

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6849711号
(P6849711)

(45) 発行日 令和3年3月24日 (2021.3.24)

(24) 登録日 令和3年3月8日 (2021.3.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 241/04 (2006.01)

C O 7 D 241/04 C S P

C O 7 D 295/192 (2006.01)

C O 7 D 295/192

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 401/06

A 6 1 K 31/4965 (2006.01)

A 6 1 K 31/4965

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 36 (全 308 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-10309 (P2019-10309)
 (22) 出願日 平成31年1月24日 (2019.1.24)
 (62) 分割の表示 特願2016-502462 (P2016-502462)
 の分割
 原出願日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
 (65) 公開番号 特開2019-85414 (P2019-85414A)
 (43) 公開日 令和1年6月6日 (2019.6.6)
 審査請求日 平成31年1月24日 (2019.1.24)
 (31) 優先権主張番号 61/852, 123
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/889, 480
 (32) 優先日 平成25年10月10日 (2013.10.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 515251713
 アラクセス ファーマ エルエルシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 921
 21, サンディエゴ, サイエンス パ
 ーク ロード 3033, スイート 2
 20
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

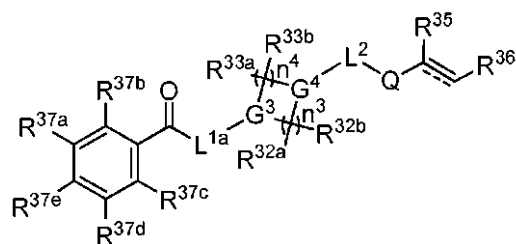
(54) 【発明の名称】 K R A S G 1 2 C の共有結合性阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

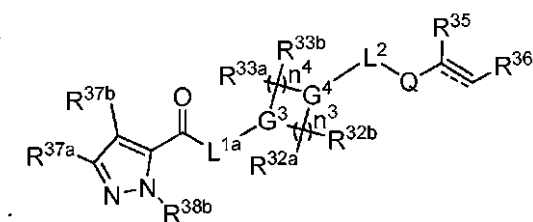
【請求項 1】

以下の構造 (V I a ')、(V I b ')、(V I c ')、(V I d ')、(V I e ')、
 (V I f ') または (V I g ') の 1 つを有する化合物

【化 2 1 4】

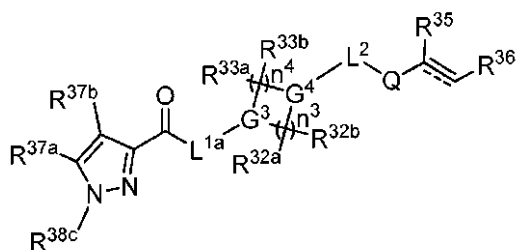


(VIa')

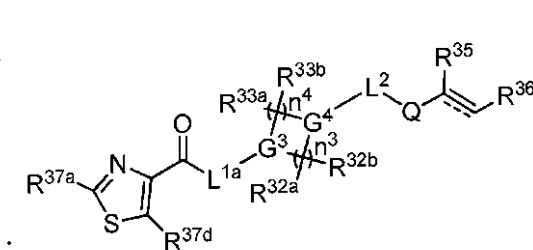


(VIb')

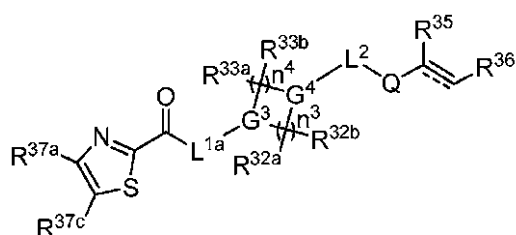
10



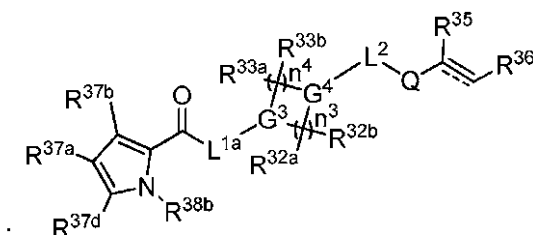
(VIc')



(VI d')



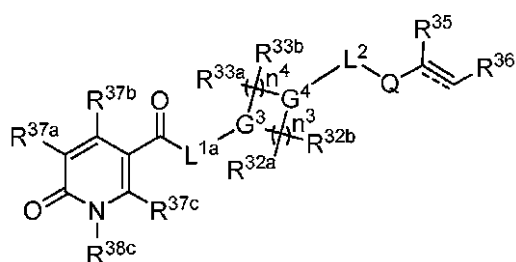
(VIe')



(VI f')

または

20



(VIg')

30

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグであって、

ここで、

40

i) G^3 はNでありそして G^4 はCRであるか、または

ii) G^3 はCRでありそして G^4 はNであるか、または

iii) G^3 はNでありそして G^4 はNであり、

Rは、H、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして

ここで、

L^{1a} は、結合、 $-NH-$ 、アルキレンまたはヘテロアルキレンであり、

L^2 は、結合またはアルキレンであり、

R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか

50

、または $R^{3\ 2\ a}$ と $R^{3\ 2\ b}$ は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または $R^{3\ 2\ a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、そして $R^{3\ 2\ b}$ は $R^{3\ 3\ b}$ と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

$R^{3\ 3\ a}$ および $R^{3\ 3\ b}$ は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または $R^{3\ 3\ a}$ と $R^{3\ 3\ b}$ は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または $R^{3\ 3\ a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、そして $R^{3\ 3\ b}$ は $R^{3\ 2\ b}$ と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

$R^{3\ 7\ a}$ 、 $R^{3\ 7\ b}$ 、 $R^{3\ 7\ c}$ 、 $R^{3\ 7\ d}$ および $R^{3\ 7\ e}$ は、それぞれ独立して、H、ハロ、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであり、ここで、 $R^{3\ 7\ a}$ または $R^{3\ 7\ e}$ のうちの少なくとも1つはアリール、クロロ、ブromoまたはヨードであり、

$R^{3\ 8\ a}$ 、 $R^{3\ 8\ b}$ および $R^{3\ 8\ c}$ は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールであり、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立して、1、2または3であり、

Qは、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{3\ 4}C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または $-NR^{3\ 4}S(=O)_2-$ であり、

$R^{3\ 4}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

【化214-1】



は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合であり、

【化214-2】



が二重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ および $R^{3\ 6}$ は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシアルキルであるか、または

【化214-3】



が三重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ は存在せず、かつ $R^{3\ 6}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルまたはヒドロキシアルキルであり、

ここで、前記プロドラッグは、ヒドロキシ官能基の酢酸エステル、ギ酸エステル、および安息香酸エステル誘導体、または前記化合物中のアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体からなる群から選択され、そして

ここで、それぞれのアルキルは、独立して、飽和または不飽和の、炭素原子および水素原子だけからなる線状または分岐状の炭化水素鎖ラジカルであり、そしてそれぞれのアルキレンは、独立して、飽和または不飽和の、炭素および水素だけからなる、線状または分岐状の二価の炭化水素鎖であって、分子の残部をラジカル基に連結する、炭化水素鎖である、
化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

n^3 が 2 であり、 n^4 が 2 である、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 3】

n^3 が 1 であり、 n^4 が 1 である、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 4】

n^3 が 2 であり、 n^4 が 1 である、請求項 1 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 5】

R^{37a} 、 R^{37b} 、 R^{37c} 、 R^{37d} および R^{37e} が、それぞれ独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

20

【請求項 6】

R^{37a} 、 R^{37b} 、 R^{37c} 、 R^{37d} および R^{37e} が、それぞれ独立して、H、 $-OH$ 、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ、メチル、メトキシ、ヘテロアリールまたはアリールである、請求項 5 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 7】

R^{37a} または R^{37e} がアリールである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

30

【請求項 8】

アリールがフェニルである、請求項 7 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 9】

前記アリールが 1 つまたは複数のハロ置換基により置換されている、請求項 8 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】

前記ハロ置換基が、フルオロおよびクロロから選択される、請求項 9 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 11】

R^{37a} がヘテロアリールである、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

40

【請求項 12】

前記ヘテロアリールがチオフェニルである、請求項 11 に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

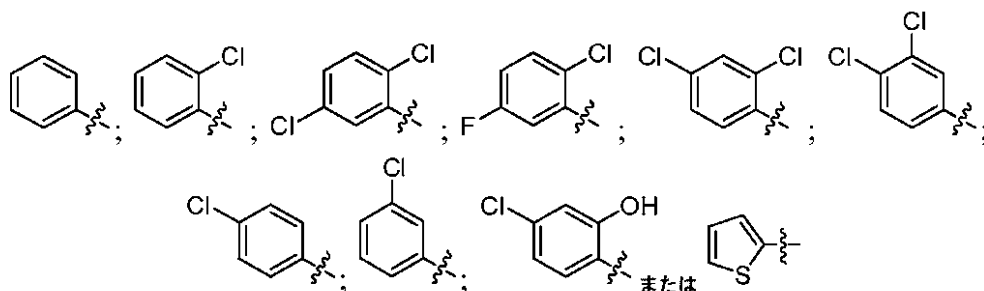
【請求項 13】

R^{37a} もしくは R^{37e} 、または両方が クロロ、ブロモまたはヨード である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 14】

50

R^{37a} または R^{37e} が以下の構造の 1 つ
【化 2 1 5】



10

を有する、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 5】

R^{38a}、R^{38b} および R^{38c} がそれぞれ独立して、H またはアリールである、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 6】

Q が $-C(=O)-$ である、請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

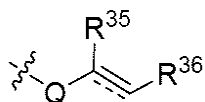
20

【請求項 1 7】

R³⁵ および R³⁶ のそれぞれが H である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

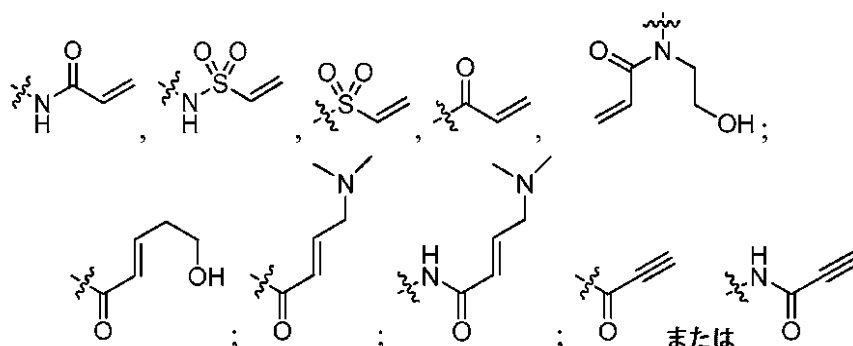
【請求項 1 8】

【化 2 1 7】



が以下の構造の 1 つ

【化 2 1 7】



40

を有する、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 1 9】

L^{1a} が結合である、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 0】

L^{1a} がアルキレン、またはヘテロアルキレンである、請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物 または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

50

ロドラッグ。

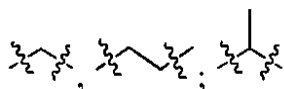
【請求項 2 1】

L^{1a} がアルケニレンである、請求項 2 0 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 2】

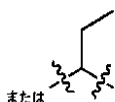
L^{1a} が

【化 2 1 9】



10

【化 2 2 0】



である、請求項 2 0 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

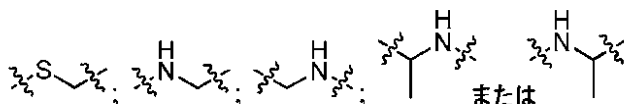
【請求項 2 3】

L^{1a} がアミノアルキレンまたはチオアルキレンである、請求項 2 0 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 4】

L^{1a} が以下の構造の 1 つ

【化 2 2 1】



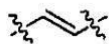
30

を有する、請求項 2 0 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 5】

L^{1a} が以下の構造

【化 2 2 2】



40

を有する、請求項 2 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 6】

L^2 が結合である、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 7】

L^2 が置換もしくは無置換アルキレンである、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 2 8】

50

R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つがHである、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項29】

R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つがヒドロキシルアルキルである、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項30】

R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つがシアノである、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

10

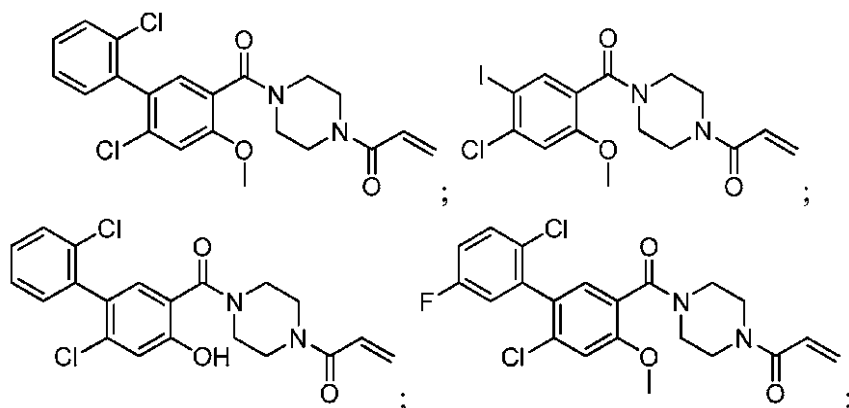
【請求項31】

R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つがアミノカルボニルである、請求項1から27のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項32】

以下の構造の1つ

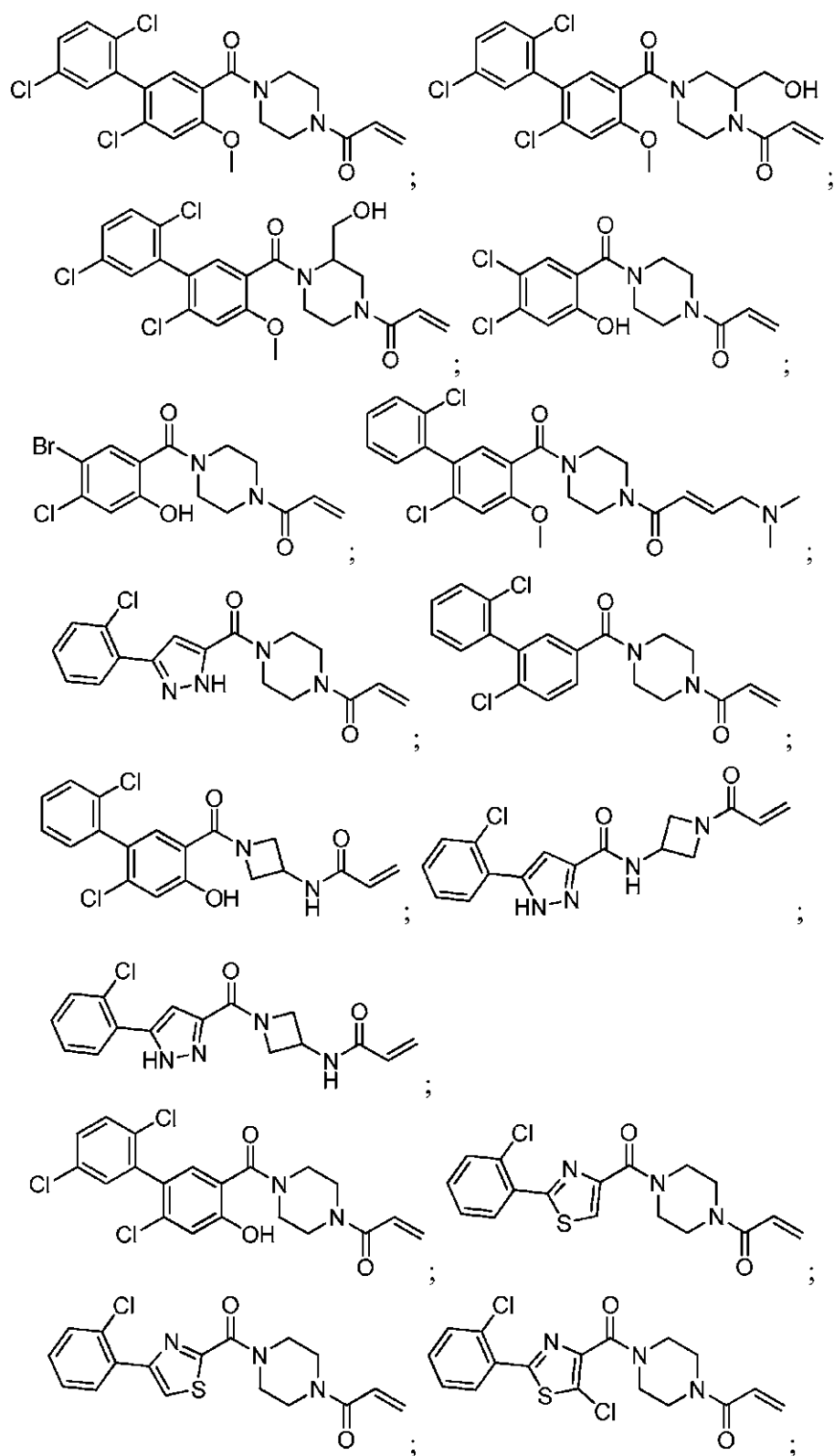
【化230】



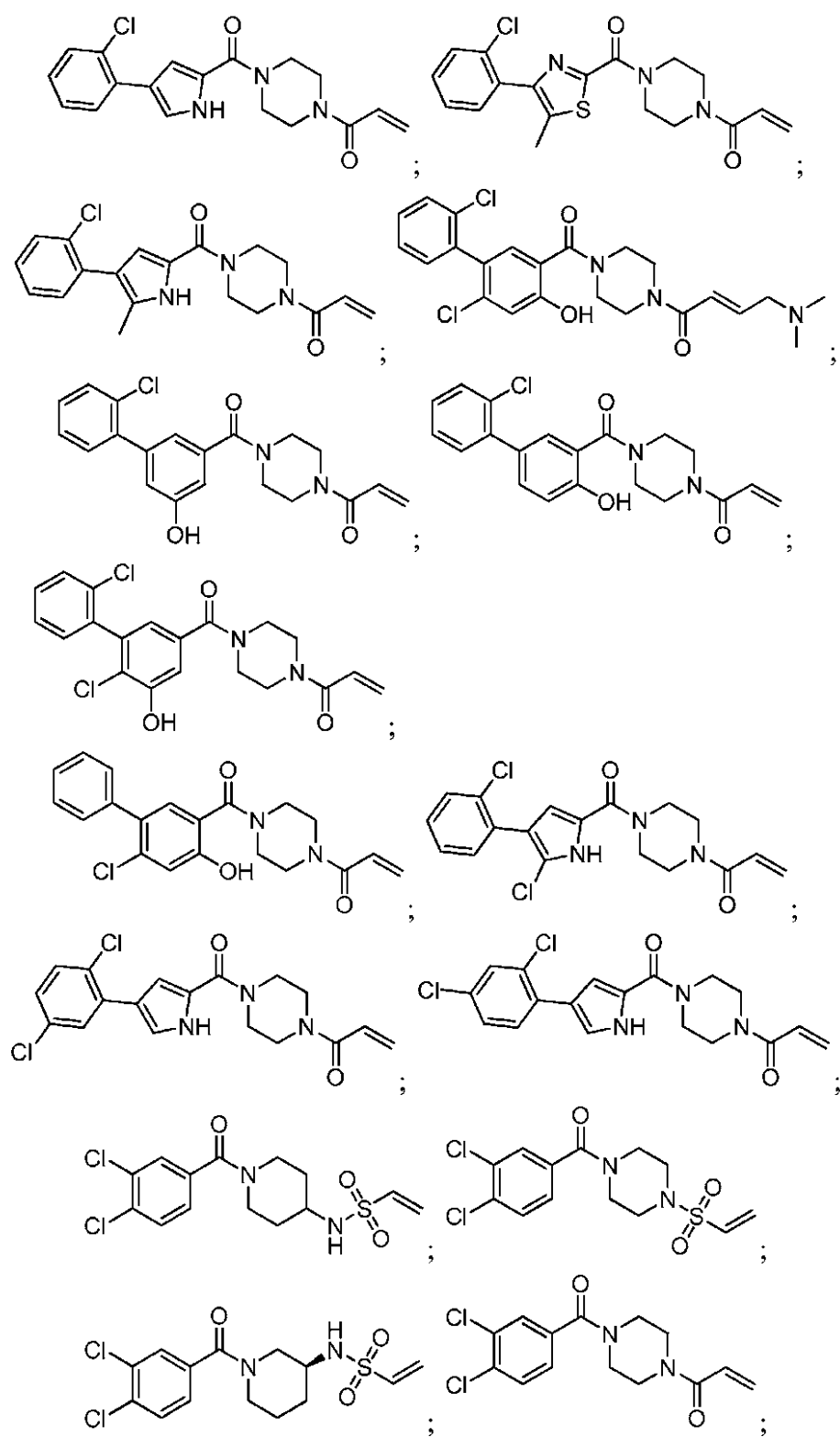
20

30

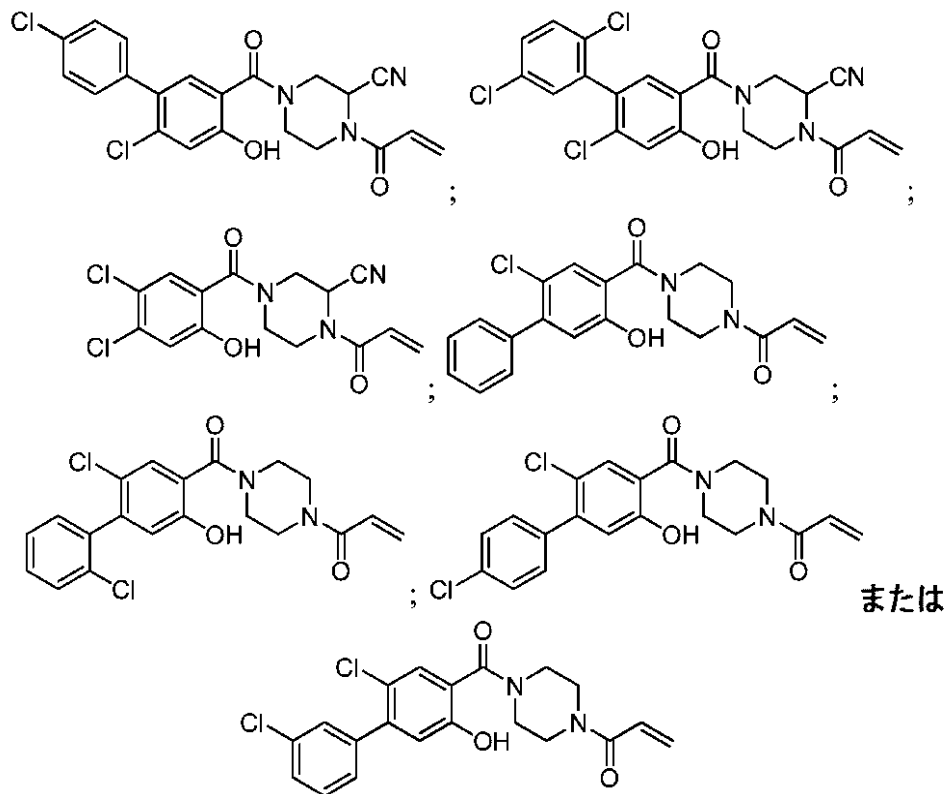
【化 2 3 1】



【化 2 3 2】



【化 2 3 3】



を有する、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ。

【請求項 3 3】

請求項 1 から 3 2 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 4】

がんを処置するための、請求項 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記がんが、K-Ras の G12C、H-Ras の G12C、または N-Ras の G12C 変異により媒介される、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記がんが、血液のがん、膵臓がん、MYH 関連性ポリポーシス、結腸直腸がんまたは肺がんである、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

Ras は、密接に関連する 189 個のアミノ酸の球状タンパク質モノマー（分子質量 21 kDa）のグループであり、この球状タンパク質モノマーは、形質膜に関連しており、かつ GTP または GDP のどちらかと結合する。Ras は、分子スイッチとして働く。Ras が結合 GDP を含有する場合、Ras は休止状態またはオフの位置にあり、「不活性」である。ある種の増殖推進刺激に細胞が曝露されることに応答して、Ras が誘発されて、その結合 GDP を GTP に交換する。GTP の結合に伴い、Ras は「スイッチオン」になり、他のタンパク質（その「下流標的」と相互作用し、およびそのタンパク質を活性化することができる。この Ras タンパク質自体は、GTP を加水分解して GDP に

10

20

30

40

50

戻し、こうしてR a s 自体がオフ状態になるという内在的能力は非常に小さい。R a s をオフへとスイッチするには、R a s と相互作用する、およびG T PのG D Pへの変換をかなり促進するG T Pアーゼ活性化タンパク質（G A P）と呼ばれる、外因性タンパク質を必要とする。G A Pと相互作用する、またはG T PをG D Pに変換して戻すR a s の能力に影響を及ぼす、R a s における任意の変異により、タンパク質の活性化が延長され、その結果、細胞に増殖および分裂を続けるように指令する細胞へのシグナルが延長される。これらのシグナルにより細胞が成長および分裂するので、過活性R a s シグナル伝達は、最終的にがんをもたらし恐れがある。

【0002】

構造上、R a s タンパク質は、R a s ーグアニンヌクレオチドの結合および加水分解（G T Pアーゼ反応）という酵素活性の要因となる、Gドメインを含有する。R a s タンパク質はまた、C A A Xボックスとして公知のC末端伸長も含有しており、このC A A Xボックスは転写後修飾されることができ、このタンパク質に膜を標的にさせる原因である。このGドメインは、サイズが約21～25 kDaであり、ホスフェート結合ループ（P-ループ）を含有している。このP-ループは、ヌクレオチドがタンパク質に結合しているポケットであり、これは、ヌクレオチド結合および加水分解（グリシン12、トレオニン26およびリシン16）に必須となる、保存的アミノ酸残基を有するドメインの剛直部分である。このGドメインはまた、いわゆるスイッチI（残基30～40）およびスイッチII（残基60～76）という領域も含有しており、これらのどちらも、休止状態と負荷状態との間でスイッチを入れることができる能力があるため、「バネ負荷」メカニズムとして表されることが多い、タンパク質の動的部分である。この鍵となる相互作用は、それぞれスイッチ1およびスイッチ2の領域を活性立体構造で維持する、G T Pのγ-ホスフェートを有する、トレオニン-35およびグリシン-60により形成される水素結合である。G T Pが加水分解されて、ホスフェートが放出された後、トレオニン-35とグリシン-60の2つは、開放されて不活性なG D P立体構造となる。

【0003】

多くのタイプのがんに主として関与している、R a s サブファミリーの最も着目されるメンバーは、H R A S、K R A SおよびN R A Sである。しかし、D I R A S 1、D I R A S 2、D I R A S 3、E R A S、G E M、M R A S、N K I R A S 1、N K I R A S 2、N R A S、R A L A、R A L B、R A P 1 A、R A P 1 B、R A P 2 A、R A P 2 B、R A P 2 C、R A S D 1、R A S D 2、R A S L 1 0 A、R A S L 1 0 B、R A S L 1 1 A、R A S L 1 1 B、R A S L 1 2、R E M 1、R E M 2、R E R G、R E R G L、R R A D、R R A S、R R A S 2を含めた、他の多くのメンバーが存在する。

【0004】

ヒトの腫瘍形成における最も一般的なイベントは、R a s 遺伝子の上記の3種の主要なアイソフォーム（H-R a s、N-R a s、またはK-R a s）のいずれか1つの変異である。ヒト腫瘍全体の約30%が、R a s 遺伝子においてある変異を有することが見いだされている。注目すべきことに、K-R a s 変異が、腫瘍の25～30%に検出されている。それに比べて、N-R a s およびH-R a s ファミリーメンバーにおいて発生する発がん性変異の比率はかなり小さい（それぞれ、8%および3%）。最も一般的なK-R a s 変異は、P-ループ中の残基G12およびG13、ならびに残基Q61において見いだされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

G12Cは、しばしば起こるK-R a s 遺伝子の変異（グリシン-12がシステインへ）である。この変異は、がん発生の約13%、肺がん発生の約43%、およびM Y H関連性ポリポーシス（家族性結腸がん症候群）のほとんど100%で見いだされている。しかし、この遺伝子を低分子により標的とすることは、難題である。したがって、R a s（例えば、K-R a s、H-R a s および／またはN-R a s）を標的とするための低分子、

およびがんなどの様々な疾患を処置するための、その使用が当分野において必要とされている。本発明は、これらおよび他の関連する利点を実現する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、G12C変異のK-Ras、H-Rasおよび／またはN-Rasタンパク質を調節することができる化合物を提供する。一部の例において、本化合物は、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質の12位のシステイン残基と共有結合を形成することができる、求電子体として働く。

【0007】

本発明の一部の態様において、本明細書に記載されている化合物は、医薬組成物に含まれる。一部の実施形態において、本医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含む。本発明の一部の態様において、本医薬組成物は経口投与に適する。一部の実施形態において、本医薬組成物は、注射に適する。

【0008】

一態様において、ある方法が提供される。この方法は、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質の活性を制御する方法であって、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質を本明細書に記載されている化合物のいずれかと反応させるステップを含む、方法を含む。一部の実施形態において、本方法は、細胞集団を本明細書に記載されている化合物のいずれかに接触させることにより、該細胞集団の増殖を阻害する。一部の実施形態において、細胞の増殖を阻害する方法は、該細胞集団の細胞生存率の低下として測定される。

【0009】

一態様において、対象における障害を処置する方法が提供される。対象における障害を処置する方法は、(a) 該対象がK-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を有するかどうかを決定するステップ、および(b) 該対象がK-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を有すると決定された場合、次に、該対象に、治療有効量の本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物を投与するステップを含む。一部の実施形態において、この障害はがんである。一部の実施形態において、のがんは、膵臓がん、結腸がん、MYH関連性ポリポーシス、結腸直腸がん、肺がんまたはNSCLCである。

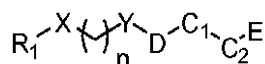
【0010】

一態様において、標識化K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質を調製する方法が提供される。標識化K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体を調製する方法は、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体を本明細書に記載されている化合物と反応させて、標識化K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12Cタンパク質を生じさせるステップを含む。

【0011】

一態様において、

【化1】



(式中、Xは、OもしくはNH、S、またはCR₂₃、R₂₄であり、Yは、CH₂、CHR₂₂、CO、SOまたはSO₂であり、nは、1～6の値の整数であり、R₁は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₂置換基により置換されており、R₂は、ハロゲン、-OH、オキソ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₃置換基により置換されており、R₃は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘ

10

20

30

40

50

テロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₄置換基により置換されており、R₄は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、C₁は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーレン、ヘテロアリーレンまたはヘテロシクロアルキレンであり、これらはそれぞれ、R₅置換基により置換されていてもよく、C₂は、結合、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレンであり、ここで、C₁およびC₂は、縮合またはスピロ二環式環を形成していてもよく、Dは、結合、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり、R₅は、OH、アルキル、または $-\text{CH}_2\text{OH}$ であり、Eは、K-R a sのG₁₂C変異体タンパク質の12位のシステイン残基と共有結合を形成することができる求電子体である）を有する式Iの化合物が提供される。

【0012】

一部の実施形態において、式1の化合物は、X位にOを有する。他の実施形態において、このXは、NH基を表す。

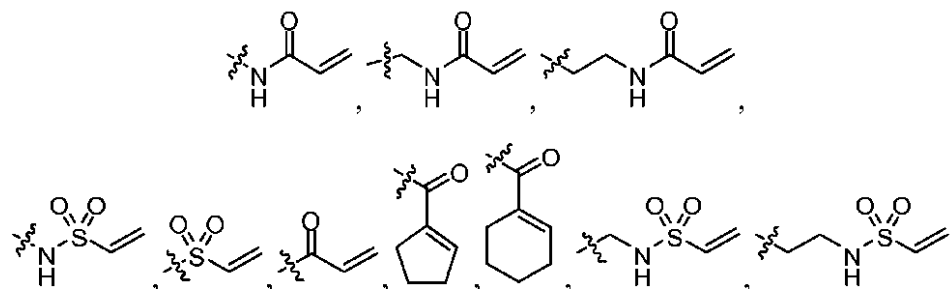
【0013】

一部の実施形態において、式1の化合物は、D位において結合を有する。他の実施形態において、DはNH基である。他の実施形態において、式1の化合物は、カルボニル炭素に結合している $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ に結合しているD位において、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を有する。

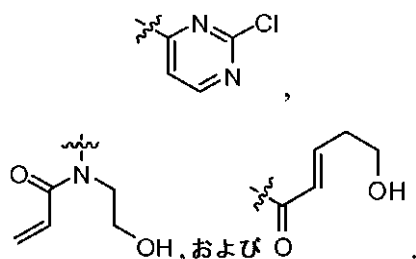
【0014】

一部の実施形態において、式1の化合物は、E位において

【化2】



【化3】



からなる群から選択される基を有する。

【0015】

一部の実施形態において、式1の化合物は、R₁位においてフェニル部位を有しており、このR₁位におけるフェニル部位は、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₂置換基により置換されている。他の実施形態において、式1の化合物は、R₁位においてベンゾチアジアゾリル部位を有しており、無置換であるか、または1つもしくはは

複数の独立したR²置換基により置換されている。他の実施形態において、式1の化合物は、R¹位においてナフタレニル部位を有しており、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR²置換基により置換されている。他の実施形態において、式1の化合物は、R¹位においてイミダゾピリジニル部位を有しており、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR²置換基により置換されている。

【0016】

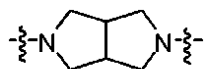
一部の実施形態において、式1の化合物は、R²位においてハロゲンを有する。他の実施形態において、式1の化合物は、R²位においてOHを有する。他の実施形態において、式1の化合物は、R²位においてOMeを有する。他の実施形態において、式1の化合物は、R²位において、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR³置換基により置換されているアリールまたはヘテロアリール部位を有する。他の実施形態において、式1の化合物は、R²位において、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR³置換基により置換されているフェニル、ピリジニル、またはチオフェニル部位を有する。

10

【0017】

一部の実施形態において、式1の化合物は、-C¹-C²-位において縮合二環式環構造を有する。一部の実施形態において、式1の化合物は、-C¹-C²位において、

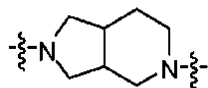
【化4】



20

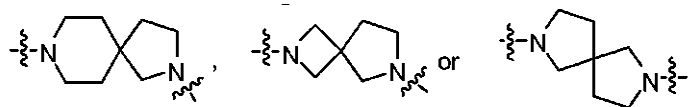
を有する。他の実施形態において、式1の化合物は、-C¹-C²位において、

【化5】



を有する。他の実施形態において、式1の化合物は、-C¹-C²位において、

【化6】



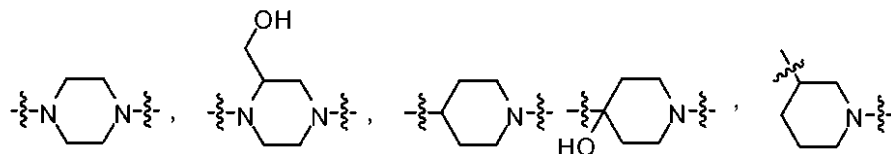
30

を有する。

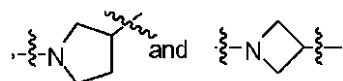
【0018】

一部の実施形態において、式1の化合物は、C₁において、

【化7】



40

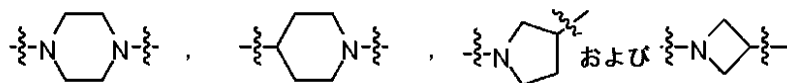


からなる群から選択される基を有する。

【0019】

一部の実施形態において、式1の化合物は、C₂において

【化 8】



からなる群から選択される基を有する。

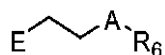
【0020】

一部の実施形態において、式 1 の化合物は、表 1 に示されている化合物から選択される。

【0021】

別の態様において、

【化 9】



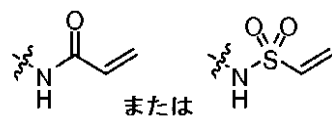
(式中、A は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ であり、 R_6 は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_7 置換基により置換されており、 R_7 は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 OR_{10} 、 NR_{11} 、 R_{12} 、アルキル、オキソ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_8 置換基により置換されており、 R_8 は、ハロゲン、 OH 、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_9 置換基により置換されており、 R_{10} 、 R_{11} および R_{12} は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_{13} 置換基により置換されており、 R_9 および R_{13} は、独立して、ハロゲン、 OH 、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、E は、 K-Ras の G_{12}C 変異体タンパク質の 12 位のシステイン残基と共有結合を形成することができる求電子体である)

の構造を有する式 I I の化合物を含む、組成物が提供される。

【0022】

一部の実施形態において、式 I I の化合物の E は、

【化 10】



を表す。

【0023】

一部の実施形態において、式 I I の化合物の R_1 は、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_2 置換基により置換されているアリールを表す。他の実施形態において、式 I I の化合物の R_1 は、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_2 置換基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、式 I I の化合物の R_1 は、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_2 置換基により置換されているフェニル部位を表す。一部の実施形態において、式 I I の化合物の R_1 は、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R_2 置換基により置換されているピリジニル部位を表す。

【0024】

一部の実施形態において、式 I I の化合物の A は O である。他の実施形態において、式 I I の化合物の A は NH である。

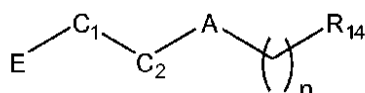
【0025】

一部の実施形態において、式 I I の化合物は、表 2 に示されている化合物から選択される。

【0026】

別の態様において、

【化 1 1】



の構造を有する式 I I I の化合物

【0027】

(式中、A は、結合、O、NH、または $-C(O)-$ であり、n は 0 または 2 であり、R 1 4 は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つまたは複数の独立した R 1 5 置換基により置換されており、R 1 5 は、ハロゲン、OR 1 8、NR 1 9 R 2 0、オキソ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R 1 6 置換基により置換されており、R 1 6 は、ハロゲン、OH、アルキル、アルコキシ、シアノ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R 1 7 置換基により置換されており、R 1 8、R 1 9 および R 2 0 は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の独立した R 2 1 置換基により置換されており、R 1 7 および R 2 1 は、独立して、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、C 1 は、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、C 2 は、結合、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、ここで、C 1 および C 2 は縮合またはスピロ二環式環を形成していてもよく、E は、K-R a s の G 1 2 C 変異体タンパク質の 1 2 位のシステイン残基と共有結合を形成することができる求電子体である) が提供される。

【0028】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の A は O を表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の A は $-C(O)-$ を表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の A は結合を表す。

【0029】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の n は 0 を表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の n は 1 を表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の n は 2 を表す。

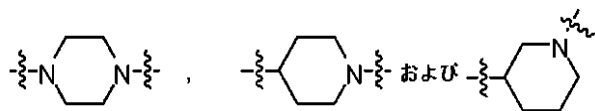
【0030】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の C 2 は結合を表す。一部の実施形態において、式 I I I の化合物の C 2 はピリジニルを表す。

【0031】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の C 1 は、

【化 1 2】



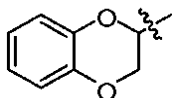
からなる群から選択される。

【0032】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は、無置換であるかまたは 1 つもしくは複数の独立した R 2 置換基により置換されているアリールあるいはヘテロアリール部位である。他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は、無置換であるかまたは 1 つもしくは複数の独立した R 2 置換基により置換されているフェニル部位である。他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は

10

【化 1 3】

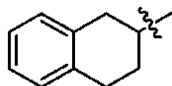


である。

【0033】

他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は、

【化 1 4】

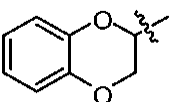


を表す。

【0034】

他の実施形態において、R 1 は、無置換であるかまたは 1 つもしくは複数の独立した R 2 置換基により置換されているピリジニル部位を表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は、

【化 1 5】

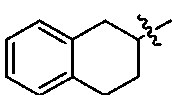


を表す。

【0035】

他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 1 は、

【化 1 6】



を表す。

【0036】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物の R 2 は、ハロゲンを表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 2 は、アルキルを表す。他の実施形態において、式 I I I の化合物の R 2 は、 $-CH_3$ を表す。

【0037】

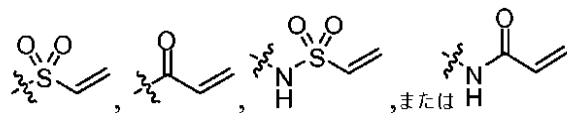
一部の実施形態において、式 I I I の化合物の E は、

20

30

40

【化 1 7】



を表す。

【0038】

一部の実施形態において、式 I I I の化合物は、表 3 に示されている化合物から選択される。

【0039】

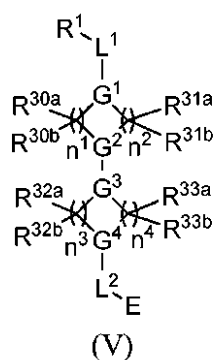
10

別の態様において、表 4 に示されている化合物を含む、組成物が提供される。

【0040】

他の実施形態において、構造 (V) の化合物

【化 1 8】



20

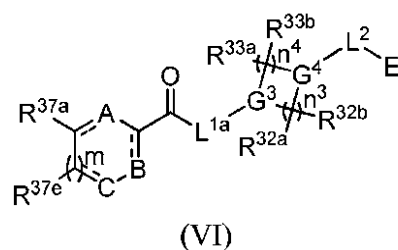
または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体またはプロドラッグが提供され、ここで、 R^1 、 L^1 、 L^2 、 E 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 n^1 、 n^2 、 n^3 および n^4 は、本明細書で定義されている通りである。

【0041】

様々な異なる実施形態において、構造 (V I) の化合物

30

【化 1 9】



または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体またはプロドラッグも提供され、ここで、 A 、 B 、 C 、 L^{1a} 、 L^2 、 E 、 G^3 、 G^4 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} 、 R^{33b} 、 R^{37a} 、 R^{37e} 、 n^3 、 n^4 および m は、本明細書で定義されている通りである。

40

【0042】

これらの態様、および本発明の他の態様は、以下の詳細説明を参照すると、明らかになる。この目的のため、ある種の背景情報、手順、化合物および／または組成物をより詳細に記載する、様々な参照が本明細書において説明され、それらの各々は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【0043】

本発明の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲において、特に説明される。本発明の特

50

徴および利点のよりよい理解は、その中で本発明の原理が利用される例示的な実施形態、および以下の添付の図面を説明する以下の詳細説明を参照することによって得られる。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、R a s の酵素活性を示す図である。

【0045】

【図2】図2は、R a s のシグナル伝達経路を示す図である。

【0046】

【図3】図3は、一部の一般的な発がん遺伝子、それらそれぞれの腫瘍タイプ、および変異出現率の累積を示す図である（腫瘍全体）。 10

【0047】

【図4】図4は、化合物 I - 1 8 9 の分化能アッセイの結果を示す図である。

【0048】

【図5】図5は、化合物 I - 1 8 9、I - 9 2 および I - 9 4 の分化能アッセイの比較結果を示す図である。

【0049】

【図6】図6は、化合物 I - 9 2 および I - 9 5 の分化能アッセイの比較結果を示す図である。

【0050】

【図7】図7は、化合物 I - 6 6、I - 4 5 および I - 9 1 の分化能アッセイの比較結果を示す図である。 20

【0051】

【図8】図8は、化合物 I - 4 7、I - 4 2 および I - 6 0 の分化能アッセイの比較結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0052】

特に定義されていない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語はすべて、この分野に属する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において言及されている特許および公報はすべて、参照により組み込まれている。

【0053】 30

本明細書および特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が特に明白に示さない限り、複数の指示物を含む。

【0054】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0055】

「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ ラジカルを指す。

【0056】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0057】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。 40

【0058】

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

【0059】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0060】

「オキシ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0061】

「チオオキシ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0062】

「アルキル」は、1～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ アルキル）、好ましくは1～8 50

個の炭素原子 ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、または 1～6 個の炭素原子 ($C_1 \sim C_6$ アルキル) を有する、飽和または不飽和 (すなわち、1 つまたは複数の二重結合および/または三重結合を含有する) な、炭素原子および水素原子だけからなる線状または分岐状炭化水素鎖ラジカルであって、単結合により分子の残部に結合している、炭化水素鎖ラジカルを指し、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル (イソプロピル)、 n -ブチル、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (tert-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロパー 1-エニル、ブター 1-エニル、ペンター 1-エニル、ペンター 1, 4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。アルキルには、アルケニル (1 つまたは複数の炭素-炭素二重結合) およびアルキニル (1 つまたは複数の炭素-炭素三重結合) が含まれる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルキル基は、必要に応じて置換されている。

10

【0063】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、1～12 個の炭素原子を有する、飽和または不飽和 (すなわち、1 つまたは複数の二重結合および/または三重結合を含有する) な、炭素および水素だけからなる、二価の線状または分岐状炭化水素鎖であって、分子の残部をラジカル基に連結する、炭化水素鎖を指し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、 n -ブチレン、エテニレン、プロペニレン、 n -ブテニレン、プロピニレン、 n -ブチニレンなどである。このアルキレン鎖は、単結合または二重結合を介して分子の残部、および単結合または二重結合を介してラジカル基に結合している。分子の残部およびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、該鎖内の 1 個の炭素または 2 個の任意の炭素を介するものとすることができる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルキレン鎖は、必要に応じて置換されている。

20

【0064】

「アルケニレン」は、上で定義されている通り、1 つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含む、アルキレンである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルケニレンは、必要に応じて置換されている。

【0065】

「アルキレンカルボニル」は、式 $-C(=O)R_a$ であるラジカルを指し、ここで、 R_a は、上で定義されているアルキレン鎖である。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルキレンカルボニルは、必要に応じて置換されている。

30

【0066】

「アルケニレンカルボニル」は、上で定義されている通り、1 つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含む、アルケニレンカルボニルを指す。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルケニレンカルボニルは、必要に応じて置換されている。

【0067】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ であるラジカルを指し、ここで、 R_a は、1～12 個の炭素原子を含有する、上で定義されているアルキルラジカルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルコキシ基は、必要に応じて置換されている。

【0068】

「アルキルアミノ」は、式 $-NHR_a$ または $-NR_aR_a$ であるラジカルを指し、ここで、 R_a は独立して、1～12 個の炭素原子を含有する、上で定義されているアルキルラジカルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルキルアミノ基は、必要に応じて置換されている。

40

【0069】

「アミノアルキル」は、少なくとも 1 つのアミノ置換基を含む、アルキル基を指す。このアミノ置換基は、三級、二級または一級炭素上に存在することができる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アミノアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0070】

「アルキルアミノアルキル」は、少なくとも 1 つのアルキルアミノ置換基を含む、アル

50

キル基を指す。このアルキルアミノ置換基は、三級、二級または一級炭素上に存在することができる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルキルアミノアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0071】

「アミノカルボニル」は、式 $-C(=O)NR_aR_b$ であるラジカルを指し、ここで、 R_a および R_b はそれぞれ独立して、Hまたはアルキルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アルコキシ基は、必要に応じて置換されている。

【0072】

「アリール」は、水素、6～18個の炭素原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む、炭化水素環系ラジカルを指す。本発明の目的のために、このアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり、これらの環系は縮合または架橋環系を含むことができる。アリールラジカルには、以下に限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*as*-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導される、アリールラジカルが含まれる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、用語「アリール」またはその接頭語「アラ(ar)-」（「アラルキル(aryl)」）におけるものなどは、必要に応じて置換されているアリールラジカルを含むことが意図される。

【0073】

「アリーレン」は、分子（例えば、構造I-VIの化合物）の残部をラジカル基および／または該分子の残部に連結させる、二価のアリール基を指す。特に具体的に明記されない限り、アリーレンは、必要に応じて置換されている。

【0074】

「アラルキル」は、式 $-R_b-R_c$ というラジカルを指し、ここで、 R_b は上で定義されているアルキレン鎖であり、 R_c は上で定義されている1つまたは複数のアリールラジカルであり、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、アラルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0075】

「カルボキシアルキル」は、式 $-R_b-R_c$ というラジカルを指し、ここで、 R_b は上で定義されているアルキレン鎖であり、 R_c は上で定義されているカルボキシ基である。本明細書において特に具体的に明記されない限り、カルボキシアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0076】

「シアノアルキル」は、式 $-R_b-R_c$ というラジカルを指し、ここで、 R_b は上で定義されているアルキレン鎖であり、 R_c は上で定義されているシアノ基である。本明細書において特に具体的に明記されない限り、シアノアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0077】

「シクロアルキル」または「炭素環式環」は、3～15個の炭素原子を有する、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合環または架橋環系を含んでもよい、炭素原子および水素原子だけからなる、安定な非芳香族性単環式または多環式炭化水素ラジカルであって、飽和または不飽和であり、かつ単結合により分子の残部に結合している、上記の炭化水素ラジカルを指す。単環式ラジカルには、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれる。多環式ラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが含まれる。「シクロアルケニル」は、その環内に1つまたは複数の炭素(carbon)-炭素二重結合を含む、シクロアルキルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、シクロアルキル（または、シクロアルケニル）基は、必要に応じて置換されている。

【0078】

用語「ビシクロアルキル」は、無置換であるかまたは置換されている2つのシクロアルキル部位からなる構造であって、2個またはそれより多い原子を共通で有する、構造を指す。シクロアルキル部位が、ちょうど2個の原子を共通して有する場合、それらは、「縮合している」と言われる。例には、以下に限定されないが、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、ペルヒドロナフチルなどが含まれる。シクロアルキル部位が、2個超の原子を共通して有する場合、それらは「架橋している」と言われる。例には、以下に限定されないが、ビシクロ[3. 2. 1]ヘプチル（「ノルボルニル」）、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルなどが含まれる。

【0079】

本明細書で使用する場合、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）およびリン（P）を含むことが意図される。

【0080】

特に明記されない限り、用語「ヘテロアルキル」はそれ自体、または他の用語と組み合わせられて、少なくとも1個の炭素原子ならびにO、N、P、S および Si を含む群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子からなる、線状もしくは分岐状、または環式炭化水素ラジカル、あるいはそれらの組合せを意味し、この場合、窒素、リンおよび硫黄原子は必要に応じて酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、N、P、およびS、およびSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置、またはアルキル基が分子の残部に結合している位置において、置きかえられていてもよい。この部位のアルキル部分は、無置換であるか、または置換されている。

【0081】

「ヘテロアルキレン」は、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、N、OまたはS）を含む、アルキレン基を指す。一部の実施形態において、ヘテロ原子はアルキレン鎖内に存在する（すなわち、このヘテロアルキレンは、少なくとも1つの炭素—ヘテロ原子—炭素結合を含む）。他の実施形態において、ヘテロ原子は、アルキレンの末端に存在しており、したがって、アルキレンを分子の残部に結合させる働きをする（例えば、M1—H—A—M2であり、ここで、M1およびM2は分子の一部であり、Hはヘテロ原子であり、Aはアルキレンである）。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロアルキレンは、必要に応じて置換されている。

【0082】

「ヘテロアルキレンカルボニル」は、式—C(=O)R_a—であるラジカルを指し、ここで、R_aは、上で定義されているヘテロアルキレン鎖を指す。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロアルキレンカルボニルは、必要に応じて置換されている。

【0083】

用語「ヘテロビシクロアルキル」は、無置換であるか、または置換されているビシクロアルキル構造であって、少なくとも1個の炭素原子が、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子により置きかえられている、構造を指す。

【0084】

用語「スピロアルキル」は、無置換であるか、または置換されている構造であって、1個の炭素に結合している少なくとも2個のシクロアルキル単位を含む、構造を指す。様々な実施形態において、スピロアルキル環は、1～18個の炭素とすることができる。

【0085】

用語「ヘテロスピロアルキル」は、無置換であるか、または置換されているスピロアルキル構造であって、少なくとも1個の炭素原子が、酸素、窒素および硫黄から独立して選択されるヘテロ原子により置きかえられている、構造を指す。

【0086】

「シクロアルキルアルキル」は、式—R_bR_dというラジカルを指し、ここで、R_bは上で定義されているアルキレン鎖であり、R_dは、上で定義されているシクロアルキルラ

10

20

30

40

50

ジカルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、シクロアルキルアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0087】

「縮合している」は、本発明の化合物中に存在している環構造に縮合している、本明細書に記載されている任意の環構造を指す。縮合環が、ヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環である場合、存在する環構造上の、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリアル環の一部となる任意の炭素原子が、窒素原子と置きかえられている。

【0088】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0089】

「ハロアルキル」は、上で定義されている通りの1つまたは複数のハロラジカルにより置換されている、上で定義されている通りのアルキルラジカルを指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ハロアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0090】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」は、2～12個の炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子からなる、安定な3～18員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式環系であり、これらの環系は、縮合環または架橋環系を含むことができ、ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されており、窒素原子は必要に応じて四級化されており、ヘテロシクリルラジカルは部分にまたは完全に飽和されている。こうしたヘテロシクリルラジカルの例には、以下に限定されないが、ジオキソラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、および1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが含まれる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換されている。

【0091】

「ヘテロシクロアルキレン」は、分子（例えば、構造I-VIの化合物）の残部をラジカル基および／または該分子の残部に連結させる、二価の飽和ヘテロシクリル基を指す。特に具体的に明記されない限り、ヘテロシクロアルキレンは、必要に応じて置換されている。

【0092】

「ヘテロシクロアルキレンカルボニル」は、式-R_aC(=O)-であるラジカルを指し、ここで、R_aは、上で定義されているヘテロシクロアルキレンである。特に具体的に明記されない限り、ヘテロシクロアルキレンカルボニルは、必要に応じて置換されている。

【0093】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上で定義した通りのヘテロシクリルラジカルであって、分子の残部への該ヘテロシクリルラジカルの結合点が、該ヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する、ヘテロシクリルラジカルを指す。本明細書において特に具体的に明記されない限り、N-ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換されている。

10

20

30

40

50

【0094】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は、式 $-R_b R_e$ であるラジカルを指し、ここで、 R_b は上記で定義したアルキレン鎖であり、 R_e は上で定義した通りのヘテロシクリルラジカルであり、このヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、必要に応じて該窒素原子のアルキルラジカルに結合している。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0095】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1～13個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1～6個のヘテロ原子、および少なくとも1つの芳香族環を含む、5～14員の環系ラジカルを指す。本発明の目的のために、このヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式環系とすることができ、これらの環系は、縮合環または架橋環系を含むことができ、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素原子は必要に応じて四級化されていてもよい。例には、以下に限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が含まれる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロアリール基は、必要に応じて置換されている。

【0096】

「ヘテロアリーレン」は、分子（例えば、構造I-VIの化合物）の残部をラジカル基および／または該分子の残部に連結させる、二価の飽和ヘテロアリール基を指す。特に具体的に明記されない限り、ヘテロアリーレンは、必要に応じて置換されている。

【0097】

「ヘテロアリーレンカルボニル」は、式 $-R_a C(=O)-$ であるラジカルを指し、ここで、 R_a は、上で定義されているヘテロアリーレンである。特に具体的に明記されない限り、ヘテロアリーレンカルボニルは、必要に応じて置換されている。

【0098】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1個の窒素を含有する、上で定義した通りのヘテロアリールラジカルであって、該ヘテロアリールラジカルの子の残部への結合点が、該ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する、ヘテロアリールラジカルを指す。本明細書において特に具体的に明記されない限り、N-ヘテロアリール基は、必要に応じて置換されている。

【0099】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 $-R_b R_f$ というラジカルを指し、ここで、 R_b は上で定義されているアルキレン鎖であり、 R_f は上で定義されているヘテロアリールラジ

10

20

30

40

50

カルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヘテロアリーールアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0100】

「ヒドロキシルアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシル置換基を含む、アルキル基を指す。—OH置換基は、一級、二級または三級炭素上に存在することができる。本明細書において特に具体的に明記されない限り、ヒドロキシルアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0101】

「チオアルキル」は、式—SR_aであるラジカルを指し、ここで、R_aは、1～12個の炭素原子を含有する、上で定義されているアルキルラジカルである。本明細書において特に具体的に明記されない限り、チオアルキル基は、必要に応じて置換されている。

【0102】

本明細書において使用される用語「置換されている」は、上記の基のいずれか（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニレン、アルケニレンカルボニル、アルコキシ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、チオアルキル、アリーール、アリーレン、アラールキル、カルボキシアリル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキレンカルボニル、ヘテロビスシクロアルキル、スピロアルキル、ヘテロスピロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンカルボニル、N—ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーレン、ヘテロアリーレンカルボニル、N—ヘテロアリーール、ヒドロキシルアルキル、チオアルキルおよび／またはヘテロアリーールアルキル）を意味し、ここで、少なくとも1個の水素原子が、以下に限定されないが、ハロゲン原子（F、Cl、BrおよびIなど）、酸素原子（ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基中）、硫黄原子（チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基などの基中）、窒素原子（アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリーールアミン、アルキルアリーールアミン、ジアアリーールアミン、N—オキシド、イミドおよびエナミンなどの基中）、ケイ素原子（トリアルキルシリル基、ジアルキルアリーールシリル基、アルキルジアアリーールシリル基およびトリアアリーールシリル基などの基中）、および別のヘテロ原子（様々な基中）などの非水素原子への結合により置き換えられている。「置換されている」はまた、1個または複数の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基中の酸素、およびイミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子への高次結合（例えば、二重または三重結合）により置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。例えば、「置換されている」には、1個または複数の水素原子が、—NR_gR_h、—NR_gC(=O)R_h、—NR_gC(=O)NR_gR_h、—NR_gC(=O)OR_h、—NR_gSO₂R_h、—OC(=O)NR_gR_h、—OR_g、—SR_g、—SOR_g、—SO₂R_g、—OSO₂R_g、—SO₂OR_g、=NSO₂R_g、および—SO₂NR_gR_hにより置き換えられている、上記の基のいずれかが含まれる。「置換されている」はまた、1個または複数の水素原子が、—C(=O)R_g、—C(=O)OR_g、—C(=O)NR_gR_h、—CH₂SO₂R_g、—CH₂SO₂NR_gR_hにより置き換えられている、上記の基のいずれかを意味する。上記において、R_gおよびR_hは同一または異なっており、独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリーール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N—ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、N—ヘテロアリーールおよび／またはヘテロアリーールアルキルである。「置換されている」はさらに、1個または複数の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリーール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N—ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリーール、N—ヘテロアリーールおよび／またはヘテロアリーールアルキル基への結合により置き換えられている、上記

10

20

30

40

50

の基のいずれかを意味する。さらに、上記の置換基はそれぞれ、必要に応じて、1つまたは複数の上の置換基により置換されている。

【0103】

「求電子体」または「求電子部位」は、求核体（例えば、孤立電子対、負電荷、部分的な負電荷、および／または過剰の電子を有する部位、例えば－SH基）と反応することができる、任意の部位である。求電子体は、通常、電子に乏しいか、または電子に乏しい原子を含む。ある特定の実施形態において、求電子体は、正電荷または部分的な正電荷を含有し、正電荷または部分的な正電荷を含有する共鳴構造を有しているか、または電子の非局在化または分極により正電荷または部分的な正電荷を含有する1個または複数の原子となる、部位である。一部の実施形態において、求電子体は、共役二重結合、例えば α ， β －不飽和カルボニル化合物または α ， β －不飽和チオカルボニル化合物を含む。

10

【0104】

用語「有効量」または「治療有効量」は、以下に限定されないが、以下に定義されている通りの疾患の処置を含めた、所期の適用を行うのに十分な、本明細書に記載されている化合物の量を指す。治療有効量は、所期の処置適用（*in vivo*）、または処置される対象および疾患状態、例えば、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与形式などに応じて、様々とすることができ、これは、当業者により容易に決定することができる。この用語はまた、標的細胞のある特定の応答を誘発する、例えば、血小板粘着および／または細胞移動が低下する、用量に該当する。具体的な用量は、選択される特定の化合物、従われる投与レジメン、他の化合物と組み合わせて投与されるか否か、投与タイミング、投与される組織、およびそれが運ばれる物理的送達系に応じて、変動することになる。

20

【0105】

本明細書で使用する場合、「処置」または「処置する」は、疾患、障害または医療の状態に関して、以下に限定されないが、治療的利益および／または予防的利益を含めた有益なまたは所望の結果を得るための手法を指す。治療的利益とは、処置される根本的な障害の根絶または改善を意味する。同様に、治療的利益とは、対象が依然として根本的な障害を患っているにも関わらず、該対象において改善が観察されるよう、根本的な障害に関連する1つまたは複数の生理的症状を根絶または改善することにより達成される。ある特定の実施形態において、予防的利益の場合、本組成物は、ある特定の疾患を発症するリスクのある対象、または疾患の1つまたは複数の生理的症状を訴えている対象に対して、この疾患の診断がまだなされていないことがある場合でさえも投与される。

30

【0106】

本明細書において使用される用語としての「治療効果」とは、上記の治療的利益および／または予防的利益を包含する。予防効果には、疾患または状態の出現の遅延または排除、疾患または状態の症状の発症の遅延または排除、疾患または状態の進行の減速、保持、または逆転、あるいはそれらの任意の組合せが含まれる。

【0107】

用語「共投与」、「組み合わせて投与する」、およびそれらの文法的に等価なものは、本明細書で使用する場合、ヒトを含む動物に、2種またはそれより多い薬剤を投与することを包含し、その結果、両方の薬剤および／またはそれらの代謝産物が、同時に対象内に存在する。共投与には、個別の組成物の同時投与、個別の組成物の異なる時間での投与、または両方の薬剤がその中に存在している組成物での投与が含まれる。

40

【0108】

「薬学的に許容される塩」には、酸付加塩と塩基付加塩の両方が含まれる。

【0109】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、生物学的有効性および遊離塩基の特性を維持している塩であって、生物学的なものではないか、そうでない場合、望ましくないものではない塩を指し、この塩は、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および以下に限定されないが、酢酸、2，2－ジクロロ酢酸、アジピン酸、ア

50

ルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1, 2-二スルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトアル酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1, 5-二スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの有機酸と形成される。

10

【0110】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物的有效性および遊離酸の特性を維持している塩であって、生物的なものではないか、そうでない場合、望ましくないものではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への付加から調製される。無機塩基に由来する塩には、以下に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが含まれる。好ましい無機塩基は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。有機塩基に由来する塩には、以下に限定されないが、アンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの天然の置換アミン、環式アミンおよび塩基性イオン交換樹脂を含む、一級、二級および三級アミン、置換アミンの塩が含まれる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

20

30

【0111】

用語「アンタゴニスト」および「阻害剤」は、互換的に使用され、それらは、G12CのK-Ras、H-RasまたはN-Rasなどのタンパク質の活性または発現を阻害することによるかに関わらず、標的タンパク質の生物学的機能を阻害する能力を有する化合物を指す。したがって、用語「アンタゴニスト」および「阻害剤」は、標的タンパク質の生物学的役割の文脈において定義される。本明細書において好ましいアンタゴニストは、標的と特異的に相互作用（例えば、標的に結合する）する一方、その標的タンパク質が構成要素となるシグナル伝達経路の他の構成要素と相互作用することにより、その標的タンパク質の生物活性を阻害する化合物もやはり、この定義の範囲内に具体的に含まれる。アンタゴニストにより阻害される好ましい生物活性は、腫瘍の発生、成長または蔓延に関連する。

40

【0112】

本明細書で使用する用語「アゴニスト」は、標的タンパク質の活性または発現を阻害することによるかに関わらず、標的タンパク質の生物学的機能を開始させるかまたは増強する能力を有する化合物を指す。したがって、用語「アゴニスト」は、標的ポリペプチドの生物学的役割の文脈において定義される。本明細書において好ましいアゴニストは、標的と特異的に相互作用（例えば、標的に結合する）する一方、その標的ポリペプチドが構成要素となるシグナル伝達経路の他の構成要素と相互作用することにより、その標的ポリペプチドの生物活性を開始させるかまたは増強する化合物もやはり、この定義の範囲内に具体的に

50

に含まれる。

【0113】

本明細書で使用する場合、「薬剤」または「生物活性剤」は、生物的、薬学的もしくは化学的な化合物、または他の部位を指す。非限定例には、単純もしくは複雑な有機分子または無機分子、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、抗体、抗体の誘導体、抗体フラグメント、ビタミン誘導体、炭水化物、毒素、または化学療法用化合物が含まれる。様々な化合物、例えば、低分子およびオリゴマー（例えば、オリゴペプチドおよびオリゴヌクレオチド）、ならびに様々なコア構造に基づく合成有機化合物を合成することができる。加えて、植物または動物の抽出物などの様々な天然源が、スクリーニング用化合物を供給することができる。

10

【0114】

「シグナル伝達」とは、刺激性または阻害性シグナルが、細胞および細胞内部に伝達されて、細胞内応答を誘発する間の過程である。シグナル伝達経路のモジュレーターは、同一の特異的シグナル伝達経路にマッピングされる1種または複数の細胞タンパク質の活性を調節する化合物を指す。モジュレーターは、シグナル伝達分子の活性を増大（アゴニスト）または抑制（アンタゴニスト）することができる。

【0115】

「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」、または「化学治療剤」は、新生物形成状態の処置において有用な任意の薬剤を指す。抗がん剤のクラスの1つは、化学治療剤を含む。「化学療法」は、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮的、口内もしくは吸入を含む様々な方法により、または座剤の形態で、1種または複数の化学治療用薬物および／または他の薬剤をがん患者に投与することを意味する。

20

【0116】

用語「細胞増殖」とは、それにより分裂の結果として細胞数が変化する現象を指す。この用語はまた、それにより増殖性シグナルに一致して細胞形態が変化（例えば、サイズの向上）する細胞成長も包含する。

【0117】

用語「選択的阻害」または「選択的に阻害する」は、生物活性剤が、標的との直接的または間接的相互作用を介して、標的外シグナル伝達活性と比べて、標的シグナル伝達活性を優先的に低下させる薬剤の能力を指す。

30

【0118】

「対象」は、哺乳動物、例えばヒトなどの動物を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒトの治療と獣医学的適用の療法に有用となり得る。一部の実施形態において、対象は哺乳動物であり、一部の実施形態において、対象はヒトである。

【0119】

「哺乳動物」には、ヒト、および実験室動物などの家畜と家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）の両方、および野生動物などの非家畜が含まれる。

【0120】

「放射線療法」は、医師に公知の決まった手順の方法および組成物を使用して、アルファ粒子放射性核種（例えば、アクチニウムおよびトリウム放射性核種）、低線形エネルギー移動（LET）放射線放出体（すなわち、ベータ放射体）、変換電子放射体（例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMP）、または限定されないが、X線、ガンマ線および中性子を含む高エネルギー放射線などの放射体に、患者を曝露することを意味する。

40

【0121】

「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」、または「化学治療剤」は、新生物形成状態の処置において有用な任意の薬剤を指す。抗がん剤のクラスの1つは、化学治療剤を含む。「化学療法」は、静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、膀胱内、皮下、経皮的、口内もしくは吸入を含む様々な方法により、または座剤の形態で、1種または複数の化学治療用薬物および／また

50

は他の薬剤をがん患者に投与することを意味する。

【0122】

「プロドラッグ」とは、生理条件下で、または加溶媒分解によって、本明細書に記載されている生物活性化合物（例えば、構造（I）の化合物）に変換することができる化合物を示すことが意図される。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容される生物活性化合物の前駆体を指す。一部の態様において、プロドラッグは、対象に投与した場合には不活性であるが、*in vivo*で、例えば加水分解によって活性化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳動物の生体における溶解度、組織適合性または遅延放出という利点をもたらすことが多い（例えば、Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985年)、7～9頁、21～24頁 (Elsevier, Amsterdam) を参照されたい)。プロドラッグの議論は、Higuchi, T. ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems」、A. C. S. Symposium Series、14巻、および Bioreversible Carriers in Drug Design、Edward B. Roche (編)、American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年に提示されており、これらの両方は、参照により本明細書に完全に組み込まれている。用語「プロドラッグ」は、そうしたプロドラッグが哺乳動物の対象に投与された場合に活性化合物を *in vivo* で放出する、任意の共有結合した担体を含むことも意図される。活性化合物のプロドラッグは、本明細書で記載されている通り、その修飾が型通りの操作または *in vivo* のいずれかで親活性化合物に開裂するように、活性化合物中に存在する官能基を修飾することによって、通常、調製される。プロドラッグは、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物の対象に投与された場合に、開裂して、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基を形成するいずれかの基に、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が結合している化合物を含む。プロドラッグの例には、以下に限定されないが、ヒドロキシ官能基の酢酸エステル、ギ酸エステル、および安息香酸エステル誘導体、または活性化合物中のアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体などが含まれる。

