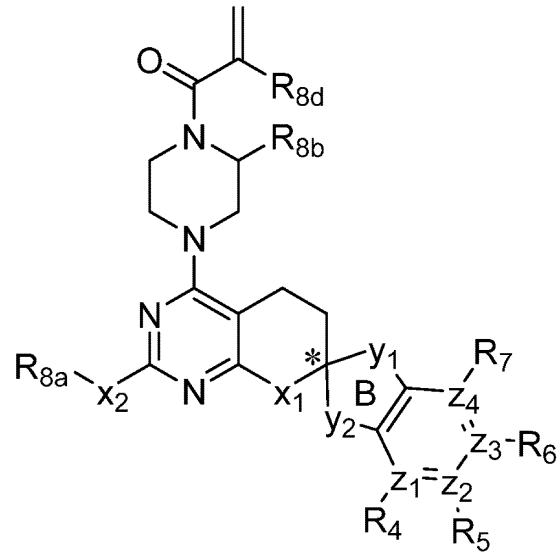
20

30

40

50

【化 1 0 3】

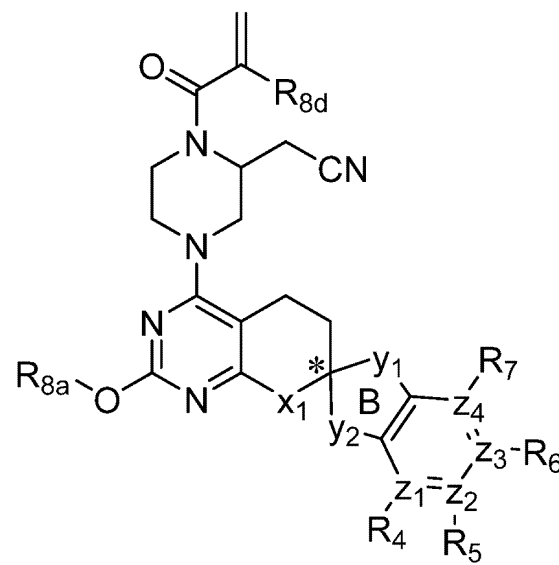


10

(式 Ib),

式 Ic:

【化 1 0 4】



20

30

(式 Ic),

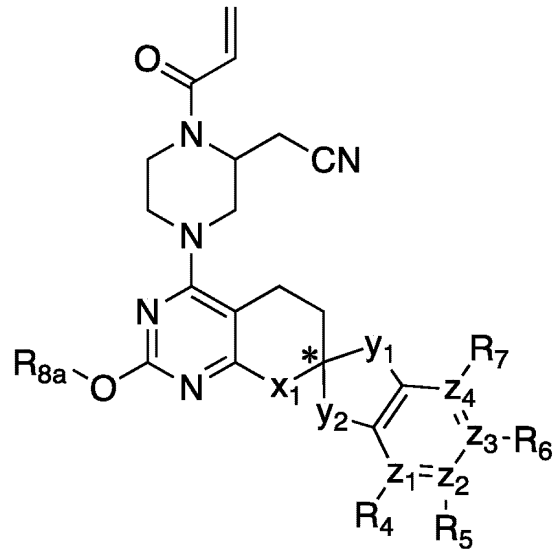
若しくは

式 Id:

40

50

【化105】



(式 Id)

の構造を有する、実施形態41から43のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態45)

y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{1a} 若しくは y_{2a} のいずれも、 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} である場合は結合であり得ず、又は

y_1 が $^*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=Oであることはあり得ず、さらに、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が $^*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方が結合であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方がC=Oであることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 が $^*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が $^*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

y_1 が $^*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 が結合であり、但し、 y_{1a} 、 y_{1b} 及び y_{1c} のどれも結合であり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は

y_1 が結合であり、 y_2 が $^*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{2a} 、 y_{2b} 及び y_{2c} のどれも結合であり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=Oであることはあり得ず、 y_{2a} 及び y_{2b} の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらに y_{2b} 及び y_{2c} の両方がC=CH₂であることはあり得ない、

実施形態41から43のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態46)

式Iの化合物が、式Ia、Ib、Ic若しくはIdの構造を有し、式中、

*が、第四級炭素原子であり、

x_1 が、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

10

20

30

40

50

y_1 が y_{1a} であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 が $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 は $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、又は
 y_1 が $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 は y_{2a} であり、又は
 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、
 y_{1a} 及び y_{2a} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、
 y_{1b} 、 y_{1c} 、 y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、
 y_{1d} 、 y_{1e} 、 y_{2d} 及び y_{2e} が、それぞれ独立に $C(R_3)$ 又は N であり、
 但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘ
 テロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘ
 テロ原子であることはあり得ず、
 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、
 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ独立に C 又は N であり、
 R_1 及び R_2 が、それぞれ独立に H 又は F であり、
 R_3 が、各出現で独立に H 又は CH_3 であり、
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非
 存在であり、
 R_{8a} が、 H 、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール
 又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラル
 キル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれが、1つ以上の R_9 で場合により置換されて
 いてもよく、
 R_9 が、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキ
 ル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、
 ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれが、1つ以上の R_{10} で場合により
 置換されていてもよく、
 R_{10} が、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロ
 アルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 である、
 実施形態44に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
 (実施形態47)
 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあ
 り得ず、さらに、 y_{1a} 若しくは y_{2a} のいずれも、 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が y_{2a} である場合は結
 合であり得ず、又は
 y_1 が $*-y_{1b}-y_{1c}$ であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1b} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であるこ
 とはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘ
 テロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに
 、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は
 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が $*-y_{2b}-y_{2c}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であるこ
 とはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方が結合であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方がヘテロ
 原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} 両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに、 y_{2b}
 及び y_{2c} 両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は
 y_1 が $*-y_{1d}=y_{1e}$ であり、 y_2 が y_{2a} であり、但し、 y_{1d} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であるこ
 とはあり得ず、又は
 y_1 が y_{1a} であり、 y_2 が $*-y_{2d}=y_{2e}$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2d} の両方がヘテロ原子であるこ
 とはあり得ず、又は

10

20

30

40

50

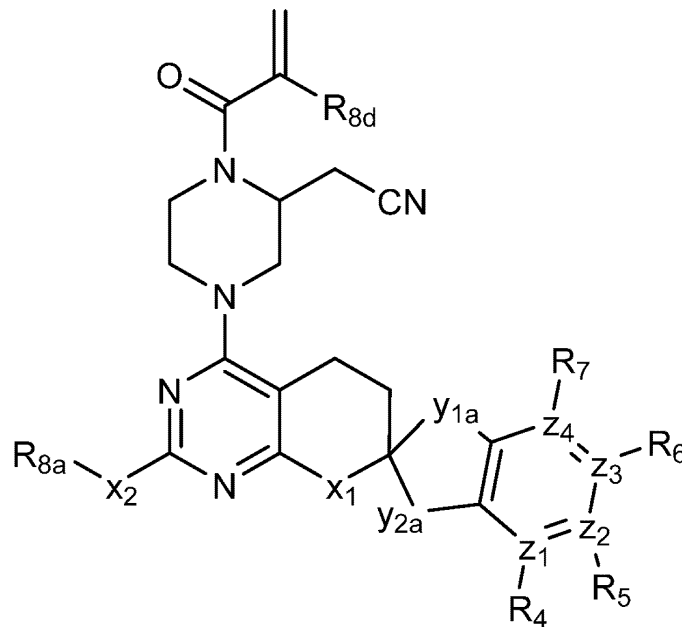
y₁が*y_{1a}-y_{1b}-y_{1c}であり、y₂が結合であり、但し、y_{1a}、y_{1b}及びy_{1c}のどれも結合であり得ず、y_{1a}及びy_{1b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1a}及びy_{1b}の両方がC=Oであることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がC=Oであることはあり得ず、y_{1a}及びy_{1b}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらにy_{1b}及びy_{1c}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、又は
y₁が結合であり、y₂が*y_{2a}-y_{2b}-y_{2c}であり、但し、y_{2a}、y_{2b}及びy_{2c}のどれも結合であり得ず、y_{2a}及びy_{2b}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{2a}及びy_{2b}の両方がC=Oであることはあり得ず、y_{2b}及びy_{2c}の両方がC=Oであることはあり得ず、y_{2a}及びy_{2b}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらにy_{2b}及びy_{2c}の両方がC=CH₂であることはあり得ない、

10

実施形態37から40のいずれか一項に記載の化合物。
(実施形態48)

式II:

【化106】



20

30

(式II)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1a}及びy_{2a}は、それぞれ独立に、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、y_{1a}及びy_{2a}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

40

R₃は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、O、CFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換されていてもよく、

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

50

R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、

R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、 m は、存在する場合は1である]。

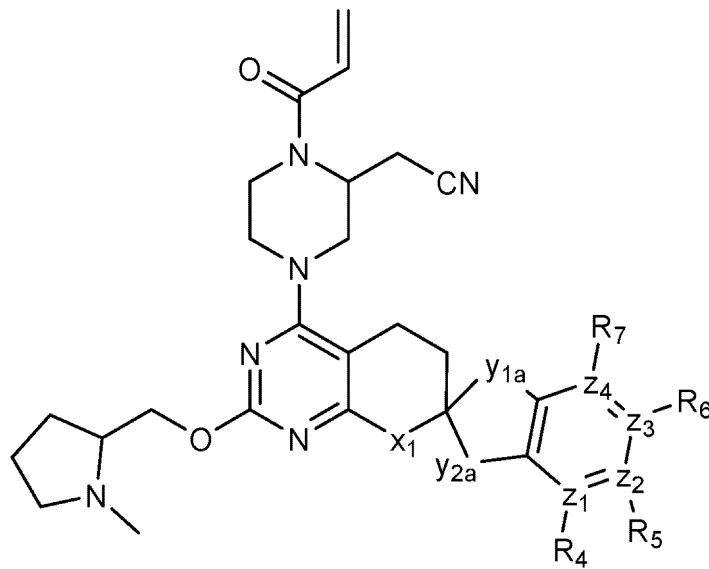
(実施形態49)

R_{8d} がH又はハロゲン(例えば、F)である、実施形態48に記載の化合物。

(実施形態50)

式IIの化合物が、式IIa:

【化107】

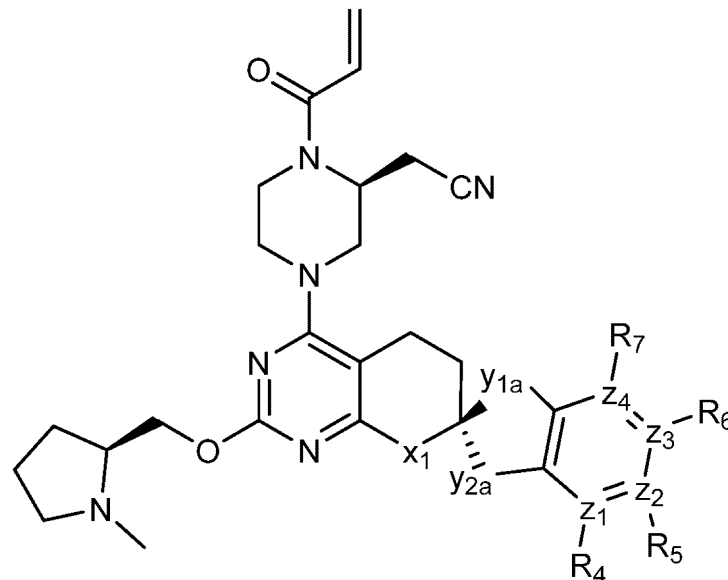


(式IIa),

の構造、若しくは

式IIb:

【化108】



(式IIb)

の構造を有する、実施形態48又は49に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
(実施形態51)

式IIの化合物が、式IIa若しくはIIbの構造を有し、さらに式中、

x_1 が、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} 及び y_{2a} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2a} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ独立に C 又は N であり、