【0123】

用語「*in vivo*」は、対象の体内で起こる事象を指す。

【0124】

本明細書において開示されている本発明はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられた、1個または複数の原子を有することによって、同位体標識されている、構造（I）の薬学的に許容されるすべての化合物を包含することも意図されている。開示化合物に取り込まれ得る、同位体の例には、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I などの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体が含まれる。これらの放射標識されている化合物は、例えば作用部位もしくは様式、または薬理学的に重要な作用部位への結合親和力を特定する (characterizing) ことによって、該化合物の有効性を決定または測定する一助とするために有用となり得る。構造（I）のある種の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を取り込んでいる化合物は、薬物および／または基質組織分布研究に有用である。放射活性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、取込みの容易さおよび検出手段の即時性の観点から、この目的に特に有用である。

【0125】

ジュウテリウム、すなわち ^2H などの重同位体による置換は、より高い代謝安定性、例えば *in vivo* での半減期の向上または必要投与量の低減に起因するある種の治療的利点をもたらすことがあり、したがって、ある状況において好ましい。

【0126】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N などのポジトロン放出同位体による置換は、基質受容体占有率を試験するための、ポジトロン断層法 (PET) 研究において有用となり得

る。構造（I）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技法により、またはこれまでに使用されている非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使用する、以下に説明されている調製および実施例において記載されているものと同様の方法により調製することができる。

【0127】

本明細書において開示されている本発明は、開示化合物の *in vivo* での代謝生成物も包含することが意図される。こうした生成物は、例えば、投与される化合物の、主に酵素的過程による、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生成することができる。したがって、本発明には、その代謝生成物を与えるのに十分な時間、本発明の化合物を哺乳動物に投与するステップを含む方法により生じる化合物が含まれる。こうした生成物は、通常、放射標識した本発明の化合物を、ラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、またはヒトに検出可能な用量で投与し、代謝が起こるのに必要な十分の時間を持たせて、尿、血液または他の生物試料から上記化合物の変換生成物を単離することにより特定される。

10

【0128】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、有用な純度での反応混合物からの単離、および有効な治療剤への製剤化に分解しない（*survive*）程、十分に頑強な化合物を示すことが意図される。

【0129】

結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物が生成することが多い。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、1つまたは複数の溶媒分子を有する、本発明の化合物の1つまたは複数の分子を含む凝集体を指す。一部の実施形態において、溶媒は、溶媒和物が水和物である場合、水である。あるいは、他の実施形態において、溶媒は、有機溶媒である。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物など、および対応する溶媒和形態を含めた水和物として存在することができる。一部の態様において、本発明の化合物は真の溶媒和物である一方、別の場合、本発明の化合物は、単に偶発的な水を維持しているだけであるか、または水と偶発的なある溶媒との混合物である。

20

【0130】

「任意選択」または「必要に応じて」は、その後に記載されている状況の事象が、起こり得るかまたは起こり得ないこと、およびその説明が、前記事象または状況が起こる場合、および起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されているアリール」は、このアリールラジカルは置換されていてもよい、または置換されていなくてもよいこと、およびこの説明は、置換されているアリールラジカルと置換基（*substitution*）を有していないアリールラジカルの両方を含むことを意味する。

30

【0131】

「医薬組成物」は、発明の化合物、および哺乳動物、例えばヒトに生物活性化合物を送達するために、当分野において一般に許容される媒体からなる製剤を指す。こうした媒体には、そのための薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤のすべてが含まれる。

【0132】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤」には、限定されることなく、ヒトまたは家畜における使用に許容されるものとして、米国食品医薬品局により承認を受けた、任意のアジュバント、担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、色素／着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散化剤、懸濁化剤、安定化剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が含まれる。

40

【0133】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩は、1個または複数の不斉中心を含有することがあり、したがって、絶対立体化学に関して、（R）－もしくは（S）－として、またはアミノ酸の場合、（D）－もしくは（L）－として定義される、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体が生じることがある。本発明は、こうした

50

可能な異性体、およびそれらのラセミ体および光学的に純粋な形態のすべてを含むものと意図される。光学活性な(+)および(−)、ならびに(R)−および(S)−、または(D)−および(L)−異性体は、キラルなシントンまたはキラル試薬を使用する調製、または従来の技法、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用する分割を行うことができる。個々の鏡像異性体の調製／単離に関する従来の技法には、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。本明細書に記載されている化合物が、オレフィン性二重結合または幾何的に非対称な別の中心を含有する場合、および特に指定されない限り、化合物はEとZの幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体も含まれることが意図される。

10

【0134】

本発明は、本発明の化合物の回転異性体および立体構造に制限のある状態のすべての様式を含む。

【0135】

「立体異性体」は、同じ結合により結合している同一原子から構成されているが、異なる三次元構造を有する化合物であって、互換可能ではない化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体およびその混合物を企図し、その分子が、互いに重なり合わせることができない鏡像である、2つの立体異性体を指す、「鏡像異性体」を含む。

【0136】

「互変異性体」は、ある分子の1個の原子から同一分子の別の原子へのプロトンのシフトを指す。本発明は、いずれの前記化合物の互変異性体を含む。

20

【0137】

本明細書において使用される、化学命名プロトコルおよび構造ダイアグラムは、ACD／命名バージョン9.07ソフトウェアプログラム、および／またはChemDraw Ultraバージョン11.0.1ソフトウェア命名プログラム(Cambridge Software)を使用する、I.U.P.A.C.命名方式の修正版である。本明細書において使用される、複雑な化学名の場合、置換基は、通常、それが結合している基の前に名前を付ける。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含む。以下の説明を除き、結合はすべて、原子価を完成するのに十分な水素原子に結合していると見なされる一部の炭素原子上のすべての結合を除いて、本明細書における化学構造ダイアグラムにおいて同定される。

30

【0138】

化合物

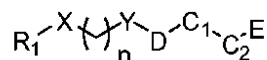
ある態様において、本発明は、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質に選択的に結合および／または調節することができる化合物を提供する。一部の実施形態において、本化合物は、アミノ酸との反応による、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質を調節する。一部の実施形態において、本発明の本化合物は、12位のシステインとの非可逆的共有結合を形成することにより、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質と選択的に反応する。本発明の化合物は、システイン(Cysteine)12に結合することにより、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-RasのスイッチIIを封じ込めて不活性段階にすることができる。この不活性段階は、GTPおよびGDPが結合したK-Ras、H-RasまたはN-Rasについて観察されるものとは異なり得る。本発明の一部の化合物は、スイッチIの立体構造を攪乱することもできる。K-Ras、H-RasまたはN-Rasに結合するエフェクターは、スイッチIおよびIIの立体構造に非常に敏感であるので、これらの化合物の非可逆的な結合により、K-Ras、H-RasまたはN-Rasの下流のシグナル伝達が攪乱され得る。

40

【0139】

一部の実施形態において、本発明は、式Iの化合物

【化 20】



式 I

を提供する。

【0140】

様々な実施形態において、Yは、 $-CH_2-$ 、 $-CHR_{22}-$ 、CO、SOまたはSO₂である。一部の実施形態において、Yは、 $-CH_2-$ である。一部の実施形態において、Yは、 $-CHR_{22}-$ である。一部の実施形態において、Yは、COである。一部の実施形態において、Yは、SOである。一部の実施形態において、Yは、SO₂である。

10

【0141】

様々な実施形態において、nは、1～6の値を有する整数である。一部の場合、nは1である。一部の場合、nは2である。一部の場合、nは3である。一部の場合、nは4である。一部の場合、nは5である。一部の場合、nは6である。

【0142】

R₁は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₂置換基により置換されている。一部の実施形態において、R₁は置換アリールである。一部の場合、R₁は無置換アリールである。一部の場合、R₁は置換ヘテロアリールである。一部の場合、R₁は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数のR₃基により置換されているアリール基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数のR₃基により置換されているヘテロアリール基である。一部の実施形態において、R₁は、置換または無置換フェニル基である。一部の実施形態において、R₁は、無置換ベンジル基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数の独立したR₂置換基により置換されているフェニル基である。一部の実施形態において、R₁は、無置換ベンゾチアジアゾリル基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数の独立したR₂置換基により置換されているベンゾチアジアゾリル基である。一部の実施形態において、R₁は、無置換ベンゾチアジアゾリル基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数の独立したR₂置換基により置換されているベンゾチアジアゾリル基である。一部の実施形態において、R₁は、無置換ナフタレニル基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数の独立したR₂置換基により置換されているナフタレニル基である。一部の実施形態において、R₁は、イミダゾピリジニルナフタレニル基である。一部の実施形態において、R₁は、1つまたは複数の独立したR₂置換基により置換されているイミダゾピリジニル基である。

20

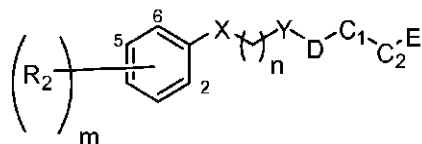
30

【0143】

一部の実施形態において、R₁は、無置換フェニル基である。一部の実施形態において、R₁は、置換フェニル基（式Ia）である。一部の実施形態において、R₁は、フェニル環の4位にハロゲン置換基を有するフェニル基である。一部の実施形態において、R₁は、5位で置換または無置換アリールにより置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、5位で置換または無置換ヘテロアリールにより置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、5位で置換または無置換シクロアルキルにより置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、5位で置換または無置換ヘテロシクロアリール（ヘテロアリール）により置換されているフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、フェニル環の2位にアルコキシ置換基を有するフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、フェニル環の2位にメトキシ置換基を有するフェニルである。一部の実施形態において、R₁は、フェニル環の2位にメトキシ置換基、4位にハロゲン置換基、および5位にアリールまたはヘテロアリール置換基（これらの両方が、置換されているかまたは無置換である）を有する、フェニル基である。

40

【化 2 1】



m= 1-5

式 Ia, R1 = Ph

【0144】

一部の実施形態において、 R_1 は、 $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ の G12 C 変異体タンパク質と可逆的な相互作用をすることができる。一部の実施形態において、 R_1 は、 $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ に対して高い親和力を有しており、かつ G12 C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ に高い特異性がある。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ と疎水性相互作用をすることができる。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ タンパク質の様々な残基と水素結合を形成することができる。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ における、1つまたは複数の G10、R68、Y71、Y96 または Q99 残基と相互作用する（図1）。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ の G10 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ の R68 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ の Y71 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ の Y96 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_1 は、G12 C の $K-Ras$ の Q99 残基と相互作用する。

【0145】

R_2 は、出現毎に独立して、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、置換または無置換アルコキシ、置換または無置換アルキル、置換または無置換シクロアルキル、置換または無置換ヘテロアルキル、置換または無置換ヘテロシクロアルキル、アリール、置換または無置換ヘテロアリール、置換または無置換アリーレン、または置換または無置換アリーレンヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立した R_3 置換基により置換されている。一部の実施形態において、 R_2 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_2 はヒドロキシである。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 置換基により置換されているアルコキシ基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換アルコキシ基である。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換アルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているヘテロアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換ヘテロアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているシクロアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換シクロアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換ヘテロシクロアルキル基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換アリール基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているヘテロアリール基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換ヘテロアリール基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換アリーレン基である。一部の実施形態において、 R_2 は、1つまたは複数の R_3 基により置換されているヘテロアリーレン基である。一部の実施形態において、 R_2 は、無置換ヘテロアリーレン基である。一部の実施形態において、 R_2 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_2 はヒドロキシである。一部の実施形態において、 R_2 はアルコキシ

である。一部の実施形態において、 R_2 はメトキシである。一部の実施形態において、 R_2 はオキソである。

【0146】

R_3 は、ハロゲン、OH、シアノ、置換または無置換アルキル、置換または無置換アルコキシ、置換または無置換シクロアルキル、置換または無置換ヘテロアルキル、置換または無置換シクロヘテロアルキル、置換または無置換アリール、置換または無置換ヘテロアリール、置換または無置換アリーレン、置換または無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_3 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_3 はヒドロキシである。一部の実施形態において、 R_3 はシアノである。一部の実施形態において、 R_3 は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、無置換アルコキシである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているアルコキシである。一部の実施形態において、 R_3 は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_3 は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_3 は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_3 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_3 は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_3 は、1つまたは複数の R_4 基により置換されているヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_3 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_3 はヒドロキシルである。一部の実施形態において、 R_3 はシアノである。

【0147】

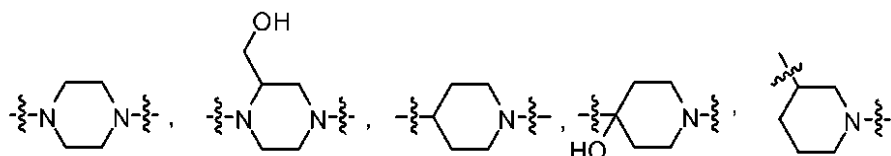
様々な実施形態において、 R_4 は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレン、またはヘテロアリーレン部位である。一部の実施形態において、 R_4 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_4 はヒドロキシルである。一部の実施形態において、 R_4 はシアノである。一部の実施形態において、 R_4 はアルキルである。一部の実施形態において、 R_4 はアルコキシである。一部の実施形態において、 R_4 はシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_4 はヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_4 はヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_4 はアリールである。一部の実施形態において、 R_4 はヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_4 はアリーレンであり、一部の実施形態において、 R_4 はヘテロアリーレンである。

【0148】

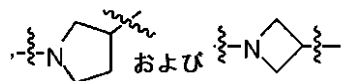
様々な実施形態において、 C_1 は、置換もしくは無置換アルキル、置換もしくは無置換シクロアルキレン、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換アリーレン、または置換もしくは無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、無置換シクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、

C₁ は、1つまたは複数の R₅ 基により置換されているヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、C₁ は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、C₁ は、

【化 2 2】



10

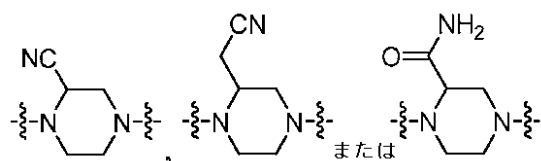


から選択される。

【0149】

一部の実施形態において、C₁ は、

【化 2 3】



20

である。

【0150】

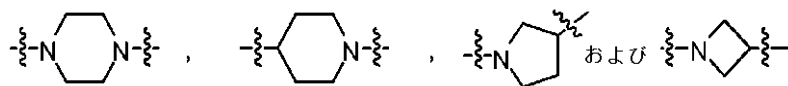
一部の実施形態において、R₅ は -OH である。一部の実施形態において、R₅ は -CH₂OH である。一部の実施形態において、R₅ はアルキルである。一部の実施形態において、R₅ はメチルである。

【0151】

様々な実施形態において、C₂ は、結合、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、C₂ は結合である。一部の実施形態において、C₂ は、無置換シクロアルキレンである。一部の実施形態において、C₂ は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、C₂ は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、C₂ は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、C₂ は、

30

【化 2 4】



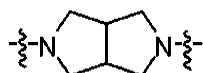
40

から選択される。

【0152】

一部の実施形態において、C₁ と C₂ は、縮合またはスピロ二環式環を形成する。一部の実施形態において、-C₁-C₂- は縮合二環式 (bicyclic) 環を形成する。一部の実施形態において、-C₁-C₂- はスピロ二環式環を形成する。一部の実施形態において、-C₁-C₂- は、

【化 2 5】



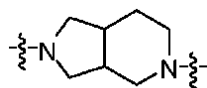
50

である。

【0153】

一部の実施形態において、 $-C1-C2-$ は、

【化26】

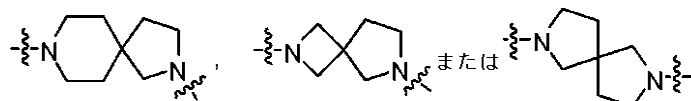


である。

【0154】

一部の実施形態において、 $-C1-C2-$ は、

【化27】



である。

【0155】

様々な実施形態において、Xは、O、NH、Sまたは $CR_{23}R_{24}$ である。一部の実施形態において、XはOである。一部の実施形態において、XはNHである。様々な実施形態において、XはSである。様々な実施形態において、Xは $CR_{23}R_{24}$ である。

【0156】

様々な実施形態において、Dは、結合、 $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-$ または $-CH_2-$ である。様々な実施形態において、Dは結合である。様々な実施形態において、Dは $-NH-CH_2-$ である。様々な実施形態において、Dは $-NH-$ である。様々な実施形態において、Dは $-CH_2-$ である。

【0157】

R_{22} 、 R_{23} および R_{24} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。

【0158】

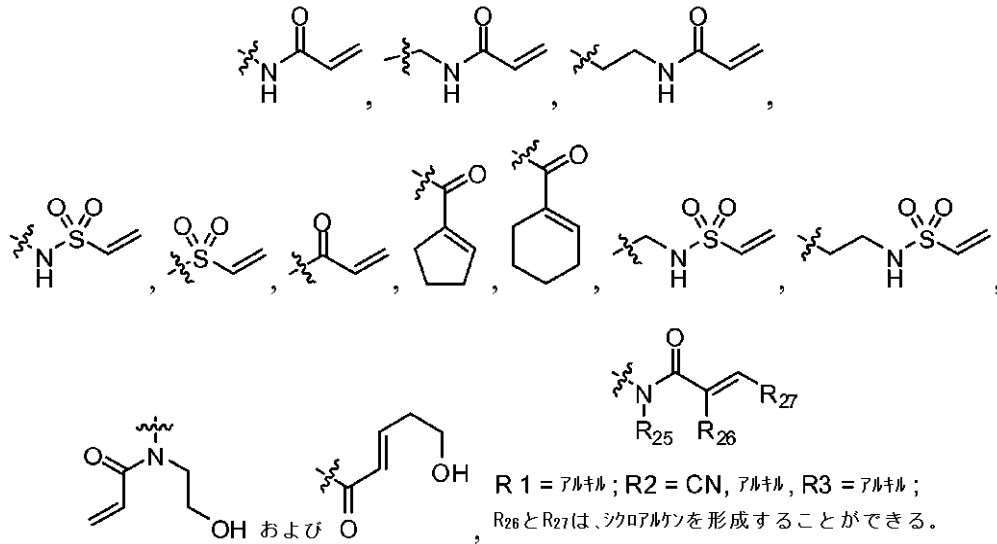
一部の実施形態において、Eは、G12C変異を含むK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質と結合することができる、求電子体である。一部の実施形態において、求電子体Eは、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質と非可逆的な共有結合を形成することができる。一部の場合、求電子体Eは、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質の12位のシステイン残基と結合する。一部の場合、Eは、

10

20

30

【化 2 8】



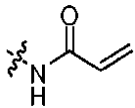
10

から選択される。

【0 1 5 9】

一部の実施形態において、Eは、

【化 2 9】



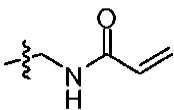
20

である。

【0 1 6 0】

一部の実施形態において、Eは、

【化 3 0】



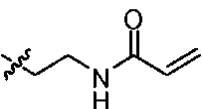
30

である。

【0 1 6 1】

一部の実施形態において、Eは、

【化 3 1】



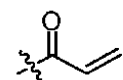
40

である。

【0 1 6 2】

一部の実施形態において、Eは、

【化 3 2】



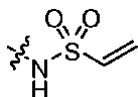
である。

【0 1 6 3】

一部の実施形態において、Eは、

50

【化 3 3】



である。

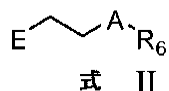
【0164】

一部の実施形態において、本発明は、表 1 に示されている式 I の化合物を提供する。

【0165】

一部の実施形態において、本発明は、式 I I の化合物

【化 3 4】



を提供する。

【0166】

様々な実施形態において、A は、CH₂、O—またはNHである。一部の実施形態において、A はCH₂である。一部の実施形態において、A はOである。一部の実施形態において、A はNHである。

【0167】

様々な実施形態において、R₆ は、アリールまたはヘテロアリール部位であり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または 1 つもしくは複数の R₇ 基により置換されているかのどちらかである。一部の実施形態において、R₆ は無置換アリールである。一部の実施形態において、R₆ は、1 つまたは複数の R₇ 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、R₆ は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₆ は、1 つまたは複数の R₇ 基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₆ は、置換または無置換フェニル部位である。一部の実施形態において、R₆ は、無置換フェニル部位である。一部の実施形態において、R₆ は、1 つまたは複数の R₇ 置換基により置換されているフェニル部位である。一部の実施形態において、R₆ は、置換または無置換ピリジニル部位である。一部の実施形態において、R₆ は、無置換ピリジニル部位である。一部の実施形態において、R₆ は、1 つまたは複数の R₇ 置換基により置換されているピリジニル部位である。

【0168】

R₇ は、ハロゲン、—OH、OR₁₀、NR₁₁R₁₂、オキソ、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリーレン、または無置換もしくは置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、R₇ はハロゲンである。一部の実施形態において、R₇ はOHである。一部の実施形態において、R₇ はOR₁₀である。一部の実施形態において、R₇ はNR₁₁R₁₂である。一部の実施形態において、R₇ は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、1 つまたは複数の R₈ 置換基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、1 つまたは複数の R₈ 置換基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、1 つまたは複数の R₈ 置換基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は、1 つまたは複数の R₈ 置換基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₇ は無置換アリールである。一部の実施形態において、R₇ は、1 つまたは複数の R₈ 置換基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、R₇ は無置換ヘテロアリール

である。一部の実施形態において、 R_7 は、1つまたは複数の R_8 置換基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_7 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 R_7 は、1つまたは複数の R_8 置換基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_7 は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_7 は、1つまたは複数の R_8 置換基により置換されているヘテロアリーレンである。

【0169】

様々な実施形態において、 R_8 は、ハロゲン、OH、シアノ、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換アルコキシ、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、無置換もしくは置換ヘテロアリール、無置換もしくは置換アリーレン、または無置換もしくは置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_8 はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_8 はOHである。一部の実施形態において、 R_8 はシアノである。一部の実施形態において、 R_8 は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は無置換アルコキシである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているアルコキシである。一部の実施形態において、 R_8 は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_8 は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_8 は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_8 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_8 は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_8 は、1つまたは複数の R_9 基により置換されているヘテロアリーレンである。

【0170】

様々な実施形態において、 R_{10} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{10} は水素である。一部の実施形態において、 R_{10} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{10} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{10} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{10} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアリールである。

【0171】

様々な実施形態において、 R_{11} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もし

くは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{11} は水素である。一部の実施形態において、 R_{11} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{11} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{11} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{11} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアリールである。

10

【0172】

様々な実施形態において、 R_{12} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{12} は水素である。一部の実施形態において、 R_{12} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{12} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{12} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{12} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているヘテロアリールである。

20

30

【0173】

様々な実施形態において、 R_9 は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。様々な実施形態において、 R_9 はハロゲンである。様々な実施形態において、 R_9 はOHである。様々な実施形態において、 R_9 はシアノである。様々な実施形態において、 R_9 はアルキルである。様々な実施形態において、 R_9 はシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_9 はヘテロアルキルである。様々な実施形態において、 R_9 はヘテロシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_9 はアリールである。様々な実施形態において、 R_9 はヘテロアリールである。様々な実施形態において、 R_9 はアリーレンである。様々な実施形態において、 R_9 はヘテロアリーレンである。

40

【0174】

様々な実施形態において、 R_{13} は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。様々な実施形態において、 R_{13} はハロゲンである。様々な実施形態において、 R_{13} はOHである。様々な実施形態において、 R_{13} はシアノである。様々な実施形態において、 R_{13} はアルキルである。様々な実施形態において、 R_{13} はシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{13} はヘテ

50

ロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{13} はヘテロシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{13} はアリールである。様々な実施形態において、 R_{13} はヘテロアリールである。様々な実施形態において、 R_{13} はアリーレンである。様々な実施形態において、 R_{13} はヘテロアリーレンである。

【0175】

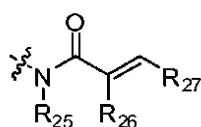
一部の実施形態において、Eは、G12C変異を含むK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質と結合することができる、求電子体である。一部の実施形態において、求電子体Eは、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質と非可逆的な共有結合を形成することができる。一部の場合、求電子体Eは、G12C変異のK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質の12位のシステイン残基と結合する。

10

【0176】

一部の場合、Eは、一般構造

【化35】



(式中、

20

R_{25} は、アルキルであり、

R_{26} は、シアノもしくはアルキルであるか、または R_{26} は R_{27} と連結して、シクロアルケンを形成し、

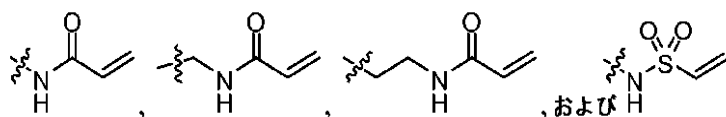
R_{27} はアルキルであるか、または R_{27} は R_{26} と連結して、シクロアルケンを形成する)

を有する。

【0177】

一部の場合、Eは、

【化36】



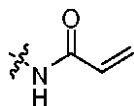
30

から選択される。

【0178】

一部の実施形態において、Eは、

【化37】



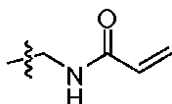
40

である。

【0179】

一部の実施形態において、Eは、

【化38】



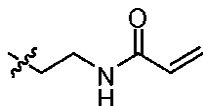
である。

【0180】

50

一部の実施形態において、Eは、

【化39】

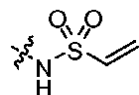


である。

【0181】

一部の実施形態において、Eは、

【化40】



である。

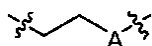
【0182】

一部の実施形態において、R₆は、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質と可逆的な相互作用をすることができる。一部の実施形態において、R₆部位は、K-Ras、H-RasまたはN-Rasに対して高い親和力を有しており、かつG12CのK-Ras、H-RasまたはN-Rasに高い特異性がある。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-Ras、H-RasまたはN-Rasと疎水性相互作用をすることができる。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質の様々な残基と水素結合を形成することができる。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-Rasにおける、1つまたは複数のG10、R68、Y71、Y96またはQ99残基と相互作用する（図1）。一部の実施形態において、R₆部位は、G12CのK-RasのG10残基と相互作用する。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-RasのR68残基と相互作用する。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-RasのY71残基と相互作用する。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-RasのY96残基と相互作用する。一部の実施形態において、R₆は、G12CのK-RasのQ99残基と相互作用する。

【0183】

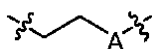
一部の実施形態において、式II中の単位である

【化41】



は、該化合物に適切な長さおよび形状を提供し、その結果、求電子体Eは、G12CのK-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質中の12位におけるシステイン残基と相互作用する。一部の実施形態において、

【化42】



もまた、別のタンパク質主鎖の残基と相互作用する。

【0184】

一部の実施形態において、本発明は、表2に示されている式IIの化合物を提供する。

【0185】

一部の実施形態において、本発明は、式IIIの化合物

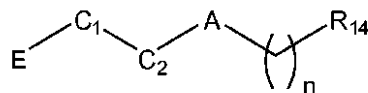
10

20

30

40

【化 4 3】



式 III

を提供する。

【0186】

様々な実施形態において、Aは、結合、O、NHまたは—(CO)—である。一部の実施形態において、Aは結合である。一部の実施形態において、AはOである。一部の実施形態において、AはNHである。一部の実施形態において、Aは—C(O)—である。

10

【0187】

様々な実施形態において、nは0または1である。一部の場合、nは0である。一部の場合、nは1である。

【0188】

様々な実施形態において、R₁₄は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール部位である。一部の実施形態において、R₁₄は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₄は、1つまたは複数のR₁₅基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₄は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₄は、1つまたは複数のR₁₅基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₄は無置換アリールである。一部の実施形態において、R₁₄は、1つまたは複数のR₁₅基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、R₁₄は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₁₄は、1つまたは複数のR₁₅基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₁₄は無置換フェニルである。一部の実施形態において、R₁₄は、1つまたは複数のR₁₅基により置換されているフェニルである。

20

【0189】

様々な実施形態において、R₁₅は、ハロゲン、OR₁₈、NR₁₉R₂₀、オキソ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立したR₃置換基により置換されている。一部の実施形態において、R₁₅はハロゲンである。一部の実施形態において、R₁₅はシアノである。一部の実施形態において、R₁₅はNR₁₉R₂₀である。一部の実施形態において、R₁₅はオキソである。一部の実施形態において、R₁₅はOR₁₈である。一部の実施形態において、R₁₅は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換アルコキシである。一部の実施形態において、R₁₆は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているアルコキシである。一部の実施形態において、R₁₅は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換アリールである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₁₅は、1つまたは複数のR₁₆基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、R₁₅は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、R₁₅は、

30

40

50

1つまたは複数の R_{16} 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_{15} は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_{15} は、1つまたは複数の R_{16} 基により置換されているヘテロアリーレンである。

【0190】

様々な実施形態において、 R_{16} は、ハロゲン、OH、オキソ、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、これらはそれぞれ、無置換であるか、または1つもしくは複数の独立した R_{17} 置換基により置換されている。一部の実施形態において、 R_{16} はハロゲンである。一部の実施形態において、 R_{16} はOHである。一部の実施形態において、 R_{16} はシアノである。一部の実施形態において、 R_{16} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は無置換アルコキシである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているアルコキシである。一部の実施形態において、 R_{16} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{16} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{16} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{16} は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 R_{16} は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 R_{16} は、1つまたは複数の R_{17} 基により置換されているヘテロアリーレンである。

【0191】

様々な実施形態において、 R_{18} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{18} は水素である。一部の実施形態において、 R_{18} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{18} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{18} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{18} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアリールである。

【0192】

様々な実施形態において、 R_{19} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{19} は水素である。一部の実施形態において、

R_{19} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{19} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{19} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{19} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアリールである。

10

【0193】

様々な実施形態において、 R_{20} は、水素、無置換もしくは置換アルキル、無置換もしくは置換シクロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロアルキル、無置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、無置換もしくは置換アリール、または無置換もしくは置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{20} は水素である。一部の実施形態において、 R_{20} は、無置換アルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、無置換シクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{13} 基により置換されているシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、無置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、無置換ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態において、 R_{20} は無置換アリールである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているアリールである。一部の実施形態において、 R_{20} は無置換ヘテロアリールである。一部の実施形態において、 R_{20} は、1つまたは複数の R_{21} 基により置換されているヘテロアリールである。

20

【0194】

様々な実施形態において、 R_{17} は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。様々な実施形態において、 R_{17} はハロゲンである。様々な実施形態において、 R_{17} はOHである。様々な実施形態において、 R_{17} はシアノである。様々な実施形態において、 R_{17} はアルキルである。様々な実施形態において、 R_{17} はシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{17} はヘテロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{17} はヘテロシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{17} はアリールである。様々な実施形態において、 R_{17} はヘテロアリールである。様々な実施形態において、 R_{17} はアリーレンである。様々な実施形態において、 R_{17} はヘテロアリーレンである。

30

40

【0195】

様々な実施形態において、 R_{21} は、ハロゲン、OH、シアノ、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。様々な実施形態において、 R_{21} はハロゲンである。様々な実施形態において、 R_{21} はOHである。様々な実施形態において、 R_{21} はシアノである。様々な実施形態において、 R_{21} はアルキルである。様々な実施形態において、 R_{21} はシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{21} はヘテロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{21} はヘテロシクロアルキルである。様々な実施形態において、 R_{21} はアリールである。様々な実施形態において、 R_{21} はヘテロアリールである。様々な実施形態において、 R_{21} はアリーレンである。様々な実施

50

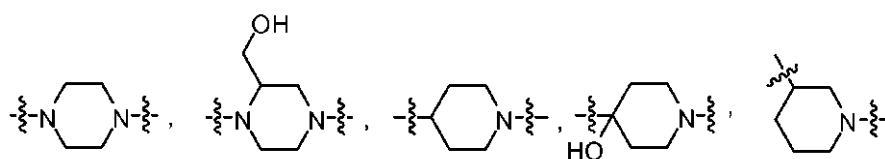
形態において、 R_{21} はヘテロアリーレンである。

【0196】

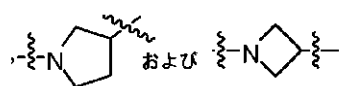
様々な実施形態において、 C_1 は、置換もしくは無置換アルキルであり、実施形態 C_1 は、置換もしくは無置換シクロアルキレン、置換もしくは無置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは無置換アリーレン、または置換もしくは無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、無置換シクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているアリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は、1つまたは複数の R_5 基により置換されているヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 C_1 は無置換ヘテロアリーレンである。一部の

10

【化44】



20



からなる群から選択される。

【0197】

一部の実施形態において、 C_1 は、

【化45】



30

である。

【0198】

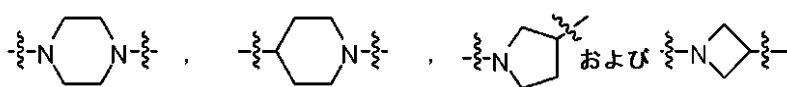
一部の実施形態において、 R_5 は $-OH$ である。一部の実施形態において、 R_5 は $-CH_2OH$ であり、一部の実施形態において、 R_5 はアルキルである。

【0199】

様々な実施形態において、 C_2 は、結合、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 C_2 は結合である。一部の実施形態において、 C_2 は、無置換シクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_2 は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の実施形態において、 C_2 は無置換アリーレンである。一部の実施形態において、 C_2 は無置換ヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、 C_2 は、

40

【化46】



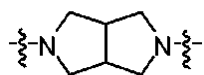
からなる群から選択される。

【0200】

50

一部の実施形態において、C 1 と C 2 は、縮合またはスピロ二環式環を形成する。一部の実施形態において、 $-C 1 - C 2 -$ は縮合二環式環を形成する。一部の実施形態において、 $-C 1 - C 2 -$ はスピロ二環式環を形成する。一部の実施形態において、 $-C 1 - C 2 -$ は、

【化 4 7】



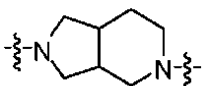
である。

【0 2 0 1】

10

一部の実施形態において、 $-C 1 - C 2 -$ は、

【化 4 8】



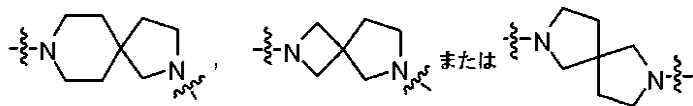
である。

【0 2 0 2】

一部の実施形態において、 $-C 1 - C 2 -$ は、

【化 4 9】

20



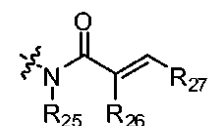
である。

【0 2 0 3】

一部の実施形態において、E は、G 1 2 C 変異を含む K-R a s、H-R a s または N-R a s タンパク質と結合することができる、求電子体である。一部の実施形態において、求電子体 E は、G 1 2 C 変異の K-R a s、H-R a s または N-R a s タンパク質と非可逆的な共有結合を形成することができる。一部の場合、E は、一般構造

30

【化 5 0】



である。

【0 2 0 4】

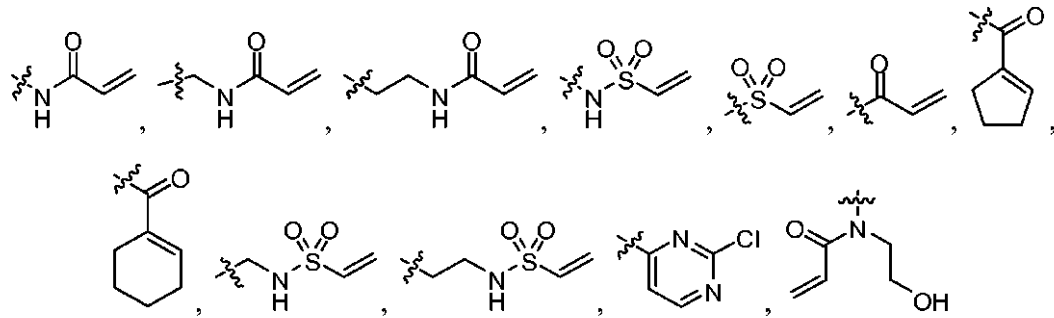
R 2 5 はアルキルである。R 2 6 は、シアノまたはアルキルである。R 2 7 はアルキルである。R 2 6 と R 2 7 はシクロアルケンを形成することができる。

【0 2 0 5】

40

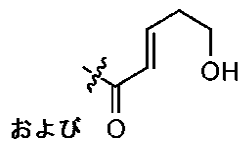
式 I I I の化合物の前記の実施形態の一部において、E は、

【化 5 1】



10

【化 5 2】



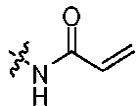
から選択される。

【0 2 0 6】

一部の実施形態において、Eは、

20

【化 5 3】

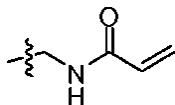


である。

【0 2 0 7】

一部の実施形態において、Eは、

【化 5 4】



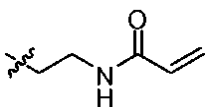
30

である。

【0 2 0 8】

一部の実施形態において、Eは、

【化 5 5】

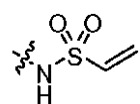


である。

【0 2 0 9】

一部の実施形態において、Eは、

【化 5 6】



である。

【0 2 1 0】

一部の実施形態において、R₁₋₄は、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG1

50

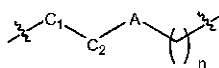
2 C 変異体タンパク質と可逆的な相互作用をすることができる。一部の実施形態において、 R_{14} 部位は、 $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ に対して高い親和力を有しており、かつ G12C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ に高い特異性がある。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ と疎水性相互作用をすることができる。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ タンパク質の様々な残基と水素結合を形成することができる。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ における、1 つまたは複数の G10、R68、Y71、Y96 または Q99 残基と相互作用する (図 1)。一部の実施形態において、 R_{14} 部位は、G12C の $K-Ras$ の G10 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ の R68 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ の Y71 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ の Y96 残基と相互作用する。一部の実施形態において、 R_{14} は、G12C の $K-Ras$ の Q99 残基と相互作用する。

10

【0211】

一部の実施形態において、式 III 中の単位である

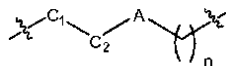
【化 57】



は、該化合物に適切な長さおよび形状を提供し、その結果、求電子体 E は、G12C の $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ タンパク質中の 12 位におけるシステイン残基と相互作用することができる。一部の実施形態において、

20

【化 58】



もまた、別のタンパク質主鎖の残基と相互作用する。

【0212】

一部の実施形態において、本発明は、表 3 に示されている式 III の化合物を提供する。

【0213】

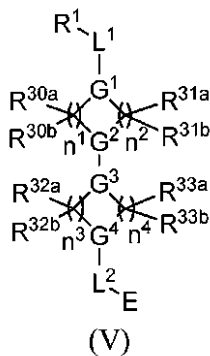
一部の実施形態において、本発明は、表 4 に示されている化合物を提供する。

30

【0214】

さらに他の実施形態において、本発明は、以下の構造 (V) を有する化合物

【化 59】



40

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ (式中、

R^1 は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{30a} および R^{30b} は、出現毎に独立して、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか

50

、または R^{30a} と R^{30b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{30a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{30b} は R^{31b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

R^{31a} および R^{31b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{31a} と R^{31b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{31a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{31b} は R^{30b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

10

R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{32a} と R^{32b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{32a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{32b} は R^{33b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

20

R^{33a} および R^{33b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{33a} と R^{33b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{33a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{33b} は R^{32b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

L^1 は、カルボニル、 $-NHC(=O)-$ 、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリーレン、アルキレンカルボニル、アルケニレンカルボニル、ヘテロアルキレンカルボニル、ヘテロシクロアルキレンカルボニルまたはヘテロアリーレンカルボニルであり、

30

L^2 は、結合またはアルキレンであり、

G^1 、 G^2 、 G^3 および G^4 は、それぞれ独立して、NまたはCRであり、ここで、Rは、H、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

n^1 、 n^2 、 n^3 および n^4 は、それぞれ独立して、1、2または3であり、

Eは、 $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ のG12C変異体タンパク質の12位のシステイン残基と共有結合を形成することができる、求電子部位である）を提供する。

40

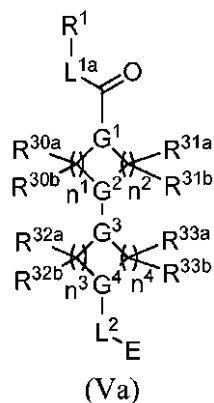
【0215】

構造Vの化合物である、一部の実施形態において、 L^1 は、カルボニル、 $-NHC(=O)-$ 、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルキレンカルボニルまたはヘテロアルキレンカルボニルである。

【0216】

一部の他の実施形態において、本化合物は、以下の構造(Va)

【化 6 0】



10

(式中、

L^{1a} は、結合、 $-NH-$ 、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンである)
を有する。

【0 2 1 7】

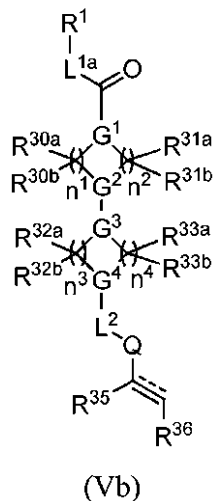
化合物 (Va) の他の実施形態において、 L^{1a} は、結合、 $-NH-$ 、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。

20

【0 2 1 8】

一部のさらなる実施形態において、本化合物は、以下の構造 (Vb)

【化 6 1】



30

(式中、

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{34}C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または $-NR^{34}S(=O)_2-$ であり、

R^{34} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヒドロキシルアルキルであり、

【化 6 1-1】



は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合であり、

【化 6 1 - 2】



が二重結合である場合、 R^{35} および R^{36} は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシルアルキルであるか、または R^{35} と R^{36} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、

または

【化 6 1 - 3】

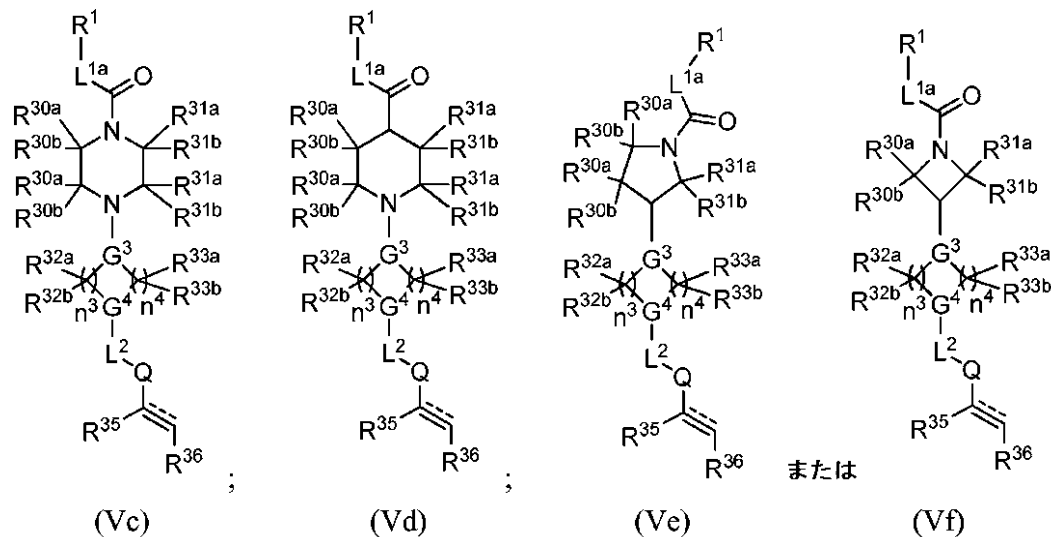


が三重結合である場合、 R^{35} は存在せず、かつ R^{36} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシルアルキルである)を有する。

【0 2 1 9】

一部の異なる実施形態において、本化合物は、以下の構造 (Vc)、(Vd)、(Ve) または (Vf) の 1 つ

【化 6 2】



を有する。

【0 2 2 0】

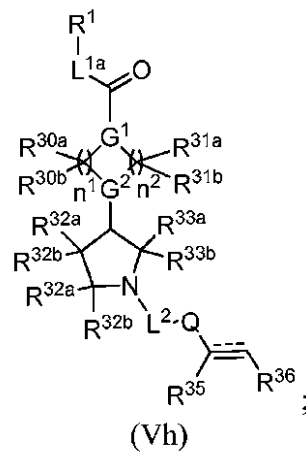
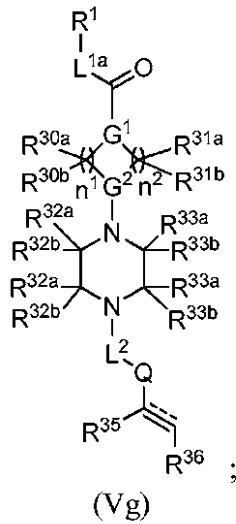
さらに他の実施形態において、本化合物は、以下の構造 (Vg)、(Vh)、(Vi) または (Vj) の 1 つ

10

20

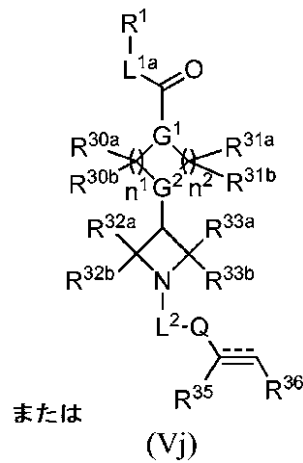
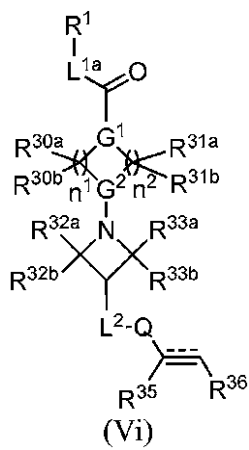
30

【化 6 3】



10

【化 6 4】



20

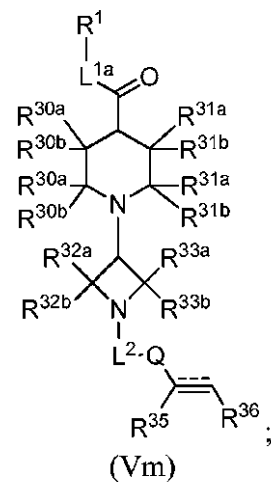
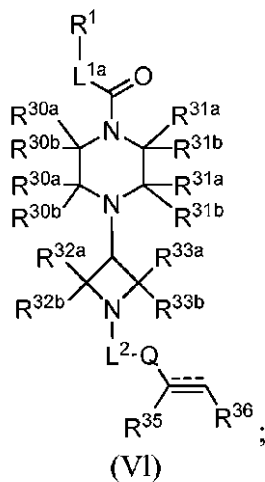
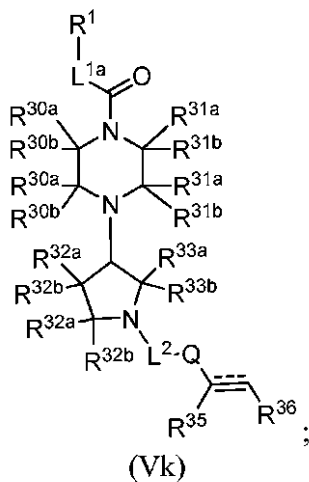
30

を有する。

【 0 2 2 1】

一部の他の実施形態において、本化合物は、以下の構造 (V k)、(V l)、(V m)、(V n)、(V o) または (V p) の 1 つ

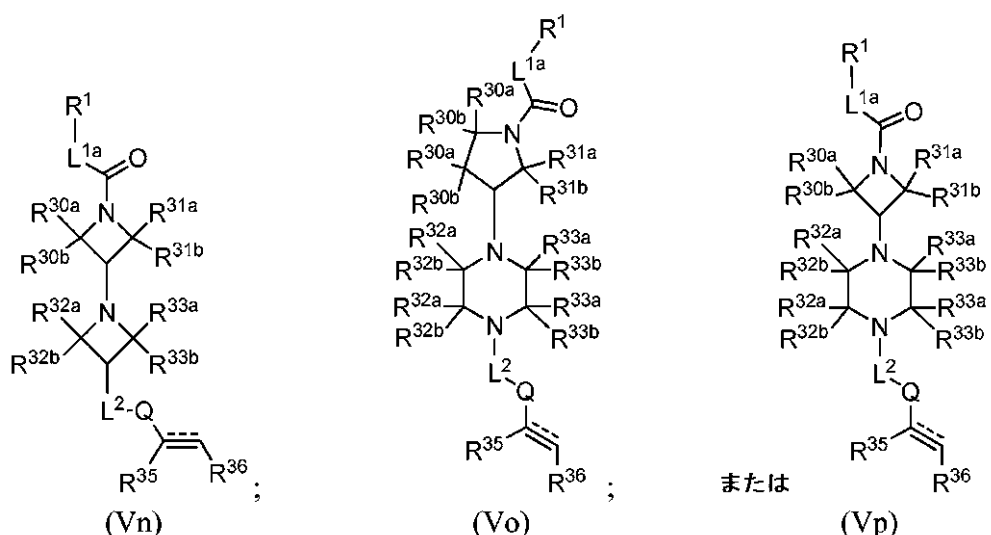
【化 6 5】



40

50

【化 6 6】



10

を有する。

【0222】

様々な他の実施形態において、 R_1 はアリールである。例えば、一部の実施形態において、このアリールは、縮合二環式アリールなどの二環式である。一部のより具体的な実施形態において、このアリールはナフチルである。

20

【0223】

様々な他の実施形態において、このアリールは単環式である。例えば、一部の実施形態において、このアリールはフェニルである。

【0224】

上記の実施形態の一部において、このアリールは無置換である。上記の実施形態の他のものにおいて、アリールは、1つまたは複数の置換基により置換されている。例えば、一部の実施形態において、この置換基は、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、脂肪族ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される。

30

【0225】

他の実施形態において、このアリール置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、イソプロピル、メチルスルホニル、メトキシ、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル (trifluoroethyl)、シクロブチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、ここで、シクロプロピルおよびフェニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。

40

【0226】

一部の異なる実施形態において、この置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、メチルスルホニル、メトキシ、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、ここで、シクロプロピルおよびフェニルは、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。

【0227】

別の例示的な実施形態において、このアリール置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、エチル、シクロブチルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、シクロプロピルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノ

50

から選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。

【0228】

一部のさらなる実施形態において、この置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、エチルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、シクロプロピルは、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。

【0229】

さらなる実施形態において、この置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、シクロプロピルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に

10

【0230】

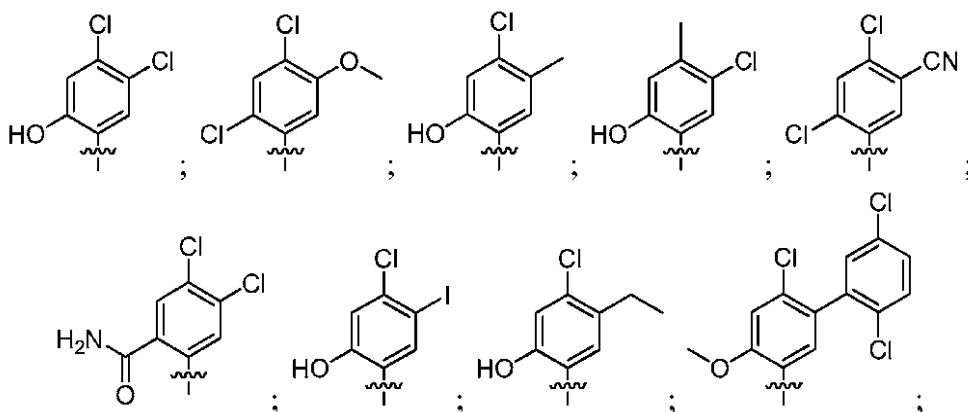
一部のさらなる具体的な実施形態において、置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、シクロプロピルは、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。例えば、一部の実施形態において、このシクロプロピルは、ジェミナルなジフルオロ置換を含む。

【0231】

さらに他の実施形態において、 R^1 は、以下の構造の1つ

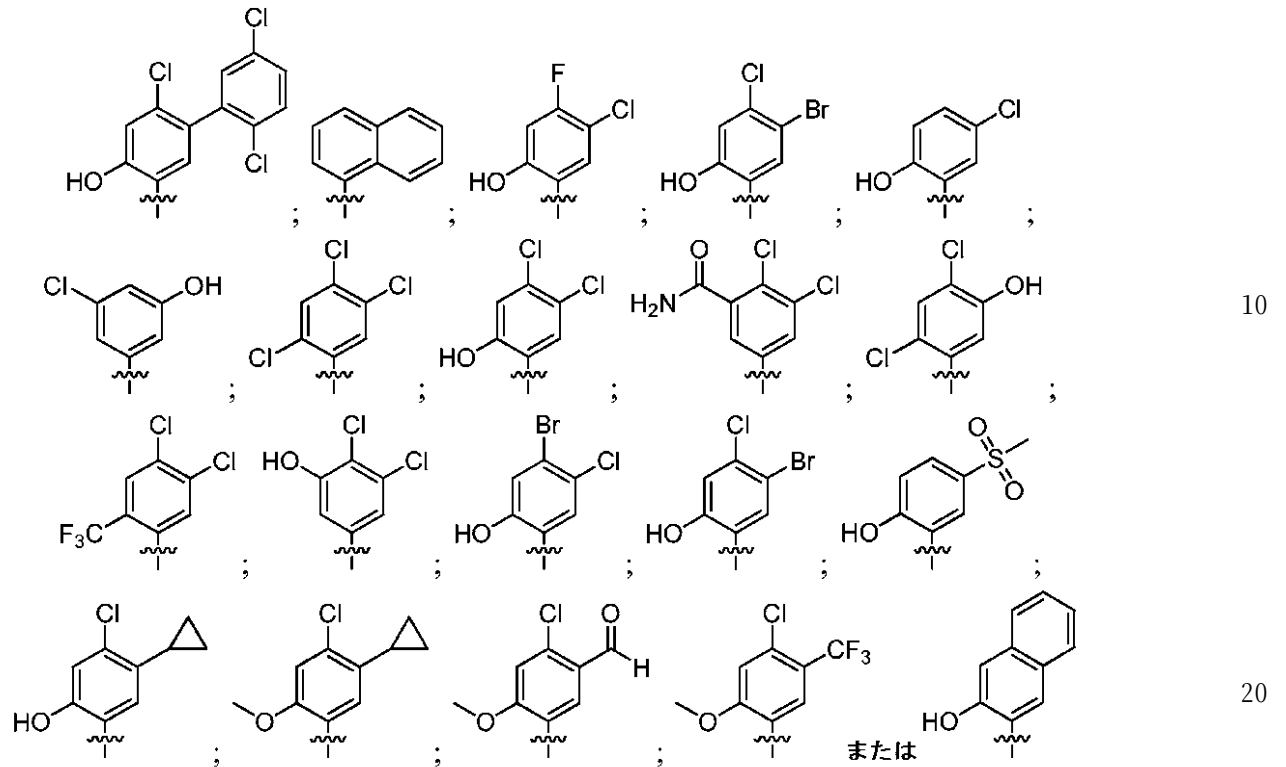
【化67】

20



30

【化 6 8】

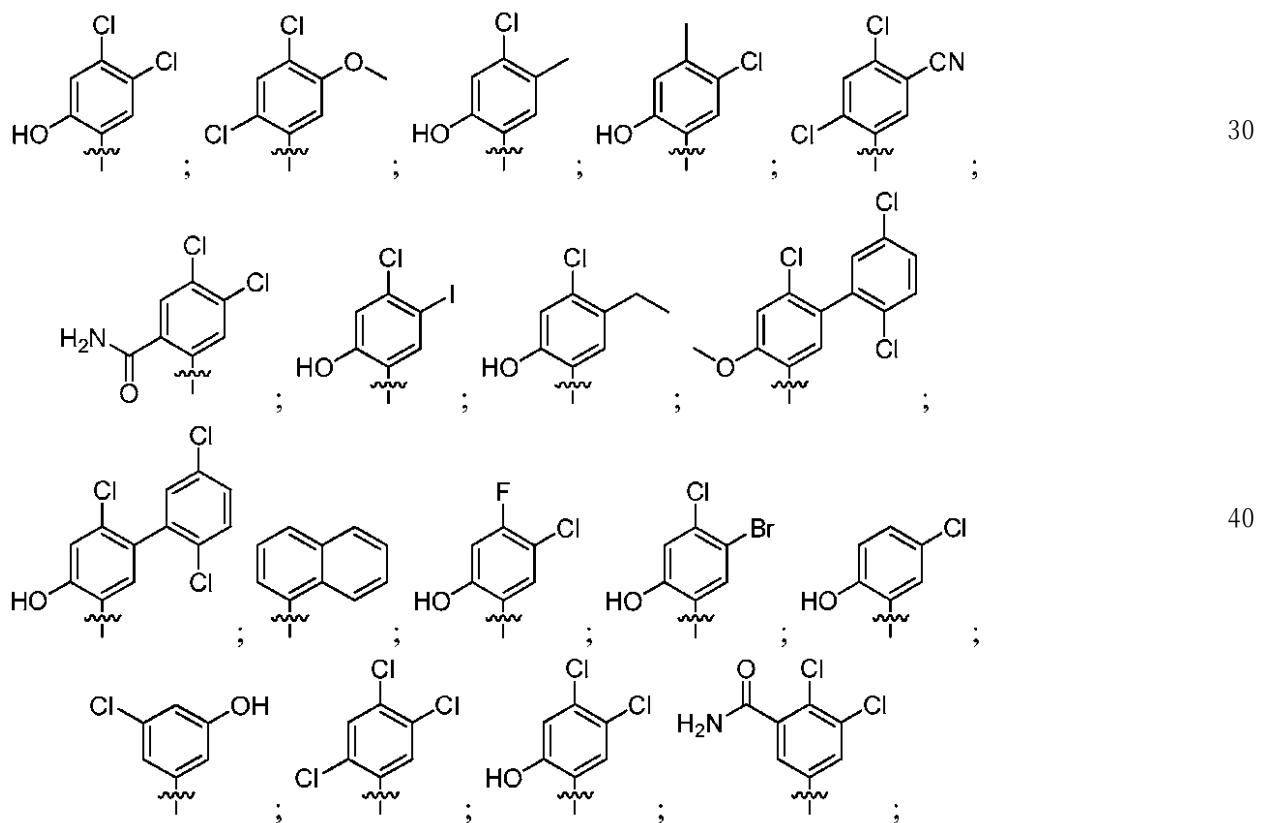


を有する。

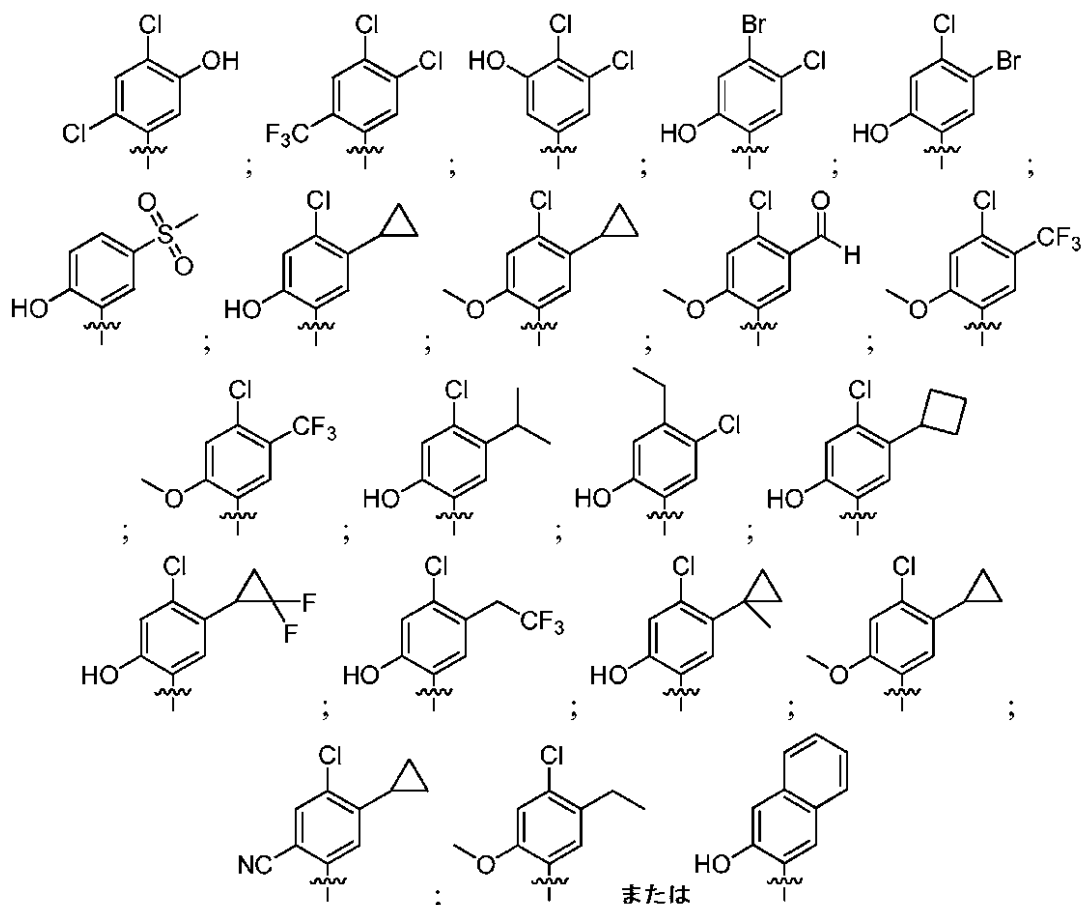
【 0 2 3 2】

さらに他の実施形態において、R¹は、以下の構造の1つ

【化 6 9】



【化 7 0】



10

20

を有する。

【0233】

さらに他の実施形態において、 R^1 はヘテロアリールである。例えば、一部の実施形態において、このヘテロアリールは、縮合二環式ヘテロアリールなどの二環式である。

30

【0234】

一部のさらなる実施形態において、このアリールは単環式である。

【0235】

上記の実施形態の一部において、ヘテロアリールは、窒素、硫黄またはそれらの組合せを含む。例えば、一部の実施形態において、このヘテロアリールは、ジヒドロキノキサリニル、インドレイル (indoleyl)、ベンゾイミダゾリル、ピリジニルまたはチアゾリルである。

【0236】

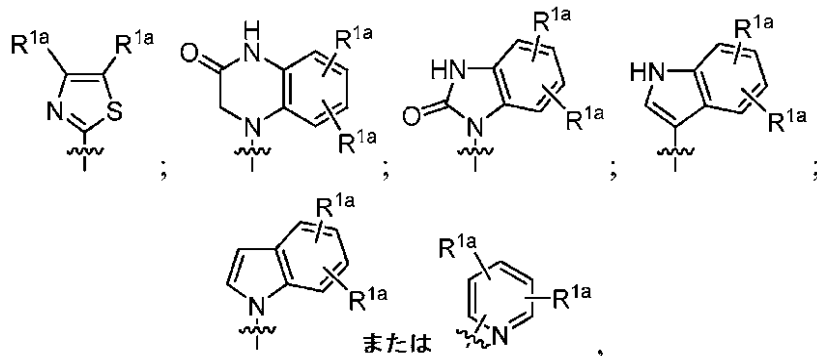
一部の実施形態において、ヘテロアリールは無置換である。一部の他の実施形態において、ヘテロアリールは、1つまたは複数の置換基により置換されている。一部の実施形態において、置換基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよびオキソから選択される。例えば、一部の実施形態において、置換基は、ハロおよびオキソから選択される。他の実施形態において、置換基は、エチルおよびクロロから選択される。一部のより具体的な実施形態において、置換基はクロロである。

40

【0237】

構造 (V) の前記化合物の一部の実施形態において、 R^1 は、以下の構造の1つ

【化 7 1】



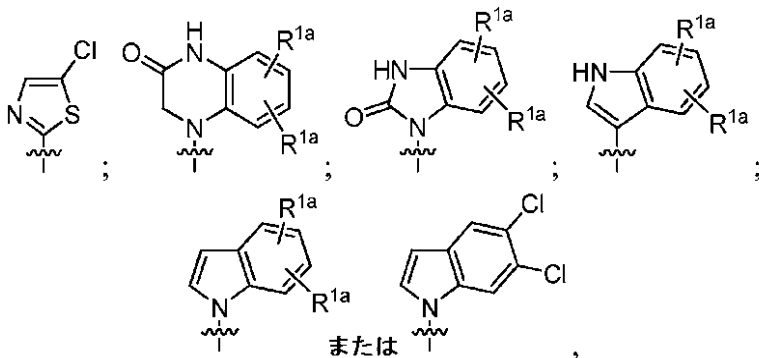
10

(式中、 R^{1a} は、出現毎に独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロである)を有する。

【0238】

様々な他の実施形態において、 R^1 は、以下の構造の 1 つ

【化 7 2】



20

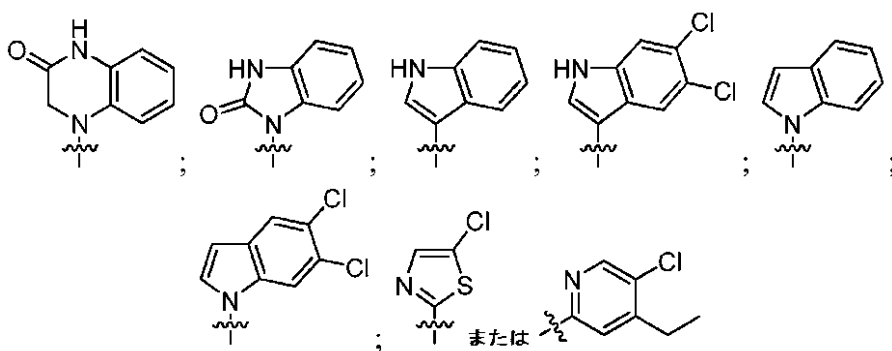
(式中、 R^{1a} は、出現毎に独立して、 H またはハロである)を有する。

【0239】

構造 (V) のさらに他の実施形態において、 R^1 は、以下の構造の 1 つ

30

【化 7 3】



40

を有する。

【0240】

一部の実施形態において、 Q は $-C(=O)-$ である。一部の他の実施形態において、 Q は $-S(=O)_2-$ である。さらに他の実施形態において、 Q は $-NR^{34}C(=O)-$ である。さらに他の実施形態において、 Q は $-NR^{34}S(=O)_2-$ である。

【0241】

一部のさらに具体的な実施形態において、 R^{34} は H である。例えば、一部の実施形態において、 R^{34} は、2-ヒドロキシルアルキルなどのヒドロキシルアルキルである。

【0242】

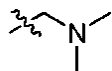
50

上記の実施形態の他のものにおいて、少なくとも1つの R^{35} または R^{36} はHである。例えば、一部の実施形態において、 R^{35} および R^{36} の両方（search）が、Hである。

【0243】

様々な他の実施形態において、 R^{36} はアルキルアミノアルキルである。例えば、一部の実施形態において、 R^{36} は、以下の構造

【化74】



を有する。

【0244】

一部の異なる実施形態において、 R^{36} は、ヒドロキシルアルキル、例えば2-ヒドロキシルアルキルである。

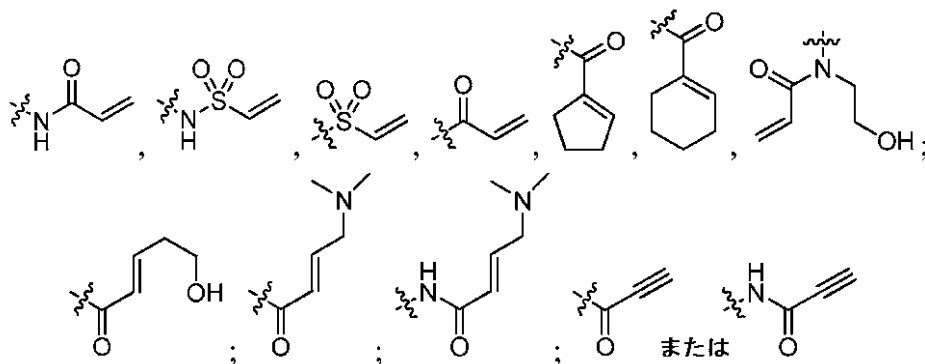
【0245】

様々な他の実施形態において、 R^{35} と R^{36} は連結して、環を形成する。これらの実施形態の一部において、この環は、シクロペンテン、シクロヘキセンまたはフェニル環である。

【0246】

上記の実施形態の他のものにおいて、Eは、以下の構造の1つ

【化75】

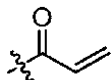


を有する。

【0247】

一部の実施形態において、Eは、

【化76】



である。

【0248】

上記の実施形態のさらに一部において、 L^1 はヘテロアルキレンである。一部のさらなる実施形態において、このヘテロアルキレンは無置換である。一部の異なる実施形態において、このヘテロアルキレンは置換されている。

【0249】

様々な他の実施形態において、 L^1 はアミノアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^1 は、 $-CH_2CH_2NH-$ である。

【0250】

前記の他の実施形態において、 L^1 は、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンである。一部の実施形態において、このヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンは無置換である。他の実施形態において、このヘテロシクロアルキレンまたはヘテロア

10

20

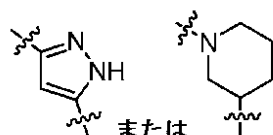
30

40

50

リーレンは置換されている。一部のさらなる実施形態において、 L^1 は、以下の構造の 1 つ

【化 7 7】



を有する。

10

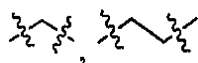
【0 2 5 1】

一部の異なる実施形態において、 L^{1a} は結合である。

【0 2 5 2】

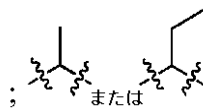
一部の実施形態において、 L^{1a} は、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。これらの実施形態の一部において、 L^{1a} は置換アルキレンである。様々な他の実施形態において、 L^{1a} は無置換アルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、

【化 7 8】



20

【化 7 9】



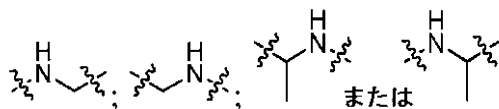
である。

【0 2 5 3】

一部の異なる実施形態において、 L^{1a} は置換ヘテロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、無置換ヘテロアルキレンである。上記の実施形態の一部において、 L^{1a} は、アミノアルキレンまたはチオアルキレン、例えばアミノアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、以下の構造の 1 つ

30

【化 8 0】

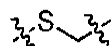


を有する。

【0 2 5 4】

他の実施形態において、 L^{1a} は、

【化 8 1】



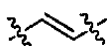
40

である。

【0 2 5 5】

他の実施形態において、 L^{1a} は、置換アルケニレンである。異なる実施形態において、 L^{1a} は無置換アルケニレンである。一部のさらに具体的な実施形態において、 L^{1a} は以下の構造

【化 8 2】



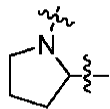
50

を有する。

【0256】

さらに他の実施形態において、 L^{1a} は、置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、以下の構造

【化83】



10

を有する。

【0257】

上記の実施形態の一部において、 L^2 は結合である。

【0258】

様々な他の実施形態において、 L^2 は置換アルキレンである。さらに他の実施形態において、 L^2 は無置換アルキレンである。

【0259】

構造(V)の上記の化合物のいずれかの様々な実施形態において、

R^{30a} および R^{30b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルまたはアミノカルボニルであり、

20

R^{31a} および R^{31b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルまたはアミノカルボニルであり、

R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルまたはアミノカルボニルであり、

R^{33a} および R^{33b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルまたはアミノカルボニルである。

30

【0260】

他の実施形態において、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} および R^{33b} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシルアルキル、シアノ、シアノアルキルおよびアミノカルボニル、例えば、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシルアルキル、シアノ、およびアミノカルボニルから選択されるか、または他の実施形態において、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびヒドロキシルアルキルから選択される。

【0261】

上記の実施形態の一部において、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つはHである。例えば、一部の実施形態において、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} はそれぞれ、Hである。

40

【0262】

上記の実施形態の他の一部において、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つはヒドロキシルアルキルである。

【0263】

上記の実施形態のさらに他のものにおいて、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つはシアノである。

【0264】

化合物(V)の上記の実施形態のさらなるものにおいて、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a}

50

a 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つはアミノカルボニルである。

【0265】

他の実施形態において、 R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{31a} 、 R^{31b} 、 R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0266】

一部の実施形態において、 R^{30a} と R^{30b} は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。異なる実施形態において、 R^{31a} と R^{31b} は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。さらなる実施形態において、 R^{32a} と R^{32b} は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。さらに他の実施形態において、 R^{33a} と R^{33b} は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

10

【0267】

さらに他の実施形態において、 R^{30a} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ R^{30b} は R^{31b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

【0268】

さらなる実施形態において、 R^{31a} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ R^{31b} は R^{30b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

20

【0269】

他の実施形態において、 R^{32a} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ R^{32b} は R^{33b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

【0270】

さらなる実施形態において、 R^{33a} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ R^{33b} は R^{32b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

30

【0271】

一部の他の実施形態において、本化合物は表5における化合物から選択される。

【0272】

構造Vの化合物は、当業者により周知の、または推察可能な手順に従い、例えば、実施例8、9、18および以下に提示されている他の実施例に例示されているものと類似の手順により調製される。表5の化合物はそれぞれ、こうした方法で調製され、質量分析法および／または ^1H NMRにより分析された。質量スペクトル ($[M+H^+]$ または $[M+Na^+]$)、および／またはNMRスペクトルは、表Vの構造に一致することが分かった。

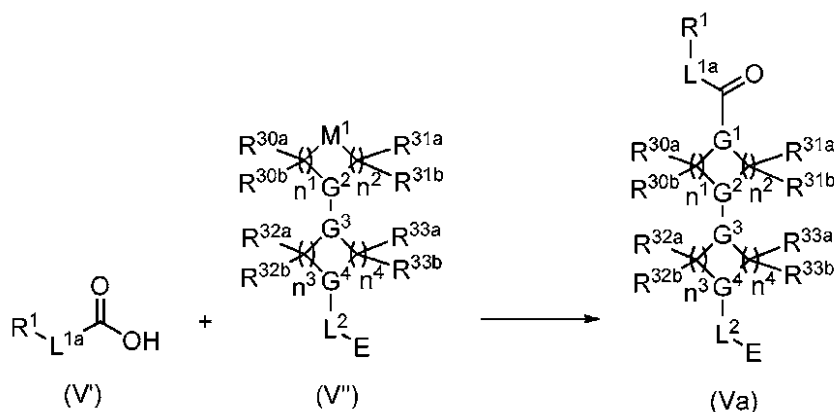
40

【0273】

一般反応スキームIは、構造(V)の化合物を調製するための、例示的な手順を例示している。

【化 8 4】

一般反応スキーム I



10

【0274】

一般反応スキーム I を参照すると、(V') および (V'') は、商業的供給原から入手可能であり、かつ／または当分野で公知の手順に従って容易に調製される。(V') および (V'') 上のすべての可変基は、 M^1 を除き、上で定義した通りである。一部の手順において、 M^1 は NH である。手短に言うと、適切に置換されている酸 (V') を活性化し、適切なカップリング条件下、適切に置換されている複素環 (V'') と反応させる。 L^2-E 部位は、例示されている (V'') 中に存在していてもよく、またはカップリング後に導入してもよい。例えば、 L^2-E は、酸塩化物または塩化チオニルなどの試薬を使用する、アシル化（または、チオアシル化）によるカップリング前またはその後に導入することができる。

20

【0275】

上記の手順の変形も可能であり、それらの一部は、実施例において例示されていることに留意すべきである。例えば、一部の手順において、(V'') は単環式であり、第 2 の環式部位は、カップリング工程後に導入 (added) される。他の手順において、酸部位は、環式部位 (V'') 上に存在しており、かつ R^1 が求核性部位により適切に置換されて、カップリングが可能になり (Va) を形成する。

30

【0276】

様々な他の選択肢は、当業者に利用可能であり、様々な置換基を導入するか、およびまたは上記の工程を改変するかもしくは順番を並べ替えると、構造 V の化合物の異なる実施形態に至る。(V') および／または (V'') 上の様々な置換基が、カップリング工程の間（保護形態または非保護形態で）に存在することができ、または置換基は (V') および (V'') が結合した後、導入することも留意すべきである。これらの置換基を含有させる方法は、当分野において公知である。

【0277】

(Va) を調製するための例示的な手順は上に提示されているが、構造 (V) の他の化合物も類似方法により調製することができることが理解される。例えば、(Va) のカルボニルを還元して、 L^1 がカルボニルを含まない、構造 (V) の化合物を形成することができる。 L^1 がヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンである実施形態は、例えば、Buchwald の化学を使用してヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンの部分を含ませることによる、類似の方法から調製することができる。構造 (V) の様々な化合物を調製する他の方法は、当分野で公知である。

40

【0278】

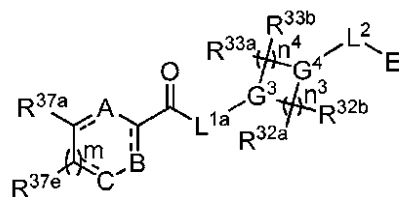
手短に言うと、適切に置換されている酸を、アミドカップリング条件下、適切に置換されている複素環と反応させる。酸塩化物または塩化チオニルなどの試薬を使用するアシル化（または、チオアシル化）により、構造 V の化合物になる。様々な選択肢が、当業者に

50

利用可能であり、様々な置換基を導入する、および／または上記の工程を改変もしくは順番を並べ替えると、構造Vの化合物の様々な実施形態に至る。適切な酸は商業的に購入するか、周知の手順に従って作製される。

【0279】

さらに他の実施形態において、本発明は、以下の構造(VI)を有する化合物【化85】



(VI)

10

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ（式中

、
Aは、 CR^{37b} 、Nまたは NR^{38a} であり、
Bは、 CR^{37c} 、N、 NR^{38b} またはSであり、
Cは、 CR^{37d} 、N、 NR^{38c} またはSであり、
 G^3 および G^4 は、それぞれ独立して、NまたはCRであり、ここで、Rは、H、シア
ノ、ハロまたは $\text{C}^1 \sim \text{C}^6$ アルキルであり、

20

L^{1a} は、結合、 $-\text{NH}-$ 、アルキレンまたはヘテロアルキレンであり、
 L^2 は、結合またはアルキレンであり、
 R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
シアノ、シアノアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ヒドロキシ
ルアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか
、または R^{32a} と R^{32b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、
または R^{32a} は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアル
キルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{32b} は R^{33b} と連結して、炭素環式環また
は複素環式環を形成し、

30

R^{33a} および R^{33b} は、出現毎に独立して、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
シアノ、シアノアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ヒドロキシ
ルアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルもしくはアミノカルボニルであるか
、または R^{33a} と R^{33b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、
または R^{33a} は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアル
キルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{33b} は R^{32b} と連結して、炭素環式環また
は複素環式環を形成し、

R^{37a} 、 R^{37b} 、 R^{37c} 、 R^{37d} および R^{37e} は、それぞれ独立して、H、
ハロ、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノカルボニル、ホルミル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキ
ル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキ
ル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシア
ルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであり、

40

R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} は、それぞれ独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルま
たはアリールであり、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立して、1、2または3であり、

mは、0または1であり、

【化 8 5 - 1】

==

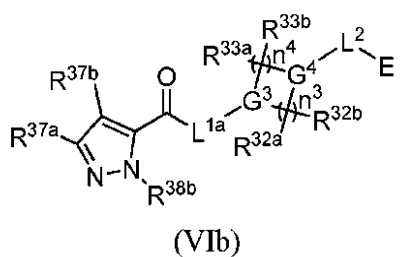
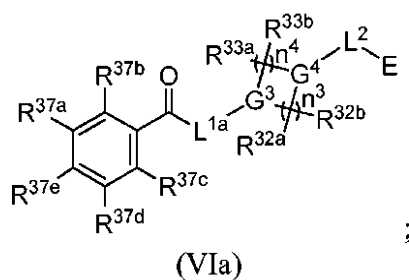
は、すべての原子価が満足されるような、単結合または二重結合であり、

E は、K-R a s、H-R a s または N-R a s の G 1 2 C 変異体タンパク質の 1 2 位のシステイン残基と共有結合を形成することができる、求電子部位である）を提供する。

【0280】

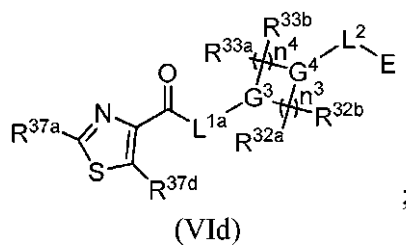
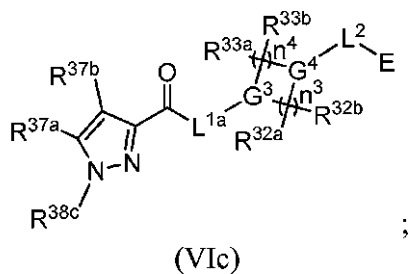
様々な他の実施形態において、本化合物は、以下の構造 (V I a)、(V I b)、(V I c)、(V I d)、(V I e)、(V I f) または (V I g) の 1 つ

【化 8 6】

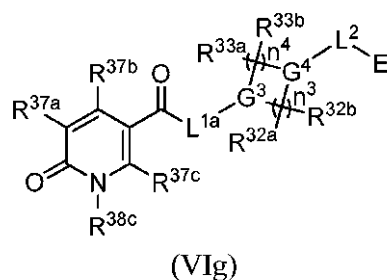
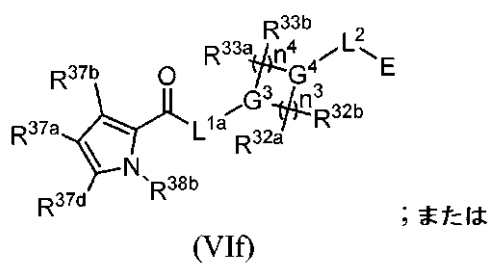
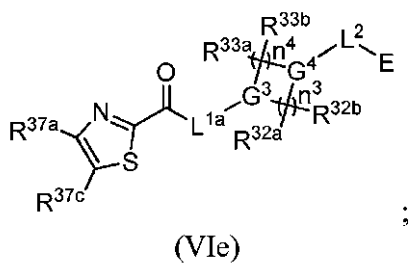


20

【化 8 7】



30



40

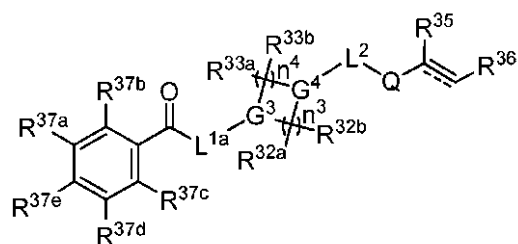
を有する。

【0281】

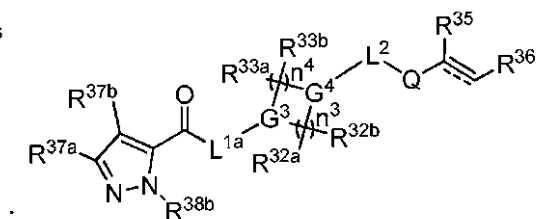
一部の異なる実施形態において、本化合物は、以下の構造 (V I a ')、(V I b ')

50

、(VIc')、(VId')、(VIf')または(VIg')の1つ
【化88】

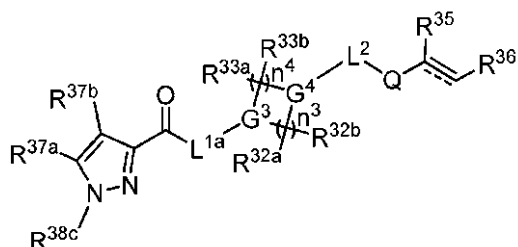


(VIa')

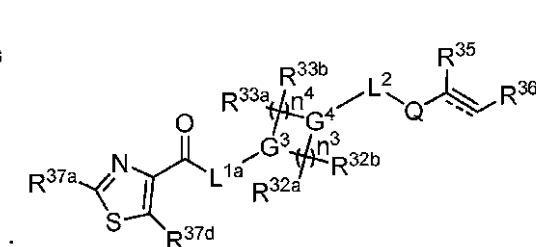


(VIb')

10



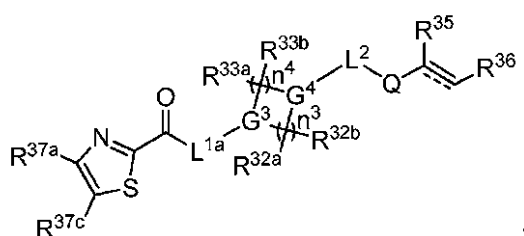
(VIc')



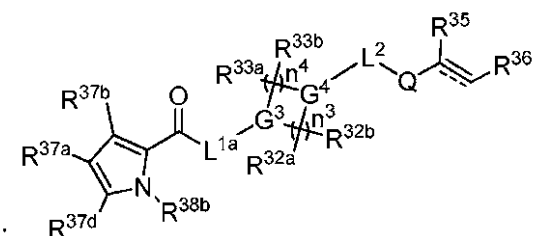
(VId')

【化89】

20

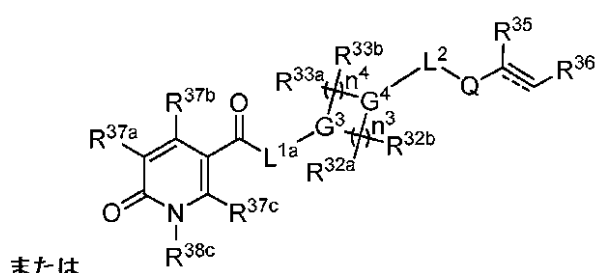


(VIe')



(VIf')

30



(VIg')

(式中、

Qは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ または $-\text{NR}^{34}\text{S}(=\text{O})_2-$ であり、

40

R^{34} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヒドロキシルアルキルであり、

【化89-1】



は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合であり、

【化89-2】



50

が二重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ および $R^{3\ 6}$ は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシルアルキルであるか、または $R^{3\ 5}$ と $R^{3\ 6}$ は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または

【化 89-3】



が三重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ は存在せず、かつ $R^{3\ 6}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルまたはヒドロキシルアルキルである) 10
を有する。

【0282】

構造 (VI) である前記の化合物、およびその部分構造の一部の特定の実施形態において、 $R^{3\ 7\ a}$ は、ハロ、アリールまたはヘテロアリールである。さらなるこうした実施形態において、 $R^{3\ 5}$ および $R^{3\ 6}$ は、それぞれ H である。

【0283】

様々な他の実施形態において、 G^3 は N であり、 G^4 は CR、例えば CH である。

【0284】

一部の異なる実施形態において、 G^3 は CR、例えば CH であり、 G^4 は N である。

【0285】

さらなる他の実施形態において、 G^3 は N であり、 G^4 は N である。 20

【0286】

様々な他の実施形態において、 n^3 は 2 であり、 n^4 は 2 である。さらなる他の実施形態において、 n^3 は 1 であり、 n^4 は 1 である。一部のさらなる実施形態において、 n^3 は 2 であり、 n^4 は 1 である。

【0287】

上記の実施形態の他のものにおいて、 $R^{3\ 7\ a}$ 、 $R^{3\ 7\ b}$ 、 $R^{3\ 7\ c}$ 、 $R^{3\ 7\ d}$ および $R^{3\ 7\ e}$ は、それぞれ独立して、H、 $-OH$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールである。

【0288】

さらに他の実施形態において、 $R^{3\ 7\ a}$ 、 $R^{3\ 7\ b}$ 、 $R^{3\ 7\ c}$ 、 $R^{3\ 7\ d}$ および $R^{3\ 7\ e}$ は、それぞれ独立して、H、 $-OH$ 、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ、メチル、メトキシ、ヘテロアリールまたはアリールである。 30

【0289】

一部の実施形態において、 $R^{3\ 7\ a}$ または $R^{3\ 7\ e}$ はアリールである。一部のより具体的な実施形態において、 $R^{3\ 7\ a}$ は、フェニルなどのアリールである。

【0290】

一部の異なる実施形態において、アリールは無置換である。一部の他の実施形態において、このアリールは置換されている。例えば、一部の実施形態において、このアリールは、1 つまたは複数のハロ置換基により置換されている。これらの実施形態の一部において、このハロ置換基は、フルオロおよびクロロから選択される。 40

【0291】

さらに他の実施形態において、 $R^{3\ 7\ a}$ はヘテロアリールである。これらの実施形態の一部において、このヘテロアリールは無置換である。様々な他の実施形態において、このヘテロアリールは置換されている。一部のさらなる実施形態において、このヘテロアリールは、窒素、硫黄またはそれらの組合せを含む。

【0292】

一部のより具体的な実施形態において、このヘテロアリールはチオフェニルである。

【0293】

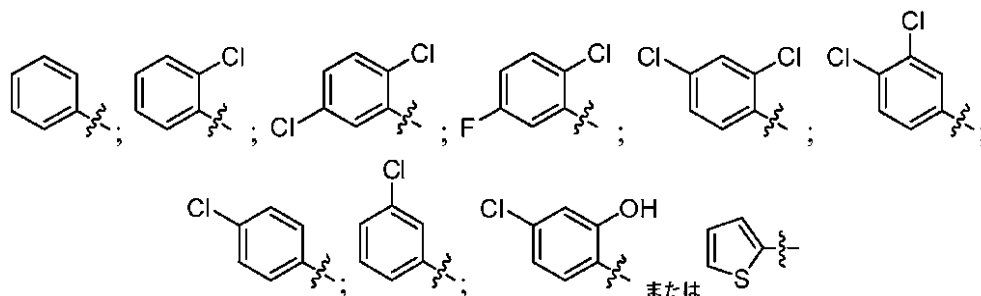
上記の実施形態の他のものにおいて、 $R^{3\ 7\ a}$ はハロである。例えば、一部の実施形態 50

において、ハロは、クロロ、ブロモまたはヨードである。

【0294】

一部の実施形態において、 R^{37a} または R^{37e} は、以下の構造の1つ

【化90】



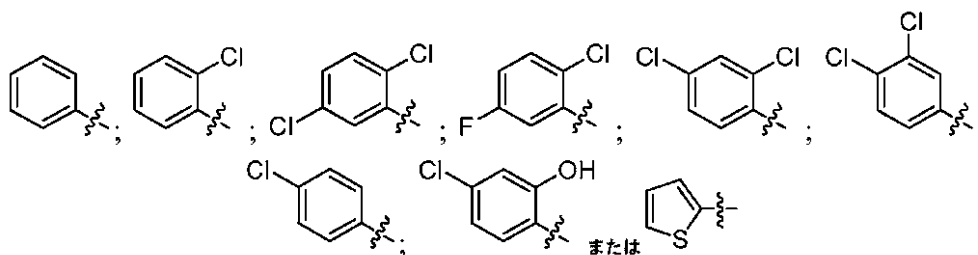
10

を有する。

【0295】

さらに他の実施形態において、 R^{37a} は、以下の構造の1つ

【化91】



20

を有する。

【0296】

様々な異なる実施形態において、 R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} は、それぞれ独立して、Hまたはアリールである。さらに他の実施形態において、 R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} は、それぞれ独立して、Hである。

【0297】

一部の別の異なる実施形態において、 R^{38c} はアリールである。例えば、一部の実施形態において、このアリールは、1つまたは複数のハロ置換基により置換されている。これらの実施形態の一部において、ハロはクロロである。

30

【0298】

構造(VI)の化合物の一部の他の実施形態において、Qは $-C(=O)-$ である。一部の他の実施形態において、Qは $-S(=O)_2-$ である。さらに他の実施形態において、Qは $-NR^{34}C(=O)-$ である。さらに他の実施形態において、Qは $-NR^{34}S(=O)_2-$ である。

【0299】

一部のさらに具体的な実施形態において、 R^{34} はHである。例えば、一部の実施形態において、 R^{34} は、2-ヒドロキシアルキルなどのヒドロキシアルキルである。

40

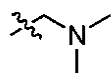
【0300】

上記の実施形態の他のものにおいて、少なくとも1つの R^{35} または R^{36} はHである。例えば、一部の実施形態において、 R^{35} および R^{36} の両方が、Hである。

【0301】

様々な他の実施形態において、 R^{36} はアルキルアミノアルキルである。例えば、一部の実施形態において、 R^{36} は、以下の構造

【化 9 2】



を有する。

【 0 3 0 2 】

一部の異なる実施形態において、 R^{36} は、ヒドロキシアルキル、例えば2-ヒドロキシアルキルである。

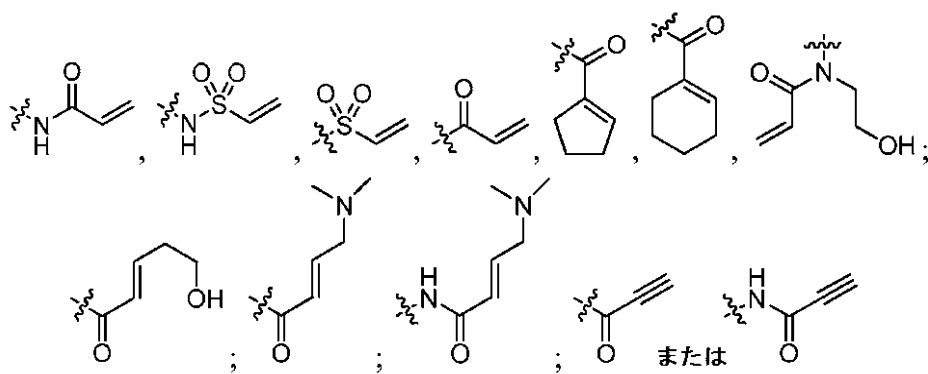
【 0 3 0 3 】

様々な他の実施形態において、 R^{35} と R^{36} は連結して、環を形成する。これらの実施形態の一部において、この環は、シクロペンテン、シクロヘキセンまたはフェニル環である。

【 0 3 0 4 】

上記の実施形態の他のものにおいて、Eは、以下の構造の1つ

【化 9 3】

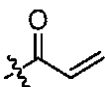


を有する。

【 0 3 0 5 】

一部の実施形態において、Eは、

【化 9 4】



である。

【 0 3 0 6 】

上記の実施形態のさらに一部において、 L^1 はヘテロアルキレンである。一部のさらなる実施形態において、このヘテロアルキレンは無置換である。一部の異なる実施形態において、このヘテロアルキレンは置換されている。

【 0 3 0 7 】

様々な他の実施形態において、 L^1 はアミノアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^1 は、 $-CH_2CH_2NH-$ である。

【 0 3 0 8 】

一部の異なる実施形態において、L^{1a}は結合である。

【 0 3 0 9 】

一部の実施形態において、 L^{1a} は、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、アルキレンまたはヘテロアルキレンである。これらの実施形態の一部において、 L^{1a} は置換アルキレンである。様々な他の実施形態において、 L^1 は無置換アルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、

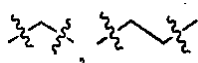
10

20

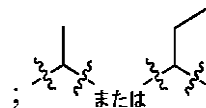
30

40

【化 9 5】



【化 9 6】



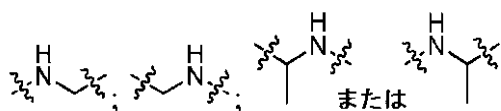
である。

【0 3 1 0】

一部の異なる実施形態において、 L^{1a} は置換ヘテロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、無置換ヘテロアルキレンである。上記の実施形態の一部において、 L^{1a} は、アミノアルキレンまたはチオアルキレン、例えばアミノアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、以下の構造の1つ

10

【化 9 7】



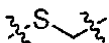
を有する。

【0 3 1 1】

20

他の実施形態において、 L^{1a} は、

【化 9 7-1】



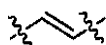
である。

【0 3 1 2】

他の実施形態において、 L^{1a} は、置換アルケニレンである。異なる実施形態において、 L^{1a} は無置換アルケニレンである。一部のさらに具体的な実施形態において、 L^{1a} は以下の構造

30

【化 9 8】

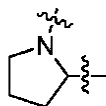


を有する。

【0 3 1 3】

さらに他の実施形態において、 L^{1a} は、置換ヘテロシクロアルキレンである。一部の他の実施形態において、 L^{1a} は、無置換ヘテロシクロアルキレンである。例えば、一部の実施形態において、 L^{1a} は、以下の構造

【化 9 9】



40

を有する。

【0 3 1 4】

上記の実施形態の一部において、 L^2 は結合である。

【0 3 1 5】

様々な他の実施形態において、 L^2 は置換アルキレンである。さらに他の実施形態において、 L^2 は無置換アルキレンである。

【0 3 1 6】

50

構造 (V I) の上記の化合物のいずれかの一部の実施形態において、

$R^{3\ 2\ a}$ および $R^{3\ 2\ b}$ は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、
 $R^{3\ 3\ a}$ および $R^{3\ 3\ b}$ は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルである。

【0317】

他の実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ は、H、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、シアノアルキルおよびアミノカルボニル、例えば、H、ヒドロキシアルキルおよびシアノから選択される。

10

【0318】

上記の実施形態の他のものにおいて、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ の少なくとも1つはHである。例えば、一部の実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ はそれぞれ、Hである。

【0319】

上記の実施形態の他のものにおいて、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ の少なくとも1つはヒドロキシアルキルである。

【0320】

さらに他の実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ の少なくとも1つはシアノである。

20

【0321】

一部の別の異なる実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ 、 $R^{3\ 2\ b}$ 、 $R^{3\ 3\ a}$ または $R^{3\ 3\ b}$ の少なくとも1つはアミノカルボニルである。

【0322】

一部の実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ と $R^{3\ 2\ b}$ は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。他の実施形態において、 $R^{3\ 3\ a}$ と $R^{3\ 3\ b}$ は連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

【0323】

異なる実施形態において、 $R^{3\ 2\ a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ $R^{3\ 2\ b}$ は $R^{3\ 3\ b}$ と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

30

【0324】

さらに他の実施形態において、 $R^{3\ 3\ a}$ は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボキシアルキルまたはアミノカルボニルであり、かつ $R^{3\ 3\ b}$ は $R^{3\ 2\ b}$ と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成する。

【0325】

一部のさらに具体的な実施形態において、本化合物は表6における化合物から選択される。

40

【0326】

構造 V I の化合物は、当業者により周知の、または推察可能な手順に従って、例えば、実施例13、17、19、20、22および以下に提示されている他の実施例に例示されているものと類似の手順により調製される。表6の化合物はそれぞれ、こうした方法で調製され、質量分析法および／または ^1H NMRにより分析された。質量スペクトル ($[M+H^+]$ または $[M+Na^+]$)、および／またはNMRスペクトルは、表 V I の構造に一致することが分かった。

【0327】

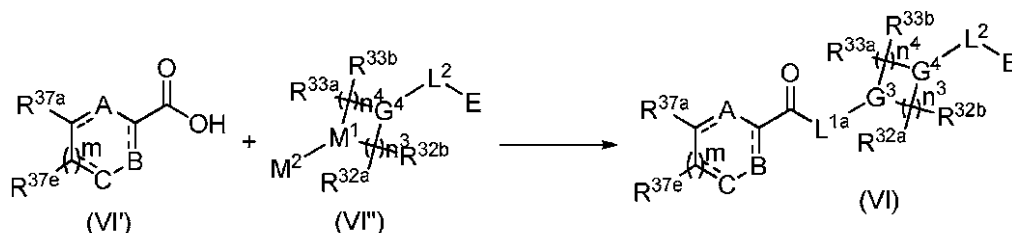
一般反応スキーム I I は、構造 (V I) の化合物を調製するための、例示的な手順を例

50

示している。

【化100】

一般反応スキーム II



10

【0328】

一般反応スキーム I I を参照すると、(V I ') および (V I ") は、商業的供給原から入手可能であり、かつ／または当分野で公知の手順に従って容易に調製される。(V I ') および (V I ") 上のすべての可変基は、M¹ および M² を除き、上で定義した通りである。一部の手順において、M¹ は NH であり、M² は存在しない。他の手順において、M¹ は、N または CH であり、M² は L^{1 a} への前駆体であり、L^{1 a} は活性化されている酸と反応する。例えば、様々な手順において、M² は、NH₂、アミノアルキルまたは他のヘテロ置換アルキルである。M² がカルバニオン（または、M¹ がカルバニオンである）を含む実施形態もまた、L¹ がアルキレンであるように企図される。手短に言うと、適切に置換されている酸 (V I ') を活性化し、適切なカップリング条件下、適切に置換されている複素環 (V I ") と反応させる。L² - E 部位は、例示されている (V I ") 中に存在していてもよく、またはカップリング後に導入してもよい。例えば、L² - E は、酸塩化物または塩化チオニルなどの試薬を使用する、アシル化（または、チオアシル化）によるカップリング前またはその後に導入することができる。

20

【0329】

上記の手順の変形も可能であり、それらの一部は、実施例において例示されていることに留意すべきである。例えば、一部の手順において、酸部位は、環式部位 (V I ') 上に存在しており、かつ (V I ') は、求核性部位により適切に置換されて、カップリングが可能になり (V I) を形成する。活性化されている酸の反応を必要としない、結合形成の他の方法も、本化合物の調製に利用可能である。(V I ') および／または (V I ") 上の様々な置換基は、カップリング工程の間に（保護形態または非保護形態で）存在することができ、または置換基は (V I ') および (V I ") が結合した後、導入することも留意すべきである。これらの置換基を含有させる方法は、当分野において公知である。

30

【0330】

様々な選択肢が、当業者に利用可能であり、様々な置換基を導入する、かつまたは上記の工程を改変もしくは順番を並べ替えて、構造 V I の化合物の異なる実施形態に至る。適切な酸は商業的に購入するか、周知の手順に従って作製される。

【0331】

本明細書に記載されている方法（例えば、一般反応スキーム I および I I 、ならびに以下の実施例）において、中間化合物の官能基は、適切な保護基により保護する必要があることが、当業者により理解されよう。こうした官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに適した保護基には、トリアルキルシリルまたはジアルキルアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに適した保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。メルカプトに適した保護基には、-C(O)-R'' (R'' は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである)、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどが含まれる。カルボン酸に適した保護基としては、アルキ

40

50

ル、アリアルまたはアリアルアルキルエステルが含まれる。保護基は標準的な技法に従って、付加または除去することができ、これらは、当業者に公知であり、本明細書に記載されている通りである。保護基の使用は、Green, T. W. および P. G. M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999年)、第3版、Wileyに詳細に記載されている。当業者であれば認識する通り、保護基はまた、Wang樹脂、Rink樹脂または塩化2-クロトリチル樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【0332】

本発明の化合物のこうした保護誘導体は、そのままでは薬理学的活性を有さないことがあるが、哺乳動物に投与されて、その後、体内で代謝されて、薬理学的に活性な本発明の化合物が形成されることも、当業者により理解されるであろう。したがって、こうした誘導体は、「プロドラッグ」と記載することができる。本発明の化合物のすべてのプロドラッグが、本発明の範囲内に含まれる。

10

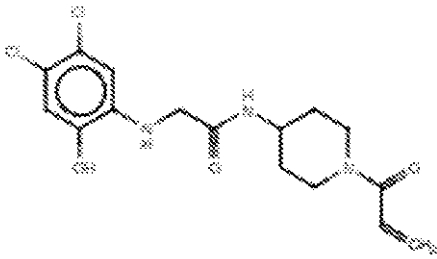
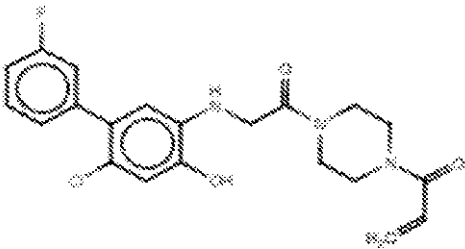
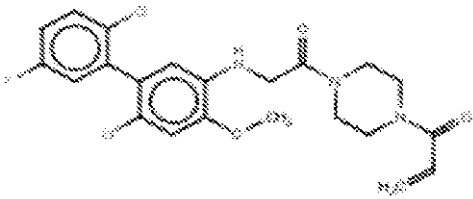
【0333】

当業者は、類似の方法により、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることにより、これらの化合物を作製可能となり得ることも理解するであろう。当業者であれば、適切な出発構成成分を使用することにより、および必要な場合、合成パラメータを修正することにより、以下に記載されている通りの類似の方法で、以下に具体的に例示されていない本発明の他の化合物を作製することもさらに理解される。一般に、出発構成成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis、Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorchem USAなどの供給元から得ることができるか、または当業者に公知の情報源（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、第5版（Wiley、2000年12月）に従って合成することができる、または本発明に記載されている通りに調整される。

20

【表 1 - 1】

表 1

化合物 番号1-	構造
1	
2	
3	

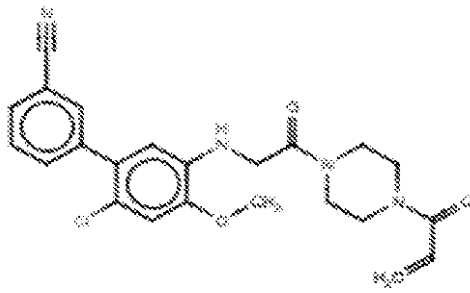
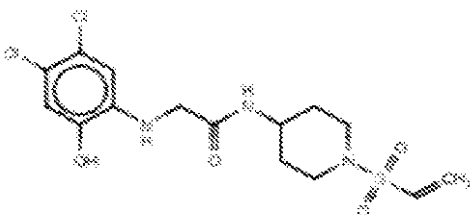
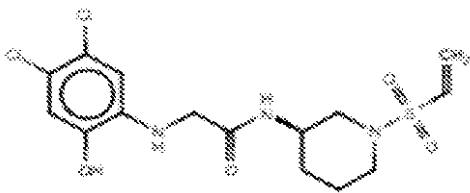
10

20

30

40

【表 1 - 2】

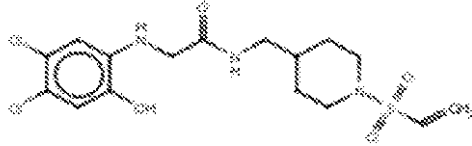
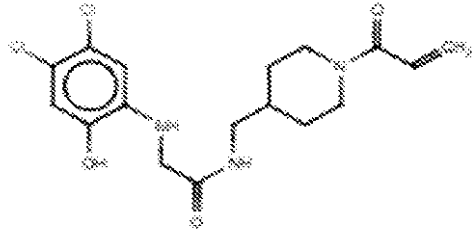
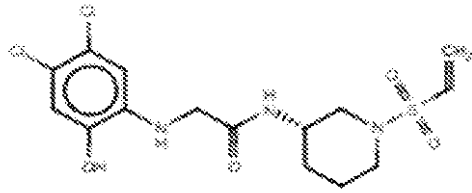
化合物 番号I-	構造
4	
5	
6	

10

20

30

【表 1 - 3】

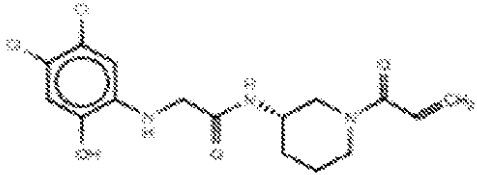
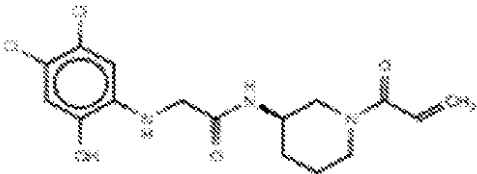
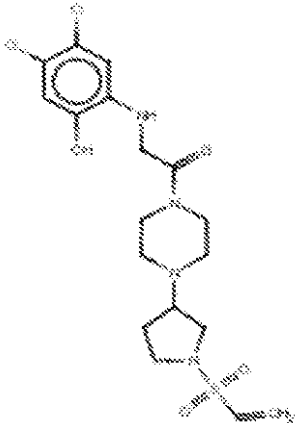
化合物 番号I-	構造
7	
8	
9	

10

20

30

【表 1 - 4】

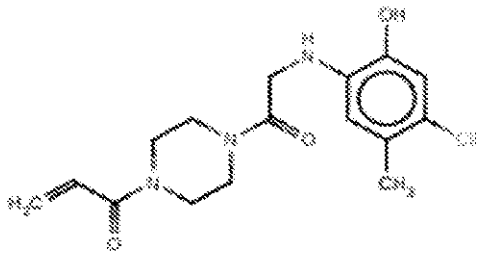
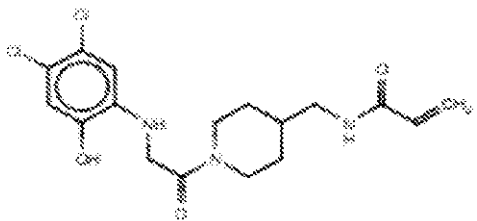
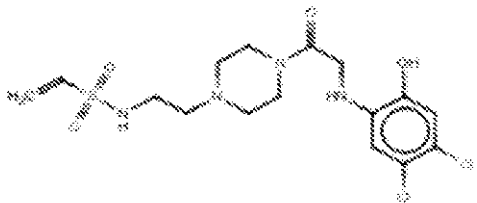
化合物 番号I-	構造
10	
11	
12	

10

20

30

【表 1 - 5】

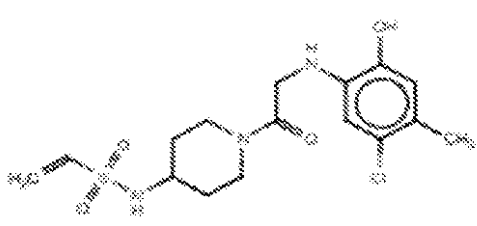
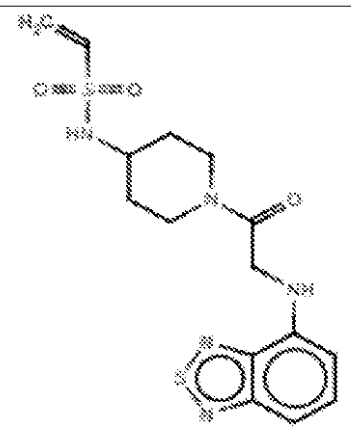
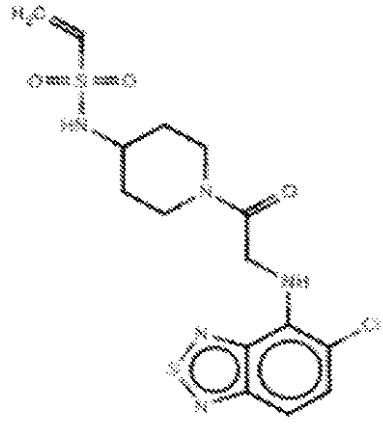
化合物 番号I-	構造
13	
14	
15	

10

20

30

【表 1 - 6】

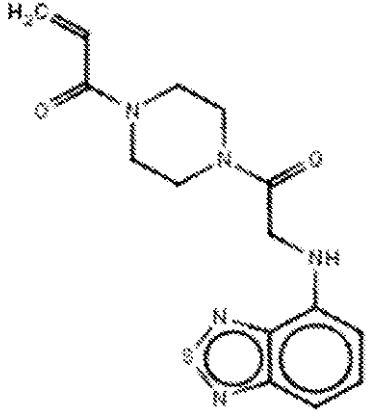
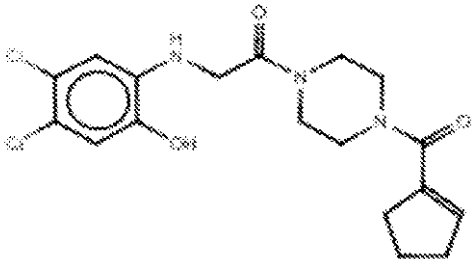
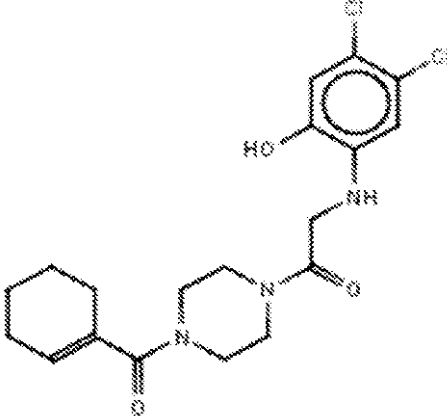
化合物 番号I-	構造
16	
17	
18	

10

20

30

【表 1 - 7】

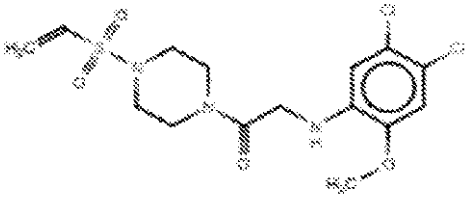
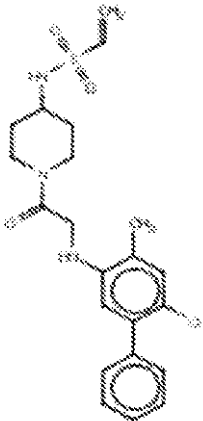
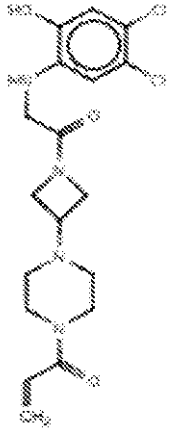
化合物 番号I-	構造
19	 <chem>O=C(CO)N1CCN(C(=O)CNc2c[nH]c3ccccc23)CC1</chem>
20	 <chem>O=C(CCN1CCN(C(=O)CNc2cc(Cl)c(Cl)cc2)CC1)CC(=O)Nc3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
21	 <chem>O=C(CCN1CCN(C(=O)CNc2cc(Cl)c(Cl)cc2)CC1)CC(=O)Nc3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>

10

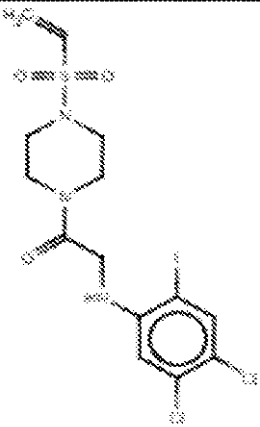
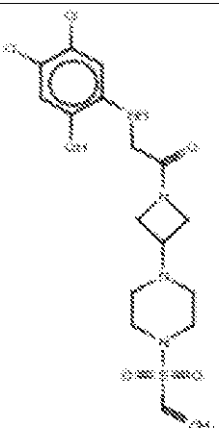
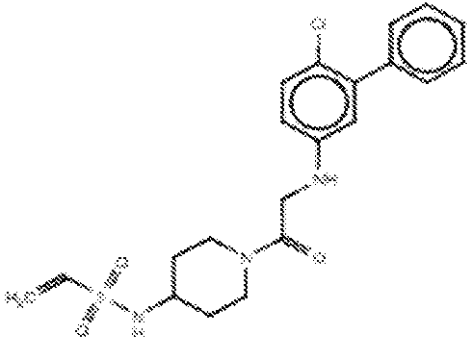
20

30

【表 1 - 8】

化合物 番号I-	構造	
22		10
23		20
24		30

【表 1 - 9】

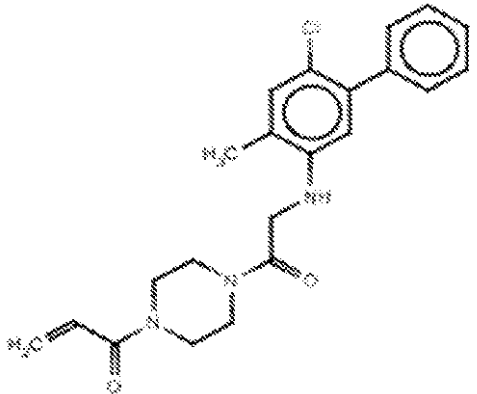
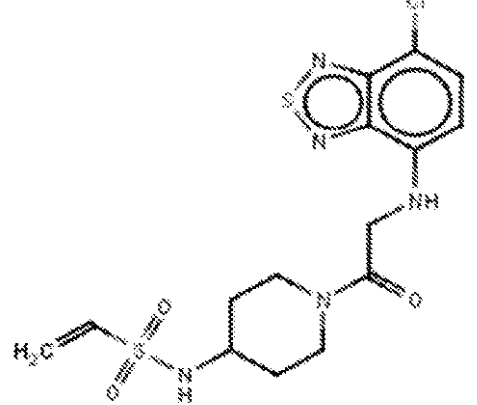
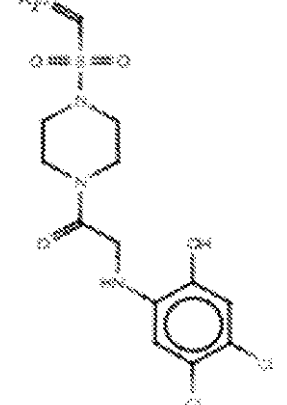
化合物 番号I-	構造
25	
26	
27	

10

20

30

【表 1 - 1 1】

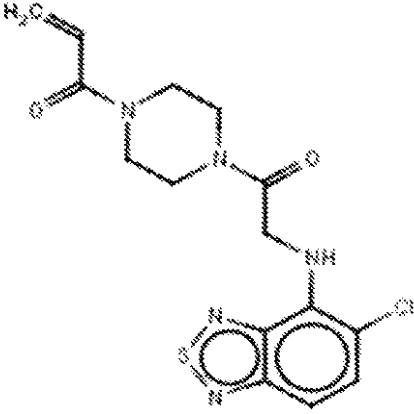
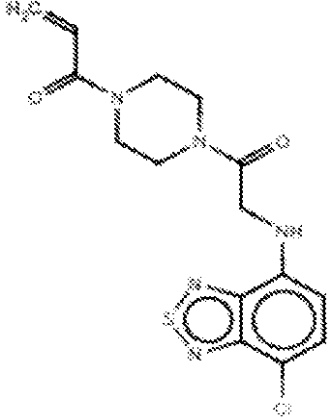
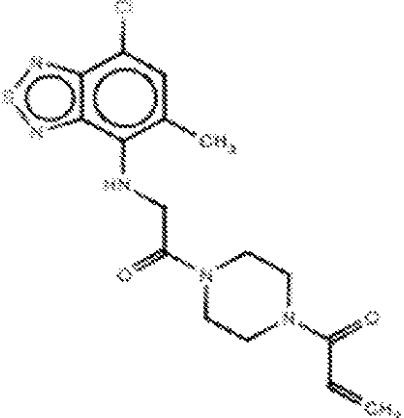
化合物 番号I-	構造
31	
32	
33	

10

20

30

【表 1 - 1 3】

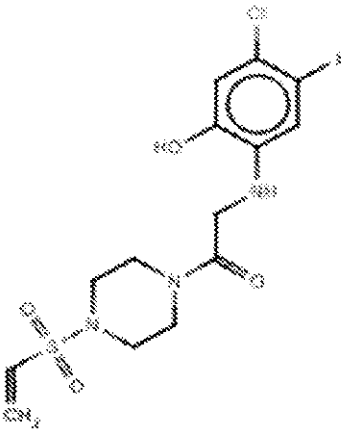
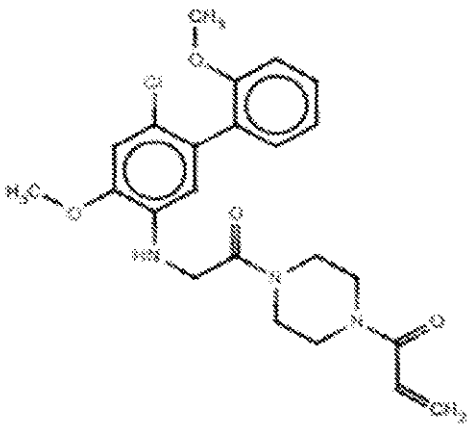
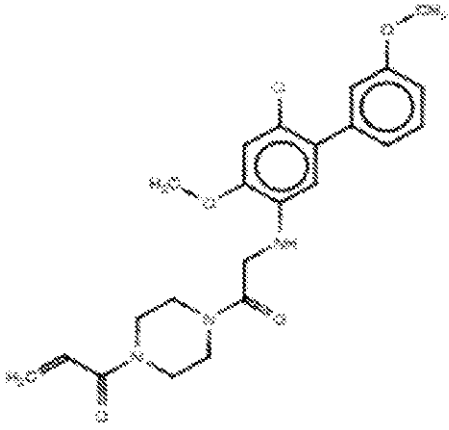
化合物 番号I-	構造
37	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)NCCNc2cc(Cl)c3c[nH]c3c2</chem>
38	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)NCCNc2cc3c[nH]c3c2</chem>
39	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)NCCNc2cc(Cl)c3c[nH]c3c2C</chem>

10

20

30

【表 1 - 1 4】

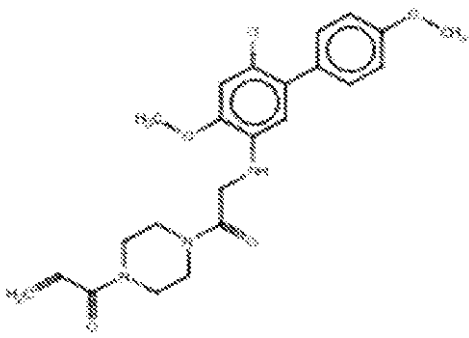
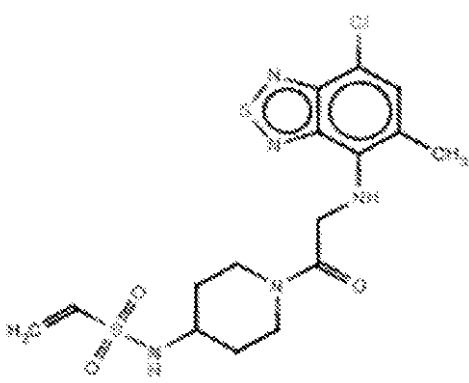
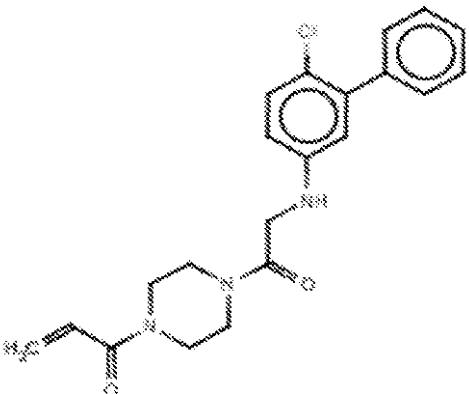
化合物 番号I-	構造
40	
41	
42	

10

20

30

【表 1 - 1 5】

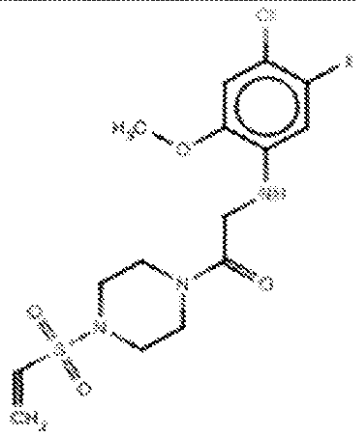
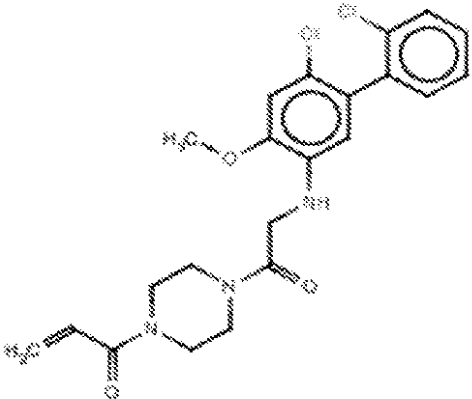
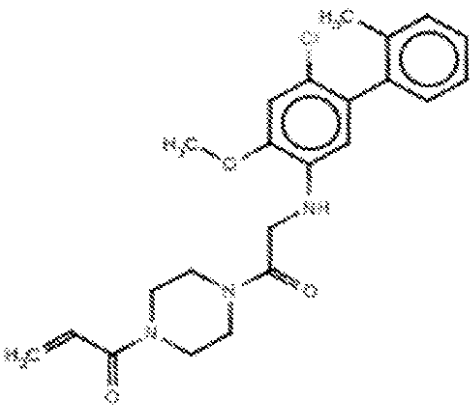
化合物 番号I-	構造
43	
44	
45	

10

20

30

【表 1 - 1 6】

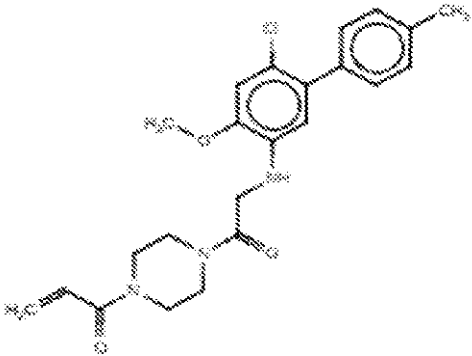
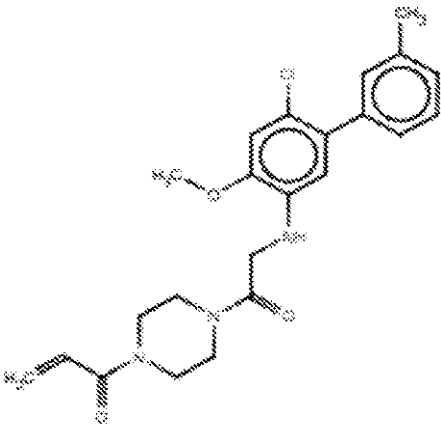
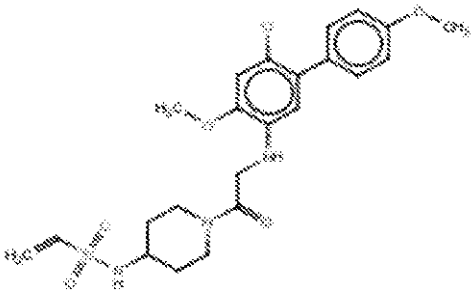
化合物 番号I-	構造
46	
47	
48	

10

20

30

【表 1 - 1 7】

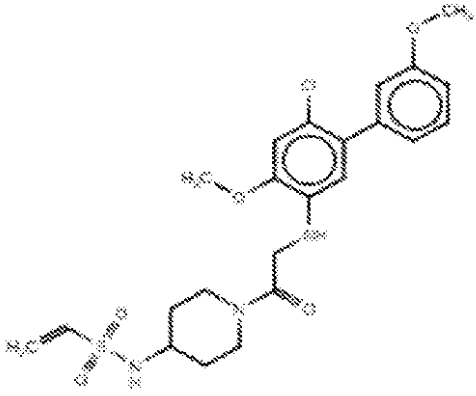
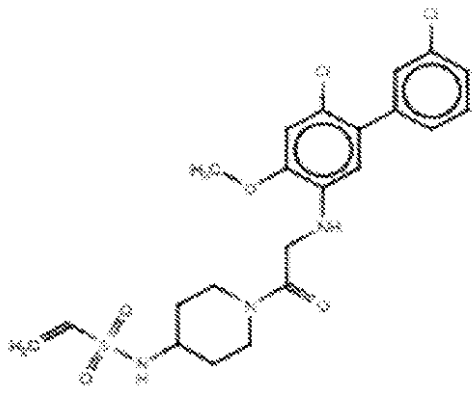
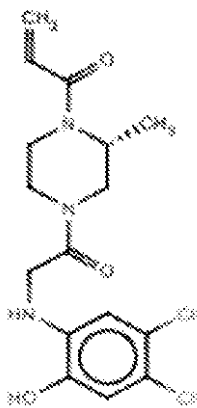
化合物 番号I-	構造
49	
50	
51	

10

20

30

【表 1 - 1 8】

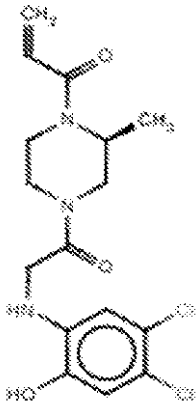
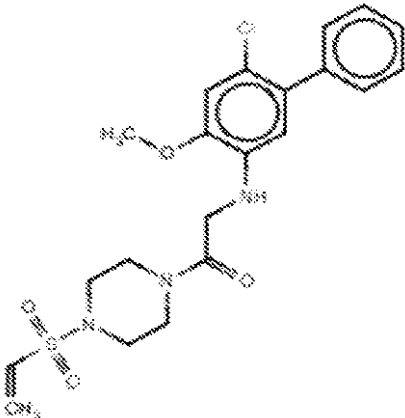
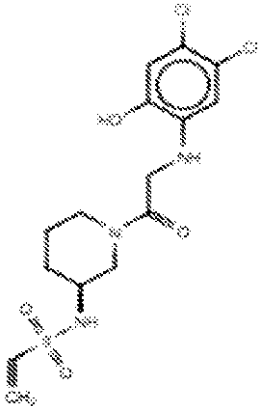
化合物 番号I-	構造
52	
53	
54	

10

20

30

【表 1 - 1 9】

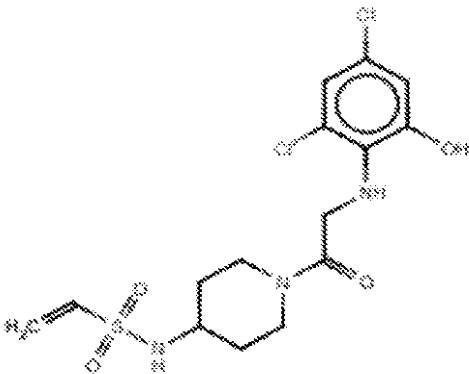
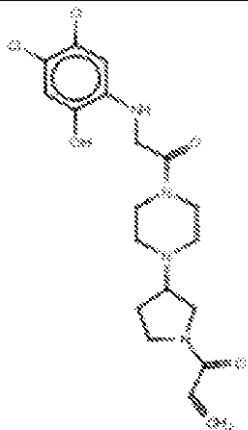
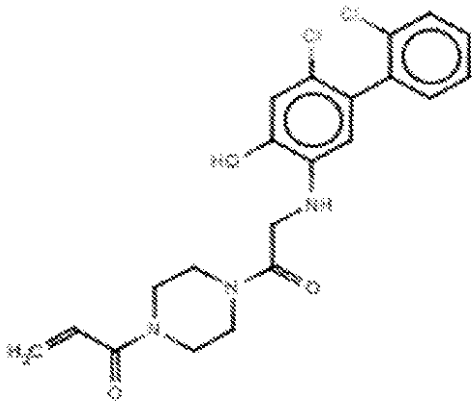
化合物 番号I-	構造
55	
56	
57	

10

20

30

【表 1 - 2 0】

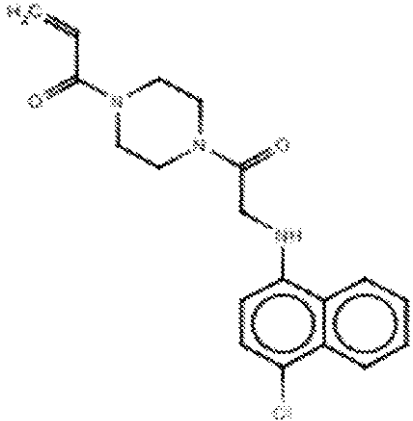
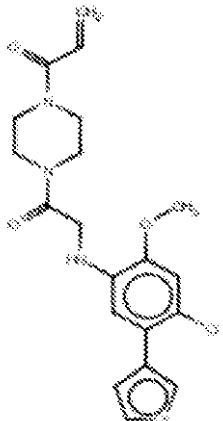
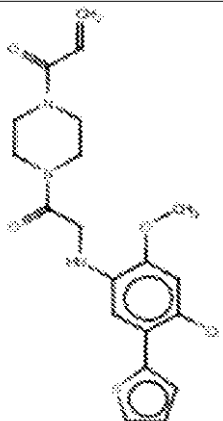
化合物 番号I-	構造
58	
59	
60	

10

20

30

【表 1 - 2 1】

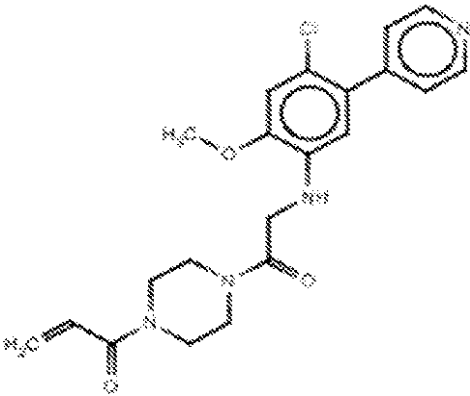
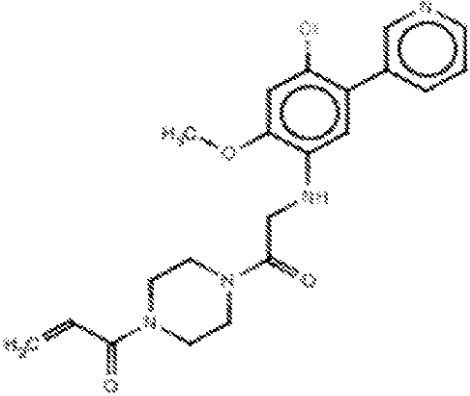
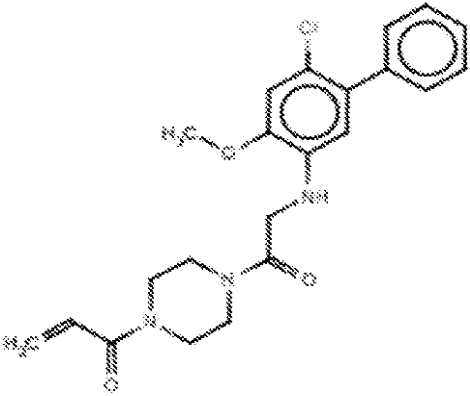
化合物 番号I-	構造
61	 <chem>CC(=O)N(CCC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C1CCCN1C(=O)C(F)(F)F</chem>
62	 <chem>CC(=O)N(CCC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C1CCCN1C(=O)C(F)(F)F</chem>
63	 <chem>CC(=O)N(CCC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)C1CCCN1C(=O)C(F)(F)F</chem>

10

20

30

【表 1 - 2 2】

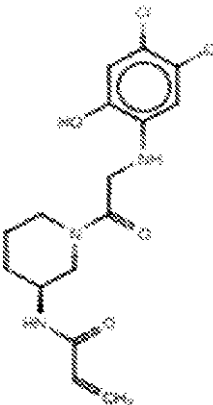
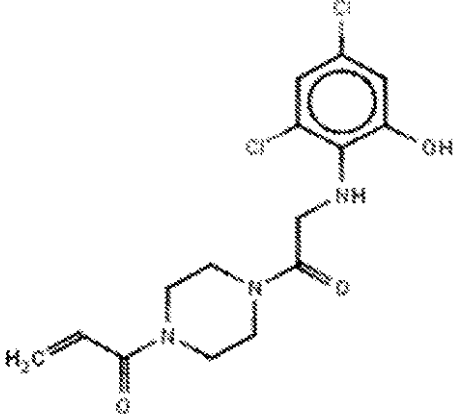
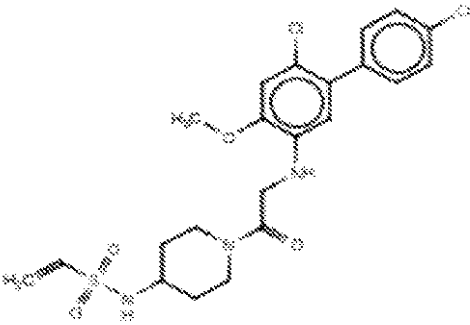
化合物 番号I-	構造
64	
65	
66	

10

20

30

【表 1 - 2 3】

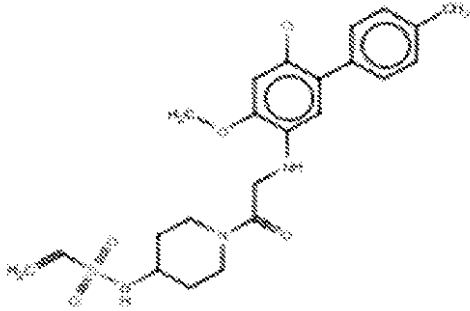
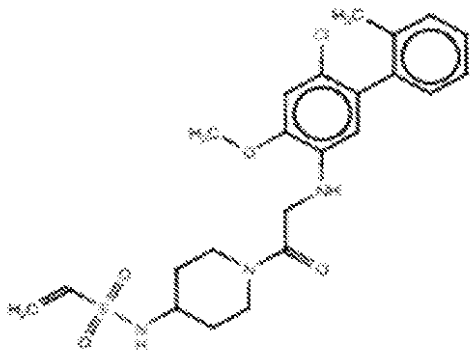
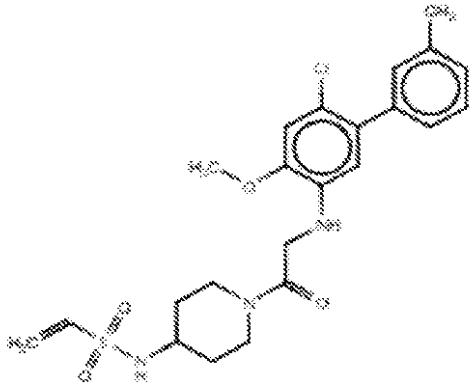
化合物 番号I-	構造
67	
68	
69	