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立に H 又は F であり、

R_3 が H 又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが、それぞれが結合している対応する z が N である場合に非存在であり、

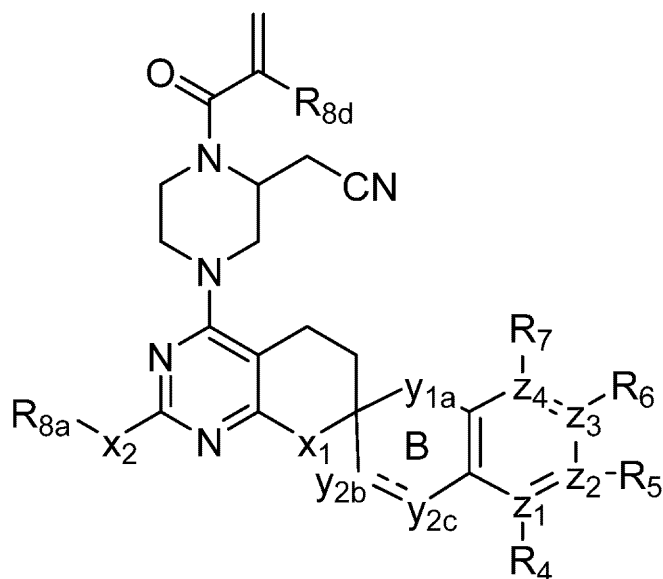
R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 である、

実施形態48から50のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態52)

式III:

【化109】



(式III)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

B は、5~7員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

【化110】

==

は、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

y_{1a} は、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

【化111】

==

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} は、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 若しくは $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

10

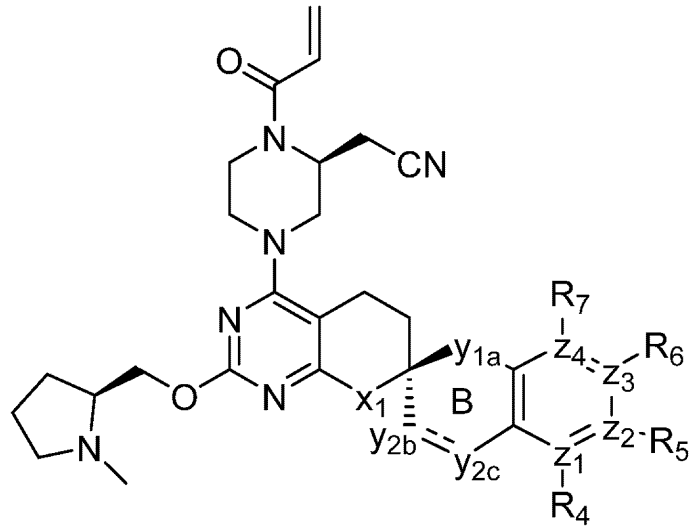
20

30

40

50

【化 1 1 4】



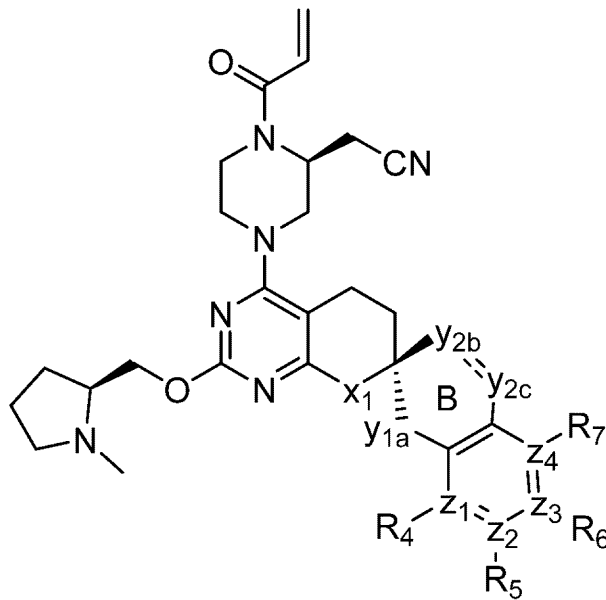
10

(式 IIIb),

若しくは

式 IIIc:

【化 1 1 5】



20

30

(式 IIIc),

の構造を有する、実施形態52若しくは53に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態55)

Bが、6員飽和又は部分飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルである、実施形態52から54のいずれか一項に記載の化合物。

40

(実施形態56)

x₁が、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

y_{1a}が、C(R₁₁)₂、O、N(R₃)又はSであり、

【化 1 1 6】

が、全ての原子価が満たされるような単結合又は二重結合であり、

50

【化 1 1 7】

===

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、O、 $N(R_3)$ 若しくはSであり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、又は

【化 1 1 8】

===

10

が二重結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に $C(R_3)$ 若しくはNであり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ独立にC又はNであり、 R_1 及び R_2 が、それぞれ独立にH又はFであり、 R_3 が、各出現で独立にH又は CH_3 であり、 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、H、F、Cl、 CH_3 、若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれが、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{11} が、各出現で独立に、H、F、Cl、 CH_3 又は OCH_3 である、
実施形態54に記載の化合物。

20

(実施形態57)

式IIIの化合物が、式IIIa、IIIb若しくはIIIcの構造を有し、
式中、

Bが、6員飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、
 x_1 が $C(R_1)(R_2)$ であり、

【化 1 1 9】

===

が単結合であり、

30

y_{1a} が $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2b} が $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2c} が、 $(C(R_{11})_2)_m$ 又は $N(R_3)$ であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれCであり、

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立にHであり、

R_3 が、各出現で独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、H、F又は CH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立にHであり、

mが、各出現で独立に1であり、

前記化合物が、約 $1000M^{-1}s^{-1}$ 以上の $K_{RASG12C_obs}/[i]$ を有する、

40

実施形態54に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態58)

表5の薬物耐性細胞株に対する $1000nM$ を超える平均 IC_{50} を有する、実施形態57に記載の化合物。

(実施形態59)

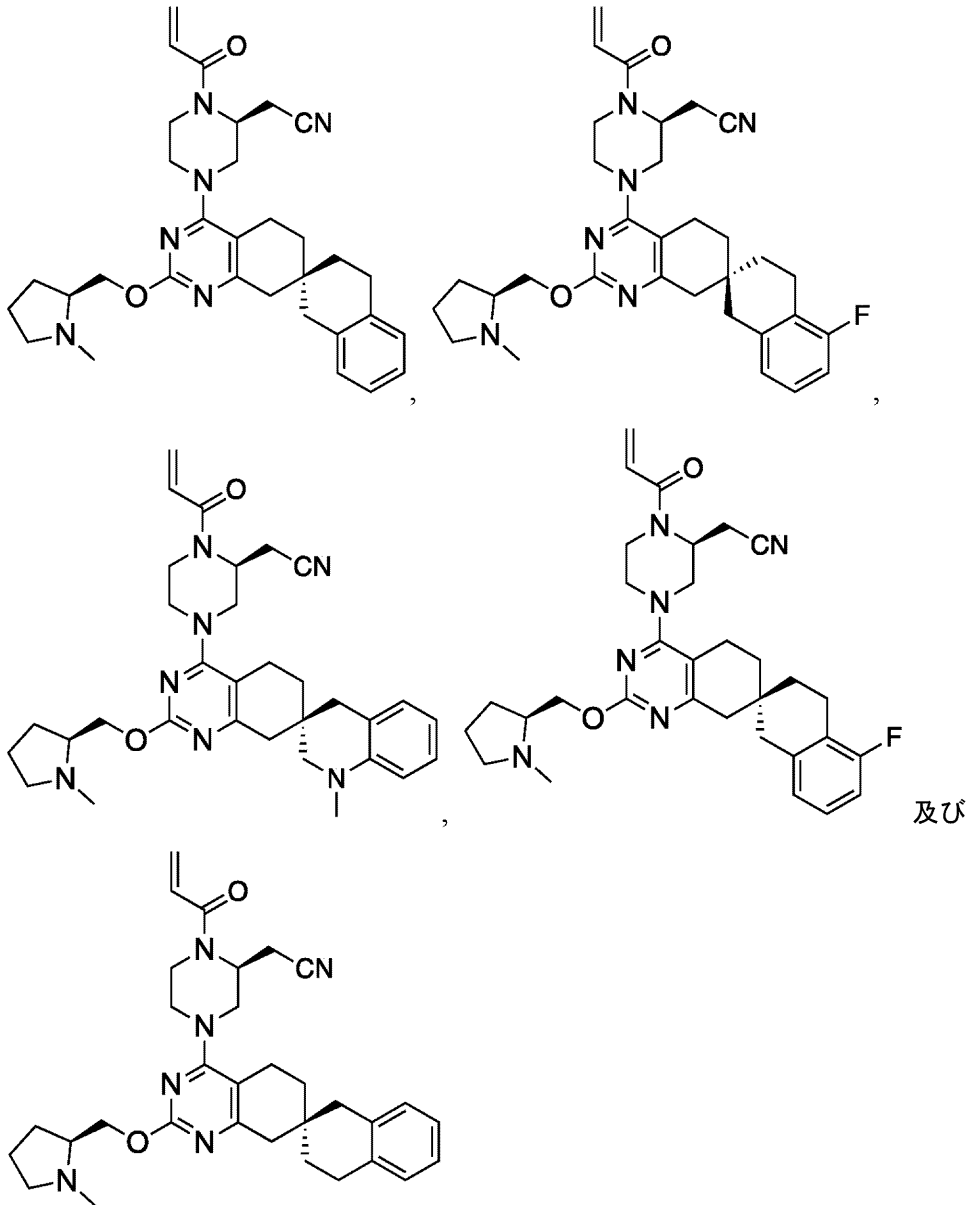
表5の薬物感受性細胞株に対する約 $1000nM$ 以下の平均 IC_{50} を有する、実施形態57又は58に記載の化合物。

(実施形態60)

前記化合物が、

50

【化 1 2 0】



から選択される、実施形態57に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態61)

【化 1 2 1】

==

が単結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に、結合、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 若しくは $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方が結合であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに y_{2b} 及び y_{2c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、又は

【化 1 2 2】

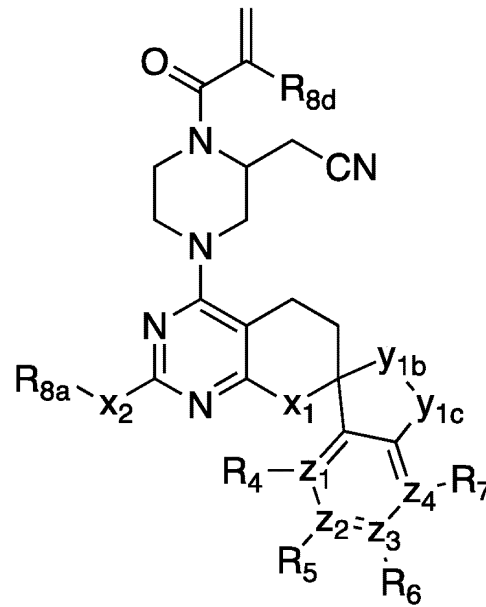
==

が二重結合である場合は、 y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に $C(R_3)$ 若しくは N であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ない、実施形態52から56のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態62)

式IV:

【化123】



(式IV)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

x₁は、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

x₂は、結合、C(R₃)₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、

y_{1b}及びy_{1c}は、それぞれ独立に、(C(R₁₁)₂)_m、C=CH₂、C=O、O、N(R₃)、S、S(O)又はS(O)₂であり、但し、y_{1b}及びy_{1c}の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、y_{1b}及びy_{1c}の両方がC=CH₂であることはあり得ず、さらにy_{1b}及びy_{1c}の両方がC=Oであることはあり得ず、z₁、z₂、z₃及びz₄は、それぞれ独立にC又はNであり、