10

20

30

【表 1 - 2 4】

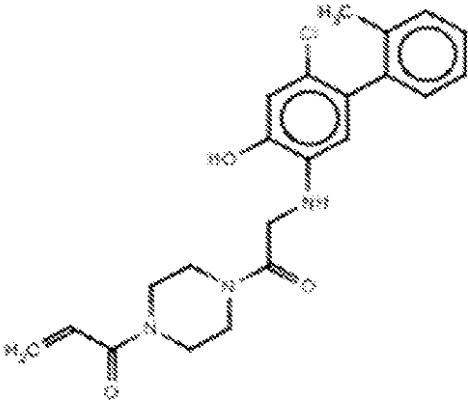
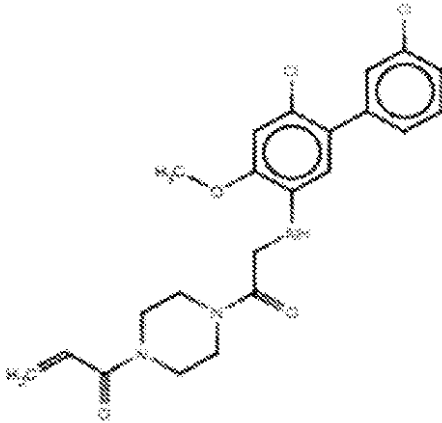
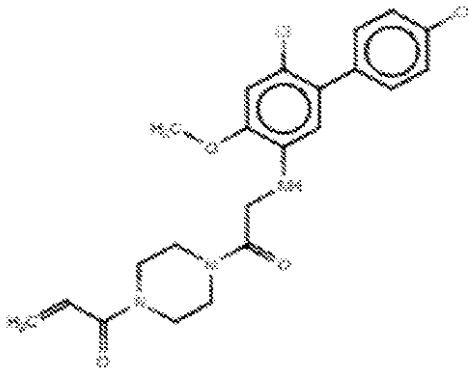
化合物 番号I-	構造
70	
71	
72	

10

20

30

【表 1 - 2 5】

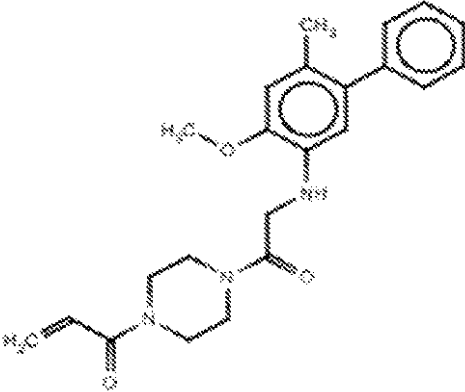
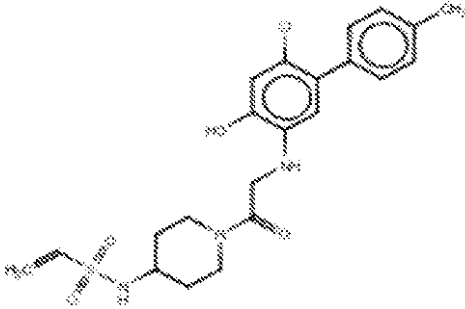
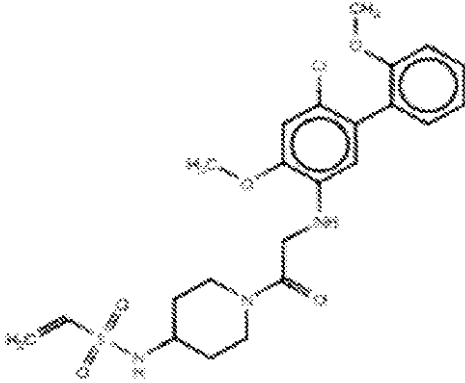
化合物 番号I-	構造
73	
74	
75	

10

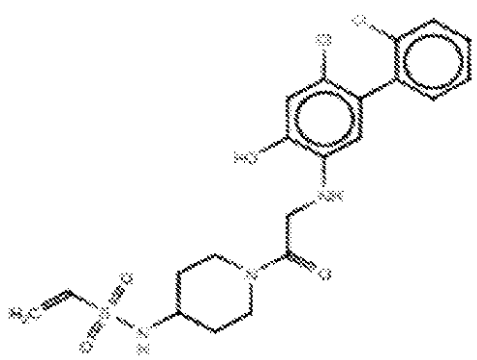
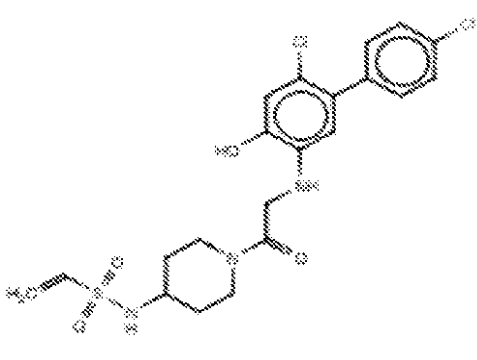
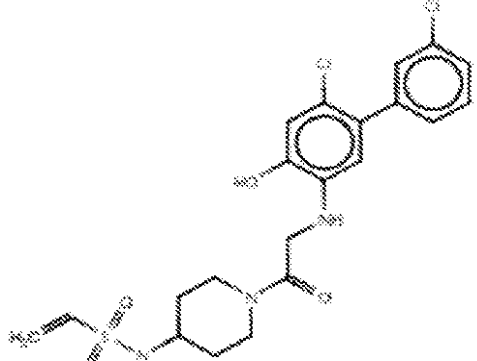
20

30

【表 1 - 2 6】

化合物 番号I-	構造	
76		10
77		20
78		30

【表 1 - 2 7】

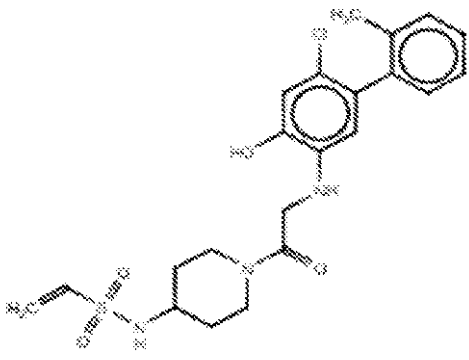
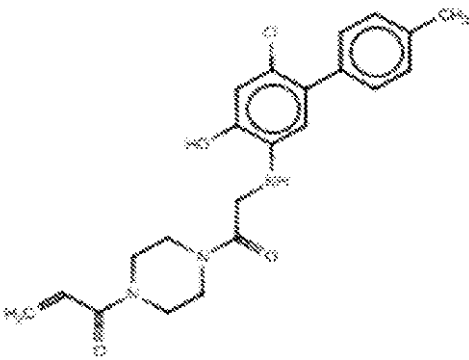
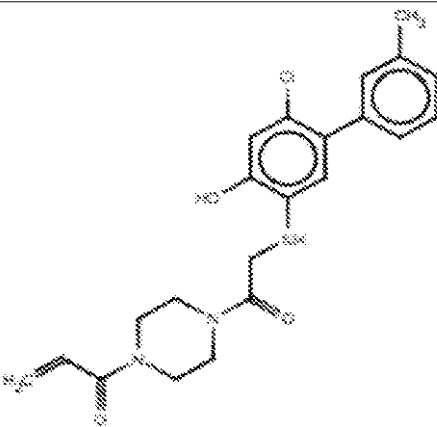
化合物 番号I-	構造
79	
80	
81	

10

20

30

【表 1 - 2 8】

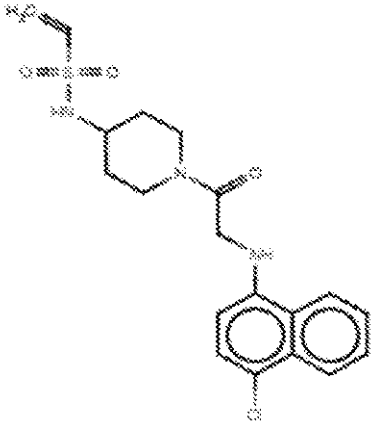
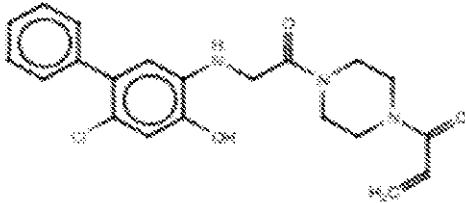
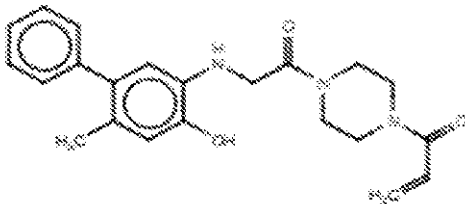
化合物 番号I-	構造
82	
83	
84	

10

20

30

【表 1 - 2 9】

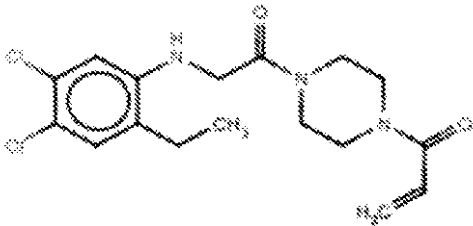
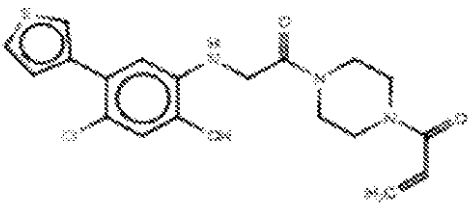
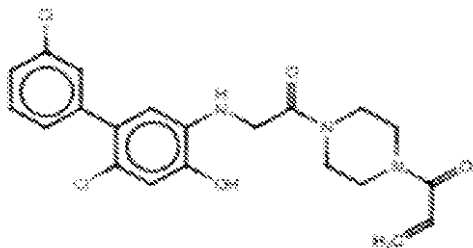
化合物 番号I-	構造
85	
86	
87	

10

20

30

【表 1 - 3 0】

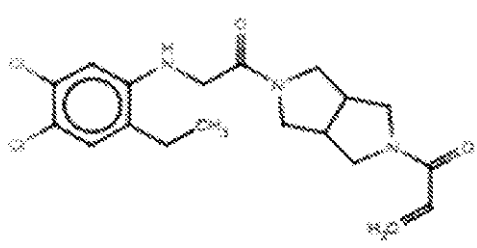
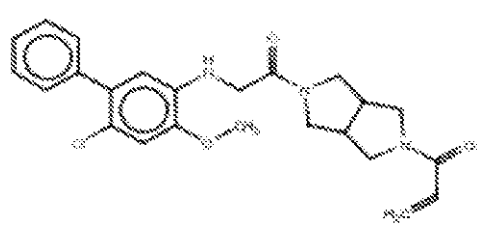
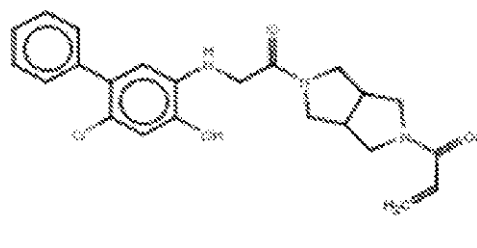
化合物 番号I-	構造
88	
89	
90	

10

20

30

【表 1 - 3 2】

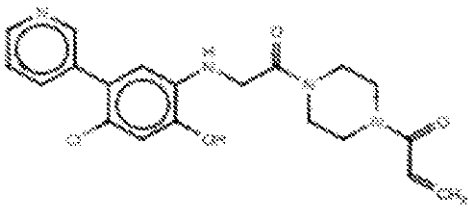
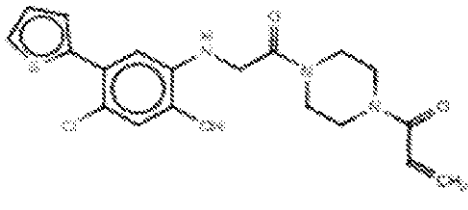
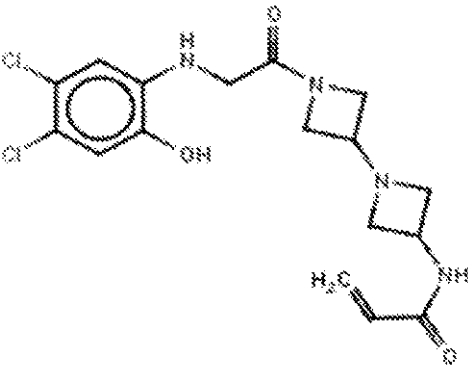
化合物 番号I-	構造
94	
95	
96	

10

20

30

【表 1 - 3 5】

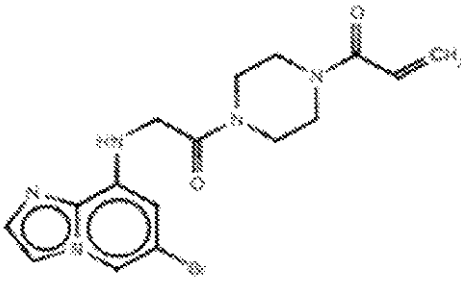
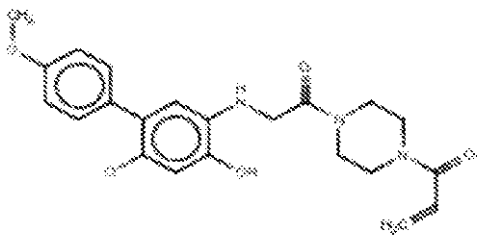
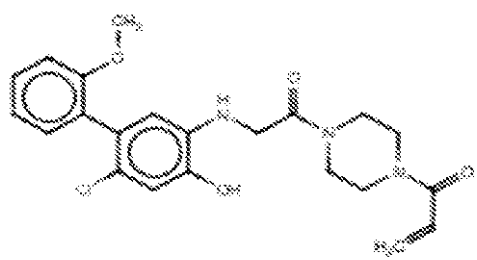
化合物 番号I-	構造
103	
104	
105	

10

20

30

【表 1 - 3 6】

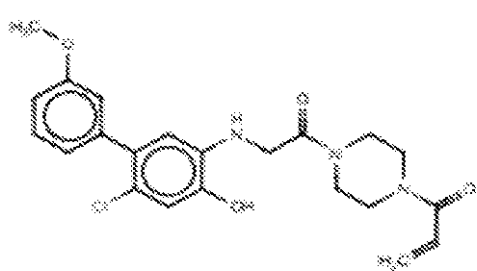
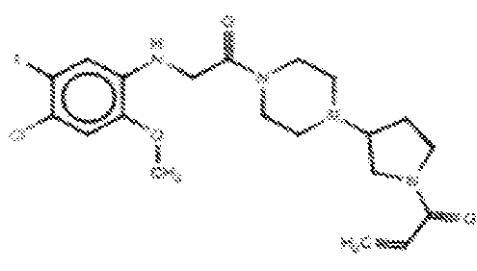
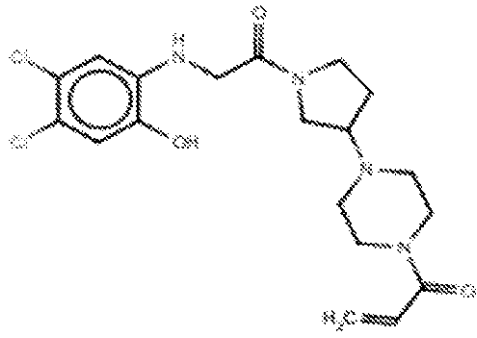
化合物 番号I-	構造
106	
107	
108	

10

20

30

【表 1 - 3 7】

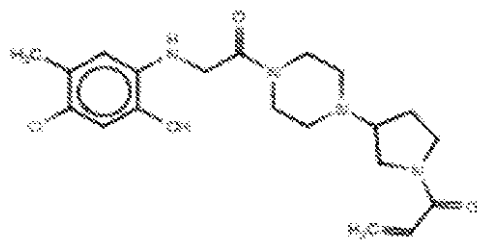
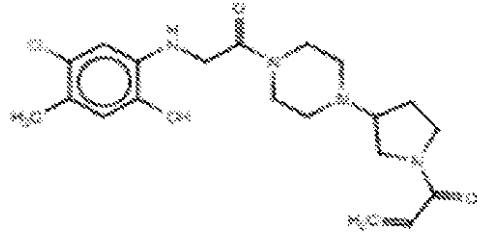
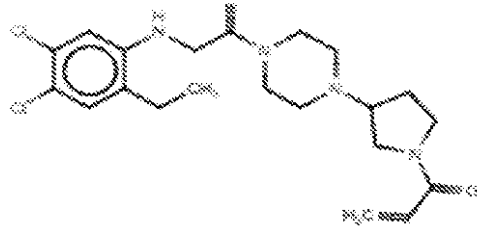
化合物 番号I-	構造
109	
110	
111	

10

20

30

【表 1 - 3 8】

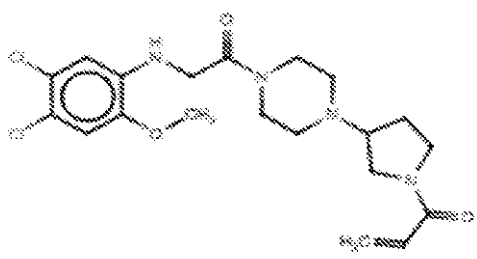
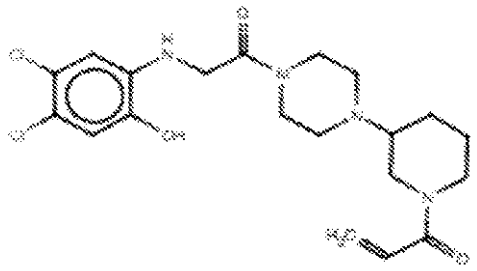
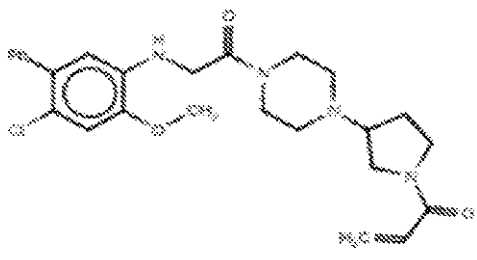
化合物 番号I-	構造
112	
113	
114	

10

20

30

【表 1 - 3 9】

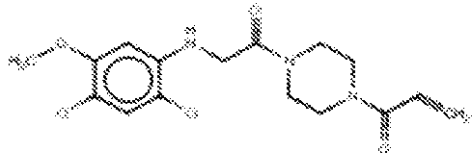
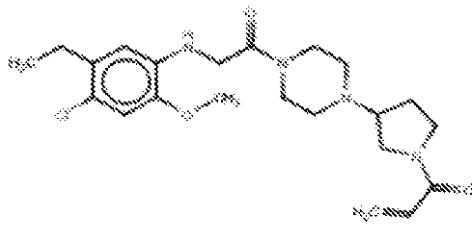
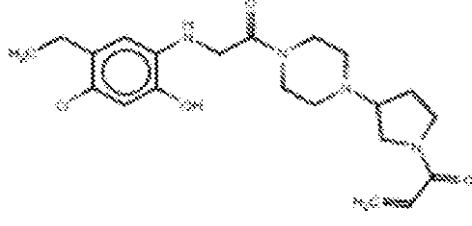
化合物 番号I-	構造
115	
116	
117	

10

20

30

【表 1 - 4 1】

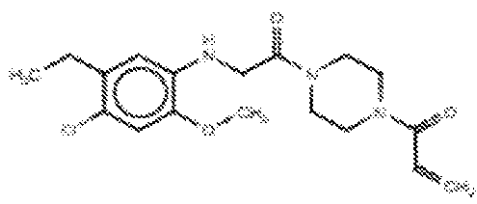
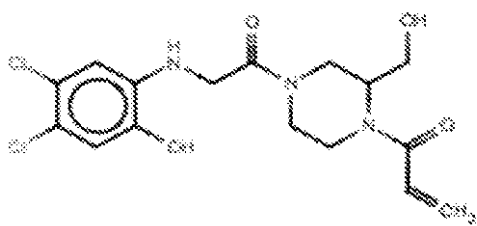
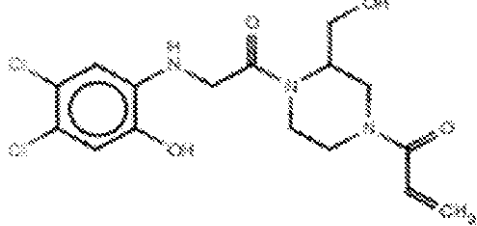
化合物 番号I-	構造
121	
122	
123	

10

20

30

【表 1 - 4 2】

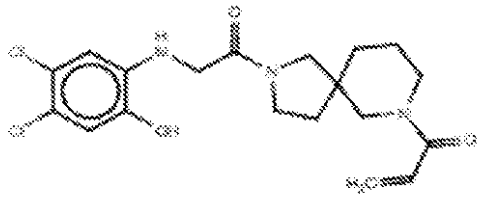
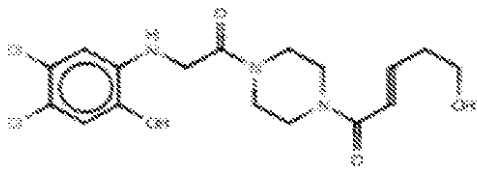
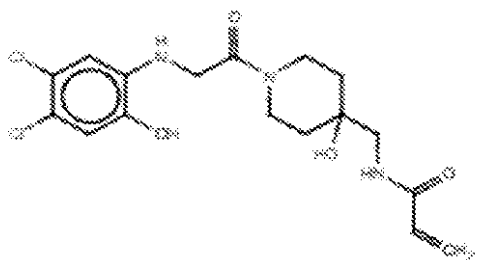
化合物 番号I-	構造
124	
125	
126	

10

20

30

【表 1 - 4 3】

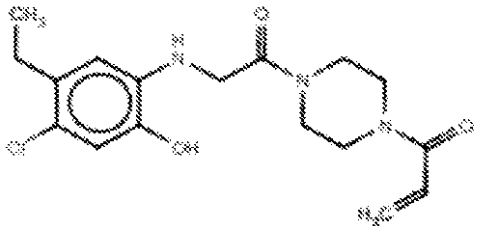
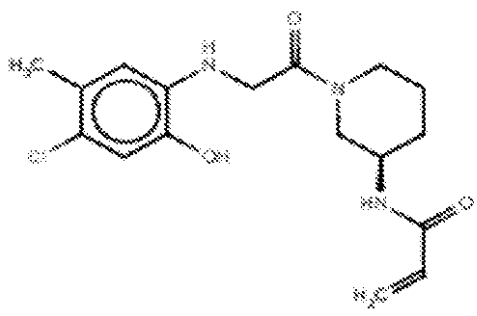
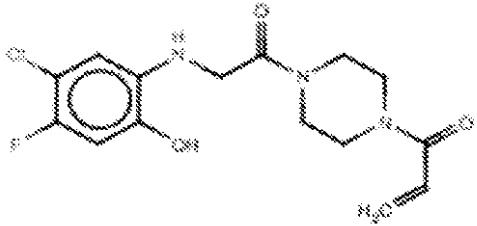
化合物 番号I-	構造
127	
128	
129	

10

20

30

【表 1 - 4 4】

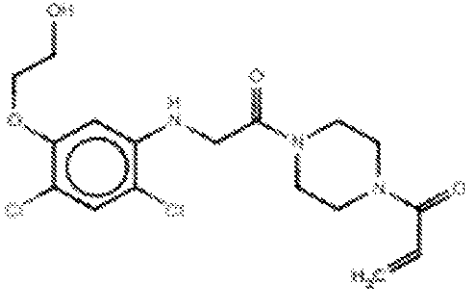
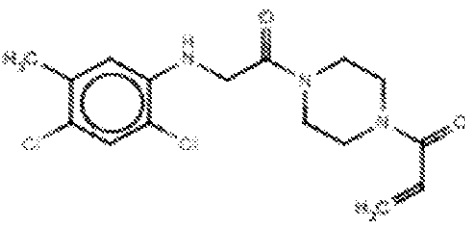
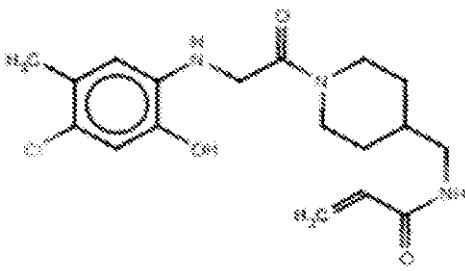
化合物 番号I-	構造
130	
131	
132	

10

20

30

【表 1 - 4 5】

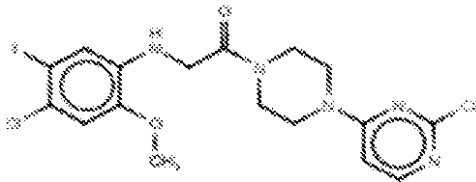
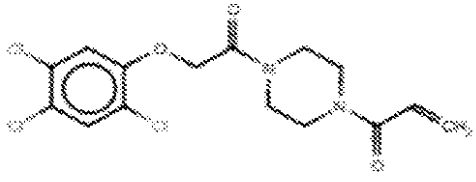
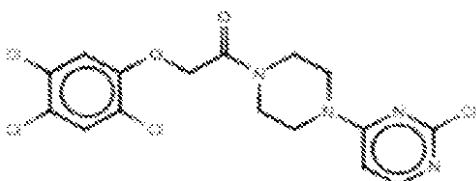
化合物 番号I-	構造
133	
134	
135	

10

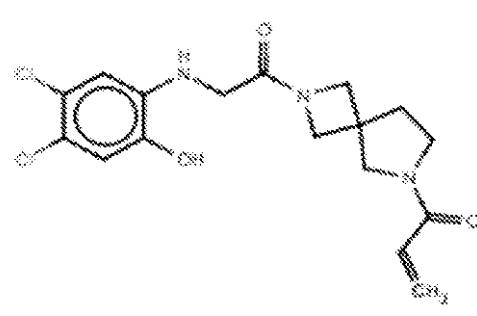
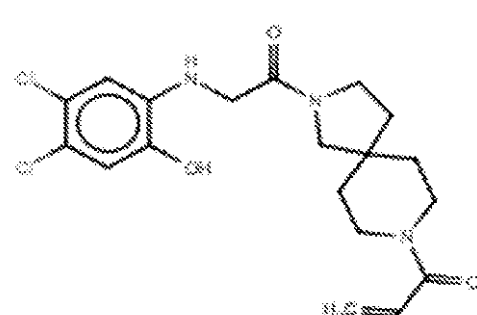
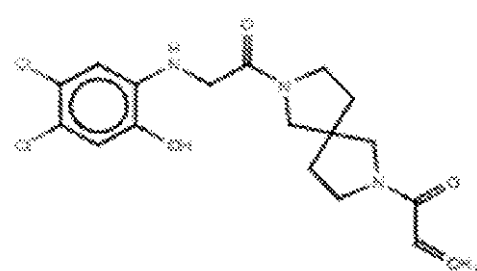
20

30

【表 1 - 4 6】

化合物 番号I-	構造	
136		10
137		20
138		30

【表 1 - 4 7】

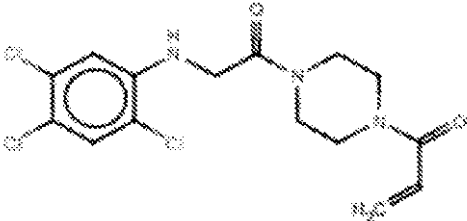
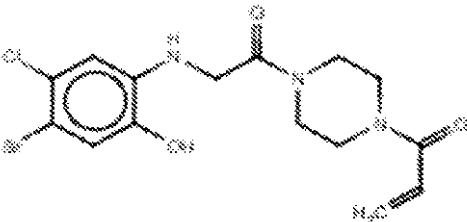
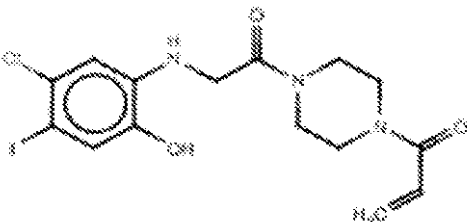
化合物 番号I-	構造
139	
140	
141	

10

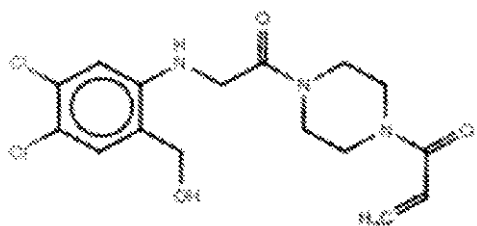
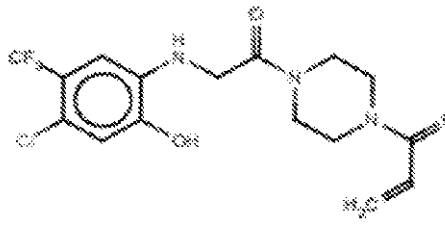
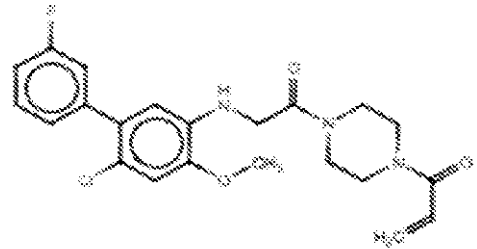
20

30

【表 1 - 4 8】

化合物 番号I-	構造	
142		10
143		20
144		30

【表 1 - 4 9】

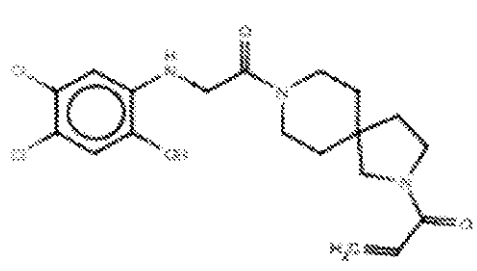
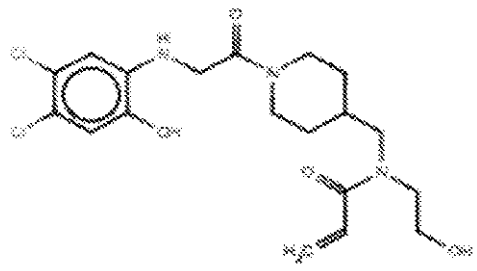
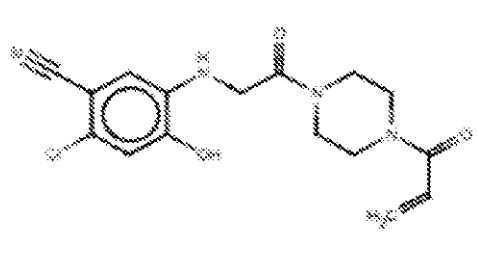
化合物 番号I-	構造
145	
146	
147	

10

20

30

【表 1 - 5 1】

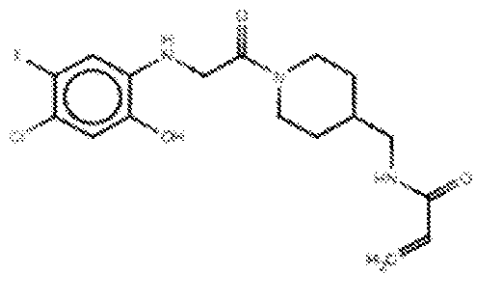
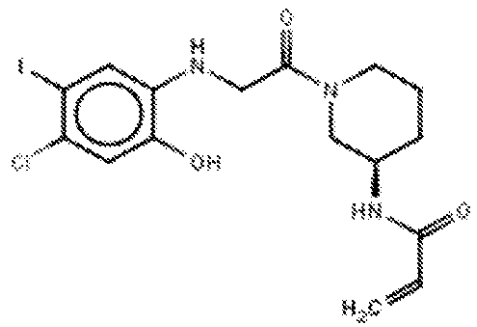
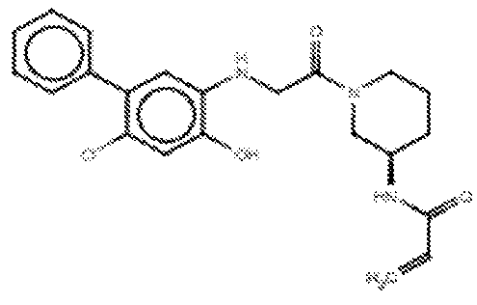
化合物 番号I-	構造
151	
152	
153	

10

20

30

【表 1 - 5 2】

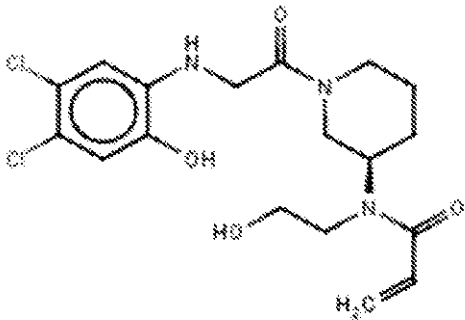
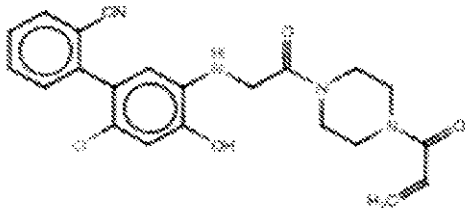
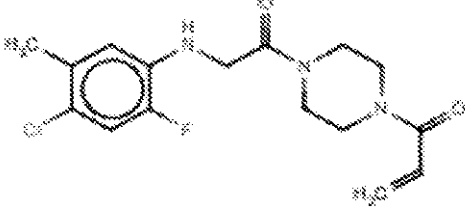
化合物 番号I-	構造
154	
155	
156	

10

20

30

【表 1 - 5 3】

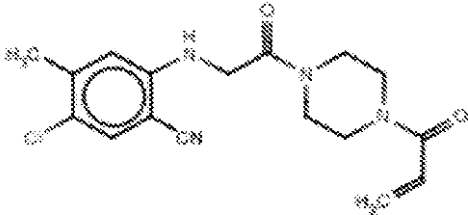
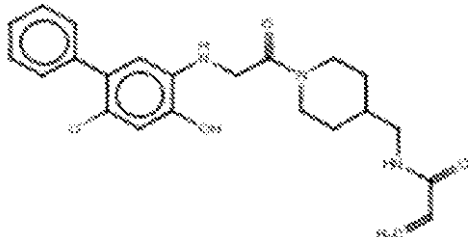
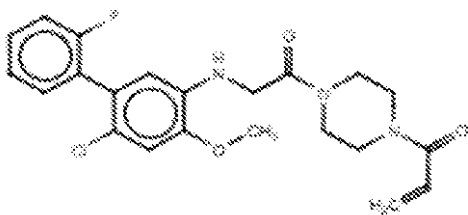
化合物 番号I-	構造
157	
158	
159	

10

20

30

【表 1 - 5 4】

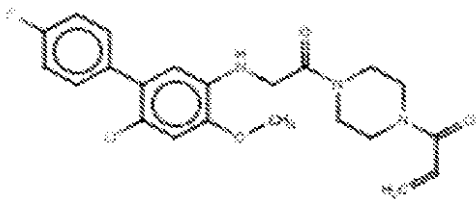
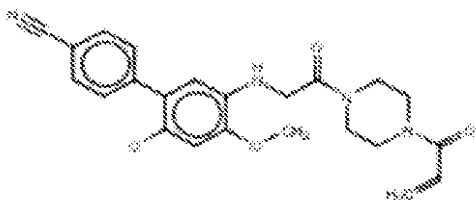
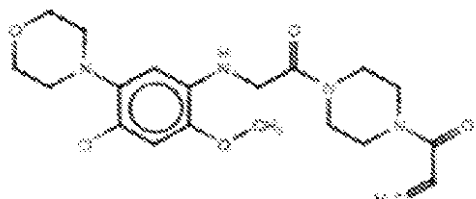
化合物 番号I-	構造
160	
161	
162	

10

20

30

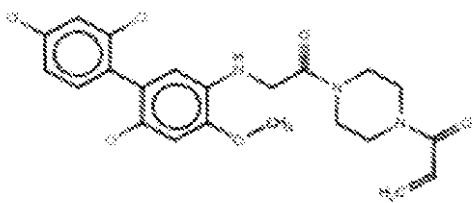
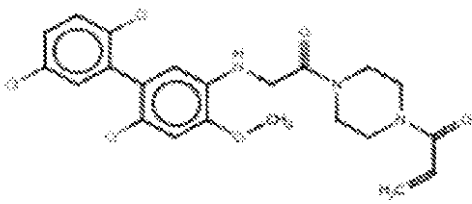
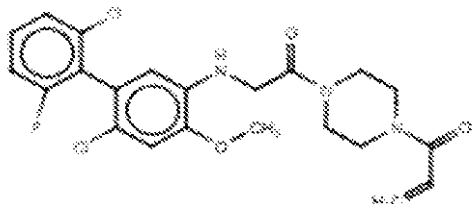
【表 1 - 5 5】

化合物 番号I-	構造	
163		10
164		20
165		30

【表 1-56】

化合物 番号I-	構造
166	
167	
168	

【表 1 - 5 7】

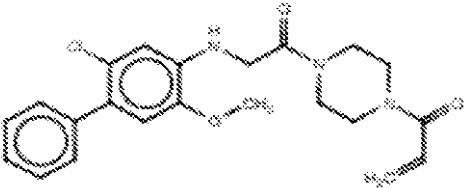
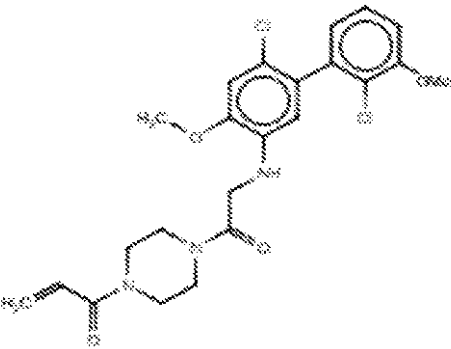
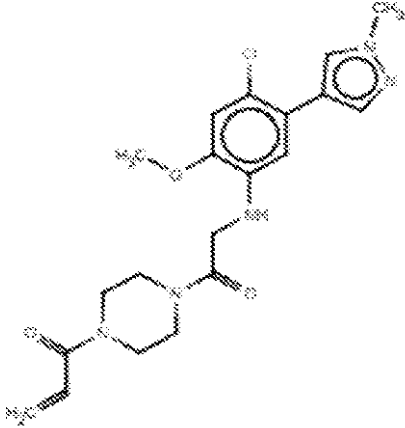
化合物 番号I-	構造
169	
170	
171	

10

20

30

【表 1 - 5 8】

化合物 番号I-	構造
172	
173	
174	

10

20

30

【表 1-59】

化合物 番号I-	構造
175	
176	
177	
178	
179	

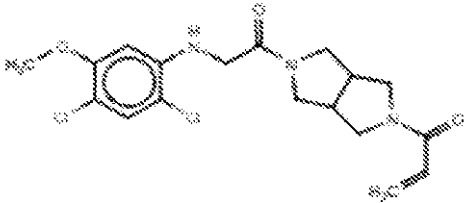
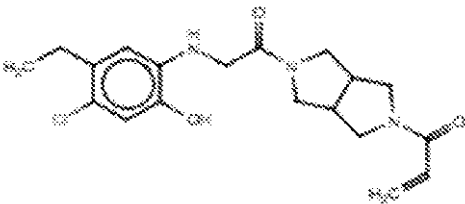
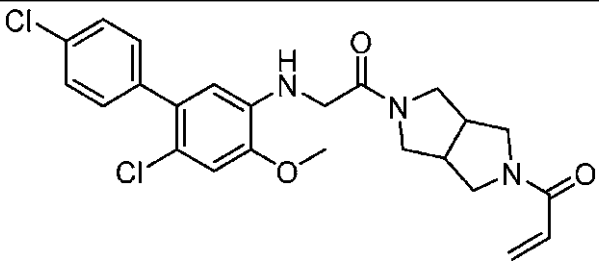
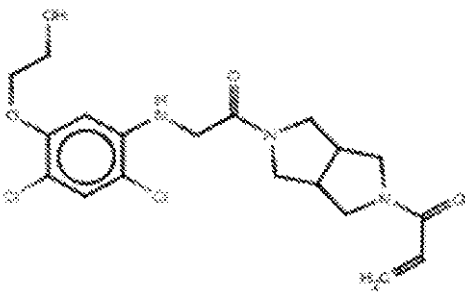
10

20

30

40

【表 1 - 6 0】

化合物 番号I-	構造
180	
181	
182	
183	

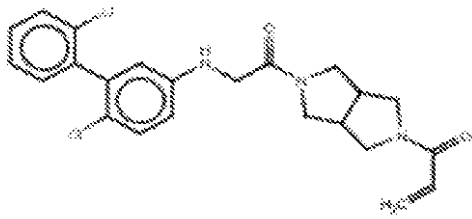
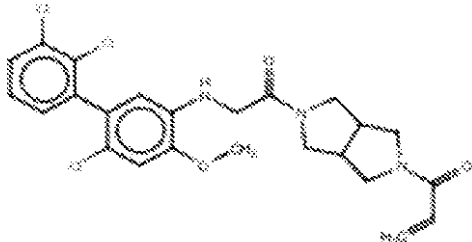
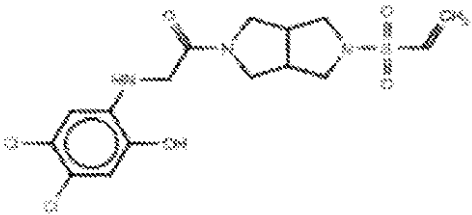
10

20

30

40

【表 1 - 6 1】

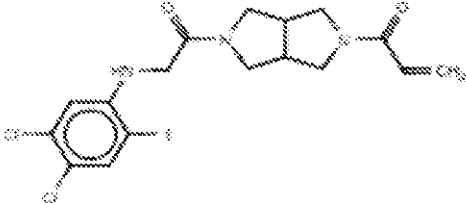
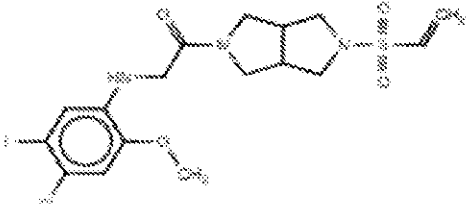
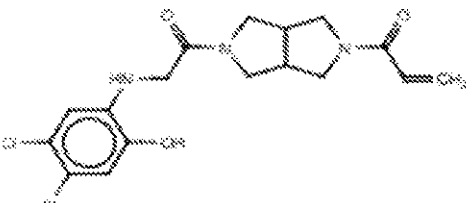
化合物 番号I-	構造
184	
185	
186	

10

20

30

【表 1 - 6 2】

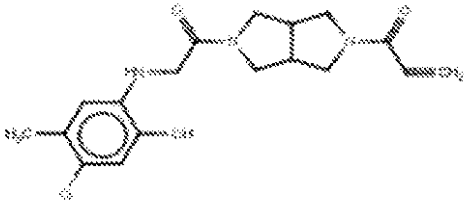
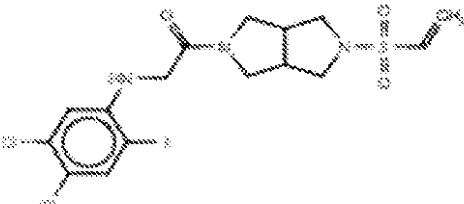
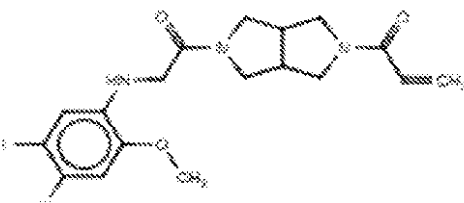
化合物 番号I-	構造
187	
188	
189	

10

20

30

【表 1 - 6 3】

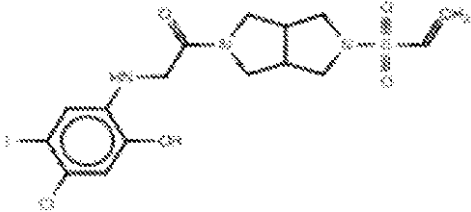
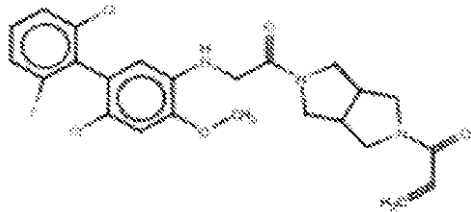
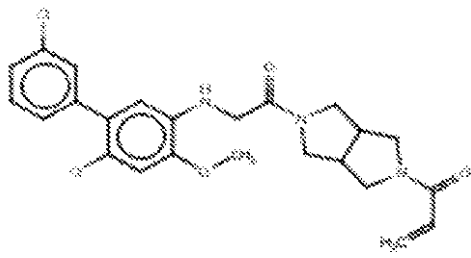
化合物 番号I-	構造
190	
191	
192	

10

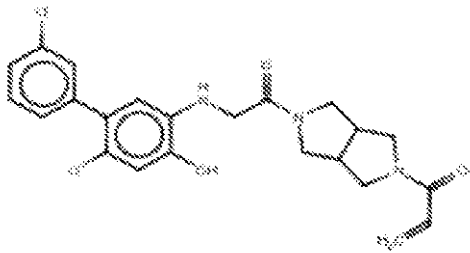
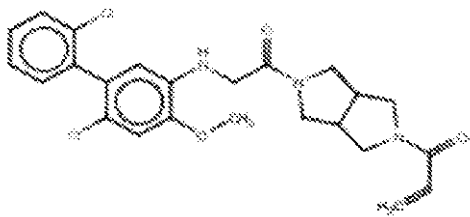
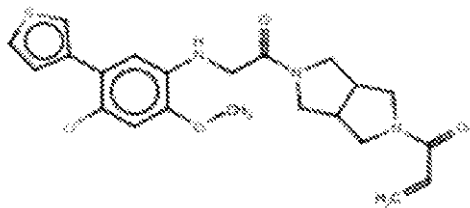
20

30

【表 1 - 6 4】

化合物 番号I-	構造	
193		10
194		20
195		30

【表 1 - 6 5】

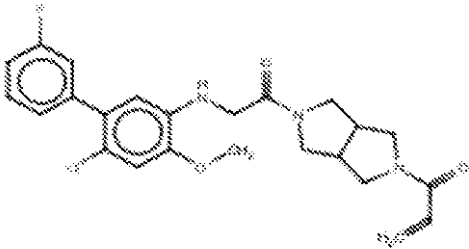
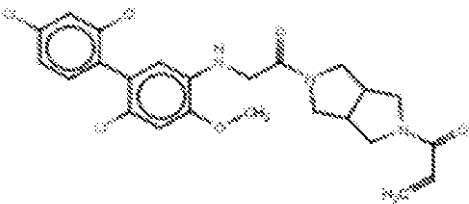
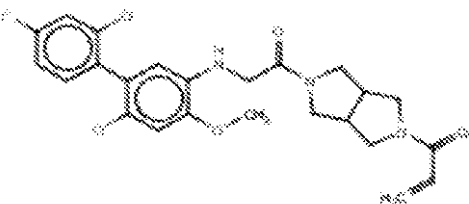
化合物 番号I-	構造
196	
197	
198	

10

20

30

【表 1 - 6 6】

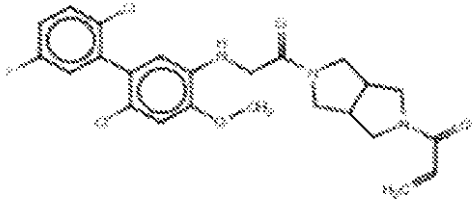
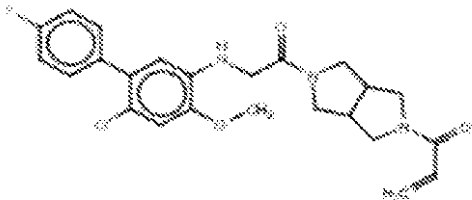
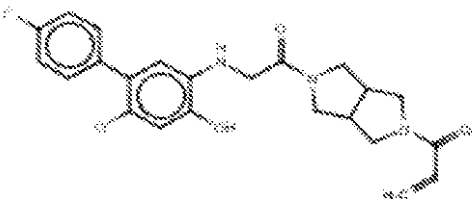
化合物 番号I-	構造
199	
200	
201	

10

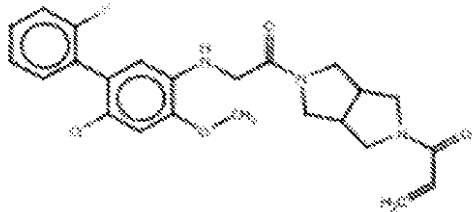
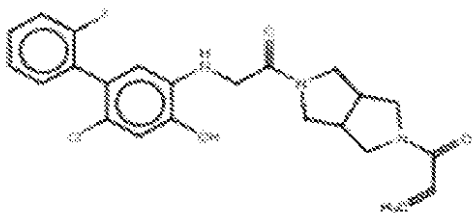
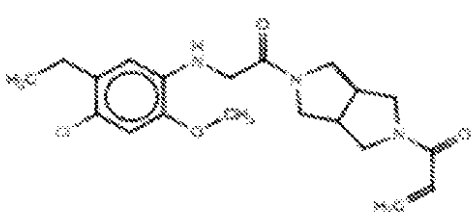
20

30

【表 1 - 6 7】

化合物 番号I-	構造	
202		10
203		20
204		30

【表 1 - 6 8】

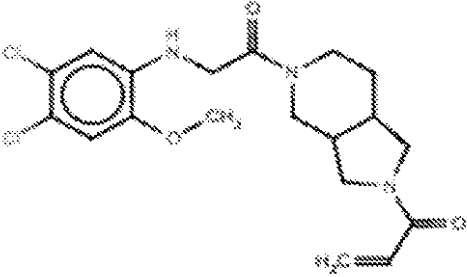
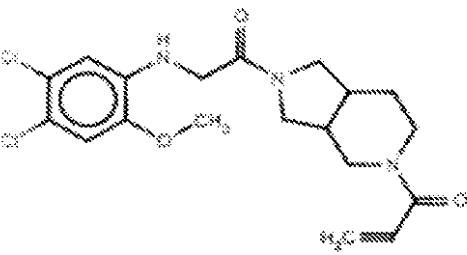
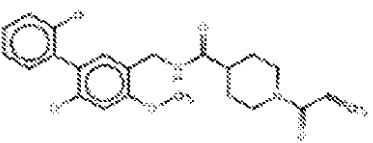
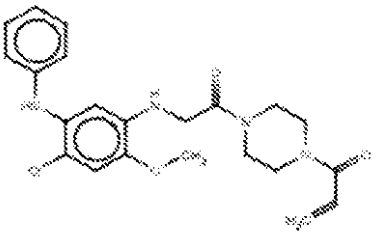
化合物 番号I-	構造
205	
206	
207	

10

20

30

【表 1 - 6 9】

化合物 番号I-	構造
208	
209	
210	
211	

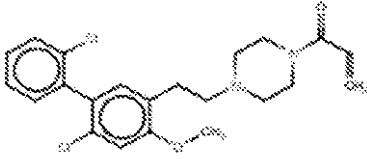
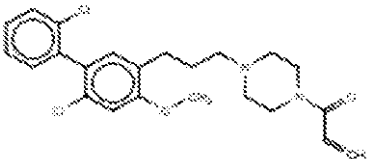
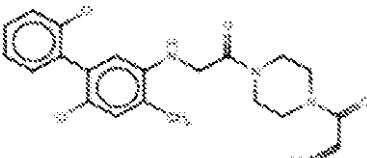
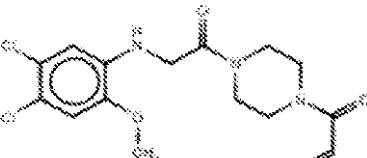
10

20

30

40

【表 1 - 7 0】

化合物 番号I-	構造
212	
213	
214	
215	

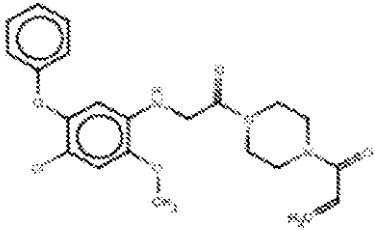
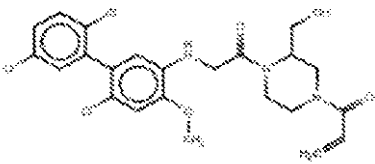
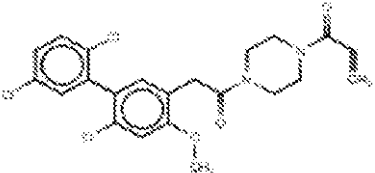
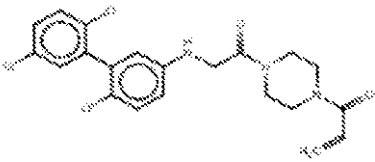
10

20

30

40

【表 1 - 7 2】

化合物 番号I-	構造
220	
221	
222	
223	

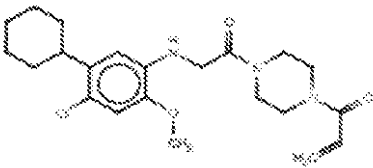
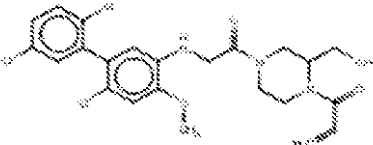
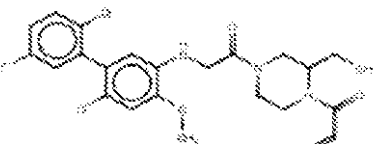
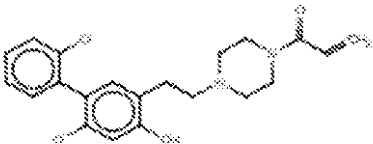
10

20

30

40

【表 1 - 7 4】

化合物 番号I-	構造
228	
229	
230	
231	

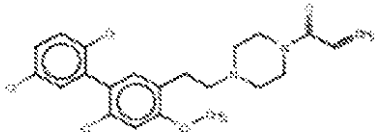
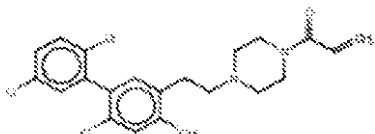
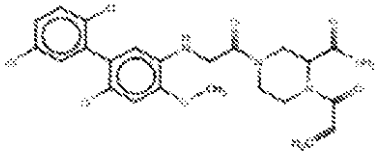
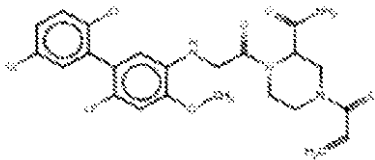
10

20

30

40

【表 1 - 7 5】

化合物 番号I-	構造
232	
233	
234	
235	

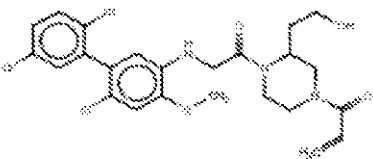
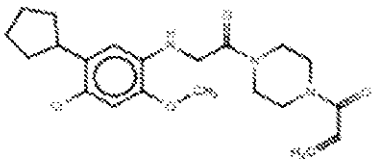
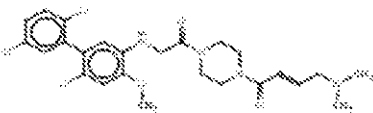
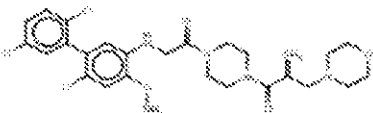
10

20

30

40

【表 1 - 7 6】

化合物 番号I-	構造
236	
237	
238	
239	

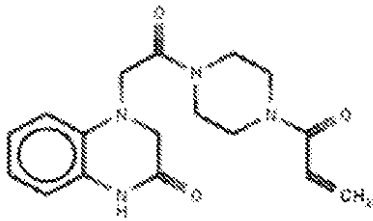
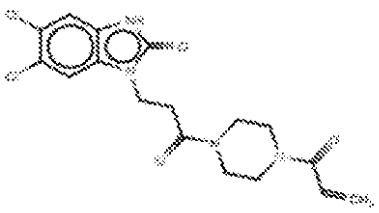
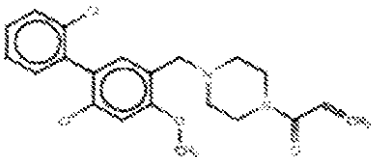
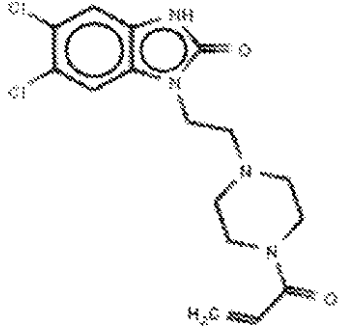
10

20

30

40

【表 1 - 7 7】

化合物 番号I-	構造
240	
241	
242	
243	

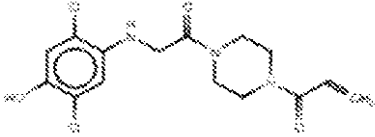
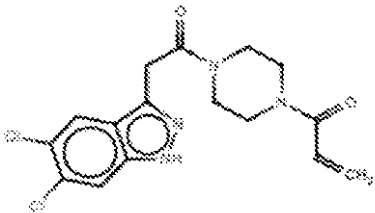
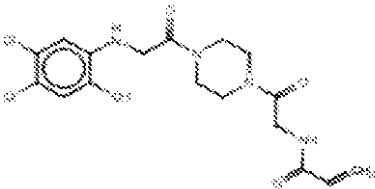
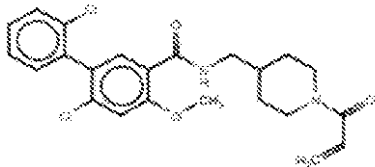
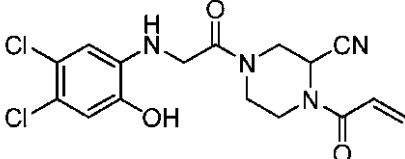
10

20

30

40

【表 1 - 7 8】

化合物 番号I-	構造
244	
245	
246	
247	
248	

【 0 3 3 4】

10

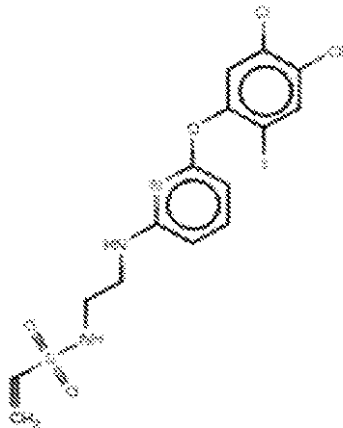
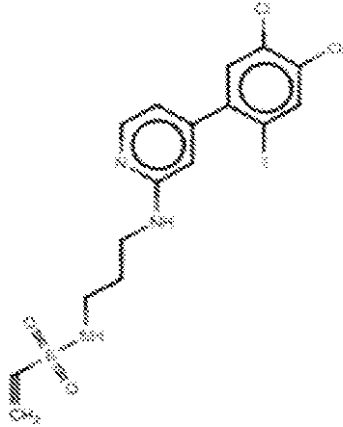
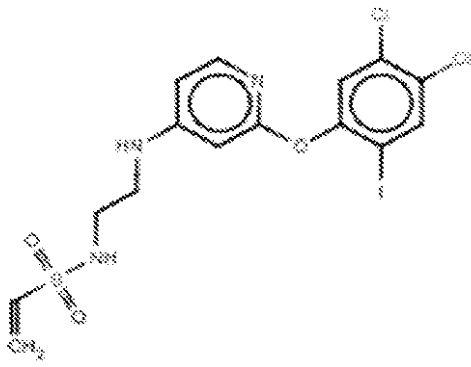
20

30

40

【表 2 - 1】

表 2

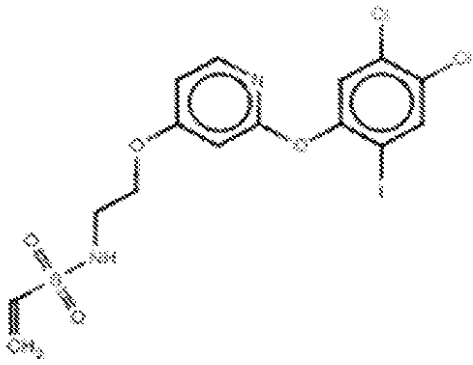
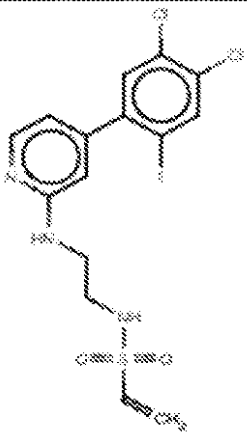
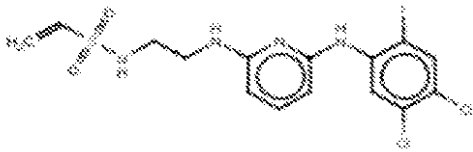
化合物番号 (II-)	構造
1	
2	
3	

10

20

30

【表 2 - 2】

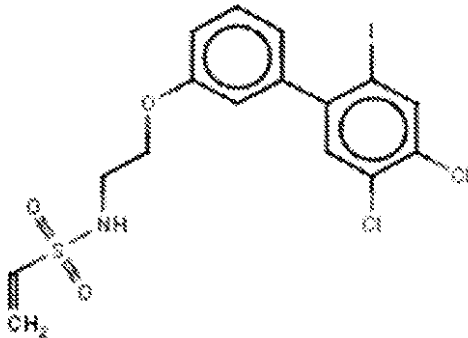
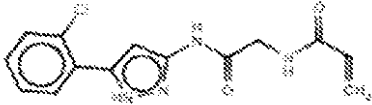
化合物番号 (II-)	構造
4	
5	
6	

10

20

30

【表 2 - 3】

化合物番号 (II-)	構造
7	
8	

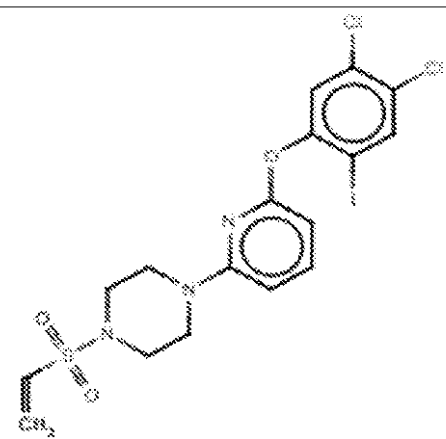
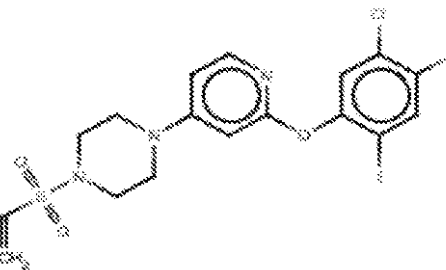
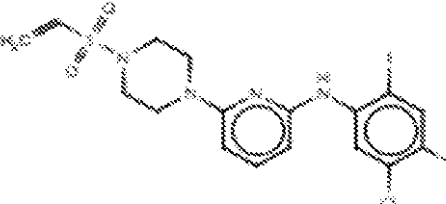
10

20

【 0 3 3 5 】

【表 3 - 1】

表 3

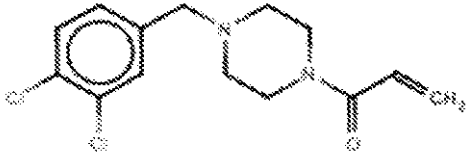
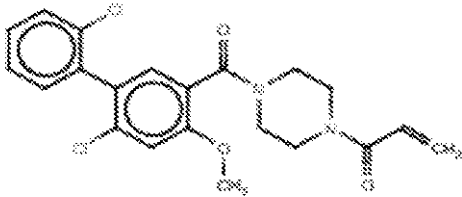
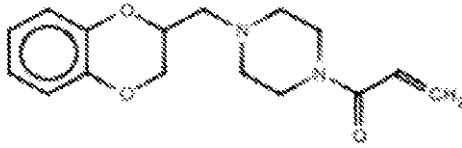
化合物番号(III-)	構造
1	
2	
3	

10

20

30

【表 3 - 2】

化合物番号 (III-)	構造
4	
5	
6	

10

20

30

【表 3 - 3】

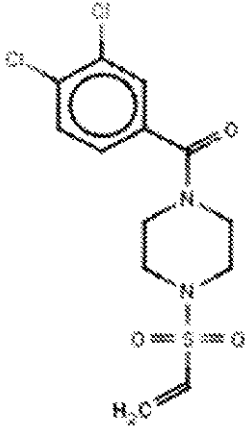
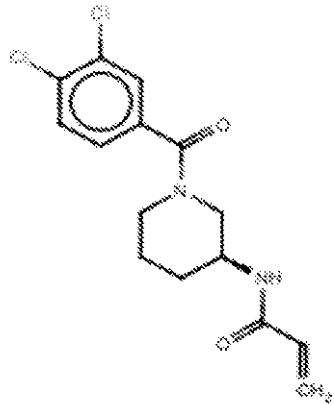
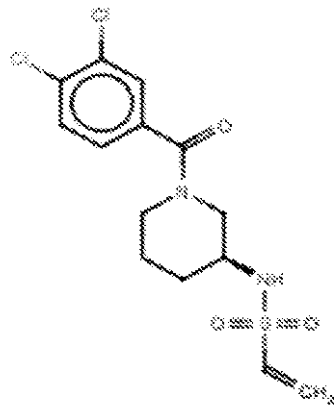
化合物番号(III-)	構造
7	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C2=CC=CC3=CC=CC=C23</chem>
8	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC(=C3)Cl</chem>
9	 <chem>C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)N2CCN(CC2)C3=CC=CC(=C3)Cl</chem>

10

20

30

【表 3 - 4】

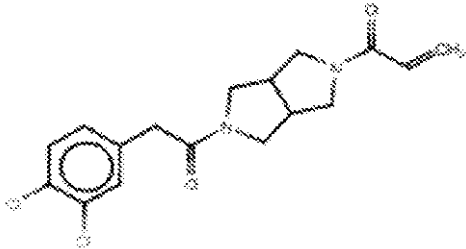
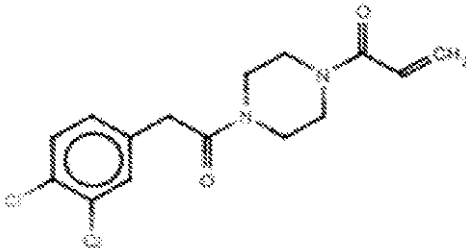
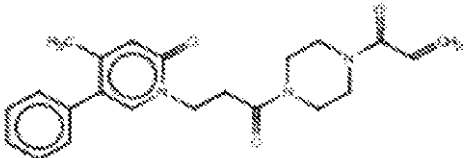
化合物番号(III-)	構造
10	
11	
12	

10

20

30

【表 3 - 5】

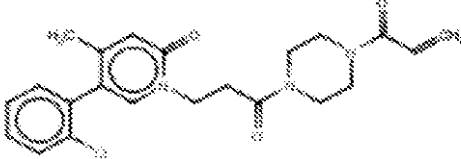
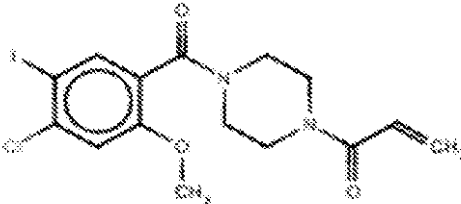
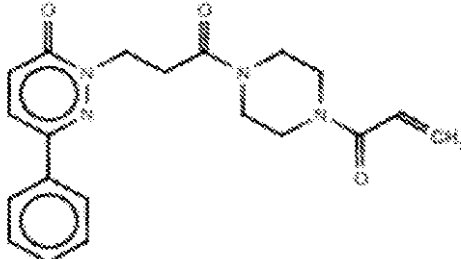
化合物番号 (III-)	構造
13	
14	
15	

10

20

30

【表 3 - 6】

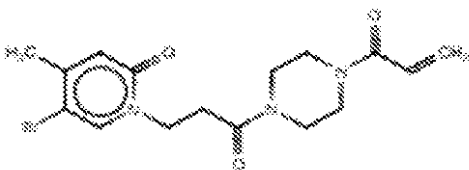
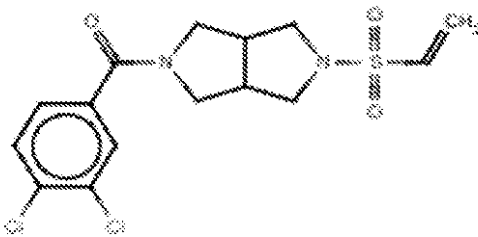
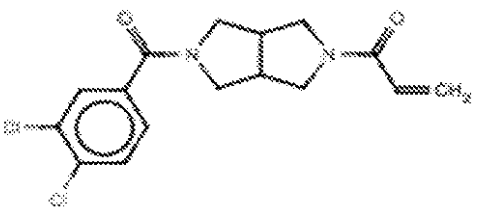
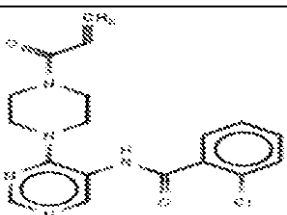
化合物番号(III-)	構造
16	
17	
18	

10

20

30

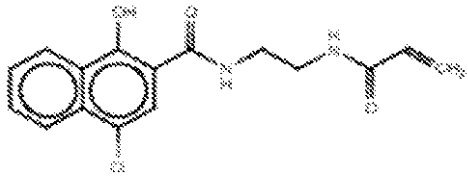
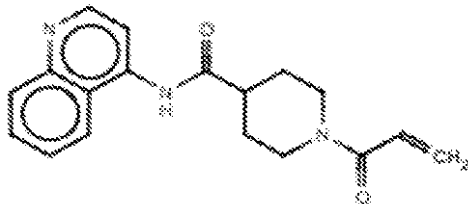
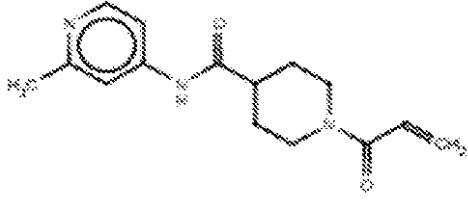
【表 3 - 7】

化合物番号(III-)	構造
19	
20	
21	
22	

【 0 3 3 6 】

【表 4 - 1】

表 4

化合物番号 (IV-)	構造
1	
2	
3	

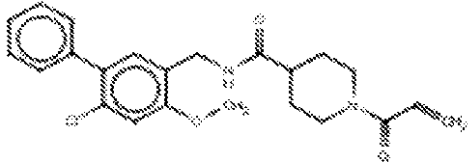
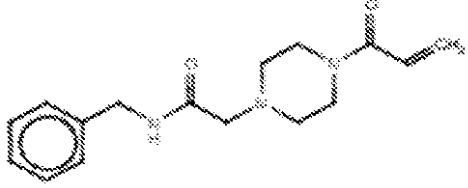
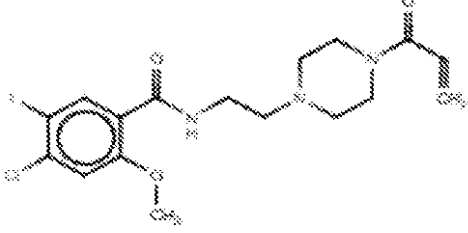
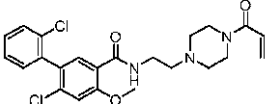
10

20

30

40

【表 4 - 2】

化合物番号 (IV-)	構造
4	
5	
6	
7	

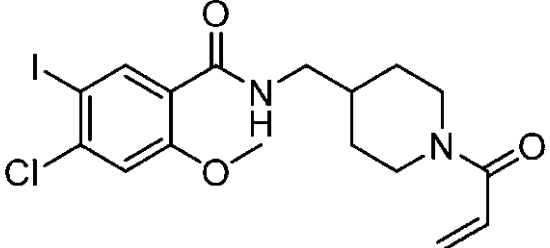
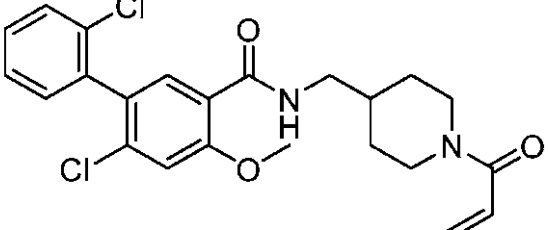
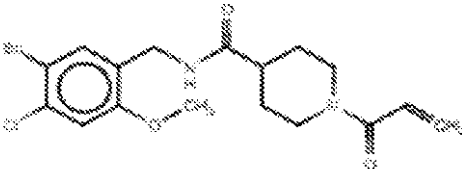
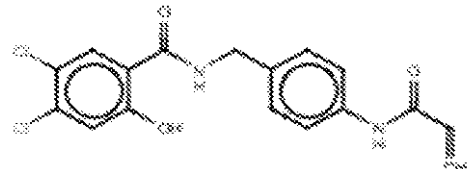
10

20

30

40

【表 4－3】

化合物番号 (IV-)	構造
8	
9	
10	
11	

【0 3 3 7】

【表 5 a - 1】

表5a
代表的化合物

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-1		1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-2		1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-3		N-(1'-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-1,3'-ビアゼチジン-3-イル)アクリルアミド	V-4		1-(4-(1-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-5		1-(3-(4-(2-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-6		1-(3-(4-(3-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

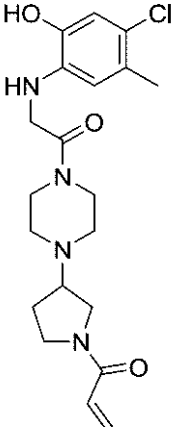
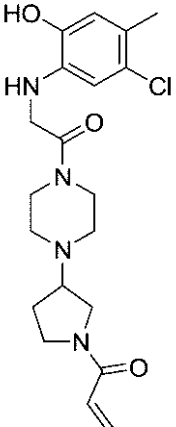
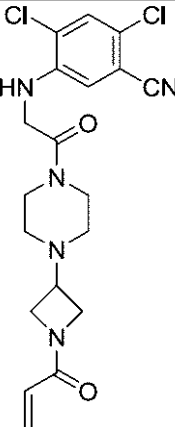
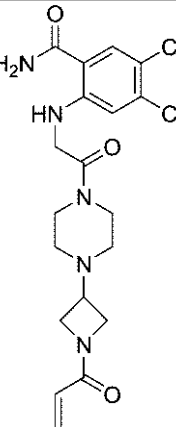
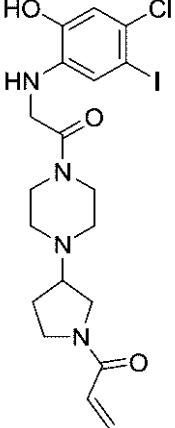
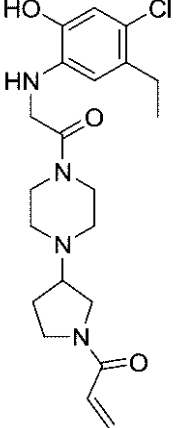
10

20

30

40

【表 5 a - 2】

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-7		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-8		1-(3-(4-(2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-9		5-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-2,4-ジクロロベンゾニトリル	V-10		2-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-4,5-ジクロロベンズアミド
V-11		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-ヨードフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-12		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

【表 5 a - 3】

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-13		1-(3-(4-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-14		1-(3-(4-(2-(5-クロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-15		1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-16		4-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン
V-17		1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-N-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-4-カルボキサミド	V-18		1-(3-(4-(2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

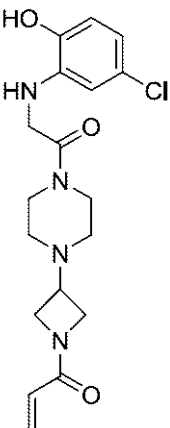
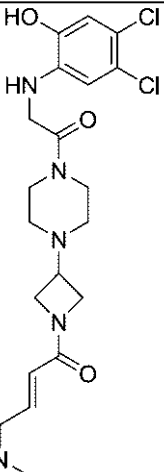
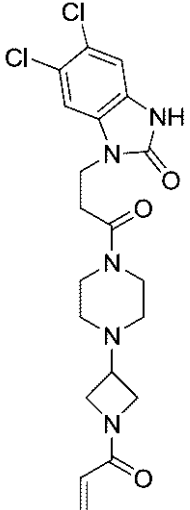
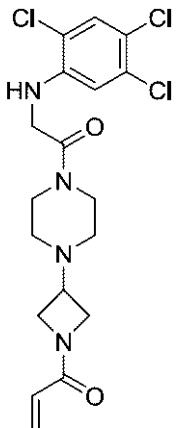
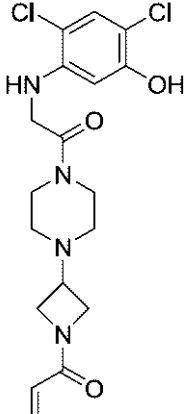
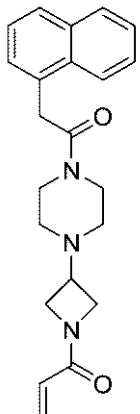
10

20

30

40

【表 5 a - 4】

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-19		1-(3-(4-(2-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-20		(E)-1-(3-(4-((4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)グリシル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン
V-21		1-(3-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-オキシプロピル)-5,6-ジクロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	V-22		1-(3-(4-(2-(2,4,5-トリクロロフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-23		1-(3-(4-(2-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-24		1-(3-(4-(2-(ナフタレン-1-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

40

【表 5 a - 5】

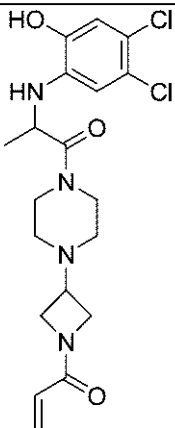
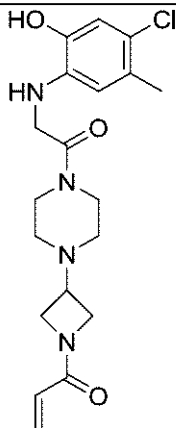
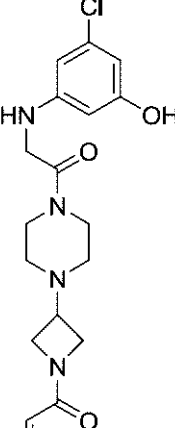
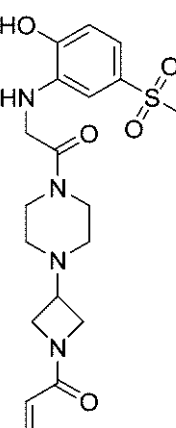
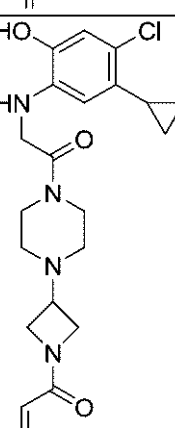
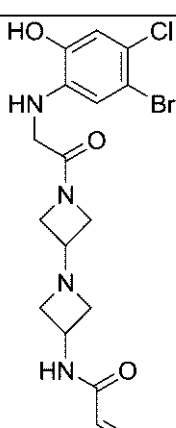
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-25		1-(3-(4-(2-(1H- インドール-3- イル)アセチル) ピペラジン-1- イル)アゼチジ ン-1-イル)プロ パ-2-エン-1-オ ン	V-26		1-(3-(4-(2-(4,5-ジ クロロ-2-(トリ フルオロメチル) フェニルアミノ) アセチル)ピペラ ジン-1-イル)ア ゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1 -オン
V-27		1-(3-(4-(2-(3,4- ジクロロ-5-ヒ ドロキシフェニ ルアミノ)アセ チル)ピペラジ ン-1-イル)アゼ チジン-1-イル) プロパ-2-エン-1 -オン	V-28		1-(3-(4-(2-(4-ブ ロモ-5-クロロ-2- ヒドロキシフェ ニルアミノ)アセ チル)ピペラジン -1-イル)アゼチ ジン-1-イル)プロ パ-2-エン-1-オ ン
V-29		1-(3-(4-(2-(1H- インドール-1- イル)アセチル) ピペラジン-1- イル)アゼチジ ン-1-イル)プロ パ-2-エン-1-オ ン	V-30		1-(3-(4-(2-(5,6-ジ クロロ-1H-イン ドール-1-イル) アセチル)ピペラ ジン-1-イル)ア ゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1 -オン

10

20

30

【表 5 a - 6】

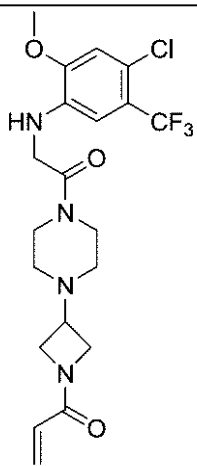
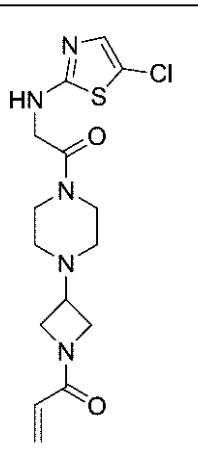
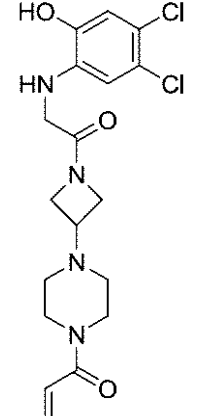
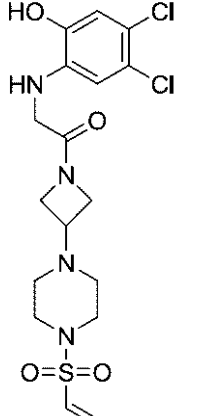
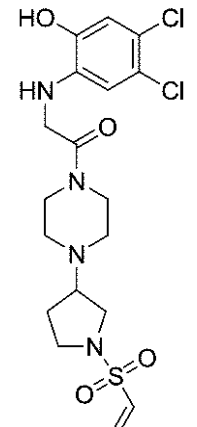
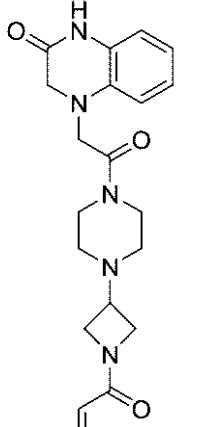
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-31		1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-32		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-メチルフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-33		1-(3-(4-(2-(3-クロロ-5-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-34		1-(3-(4-(2-(2-ヒドロキシ-5-(メチルスルホニル)フェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-35		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-36		N-(1'-(2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-1,3'-ビアゼチジン-3-イル)アクリルアミド

10

20

30

【表 5 a - 7】

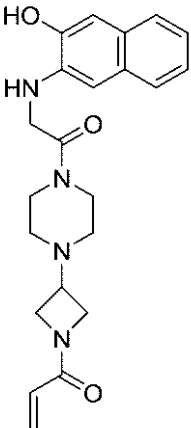
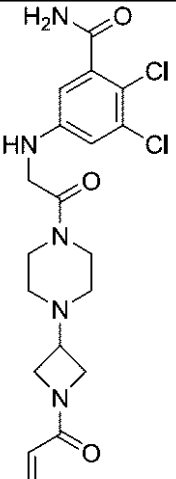
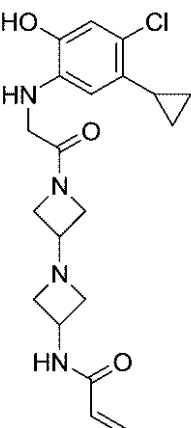
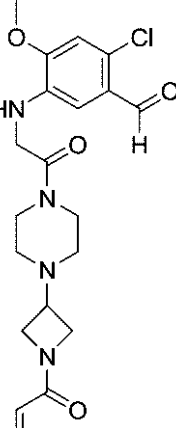
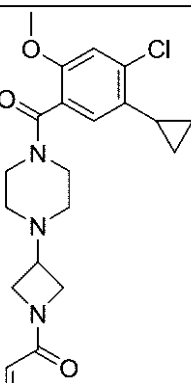
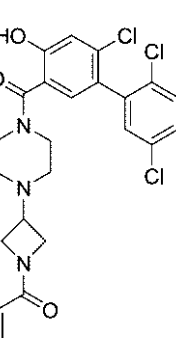
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-37		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-38		1-(3-(4-(2-(5-クロロチアゾール-2-イルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-39		1-(4-(1-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-40		2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)-1-(3-(4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン
V-41		2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)-1-(4-(1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン	V-42		4-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン

10

20

30

【表 5 a - 8】

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-43		1-(3-(4-(2-(3-ヒドロキシナフタレン-2-イルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-44		5-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ)-2,3-ジクロロベンズアミド
V-45		N-(1'-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-1,3'-ビアゼチジン-3-イル)アクリルアミド	V-46		5-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキシエチルアミノ)-2-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド
V-47		1-(3-(4-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-48		1-(3-(4-(2',5',6-トリクロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

【表 5 a - 9】

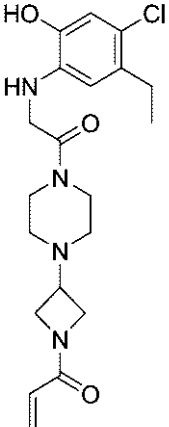
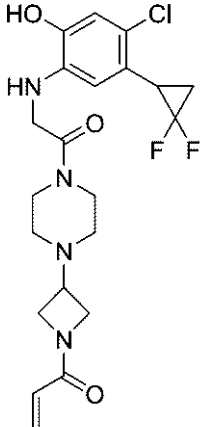
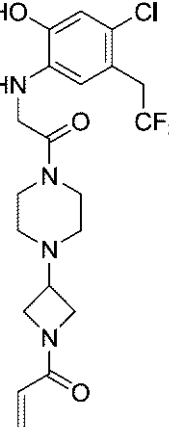
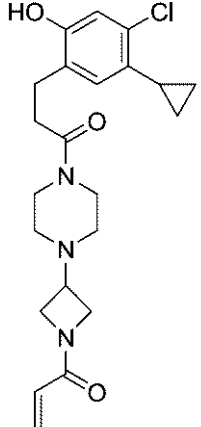
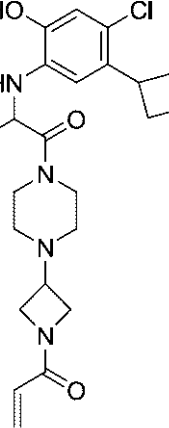
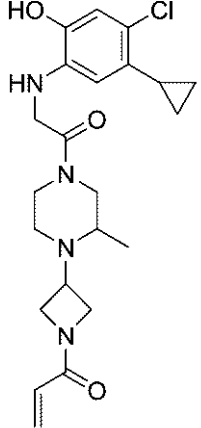
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-49		1-(4-(1-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)ブタン-1-オン	V-50		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-51		1-(1-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボキサミド	V-52		1-(3-(4-(2-(5-クロロ-4-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-53		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-54		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

【表 5 a - 1 0】

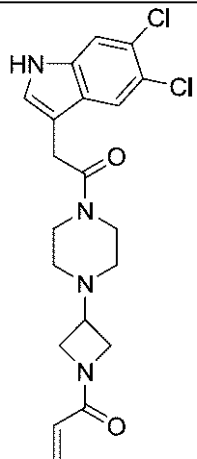
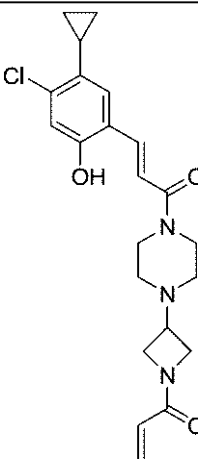
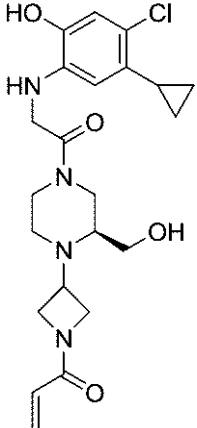
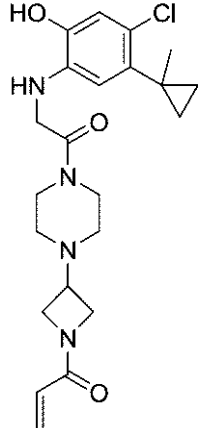
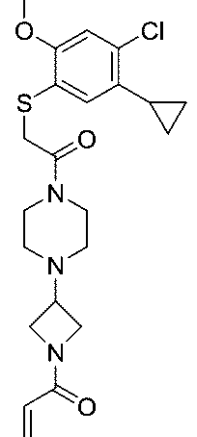
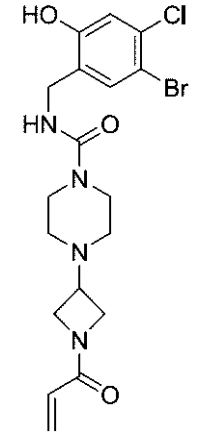
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-55		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-56		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-57		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-58		1-(3-(4-(3-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-59		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロブチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-60		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

【表 5 a - 1 1】

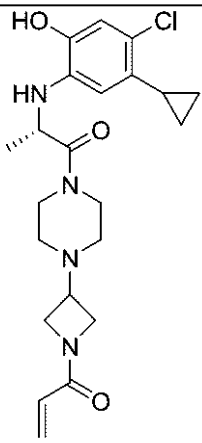
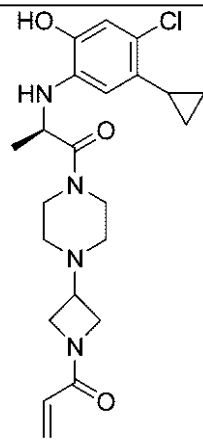
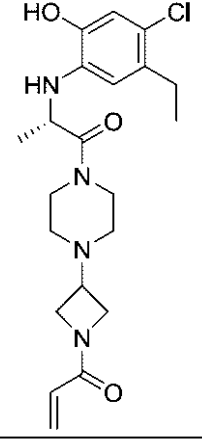
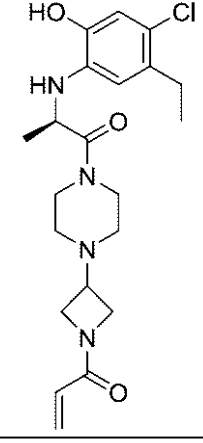
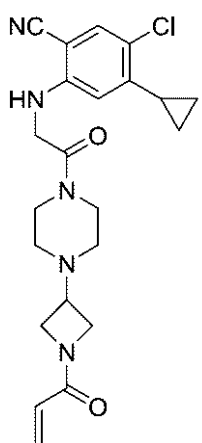
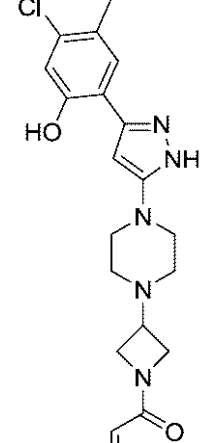
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-61		1-(3-(4-(2-(5,6-ジクロロ-1H-インドル-3-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-62		(E)-1-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)プロパ-2-エン-1-オン
V-63		(S)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-64		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-65		1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニルチオ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-66		4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-N-(5-プロモ-4-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド

10

20

30

【表 5 a - 1 2】

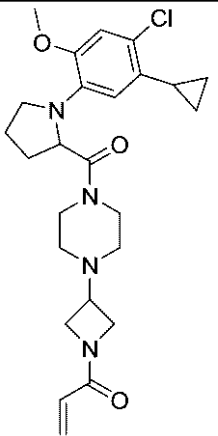
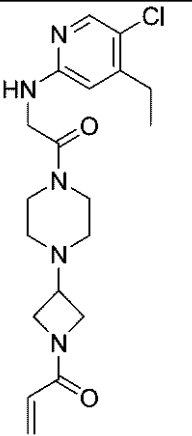
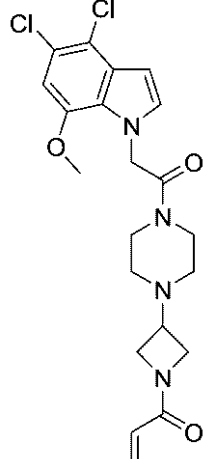
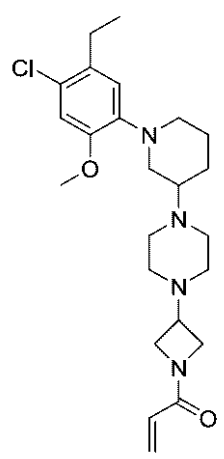
番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-67		(S)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-68		(R)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-69		(S)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-70		(R)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-71		2-(2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチルアミノ)-5-クロロ-4-シクロプロピルベンゾニトリル	V-72		1-(3-(4-(3-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

10

20

30

【表 5 a - 1 3】

番号	構造	名称	番号	構造	名称
V-73		1-(3-(4-(1-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)ピロリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-74		1-(3-(4-(2-(5-クロロ-4-エチルピリジン-2-イルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン
V-75		1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-7-メトキシ-1H-インドール-1-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	V-76		1-(3-(4-(1-(4-クロロ-5-エチル-2-メトキシフェニル)ピペリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【 0 3 3 8 】

10

20

30

【表 5 b】

表5b
表5中の化合物に関する質量スペクトルの実験データ

番号	[M+H] ⁺	番号	[M+H] ⁺	番号	[M+H] ⁺	番号	[M+H] ⁺
V-1	411.30	V-2	425.25	V-3	399.20	V-4	427.30
V-5	449.25 [*]	V-6	410.25	V-7	429.35 [*]	V-8	407.35
V-9	422.25	V-10	462.25 [*]	V-11	519.25	V-12	443.30 [*]
V-13	532.25 [*]	V-14	395.30	V-15	399.25	V-16	419.25
V-17	434.25 [*]	V-18	457.35	V-19	379.30	V-20	470.35
V-21	450.35	V-22	433.05	V-23	435.25 [*]	V-24	386.25 [*]
V-25	351.35	V-26	487.30 [*]	V-27	413.30	V-28	479.20 [*]
V-29	353.30	V-30	421.30	V-31	449.25 [*]	V-32	393.30
V-33	377.30 ⁺	V-34	423.35	V-35	441.30 [*]	V-36	445.20
V-37	461.30	V-38	368.30 ⁺	V-39	411.20	V-40	447.25 ⁺
V-41	463.20	V-42	382.40 ⁺	V-43	417.35 [*]	V-44	440.30
V-45	405.35	V-46	421.30	V-47	404.35	V-48	494.30
V-49	441.30	V-50	421.35	V-51	462.45	V-52	407.40
V-53	433.40	V-54	449.35	V-55	407.30	V-56	455.20
V-57	461.40	V-58	418.40	V-59	447.40	V-60	433.45
V-61	421.25	V-62	416.35	V-63	449.40	V-64	433.35
V-65	451.30	V-66	459.25	V-67	433.20	V-68	433.40
V-69	421.35	V-70	421.35	V-71	428.35	V-72	416.35
V-73	473.90	V-74	392.30	V-75	451.30	V-76	447.85

* [M+Na]⁺+ [M-H]⁻

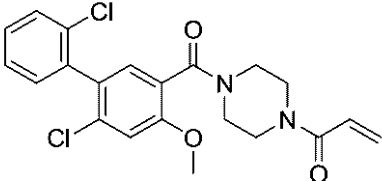
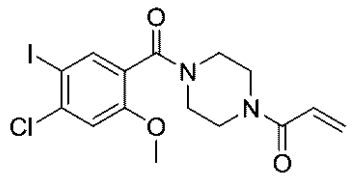
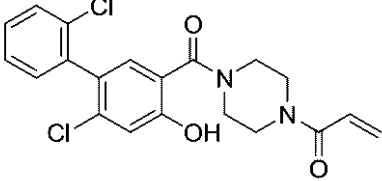
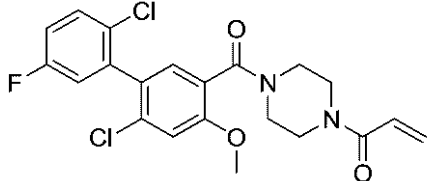
10

20

30

【表 6 - 1】

表6
代表的化合物

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-1		1-(4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	441.20 [*]
VI-2		1-(4-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	457.05 [*]
VI-3		1-(4-(2',6-ジクロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	427.15
VI-4		1-(4-(2',6-ジクロロ-5'-フルオロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	459.15

10

20

【表 6 - 2】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-5		1-(4-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	453.15
VI-6		1-(2-(ヒドロキシメチル)-4-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	483.20 [#]
VI-7		1-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	485.20
VI-8		1-(4-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	327.15
VI-9		1-(4-(5-ブロモ-4-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	388 [*]
VI-10		(E)-1-(4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン	476.23
VI-11		1-(4-(3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	467.20 [*]
VI-12		1-(4-(2',6-ジクロロビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	389.20

10

20

30

40

【表 6 - 3】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-13		N-(1-(2',6-ジクロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド	389.30
VI-14		N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	331.15
VI-15		N-(1-(3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド	331.15
VI-16		1-(4-(5-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	339.15
VI-17		1-(4-(2',5',6-トリクロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	438.30 ⁺
VI-18		1-(4-(2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	384.15 ⁺
VI-19		1-(4-(4-(2-クロロフェニル)チアゾール-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	384.15 ⁺
VI-20		1-(4-(5-クロロ-2-(2-クロロフェニル)チアゾール-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	418.10 [*]
VI-21		1-(4-(4-(2-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	344.20

10

20

30

40

【表 6 - 4】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-22		1-(4-(4-(2-クロロフェニル)-5-メチルチアゾール-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	376.25
VI-23		1-(4-(4-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	356.35 ⁺
VI-24		(E)-1-(4-(2',6-ジクロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン	462.35
VI-25		1-(4-(2'-クロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	371.25
VI-26		1-(4-(2'-クロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	371.25
VI-27		1-(4-(2',6-ジクロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	403.35 ⁺
VI-28		5-(4-アクリロイルピペラジン-1-カルボニル)-1-(2,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシピリジン-2(1H)-オン	422.06
VI-29		1-(4-(6-クロロ-4-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	371.25
VI-30		1-(4-(5-クロロ-4-(2-クロロフェニル)-1H-ピロール-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	378.25 ⁺

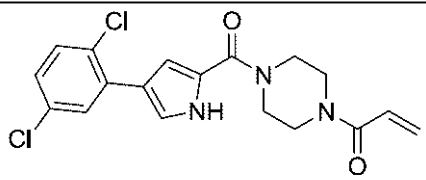
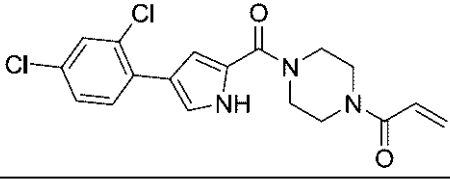
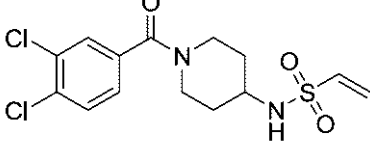
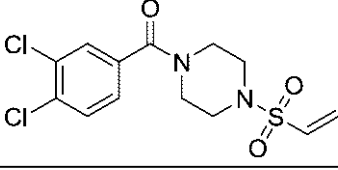
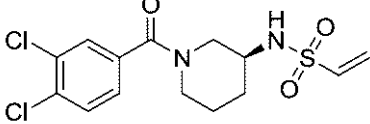
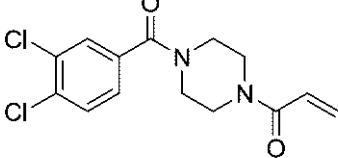
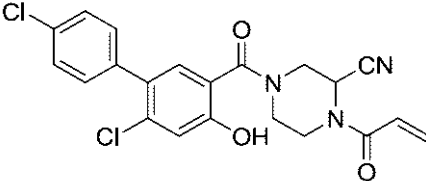
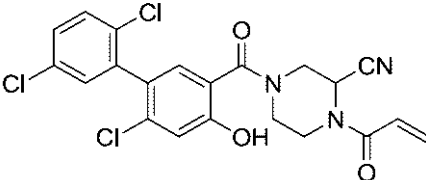
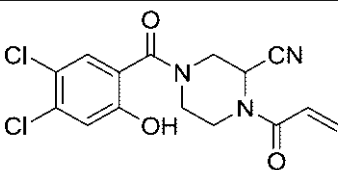
10

20

30

40

【表 6 - 5】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-31		1-(4-(4-(2,5-ジクロロフェニル)-1H-ピロー ル-2-カルボニル)ピペ ラジン-1-イル)プロパ -2-エン-1-オン	378.20
VI-32		1-(4-(4-(2,4-ジクロロ フェニル)-1H-ピロー ル-2-カルボニル)ピペ ラジン-1-イル)プロパ -2-エン-1-オン	377.90
VI-33		N-(1-(3,4-ジクロロベ ンゾイル)ピペリジン -4-イル)エテンスルホ ンアミド	363.02
VI-34		(3,4-ジクロロフェニ ル)(4-(ビニルスルホ ニル)ピペラジン-1-イ ル)メタノン	349.04
VI-35		(S)-N-(1-(3,4-ジクロ ロベンゾイル)ピペリ ジン-3-イル)エテンス ルホンアミド	363.06
VI-36		1-(4-(3,4-ジクロロベ ンゾイル)ピペラジン -1-イル)プロパ-2-エ ン-1-オン	312.99
VI-37		1-アクリロイル-4-(4', 6-ジクロロ-4-ヒドロ キシビフェニルカル ボニル)ピペラジン-2- カルボニトリル	430.30
VI-38		1-アクリロイル-4-(2', 5',6-トリクロロ-4-ヒ ドロキシビフェニル カルボニル)ピペラジ ン-2-カルボニトリル	464.30
VI-39		1-アクリロイル-4-(4,5 -ジクロロ-2-ヒドロキ シベンゾイル)ピペラ ジン-2-カルボニトリ ル	354.15

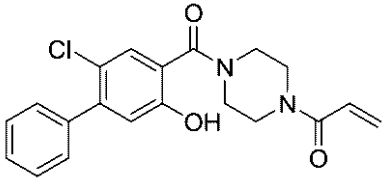
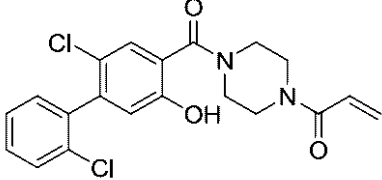
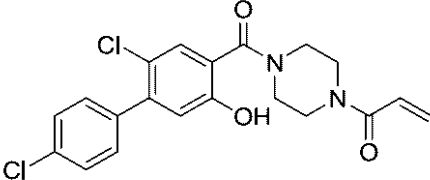
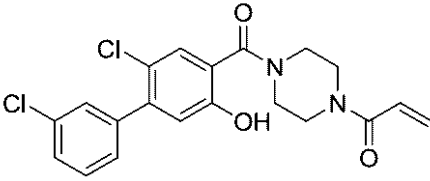
10

20

30

40

【表 6 - 6】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
VI-40		1-(4-(2-クロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	371.25
VI-41		1-(4-(2,2'-ジクロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	405.25
VI-42		1-(4-(2,4'-ジクロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	405.20
VI-43		1-(4-(2,3'-ジクロロ-5-ヒドロキシビフェニルカルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	405.25

* [M+Na]⁺+ [M-H]⁻

[M]

【0339】

医薬組成物

他の実施形態は、医薬組成物を対象とする。本医薬組成物は、上記の化合物のいずれか1つ（または、複数）および薬学的に許容される担体を含む。一部の実施形態において、本医薬組成物は、経口投与用に製剤化される。他の実施形態において、本医薬組成物は注射用に製剤化される。さらなる実施形態において、本医薬組成物は、本明細書において開示されている化合物および追加の治療剤（例えば、抗がん剤）を含む。こうした治療剤の非限定例は、本明細書の以下に記載されている。

【0340】

適切な投与経路には、以下に限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアゾール、非経腸、眼内、肺内、経粘膜、経皮、腔内、耳内、鼻内、および局所投与が含まれる。さらに、例に過ぎないものとして、非経腸送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、および鞘内、心室内に直接、腹腔内、リンパ内、および鼻腔内への注射が含まれる。

【0341】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、全身的よりもむしろ局所に、多くの場合、デポ調製物または徐放性製剤で、例えば本化合物を臓器に直接注射することにより投与される。特定の実施形態において、長時間作用型製剤が、埋込みにより（例えば、皮下または筋肉内）、または筋肉内注射により投与される。さらに、他の実施形態において、薬物は、標的とする薬物送達系で、例えば臓器特異的抗体によりコーティングされているリポソームで送達される。こうした実施形態において、リポソームが標的とされ、臓器により選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、急速放出製剤の形態、持続性放出製剤の形態、または中間放出製剤（intermediate release formulation）の形態で提供される。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、局所

10

20

30

40

50

投与される。

【0342】

本発明による化合物は、幅広い用量範囲にわたって有効である。例えば、一部の実施形態において、成人ヒトの処置では、1日当たりの投与量0.01～1000mg、0.5～100mg、1～50mgおよび1日当たり5～40mgが、使用される投与量の例である。例示的な投与量は、1日当たり10～30mgである。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置を受ける対象、処置を受ける対象の体重、ならびに主治医の選好および経験に依存するであろう。

【0343】

一部の実施形態において、本発明の化合物は単回用量で投与される。通常、こうした投与は、迅速に薬剤を導入するため、注射により、例えば静脈内注射によるであろう。しかし、他の経路が適宜使用される。一部の実施形態において、本発明の化合物の単回用量は、急性状態の処置に使用される。

10

【0344】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、多回用量で投与される。一部の実施形態において、投与は、1日当たり、およそ1回、2回、3回、4回、5回、6回または6回より多い。他の実施形態において、投与は、およそ1か月に1回、2週毎に1回、1週間に1回、または2日に1回である。別の実施形態において、本発明の化合物および別の薬剤が、およそ1日1回からおよそ1日6回、一緒に投与される。別の実施形態において、本発明の化合物および薬剤の投与は、約7日未満、継続される。さらに別の実施形態において、投与は、約6、10、14、28日、2か月、6か月または1年を超えて継続される。一部の場合、連続投与は、必要な限り行われて維持される。

20

【0345】

本発明の化合物の投与は、必要な限り、継続してもよい。一部の実施形態において、本発明の化合物は、1、2、3、4、5、6、7、14または28日を超えて投与される。一部の実施形態において、本発明の化合物は、28、14、7、6、5、4、3、2または1日未満で投与される。一部の実施形態において、本発明の化合物は、断続的に、例えば慢性的作用の処置のために慢性的に投与される。

【0346】

一部の実施形態において、本発明の化合物は、複数投与量で投与される。化合物の薬物動態に対象間のばらつきがあるため、投与レジメンの個別化が最適治療にとって必要であることが当分野で公知である。本発明の化合物用の投与は、本開示に照らし合わせて、型通りの実験により見いだすことができる。

30

【0347】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、医薬組成物に製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、活性化合物の加工を容易にして、薬学的に使用することができる調製物にする、賦形剤および補助剤を含む、1種または複数の生理的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。本明細書に記載されている医薬組成物を製剤化するのに適したものとして、任意の薬学的に許容される技法、担体および賦形剤が使用される。Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995年); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975年; Liberman, H. A. および Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980年; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999年)。

40

50

【0348】

構造（I）の化合物、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、または担体を含む、医薬組成物が本明細書において提供される。ある特定の実施形態において、記載されている化合物は、併用療法と同様に、構造（I）の化合物が他の活性成分と混合された、医薬組成物として投与される。以下の併用療法の項目において、および本開示全体を通じて説明されている活性物のすべての組合せが本明細書において包含される。特定の実施形態において、本医薬組成物は、1つまたは複数の構造（I）の化合物を含む。

【0349】

本明細書において使用される医薬組成物は、構造（I）の化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤、および／または賦形剤などの他の化学的な構成成分との混合物を指す。ある特定の実施形態において、本医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。本明細書において提供されている処置法または使用方法を実施する、一部の実施形態において、本明細書において提供されている治療有効量の構造（I）の化合物は、処置される疾患、障害または医療的状态を有する哺乳動物に、医薬組成物中で投与される。特定の実施形態において、哺乳動物はヒトである。ある特定の実施形態において、治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康、使用される化合物の効力、および他の要因に応じて様々である。本明細書に記載されている化合物は、単独で、または混合物の構成成分として、1種または複数の治療剤と組み合わせて使用される。

【0350】

一実施形態において、1つまたは複数の構造（I）の化合物は水溶液中で製剤化される。特定の実施形態において、水溶液は、単に例として、ハanks溶液、リンゲル溶液、または生理食塩緩衝液などの、生理的に適合可能な緩衝液から選択される。他の実施形態において、1つまたは複数の構造（I）の化合物は、経粘膜投与用に製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜用製剤には、浸透すべきバリアに対して適切な浸透剤が含まれる。本明細書に記載されている化合物が他の非経腸の注射用に製剤化される、さらに他の実施形態において、適切な製剤には、水性または非水性液剤が含まれる。特定の実施形態において、こうした液剤には、生理的に適合可能な緩衝液および／または賦形剤が含まれる。

【0351】

別の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、経口投与用に製剤化される。本明細書に記載されている化合物は、活性化合物と、例えば、薬学的に許容される担体または賦形剤とを混合することにより製剤化される。様々な実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、糖衣剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁剤などの経口剤形で製剤化される。

【0352】

ある特定の実施形態において、経口用途用医薬調製物は、1つまたは複数の固形賦形剤と、1つまたは複数の本明細書に記載されている化合物とを混合し、必要に応じて得られた混合物を粉砕し、所望の場合、適切な補助剤を添加した後、この顆粒混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより得られる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含めた糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物、またはポリビニルピロリドン（PVPまたはポビドン）またはリン酸カルシウムなどの他のものである。特定の実施形態において、崩壊剤が必要に応じて添加される。崩壊剤には、単なる例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩が含まれる。

【0353】

一実施形態において、糖衣錠コアおよび錠剤などの剤形は、1種または複数の適切なコ

10

20

30

40

50

ーティング剤と共に提供される。特定の実施形態において、濃縮糖溶液が、剤形をコーティングするために使用される。この糖溶液は、必要に応じて、単なる例として、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の構成成分を含有する。識別目的で、染料および／または顔料も、必要に応じて、コーティング剤に加えられる。さらに、これらの染料および／または顔料は、必要に応じて、活性化化合物の用量の様々な組合せを特徴付けるために利用される。

【0354】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物の治療有効量が、他の経口剤形に製剤化される。経口剤形には、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル剤 (push-fit capsule)、ならびにゼラチンおよび可塑剤 (グリセロールまたはソルビトールなど) から作製された軟質密封カプセル剤が含まれる。特定の実施形態において、プッシュフィットカプセル剤は、1種または複数の充填剤との混合物中に活性成分を含有する。充填剤は、単に例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、および必要に応じて安定化剤を含む。他の実施形態において、軟質カプセル剤は、適切な液体に溶解または懸濁した、1種または複数の活性化化合物を含有する。適切な液体には、単に例として、1種または複数の脂肪油、液体パラフィン、または液状ポリエチレングリコールが含まれる。さらに、安定化剤が必要に応じて添加される。

【0355】

他の実施形態において、本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物の治療有効量が、口内または舌下投与用に製剤化される。口内または舌下投与に適した製剤には、単に例として、錠剤、ロゼンジ剤またはゲル剤が含まれる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、ボーラス注射または連続注入に適した製剤を含む、非経口 (parental) 注射用に製剤化される。特定の実施形態において、注射用製剤は、単位剤形 (例えば、アンプル中) または多回用量用容器で提供される。保存剤が、必要に応じて注射用製剤に添加される。さらに他の実施形態において、本医薬組成物は、油性または水性ビヒクル中の、滅菌懸濁剤、液剤またはエマルション剤として、非経腸注射に適した形態で製剤化される。非経腸注射用製剤は、必要に応じて、懸濁化剤、安定化剤および／または分散化剤などの製剤化用薬剤 (formulatory agent) を含有する。特定の実施形態において、非経腸投与用医薬製剤は、水溶性形態の活性化化合物の水溶液剤が含まれる。さらなる実施形態において、活性化化合物 (例えば、構造 (I) の化合物) の懸濁液が、適切な油性注射用懸濁剤として調製される。本明細書に記載されている医薬組成物において使用するための、適切な脂溶性溶媒またはビヒクルには、単なる例として、ゴマ油などの脂肪油、オレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。ある特定の実施形態において、水性注射用懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランなどの、懸濁剤の粘度を向上する物質を含有する。必要に応じて、この懸濁剤は、高度に濃縮された溶液調製を可能とするために、化合物の溶解度を向上させる適切な安定化剤または薬剤を含有する。あるいは、他の実施形態において、本活性成分は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、滅菌発熱物質不含水により構成するための粉末形態にある。

【0356】

さらに他の実施形態において、構造 (I) の化合物は、局所投与される。本明細書に記載されている化合物は、液剤、懸濁剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック剤、バーム剤 (balm)、クリーム剤または軟膏剤などの、局所投与可能な様々な組成物に製剤化される。こうした医薬組成物は、必要に応じて可溶化剤、安定化剤、等張性強化剤、緩衝化剤および保存剤を含有する。

【0357】

さらに他の実施形態において、構造 (I) の化合物は、経皮投与用に製剤化される。特定の実施形態において、経皮用製剤は、経皮送達用装具および経皮送達用パッチ剤を使用

10

20

30

40

50

し、脂溶性エマルジョン剤、あるいはポリマーもしくは粘着剤に溶解および／または分散させた緩衝化水溶剤とすることができる。様々な実施形態において、こうしたパッチ剤は、製薬剤の連続的、拍動的、または必要に応じた送達で構成される。さらなる実施形態において、構造（I）の化合物の経皮送達は、イオントフォoresis用パッチ剤などにより達成される。ある特定の実施形態において、経皮パッチ剤は、構造（I）の化合物の制御送達を実現する。特定の実施形態において、吸収速度は、速度制御膜を使用することにより、またはポリマーマトリックスまたはゲル内に本化合物を捕捉することにより、減速される。代替実施形態において、吸収増強剤を使用して、吸収量を増加させる。吸収増強剤または担体は、皮膚への通過を補助する、吸収可能な薬学的に許容される溶媒を含む。例えば、一実施形態において、経皮用装具は、裏打ち部材、必要に応じて担体を含んで本化合物を含有するレザパー、必要に応じて、長期間にわたり制御された所定の速度で宿主の皮膚に本化合物を送達するための速度制御バリア、および皮膚に装具を固定する手段を備えた、包帯の形態にある。

10

【0358】

他の実施形態において、構造（I）の化合物は、吸入による投与用に製剤化される。吸入による投与に適した様々な形態には、以下に限定されないが、エアゾール剤、ミスト剤、または散剤が含まれる。構造（I）の化合物のいずれかの医薬組成物は、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適した気体）の使用による、加圧パックまたはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物の形態で、便利に送達される。特定の実施形態において、加圧エアゾールの投与量単位は、計測量を送達するためのバルブを備えることにより決定される。ある特定の実施形態において、吸入器または吸送器において使用するための、本化合物の粉末ミックスおよびラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤を含有する、単に例として、ゼラチンなどのカプセルおよびカートリッジが製剤化される。

20

【0359】

さらに他の実施形態において、構造（I）の化合物は、ココアバターまたは他のグリセリド、およびポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーなどの従来の座剤用基剤を含有する、浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアゾール、座剤、ゼリー座剤、または停留浣腸などの直腸用組成物に製剤化される。この組成物の座剤形態において、以下に限定されないが、必要に応じてココアバターと組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスが最初に溶ける。

30

【0360】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、活性化合物の加工を容易にして、薬学的に使用することができる調製物にする、賦形剤および補助剤を含む、1種または複数の生理的に許容される担体を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。任意の薬学的に許容される技法、担体、および賦形剤が、適切なものとして、必要に応じて使用される。構造（I）の化合物を含む医薬組成物は、単に例として、従来の混合法、溶解法、顆粒法、糖衣作製法、湿式粉碎法、乳化法、カプセル封入法、捕捉法、または圧縮法によるものなどの、従来の方法で製造される。

【0361】

40

医薬組成物には、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤、および活性成分として、本明細書に記載されている少なくとも1つの構造（I）の化合物が含まれる。活性成分は、遊離酸または遊離塩基の形態、または薬学的に許容される塩の形態にある。さらに、本明細書に記載されている方法および医薬組成物には、N-オキシド、結晶形態（多形としても公知である）、および同じタイプの活性を有する、これらの化合物の活性代謝産物の使用が含まれる。本明細書において記載されている化合物のすべての互変異性体が、本明細書で提示されている化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書において記載されている化合物は、非溶媒和形態、および水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和物形態を包含する。本明細書において提示されている化合物の溶媒和物形態も、本明細書において開示されていると見なされる。さらに、本医薬組成

50

物は、必要に応じて、他の医薬剤または製剤、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶液促進剤、浸透圧調節用の塩、緩衝化剤、および／または他の治療上価値のある物質などのアジュバントを含む。

【0362】

本明細書に記載されている化合物を含む組成物の調製方法には、1種または複数の不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体を含む化合物を製剤化して、固体、半固体または液体を形成するステップが含まれる。固体組成物には、以下に限定されないが、散剤、錠剤、分散性粒剤、カプセル剤、カシエ剤および座剤が含まれる。液体組成物には、化合物が溶解している液剤、化合物を含むエマルジョン剤、または本明細書において開示されている化合物を含む、リポソーム、ミセルもしくはナノ粒子を含有している液剤が含まれる。半固体組成物には、以下に限定されないが、ゲル剤、懸濁剤、およびクリーム剤が含まれる。本明細書に記載されている医薬組成物の形態には、液状液剤または懸濁剤、使用前に液体中の液剤または懸濁剤とするのに適した固体形態、またはエマルジョン剤としてのものが含まれる。これらの組成物は、必要に応じて、湿潤剤または乳化剤、pH緩衝化剤などの非毒性の補助物質も少量含有する。

10

【0363】

一部の実施形態において、構造(I)の少なくとも1つの化合物を含む本医薬組成物は、例示的には液体形態をとり、この場合、薬剤は、溶液中、懸濁液中、またはそれらの両方に存在する。通常、本組成物が液剤または懸濁剤として投与される場合、この薬剤の最初の部分は液剤で存在しており、この薬剤の2番目の部分は、微粒子形態、懸濁液、液状マトリックスで存在する。一部の実施形態において、液状組成物には、ゲル製剤が含まれる。他の実施形態において、液状組成物は水性である。

20

【0364】

ある特定の実施形態において、有用な水性懸濁剤は、懸濁化剤として1種または複数のポリマーを含有する。有用なポリマーには、セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性ポリマー、および架橋カルボキシル含有ポリマーなどの水不溶性ポリマーが含まれる。本明細書に記載されているある種の医薬組成物には、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー(アクリル酸ポリマー)、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーが含まれる。

30

【0365】

有用な医薬組成物はまた、必要に応じて、構造(I)の化合物の溶解性を補助するための溶解補助剤が含まれる。用語「溶解補助剤」には、一般に、薬剤のミセル溶液または真溶液の形成をもたらす薬剤が含まれる。ある種の許容される非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート80は、眼科上許容される(ophthalmically acceptable)グリコール、ポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール400、およびグリコールエーテルが有用であり得るのと同様に、溶解補助剤として有用である。

【0366】

さらに、有用な医薬組成物には、必要に応じて、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリス-ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基、クエン酸塩/デキストロース、炭酸水素ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝化剤を含めた、1種または複数のpH調整剤または緩衝化剤が含まれる。こうした酸、塩基および緩衝化剤は、組成物のpHを許容される範囲内に維持するために必要な量で含まれる。

40

【0367】

さらに、有用な組成物は、必要に応じて、組成物の重量モル浸透圧濃度を許容される範囲内にするために必要な量の1種または複数の塩も含む。こうした塩には、ナトリウム陽イオン、カリウム陽イオンまたはアンモニウム陽イオン、および塩化物陰イオン、クエン

50

酸陰イオン、アスコルビン酸陰イオン、ホウ酸陰イオン、リン酸陰イオン、炭酸水素陰イオン、硫酸陰イオン、チオ硫酸陰イオンまたは重亜硫酸陰イオンを有するものが含まれる。適切な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが含まれる。

【0368】

他の有用な医薬組成物には、必要に応じて、微生物活性を阻害するための、1種または複数の保存剤が含まれる。適切な保存剤には、メルフェンおよびチオメルサルなどの水銀含有物質、安定化二酸化塩素、および塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。

【0369】

さらに別の有用な組成物には、物理的安定性を増強するため、または他の目的のための1種または複数の界面活性剤が含まれる。適切な非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物性油、例えば、ポリオキシエチレン(60)水素化ヒマシ油、およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えばオクトキシノール10、オクトキシノール40が含まれる。

【0370】

さらに他の有用な組成物には、必要な場合、化学的安定性を増強するための、1種または複数の抗酸化剤が含まれる。適切な抗酸化剤には、単に例として、アスコルビン酸およびピロ亜硫酸ナトリウムが含まれる。

【0371】

ある特定の実施形態において、水性懸濁組成物は、単回用量用の再密封不可能な容器に包装される。あるいは、多回用量用の再密封可能な容器が使用され、この場合、組成物中に保存剤が含まれるのが一般的である。

【0372】

代替実施形態において、疎水性医薬化合物のための他の送達系が使用される。リポソームおよびエマルションが、本明細書において有用な、送達用ビヒクルまたは担体の例である。ある特定の実施形態において、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒も使用される。追加的な実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、治療剤を含有する固形の疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの徐放系を使用して、送達される。様々な徐放性物質が、本明細書において有用である。一部の実施形態において、徐放性カプセル剤は、数週間から最大100日にわたり、本化合物を放出する。治療用試薬の化学的性質および生物安定性に応じて、タンパク質安定化のための追加の戦略が使用される。

【0373】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および/または他の一般的な安定剤の1種または複数のものを含む。こうした安定剤の例には、以下に限定されないが、(a)約0.5%~約2%w/vのグリセロール、(b)約0.1%~約1%w/vのメチオニン、(c)約0.1%~約2%w/vのモノチオグリセロール、(d)約1mM~約10mMのEDTA、(e)約0.01%~約2%w/vのアスコルビン酸、(f)0.003%~約0.02%w/vのポリソルベート80、(g)0.001%~約0.05%w/vのポリソルベート20(h)アルギニン、(i)ヘパリン、(j)硫酸デキストラン、(k)シクロデキストリン、(l)ポリ硫酸ペンタサンおよび他のヘパリン類似物、(m)マグネシウムおよび亜鉛などの二価の陽イオン、または(n)それらの組合せが含まれる。

【0374】

一部の実施形態において、本発明の医薬組成物中で提供される1種または複数の化合物の濃度は、100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008

10

20

30

40

50

【 0 3 7 5 】

20

【 0 3 7 6 】

30

【 0 3 7 7 】

40

【 0 3 7 8 】

50

0.0002 g、または0.0001 gであるか、またはこれら未満である。

【0379】

一部の実施形態において、本発明の1つまたは複数の化合物の量は、0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g、または10 gより多い。

10

【0380】

一部の実施形態において、本発明の1つまたは複数の化合物の量は、0.0001～10 g、0.0005～9 g、0.001～8 g、0.005～7 g、0.01～6 g、0.05～5 g、0.1～4 g、0.5～4 g、または1～3 gの範囲にある。

20

【0381】

製造のキット／物品

本明細書に記載されている治療的用途に使用するため、製造のキットおよび物品も提供される。一部の実施形態において、こうしたキットは、担体、包装、またはバイアル、管などの1つまたは複数の容器を収容するようにコンパートメント化されている、容器を含み、これらの容器の各々は、本明細書に記載されている方法で使用するための個別の要素の1つを含む。適した容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、および試験管が含まれる。この容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

【0382】

本明細書において提供される製造物品は、包装材料を含む。医薬製品を包装する際に使用する包装材料には、例えば、米国特許第5,323,907号、同第5,052,558号、および同第5,033,252号に見いだされるものが含まれる。医薬品用包装材料の例には、以下に限定されないが、ブリストパック、ボトル、管、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、シリンジ、ボトル、ならびに選択された製剤および所期の投与形式および処置に適した任意の包装材料が含まれる。例えば、容器は、必要に応じて組成物中、または本明細書において開示されている別の薬剤と組み合わせて、本明細書に記載されている1つまたは複数の化合物を含む。容器は、必要に応じて、滅菌アクセスポート（例えば、この容器は静脈用溶液バッグであるか、皮下用注射針により穿刺可能な栓を有するバイアルである）を有する。こうしたキットは、必要に応じて、本明細書に記載されている方法におけるその使用に関する、識別用説明書またはラベルまたは指示書と一緒にになった化合物を含む。

30

40

【0383】

例えば、キットは、通常、1つまたは複数の追加の容器を含み、それぞれが、本明細書に記載されている化合物の使用について、商業的および使用者の観点から望ましい、1種または複数の様々な物質（必要に応じて、濃縮形態の試薬、および／または装具など）を含む。こうした物質の非限定例には、限定されないが、緩衝化剤、希釈剤、フィルター、ニードル、シリンジ、担体、包装、容器、内容物および／もしくは使用のための指示書を列挙したバイアルおよび／または管用ラベル、ならびに使用のための指示書を含む添付文書が含まれる。一連の指示書もやはり、一般に含まれることになる。ラベルは、必要に応じて、容器上または容器と一緒にされる。例えば、容器自体に、ラベルを形成する文字

50

、数字または他の符号が添付されている、型押しされている、またはエッチングされている場合、ラベルは容器上にあり、やはり容器を保留する保管所または運搬施設内に存在する場合、ラベルは、例えば添付文書として容器と一緒にされている。さらに、内容物が具体的な治療的用途に使用されることを示すために、ラベルが使用される。さらに、ラベルは、本明細書に記載されている方法におけるものなどの、内容物の使用に関する指示を示す。ある特定の実施形態において、本医薬組成物は、本明細書において提供されている化合物を含有する、1つまたは複数の単位剤形を含有する、パックまたは分注用デバイスで提供される。このパックは、例えば、ブリスターパックなどの、金属製またはプラスチック製ホイルを含有する。または、このパックまたは分注用デバイスは、投与に関する指示書が添付される。または、このパックまたは分注器は、医薬品の製造、使用または販売を管理する政府機関により処方指示された形態にある容器に付随する通知書が添付されており、この通知書は、政府機関による、ヒトまたは獣医学的投与のための薬物の形態の承認を反映したものである。こうした通知書は、例えば、処方箋薬または承認済み製品文書に関して、米国食品医薬品局により承認を受けたラベル表示である。本明細書において提供される化合物であって、一部の実施形態において、適合可能な医薬用担体中に製剤化されている上記化合物を含有する組成物が調製され、適切な容器に入れられ、適応状態の処置のためのラベルが貼付される。

10

【0384】

方法

本発明は、細胞を有効量の本明細書において開示されている1つまたは複数の化合物に接触させるステップを含む、Ras媒介性細胞シグナル伝達を阻害する方法を提供する。Ras媒介性シグナル伝達の阻害は、当分野で公知の幅広い範囲の方法により評価して実証することができる。非限定例には、(a) RasのGTPアーゼ活性の低下、(b) GTP結合親和力の低下またはGDP結合親和力の向上、(c) GTPのKオフの向上またはGDPのKオフの低下、(d) pMEKレベルの低下などの、Ras経路における下流のシグナル伝達分子のレベルの低下、および／または(e) Rafに限定されないが、これを含む、下流のシグナル伝達分子へのRas複合体の結合の低下を示すことが含まれる。上記の1つまたは複数を決断するために、キットおよび市販のアッセイ品を利用することができる。

20

【0385】

本発明はまた、以下に限定されないが、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異、H-RasのG12C変異および／またはN-RasのG12C変異により関連する状態(例えば、がん)を含めた、疾患状態を処置するための、本発明の化合物または医薬組成物を使用する方法も提供される。

30

【0386】

一部の実施形態において、がんを処置するための方法であって、構造(I)の化合物を含む、上記の医薬組成物のいずれの有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法が提供される。一部の実施形態において、がんは、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異により媒介される。他の実施形態において、がんは、膵臓がん、結腸がん、MYH関連性ポリポーシス、結腸直腸がん、または肺がんである。

40

【0387】

一部の実施形態において、本発明は、障害の処置を必要とする対象において、障害を処置する方法であって、該対象がK-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を有するかどうかを決断するステップ、および該対象がK-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を有していると決定された場合、該対象に、治療有効用量の少なくとも1つの構造(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、互変異性体、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0388】

本開示化合物は、足場非依存的細胞成長を強力に阻害し、こうして腫瘍の転移を阻害す

50

る可能性を有する。したがって、別の実施形態において、本開示は、腫瘍転移を阻害する方法であって、本明細書において開示されている化合物のいずれかおよび薬学的に許容される担体を含む有効量の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0389】

K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異はまた、血液悪性腫瘍（例えば、血液、骨髄および／またはリンパ節に影響するがん）においても特定されている。したがって、ある特定の実施形態は、血液悪性腫瘍の処置を必要とする患者に開示化合物（例えば、医薬組成物の形態）を投与することを対象としている。こうした、悪性腫瘍には、以下に限定されないが、白血病およびリンパ腫が含まれる。例えば、本開示化合物は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性単球性白血病（AMoL）および／または他の白血病などの疾患を処置するために使用することができる。他の実施形態において、本化合物は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫のすべてのサブタイプなどのリンパ腫の処置に有用である。

10

【0390】

腫瘍またはがんが、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を含むかどうかの決定は、K-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することにより、K-Ras、H-RasまたはN-Rasタンパク質のアミノ酸配列を評価することにより、または推定上のK-Ras、H-RasまたはN-Rasの変異体タンパク質の特徴を評価することにより行うことができる。野生型ヒトK-Ras、H-RasまたはN-Rasの配列は、当分野で公知である（例えば、受託番号NP203524）。

20

【0391】

K-Ras、H-RasまたはN-Rasのヌクレオチド配列における変異の検出方法は、当業者により公知である。これらの方法には、以下に限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応—制限酵素断片長多型（PCR-RFLP）アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応—一本鎖高次構造多型（PCR-SSCP）アッセイ、リアルタイムPCRアッセイ、PCRシーケンシング、変異体アレル特異的PCR増幅（MASA）アッセイ、直接シーケンシング、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、TaqManアッセイ、SNPジェノタイピングアッセイ、高解像度融解アッセイ、およびマイクロアレイ解析が含まれる。一部の実施形態において、試料は、リアルタイムPCRにより、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異について評価する。リアルタイムPCRでは、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異に特異的な蛍光プローブが使用される。変異が存在する場合、このプローブが結合し、蛍光が検出される。一部の実施形態において、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異は、K-Ras、H-RasまたはN-Rasの遺伝子における、特異的領域（例えば、エクソン2および／またはエクソン3）の直接シーケンシング法を使用すると特定される。この技法により、配列決定された領域における可能性のある変異のすべてが特定されることになる。

30

40

【0392】

K-Ras、H-RasまたはN-Rasのタンパク質における変異の検出方法は、当業者により公知である。これらの方法には、以下に限定されないが、変異体タンパク質に特異的な結合剤（例えば、抗体）、タンパク質の電気泳動法およびウエスタンブロッティング法、および直接ペプチドシーケンス法を使用する、K-Ras、H-RasまたはN-Rasの変異体の検出が含まれる。

【0393】

腫瘍またはがんが、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を含むかどうかの決定方法は、様々な試料を使用することができる。一部の実施形態において、試料は、腫瘍またはがんを有する対象から採取される。一部の実施形態において、試料は、

50

がんまたは腫瘍を有する対象から採取される。一部の実施形態において、試料は採取して間もない腫瘍／がんの試料である。一部の実施形態において、試料は腫瘍／がんの凍結試料である。一部の実施形態において、試料は、ホルマリンで固定したパラフィン包埋試料である。一部の実施形態において、試料は、細胞溶解物へと処理される。一部の実施形態において、試料は、DNAまたはRNAへと処理される。

【0394】

本発明はまた、哺乳動物における過剰増殖性障害を処置する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を投与するステップを含む、方法にも関する。一部の実施形態において、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、幼年期の副腎皮質癌、AIDS関連のがん（例えばリンパ腫およびカポジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管癌（DCIS）、胚芽腫、CNSがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭部および頸部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇がんおよび口腔がん（oral cavity cancer）、肝臓がん、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、正中管癌、口腔がん（mouth cancer）多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／プラズマ細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／脊髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔がん（oral cancer）、口唇がんおよび口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、甲状腺傍がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃（胃）（stomach（gastric））がん、小細胞肺癌、小腸がん、軟組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣がん、喉頭がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盤および尿管の移行上皮がん、絨毛上皮性腫瘍、幼年期の希少がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、またはウイルス誘発性がんなどのがんの処置に関する。一部の実施形態において、前記方法は、皮膚（例えば、乾癬）、再狭窄、または前立腺（例えば、良性前立腺肥大症（BPH））の良性過形成などの非癌性過剰増殖性障害の処置に関する。

【0395】

ある種の特定の実施形態において、本発明は、肺がんを処置する方法であって、上記の化合物（または、それを含む医薬組成物）のいずれかを有効量を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法に関する。ある特定の実施形態において、この肺がんは、非小細胞肺癌（NSCLC）、例えば腺癌、扁平細胞肺癌または大細胞肺癌である。他の実施形態において、この肺がんは、小細胞肺癌である。本開示化合物により処置可能な他の肺がんには、以下に限定されないが、腺腫、カルチノイド腫瘍および未分化癌が含まれる。

【0396】

本発明の方法により、本発明の化合物または前記化合物の薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、水和物または誘導体により処置することができる対象には、例えば急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、青年期のがん、幼年

10

20

30

40

50

期の副腎皮質癌、A I D S 関連のがん（例えばリンパ腫およびカボジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（C L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管癌（D C I S）、胚芽腫、C N S がん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド、消化管間質腫瘍（G I S T）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、ヘアリー細胞白血病、頭部および頸部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、脾臓細胞腫瘍、脾神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇がんおよび口腔がん（o r a l c a v i t y c a n c e r）、肝臓がん、非浸潤性小葉癌（L C I S）、肺がん、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、正中管癌、口腔がん（m o u t h c a n c e r）多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／プラズマ細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／脊髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん（N S C L C）、口腔がん（o r a l c a n c e r）、口唇がんおよび口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、甲状腺傍がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（C N S）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃（胃）（s t o m a c h （g a s t r i c））がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣がん、喉頭がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盤および尿管の移行上皮がん、絨毛上皮性腫瘍、幼年期の希少がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、またはウイルス誘発性がんを有すると診断された対象が含まれる。一部の実施形態において、本発明の化合物により処置される対象には、皮膚（例えば、乾癬）、再狭窄、または前立腺（例えば、良性前立腺肥大症（B P H））の良性過形成などの非癌性過剰増殖性障害を有すると診断された対象が含まれる。

【0397】

本発明はさらに、G 1 2 C 変異のK-R a s、H-R a s またはN-R a s タンパク質を、有効量の本発明の化合物に接触させることによる、該タンパク質の活性を調節する方法を提供する。調節は、タンパク質活性を阻害または活性化することができる。一部の実施形態において、本発明は、G 1 2 C 変異のK-R a s、H-R a s またはN-R a s タンパク質を、溶液中の有効量の本発明の化合物に接触させることによる、タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、G 1 2 C 変異のK-R a s、H-R a s またはN-R a s タンパク質を発現する細胞、組織、臓器を接触させることによる、対象となるタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、以下に限定されないが、げっ歯類および哺乳動物（例えば、ヒト）を含む対象において、タンパク質活性を阻害する方法であって、該対象に有効量の本発明の化合物を投与することによる、方法を提供する。一部の実施形態において、この調節率は、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%を超える。一部の実施形態において、この阻害率は、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%を超える。

【0398】

一部の実施形態において、本発明は、細胞において、G 1 2 C のK-R a s、H-R a s またはN-R a s の活性を阻害する方法であって、前記細胞を、前記細胞におけるG 1 2 C のK-R a s、H-R a s またはN-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、組織において、G 1 2 C のK-R a s、H-R a s またはN-R a s の活性を阻害する方法であって、前記組織を、前記組織におけるG 1 2 C のK-R a s、H-R a s または