R₁及びR₂は、それぞれ独立にH又はFであり、

R₃は、各出現で独立にH又はC₁~C₄アルキルであり、

R₄、R₅、R₆及びR₇は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、N(R₃)₂、CF₃、CH₃、OCFH₂若しくはOCH₃であり、又はR₄、R₅、R₆及びR₇のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、

R_{8a}は、H、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、C₁~C₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₉で場合により置換されていてもよく、

R_{8d}は、H、シアノ、ハロゲン、C₁~C₃アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又はC(O)N(R₃)₂であり、

R₉は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上のR₁₀で場合により置換されていてもよく、

R₁₀は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~C₃アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、

R₁₁は、各出現で独立に、H、F、Cl、C₁~C₃アルキル又はOCH₃であり、

mは、存在する場合は1である]。

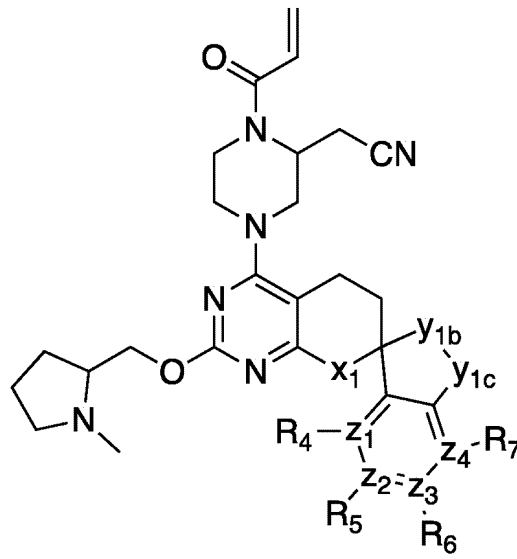
(実施形態63)

R_{8d}がH又はハロゲン(例えば、F)である、実施形態62に記載の化合物。

(実施形態64)

式IVの化合物が、式IVa:

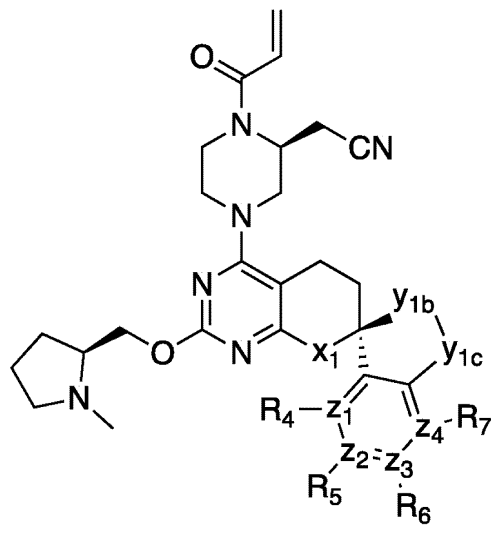
【化124】



10

式IVb:

【化125】



20

30

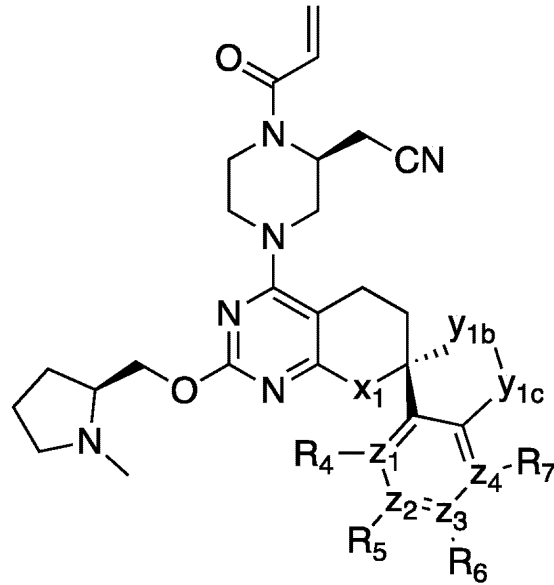
若しくは

式IVc:

40

50

【化 1 2 6】



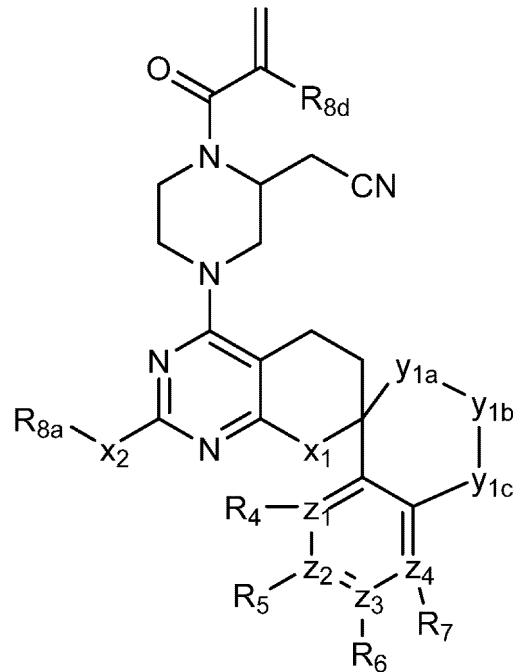
(式IVc),

の構造を有する、実施形態62若しくは63に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態65)

式V:

【化 1 2 7】



(式V)

の構造を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩

[式中、

x_1 は、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

x_2 は、結合、 $C(R_3)_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、

y_{1a} 、 y_{1b} 及び y_{1c} は、それぞれ独立に、 $(C(R_{11})_2)_m$ 、 $C=CH_2$ 、 $C=O$ 、 O 、 $N(R_3)$ 、 S 、 $S(O)$ 又は $S(O)_2$ であり、但し、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=CH_2$ であるこ

10

20

30

40

50

とはあり得ず、 y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=CH_2$ であることはあり得ず、 y_{1a} 及び y_{1b} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、さらに y_{1b} 及び y_{1c} の両方が $C=O$ であることはあり得ず、
 z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 は、それぞれ独立にC又はNであり、
 R_1 及び R_2 は、それぞれ独立にH又はFであり、
 R_3 は、各出現で独立にH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は、それぞれ独立に、H、OH、F、Cl、Br、 $N(R_3)_2$ 、 CF_3 、 CH_3 、O、 CFH_2 若しくは OCH_3 であり、又は R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 のそれぞれは、それぞれが結合している対応するzがNである場合に非存在であり、
 R_{8a} は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール又はヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_9 で場合により置換されていてもよく、
 R_{8d} は、H、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシアルキル又は $C(O)N(R_3)_2$ であり、
 R_9 は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールのそれぞれは、1つ以上の R_{10} で場合により置換されていてもよく、
 R_{10} は、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルであり、
 R_{11} は、各出現で独立に、H、F、Cl、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は OCH_3 であり、
 m は、存在する場合は1である]。

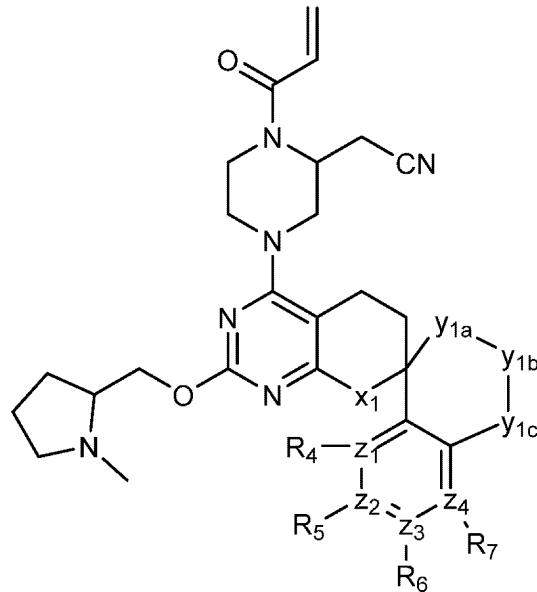
(実施形態66)

R_{8d} がH又はハロゲン(例えば、F)である、実施形態65に記載の化合物。

(実施形態67)

式Vの化合物が、式Va:

【化128】



(式Va),

式Vb:

10

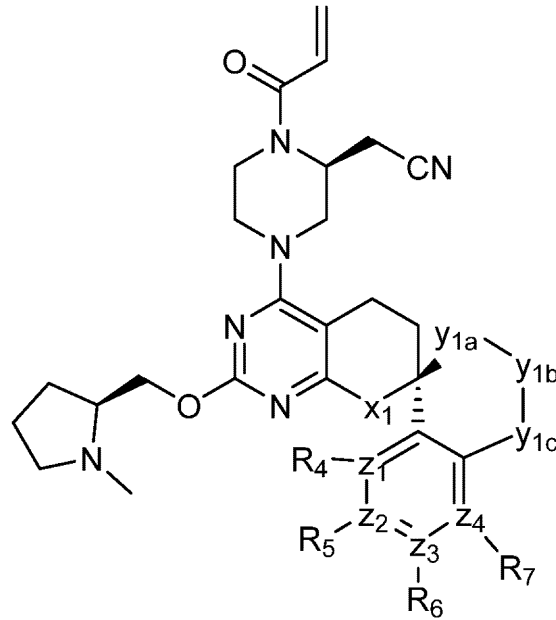
20

30

40

50

【化 1 2 9】



10

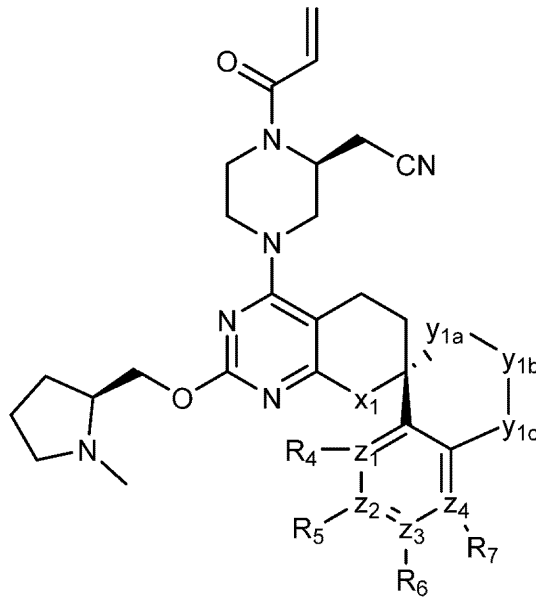
(式 Vb),

若しくは

式 Vc:

20

【化 1 3 0】



30

(式 Vc),

の構造を有する、実施形態65若しくは66に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

(実施形態68)

R_{8a} が、1つの R_9 で置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R_9 が、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールが、1つ以上の R_{10} で場合により置換されており、

R_{10} が、各出現で独立に、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アミノ、シアノ、ヘテロアルキル又はヒドロキシアルキルである、

実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態69)

R_{8a} が $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_3$ アルキルがメチレンである、実施形態68に記載の

50

化合物。

(実施形態70)

R_9 が、1つの R_{10} で置換されているヘテロシクリルであり、 R_{10} がメチルである、実施形態68又は69に記載の化合物。

(実施形態71)

ヘテロシクリルがピロリジンであり、ピロリジンのN原子がメチル置換されている、実施形態70に記載の化合物。

(実施形態72)

式IIの化合物が、式IIa又はIIbの化合物であり、さらに式中、

x_1 が、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} が CH_2 であり、

y_{2a} が、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれCであり、

R_1 及び R_2 がHであり、

R_3 がH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である、

実施形態50に記載の化合物。

(実施形態73)

【化131】

が単結合であり、

x_1 が、 $C=O$ 又は $C(R_1)(R_2)$ であり、

y_{1a} が、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、

y_{2b} 及び y_{2c} が、それぞれ独立に、 $C(R_{11})_2$ 、 O 、 $N(R_3)$ 又は S であり、但し、 y_{1a} 及び y_{2b} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、さらに、 y_{2b} 及び y_{2c} の両方がヘテロ原子であることはあり得ず、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれ独立にCであり、