N-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、生物において、G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害する方法であって、前記生物を、前記生物における G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、動物において、G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害する方法であって、前記動物を、前記動物における G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、哺乳動物において、G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害する方法であって、前記哺乳動物を、前記哺乳動物における G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。一部の実施形態において、本発明は、ヒトにおいて、G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害する方法であって、前記ヒトを、前記ヒトにおける G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物に接触させることによる、方法を提供する。本発明は、こうした処置を必要とする対象において、G 1 2 C の K-R a s、H-R a s または N-R a s の活性により媒介される疾患を処置する方法を提供する。

10

【0399】

本発明はまた、他の経路、または同じ経路の別の構成要素、または標的酵素の重複セット (overlapping set) さえも調節することが知られている薬剤が、本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、水和物または誘導体と組み合わせて使用される、併用療法の方法も提供する。一態様において、こうした治療法は、以下に限定されないが、本発明の1つまたは複数の化合物と、化学治療剤、治療用抗体および放射線処置とを組み合わせ、相乗的または追加的な治療効果を実現することを含む。

20

【0400】

多くの化学療法剤が現在当分野において公知であり、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。一部の実施形態において、この化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝産物、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、および抗アンドロゲンからなる群から選択される。

30

【0401】

非限定例は、化学治療剤、細胞毒性剤、ならびに Gleevec (登録商標) (メシル酸イマチニブ)、Velcade (登録商標) (ボルテゾミブ)、Casodex (ビカルタミド)、Iressa (登録商標) (gefitinib)、およびアドリアマイシンなどの非ペプチド低分子、ならびに多数の化学治療剤である。化学治療剤の非限定例には、チオテパおよびシクロスホスファミド (CYTOXAN (商標)) などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパ、およびウレドーパなどのアジリジン；エチレンイミン、およびアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド (triethylenethiophosphoramidate) およびトリメチロールメラミン (trimethylolomelamine) を含むメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア (nitrosourea)；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、カルミ

40

50

ノマイシン、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキセートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）などの抗代謝産物；デノプテリン、メトトレキセート、プテロプテリン、トリメトトレキセートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリニン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグルコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルファミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモル；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK（登録商標）；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えばパクリタキセル（TAXOL（商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology、Princeton、N. J.）およびドセタキセル（TAXOTERE（商標）、Rhone-Poulenc Rorer、Antony、フランス）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；および上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体が含まれる。同様に、適切な化学療法細胞調整剤として、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、およびトレミフェン（ファレストン）を含む抗エストロゲン剤；およびフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；キセローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11（CPT-11）；トボイソメラーゼ阻害剤であるRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）などの腫瘍に対するホルモン作用を制御または阻害するように働く抗ホルモン剤も含まれる。望ましい場合、本発明の化合物または医薬組成物は、Herceptin（登録商標）、Avastin（登録商標）、Erbix（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（登録商標）、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アダカツムマブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22イムノトキシン、抗新生物剤、抗腫瘍性ハーブ、アバジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、BI BW2992、ピリコダル、プロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオミンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ディスコデルモ

10

20

30

40

50

リド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルジノール、ホロデシン、ホスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメクソン、イミクイモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニクイダル、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ルルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、PAC-1、ポーポー、ピクサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベカマイシン、レシクイモド、ルビテカン、SN-38、サリノスポラミドA、サパシタビン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリクイダル、テガフルーウラシル、テモダル、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（2-クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ZD6126またはゾスキダルなどの一般に処方されている、抗がん薬と組み合わせて使用することができる。

10

【0402】

本発明はさらに、哺乳動物における異常な細胞成長を阻害するため、または過剰増殖性障害を処置するため、本明細書において提供されている化合物または医薬組成物を放射線療法と組み合わせて使用する方法に関する。放射線療法を実施するための技法は、当分野において公知であり、これらの技法は、本明細書に記載されている併用療法と組み合わせて使用することができる。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載されている通りに決定することができる。

【0403】

放射線療法は、非限定的に、体外照射療法、体内照射療法、組織内照射療法、定位放射線照射法、全身放射線療法、放射線療法および恒久的または一時的組織内近接照射療法を含めた、いくつかの方法の1つまたは複数の方法の組合せにより行うことができる。用語「近接照射療法」は、本明細書で使用する場合、腫瘍または他の増殖性組織疾患部位またはその近傍の体内に挿入された、空間的に閉鎖された放射性物質によって送達される放射線療法を指す。この用語は、限定されないが、放射性同位体（例えば、At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32およびLuの放射性同位体）への曝露を含むものである。本発明の細胞調整剤として使用するのに適した放射線源には、固体および液体の両方が含まれる。非限定例として、放射線源は、固体源としてI-125、I-131、Yb-169、Ir-192、固体源としてI-125などの放射性核種、または光子、ベータ粒子、ガンマ放射線もしくは他の治療用放射線を放出する他の放射性核種とすることができる。放射性物質はまた、放射性核種のいずれかの溶液から作製した流体、例えばI-125もしくはI-131の溶液とすることもでき、または放射性流体は、Au-198、Y-90などの固体放射性核種の小粒子を含有する適切な流体のスラリーを使用して生成することができる。さらに、この放射性核種は、ゲルまたは放射性マイクロスフィアに埋め込むことができる。

20

30

【0404】

いかなる理論によっても限定されるものではないが、本発明の化合物は、異常な細胞を死滅および／またはその成長を阻害するために、こうした細胞を放射線による処置に一層敏感にすることができる。したがって、本発明はさらに、放射線を用いる処置に対して哺乳動物における異常な細胞を感作する方法であって、放射線を用いる処置に対して異常な細胞を感作するのに有効な量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を哺乳動物に投与するステップを含む、方法に関する。この方法における化合物、塩または溶媒和物の量は、本明細書に記載されているこうした化合物の有効量を確認するための手段に従って求めることができる。

40

【0405】

本発明の化合物または医薬組成物は、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、またはオートファジー阻害剤から選択される、ある量の1種または複数の物質と組み合わせて使用することができる。

【0406】

50

MMP-2（マトリックスメタロプロテイナーゼ2）阻害剤、MMP-9（マトリックスメタロプロテイナーゼ9）阻害剤、およびCOX-11（シクロオキシゲナーゼ11）阻害剤などの抗血管新生剤を、本発明の化合物および本明細書に記載されている医薬組成物と組み合わせて使用することができる。抗血管新生剤には、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス（CCI-779）、エベロリムス（RAD001）、ソラフェニブ、スニチニブ、およびベバシズマブが含まれる。有用なCOX-II阻害剤の例には、CELLEX（商標）（アレコキシブ）、バルデコキシブおよびロフェコキシブが含まれる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、WO96/33172（1996年10月24日公開）、WO96/27583（1996年3月7日公開）、欧州特許出願第97304971.1号（1997年7月8日出願）、欧州特許出願第99308617.2号（1999年10月29日出願）、WO98/07697（1998年2月26日公開）、WO98/03516（1998年1月29日公開）、WO98/34918（1998年8月13日公開）、WO98/34915（1998年8月13日公開）、WO98/33768（1998年8月6日公開）、WO98/30566（1998年7月16日公開）、欧州特許公開第606,046号（1994年7月13日公開）、欧州特許公開第931,788号（1999年7月28日公開）、WO90/05719（1990年5月31日公開）、WO99/52910（1999年10月21日公開）、WO99/52889（1999年10月21日公開）、WO99/29667（1999年6月17日公開）、PCT国際出願番号PCT/IB98/01113（1998年7月21日出願）、欧州特許出願第99302232.1号（1999年3月25日出願）、英国特許出願第9912961.1号（1999年6月3日出願）、米国仮特許出願第60/148,464号（1999年8月12日出願）、米国特許第5,863,949号（1999年1月26日交付）、米国特許第5,861,510号（1999年1月19日交付）および欧州特許公開第780,386号（1997年6月25日公開）に記載されており、これらのすべてが、参照によりその全体が本明細書に取り込まれている。好ましいMMP-2およびMMP-9阻害剤は、MMP-1を阻害する活性をほとんどまたは全く持たないものである。より好ましいのは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ（すなわち、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12およびMMP-13）と比較して、MMP-2および/またはAMP-9を選択的に阻害するものである。本発明において有用なMMP阻害剤のいくつかの具体例は、AG-3340、RO32-3555およびRS13-0830である。

【0407】

オートファジー阻害剤には、以下に限定されないが、クロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil（商標））、バフィロマイシンA1、5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド（AICAR）、オカダ酸、2A型または1型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制薬類毒素、cAMPの類似体、およびアデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド、およびピンブラスチンなどのcAMPレベルを向上する薬物が含まれる。さらに、以下に限定されないが、ATG5（オートファジーに関与する）を含めたタンパク質の発現を阻害する、アンチセンスまたはsiRNAも使用することができる。

【0408】

本発明はまた、ある量の本発明の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、互変異性体、水和物もしくは誘導体、またはそれらの同位体標識化誘導体、および心血管疾患の処置のためのある量の1種または複数の治療剤の使用を含む、哺乳動物における心血管疾患を処置する方法および医薬組成物にも関する。

【0409】

心血管疾患用途において使用するための例示的な薬剤は、抗血栓剤、例えば、プロスタサイクリンおよびサリチレート、血栓溶解剤、例えば、ストレプトキナーゼ、ウロキナー

10

20

30

40

50

ぜ、組織プラスミノゲンアクチベーター（TPA）およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベータ複合体（APSA C）、抗血小板剤、例えば、アセチルサリチル酸（ASA）およびクロピドログル、血管拡張剤、例えば、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬、抗増殖剤、例えば、コルヒチンおよびアルキル化剤、インターカレート剤、インターロイキンなどの増殖制御因子、トランスフォーミング増殖因子ベータおよび血小板由来成長因子の同属種、成長因子を対象にしたモノクローナル抗体、抗炎症剤、ステロイド剤および非ステロイド剤の両方、ならびに血管緊張、機能、動脈硬化および介入後の血管または臓器損傷に対する治癒応答を調節することができる他の薬剤である。抗生物質を組み合わせ、または本発明により含まれるコーティング剤に含ませることができる。さらに、コーティング剤は、血管壁内部で局部に治療的送達するために使用することができる。活性剤を膨潤性ポリマーに取り込ませることによって、該活性剤はポリマーの膨張時に放出されよう。

10

【0410】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、滑沢剤としても公知の液体または固体組織バリアと組み合わせて製剤化または投与される。組織バリアの例には、以下に限定されないが、ポリサッカライド、ポリグリカン、セプラフィルム、インターシードおよびヒアルロン酸が含まれる。

【0411】

一部の実施形態において、本明細書に記載されている化合物と組み合わせて投与される医薬には、吸入によって有用にも送達される任意の適切な薬物、例えば鎮痛剤、例えばコデイン、ジヒドロモルフィン、エラゴタミン、フェンタニルまたはモルフィン；狭心性調製剤、例えばジルチアゼム；抗アレルギー剤、例えばクロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル；抗感染症薬、例えばセファロsporin、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジン；抗ヒスタミン薬、例えばメタピリレン；抗炎症薬、例えばベクロメタゾン、フルニゾリド、ブデゾニド、チプレダン、トリアムシノロンアセトニドまたはフルチカゾン；鎮咳薬、例えばノスカピン；気管支拡張剤、例えばエフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、ホルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリンまたは（-）-4-アミノ-3,5-ジクロロ- α -[[[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]-アミノ]メチル]ベンゼンメタノール；利尿剤、例えばアミロライド；抗コリン作用薬、例えばイプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン、例えばコルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロン；キサンチン、例えばアミノピリン、コリンテオフィリネート、リシンテオフィリネートまたはテオフィリン；ならびに治療用タンパク質およびペプチド、例えばインスリンまたはグルカゴンが含まれる。適宜、これらの医薬は、該医薬の活性および／または安定性を最適化するために、塩の形態で（例えばアルカリ金属もしくはアミン塩として、または酸付加塩として）またはエステルとして（例えば、低級アルキルエステル）または溶媒和物（例えば水和物）として使用されることが、当業者には明らかであろう。

20

30

40

【0412】

併用療法に有用な他の例示的治療剤には、以下に限定されないが、上記の薬剤、放射線療法、ホルモンアンタゴニスト、ホルモン剤およびこれらの放出因子、甲状腺および抗甲状腺薬、エストロゲンおよびプロゲステロン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイドおよびこれらの合成類似体；副腎皮質ホルモンの合成および作用の阻害剤、インスリン、経口血糖降下剤、ならびに膵臓内分泌腺の薬理、石灰化および骨代謝回転に影響を及ぼす薬剤；カルシウム、ホスフェート、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、水溶性ビタミン、ビタミンB複合体、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、KおよびEなどのビタミン、成長因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部および

50

／または自律神経節において作用する薬剤；カテコラミン、交感神経刺激薬およびアドレナリン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト；ならびに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体アゴニストおよびアンタゴニストが含まれる。

【0413】

治療剤には、ヒスタミンおよびヒスタミンアンタゴニスト、ブラジキニンおよびブラジキニンアンタゴニスト、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解の生成物の生体内変換によって産生する脂質物質、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド系抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジンおよびトロンボキサンの合成を阻害する薬剤、誘発性シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘発性シクロオキシゲナーゼ2の選択的阻害剤、オータコイド、パラクリンホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、体液性および細胞免疫応答に関与する相互作用を媒介するサイトカイン、脂質由来オータコイド、エイコサノイド、 β -アドレナリンアゴニスト、イプラトロピウム、グルココルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャンネル遮断薬、オピオイド受容体アゴニスト、カルシウムチャンネル遮断薬、膜安定化剤およびロイコトリエン阻害剤などの疼痛および炎症のための薬剤も含まれ得る。

10

【0414】

本明細書で企図されるさらなる治療剤には、利尿剤、バソプレシン、腎臓の水保持に影響を及ぼす薬剤、レニン、アンジオテンシン、心筋虚血の処置に有用な薬剤、降圧剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、高コレステロール血症を処置するための薬剤および脂質代謝異常を処置するための薬剤が含まれる。

20

【0415】

企図される他の治療剤には、胃酸性度の制御に使用される薬物、消化性潰瘍を処置するための薬剤、胃食道逆流性疾患を処置するための薬剤、消化管運動促進剤、制吐薬、過敏性腸症候群に使用される薬剤、下痢に使用される薬剤、便秘に使用される薬剤、炎症性腸疾患に使用される薬剤、胆道疾患に使用される薬剤、膵臓疾患に使用される薬剤が含まれる。原虫感染症を処置するために使用される治療剤、マラリア、アメーバ症、ランブル鞭毛虫症、トリコモナス症、トリパノソーマ症および／もしくはリーシュマニア症を処置するために使用される薬物、ならびに／または蠕虫病の化学療法に使用される薬物。他の治療剤には、抗微生物剤、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾールキノロン、ならびに尿路感染症のための薬剤、ペニシリン、セファロスポリン、および他のもの、 β -ラクタム抗生物質、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成阻害剤、結核、マイコバクテリウムアビウムコンプレックス病およびハンセン病の化学療法に使用される薬物、抗真菌剤、非レトロウイルス剤および抗レトロウイルス剤を含む抗ウイルス剤が含まれる。

30

【0416】

本発明の化合物と組み合わせることができる治療用抗体の例には、以下に限定されないが、抗受容体チロシンキナーゼ抗体（セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ）、抗CD20抗体（リツキシマブ、トシツモマブ）、ならびにアレムツズマブ、ベバシズマブおよびゲムツズマブなどの他の抗体が含まれる。

40

【0417】

さらに、免疫調節剤、免疫抑制剤、寛容原および免疫賦活剤などの免疫調節に使用される治療剤が、本明細書における方法によって企図される。さらに、血液および造血臓器に作用する治療剤、造血剤、成長因子、ミネラルおよびビタミン、抗凝固剤、血栓溶解剤ならびに抗血小板薬。

【0418】

腎臓癌の処置の場合、本発明の化合物とソラフェニブおよび／またはアバスチンとを組み合わせることができる。子宮内膜疾患の処置の場合、本発明の化合物とドキソルビシン、タキソテレ（タキソール）、および／またはシスプラチン（カルボプラチン）とを組み合わせることができる。卵巣がんの処置の場合、本発明の化合物とシスプラチン（カルボ

50

プラチン)、タキソテレ、ドキソルビシン、トポテカン、および／またはタモキシフェンとを組み合わせることができる。乳がんの処置の場合、本発明の化合物とタキソテレ(タキソール)、ゲムシタビン(カペシタビン)、タモキシフェン、レトロゾール、タルセバ、ラパチニブ、PD0325901、アバスチン、ハーセプチン、OSI-906、および／またはOSI-930とを組み合わせることができる。肺がんの場合、本発明の化合物とタキソテレ(タキソール)、ゲムシタビン、シスプラチン、ペメトレキセド、タルセバ、PD0325901、および／またはアバスチンとを組み合わせることができる。

【0419】

本発明の化合物と組み合わせることができるさらなる治療剤は、GoodmanおよびGilmanの「The Pharmacological Basis of The Therapeutics」、第10版、Hardman, Limbird and Gilman(編)またはPhysicianのDesk Referenceに見いだすことができ、それらの全体は参照により、どちらも本明細書に組み込まれている。

10

【0420】

本明細書に記載されている化合物は、処置される状態に応じて、本明細書において開示されている薬剤または他の適切な薬剤と組み合わせて使用することができる。したがって、一部の実施形態において、本発明の1つまたは複数の化合物は、上記の他の薬剤と共投与されよう。併用療法において使用される場合、本明細書に記載されている化合物は、第2の薬剤と同時にまたは別個に投与される。この併用投与には、同じ剤形で2種の薬剤の同時投与、別個の剤形で同時投与および個別投与が含まれ得る。すなわち、本明細書に記載されている化合物および上記の薬剤のいずれかが、同じ剤形で一緒に製剤化され、同時に投与することができる。代替として、本発明の化合物および上記の薬剤のいずれかが別個の製剤中に存在する場合、これら両方の薬剤は同時に投与することができる。別の代替において、本発明の化合物は、上記の複数の薬剤およびそれらのいずれかの直後に投与することができる、またはその逆も同様である。別個の投与プロトコルである一部の実施形態において、本発明の化合物および上記の薬剤のいずれかは、数分間隔で、または数時間間隔で、または数日間隔で投与される。

20

【0421】

以下に提示される実施例および調製は、本発明の化合物およびこうした化合物の調製方法をさらに例示して、典型を示すものである。本発明の範囲は、以下の実施例および調製の範囲によって決して限定されるものではないことを理解すべきである。以下の実施例において、ならびに本明細書および特許請求の範囲全体にわたり、単一のキラル中心を有する分子は、他に示されない限り、ラセミ混合物として存在する。2個またはそれより多いキラル中心を有するこうした分子は、他に示されない限り、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一の鏡像異性体／ジアステレオマーは、当業者に公知の方法によって得ることができる。

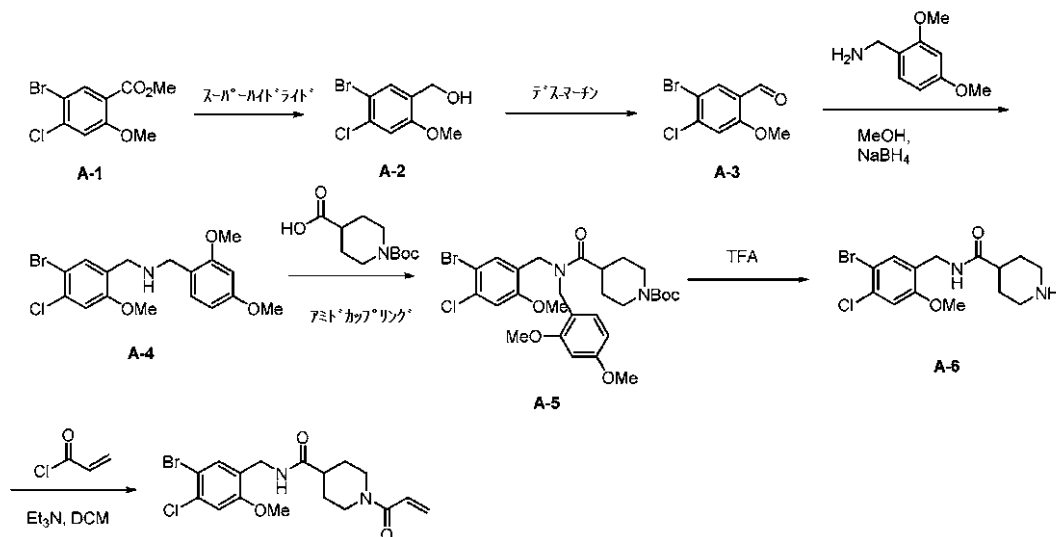
30

【実施例】

【0422】

(実施例1)

【化 101】



10

【0423】

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール

【0424】

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル(1.0g、3.6mmol)の乾燥THF(10mL)溶液に、0℃でスーパーハイドライド(1.0M、10mL)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた。この粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド

【0425】

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノールの乾燥DCM(5mL)溶液に、デスマーチン試薬(607mg)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をDCMと水との間に分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。この残留物をIsolera One(シリカカートリッジ、0~60%酢酸エチル/ヘキサン)により精製すると、所望の生成物(200mg、56%収率)が得られた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 10.33(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.12(s, 1H), 3.39(s, 3H)。

30

【0426】

N-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)-1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド(300mg、1.2mmol)および2,4-ジメトキシベンジルアミン(167mg、1.2mmol)のMeOH/DCM(4:1、10mL)溶液を室温で5時間、攪拌した。この混合物にNaBH₄(100mg、13mmol)を2回で加えた。この混合物を1時間攪拌し、次に、DCMと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた。この粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

40

【0427】

tert-ブチル4-((5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF(5mL)中の、N-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)-1-(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン(190mg、0.47mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(109mg、0.4

50

7 mmol)、HATU (180 mg、0.47 mmol) および Et₃N (101 mg、1 mmol) からなる混合物を室温で4時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0428】

N-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

粗製tert-ブチル4-((5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレートをDCM中の50%TFA(10 mL)に溶解し、得られた混合物を室温で2時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、残留物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた。

【0429】

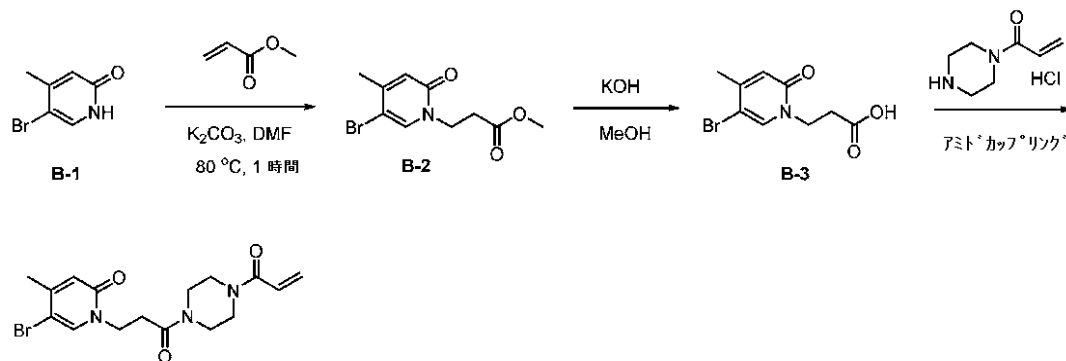
1-アクリロイル-N-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

上記の工程から得られたN-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミドのDCM(10 mL)溶液に、0℃でEt₃N(0.2 mL、1.43 mmol)および塩化アクリロイル(36.2 mg、0.4 mmol)を逐次加え、この混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物をDCMと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。この残留物をIsolera One(シリカカートリッジ、0~3%MeOH/DCM)により精製すると、所望の生成物(13 mg)が得られた。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.27(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.26(s, 1H), 6.81(dd, J=10.4, 18.8 Hz, 1H), 6.08(dd, J=2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.66(dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.40(d, J=12.8 Hz, 1H), 4.17(d, J=5.8 Hz, 2H), 4.07(d, J=13.1 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.07(t, J=12.0 Hz, 1H), 2.68(t, J=12.7 Hz, 1H), 2.48-2.50(m, 1H), 1.75(d, J=10.8 Hz, 2H), 1.47-1.51(m, 2H). ESI-MS m/z: 417.05 [M+H]⁺。

【0430】

(実施例2)

【化102】



【0431】

3-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸

10

20

30

40

50

メチル

【0432】

5-ブロモ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.0g、5.3mmol)のDMF(10mL)溶液に、80℃で K_2CO_3 (1.5g、10.6mmol)を加え、次いで、アクリル酸メチル(0.91g、10.6mmol)を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

3-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸

【0433】

上記の工程からの粗生成物のMeOH(20mL)溶液に、水性KOH(2M、5mL)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃HClにより酸性にし、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0434】

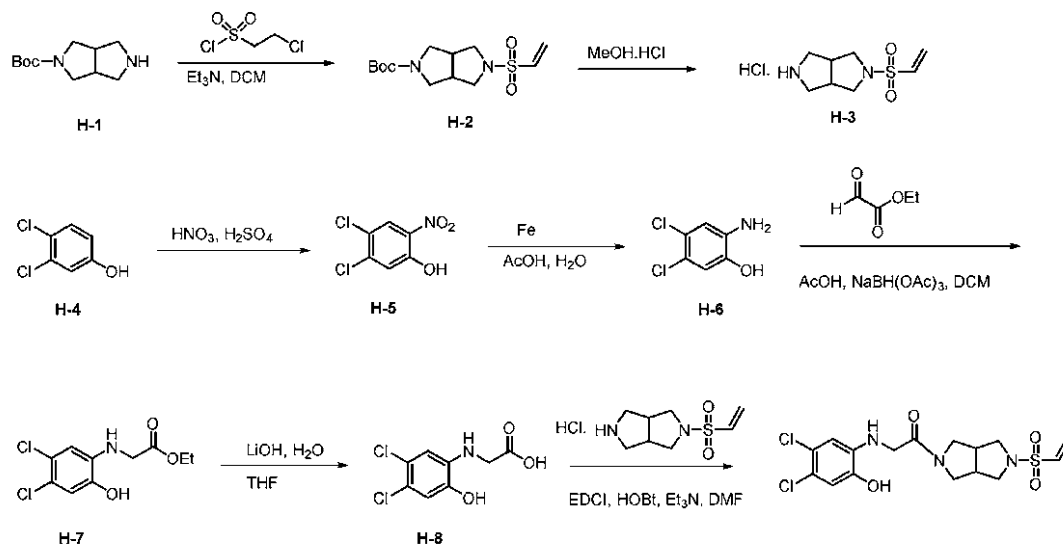
1-(3-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-5-ブロモ-4-メチルピリジン-2(1H)-オン

DMF(5mL)中の、3-(5-ブロモ-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)プロパン酸(112mg、0.43mmol)、1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(80mg、0.43mmol)、HATU(163mg、0.43mmol)および Et_3N (0.2mL、1.43mmol)からなる混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。この残留物をIsolera One(シリカカートリッジ、0~6%MeOH/DCM)により精製すると、所望の生成物(22.8mg、14収率)が得られた。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ : 7.73(s, 1H), 6.55(dd, $J=10.5$, 16.7Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 6.32(dd, $J=1.8$, 16.8Hz, 1H), 5.75(dd, $J=1.8$, 10.5Hz, 1H), 4.20(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.4-3.6(m, 8H), 2.86(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.22(s, 3H). ESI-MS m/z : 382.05 $[M+H]^+$ 。

【0435】

(実施例3)

【化103】



【0436】

tert-ブチル5-(ビニルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

【0437】

DCM(20mL)中の、tert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(1.0g、4.71mmol)からなる攪拌した混合物に、0℃でEt₃N(1.43g、14.1mmol)を加えた。この混合物を0℃で5分間、攪拌し、次に、塩化2-クロロエタンスルホニル(0.77g、4.71mmol)のDCM(5mL)溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で0.5時間、攪拌した。この反応混合物を水(20mL)に注ぎ入れ、DCM(30mL×3)により抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL×3)により洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(10~50%酢酸エチル/石油エーテル)により精製すると、所望の生成物(0.5g、35%収率)が固体として得られた。

10

【0438】

2-(ビニルスルホニル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール

HCl/MeOH(20mL、2.86M)中のtert-ブチル5-(ビニルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(150mg、0.50mmol)の混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮すると粗生成物(110mg)が固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

20

【0439】

4,5-ジクロロ-2-ニトロフェノール

3,4-ジクロロフェノール(30g、185mmol)のDCM(300mL)溶液に、-15℃で硫酸(24g、278mmol)を加えた。この混合物に、硝酸(19g、194mmol)を滴下して加え(20分間かけて)、温度を-15℃~-5℃の間に制御した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。この混合物を氷に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を水により洗浄し、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインにより洗浄して、Na₂SO₄で脱水し、次に真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=100:1)により精製すると、所望の生成物(16g、42%収率)が固体として得られた。

30

【0440】

2-アミノ-4,5-ジクロロフェノール

酢酸(150mL)および水(450mL)中の4,5-ジクロロ-2-ニトロフェノール(15g、72mmol)の攪拌溶液に、鉄粉(16g、285mmol)を少しずつ加えた。得られた混合物を50℃で2時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、ろ過してろ過ケーキを酢酸エチルにより洗浄した。このろ液を酢酸エチルにより抽出した。有機層を水、NaHCO₃(水性)およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水して真空中で濃縮すると、所望の生成物(10g、78%)が得られた。

【0441】

2-((4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)酢酸エチル

2-アミノ-4,5-ジクロロフェノール(2.0g、11.3mmol)およびエチル-2-オキソアセテート(2.26g、12.42mmol)のDCM(50mL)溶液に、室温でAcOH(1mL)を加え、得られた混合物を1時間、攪拌した。この混合物にNaBH(OAc)₃(7.2g、33.9mmol)を加え、次に16時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、この残留物をDCMに懸濁した。この混合物をセライトパッドによりろ過し、ろ液をブラインにより洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10:1)により精製すると、所望の生成物(2.4g、81%収率)が固体として得られた。

40

50

【0442】

2-((4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)酢酸

テトラヒドロフランと水との4:1混合物(30 mL)中の、2-((4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)酢酸エチル(2 g、7.6 mmol)の溶液に、室温でLiOH・H₂O(3.2 g、76 mmol)を加え、得られた混合物を30分間攪拌し、次に、水性HCl(1 N)により酸性にして、pH 3~5に調整した。この混合物を酢酸エチルにより抽出した(40 mL×3)。合わせた有機層をブラインにより洗浄(40 mL×3)して無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物(2 g)が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0443】

2-((4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)-1-(5-(ビニルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)エタノン

2-((4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)酢酸(90 mg、0.385 mmol)の攪拌したDMF(15 mL)溶液に、室温で2-(ビニルスルホニル)オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール(110 mg、0.46 mmol)、次いでHOBt(78.05 mg、0.58 mmol)、EDCI・HCl(110.7 mg、0.46 mmol)およびEt₃N(116.7 mg、1.2 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間、攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(10~50%酢酸エチル/ジクロロエタン)により精製すると、所望の生成物(20 mg、10%収率)が固体として得られた。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.17 (s, 1H), 6.91 (dd, J=10.0, 16.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.17-6.10 (m, 2H), 5.25 (t, J=4.0 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H). ESI-MS m/z: 420.1 [M+H]⁺.

【0444】

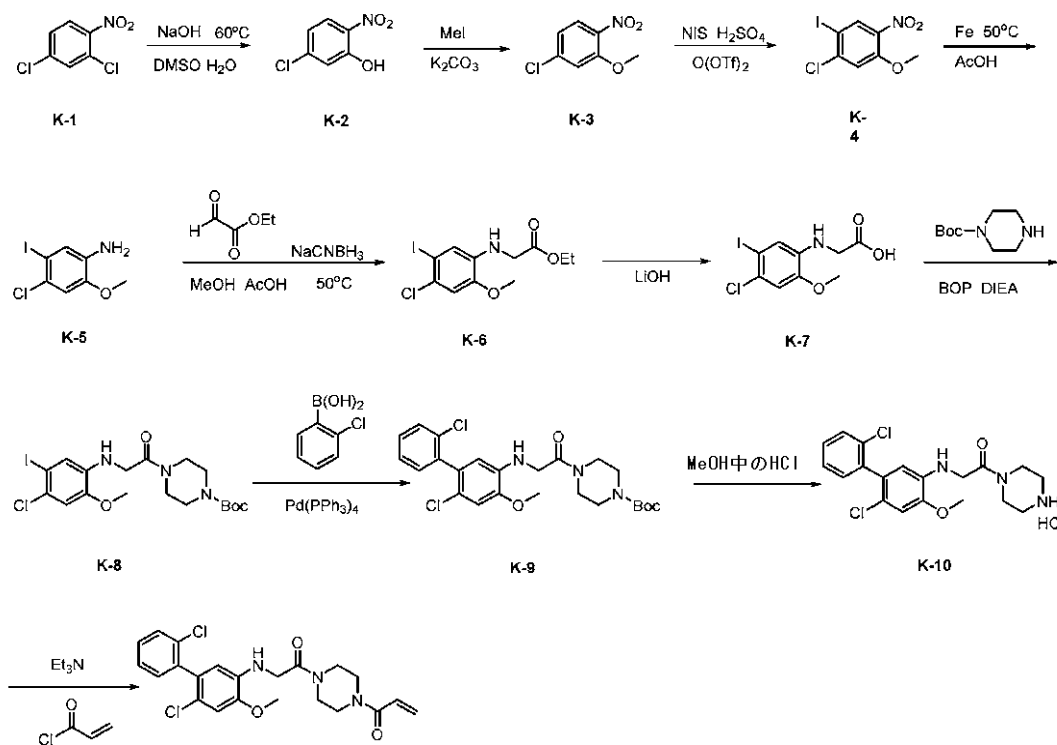
(実施例4)

10

20

30

【化 1 0 4】



10

20

【0 4 4 5】

5-クロロ-2-ニトロフェノール

【0 4 4 6】

2, 4-ジクロロ-1-ニトロベンゼン (100 g、0.52 mol) の DMSO (200 mL) 溶液に、水 (42 mL) 中の NaOH (41.6 g、1.04 mol) 水溶液を加え、得られた混合物を 60 °C で 16 時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却して、氷水に注ぎ入れ、次に、水性 HCl (1 M) により酸性にして、pH 3 ~ 4 に調整した。この混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物を次の工程に直接使用した (80 g、88 % 収率)。

30

【0 4 4 7】

4-クロロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン

5-クロロ-2-ニトロフェノール (40 g、0.23 mol) の DMF (200 mL) 溶液に、K₂CO₃ (47.6 g、0.345 mol) およびヨードメタン (49 g、0.345 mol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して MgSO₄ で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル) により精製すると、所望の生成物 (30 g、70 % 収率) が得られた。

40

【0 4 4 8】

1-クロロ-2-ヨード-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン

H₂SO₄ (600 mL、90 %) の溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (11.3 g、0.04 mol) および NIS (49.68 g、0.22 mol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間、撹拌した。この混合物に 4-クロロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (69 g、0.368 mol) を素早く加えた。この混合物を 1 時間、撹拌し、次に、この混合物に NIS (33.12 g、0.148 mol) をゆっくりと加えた。この混合物を室温で 1 時間撹拌し、次に、氷水に注ぎ入れた。沈殿物をろ過により採集し、水、NaSO₃ および NaHCO₃ の水溶液により洗浄し、次に真空中で乾燥すると

50

、所望の生成物（113 g、98%収率）が得られた。

【0449】

4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゼンアミン

酢酸（1 L）および水（50 mL）中の、1-クロロ-2-ヨード-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン（113 g、0.361 mol）の溶液に、50℃でFe（50.5 g、0.903 mol）を加え、得られた混合物を50℃で2時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、氷水に注ぎ入れた。この沈殿物をろ過により採集し、水により洗浄した。この粗生成物を酢酸エチル（1 L）に溶解し、ろ過した。このろ液を飽和NaHCO₃溶液およびブラインにより洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた（87 g、85%収率）。

10

【0450】

2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）酢酸エチル

4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゼンアミン（6 g、21.2 mmol）のMeOH（50 mL）溶液に、室温でAcOH（3滴）およびグリオキシル酸エチル（5.6 g、27.5 mmol、トルエン中50%）を加えた。この混合物を室温で2時間、攪拌し、次に、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（5.32 g、84.8 mmol）を加えた。得られた混合物を50℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた（8.6 g）。

20

【0451】

2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）酢酸

THF（50 mL）および水（50 mL）中の2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）酢酸エチル（8.6 g、22.9 mmol）の溶液に、LiOH・H₂O（1.96 g、45.9 mmol）を加え、得られた混合物を室温で2時間、攪拌した。この混合物を20%酢酸エチル/石油エーテルにより洗浄した。水層を水性HCl（1 M）により酸性にしてpH 3~4に調整し、酢酸エチルにより抽出した。有機層をMgSO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた（5 g、64%収率）。

【0452】

tert-ブチル4-（2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

30

2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）酢酸（280 mg、0.83 mmol）およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（185 mg、0.99 mmol）のDMF（10 mL）溶液に、室温でBOP（550 mg、1.25 mmol）およびDIEA（321 mg、2.49 mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:1）により精製すると、所望の生成物（350 mg、68.7%収率）が得られた。ESI-MS m/z: 510.3 [M+1]⁺。

40

【0453】

tert-ブチル-4-（2-（5-（2-クロロフェニル（phenyl））-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン（10 mL）および水（2 mL）中の、tert-ブチル4-（2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200 mg、0.4 mmol）および2-クロロフェニル硼酸（69 mg、0.44 mmol）の溶液に、Pd（PPh₃）₄（40 mg、0.035 mmol）およびNa₂CO₃（212 mg、2 mmol）を加えた。この混合物を80℃で16時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=4:1）により

50

精製すると、所望の生成物（150mg、76%収率）が得られた。

【0454】

2-（5-（2-クロロフェニル）-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）-1-（ピペラジン-1-イル）エタノン

tert-ブチル-4-（2-（5-（2-クロロフェニル）-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-カルボキシレート（150mg、0.304mmol）のDCM（2mL）溶液に、HClのMeOH（10mL、29mmol）溶液を加えた。この混合物を室温で1時間攪拌し、次に、真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0455】

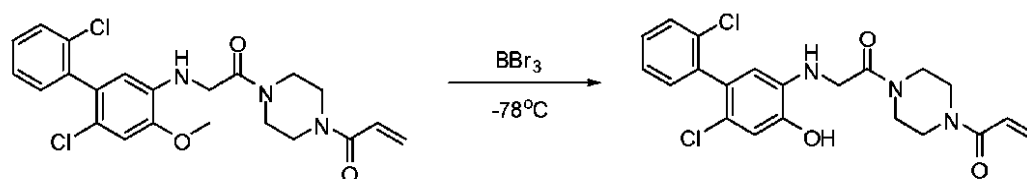
1-（4-（2-（4-クロロ-5-（2-クロロフェニル）-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン

粗製2-（5-（2-クロロフェニル）-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ）-1-（ピペラジン-1-イル）エタノン（0.304mmol）およびEt₃NのDCM（5mL）溶液に、0℃で塩化アクリロイル（27.5mg、0.304mmol）をゆっくりと加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃溶液によりクエンチし、DCMにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄してMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、所望の生成物が得られた（80mg、58.7%収率、2工程）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ： 7.55-7.52（m, 1H）, 7.45-7.39（m, 2H）, 7.32-7.29（m, 1H）, 6.97（s, 1H）, 6.80（dd, J=10.4, 16.4Hz, 1H）, 6.54（s, 1H）, 6.12（dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H）, 5.70（dd, J=2.0, 10.4Hz, 1H）, 5.35（bs, 1H）, 3.93（d, J=4.0Hz, 2H）, 3.89（s, 1H）, 3.55-3.49（m, 8H）。ESI-MS m/z：448.2 [M+H]⁺。

【0456】

（実施例5）

【化105】



【0457】

1-（4-（2-（4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-（2-クロロフェニル）フェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン

【0458】

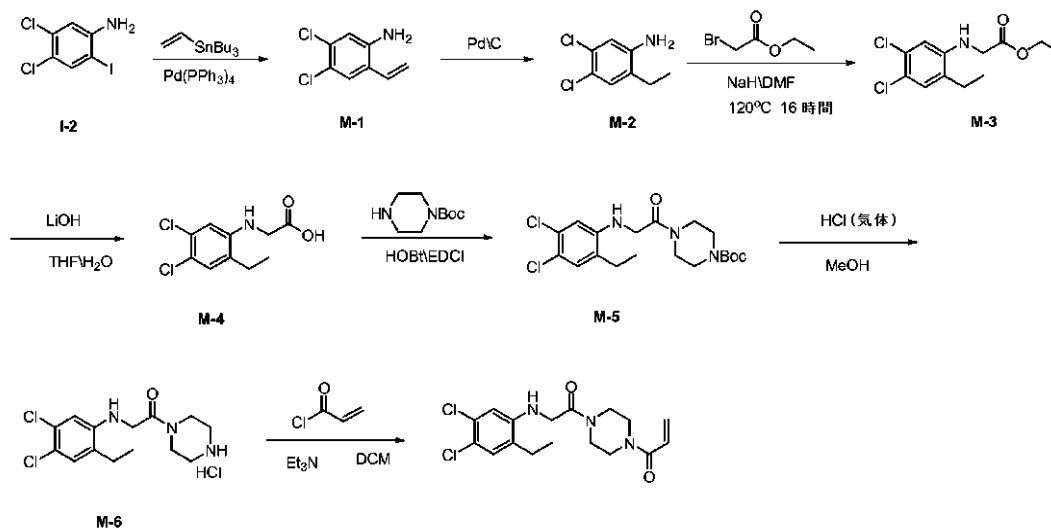
アルゴン下、1-（4-（2-（4-クロロ-5-（2-クロロフェニル）-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（70mg、0.147mmol）のDCM（15mL）溶液に、-78℃でBBr₃（187mg、0.754mmol）を加えた。この混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=40：1）により精製すると、所望の生成物（15mg、24%収率）が得られた。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ： 10.08（s, 1H）, 7.53-7.51（m, 1H）, 7.41-7.

3.7 (m, 2H), 7.30–7.28 (m, 1H), 6.84–6.77 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.12 (dd, $J=2.4$, 16.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=2.0$, 10.4 Hz, 1H), 5.24 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.56–3.49 (m, 8H). ESI-MS m/z : 434.2 $[M+H]^+$.

【0459】

(実施例6)

【化106】



【0460】

4, 5-ジクロロ-2-ビニルベンゼンアミン

【0461】

アルゴン下、トルエン (60 mL) 中の 4, 5-ジクロロ-2-ヨードベンゼンアミン (6 g, 20.8 mmol)、トリブチル(ビニル)スズ (6.6 g, 20.8 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (2.4 g, 2.1 mmol) からなる混合物を、6時間、還流して攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、KF水溶液によりクエンチし、次に酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=4:1) により精製すると、所望の生成物 (3.0 g, 76.7%収率) が無色油状物として得られた。

【0462】

4, 5-ジクロロ-2-エチルベンゼンアミン

【0463】

H_2 (1 atm) 雰囲気下、4, 5-ジクロロ-2-ビニルベンゼンアミン (3.0 g, 15.95 mmol)、 Pd/C (3.3 g, 10%) の混合物をMeOH (20 mL) 中、室温で4時間、攪拌した。この混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮すると、所望の生成物 (2.4 g, 80%収率) が得られた。

【0464】

2-(4, 5-ジクロロ-2-エチルフェニルアミノ)酢酸エチル

4, 5-ジクロロ-2-エチルベンゼンアミン (600 mg, 3.15 mmol) の攪拌したDMF溶液に、0°CでNaH (150 mg, 3.78 mmol) を少しずつ加えた。30分間、攪拌した後、この混合物に2-ブromo酢酸エチル (789 mg, 4.74 mmol) を加えた。得られた混合物を120°Cで16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷水に注ぎ入れて、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製すると、所望の生成物（３８０ｍｇ、４４．７％収率）が黄色固体として得られた。

【０４６５】

２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）酢酸

THF（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中の、２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）酢酸エチル（３９０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）およびLiOH・H₂O（５９２ｍｇ、１４．１ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間、撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、この残留物をH₂Oに溶解して酢酸エチルにより希釈した。混合物を水性HCl（１０％）により酸性にしてpH ３～４に調整し、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が黄色固体として得られた（３００ｍｇ、８５．７５％収率）。ESI-MS m/z：２４６．２[M-H]⁻。

10

【０４６６】

tert-ブチル４－（２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

DCM（３ｍＬ）中の２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）酢酸（１００ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）、Et₃N（１２２ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、０℃でEDCI・HCl（１２３ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）およびHOBt（８２ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を０℃で３０分間、撹拌し、次に、tert-ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（９０ｍｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物を室温で１６時間撹拌し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１）により精製すると、所望の生成物（１２０ｍｇ、７１．５％収率）がオフホワイト固体として得られた。ESI-MS m/z：４１４．３[M-H]⁻。

20

【０４６７】

２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）－１－（ピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩

HCl/MeOH（２．８６Ｍ、１０ｍＬ）中のtert-ブチル４－（２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１時間、撹拌した。この混合物を真空中で濃縮すると粗生成物（８２ｍｇ）が黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

30

【０４６８】

１－（４－（２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン－１－イル）プロパー２－エン－１－オン

DCM（３ｍＬ）中の、上記の粗製２－（４，５－ジクロロ－２－エチルフェニルアミノ）－１－（ピペラジン－１－イル）エタノン塩酸塩（８２ｍｇ）およびEt₃N（６９ｍｇ、０．６８６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で塩化アクリロイル（２３ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）のDCM（１ｍＬ）溶液を加えた。得られた混合物を室温で１時間、撹拌し、次に、飽和NaHCO₃溶液によりクエンチした。この混合物を酢酸エチルにより希釈し、飽和NaHCO₃溶液およびブラインにより洗浄して、Na₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH＝３０：１）により精製すると、所望の生成物（２０ｍｇ、１８．７６％収率、２工程）がオフホワイト固体として得られた。¹H NMR（４００MHz, CDCl₃）δ： ７．１１（s, １H）， ６．５８（dd, J＝１０．４， １６．４Hz, １H）， ６．５４（s, １H）， ６．３６（dd, J＝１．６， １６．４Hz, １H）， ５．７９（dd, J＝１．６， １０．４Hz, １H）， ５．０８（bs, １H）， ３．８９－３．５２（m, １０H）， ２．５２（q, J＝７．２Hz, ２H）， １．２９－１．２６（t, J＝

40

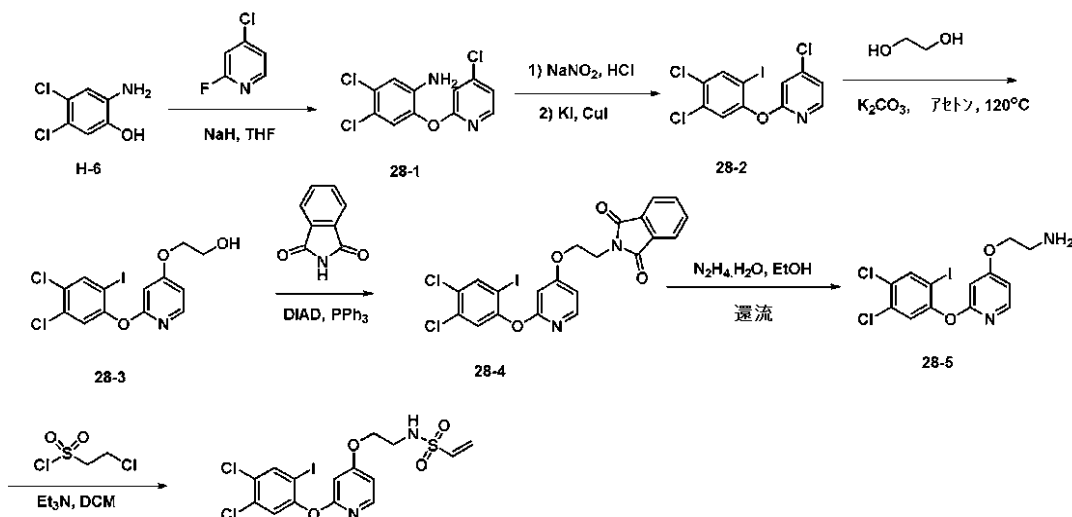
50

. 6 H z, 3 H). E S I - M S m/z : 370. 2 [M+H]⁺.

【0469】

(実施例7)

【化107】



10

【0470】

2-(4-クロロピリジン-2-イルオキシ)-4,5-ジクロロベンゼンアミン

【0471】

2-アミノ-4,5-ジクロロフェノール (1.5 g, 8.47 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、0℃で NaH (油中に 60% 分散、373 mg, 9.33 mmol) を加え、得られた混合物を 20 分間、攪拌した。この混合物に、4-クロロ-2-フルオロピリジン (1.67 g, 12.7 mmol) を加え、得られた混合物を、アルゴン下で 15 時間還流して攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 20 : 1 ~ 10 : 1) により精製すると、所望の生成物 (1.1 g, 45% 収率) が得られた。E S I - M S m/z : 287.0 [M-H]⁻.

30

【0472】

2-(4,5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ)-4-クロロピリジン

濃 HCl (5 mL) および H₂O (15 mL) 中の、2-(4-クロロピリジン-2-イルオキシ)-4,5-ジクロロベンゼンアミン (1.0 g, 3.47 mmol) の混合物を -10℃ ~ 0℃ に冷却し、NaNO₂ (0.359 g, 5.21 mmol) を加え、得られた混合物をこの温度で 50 分間、攪拌した。この混合物を、H₂O (40 mL) 中の KI (10 g, 60.2 mmol)、CuI (330 mg, 1.73 mmol) の混合物に滴下して加え、次に室温で 15 時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 30 : 1) により精製すると、所望の生成物 (900 mg, 65% 収率) が得られた。E S I - M S m/z : 399.9 [M+H]⁺.

40

【0473】

2-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ)ピリジン-4-イルオキシ)エタノール

アセトン (6 mL) 中の 2-(4,5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ)-4-クロロピリジン (0.45 g, 1.128 mmol)、エタン-1,2-ジオール (4 mL, 71.89 mmol)、K₂CO₃ (0.45 mg, 3.26 mmol) からなる混合物を、120℃で 5 時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカ

50

ゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1～4：1）により精製すると、所望の生成物（160mg、33%収率）が得られた。ESI-MS m/z ：426.0 $[M+H]^+$ 。

【0474】

2-（2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エチル）イソインドリン-1，3-ジオン

THF（5mL）中の2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エタノール（130mg、0.31mmol）、イソインドリン-1，3-ジオン（54mg、0.37mmol）、PPh₃（160mg、0.61mmol）の混合物に、0℃でDIAD（123mg、0.61mmol）を加えた。得られた混合物を室温まで温め、15時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1～5：1）により精製すると、所望の生成物（120mg、71%収率）が得られた。ESI-MS m/z ：555.0 $[M+H]^+$ 。

【0475】

2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エタンアミン

2-（2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エチル）イソインドリン-1，3-ジオン（120mg、0.22mmol）、N₂H₄・H₂O（106mg、1.80mmol）およびEtOH（5mL）からなる混合物を1時間、還流して攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次に、真空中で濃縮した。この残留物をDCM（5mL）およびMeOH（1mL）中でスラリーにした。この沈殿物をろ過により除去し、このろ液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH＝10：1）により精製すると、所望の生成物（35mg、38%収率）が得られた。

【0476】

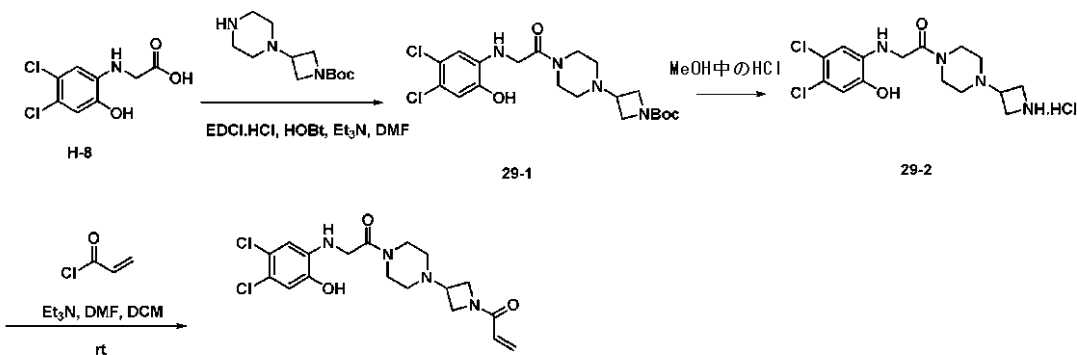
N-（2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エチル）エテンスルホンアミド

DCM（5mL）中の2-（2-（4，5-ジクロロ-2-ヨードフェノキシ）ピリジン-4-イルオキシ）エタンアミン（30mg、0.07mmol）、Et₃N（35.7mg、0.35mmol）の混合物に、塩化2-クロロエタンスルホン（11.5mg、0.07mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。次に、溶媒を減圧下で除去した。残留物をTHF（2mL）およびH₂O（2mL）にとり、次に、K₂CO₃（100mg）を加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物をDCMと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM／酢酸エチル＝5：1）により精製すると、所望の生成物（56mg、56%収率）が得られた。¹H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ：7.98（d，J＝5.6Hz，1H），7.92（s，1H），7.25（s，1H），6.61-6.57（m，2H），6.47（d，J＝2.0Hz，1H），6.32（d，J＝16.4Hz，1H），6.00（d，J＝10.0Hz，1H），4.77（t，J＝5.2Hz，1H），4.18（t，J＝5.2Hz，2H），3.51-3.47（m，2H）。ESI-MS m/z ：515.0 $[M+H]^+$ 。

【0477】

（実施例8）

【化108】



10

【0478】

tert-ブチル 3-((4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0479】

DMF (20 mL) 中の 2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)酢酸 (500 mg、2.12 mmol)、tert-ブチル 3-((ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (565 mg、2.34 mmol)、EDCI·HCl (488 mg、2.54 mmol)、HOBT (343 mg、2.54 mmol)、Et₃N (428 mg、4.24 mmol) からなる混合物を室温で 15 時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインにより洗浄して、Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=30:1) により精製すると、所望の生成物 (300 mg、31% 収率) が得られた。ESI-MS m/z: 457.4 [M-H]⁻。

20

【0480】

2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)-1-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン塩酸塩

HCl-MeOH (20 mL、57 mmol) 中の tert-ブチル 3-((4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (150 mg、0.33 mmol) の混合物を室温で 1 時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると粗生成物 (130 mg) が得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

30

【0481】

1-(3-(4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

DCM (10 mL) 中の Et₃N (0.2 mL、1.44 mmol) の混合物に、2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)-1-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタノン塩酸塩 (120 mg、0.30 mmol) を加え、次いで、DMF (1 滴) を加えた。この混合物を 5 分間、攪拌し、次に塩化アクリロイル (27 mg、0.30 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間、攪拌し、水に注ぎ入れて、次に MeOH/DCM により抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH/NH₃·H₂O=50:1:0.1~20:1:0.2) により精製すると、所望の生成物 (30 mg、24% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.17 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.30 (dd, J=10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.32

40

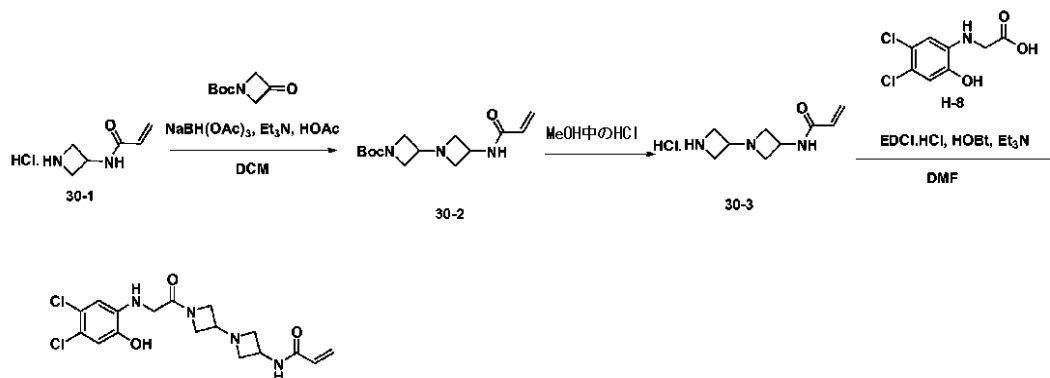
50

(t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.26–4.22 (m, 1H), 4.11–4.04 (m, 1H), 3.93–3.91 (m, 3H), 3.79–3.75 (m, 3H), 3.52–3.51 (m, 4H), 3.19–3.16 (m, 1H), 2.36–2.30 (m, 4H). ESI-MS m/z: 411.2 [M-H]⁻.

【0482】

(実施例9)

【化109】



10

【0483】

tert-ブチル 3-(3-(アクリルアミド)アゼチジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0484】

DCM (20 mL) 中の、N-(アゼチジン-3-イル)アクリルアミド塩酸塩 (500 mg、3.40 mmol)、tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (684 mg、4.0 mmol)、Et₃N (343 mg、3.40 mmol) および AcOH (100 mg、0.167 mmol) の混合物に、NaBH(OAc)₃ (2.16 g、10.2 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカ

30

N-(1-(アゼチジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド塩酸塩

【0485】

HCl-MeOH (30 mL、86 mmol) 中の tert-ブチル 3-(3-(アクリルアミド)アゼチジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.07 mmol) の混合物を室温で 1 時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると粗生成物 (250 mg) が得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0486】

N-(1-(1-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)アゼチジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド

40

DMF (20 mL) 中の、2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)酢酸 (120 mg、0.51 mmol)、EDCI·HCl (147 mg、0.77 mmol)、HOBT (83 mg、0.61 mmol)、Et₃N (154 mg、1.53 mmol) からなる混合物を室温で 5 時間、攪拌し、次に、N-(1-(アゼチジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)アクリルアミド塩酸塩 (150 mg、0.69 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロ

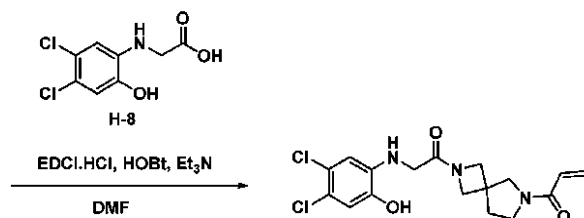
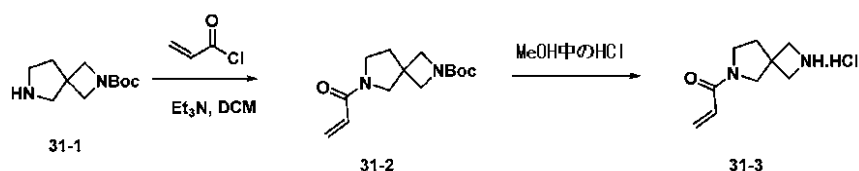
50

マトグラフィー（DCM/MeOH/NH₃・H₂O=100:10:1.5）により精製すると、所望の生成物（6mg、3%収率）が得られた。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ: 10.19（s, 1H）, 8.59（d, J=8.0Hz, 1H）, 6.79（s, 1H）, 6.55（s, 1H）, 6.20（dd, J=10.0, 16.8Hz, 1H）, 6.09（dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H）, 5.62（dd, J=2.0, 9.6Hz, 1H）, 5.20（t, J=4.0Hz, 1H）, 4.40-4.35（m, 1H）, 4.19-4.15（m, 1H）, 3.96-3.88（m, 2H）, 3.73-3.69（m, 3H）, 3.53-3.45（m, 3H）, 3.00-2.96（m, 2H）。ESI-MS m/z: 399.2 [M+H]⁺。

【0487】

（実施例10）

【化110】



【0488】

2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-アクリロイル-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

【0489】

DCM（20mL）中の2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（80mg、0.38mmol）、Et₃N（0.2mL、1.44mmol）の混合物に、塩化アクリロイル（34mg、0.38mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水して、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=40:1）により精製すると、所望の生成物（50mg、50%収率）が得られた。ESI-MS m/z: 289.2 [M+Na]⁺。

【0490】

1-(2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロパン-2-エン-1-オン

HCl/MeOH（10mL、29mmol）中の、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-アクリロイル-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル（50mg、0.19mmol）の混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮すると粗生成物（40mg）が得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0491】

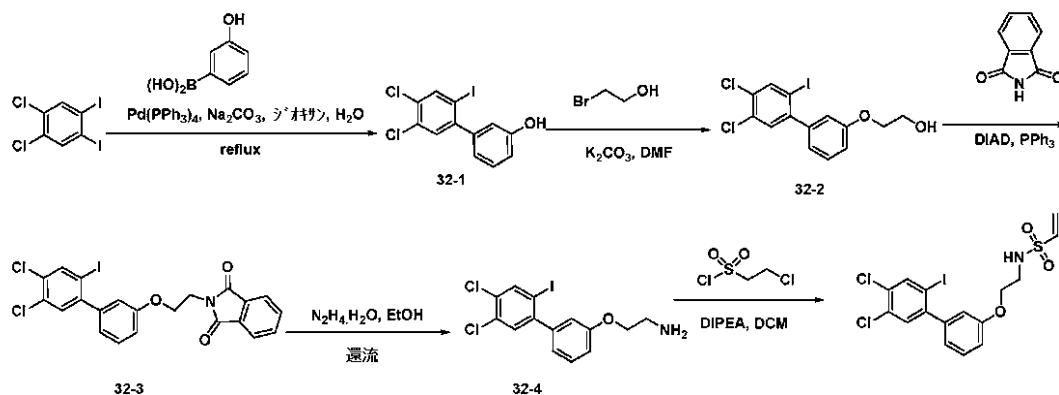
1-(2-((4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル)グリシル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロパン-2-エン-1-オン

DMF (10 mL) 中の 2-(4, 5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ) 酢酸 (47 mg、0.2 mmol)、1-(2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル) プロパー-2-エン-1-オン (40 mg、0.2 mmol)、EDCI・HCl (46 mg、0.24 mmol)、HOBt (32 mg、0.24 mmol) および Et₃N (0.61 mg、0.6 mmol) からなる混合物を室温で 2 時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=30:1) により精製すると、所望の生成物 (13 mg、17% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.17 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.60-6.50 (m, 2H), 6.13 (dt, J=2.4, 16.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=5.2, 10.0 Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 3H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 1H)。ESI-MS m/z: 382.3 [M-H]⁻。

【0492】

(実施例 11)

【化 111】



【0493】

3-(4, 5-ジクロロ-2-ヨードフェニル) フェノール

【0494】

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中の、1, 2-ジクロロ-4, 5-ジヨードベンゼン (1.5 g、3.76 mmol)、3-ヒドロキシフェニルボロン酸 (0.52 g、3.76 mmol)、Na₂CO₃ (1.99 g、18.8 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.35 g、0.30 mmol) からなる混合物を、アルゴン下で 16 時間、還流して攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次に、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=20:1) により精製すると、所望の生成物 (300 mg、22% 収率) が得られた。ESI-MS m/z: 362.9 [M-H]⁻。

【0495】

2-[3-(4, 5-ジクロロ-2-ヨード) フェノキシ] エタノール

DMF (5 mL) 中の 3-(4, 5-ジクロロ-2-ヨードフェニル) フェノール (0.3 g、0.82 mmol)、2-ブロモエタノール (0.20 g、1.65 mmol)、K₂CO₃ (0.57 g、4.12 mmol) からなる混合物を、窒素下、100℃で 16 時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上

のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝４：１）により精製すると、所望の生成物（１５０ｍｇ、４５％収率）が得られた。

【０４９６】

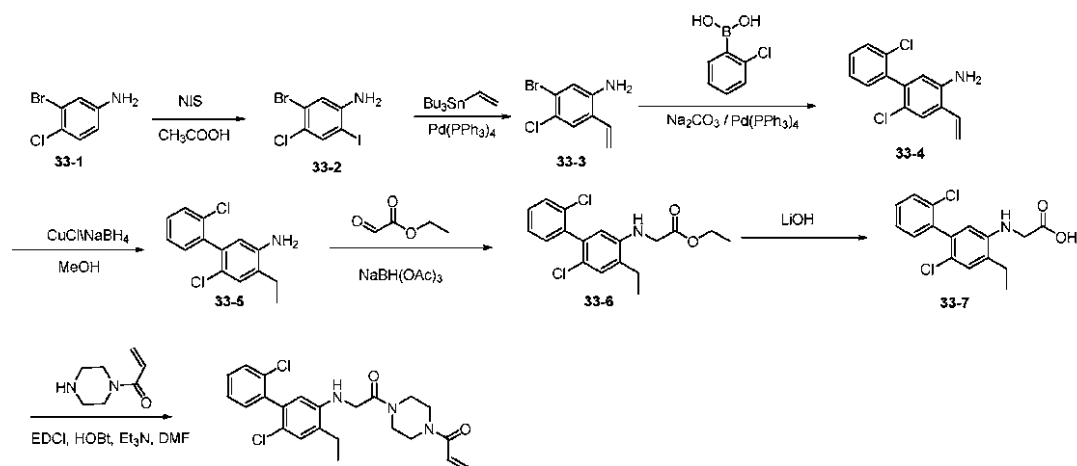
N-（２-（（４'，５'-ジクロロ-２'-ヨード-[１，１'-ビフェニル]-３-イル）オキシ）エチル）エテンシルホンアミド

表題化合物は、実施例２８において記載されている手順に従い、２-[３-（４，５-ジクロロ-２-ヨード）フェノキシ]エタノールから３工程で調製した。¹H NMR（４００MHz，CDCl₃）δ： ８．０１（s，１H）， ７．３７-７．３３（m，２H）， ６．９４-６．９１（m，２H）， ６．８１-６．８０（m，１H）， ６．５７（dd，J＝１０．０，１６．８Hz，１H）， ６．３０（d，J＝１６．４Hz，１H）， ５．９７（d，J＝１０．０Hz，１H）， ４．７７（t，J＝６．０Hz，１H）， ４．１４（t，J＝５．２Hz，２H）， ３．４９-３．４５（m，２H）。ESI-MS m/z：４９６．０[M-H]⁻。

【０４９７】

（実施例１２）

【化１１２】



【０４９８】

５-ブロモ-４-クロロ-２-ヨードベンゼンアミン

【０４９９】

３-ブロモ-４-クロロベンゼンアミン（１０．０ｇ、４８．５mmol）のCH₃COOH（５０mL）溶液に、NIS（１０．９ｇ、４８．５mmol）を少しずつ加え、得られた混合物を室温で１６時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和NaHCO₃溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１）により精製すると、所望の生成物（２．５ｇ、１５．５％収率）が得られた。ESI-MS m/z：３２９．９[M-H]⁻。

【０５００】

５-ブロモ-４-クロロ-２-ビニルベンゼンアミン

アルゴン下、トルエン（２５mL）中の５-ブロモ-４-クロロ-２-ヨードベンゼンアミン（２．５ｇ、７．５１mmol）、トリブチル（ビニル）スズ（２．４ｇ、７．５１mmol）、Pd(PPh₃)₄（８６７mg、０．７５mmol）からなる混合物を、１６時間、還流して攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、KF水溶液によりクエンチした。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１）により精製すると、所望の生成物（１．０ｇ、５７．４％収率）が得られた。ESI-MS m/z：２３２．２[M+]

H] ⁺。

【0501】

2', 6-ジクロロ-4-ビニル-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミン

1, 4-ジオキサソ (20 mL) および水 (5 mL) 中の、5-ブロモ-4-クロロ-2-ビニルベンゼンアミン (600 mg、2.6 mmol)、2-クロロフェニルボロン酸 (1.25 g、12.9 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (300 mg、0.26 mmol)、Na₂CO₃ (1.4 g、13.0 mmol) からなる混合物を、アルゴン下で16時間、還流して攪拌した。混合物を室温まで冷却し、次に、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=30:1) により精製すると、所望の生成物 (500 mg、73.1%収率) が得られた。ESI-MS m/z: 263.1 [M+H]⁺。

10

【0502】

2', 6-ジクロロ-4-エチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミン

MeOH (10 mL) 中の、2', 6-ジクロロ-4-ビニル-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミン (500 mg、1.9 mmol)、CuCl (225 mg、2.28 mmol) からなる混合物に、0℃でNaBH₄ (722 mg、19 mmol) を少しずつ加え、得られた混合物を室温で20分間、攪拌した。この反応を水によりクエンチし、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=30:1) により精製すると、所望の生成物 (300 mg、59.4%収率) が得られた。ESI-MS m/z: 266.0 [M+H]⁺。

20

【0503】

1-(4-(2-(2', 6-ジクロロ-4-エチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

【0504】

表題化合物は、実施例20に記載されている手順および以下のアミド形成に関する手順に従い、3工程で、2', 6-ジクロロ-4-エチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミンから調製した。

【0505】

DMF (5 mL) 中の2-(2', 6-ジクロロ-4-エチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)酢酸 (150 mg、0.466 mmol) およびEt₃N (235 mg、2.33 mmol) に、0℃でEDCI·HCl (178 mg、0.932 mmol) およびHOBt (126 mg、0.932 mmol) を加え、得られた混合物を0℃で30分間、攪拌した。この混合物に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (123 mg、0.698 mmol) を加え、次に室温で、16時間、攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50:1) により精製すると、所望の生成物 (45 mg、21.7%収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.56-7.54 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.81 (dd, J=10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.13 (dd, J=2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=2.0, 10.4 Hz, 1H), 5.25 (bs, 1H), 3.96 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.56-3.52 (m, 8H), 2.54 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z: 444.3 [M-H]⁻。

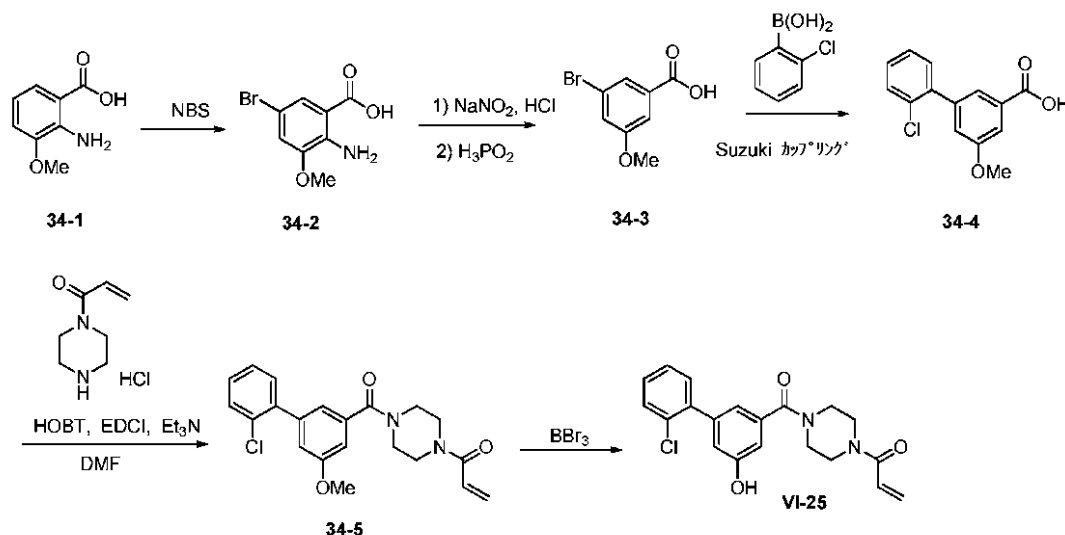
30

40

【0506】

(実施例13)

【化 1 1 3】



【0507】

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸

【0508】

2-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (5 g、29.9 mmol) の MeOH (35 mL) 溶液に、 -5°C で NBS (5.59 g、31.4 mmol) を加え、得られた混合物を 0°C で 16 時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた (4 g、54% 収率)。ESI-MS m/z : 244.2 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 。

【0509】

3-ブロモ-5-メトキシ安息香酸

2-アミノ-5-ブロモ-3-メトキシ安息香酸 (4 g、16.3 mmol) の水溶液 (20 mL) に、 0°C で濃 HCl (7.5 mL、90 mmol) および THF (20 mL) を加えた。この混合物を 30 分間、攪拌し、次に NaNO_2 (3.16 g、45.8 mmol) を加えた。得られた混合物を 2 時間、攪拌し、次に、この反応に次亜リン酸 (5.1 g、76 mmol、 H_2O 中 50%) を加えた。この混合物を室温で 16 時間、攪拌した。沈殿物をろ過により採集し、水により洗浄して真空中で乾燥すると、所望の生成物 (3.2 g、85% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 229.2 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 。

【0510】

3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ安息香酸

1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (2 mL) 中の 3-ブロモ-5-メトキシ安息香酸 (1 g、4.06 mmol) および 2-クロロフェニルボロン酸 (1.27 g、8.13 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (468 mg、0.40 mmol) および Na_2CO_3 (2.15 g、20.3 mmol) を加え、得られた混合物を 80°C で 16 時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水性 HCl (1.0 M) により酸性にして、pH 3~4 に調整した。この混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物 (800 mg、75% 収率) がさらに精製することなく得られた。ESI-MS m/z : 361.2 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 。

【0511】

1-(4-(2'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

tert-ブチル 4-アクリロイルピペラジン-1-カルボキシレート (260 mg、1.07 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、HCl の MeOH (10 mL、28.6 mmol) 溶液を加え、得られた混合物を室温で 1 時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮した。この残留物を、3-(2-クロロフェニル)-5-メトキシ安息香酸 (280

10

20

30

40

50

mg、1.07 mmol)、HOBt (290 mg、2.17 mmol)、EDCI・HCl (410 mg、2.17 mmol) および Et_3N (324 mg、3.21 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に加えた。得られた混合物を室温で16時間、攪拌し、DCMと飽和 NaHCO_3 溶液との間に分配した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (200 mg、52% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 385.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0512】

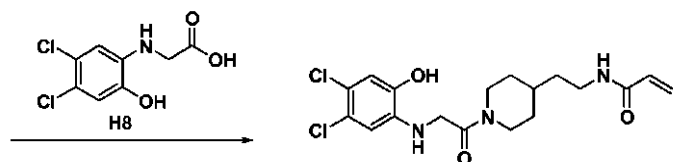
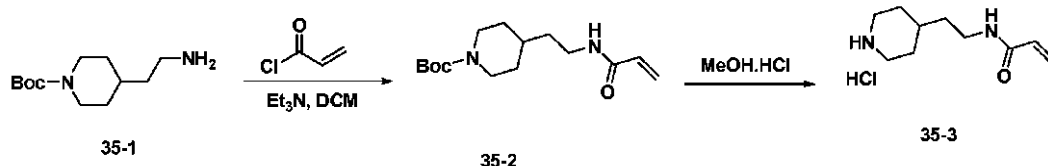
1-(4-(2'-クロロ-5-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン (VI-25)

1-(4-(2'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン (100 mg、0.26 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、 -78°C で BBr_3 (650 mg、2.6 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和 NaHCO_3 水溶液により塩基性にして pH 7~8 に調整し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (25 mg、26% 収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.96 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 3H), 6.89-6.75 (m, 4H), 6.14 (dd, $J=2.0$, 16.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=2.0$, 10.0 Hz, 1H), 3.68-3.44 (m, 8H)。ESI-MS m/z : 371.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0513】

(実施例14)

【化114】



【0514】

tert-ブチル 4-(2-アクリルアミドエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0515】

DCM (20 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-アミノエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、4.38 mmol) の攪拌した混合物に、 0°C で Et_3N (1.33 g、13.14 mmol) を加え、得られた混合物を 0°C で5分間、攪拌した。この混合物に、塩化アクリロイル (0.39 g、4.38 mmol) の DCM (5 mL) 溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、DCM (30 mL $\times$ 3) により抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL $\times$ 3) により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (10~50% 酢

10

20

30

40

50

酸エチル／ジクロロエタン）により精製すると、所望の生成物（0.6 g、50%収率）が固体として得られた。

【0516】

N-（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）アクリルアミド

HCl/MeOH（60 mL、2.86 M）中のtert-ブチル4-（2-アクリルアミドエチル）ピペリジン-1-カルボキシレート（600 mg、2.13 mmol）の混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮すると粗生成物（550 mg）が固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0517】

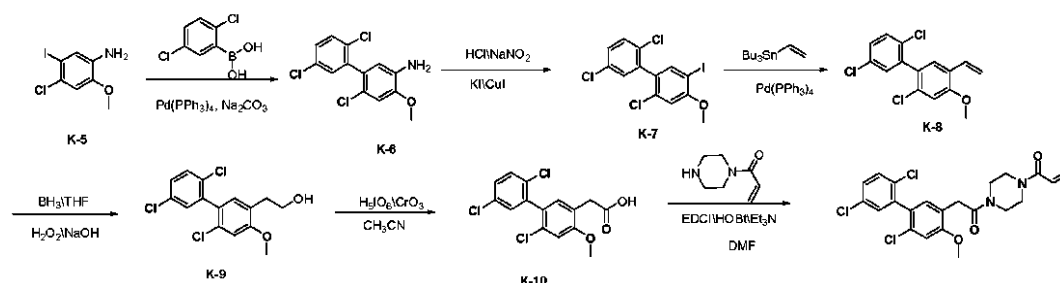
N-（2-（1-（2-（（4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル）アミノ）アセチル）ピペリジン-4-イル）エチル）アクリルアミド

2-（（4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニル）アミノ）酢酸（200 mg、0.85 mmol）の攪拌したDMF（30 mL）溶液に、室温でN-（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）アクリルアミド（222.8 mg、1.02 mmol）、次いでHOBt（172.9 mg、1.28 mmol）、EDCI・HCl（244.7 mg、1.28 mmol）およびEt₃N（257.9 mg、2.55 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に、酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機層を無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（1~3%メタノール／ジクロロエタン）により精製すると、所望の生成物（120 mg、29%収率）が固体として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ: 10.15 (s, 1H), 8.07 (t, J=5.2 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.18 (dd, J=10.0, 17.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J=2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.34 (t, J=4.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.94-3.87 (m, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.12-0.95 (m, 2H). ESI-MS m/z: 400.4 [M+H]⁺.