R_1 及び R_2 がHであり、

R_3 が、各出現で独立にH又は CH_3 であり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 又は OCH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立に、 H 、 CH_3 又は OCH_3 である、

実施形態54に記載の化合物。

(実施形態74)

Bが、6員飽和のシクロアルキル又はヘテロシクリルであり、

x_1 が $C(R_1)(R_2)$ であり、

【化132】

が単結合であり、

y_{1a} が $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2b} が $(C(R_{11})_2)_m$ であり、

y_{2c} が、 $(C(R_{11})_2)_m$ 又は $N(R_3)$ であり、

z_1 、 z_2 、 z_3 及び z_4 が、それぞれCであり、

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立にHであり、

R_3 が、各出現で独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 が、それぞれ独立に、 H 、 F 又は CH_3 であり、

R_{11} が、各出現で独立にH又はであり、

m が、各出現で独立に1である、

10

20

30

40

50

実施形態54に記載の化合物。

(実施形態75)

前記化合物が、式I、Ia、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、IVc、V、Va、Vb若しくはVcの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、

x_1 が、C=O又はC(R₁)(R₂)であり、

R₁がHであり、

R₂がHであり、

z₁、z₂、z₃及びz₄が、それぞれCである、

実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

10

(実施形態76)

式Id、IIa、IIb、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩である、実施形態75に記載の化合物。

(実施形態77)

前記化合物が、式I、Ia、Ib、Ic、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、Bが5員又は6員シクロアルキルである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態78)

前記化合物が、式I、Ia、Ib、Ic、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、Bが5員又は6員ヘテロシクリルである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

20

(実施形態79)

前記5員又は6員ヘテロシクリルが、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニル、スルホラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキソド、モルホリニル、1,4-ジチアニル、チアニル、ラクタミル及びラクトニルから選択される、実施形態78に記載の化合物。

(実施形態80)

x_2 がOである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態81)

R₃がC₁~C₄アルキルであり、C₁~C₄アルキルがメチル又はエチルである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

30

(実施形態82)

前記化合物が、式I、Ia、Ib、Ic、II、III、IV若しくはVの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、R_{8d}がFである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態83)

前記化合物が、式I、Ia若しくはIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、式中、R_{8b}がC₁~C₃アルキル-CNである、実施形態82に記載の化合物。

(実施形態84)

前記化合物が、式I若しくは式Iaの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、

R_{8c}がHであり、

R_{8e}がHである、

実施形態82又は83に記載の化合物。

40

(実施形態85)

R₁₁がC₁~C₃アルキルである、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態86)

前記化合物が、式I、Ia、Ib、Ic、III、IIIa、IIIb若しくはIIIcの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、mが各出現で1である、実施形態37から67のいずれ

50

か一項に記載の化合物。

(実施形態 8 7)

前記化合物が、式I若しくは式Iaの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、

R_{8d} が、H、F、メチル、エチル、 OCH_3 、 CH_2OH 又は CH_2OCH_3 であり、

R_{8e} が、H、メチル、エチル、F、 CF_3 、 CF_2H 又は CH_2F である、

実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

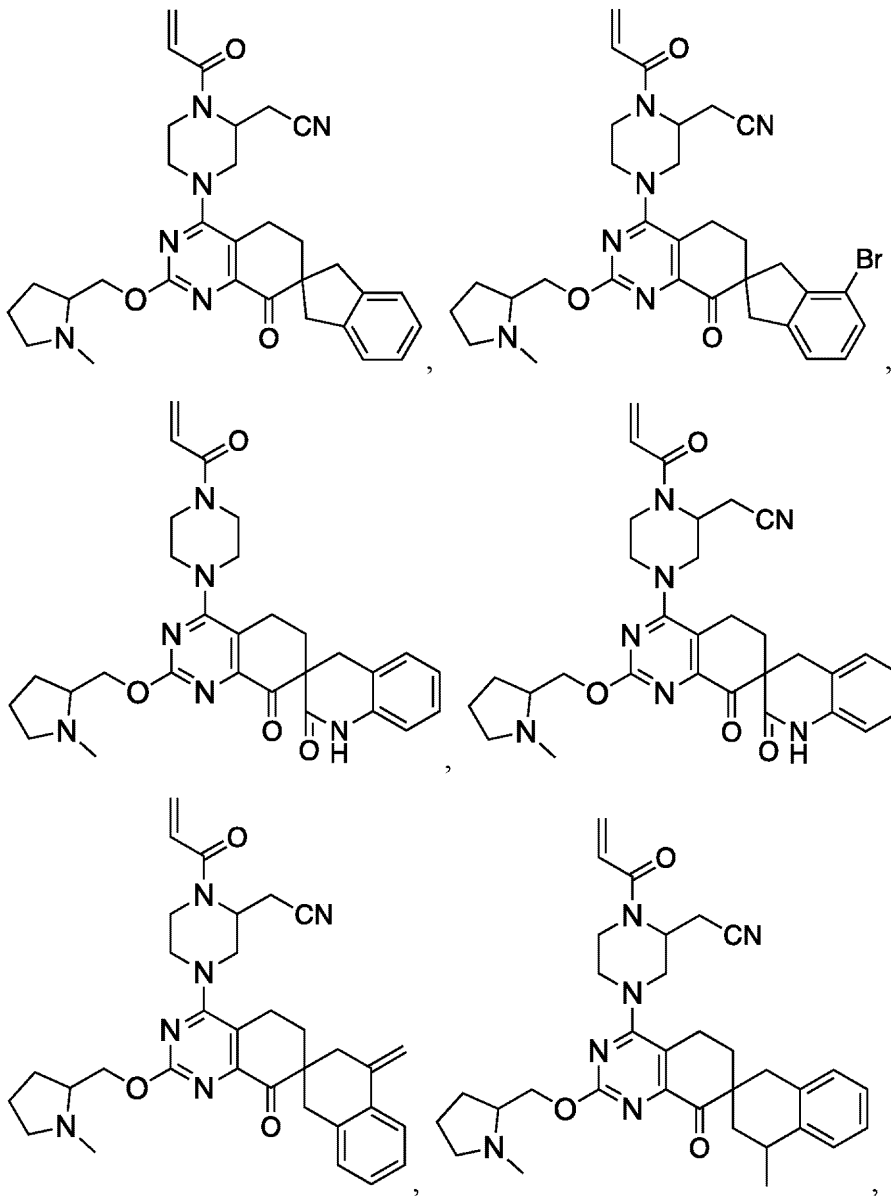
(実施形態 8 8)

前記化合物が、式Ib、Ic、II、III、IV若しくはVの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、さらに式中、 R_{8d} が、H、F、メチル、エチル、 OCH_3 、 CH_2OH 又は CH_2OCH_3 である、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物。

(実施形態 8 9)

前記化合物が、

【化 1 3 3】



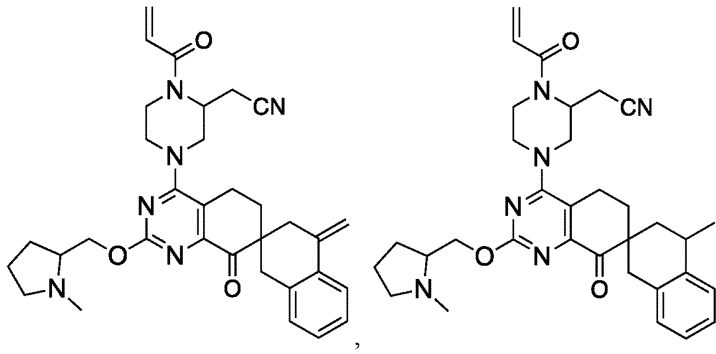
10

20

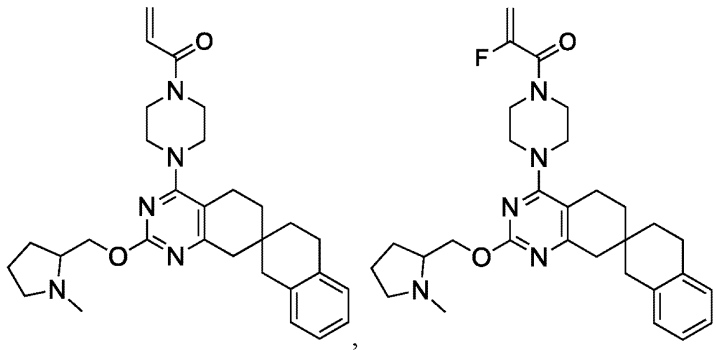
30

40

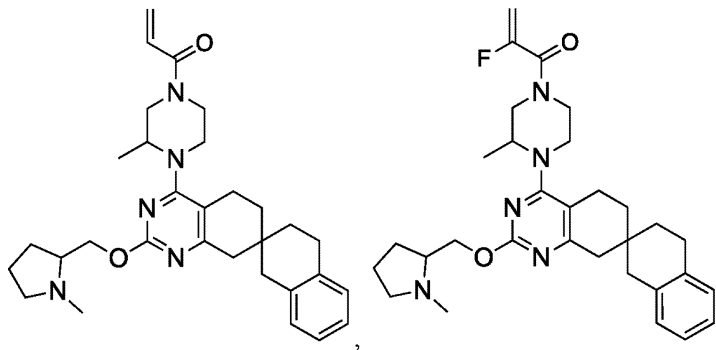
50



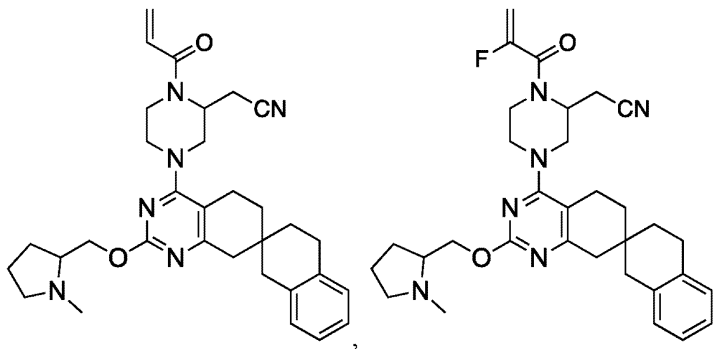
10



20

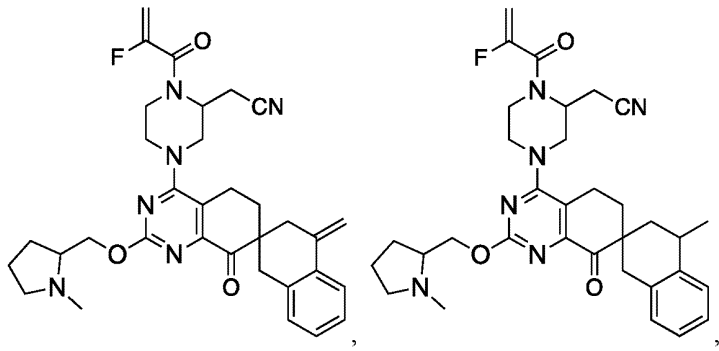


30

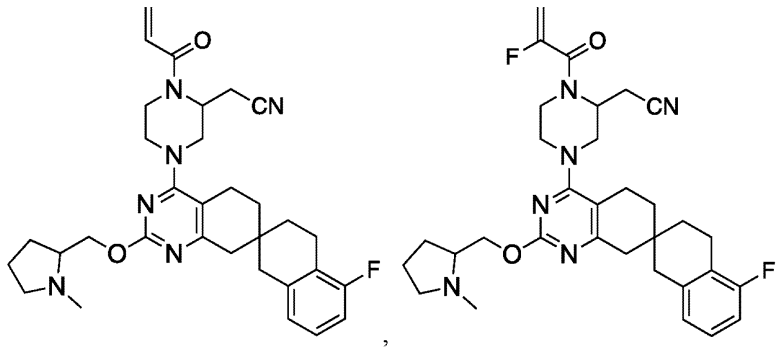


40

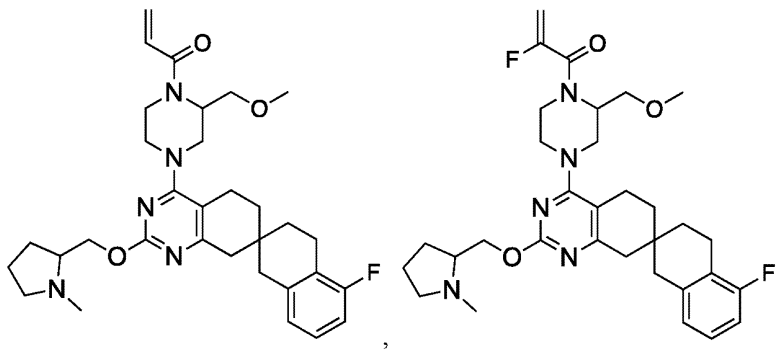
50



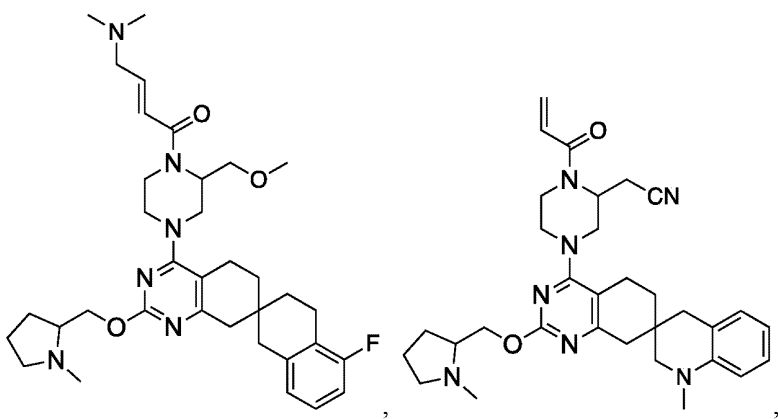
10



20

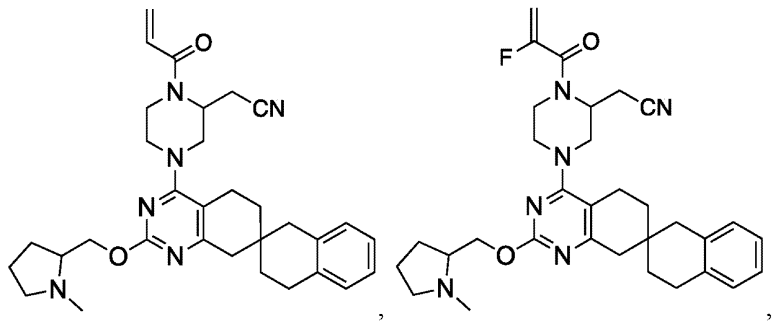
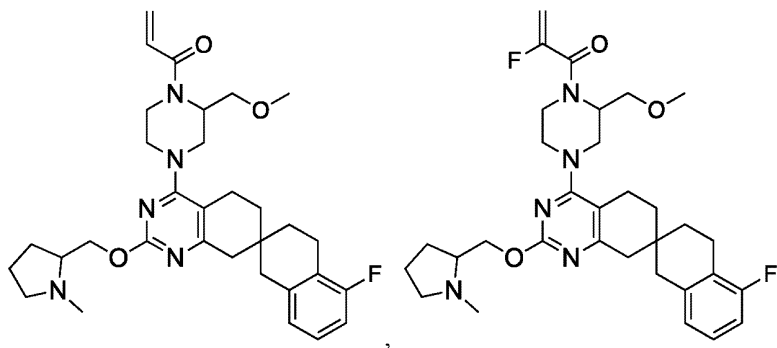
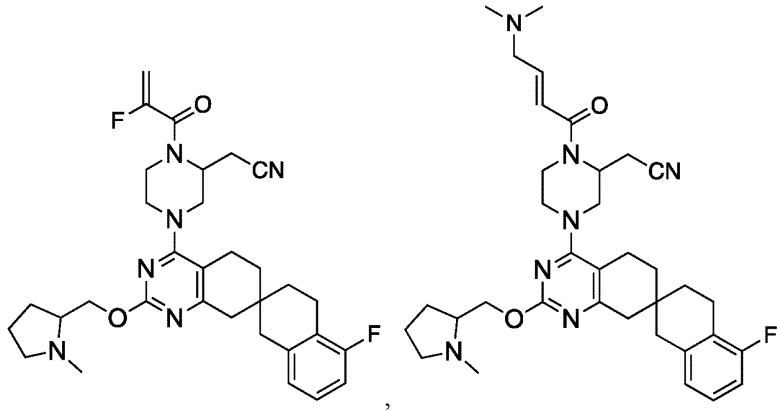
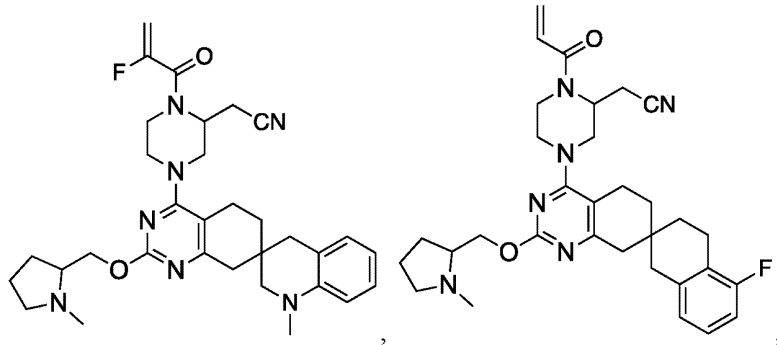


30



40

50



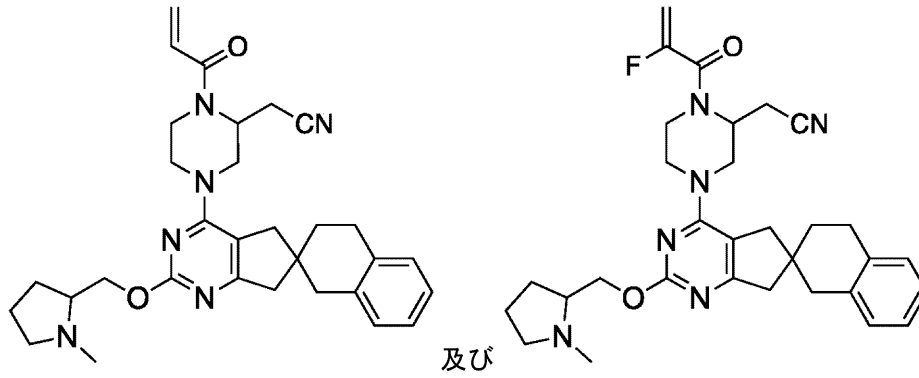
10

20

30

40

50



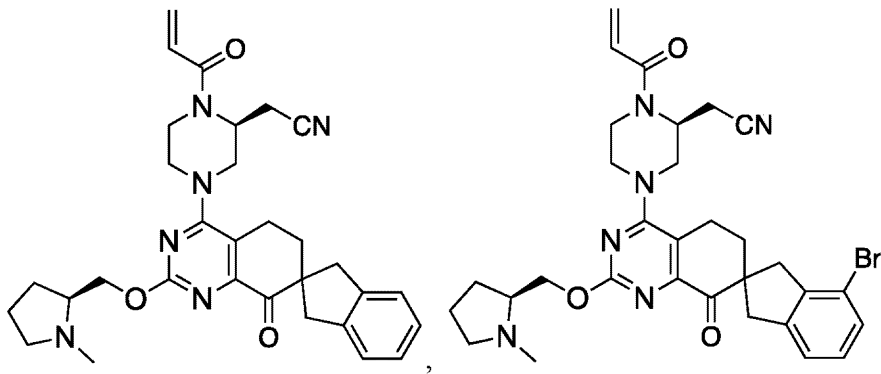
10

から選択される構造を有する、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

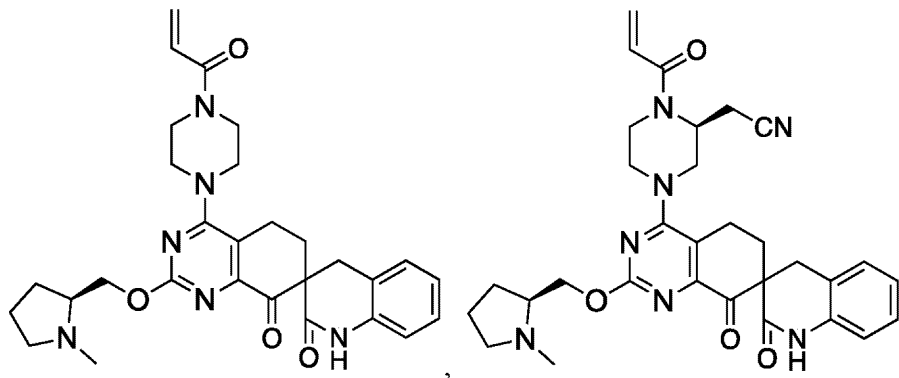
(実施形態90)