【0518】

（実施例15）

【化115】



【0519】

2',5',6-トリクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-アミン

【0520】

1,4-ジオキサン（150 mL）および水（15 mL）中の4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゼンアミン（4.1 g、14.5 mmol）、2,5-ジクロロフェニル硼酸（3.3 g、17.4 mmol）、Pd(PPh₃)₄（500 mg、1.45 mmol）およびNa₂CO₃（4.7 g、43.5 mmol）からなる混合物を、アルゴン下、80℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エ

チルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1）により精製すると、所望の生成物（3.3 g、75.8%収率）がオフホワイト固体として得られた。

【0521】

2, 2', 5'-トリクロロ-5-ヨード-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル

濃 HCl （10 mL）および水（10 mL）中の2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミン（1.0 g、3.3 mmol）の混合物に、0℃で NaNO_2 （350 mg、5 mmol）を少しずつ加え、得られた溶液を-5～0℃で30分間、攪拌した。この混合物に、 KI （2.2 g、13.2 mmol）の H_2O （10 mL）溶液および CuI （630 mg、3.3 mmol）をゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で45分間攪拌し、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1）により精製すると、所望の生成物（1.17 g、87%収率）が暗色油状物として得られた。

【0522】

2, 2', 5'-トリクロロ-4-メトキシ-5-ビニル-1, 1'-ビフェニル

アルゴン下、トルエン（30 mL）中の2, 2', 5'-トリクロロ-5-ヨード-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル（1.17 g、2.9 mmol）、トリブチル（ビニル）スズ（1.1 g、3.5 mmol）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （670 mg、0.6 mmol）からなる混合物を、6時間、還流して攪拌した。この反応混合物を KF 水溶液によりクエンチし、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ DCM ＝100：1）により精製すると、所望の生成物（310 mg、35%収率）が白色固体として得られた。

【0523】

2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)エタノール

窒素下、2, 2', 5'-トリクロロ-4-メトキシ-5-ビニル-1, 1'-ビフェニル（310 mg、1 mmol）の攪拌した THF （15 mL）溶液に、室温で BH_3 （2 mL、1 N）を加えた。8時間、攪拌した後、水（3 mL）中の NaOH （160 mg、4 mmol）と H_2O_2 （ H_2O 中30%、0.3 g、4 mmol）との混合物を加え、得られた混合物を6時間、攪拌した。この反応を NaHCO_3 水溶液によりクエンチし、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝4：1）により精製すると、所望の生成物（180 mg、54%収率）が無色油状物として得られた。

【0524】

2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)酢酸

2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)エタノール（180 mg、0.54 mmol）の CH_3CN （20 mL）溶液に、0℃で $\text{H}_5\text{IO}_5 \cdot \text{CrO}_3$ （3.7 mL、1.63 mmol、水中0.44 M）を加え、得られた混合物を0℃で1時間、攪拌した。この反応を Na_2HPO_4 によりクエンチし、酢酸エチルにより希釈した。有機層をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮すると、生成物（110 mg、59%収率）が無色油状物として得られた。
 $\text{ESI-MS } m/z$: 343.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0525】

1-(4-(2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)エタノール)-2-イル)エタノール

10

20

30

40

50

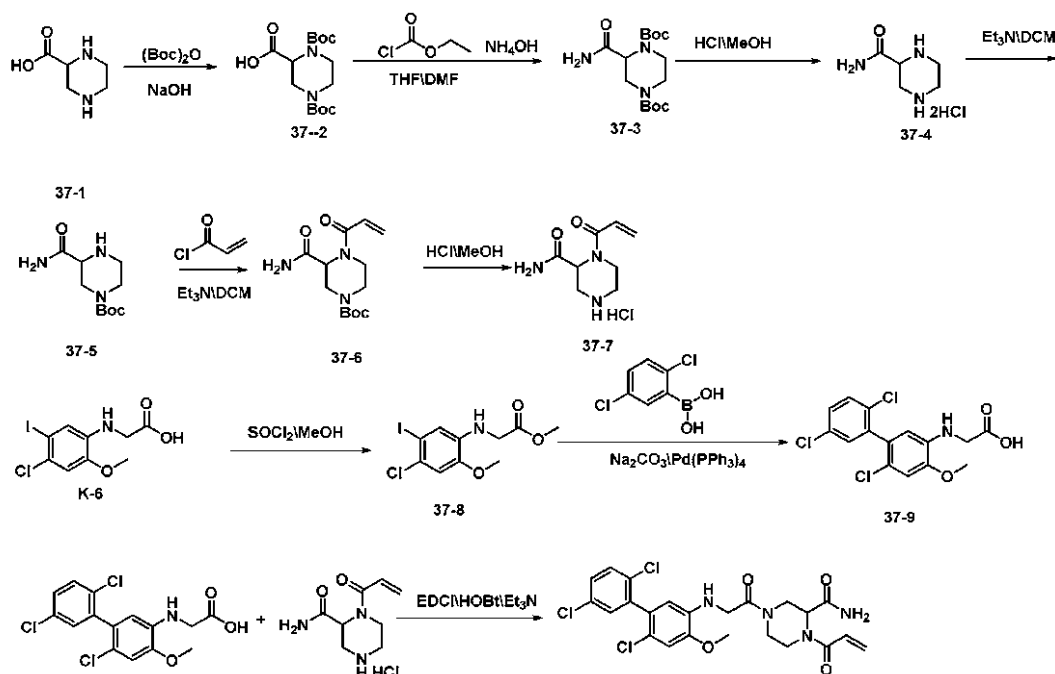
ル] - 3 - イル) アセチル) ピペラジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン

2 - (2', 5', 6 - トリクロロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) 酢酸 (110 mg, 0.318 mmol)、Et₃N (96 mg, 0.954 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、0℃で EDCI・HCl (92 mg, 0.477 mmol) および HOBt (65 mg, 0.477 mmol) を加え、得られた混合物を 0℃で 30 分間、攪拌した。この混合物に、1 - (ピペラジン - 1 - イル) プロパー - 2 - エン - 1 - オン (67 mg, 0.382 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30:1) により精製すると、所望の生成物 (37 mg, 24.97% 収率) がオフホワイト固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 10.8, 15.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 2.0, 10.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 8H). ESI-MS m/z: 467.1 [M+H]⁺.

【0526】

(実施例 16)

【化 116】



【0527】

2 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシフェニルアミノ) 酢酸メチル

【0528】

MeOH (20 mL) 中の tert - ブチル 2 - (4 - クロロ - 5 - ヨード - 2 - メトキシフェニルアミノ) 酢酸 (3.0 g, 8.7 mmol)、SOCl₂ (3 mL) の混合物を、2 時間、還流して攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗生成物 (3.1 g) が黄色固体として得られた。

【0529】

2 - ((2', 5', 6 - トリクロロ - 4 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) アミノ) 酢酸

10

20

30

40

50

1, 4-ジオキサン (100 mL) および水 (20 mL) 中の 2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ) 酢酸メチル (5.0 g、14.08 mmol)、2, 5-ジクロロフェニルボロン酸 (4.03 g、21.12 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (1.626 g、1.04 mmol)、Na₂CO₃ (4.477 g、42.24 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、6 時間、還流して攪拌した。次に、反応混合物を室温まで冷却して水によりクエンチし、HCl (水中の 10%) により酸性にして pH 3~4 に調整した。この混合物を酢酸エチルにより抽出し、ブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50% 石油エーテル/酢酸エチル) により精製すると、所望の生成物 (3 g、59% 収率) がオフホワイト固体として得られた。ESI-MS m/z: 360. 2 [M-H]⁻。

10

【0530】

1, 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸

ピペラジン-2-カルボン酸 (21.2 g、0.16 mol) の 1, 4-ジオキサン溶液に、0℃で NaOH (80 mL、400 mmol) をゆっくり (15 分かけて) と加え、次いで (Boc)₂O (71 g、33 mol) を加えて、得られた混合物を室温で 16 時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮した。この残留物を水 (100 mL) に溶解し、濃 HCl により 0℃で酸性にして pH 2~3 に調整し、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮すると、生成物 (44.2 g、83.7% 収率) がオフホワイト固体として得られた。

20

【0531】

ジ-tert-ブチル 2-カルバモイルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート

THF (50 mL) および Et₃N (20 mL) に溶解した 1, 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸 (8.21 g、24.85 mmol) の溶液に、0℃でクロロギ酸エチル (2.8 g、26.1 mmol) を滴下して加えた。-5~0℃で 1 時間、攪拌した後、NH₄OH (20 mL) を加え、得られた溶液を室温で 1 時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を 1N NaOH およびブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮すると生成物 (7.5 g、91.7% 収率) がオフホワイト固体として得られた。

30

【0532】

ピペラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩

HCl/MeOH (75 mL、2.86 N) 中のジ-tert-ブチル 2-カルバモイルピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート (7.5 g、22.79 mmol) の混合物を室温で 16 時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると、生成物 (4.58 g、100% 収率) が黄色固体として得られた。

【0533】

tert-ブチル 3-カルバモイルピペラジン-1-カルボキシレート

ピペラジン-2-カルボキサミド二塩酸塩 (2.02 g、10 mmol) および Et₃N (3.03 g、30 mmol) の DCM (40 mL) 溶液に、0℃で (Boc)₂O (2.18 g、10 mmol) を滴下して加えた (1 時間かけて)。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=30:1) により精製すると、所望の生成物 (1.1 g、48.0% 収率) が得られた。

40

【0534】

tert-ブチル 4-アクリロイル-3-カルバモイルピペラジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-カルバモイルピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、1.31 mmol) および Et₃N (396 mg、3.93 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、0℃で DCM (1 mL) 中の塩化アクリロイル (130 mg、1.44 mmol)

50

1)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間、撹拌した。この混合物をDCMと飽和NaHCO₃水溶液との間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=30:1)により精製すると、所望の生成物(200mg、53.9%収率)がオフホワイト固体として得られた。

【0535】

1-アクリロイルピペラジン-2-カルボキサミド塩酸塩

HCl/MeOH(20mL、2.86N)中のtert-ブチル4-アクリロイル-3-カルバモイルピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.706mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。この混合物を真空で濃縮すると粗生成物(160mg)が黄色固体として得られ、これをさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

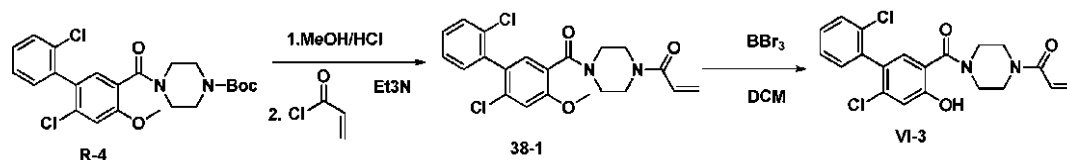
【0536】

1-アクリロイル-4-(2-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボキサミドDMF(3mL)中の2-(2',5',6-トリクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)酢酸(231mg、0.641mmol)およびEt₃N(592mg、2.564mmol)に、0℃でEDCI·HCl(184mg、0.961mmol)およびHOBt(134mg、0.961mmol)を加え、得られた混合物を0℃で30分間、撹拌した。この混合物に、上記の1-アクリロイルピペラジン-2-カルボキサミド塩酸塩(160mg)を加え、室温で16時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=30:1)により精製すると、所望の生成物(10mg、2.97%収率)がオフホワイト固体として得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ: 7.60-7.38(m, 3H), 6.70-6.99(m, 1H), 6.86-6.78(m, 1H), 6.54-6.49(m, 1H), 6.16-6.10(m, 1H), 5.76-5.69(m, 1H), 5.32-5.31(m, 1H), 4.93-4.84(m, 1H), 4.93-4.84(m, 1H), 4.70-4.62(m, 1H), 4.35-4.32(m, 1H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.89-3.63(m, 1H), 2.90-2.86(m, 1H). ESI-MS m/z: 525.2 [M+H]⁺。

【0537】

(実施例17)

【化117】



【0538】

1-(4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0539】

MeOH中のHCl(2.86M、10mL)中のtert-ブチル4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.43mmol)を1時間、撹拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗生成物を得られた。この残留物をDCM(15mL)に溶解し、

この混合物に、トリエチルアミン（0.5 mL）、塩化アクリロイル（40 mg、0.43 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で30分間、攪拌し、水に注ぎ入れて、DCMにより抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝50：1）により精製すると、所望の生成物（16 mg、10%収率）が白色固体として得られた。ESI-MS m/z ：419.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0540】

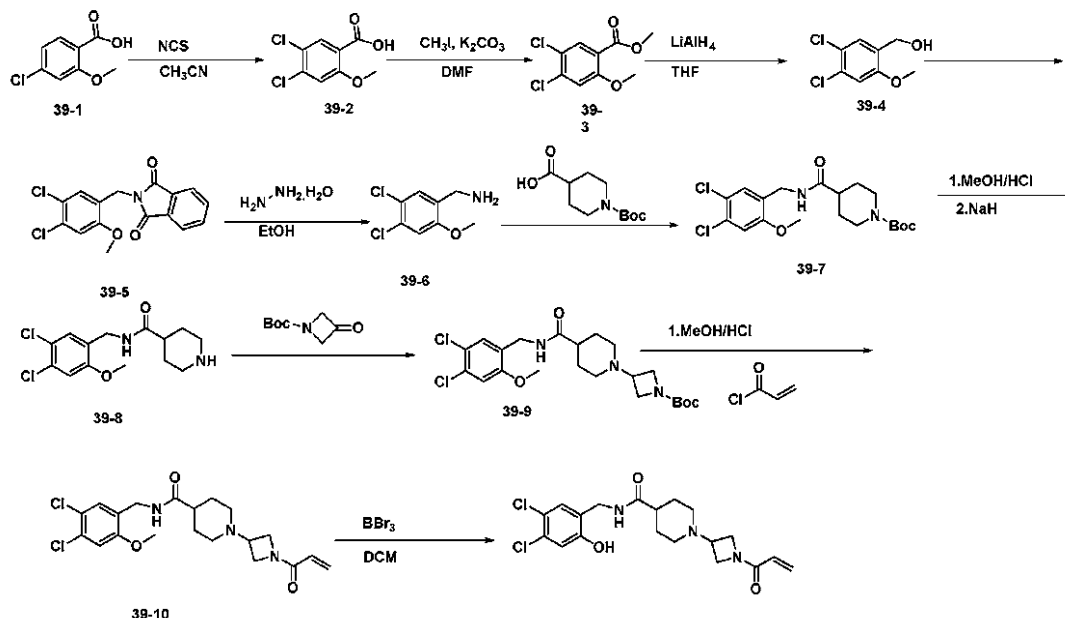
1-（4-（2', 6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル）ピペラジン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（VI-3）

1-（4-（2', 6-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル）ピペラジン-1-イル）プロパ-2-エン-1-オン（200 mg、0.48 mmol）のDCM（15 mL）溶液に、 -60°C で BBr_3 （0.6 g、2.4 mmol）を滴下して加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和 NaHCO_3 溶液により塩基性にしてpHを8～9に調整し、DCMにより抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝20：1）により精製すると、所望の生成物（10 mg、5%収率）が得られた。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：10.6（s, 1H），7.57–7.33（m, 5H），7.12（s, 1H），7.05（s, 1H），6.80（m, 1H），6.15–6.11（dd, $J=2$, 16.8 Hz, 1H），5.72–5.70（m, 1H），3.6（m, 8H）。ESI-MS m/z ：405.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0541】

（実施例18）

【化118】



【0542】

4, 5-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸

【0543】

アセトニトリル（200 mL）中の4-クロロ-2-メトキシ安息香酸（10 g、53.6 mmol）およびNCS（35 g、19.2 mmol）の混合物を、室温で48時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して真空中で濃縮すると、粗生成物（23.3 g）が得られた。

【0544】

4, 5-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸メチル

DMF (100 mL) 中の4, 5-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸 (8.2 g、37 mmol) および K_2CO_3 (11.8 g、111 mmol) の混合物に、 CH_3I (6.3 g、44 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で16時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1) により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0545】

10

(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタノール

アルゴン下、THF (40 mL) 中の $LiAlH_4$ (2.42 g、64 mmol) の混合物に、 $-40^\circ C$ で4, 5-ジクロロ-2-メトキシ安息香酸メチル (6 g、26 mmol) の THF (50 mL) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を $-5^\circ C \sim 5^\circ C$ で1時間攪拌した。この混合物を $-20^\circ C$ に冷却し、次に水 (2 mL) および $NaOH$ (15%) (水性) を加えた。得られた混合物を15分間攪拌した。固体をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルにより洗浄した。合わせたろ液を Na_2SO_4 で脱水して真空で濃縮すると、粗生成物 (4.6 g) が得られた。

【0546】

20

2-(4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンジル) イソインドリン-1, 3-ジオン

THF (100 mL) 中の4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタノール (4.5 g、22 mmol)、イソインドリン-1, 3-ジオン (9.6 g、65 mmol) および PPh_3 (17 g、65 mmol) からなる混合物に、DIAD (13 g、65 mmol) を加え、得られた混合物を室温で16時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。この有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1) により精製すると、所望の生成物が得られた。

【0547】

(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタンアミン

2-(4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (1.8 g、5 mmol) の $EtOH$ (5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (1.34 g、27 mmol) を加え、得られた混合物を1時間、還流して攪拌した。この混合物を真空で濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20:1) により精製すると、所望の生成物 (0.8 g、78% 収率) が得られた。

【0548】

30

tert-ブチル 4-((4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンジル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート

DMF (20 mL) 中の、(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニル) メタンアミン (0.8 g、3.90 mmol)、1-(tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (0.88 g、3.84 mmol)、BOP (2 g、1.16 mmol) および DIEA (1.6 g、2.91 mmol) からなる混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100:1) により精製すると、所望の生成物 (0.987 g、62% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 415.4 $[M-H]^-$ 。

40

【0549】

N-(4, 5-ジクロロ-2-メトキシベンジル) ピペリジン-4-カルボキサミド

$HCl/MeOH$ (20 mL、57.2 mmol) 中の4-((4, 5-ジクロロ-2

50

ーメトキシベンジル) カルバモイル) ピペリジン-1-カルボキシレート (987 mg、2.37 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。次に、溶媒を真空で蒸発させて、この残留物をジクロロメタン (5 mL) に溶解した。この混合物に、NaH (85 mg、3.55 mmol) を加えた。次に、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物 (800 mg) が得られた。

【0550】

tert-ブチル 3-(4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンジルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

N-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド (750 mg、2.37 mmol)、tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート (607 mg、3.55 mmol)、AcOH (1 mL) および MeOH (5 mL) からなる混合物を2時間、還流して攪拌した。この混合物に、NaBH₃CN (0.74 g、11.85 mmol) を加え、得られた混合物を60℃で16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、NH₄Cl 水溶液と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (220 mg、18%収率) が得られた。ESI-MS m/z: 472.3 [M+H]⁺。

【0551】

1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-N-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド

HCl/MeOH (10 mL、2.86 M) 中の tert-ブチル 3-(4-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンジルカルバモイル)ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.44 mmol) の混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗製残留物が得られた。この残留物をDCM (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 mL) および塩化アクリロイル (40 mg、0.43 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に、DCMと水との間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (150 mg、82%収率) が得られた。

【0552】

N-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンジル)-1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド

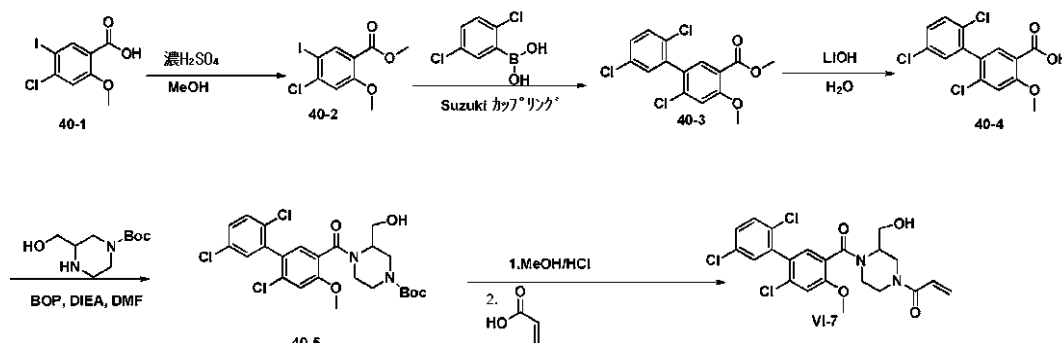
1-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-N-(4,5-ジクロロ-2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-カルボキサミド (150 mg、0.35 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、-60℃でBBr₃ (0.6 g、2.4 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温まで温め、1時間、攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、飽和NaHCO₃溶液により塩基性にしてpHを8~9に調整し、次に、DCMにより抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水して、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=20:1) により精製すると、所望の生成物 (34 mg、24%収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.34 (s, 1H), 8.2-8.25 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.33-6.27 (m, 1H), 6.12-6.07 (dd, J=2.4, 12.4 Hz, 1H), 5.68-5.65 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.14-3.99 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.22 (m,

1 H), 1.80 (s, 2 H), 1.73–1.71 (m, 2 H), 1.63–1.57 (m, 2 H). ESI-MS m/z : 412.2 $[M+H]^+$.

【0553】

(実施例19)

【化119】



【0554】

4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシ安息香酸メチル

【0555】

MeOH (50 mL) 中の4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシ安息香酸 (2 g、6.41 mmol)、濃硫酸 (1.5 mL) からなる混合物を16時間、還流して攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水と酢酸エチルとの間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して真空中で濃縮すると、所望の生成物 (1.85 g、85%収率) が黄色油状物として得られた。

【0556】

2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチル

1, 4-ジオキササン (50 mL) および水 (5 mL) 中の、4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシ安息香酸メチル (1.8 g、5.51 mmol)、(2, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (2.1 g、11.03 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (403 mg、0.55 mmol)、 Na_2CO_3 (1.75 g、16.54 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、16時間、還流して攪拌した。この混合物をろ過し、ろ液を真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=20:1) により精製すると、所望の生成物 (1.6 g、85%収率) が得られた。

【0557】

1-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (VI-7)

表題化合物は、実施例20において記載されている手順に従い、2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸メチルから3工程で調製した。

【0558】

MeOH中のHCl (2.85 N) 中のtert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)-4-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (420 mg、0.79 mmol) を攪拌した。溶媒を減圧下で除去すると、粗製残留物 (residue) が得られ、これをDMF (20 mL) に溶解して、アクリル酸 (57 mg、0.79 mmol)、BOP (421 mg、0.95 mmol) およびDIEA (409 mg、3.17 mmol) を加えた。反応物を室温で1時間、攪拌した。得られた混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽

10

20

30

40

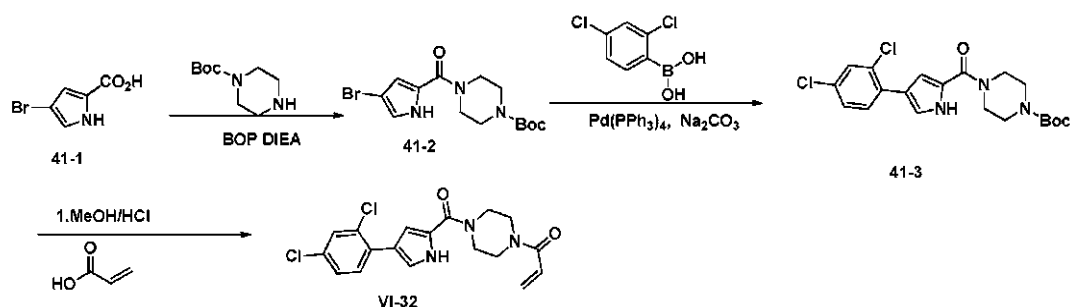
50

出し、水およびブラインにより洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝60：1）により精製すると、所望の生成物（92mg、24%収率）が得られた。 ^1H NMR（400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：7.64–7.20（m，5H），6.83–6.70（m，1H），6.16–6.11（d，1H），5.74–5.71（d，1H），6.91（s，1H），5.08–4.01（m，3H），3.90–3.86（d，3H），3.49–3.22（m，2H），2.93–2.74（m，2H），2.89–2.67（m，2H）。ESI-MS m/z ：451.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

【0559】

（実施例20）

【化120】



【0560】

tert-ブチル4-（4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0561】

DMF（5mL）中の4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボン酸（800mg、4.21mmol）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート（822mg、4.42mmol）、BOP（2.2g、5.05mmol）の混合物に、DIEA（1.63g、12.63mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水して真空で濃縮すると、粗生成物（920mg、61%収率）が得られ、これを精製することなく次の工程に直接使用した。

【0562】

tert-ブチル4-（4-（2，4-ジクロロフェニル）-1H-ピロール-2-カルボニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

1，4-ジオキサン（10mL）および水（2mL）中の、tert-ブチル4-（4-ブromo-1H-ピロール-2-カルボニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（350mg、0.98mmol）、（2，4-ジクロロフェニル）ボロン酸（280mg、1.47mmol）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （116mg、0.1mmol）、 Na_2CO_3 （312mg、2.94mmol）からなる混合物を、アルゴン下、16時間、還流して攪拌した。混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝30：1）により精製すると、所望の生成物（273mg、59%収率）が得られた。

【0563】

1-（4-（4-（2，4-ジクロロフェニル）-1H-ピロール-2-カルボニル）ピペラジン-1-イル）プロパン-2-エン-1-オン（VI-32）

HCl/MeOH （20mL、57.2mmol）中のtert-ブチル4-（4-（2，4-ジクロロフェニル）-1H-ピロール-2-カルボニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（270mg、0.64mmol）の混合物を1時間攪拌した。この混合物を真空で濃縮し、残留物をDMF（5mL）に溶解した。この混合物に、アクリル酸（5

10

20

30

40

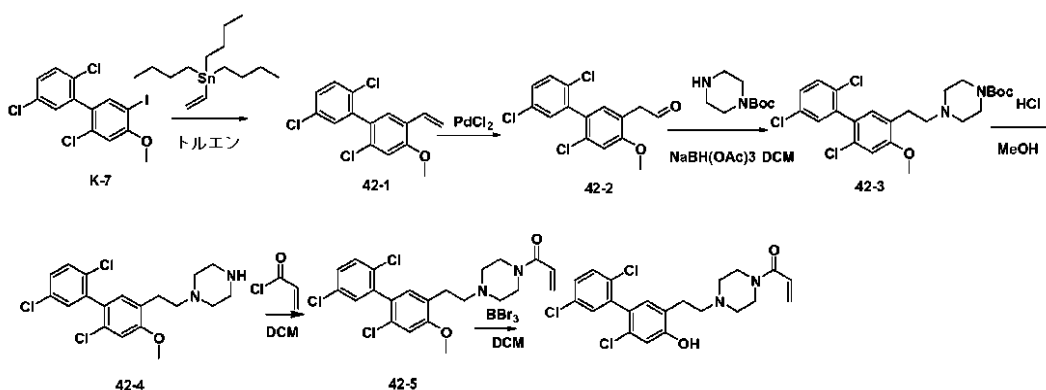
50

0 mg、0.7 mmol)、BOP (437 mg、0.72 mmol) および DIEA (248 mg、1.92 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=60:1) により精製すると、所望の生成物 (40 mg、27%収率) が白色固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.88 (s, 1H), 7.66–7.63 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85–6.78 (m, 1H), 6.18–6.13 (dd, $J=2.4$, 12.4 Hz, 1H), 5.74–5.71 (dd, $J=2.4$, 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.68–3.63 (m, 4H). ESI-MS m/z : 377.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

【0564】

(実施例21)

【化121】



【0565】

2, 2', 5'-トリクロロ-4-メトキシ-5-ビニルビフェニル

2, 2', 5'-トリクロロ-5-ヨード-4-メトキシビフェニル (3.4 g、8.3 mmol) の攪拌したトルエン (100 mL) 溶液に、室温でトリブチル (ビニル) スズ (3.1 g、9.9 mmol)、次いで $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 g、1.7 mmol) を加えた。この反応混合物を脱気し、窒素により逆充填 (数サイクル) し、次に16時間、還流して攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、KF (1.72 g、29.7 mmol) の H_2O (10 mL) 溶液を加え、次に1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1~2%酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、所望の生成物 (2.4 g、92%収率) が白色固体として得られた。

【0566】

2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシビフェニル-3-イル) アセトアルデヒド

無水 DMF (10 mL) 中の 2, 2', 5'-トリクロロ-4-メトキシ-5-ビニルビフェニル (1.0 g、3.2 mmol) の混合物に、 PdCl_2 (1.14 g、6.4 mmol) を加え、窒素下、得られた混合物を室温で16時間、攪拌した。この混合物に、水 (0.5 mL) を加え、得られた混合物を室温でさらに6時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1~3%酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、所望の生成物 (300 mg、29%収率) が白色固体として得られた。

【0567】

tert-ブチル 4-(2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシビフェニル-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシビフェニル-3-イル)アセトアルデヒド (300 mg、0.92 mmol) の攪拌した DCM (20 mL) 溶液に、室温で tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (205 mg、1.1 mmol)、次いで AcOH を数滴加えた。この反応混合物を室温で 1 時間、攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (1.95 g、9.2 mmol) を加えた。得られた混合物を 16 時間、還流して攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水により希釈して DCM により抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1~33% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、所望の生成物 (350 mg、77% 収率) が白色固体として得られた。

10

【0568】

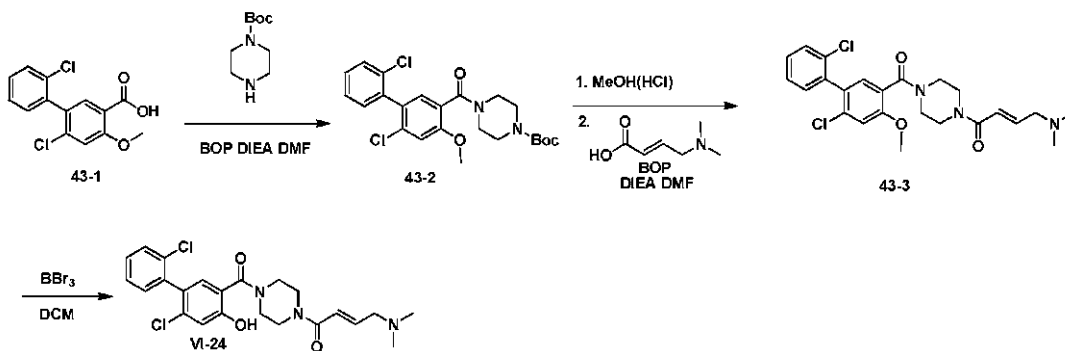
1-(4-(2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)エチル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

表題化合物は、実施例 18 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 4-(2-(2', 5', 6-トリクロロ-4-メトキシビフェニル-3-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートから 3 工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.96 (bs, 1H), 7.54-7.59 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.39-7.40 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77-6.84 (m, 1H), 6.09 (dd, J=2.1, 17.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=2.6, 10.7 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 4H). ESI-MS m/z: 439.1 [M+H]⁺。

20

(実施例 22)

【化123】



30

【0569】

tert-ブチル 4-(2', 6-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【0570】

2', 6-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (500 mg、1.68 mmol) の攪拌した DMF (10 mL) 溶液に、室温で tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (345 mg、1.85 mmol)、BOP (892 mg、2.02 mmol) および DIEA (542 mg、4.2 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (550 mg、70% 収率) が得ら

50

れた。ESI-MS m/z : 465.4 $[M+H]^+$ 。

【0571】

(E)-1-(4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン

HCl/MeOH (20 mL、57.2 mmol) 中の tert-ブチル 4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (550 mg、1.18 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去すると、粗生成物が得られた。この粗製残留物を DMF (10 mL) に溶解し、4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン酸 (215 mg、0.47 mmol)、BOP (627 mg、1.42 mmol) および DIEA (610 mg、4.73 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (450 mg、80%収率、2工程) が得られた。ESI-MS m/z : 476.4 $[M+H]^+$ 。

【0572】

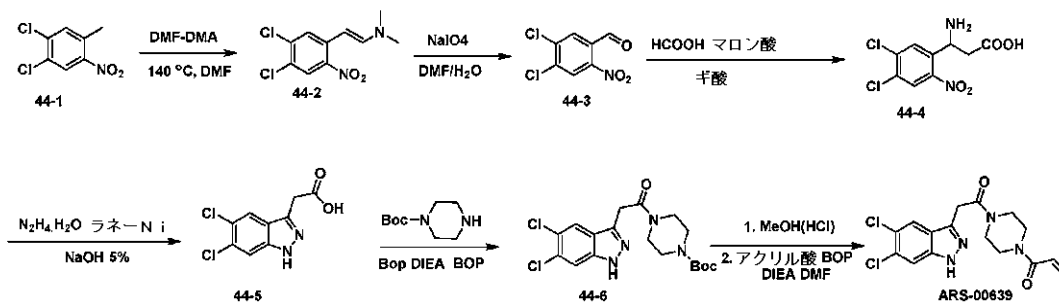
(E)-1-(4-(2',6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (VI-24)

(E)-1-(4-(2',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エン-1-オン (270 mg、0.57 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、-78℃で BBR_3 (1.43 g、5.7 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、水性 $NaHCO_3$ により pH を向上させて pH 7 に調整し、次に、DCM (3×20 mL) により抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (150 mg、57%収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.13 (dd, $J=2.8, 16.8$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J=2.0, 10.4$ Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.50-3.60 (m, 8H)。ESI-MS m/z : 462.4 $[M+H]^+$ 。

【0573】

(実施例 23)

【化123】



【0574】

4,5-ジクロロ-2-ニトロベンズアルデヒド

DMF (50 mL) 中の 1,2-ジクロロ-4-メチル-5-ニトロベンゼン (2 g、

9.71 mmol) と DMF-DMA (3 g, 25.2 mmol) との混合物を、140℃で14時間、攪拌した。この暗色溶液を0℃に冷却し、次に、0℃でNaIO₄ (10.8 g, 50.5 mmol) の DMF/水 (1:4, 25 mL) 溶液に加えた。この混合物を室温で8時間攪拌した後、ろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルにより洗浄した。このろ液を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=1:20) により精製すると、所望の生成物 (480 mg, 23%収率、2工程) が得られた。

【0575】

2-(5,6-ジクロロ-1H-インダゾール-3-イル)酢酸

10

ギ酸 (3 mL) 中の4,5-ジクロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (1.1 g, 5.00 mmol) とマロン酸 (676 mg, 6.5 mmol) との攪拌した混合物に、40℃でギ酸アンモニウム (768 mg, 12.5 mmol) を加えた。得られた混合物を65℃で1時間、次に95℃で4時間、攪拌した。この混合物に、濃HCl (2.5 mL) を加え、次に95℃で1時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、水 (5 mL) によりクエンチして、イソブチルケトンにより抽出した。この水層をKOH (50%) によりpH4に調整し、ろ過すると、粗製固体 (500 mg) が得られた。この固体をNaOH水溶液 (8 mL, 5%) とN₂H₄·H₂O (90 mg, 1.79 mmol) との混合物に溶解し、85℃に加熱した。この混合物に、ラネーNiを加え、得られた混合物を85℃で30分間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、ろ過した。水層を水性HCl (6 M) により酸性にし、pH2に調整した。沈殿物をろ過により採集し真空で乾燥すると、所望の生成物 (250 mg, 22%収率、2工程) が得られた。

20

【0576】

1-(4-(2-(5,6-ジクロロ-1H-インダゾール-3-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

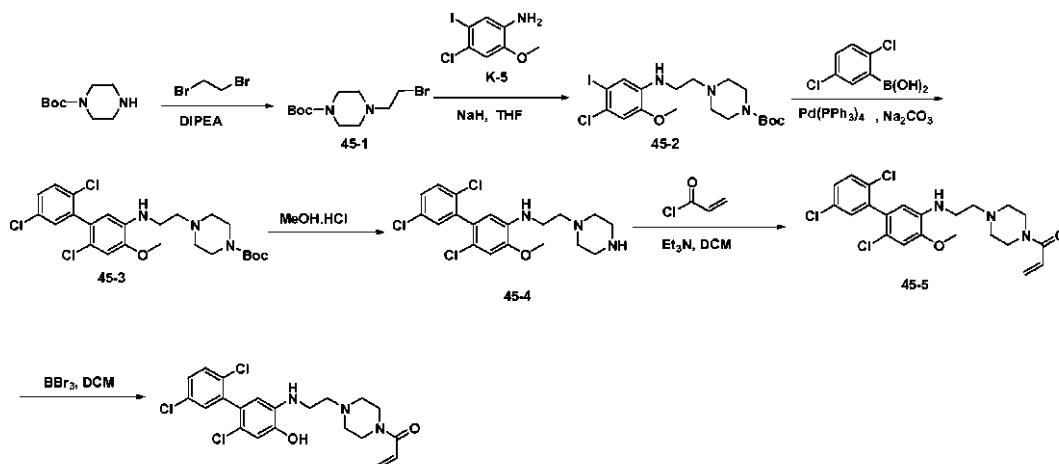
表題化合物は、実施例40において記載されている手順に従い、2-(5,6-ジクロロ-1H-インダゾール-3-イル)酢酸から3工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.56 (m, 1H), 7.33-7.45 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.62 (s, 2H), 3.60 (m, 8H), 3.10 (s, 2H), 2.20 (s, 6H). ESI-MS m/z: 367.2 [M+H]⁺.

30

【0577】

(実施例24)

【化124】



40

【0578】

tert-ブチル4-(2-ブロモエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0579】

50

アルゴン下、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (5.0 g、26.9 mmol)、1,2-ジブromoエタン (25 mL)、DIPEA (3.5 g、26.9 mmol) からなる混合物を 30℃ で 72 時間、撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (1~2% メタノール/ジクロロエタン) により精製すると、所望の生成物 (2.8 g、36% 収率) が固体として得られた。ESI-MS m/z: 293.1 [M+1]⁺。

【0580】

tert-ブチル 4-(2-((4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシアニリン (968 mg、3.42 mmol) の撹拌した無水 THF (20 mL) 溶液に、0℃ で NaH (鉱物油中の 60%、205.2 mg、5.13 mmol) を加え、得られた混合物を窒素下、1 時間、還流して撹拌した。この混合物に、tert-ブチル 4-(2-ブromoエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、1.71 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 時間、撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチルとブラインとの間に分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (10~30% 酢酸エチル/石油エーテル) により精製すると、所望の生成物 (180 mg、21% 収率) が固体として得られた。

【0581】

tert-ブチル 4-(2-((2',5',6-トリクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

1,4-ジオキサン (20 mL) および水 (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(2-((4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (180 mg、0.36 mmol)、(2,5-ジクロロフェニル)ボロン酸 (138.9 mg、0.72 mmol)、Na₂CO₃ (114.5 mg、1.08 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (42 mg、0.036 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、90℃ で 16 時間撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1) により精製すると、所望の生成物 (135 mg、73% 収率) が固体として得られた。ESI-MS m/z: 514.3 [M+H]⁺。

【0582】

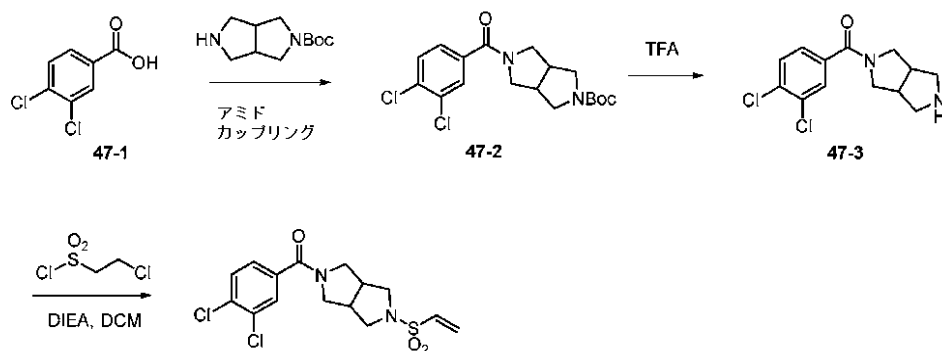
1-(4-(2-((2',5',6-トリクロロ-4-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

表題化合物は、実施例 18 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 4-(2-((2',5',6-トリクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アミノ)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレートから 3 工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.04 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.09 (dd, J=2.4, 16.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.88 (bs, 1H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.11 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.39-2.38 (m, 4H)。ESI-MS m/z: 454.1 [M+H]⁺。

【0583】

(実施例 25)

【化 1 2 5】



10

【0 5 8 4】

tert-ブチル 5-(3,4-ジクロロベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

【0 5 8 5】

3,4-ジクロロ安息香酸(0.45g、2.36mmol)、tert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(0.5g、2.36mmol)およびHOBt(0.4g、2.83mmol)のDMF(15mL)溶液に、EDCI・HCl(0.54g、2.83mmol)およびDIEA(1.5g、11.5mmol)を加えた。この混合物を室温で一晩攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物が得られ、これを次の工程に直接使用した。

20

【0 5 8 6】

(3,4-ジクロロフェニル)(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン

tert-ブチル 5-(3,4-ジクロロベンゾイル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(上記工程からの粗生成物)をDCM中の50%TFA(10mL)に溶解し、得られた混合物を室温で3時間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液により洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた。粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

30

【0 5 8 7】

(3,4-ジクロロフェニル)(5-(ビニルスルホニル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン

(3,4-ジクロロフェニル)(ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)メタノン(100mg、0.35mmol)のDCM(10mL)溶液に、0℃でEt₃N(106mg、1mmol)、次いで塩化スルホニル(60mg、0.37mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をDCMと水との間に分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。この残留物をIsolera One(シリカゲルカートリッジ、10~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製すると、所望の生成物(14mg、11%)が得られた。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ: 7.60(d, J=2.0Hz, 1H), 7.51(d, J=8.2Hz, 1H), 7.35(dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 6.50(dd, J=9.9, 16.5Hz, 1H), 6.30(d, J=16.6Hz, 1H), 6.09(d, J=9.9Hz, 1H), 2.90-4.10(m, 10H)。ESI-MS m/z: 375.0 [M+H]⁺。

40

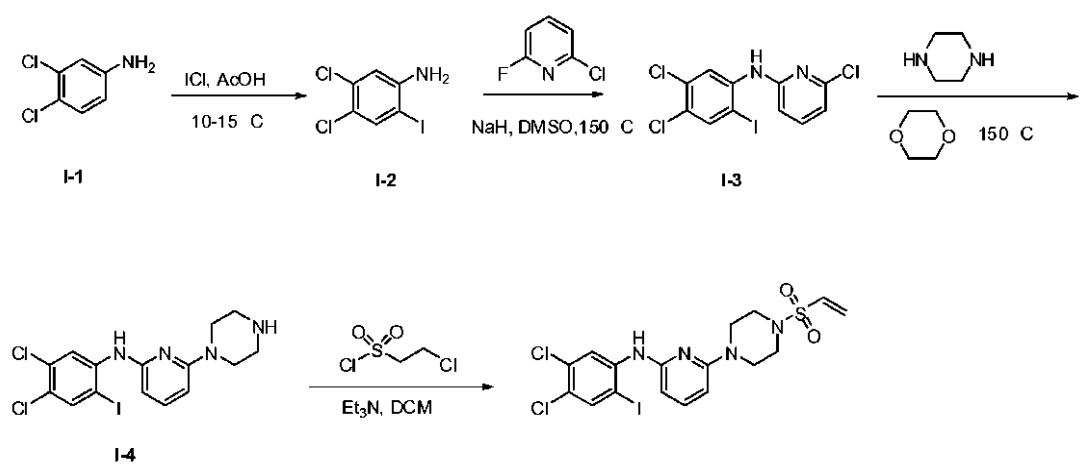
【0 5 8 8】

(実施例 2 6)

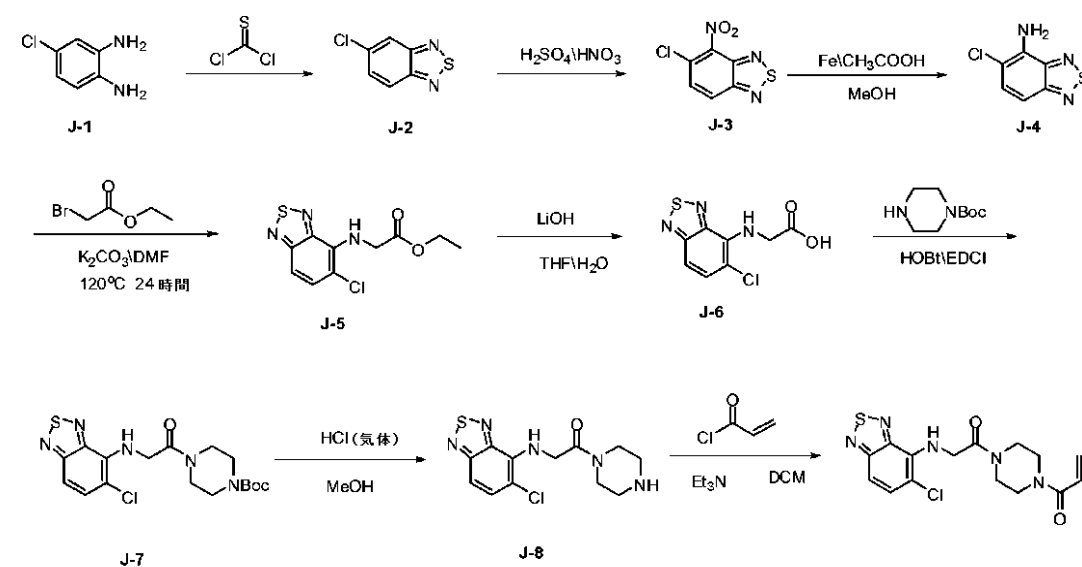
50

O=C(O)CCN1C=NC(=C1C2=CC=CC=C2)C3=NC=CC(=O)N3 + C1CCN(CC1)C(=O)OC(C)(C)C $\xrightarrow{\text{HATU}}$ C1CCN(CC1)C(=O)CCN2C=NC(=C2C3=CC=CC=C3)C4=NC=CC(=O)N4 $\xrightarrow{\text{TFA}}$ C1CCN(CC1)C(=O)CCN2C=NC(=C2C3=CC=CC=C3)C4=NC=CC(=O)N4 $\xrightarrow{\text{Cl-CH}_2\text{-CH=CH}_2}$ C=CC(=O)N1CCN(CC1)C(=O)CCN2C=NC(=C2C3=CC=CC=C3)C4=NC=CC(=O)N4

【化 1 2 7】

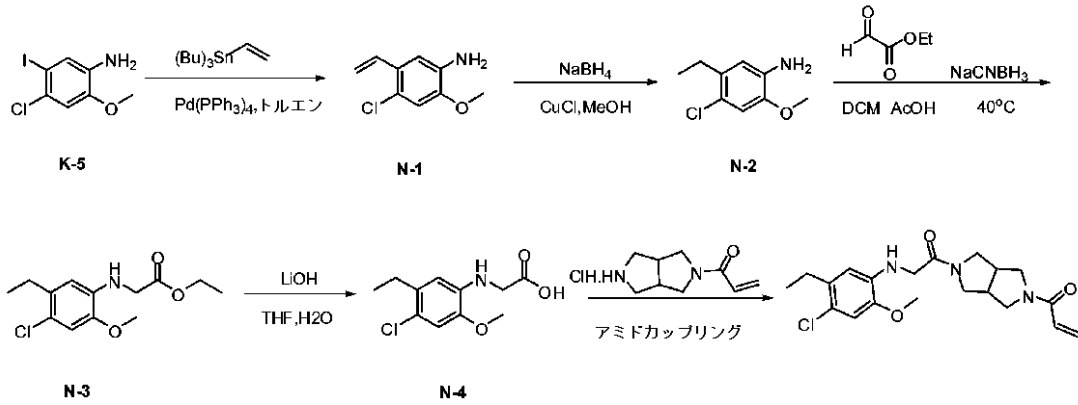


【化 1 2 8】



(实施例 29)

【化 1 2 9】

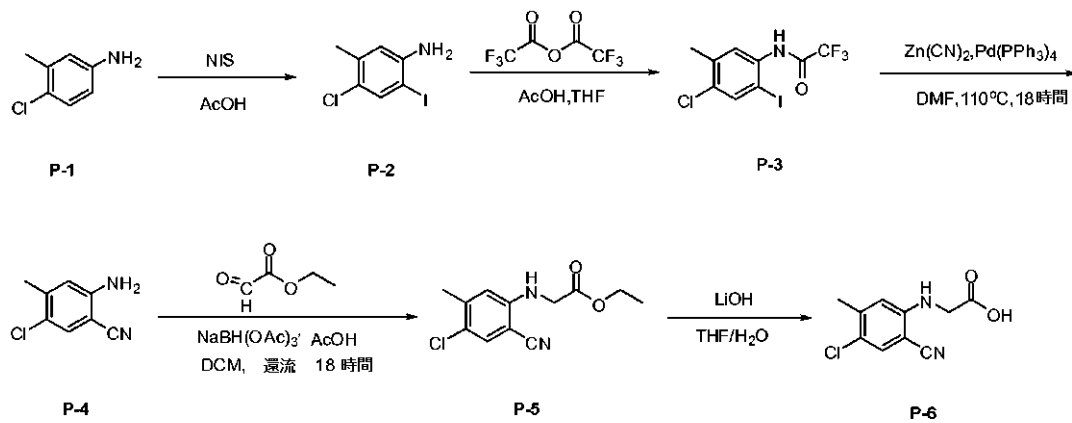


10

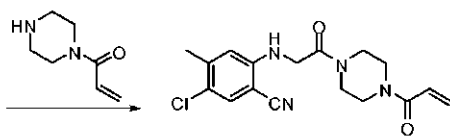
【0 5 9 2】

(実施例 3 0)

【化 1 3 0】



20

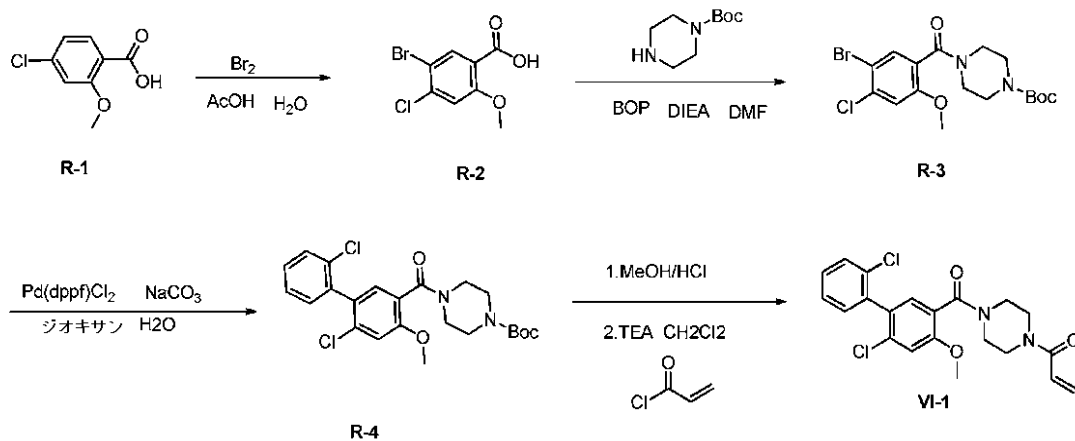


30

【0 5 9 3】

(実施例 3 1)

【化 1 3 1】



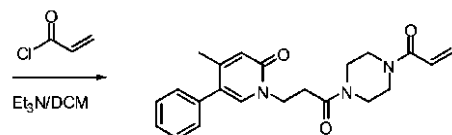
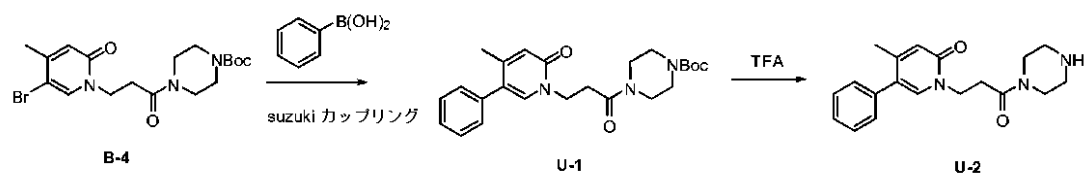
40

50

【0594】

(実施例32)

【化132】

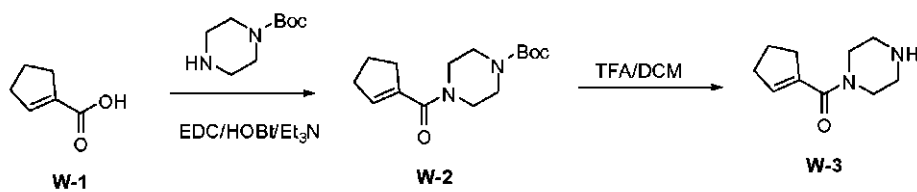


10

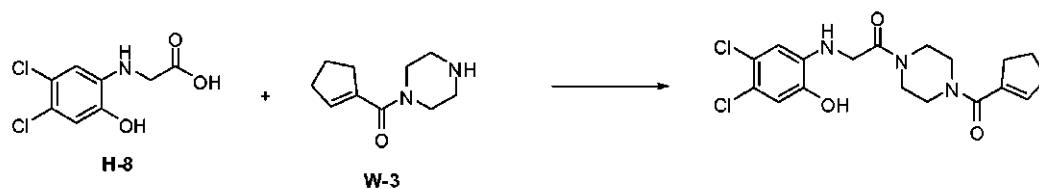
【0595】

(実施例33)

【化133】



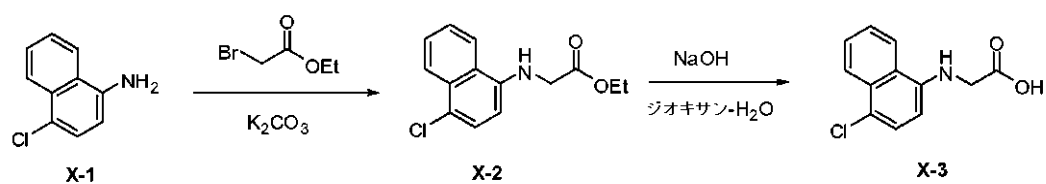
20



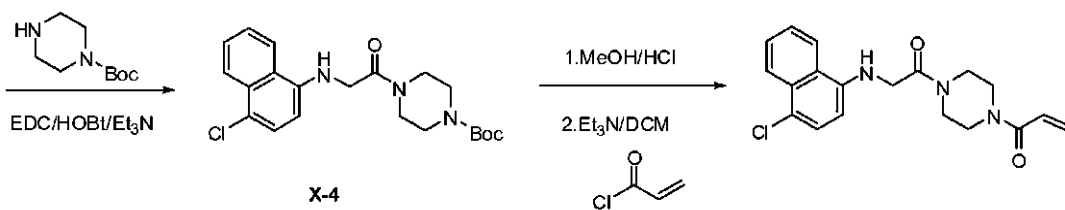
【0596】

(実施例34)

【化134】



30



40

【0597】

(実施例35)

(实施例 36)

tert-ブチル 3- (4- (2- (4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル
アミノ) アセチル) ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ) 酢酸 (2.0 g、5.88 mmol)、tert-ブチル 3-(ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (1.84 g、7.64 mmol)、EDCI・HCl (2.26 g、11.76 mmol)、および HOBt (1.59 g、11.76 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、0℃で Et₃N (3.28 mL、23.52 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物を 酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 5 の混合物により洗浄すると、所望の生成物 (2.24 g、67% 収率) が白色固体として得られた。ESI-MS m/z : 565.4 [M+H]⁺。

tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロブチル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

THF (15 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (697 mg、1.24 mmol)、臭化シクロブチル亜鉛 (4.46 mL、2.23 mmol、THF 中 0.5 M)、Pd(OAc)₂ (56 mg、0.248 mmol) および S-Phos (102 mg、0.248 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、65℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、NH₄Cl 水溶液によりクエンチし、次に酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し

て Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン＝1：30）により精製すると、所望の生成物（596mg、98%収率）が茶色油状物として得られた。ESI-MS m/z ：493.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0602】

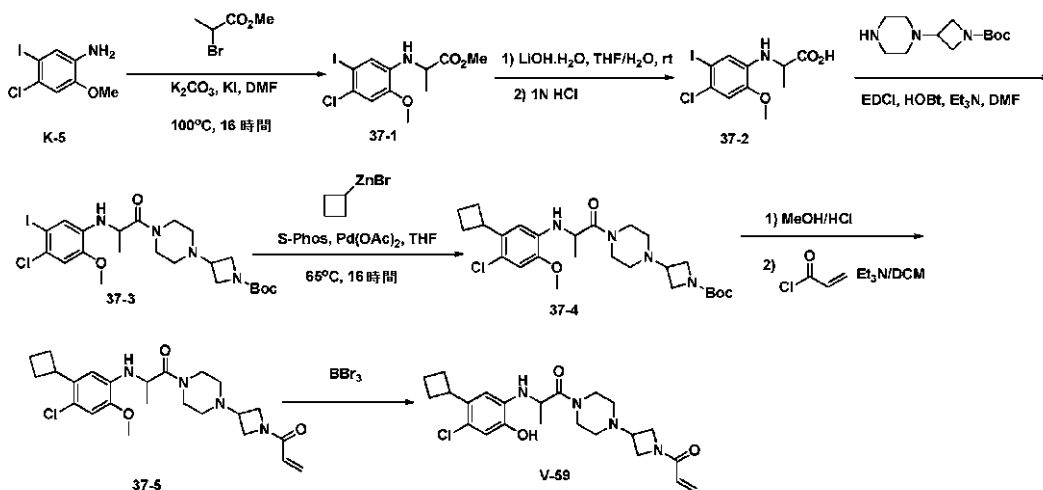
1-（3-（4-（2-（4-クロロ-5-シクロブチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）プロパン-2-エン-1-オン（V-53）

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、tert-ブチル3-（4-（2-（4-クロロ-5-シクロブチル-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H NMR（400MHz, DMSO- d_6 ） δ ：9.66（s, 1H）, 6.63（s, 1H）, 6.52（s, 1H）, 6.31（dd, $J=10.2$, 16.9Hz, 1H）, 6.10（dd, $J=2.1$, 16.8Hz, 1H）, 5.68（dd, $J=2.1$, 10.2Hz, 1H）, 5.16（t, $J=4.4$ Hz, 1H）, 4.27-4.23（m, 1H）, 4.08-4.04（m, 1H）, 3.97-3.93（m, 3H）, 3.80-3.76（m, 1H）, 3.65-3.59（m, 1H）, 3.56-3.54（m, 4H）, 3.20-3.14（m, 1H）, 2.40-2.25（m, 4H）, 2.20-2.15（m, 2H）, 2.09-2.05（m, 2H）, 1.97-1.90（m, 1H）, 1.80-1.74（m, 1H）。ESI-MS m/z ：433.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0603】

（実施例37）

【化137】



【0604】

2-（4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ）プロパン酸メチル

【0605】

DMF（25mL）中のtert-ブチル4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゼンアミン（2g、7.07mmol）、2-ブロモプロパン酸メチル（1.17g、7.07mmol）、 K_2CO_3 （1.94g、14.14mmol）およびKI（0.235g、1.414mmol）からなる混合物を、100℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、 NaHCO_3 水溶液によりクエンチし、次に酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝1：20）により精製すると、所望の生成物（1.12g、43%収率）が黄

色固体として得られた。ESI-MS m/z : 370.1 $[M+H]^+$ 。

【0606】

2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ)プロパン酸

テトラヒドロフラン(20mL)と水(10mL)との混合物中の2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ)プロパン酸メチル(1.12g、3.04mmol)の溶液に、室温でLiOH・H₂O(0.51g、12.16mmol)を加え、得られた混合物を1時間、攪拌した。水相をTBMEにより洗浄し、次に水性HCl(1N)により酸性にし、pH5に調整した。この混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物(760mg)が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。ESI-MS m/z : 356.1 $[M+H]^+$ 。

10

【0607】

tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニルアミノ)プロパン酸(760mg、2.13mmol)、tert-ブチル3-(ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(669mg、2.78mmol)、EDCI・HCl(818mg、4.26mmol)、HOBt(575mg、4.26mmol)のDMF(8mL)溶液に、0℃でEt₃N(861mg、8.52mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で脱水して、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=1:1)により精製すると、所望の生成物(673mg、55%収率)が白色固体として得られた。ESI-MS m/z : 579.4 $[M+H]^+$ 。

20

【0608】

tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロブチル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

THF(10mL)中のtert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(673mg、1.162mmol)、臭化シクロブチル亜鉛(5.11mL、2.556mmol、THF中の0.5M)、Pd(OAc)₂(52mg、0.23mmol)、S-Phos(95mg、0.23mmol)からなる混合物を、アルゴン下、65℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、NH₄Cl水溶液によりクエンチし、次に酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル=1:1)により精製すると、所望の生成物(565mg、96%収率)が薄黄色固体として得られた。ESI-MS m/z : 507.6 $[M+H]^+$ 。

30

【0609】

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロブチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン(V-59)

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従いtert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロブチル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : 9.63(s, 1H), 6.62(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.30(dd, J=10.1, 16.8Hz, 1H), 6.10(d, J=18.7Hz, 1H), 5.68(d, J=10.4Hz, 1H), 4.86(d, J

40

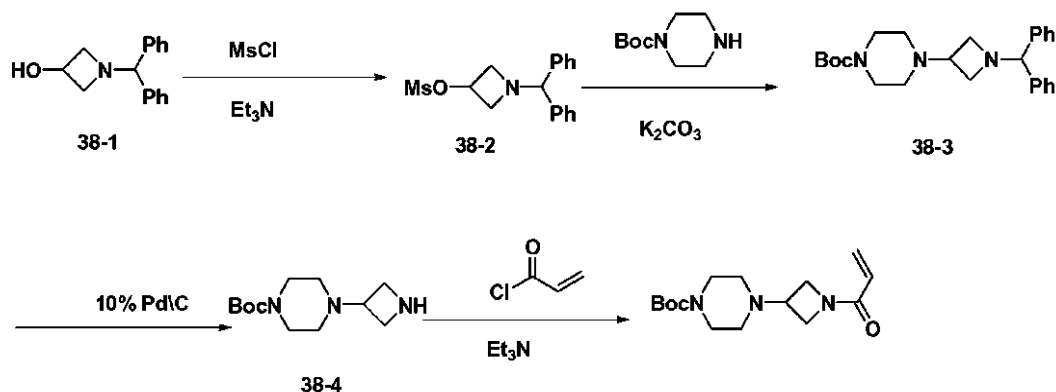
50

= 9.2 Hz, 1H), 4.69–4.63 (m, 1H), 4.27–4.23 (m, 1H), 4.07–4.03 (m, 1H), 3.97–3.62 (m, 1H), 3.82–3.76 (m, 2H), 3.64–3.55 (m, 3H), 3.77–3.11 (m, 1H), 2.44–2.15 (m, 6H), 2.08–1.90 (m, 4H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z: 447.4 [M+H]⁺.