前記化合物が、

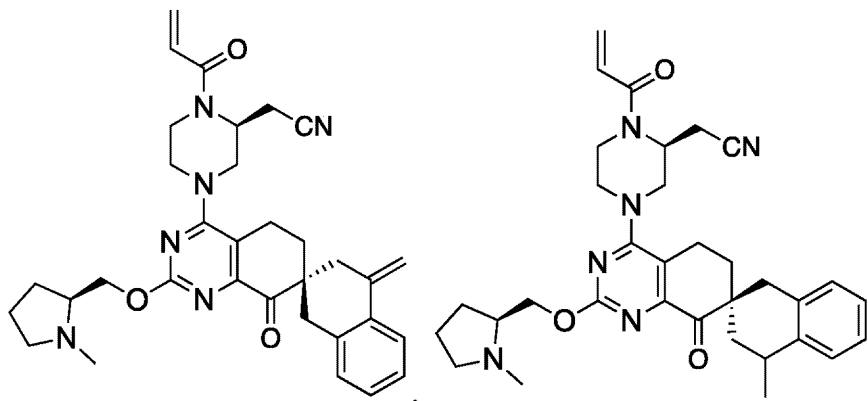
【化134】



20

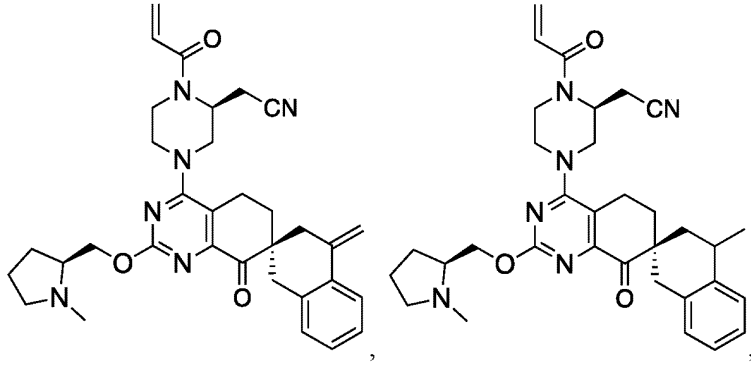


30

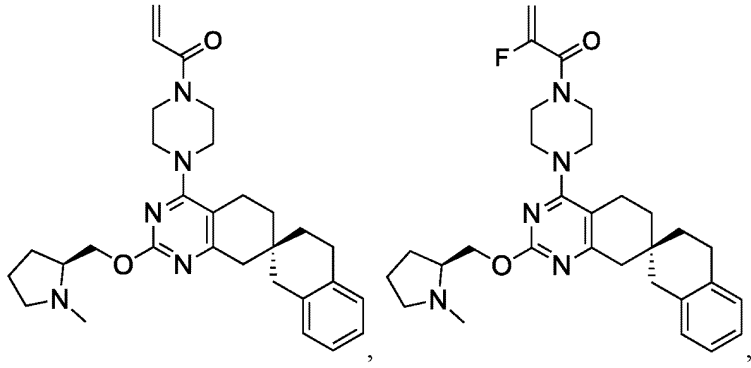


40

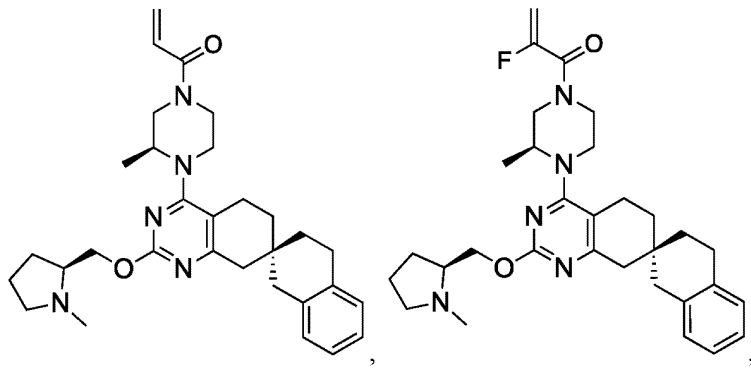
50



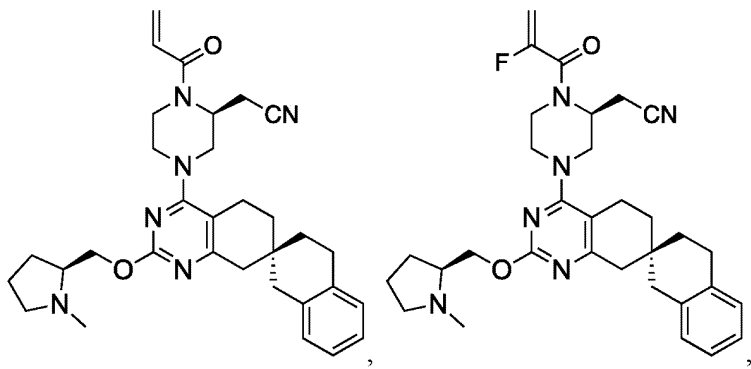
10



20

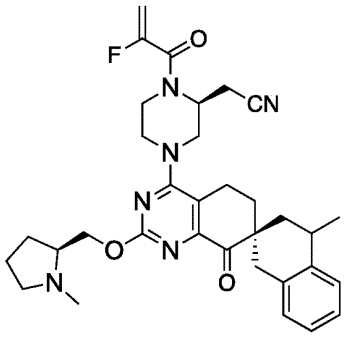
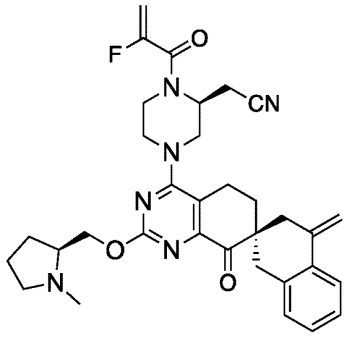


30

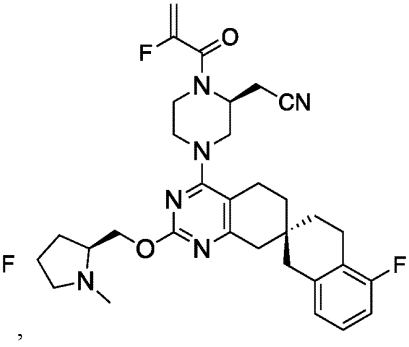
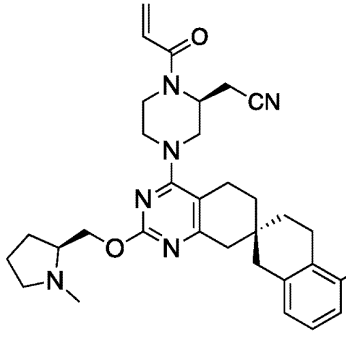


40

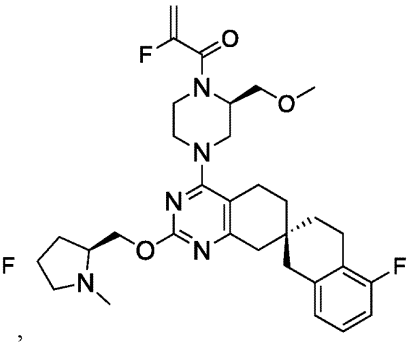
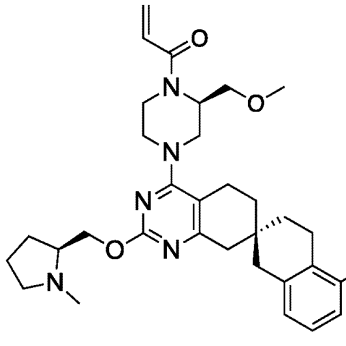
50



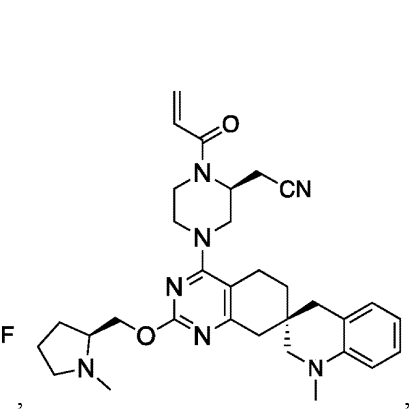
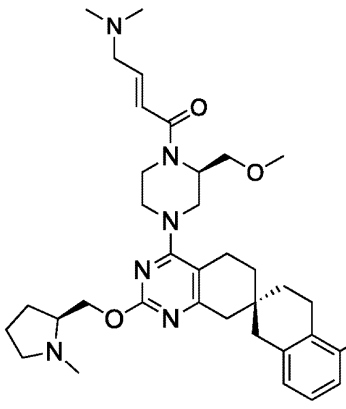
10



20

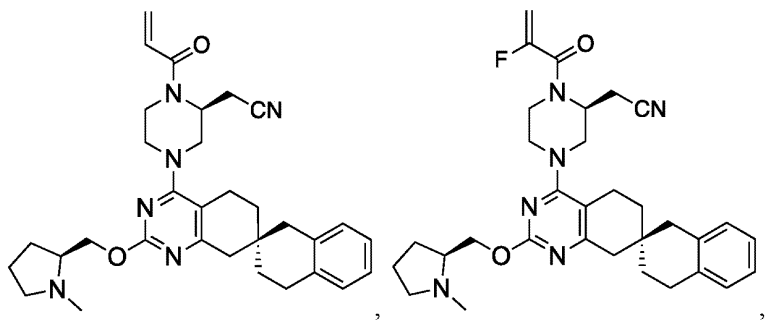
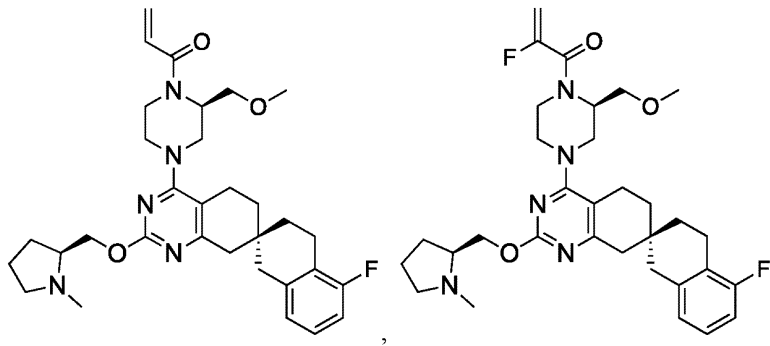
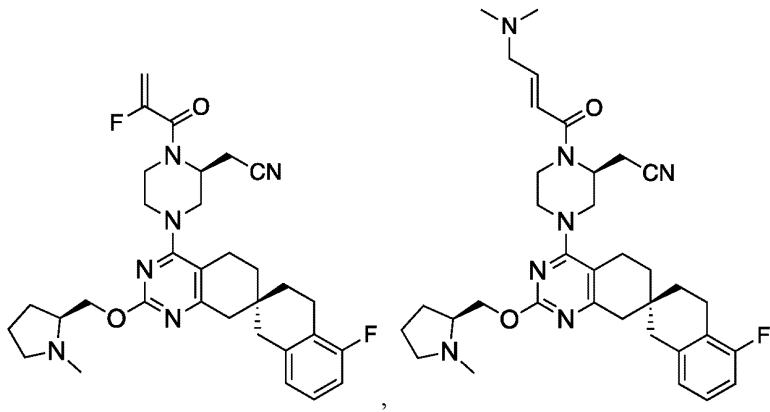
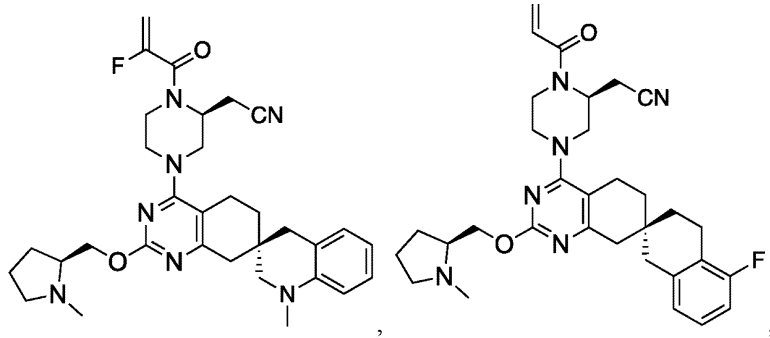


30



40

50



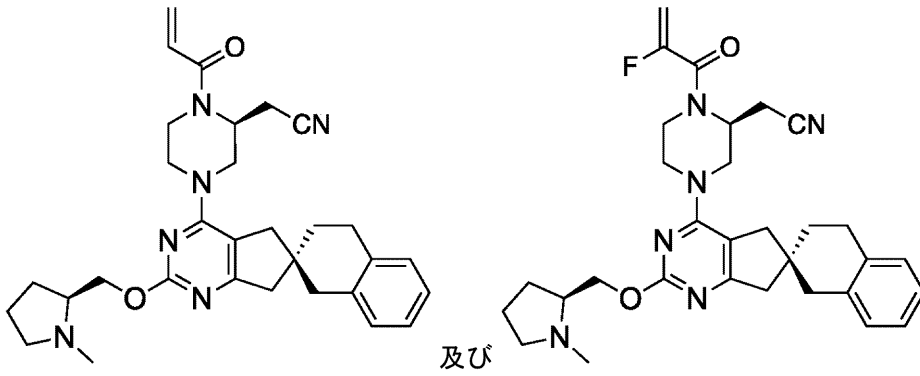
10

20

30

40

50



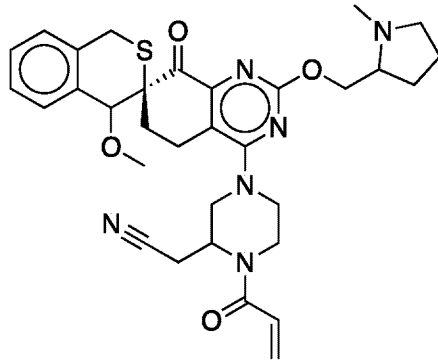
10

から選択される構造を有する、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

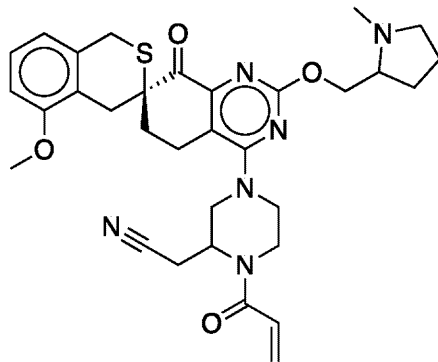
(実施形態91)

前記化合物が、

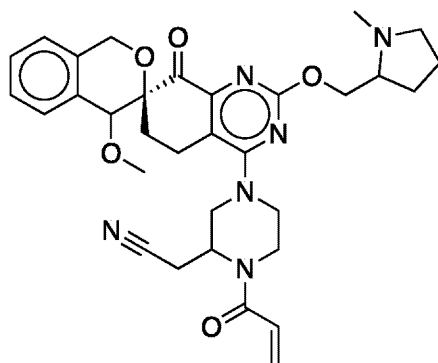
【化135】



20

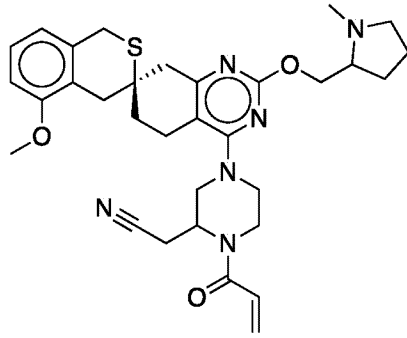


30

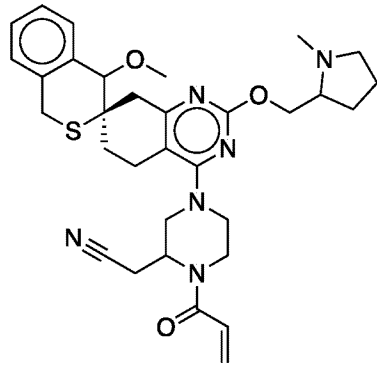


40

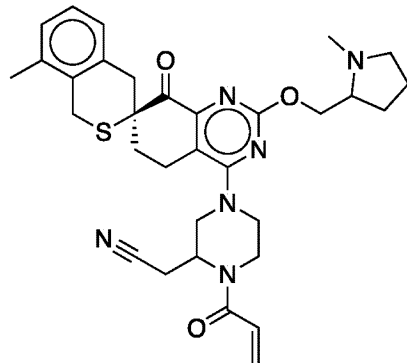
50



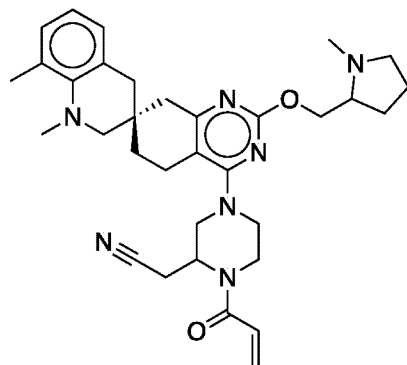
10



20

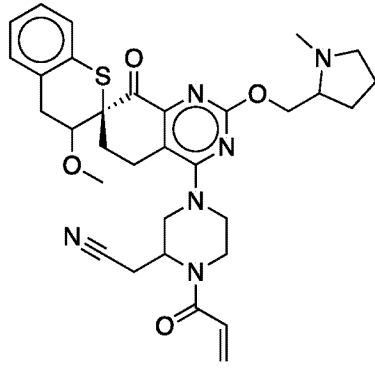


30

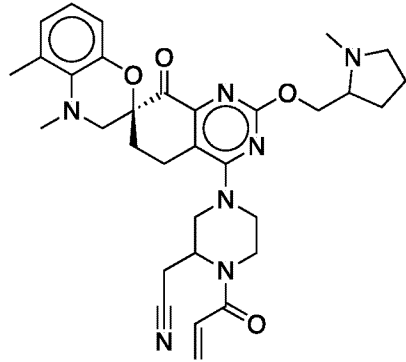


40

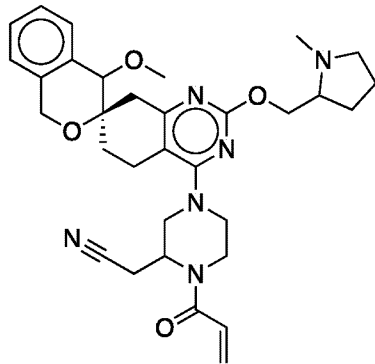
50



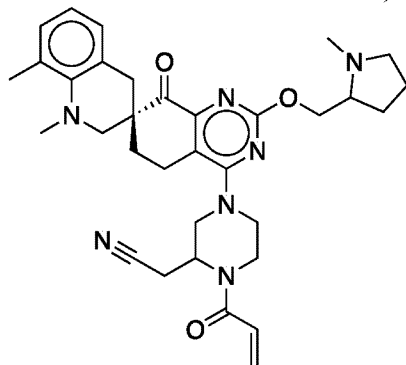
10



20

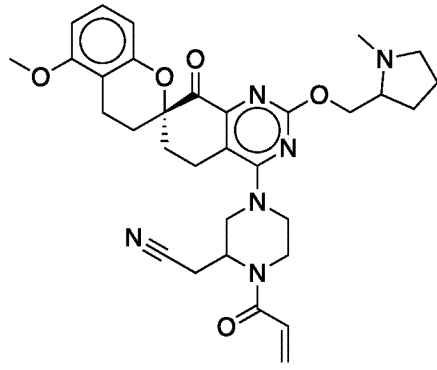


30

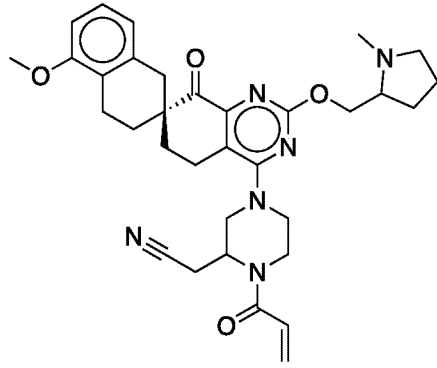


40

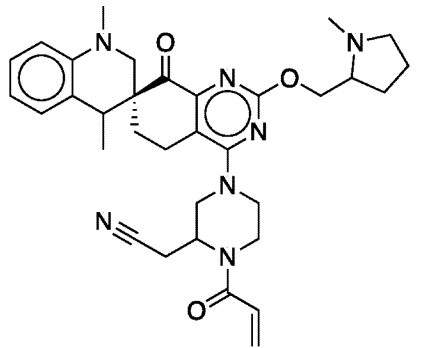
50



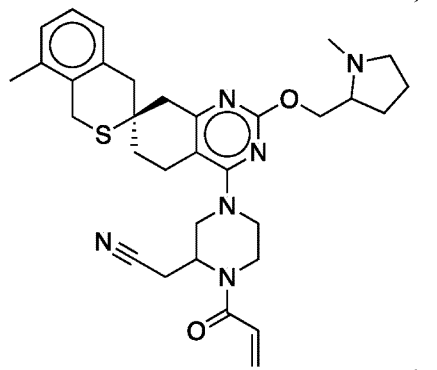
10



20

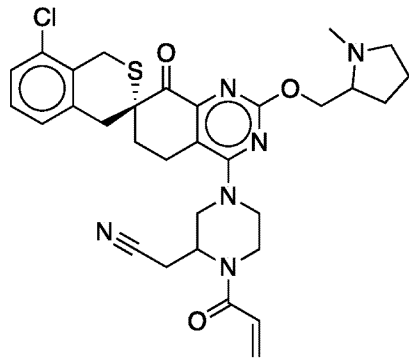


30

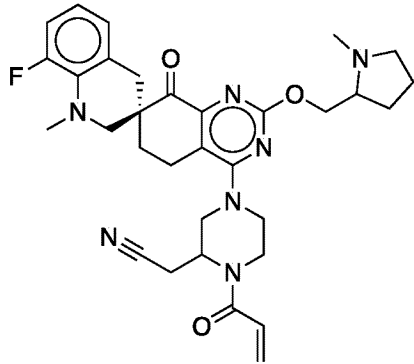


40

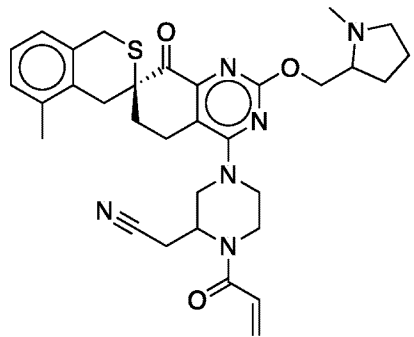
50



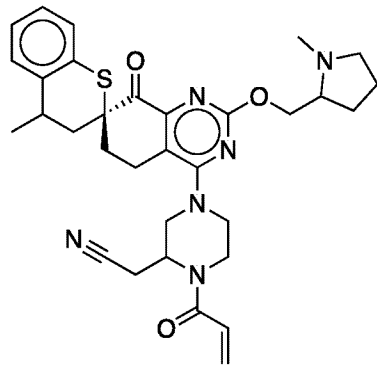
10



20

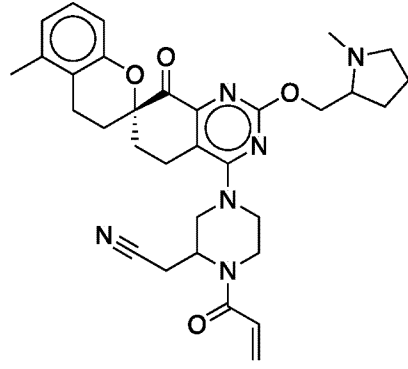


30

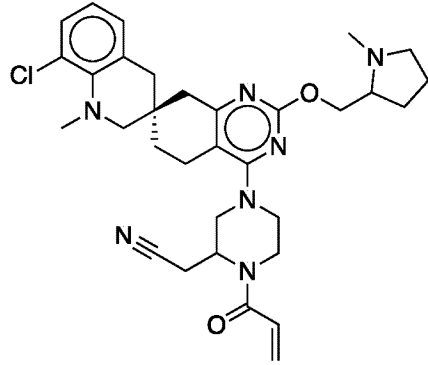


40

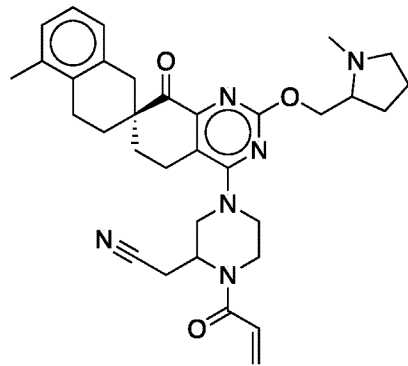
50



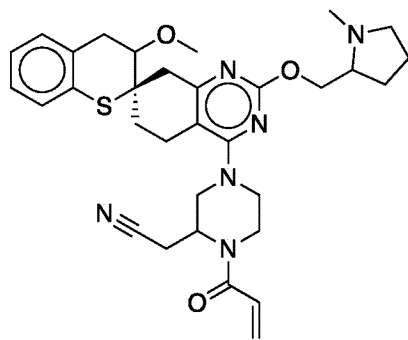
10



20

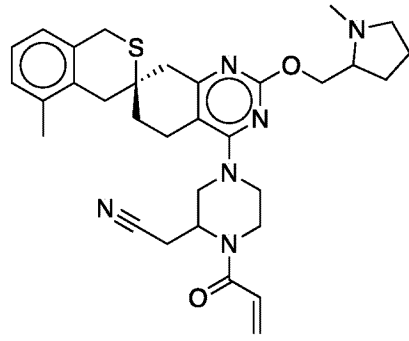


30

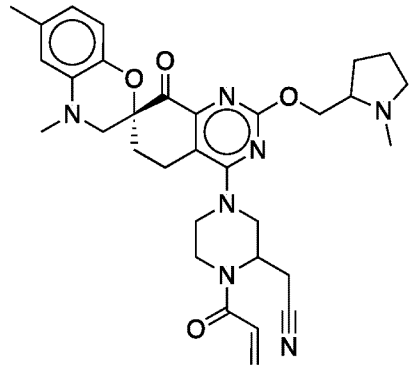


40

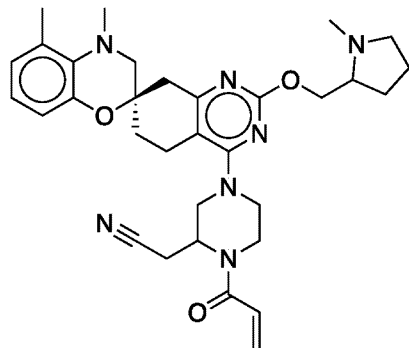
50



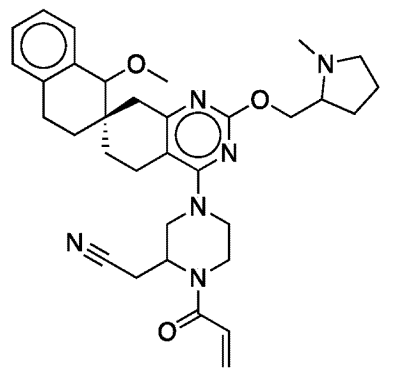
10



20

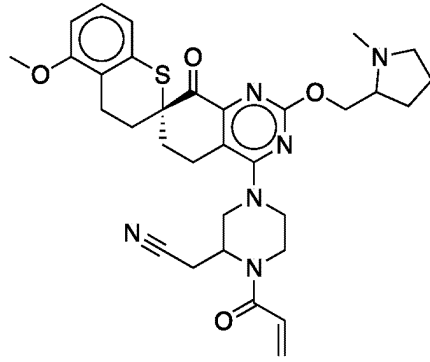


30

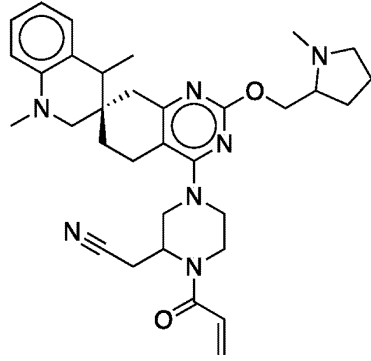


40

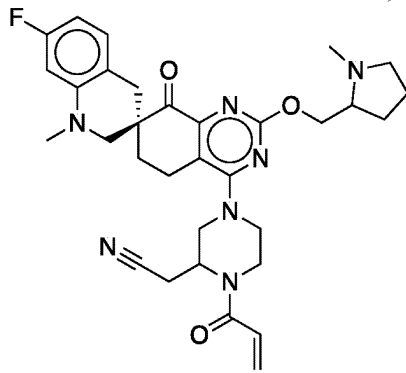
50



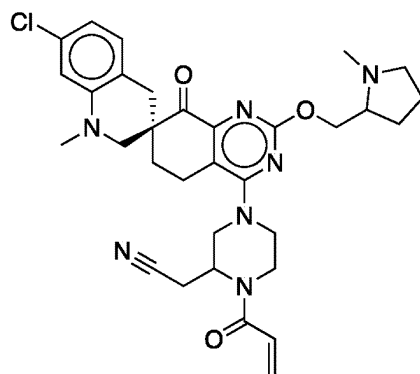
10



20

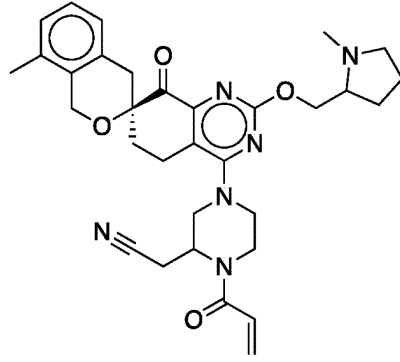


30

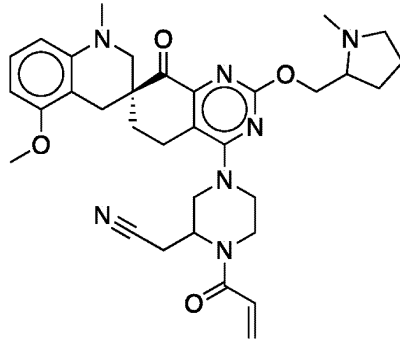


40

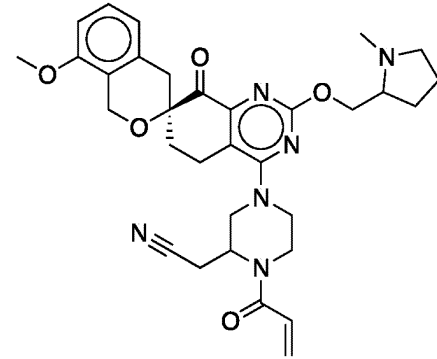
50



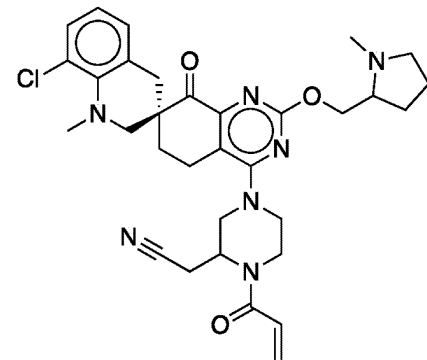
10



20

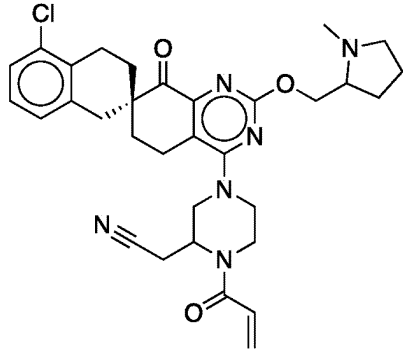


30

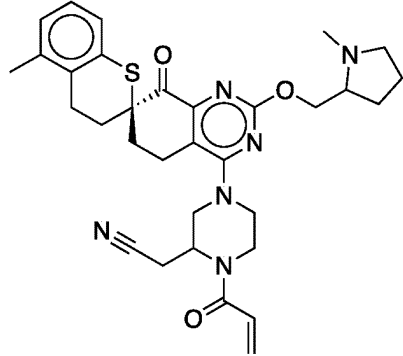


40

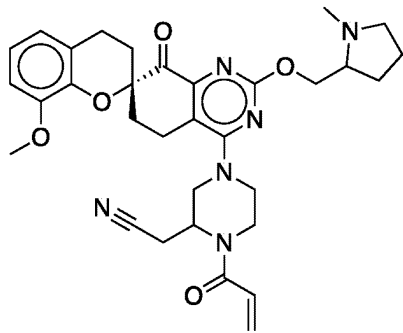
50



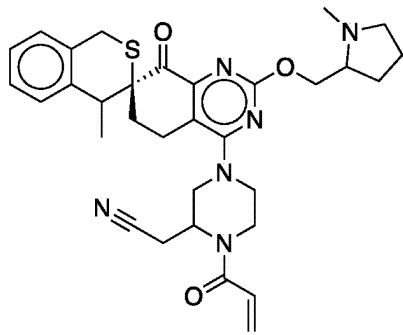
10



20

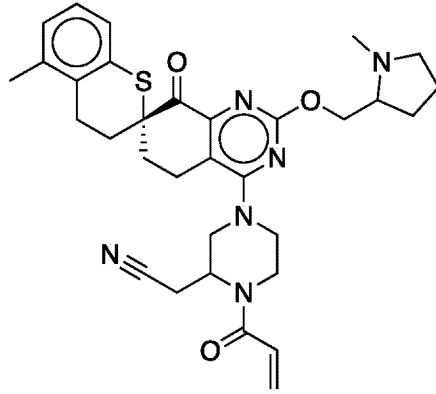


30

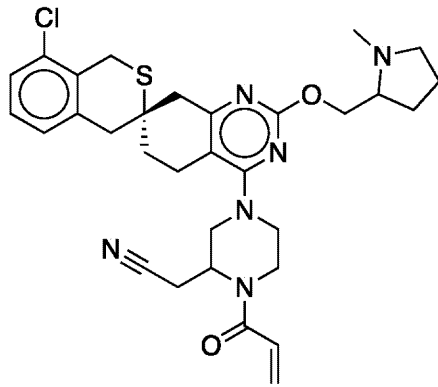


40

50



10



20

及び

から選択される、実施形態37から67のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(実施形態92)

実施形態1から91のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容される希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

(実施形態93)

それを必要とする対象において、がんを処置する方法であって、有効量の実施形態1から91のいずれか一項に記載の化合物を前記対象に投与するステップを含む、方法。

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I			
C 0 7 D	498/10	(2006.01)	C 0 7 D	498/10	
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	C 0 7 D	471/10	1 0 2
A 6 1 K	31/5386	(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
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

The Regents of the University of California

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 4 6 0 7 - 5 2 0 0, オークランド, フランクリン ストリート 1 1 1 1, 1 2 番 フロア

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 ヒルフ, ジャスティン, エー.

アメリカ合衆国 9 1 8 0 1 カリフォルニア州, アルハンブラ, ウェストモント ドライブ 1 0 4

(72)発明者 ローズ, トリステイン, イー.

アメリカ合衆国 9 0 0 4 2 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ナンバー 2 0 7, ヴィア アルボラーダ 4 2 1 0

(72)発明者 バートバーガー, マイケル, ディー.

アメリカ合衆国 9 1 4 2 3 カリフォルニア州, シャーマン オークス, ナンバーディー - 1 0 5, ベンチュラ キャニオン アベニュー 4 4 7 1

(72)発明者 オーボイル, ブレندان, エム.

アメリカ合衆国 9 1 0 1 6 カリフォルニア州, モンロピア, エル ニード アベニュー 2 4 7

(72)発明者 リーブス, コリー, エム.

アメリカ合衆国 9 0 0 2 7 カリフォルニア州, ロサンゼルス, プロスペクト アベニュー 4 6 3 4

(72)発明者 ローソン, オリバー, シー.

アメリカ合衆国 9 1 0 1 6 カリフォルニア州, モンロピア, ダブリュ. ライム アベニュー 5 3 4

(72)発明者 ストルツ, ブライアン, エム.

アメリカ合衆国 9 1 1 0 8 カリフォルニア州, サン マリノ, イー. カリフォルニア ブルバード 1 9 5 4

(72)発明者 マクダーモット, マルティナ, エス.

アメリカ合衆国 9 0 0 9 5 - 7 1 9 1 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 1 0 8 8 9 스위트 9 2 0

(72)発明者 オーブライアン, ニール, エー.

アメリカ合衆国 9 0 0 9 5 - 7 1 9 1 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 1 0 8 8 9 스위트 9 2 0

(72)発明者 スレイモン, デニス

アメリカ合衆国 9 0 0 9 5 - 7 1 9 1 カリフォルニア州, ロサンゼルス, ウィルシャー ブルバード 1 0 8 8 9 스위트 9 2 0

審査官 高橋 直子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 2 0 1 1 6 1 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 4 3 3 1 5 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 8 0 7 0 (WO, A 2)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 8 0 7 1 (WO, A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 3 2 6 5 6 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 3 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 5 2 7

A 6 1 K 3 1 / 5 1 7

C 0 7 D 4 9 5 / 1 0

C 0 7 D 4 9 1 / 1 0 7

C 0 7 D 4 9 8 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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