【0610】

(実施例38)

【化138】



【0611】

メタンスルホン酸1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル

【0612】

DCM (200 mL) 中の1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-オール (20.0 g、83.68 mmol) および Et₃N (12.68 g、125.52 mmol) からなる混合物に、0℃で MsCl (11.447 g、100.41 mmol) を少しずつ加え、得られた溶液を室温で1時間、攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた (26.526 g、100% 収率)。

【0613】

tert-ブチル 4-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

CH₃CN (200 mL) 中のメタンスルホン酸1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル (26.53 g、83.68 mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (18.68 g、100.41 mmol) および K₂CO₃ (23.09 g、163.36 mmol) からなる混合物を80℃で16時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルにより希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50:1) により精製すると、所望の生成物 (25.5 g、80% 収率) が得られた。

【0614】

tert-ブチル 4-(アゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

MeOH (100 mL) 中の tert-ブチル 4-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (10.0 g、24.57 mmol) および 10% Pd/C (2.5 g) を、H₂ 雰囲気下、50℃で48時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。このろ液を希釈して真空中で濃縮すると、所望の粗生成物 (6.7 g) が無色油状物として得られた。

【0615】

tert-ブチル 4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1-カル

10

20

30

40

50

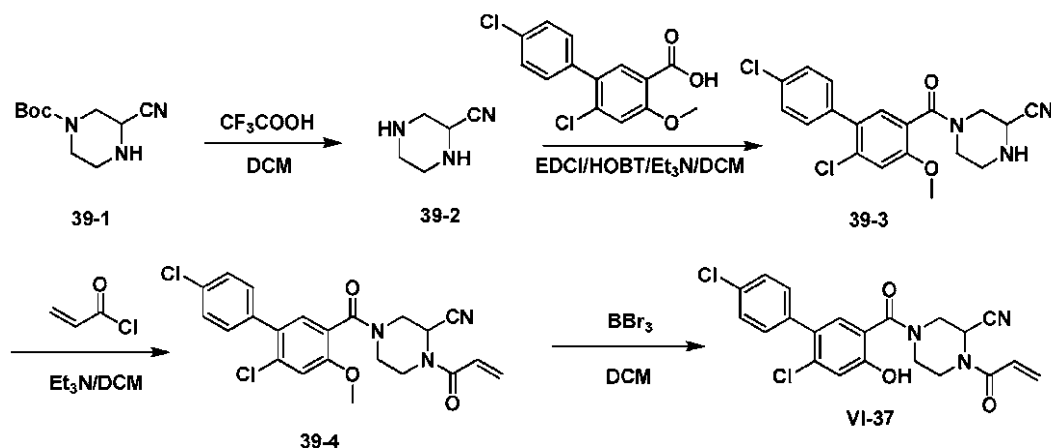
ボキシレート

DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(アゼチジ-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (6.7 g、27.80 mmol) および Et₃N (8.43 g、83.40 mmol) からなる混合物に、0℃で塩化アクリロイル (3.77 g、41.7 mmol) を少しずつ加え、得られた溶液を室温で1時間、攪拌した。この反応混合物を DCM により希釈し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で脱水してろ過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (3.6 g、49.6% 収率、2 工程) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.30 (dd, J=10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J=8, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.32 (t, J=8.8 Hz, 4H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

【0616】

(実施例 39)

【化139】



【0617】

ピペラジン-2-カルボニトリル

【0618】

ジクロロメタン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-シアノピペラジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.95 mmol) の混合物に、CF₃COOH (2 mL) を加え、得られたものを室温で1時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗生成物が得られた。

【0619】

4-(4', 6-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル) ピペラジン-2-カルボニトリル

ジクロロメタン (10 mL) 中の 4', 6-ジクロロ-4-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボン酸 (309 mg、1.04 mmol)、EDCI (272 mg、1.43 mmol)、HOBT (195 mg、1.43 mmol)、Et₃N (288 mg、2.85 mmol) からなる 0℃の混合物に、0℃でピペラジン-2-カルボニトリルを加え、得られた混合物を室温で8時間、攪拌した。この混合物をジクロロメタンと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して MgSO₄ で脱水し、ろ過して真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (225 mg、61%

収率) が得られた。ESI-MS m/z : 444.3 $[M+H]^+$ 。

【0620】

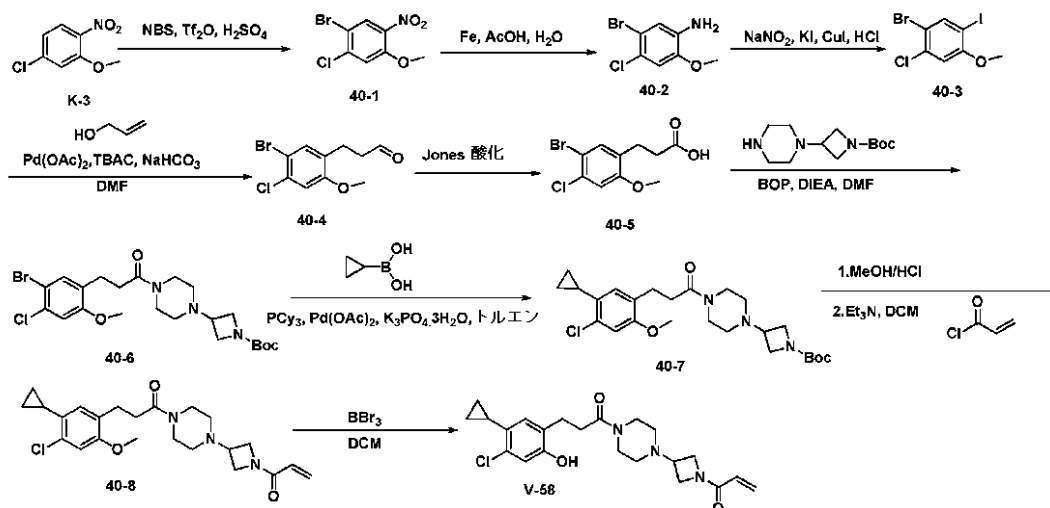
1-アクリロイル-4-(4',6-ジクロロ-4-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-2-カルボニトリル(VI-37)

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、4-(4',6-ジクロロ-4-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピペラジン-2-カルボニトリルから2工程で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.24 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.57-6.45 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.94-5.91 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.62-4.61 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H)。ESI-MS m/z : 428.4 $[M+H]^+$ 。

【0621】

(実施例40)

【化140】



【0622】

5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシベンゼンアミン

【0623】

表題化合物は、実施例4において記載されている手順に従い、4-クロロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼンから2工程で調製した。

【0624】

1-ブロモ-2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシベンゼン

6N HCl (60 mL、360 mmol) 中の5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシアニリン (3 g、12.7 mmol) の混合物に、内部温度を約0℃に維持しながら、0℃でNaNO₂ (963 mg、13.9 mmol) の水溶液 (20 mL) を滴下して加えた。KI (10.5 g、63.4 mmol) およびCuI (4.8 g、25.4 mmol) を水 (20 mL) に溶解し、上記の攪拌した反応混合物に加えた。この反応物を5℃で2時間、維持した。この反応混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を水、Na₂SO₃ (10%水性) およびブラインでにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水して濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=1:100) により精製すると、所望の生成物 (3.2 g、73%収率) が得られた。

【0625】

3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル)プロパナール

アルゴン下、DMF (50 mL) 中の 1-ブロモ-2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシベンゼン (3.2 g、9.2 mmol)、プロパー-2-エン-1-オール (1.3 g、23.0 mmol)、Pd(OAc)₂ (206 mg、0.9 mmol)、TBAC (2.56 g、9.2 mmol)、NaHCO₃ (2.3 g、27.6 mmol) からなる混合物を、60℃で16時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水して濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=1:20) により精製すると、所望の生成物 (860 mg、34%収率) が得られた。

【0626】

3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル) プロパン酸

Jones 試薬 (3 mL、5.4 mmol、2.8 M) の撹拌したアセトン (20 mL) 溶液に、3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル) プロパノール (860 mg、3.1 mmol) を加えた。この反応物を室温で12時間撹拌し、イソプロピルアルコールによりクエンチし、次に10分間、撹拌した。得られた混合物を水により希釈し、酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を水およびブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=1:1) により精製すると、所望の生成物 (358 mg、38%収率) が得られた。ESI-MS m/z: 291.1 [M+H]⁺。

【0627】

tert-ブチル-3-(4-(3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル) プロパノイル) ピペラジーン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル) プロパン酸 (350 mg、1.2 mmol) の撹拌したDMF (30 mL) 溶液に、室温でtert-ブチル-3-(ピペラジーン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (317 mg、1.3 mmol)、BOP (731 mg、1.4 mmol) およびDIEA (461 mg、3.6 mmol) を加え、この混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (285 mg、46%収率) が得られた。

【0628】

tert-ブチル-3-(4-(3-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル) プロパノイル) ピペラジーン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート

トルエン (10 mL) および水 (1 mL) 中のtert-ブチル-3-(4-(3-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル) プロパノイル) ピペラジーン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレート (280 mg、0.54 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (185 mg、2.2 mmol)、K₃PO₄·3H₂O (444 mg、1.9 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (30 mg、0.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (24 mg、0.11 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、16時間、還流して撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=60:1) により精製すると、所望の生成物 (194 mg、75%収率) が得られた。ESI-MS m/z: 477.3 [M+H]⁺。

【0629】

1-(3-(4-(3-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル) プロパノイル) ピペラジーン-1-イル) アゼチジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (V-58)

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、tert-ブチル-3-(4-(3-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル) プロパノイル

10

20

30

40

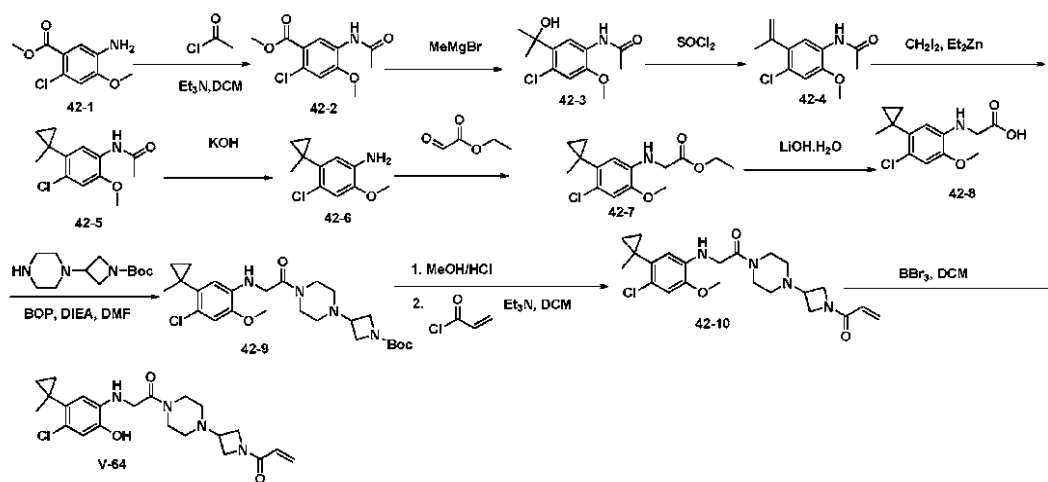
50

ル) ピペラジン-1-イル) アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.68 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.33-6.26 (m, 1H), 6.12-6.07 (dd, $J=1.9, 17.2$ Hz, 1H), 5.68-5.65 (dd, $J=2.0, 10.2$ Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.25-2.23 (bs, 4H), 1.97-1.93 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 1H), 0.60-0.55 (m, 1H). ESI-MS m/z : 418.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0630】

(実施例41)

【化141】



【0631】

5-アセトアミド-2-クロロ-4-メトキシ安息香酸メチル

【0632】

5-アミノ-2-クロロ-4-メトキシ安息香酸メチル (3.6 g、16.7 mmol)、 Et_3N (6.7 g、66.8 mmol) および DCM (100 mL) からなる混合物に、室温で塩化アセチル (1.57 g、20.1 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を12時間、攪拌した。この反応混合物をジクロロメタンと水との間に分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水して、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=1:1) により精製すると、所望の生成物 (2.7 g、63% 収率) が得られた。

【0633】

N-(4-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メトキシフェニル) アセトアミド

アルゴン下、5-アセトアミド-2-クロロ-4-メトキシ安息香酸メチル (2.7 g、11.1 mmol) の THF (40 mL) 溶液に、内部温度を -40°C に維持しながら、 -40°C で臭化メチルマグネシウム (21 mL、21 mmol、エーテル中 1 M) を滴下して加えた。次に、この混合物を室温まで温め、2時間、攪拌した。この反応混合物を氷冷した NH_4Cl (10%) 溶液に注ぎ入れ、酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を水およびブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた (2.3 g、80% 収率)。

【0634】

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)アセトアミド

N-(4-クロロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アセトアミド (3.2 g, 12.4 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に、-5℃で SOCl_2 (3.7 g, 37.25 mmol) を滴下して加えた。この混合物を室温まで温め、次に2時間還流して攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=3:1) により精製すると、所望の生成物 (1.9 g, 64% 収率) が得られた。

【0635】

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アセトアミド

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)アセトアミド (1.0 g, 4.17 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液に、0℃で CH_2I_2 (5.6 g, 20.86 mmol) および Et_2Zn (41.7 mL, 41.7 mmol、ヘキサン中 1.0 M) を加えた。この混合物を30分間、0℃に維持し、次に室温で16時間、攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液によりクエンチし、15分間、攪拌した。この混合物を真空中で濃縮してトルエンを除去し、得られた混合物をジクロロメタンにより抽出した。合わせた有機層を水およびブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水して濃縮すると、所望の生成物 (820 mg, 77% 収率) が得られた。

【0636】

4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)アニリン

N-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アセトアミド (820 mg, 3.23 mmol)、 KOH (1.8 g, 32.3 mmol)、エタノール (40 mL) および水 (20 mL) からなる混合物を12時間、還流して攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルにより抽出した。合わせた有機層を水およびブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過した。このろ液を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=20:1) により精製すると、所望の生成物 (460 mg, 67% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 212.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0637】

2-((4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)酢酸エチル

4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)アニリン (450 mg, 2.13 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、室温で AcOH (3滴) およびグリオキシル酸エチル (326 mg, 3.19 mmol、トルエン中 50%) を加えた。この混合物を室温で2時間、攪拌し、次に、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (403 mg, 6.39 mmol) を加えた。得られた混合物を50℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、粗生成物が得られた (636 mg)。ESI-MS m/z : 298.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0638】

2-((4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)酢酸

THF (15 mL) および水 (5 mL) 中の 2-((4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)酢酸エチル (630 mg, 2.12 mmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (889 mg, 21.2 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間、攪拌した。この混合物を20%酢酸エチル/石油エーテルにより洗浄した。水層を水性 HCl (1 N) により酸性にして pH 3~4 に調整し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生

10

20

30

40

50

成物が得られた (200 mg、33%収率)。

【0639】

tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)酢酸 (110 mg、0.41 mmol) および tert-ブチル 3-(ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (118 mg、0.49 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に、室温で BOP (217 mg、0.49 mmol) および DIEA (159 mg、1.23 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、所望の生成物が得られた (192 mg、95%収率)。

【0640】

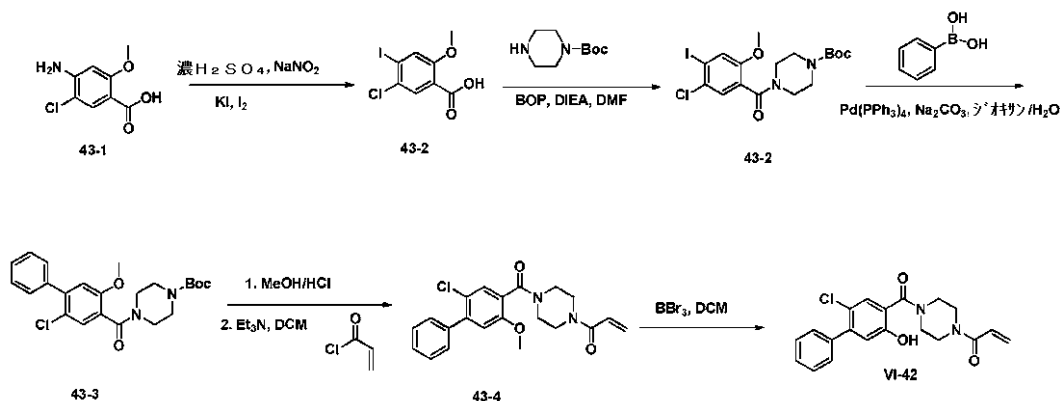
1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-64)

表題化合物は、実施例 17 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-2-メトキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから 3 工程で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 6.13-6.08 (dd, $J = 1.9$, 17.9 Hz, 1H), 5.69-5.66 (dd, $J = 2.1$, 10.1 Hz, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 3H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.53 (bs, 4H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 0.72-0.64 (m, 4H). ESI-MS m/z : 344.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0641】

(実施例 42)

【化 142】



【0642】

5-クロロ-4-ヨード-2-メトキシ安息香酸

【0643】

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 (5 g、24.8 mmol) の攪拌した水溶液 (10 mL) に、0 °C で濃硫酸 (50 mL) を加えた。次に、内部温度を約 0 °C

に維持しながら、 NaNO_2 (1.9 g、27.3 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴下して加えた。 KI (4.5 g、27.3 mmol) および I_2 (3.5 g、13.64 mmol) を水に溶解し、上記の攪拌している反応混合物に滴下して加えた。この反応物を 5°C で2時間、攪拌し、次に酢酸エチルにより抽出した。有機層を水、 Na_2SO_3 (10% 水性)、およびブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水して真空中で濃縮すると、所望の生成物 (1.55 g、19% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 311.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0644】

tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ヨード-2-メトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレート

10

5-クロロ-4-ヨード-2-メトキシ安息香酸 (1.55 g、4.9 mmol) の攪拌した DMF (30 mL) 溶液に、室温で tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.02 g、5.5 mmol)、BOP (2.63 g、25.9 mmol) および DIEA (1.92 g、14.9 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルにより抽出し、ブラインにより洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50:1) により精製すると、所望の生成物 (1.96 g、76% 収率) が得られた。

【0645】

tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

20

1,4-ジオキサソ (10 mL) および水 (2 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-クロロ-4-ヨード-2-メトキシベンゾイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.56 mmol)、フェニル硼酸 (82 mg、0.67 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (129 mg、0.1 mmol)、 Na_2CO_3 (180 mg、1.68 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、16時間、還流して攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 30:1) により精製すると、所望の生成物 (219 mg、80% 収率) が得られた。

【0646】

30

1-(4-(2-クロロ-5-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピペラジン-1-イル) プロパー-2-エン-1-オン (VI-42)

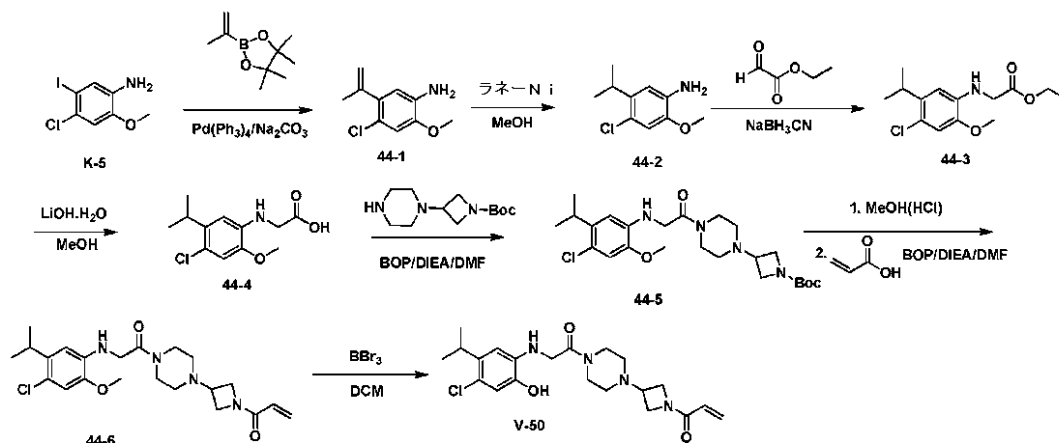
表題化合物は、実施例 17 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 4-(2-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.40 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 5H), 7.35 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.17-6.13 (d, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 3.63 (s, 6H), 3.30 (s, 2H). ESI-MS m/z : 371.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

【0647】

(実施例 43)

【化 1 4 3】



10

【0 6 4 8】

4-クロロ-2-メトキシ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン

【0 6 4 9】

DME (10 mL) および水 (3 mL) 中の 4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシベンゼンアミン (1.0 g、3.53 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (889 mg、5.29 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (363 mg、0.353 mmol)、 Na_2CO_3 (1.12 g、10.6 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、6 時間、還流して撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (5%、石油エーテル/酢酸エチル) により精製すると、所望の生成物 (173 mg、25% 収率) がオフホワイト固体として得られた。ESI-MS m/z : 198.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0 6 5 0】

4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンアミン

H_2 (1 atm) 雰囲気下、MeOH (5 mL) 中の 4-クロロ-2-メトキシ-5-(プロパー-1-エン-2-イル)ベンゼンアミン (160 mg、0.81 mmol)、ラネー-Ni (20 mg) からなる混合物を室温で 8 時間、撹拌した。この混合物をろ過し、ろ液を真空で濃縮すると、所望の生成物 (150 mg、93% 収率) が得られた。

30

【0 6 5 1】

tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

表題化合物は、実施例 42 において記載されている手順に従い、4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシベンゼンアミンから 3 工程で調製した。

【0 6 5 2】

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン

40

HCl/MeOH (2.86 M、5 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (102 mg、0.212 mmol) の混合物を室温で 1 時間、撹拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗生成物が得られ、この粗製物を室温で DMF (5 mL) に溶解し、アクリル酸 (17 mg、0.233 mmol)、BOP (113 mg、0.254 mmol) および DIEA (82 mg、0.636 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して MgSO_4 で脱水し、ろ過して

50

真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝50：1）により精製すると、所望の生成物（77mg、85%収率、2工程）が得られた。ESI-MS m/z ：435.4 $[M+H]^+$ 。

【0653】

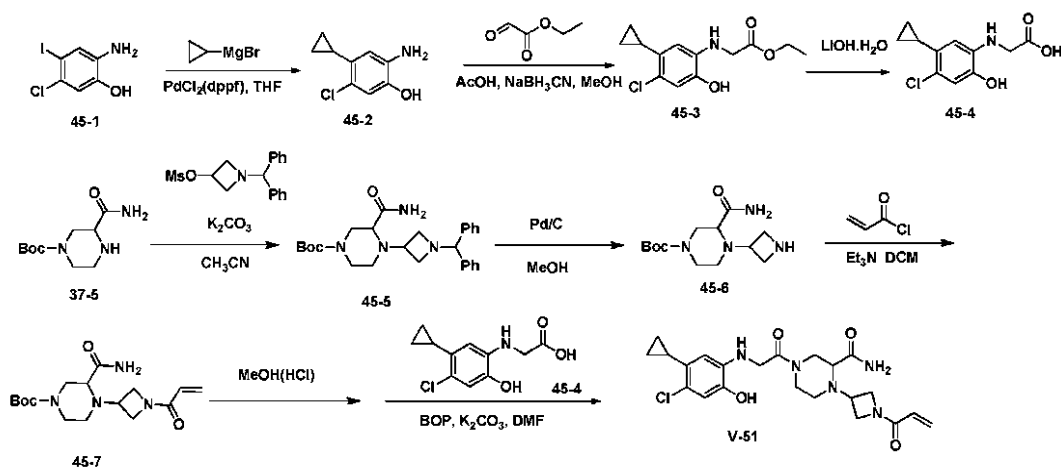
1-（3-（4-（2-（4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-イソプロピルフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（V-50）

1-（3-（4-（2-（4-クロロ-5-イソプロピル-2-メトキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン-1-イル）アゼチジン-1-イル）プロパー-2-エン-1-オン（77mg、0.18mmol）のDCM（15mL）溶液に、 -60°C で BBr_3 （443mg、1.8mmol）を滴下して加え、得られた混合物を室温で1時間、撹拌した。この混合物を -60°C に冷却し、 MeOH を滴下して加え、次に、 Et_3N により塩基性にして、 $\text{pH}8\sim9$ に調整した。この混合物を水に注ぎ入れ、ジクロロメタンにより抽出した。この有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝50：1）により精製すると、所望の生成物（25mg、33%収率）が得られた。 ^1H NMR（400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：9.50（bs, 1H），6.62（s, 1H），6.470（s, 1H），6.30（m, 1H），6.10（dd, $J=2.4$, 17.2Hz, 1H），5.68（dd, $J=2.0$, 10.4Hz, 1H），5.14（m, 1H），4.25（m, 1H），4.06（m, 1H），3.96（m, 1H），3.91（m, 2H），3.78（m, 1H），3.54（m, 4H），3.17（m, 2H），2.35（m, 4H），1.21（m, 6H）。ESI-MS m/z ：421.4 $[M+H]^+$ 。

【0654】

（実施例44）

【化144】



【0655】

2-アミノ-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール

【0656】

アルゴン下、THF（10mL）中の2-アミノ-5-クロロ-4-ヨードフェノール（500mg、1.9mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （136mg、0.19mmol）の混合物に、室温で臭化シクロプロピルマグネシウム（16mL、11.4mmol、THF中0.7M）を加え、この混合物を15時間、還流して撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグ

ラフィー（１０～２０％酢酸エチル／ヘキサン）により精製すると、所望の生成物（２２０ｍｇ、６３％収率）が茶色固体として得られた。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆）δ： ９．２７（s, １H）, ６．６２（s, １H）, ６．２２（s, １H）, ４．５３（s, ２H）, １．８９－１．９３（m, １H）, ０．８３－０．８７（m, ２H）, ０．４６－０．４９（m, ２H）。

【０６５７】

２－（４－クロロ－５－シクロプロピル－２－ヒドロキシフェニルアミノ）酢酸エチル ２－アミノ－５－クロロ－４－シクロプロピルフェノール（２００ｍｇ、１．０１mmol）のMeOH（２０mL）溶液に、室温でAcOH（３滴）およびグリオキシル酸エチル（４１６ｍｇ、２．０２mmol、トルエン中５０％）を加えた。この混合物を室温で２時間、撹拌し、次に、この混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１９０ｍｇ、３．０３mmol）を加えた。得られた混合物を４０℃で１５時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０～２０％メタノール／ジクロロメタン）により精製すると、所望の生成物（２９０ｍｇ、１００％収率）が固体として得られた。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆）δ： ９．６３（s, １H）, ６．６６（s, １H）, ５．９３（s, １H）, ５．０７（t, J＝６．４Hz, １H）, ４．１２（q, J＝７．２Hz, ２H）, ３．９１（d, J＝６．４Hz, ２H）, １．９２－１．９７（m, １H）, １．２０（t, J＝６．８Hz, ２H）, ０．８４－０．８７（m, ２H）, ０．５１－０．５５（m, ２H）。

【０６５８】

２－（４－クロロ－５－シクロプロピル－２－ヒドロキシフェニルアミノ）酢酸 テトラヒドロフランと水（３０mL）との４：１混合物中の２－（４－クロロ－５－シクロプロピル－２－ヒドロキシフェニルアミノ）酢酸エチル（２９０ｍｇ、０．８９mmol）の溶液に、室温でLiOH・H₂O（２２６ｍｇ、５．３４mmol）を加え、得られた混合物を６０℃で２時間、撹拌した。この混合物を水性HCl（１N）により酸性にしてpH３～５に調整し、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮すると、生成物が得られた（１００ｍｇ、４７％収率）。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆）δ： ９．６４（s, １H）, ６．６６（s, １H）, ５．９６（s, １H）, ３．８１（s, ２H）, １．８９－１．９６（m, １H）, ０．８４－０．８７（m, ２H）, ０．５４－０．５６（m, ２H）。

【０６５９】

tert-ブチル４－（１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－イル）－３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート

CH₃CN（４０mL）中のメタンスルホン酸１－ベンズヒドリルアゼチジン－３－イル（２．６９g、８．５mmol）、K₂CO₃（１．７６g、１２．８mmol）、tert-ブチル３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート（１．９５g、８．５mmol）からなる混合物を１６時間、還流して撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝５０：１）により精製すると、所望の生成物（２．０８g、５４％収率）が得られた。

【０６６０】

tert-ブチル４－（アゼチジン－３－イル）－３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート

H₂（１atm）雰囲気下、MeOH（２５mL）中の４－クロロ－２－メトキシ－５

10

20

30

40

50

ー（プロパー１－エン－２－イル）ベンゼンアミン（１ｇ、２．２２mmol）、Pd／C（３００mg）からなる混合物を、５０℃で１２時間、攪拌した。この混合物を冷却し、ろ過した。このろ液を真空で濃縮すると、所望の生成物（６４０mg、１００％収率）が得られた。

【０６６１】

tert-ブチル４－（１－アクリロイルアゼチジン－３－イル）－３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート

tert-ブチル４－（アゼチジン－３－イル）－３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート（６４０mg、２．２２mmol）およびEt₃N（４６３mg、４．５８mmol）のDCM（１０mL）溶液に、０℃で塩化アクリロイル（２４８mg、２．７４mmol）を滴下して加え、得られた混合物を室温で１．５時間、攪拌した。この混合物をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間に分配した。有機層を飽和ブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝５０：１）により精製すると、所望の生成物（３５０mg、４７％収率）が得られた。

【０６６２】

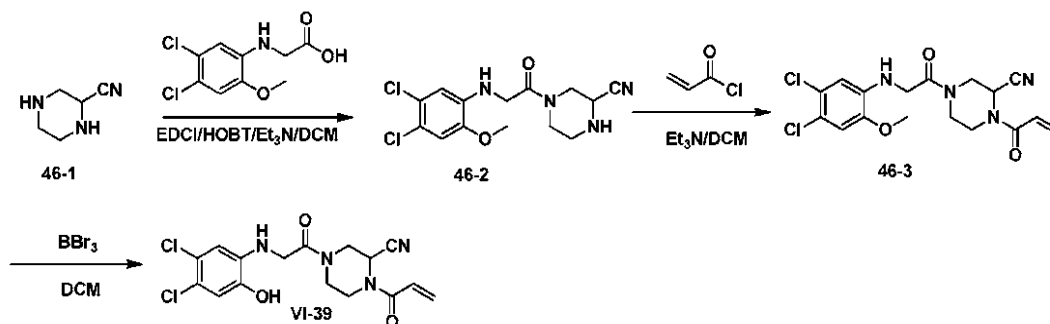
１－（１－アクリロイルアゼチジン－３－イル）－４－（２－（４－クロロ－５－シクロプロピル－２－ヒドロキシフェニルアミノ）アセチル）ピペラジン－２－カルボキサミド（V-51）

HCl／MeOH（２．８６M、１０mL）中のtert-ブチル４－（１－アクリロイルアゼチジン－３－イル）－３－カルバモイルピペラジン－１－カルボキシレート（１２０mg、０．３５mmol）の混合物を室温で１時間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮すると、粗製残留物が得られた。これを０℃でDMF（５mL）に溶解し、２－（４－クロロ－５－シクロプロピル－２－ヒドロキシフェニルアミノ）酢酸（３１mg、０．４２７mmol）、BOP（２０６mg、０．４６６mmol）およびK₂CO₃（１５０mg、１．１６４mmol）を加え、得られた混合物を室温で１時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してMgSO₄で脱水し、ろ過して真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０：１）により精製すると、所望の生成物（１２６mg、７５％収率、２工程）が得られた。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆）δ： ９．６３（bs, １H）， ７．５３（d, １H）， ７．２６－６．９４（m, ２H）， ６．６７（s, １H）， ６．３４－６．２７（m, １H）， ６．１０（m, ２H）， ５．６８（d, J＝１０．４, １H）， ５．０８（m, １H）， ４．３０（m, ２H）， ３．９３（m, ６H）， ３．５２（m, ２H）， ３．２９（m, １H）， ３．１５（m, １H）， ３．０６（m, １H）， ２．４７（m, １H）， １．９８（m, １H）， ０．８７（m, ２H）， ０．６４（m, ２H）。ESI-MS m/z：４６２．５[M+H]⁺。

【０６６３】

（実施例４５）

【化 1 4 5】



10

【0 6 6 4】

4-(2-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボニトリル

【0 6 6 5】

DCM (10 mL) 中の 2-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニルアミノ)酢酸 (260 mg、1.04 mmol)、EDCI (273 mg、1.43 mmol)、HOBT (194 mg、1.43 mmol) および Et₃N (288 mg、2.85 mmol) からなる混合物に、0℃でピペラジン-2-カルボニトリルを加えた。得られた混合物を室温で8時間、攪拌した。この混合物をジクロロメタンと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してMgSO₄で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=50:1) により精製すると、所望の生成物 (108 mg、30%収率) が得られた。

20

【0 6 6 6】

1-アクリロイル-4-(2-(4,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボニトリル (VI-39)

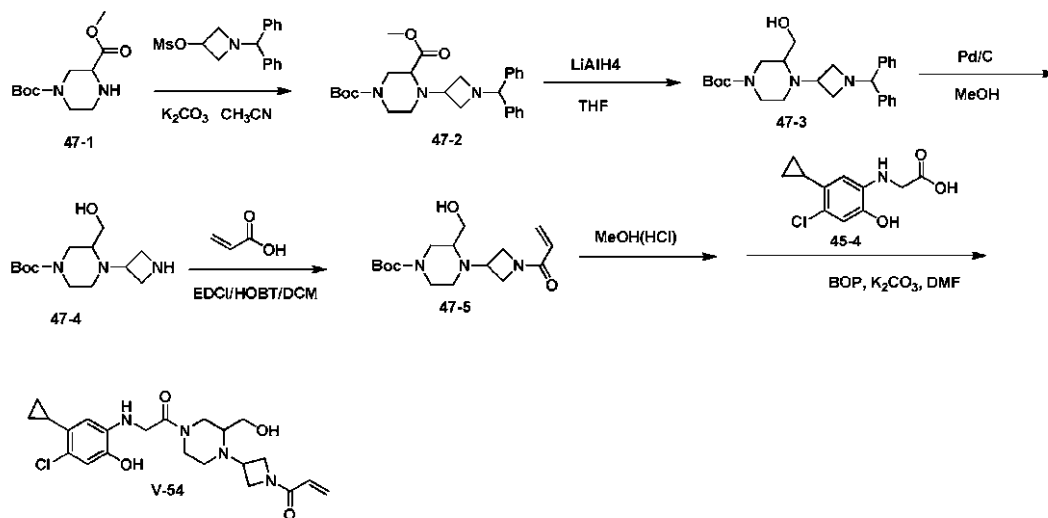
表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、4-(2-(4,5-ジクロロ-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボニトリルから2工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.3 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.28 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.88 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.91 (m, 1H). ESI-MS m/z: 383.2 [M+H]⁺.

30

【0 6 6 7】

(実施例46)

【化 1 4 6】



10

【0 6 6 8】

1-tert-ブチル 3-メチル 4-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1, 3-ジカルボキシレート

【0 6 6 9】

20

CH₃CN (40 mL) 中のメタンスルホン酸 1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル (2.4 g、7.56 mmol)、tert-ブチルメチルピペラジン-1, 3-ジカルボキシレート (1.85 g、7.56 mmol)、K₂CO₃ (1.6 g、11.34 mmol) からなる混合物を 16 時間、還流して攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を水およびブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% 石油エーテル/酢酸エチル) により精製すると、所望の生成物 (1.85 g、51% 収率) が得られた。

【0 6 7 0】

tert-ブチル 4-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル)-3-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート

30

アルゴン下、THF (40 mL) 中の LiAlH₄ (500 mg、13.5 mmol) の混合物に、-40℃で 1-tert-ブチル 3-メチル 4-(1-ベンズヒドリルアゼチジン-3-イル) ピペラジン-1, 3-ジカルボキシレート (1.8 g、3.87 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を -5℃~5℃で 1 時間、攪拌し、-20℃に冷却した。次に、水 (2 mL) および NaOH (15%) (水性) を加えた。得られた混合物を 15 分間攪拌した。この固体をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチルにより洗浄した。合わせたろ液を Na₂SO₄ で脱水して真空中で濃縮すると、生成物 (1.6 g、94% 収率) が得られた。

【0 6 7 1】

40

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-54)

表題化合物は、実施例 44 において記載されている手順に従い、4-(2-(4, 5-ジクロロ-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-2-カルボニトリルから 4 工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.68 (bs, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.35-6.27 (m, 1H), 6.12-6.05 (m, 2H), 5.67 (dd, J=1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.82-4.63 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.95

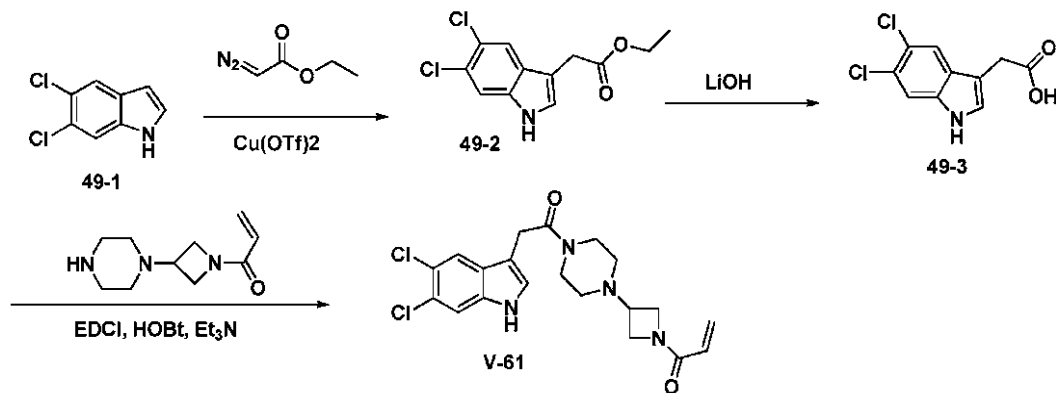
50

(m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.62 (m, 2H). ESI-MS m/z: 449.4 [M+H]⁺.

【0672】

(実施例47)

【化147】



10

20

【0673】

2-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル

【0674】

DCM (15 mL) 中の 5, 6-ジクロロ-1H-インドール (1.0 g、5.37 mmol)、Cu(OTf)₂ (194 mg、0.537 mmol) からなる混合物に、室温で 2-ジアゾ酢酸エチル (918 mg、8.05 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 16 時間、撹拌し、水によりクエンチして、次にジクロロメタンにより抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製すると、所望の生成物 (120 mg、8.2% 収率) が薄黄色固体として得られた。ESI-MS m/z: 272.1 [M+H]⁺.

30

【0675】

2-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-3-イル)酢酸

THF (3 mL) および H₂O (1 mL) 中の 2-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-3-イル)酢酸エチル (120 mg、0.44 mmol)、LiOH (90 mg、2.20 mmol) からなる混合物を室温で 16 時間、撹拌した。この溶液を水に注ぎ入れ、1N HCl により pH 3~4 に調整し、酢酸エチルにより抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮すると、所望の生成物 (90 mg、84.5% 収率) が黄色固体として得られた。

【0676】

1-(3-(4-(2-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-3-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-61)

40

DMF (3 mL) 中の 2-(5,6-ジクロロ-1H-インドール-3-イル)酢酸 (90 mg、0.372 mmol)、1-(3-(ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (87 mg、0.446 mmol)、EDCI・HCl (107 mg、0.558 mmol)、HOBT (75 mg、0.558 mmol) からなる混合物に、0℃で Et₃N (112 mg、1.11 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=30:

50

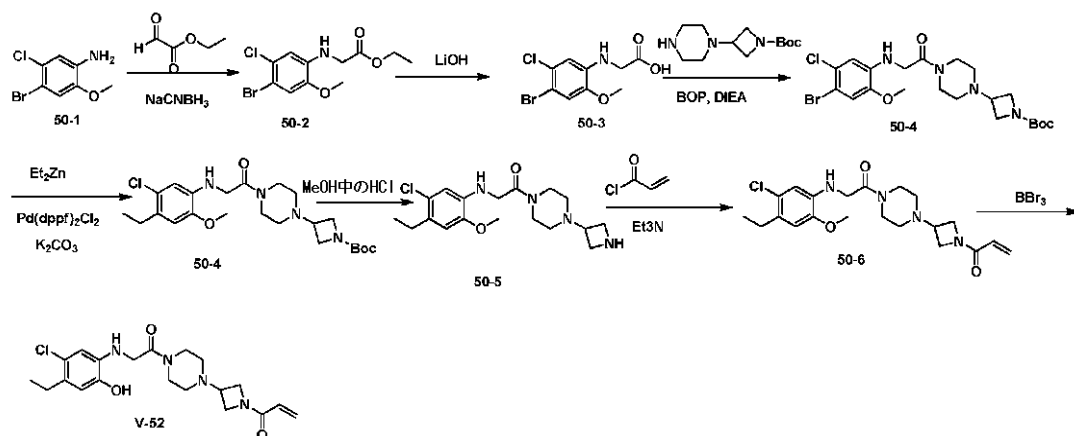
1) により精製すると、所望の生成物 (12 mg、7.66% 収率) がオフホワイト固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.19 (bs, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.28 (dd, J=9.6, 16.8 Hz, 1H), 6.09 (dd, J=2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.21–4.18 (m, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 3.93–3.88 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.74–3.70 (m, 1H), 3.53–3.47 (m, 4H), 3.10–3.07 (m, 1H), 2.25–2.19 (m, 4H). ESI-MS m/z: 423.3 [M+1]⁺.

10

【0677】

(実施例 48)

【化148】



20

【0678】

tert-ブチル 3-(4-(2-(4-ブromo-5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0679】

30

表題化合物は、実施例 4 において記載されている手順に従い、4-ブromo-5-クロロ-2-メトキシベンゼンアミンから 3 工程で調製した。

【0680】

tert-ブチル 3-(4-(2-(5-クロロ-4-エチル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (10 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(2-(4-ブromo-5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.193 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (29 mg、0.04 mmol) および K₂CO₃ (55 mg、0.386 mmol) からなる混合物に、室温で Et₂Zn (0.8 mL、0.8 mmol、ヘキサン中 1.0 M) を加えた。得られた混合物を 80 °C で 16 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50:1) により精製すると、粗生成物が得られた (100 mg)。ESI-MS m/z: 467.5 [M+1]⁺.

40

【0681】

1-(3-(4-(2-(5-クロロ-4-エチル-2-ヒドロキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-52)

表題化合物は、実施例 17 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 3-

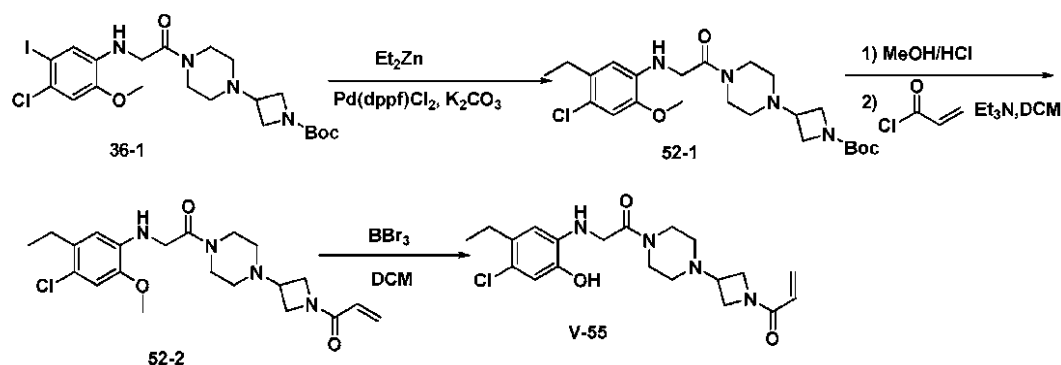
50

(4-(2-(5-クロロ-4-エチル-2-メトキシフェニルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.6 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 6.3 (dd, J=10.4, 17.2 Hz, 1H), 6.1 (dd, J=2.4, 17.2 Hz, 1H), 5.7 (dd, J=2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.1 (t, J=4.4 Hz, 1H), 4.2 (t, J=8 Hz, 1H), 4.1 (dd, J=4.8, 8.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J=7.2, 10.0 Hz, 1H), 3.9 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.8 (dd, J=4.8, 10.4 Hz, 1H), 3.6-3.5 (m, 4H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 4H), 1.1 (t, J=7.2 Hz, 3H); ESI-MS m/z: 407.4 [M+H]⁺.

【0682】

(実施例49)

【化149】



【0683】

tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-メトキシフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0684】

表題化合物は、実施例50において記載されている手順に従い、tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから1工程で調製した。

【0685】

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-55)

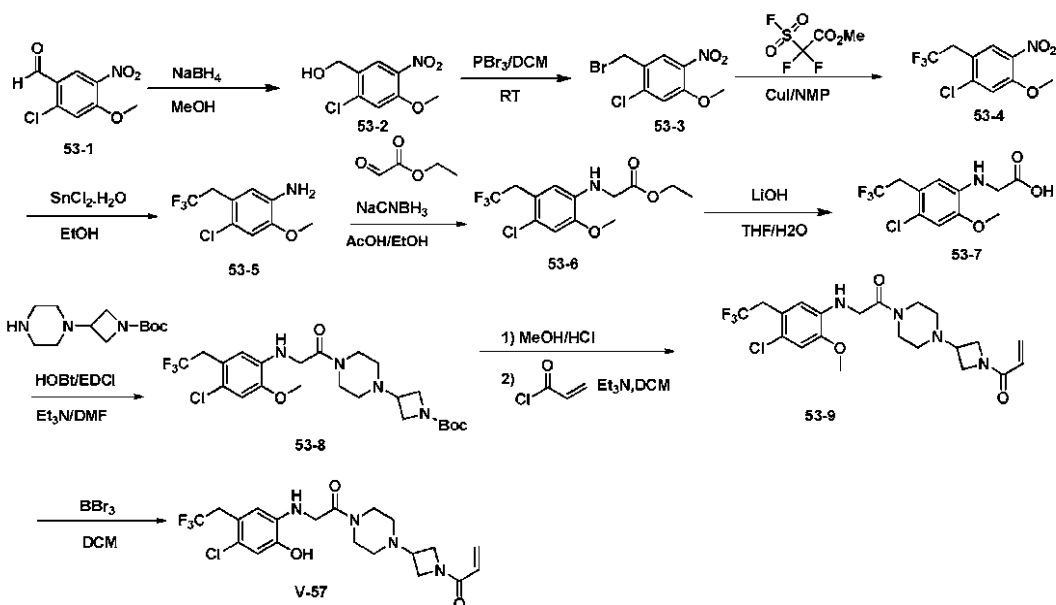
表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、tert-ブチル 3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-メトキシフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H

NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.67 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30 (dd, J=10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.88 (d, J=4.4, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 1.14 (m, 3H). ESI-MS m/z: 407.3 [M+H]⁺.

【0686】

(実施例50)

【化150】



10

20

【0687】

(2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)メタノール

【0688】

2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド (6.0 g、29 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (4.45 g、117 mmol) を少しずつ加え、得られた混合物を室温で30分間、攪拌した。この混合物を真空で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、ブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1) により精製すると、所望の生成物 (5.0 g、78.4% 収率) が得られた。

30

【0689】

1-(ブROMOMETHYL)-2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン

(2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)メタノール (5.0 g、23 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に、0℃で三臭化リン (3.08 g、11.5 mmol) を少しずつ加え、得られた混合物を室温で2時間、攪拌した。この混合物を氷水に注ぎ入れ、ジクロロメタンにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1) により精製すると、所望の生成物 (3.5 g、54.2% 収率) が得られた。

【0690】

1-クロロ-5-メトキシ-4-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン

アルゴン下、NMP (20 mL) 中の (2-クロロ-4-メトキシ-5-ニトロフェニル)メタノール (3.5 g、12.5 mmol)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (4.8 g、25 mmol)、ヨウ化銅 (617 mg、3.25 mmol) を 80℃で24時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルに溶解し、ブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100:1) により精製すると、所望の生成物 (1.2 g、36.4% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.15 (s, 1H)

40

50

, 7.60 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (dd, J=1.7, 11.2 Hz, 2H).

【0691】

4-クロロ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリン

EtOH (20 mL) 中の1-クロロ-5-メトキシ-4-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン (1.2 g、4.51 mmol)、無水塩化スズ (II) (5.0 g、22.5 mmol) からなる混合物を2時間、還流して攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、飽和 NaHCO₃ 溶液に加えて pH 7~8 に調整し、次に、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮すると、所望の生成物 (900 mg、85% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.99 (dd, J=1.7, 11.2 Hz, 2H).

【0692】

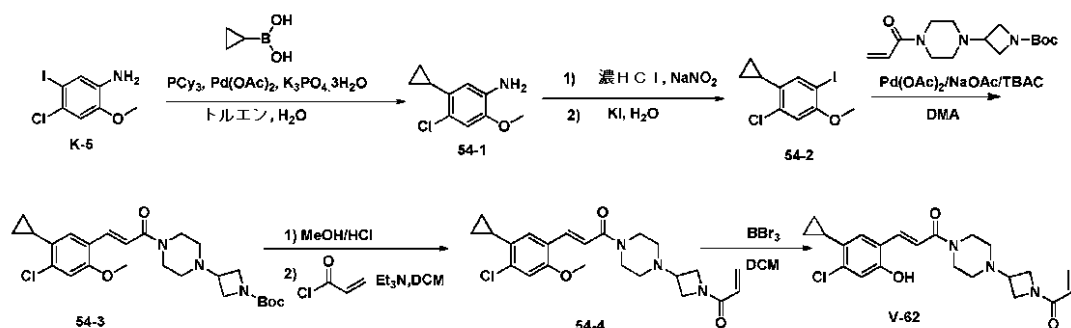
1-(3-(4-(2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-57)

表題化合物は、実施例 41 において記載されている手順に従い、4-クロロ-2-メトキシ-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリンから6工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.08 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.34 (dd, J=10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.88 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.37 (m, 4H). ESI-MS m/z: 461.2 [M+H]⁺.

【0693】

(実施例 51)

【化151】



【0694】

4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシベンゼンアミン

【0695】

トルエン (62.5 mL) および H₂O (3 mL) 中の4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシアニリン (5.0 g、17.6 mmol)、シクロプロピルboron酸 (1.8 g、21.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (314 mg、1.4 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (500 mg、17.6 mmol)、K₃PO₄·3H₂O (16.4 g、61.6 mmol) からなる混合物を、アルゴン下、80℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフ

ラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１）により精製すると、所望の生成物（３．１ｇ、８８．５％収率）が得られた。ESI-MS m/z ：１９８．２ $[M+H]^+$ 。

【０６９６】

１-クロロ-２-シクロプロピル-４-ヨード-５-メトキシベンゼン

４-クロロ-５-シクロプロピル-２-メトキシアニリン（２．２ｇ、１１．０５mmol）、濃HCl（１２mL）および水（１２mL）かなる混合物に、０℃で硝酸ナトリウム（７６２．８mg、１１．０５mmol）の水溶液（２．５mL）を滴下して加えた。０℃で１５分間、攪拌した後、KI（１．８３ｇ、１１．０５mmol）の水溶液（５mL）を滴下して加えた。得られた混合物を室温で４時間、攪拌し、水（２０mL）に注ぎ入れて、次にジクロロメタンにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で脱水してろ過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製すると、所望の生成物（６８０mg、２０％収率）が固体として得られた。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆） δ ： ７．３７（s, １H）， ７．０８（s, １H）， ３．８４（s, ３H）， ２．００（m, １H）， ０．８９（m, ２H）， ０．６５（m, １H）。

10

【０６９７】

（E）-１-（４-（１-アクリロイルアゼチジン-３-イル）ピペラジン-１-イル）-３-（４-クロロ-５-シクロプロピル-２-メトキシフェニル）プロパー-２-エン-１-オン

20

DMF（７mL）中の１-クロロ-２-シクロプロピル-４-ヨード-５-メトキシベンゼン（３００mg、０．９７４mmol）、tert-ブチル３-（４-アクリロイルピペラジン-１-イル）アゼチジン-１-カルボキシレート（４３１mg、１．４６mmol）、Pd（OAc）₂（５４．６mg、０．２４３mmol）、酢酸ナトリウム（２３９mg、２．９２mmol）、塩化テトラブチルアンモニウム（５３９mg、１．９５mmol）からなる混合物を、１００℃で２４時間、攪拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、ろ過して真空で濃縮し、シリカゲルにより精製（ジクロロメタン／メタノール＝４０：１）すると、所望の生成物が得られた（３５０mg、８４％収率）。ESI-MS m/z ：４７６．２ $[M+H]^+$ 。

30

【０６９８】

（E）-１-（４-（１-アクリロイルアゼチジン-３-イル）ピペラジン-１-イル）-３-（４-クロロ-５-シクロプロピル-２-ヒドロキシフェニル）プロパー-２-エン-１-オン（V-62）

表題化合物は、実施例１７において記載されている手順に従い、（E）-１-（４-（１-アクリロイルアゼチジン-３-イル）ピペラジン-１-イル）-３-（４-クロロ-５-シクロプロピル-２-メトキシフェニル）プロパー-２-エン-１-オンから３工程で調製した。¹H NMR（４００MHz, DMSO-d₆） δ ： １０．３（s, １H）， ７．７１（m, １H）， ７．３０（s, １H）， ７．２２（m, １H）， ６．９３（s, １H）， ６．３４（dd, J＝１０．５, １６．９Hz, １H）， ６．１２（dd, J＝１．７, １６．７Hz, １H）， ５．６６（dd, J＝１．７, １６．７Hz, １H）， ４．２６（m, １H）， ４．０８（m, １H）， ３．９４（m, １H）， ３．７９（m, １H）， ３．６９（m, ２H）， ３．５８（m, ２H）， ３．１８（m, １H）， ２．３３（m, ４H）， １．９９（m, １H）， ０．９２（m, ２H）， ０．７３（m, ２H）。ESI-MS m/z ：４１６ $[M+H]^+$ 。

40

【０６９９】

（実施例５２）

50

10

2-((4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)チオ)酢酸メチル
【0701】

アルゴン下、NMP（8 mL）中の1-クロロ-2-シクロプロピル-4-ヨード-5-メトキシベンゼン（380 mg、1.23 mmol）、Pd₂(dba)₃（56 mg、0.061 mmol）、2-メルカプト酢酸メチル（196 mg、1.85 mmol）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（136 mg、0.246 mmol）、Et₃N（372 mg、3.69 mmol）からなる混合物を、80℃で24時間、攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20：1）により精製すると、所望の生成物（340 mg、92%収率）が得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ： 7.05（s, 1H）， 6.81（s, 1H）， 3.84（s, 2H）， 3.82（s, 3H）， 3.62（s, 3H）， 2.00（m, 1H）， 0.94（m, 2H）， 0.64（m, 2H）。

20

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニルチオ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-65)

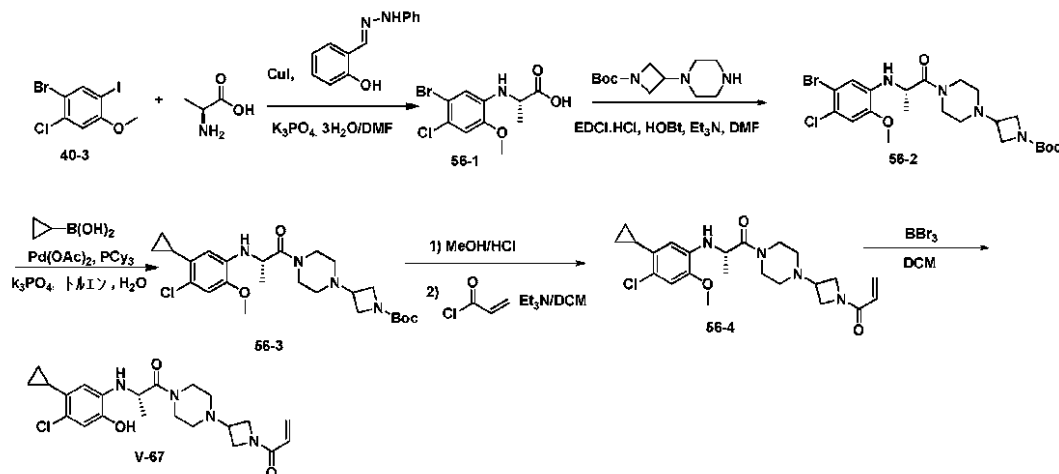
30

表題化合物は、実施例４０において記載されている手順に従い、２－（（４－クロロ５－シクロプロピル－２－メトキシフェニル）チオ）酢酸メチルから４工程で調製した。¹H NMR（４００MHz，DMSO-d₆）δ： ７．０３（s， １H）， ６．９３（s， １H）， ６．３１（dd， J＝１０．５， １６．９Hz， １H）， ６．１１（dd， J＝１．７， １６．７Hz， １H）， ５．６８（dd， J＝１．７， １６．７Hz， １H）， ４．２５（m， １H）， ４．０４（m， １H）， ３．８８（s， ２H） ３．８１（s， ３H）， ３．７５（m， １H）， ３．５２（m， ４H）， ３．１６（m， １H）， ２．３６－２．２５（m， ４H）， ２．０２（m， １H）， ０．９３（m， ２H）， ０．６６（m， ２H）。ESI-MS m/z： ４５０ [M+H]⁺。

40

(实施例 53)

【化 1 5 3】



10

【0704】

(S)-2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)プロパン酸
アルゴン下、DMF (10 mL) 中の1-ブロモ-2-クロロ-5-ヨード-4-メトキシベンゼン (3 g、8.64 mmol)、(S)-2-アミノプロパン酸 (769 mg、8.64 mmol)、CuI (164 mg、0.864 mmol)、2-ヒドロキシベンズアルデヒドフェニルヒドラゾン (366 mg、1.73 mmol)、K₃PO₄・3H₂O (4.6 g、17.28 mmol) からなる混合物を80℃で16時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、この溶液にH₂OおよびEt₂Oを加えた。得られた溶液を2相に分配し、水相を分離して、有機層を5% NaOHにより抽出した。合わせた水相を20% HClにより酸性にしてpH4にし、次に、Et₂Oにより抽出した。得られた有機層をMgSO₄で脱水し、真空で濃縮すると、所望の生成物 (1.7 g、64% 収率) が得られた。ESI-MS m/z: 306.1 [M+H]⁺。

20

【0705】

(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

30

(S)-2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ)プロパン酸 (1.6 g、5.21 mmol)、tert-ブチル3-(ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.88 g、7.82 mmol)、EDCI・HCl (2.0 g、10.42 mmol)、HOBt (1.41 g、10.42 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に、0℃でEt₃N (1.58 g、15.63 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間、攪拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロエタン=1:50) により精製すると、所望の生成物 (2.1 g、76% 収率) が得られた。ESI-MS m/z: 531.3 [M+H]⁺。

40

【0706】

((S)-tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

DMF (10 mL) およびH₂O (0.5 mL) 中の(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(5-ブロモ-4-クロロ-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (700 mg、1.32 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (114 mg、1.32 mmol)、Pd(OAc)₂ (15 mg、0.066 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (37 mg、0.132 mmol)、K₃PO₄・3H₂O (974 mg、4.62 mmol) からなる混

50

合物を、アルゴン下、80℃で16時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロエタン＝1：100）により精製すると、所望の生成物（400mg、62%）が得られた。ESI-MS m/z：493.2 [M+H]⁺。

【0707】

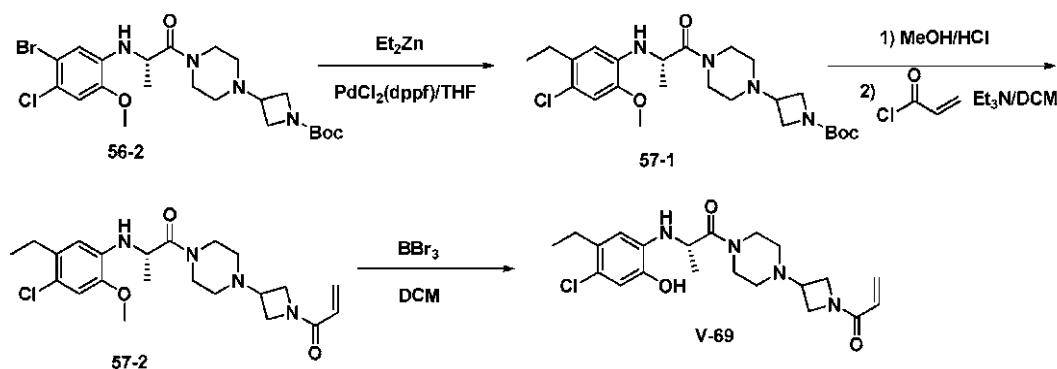
(S)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-67)

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ：9.69 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.29 (dd, J=10.5, 16.9Hz, 1H), 6.12 (dd, J=1.7, 16.7Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.68 (dd, J=1.7, 16.7Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.97 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.63 (m, 2H)。ESI-MS m/z：433.3 [M+H]⁺。

【0708】

(実施例54)

【化154】



【0709】

(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

【0710】

(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(5-ブromo-4-クロロ-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジーン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (400mg、0.75mmol)、PdCl₂(dppf) (95mg、0.13mmol) のTHF (20mL) 溶液に、室温でEt₂Zn (2.86mL、2.86mmol、ヘキサン中の1.0M) を加えた。アルゴン下、得られた混合物を80℃で4時間撹拌し、次に、酢酸エチルと水との間に分配した。有機層をブラインにより洗浄してNa₂SO₄で脱水し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロエタン＝1：80）により精製すると、所望の生成物（250mg、69%収率）が得られた。ESI-MS m/z：481.2 [M+H]⁺。

【0711】

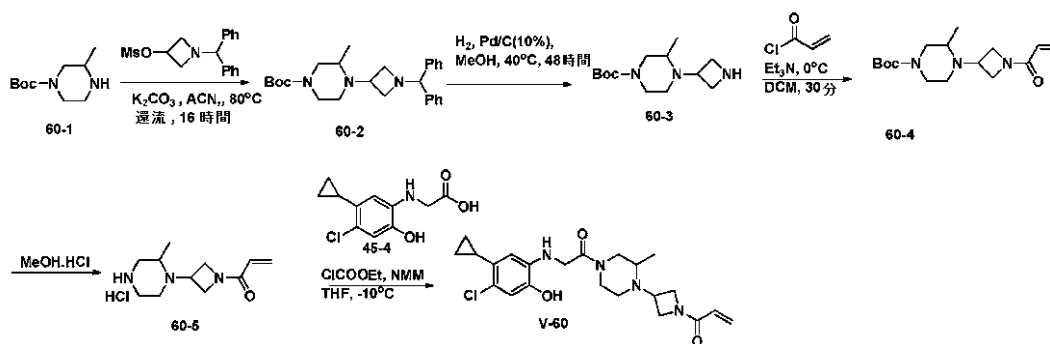
(S)-1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-69)

表題化合物は、実施例17において記載されている手順に従い、(S)-tert-ブチル3-(4-(2-(4-クロロ-5-エチル-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.61 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.29 (dd, J=10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.68 (dd, J=1.7, 16.7 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.43-2.17 (m, 4H), 1.21 (dd, 3H), 1.15 (m, 3H). ESI-MS m/z: 406.2 [M+H]⁺.

【0712】

(実施例55)

【化155】



【0713】

tert-ブチル4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0714】

表題化合物は、実施例38において記載されている手順に従い、tert-ブチル3-メチルピペラジン-1-カルボキシレートから3工程で調製した。

1-(3-(2-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン塩酸塩

【0715】

MeOH/HCl (20 mL、2.9 M) 中の tert-ブチル4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (62 mg、0.199 mmol) の混合物を室温で1時間、撹拌した。この混合物を真空中で濃縮すると、粗生成物 (59 mg) が得られた。この粗生成物をさらに精製することなく、次の工程に直接使用した。

【0716】

1-(3-(4-(2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ)アセチル)-2-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-60)

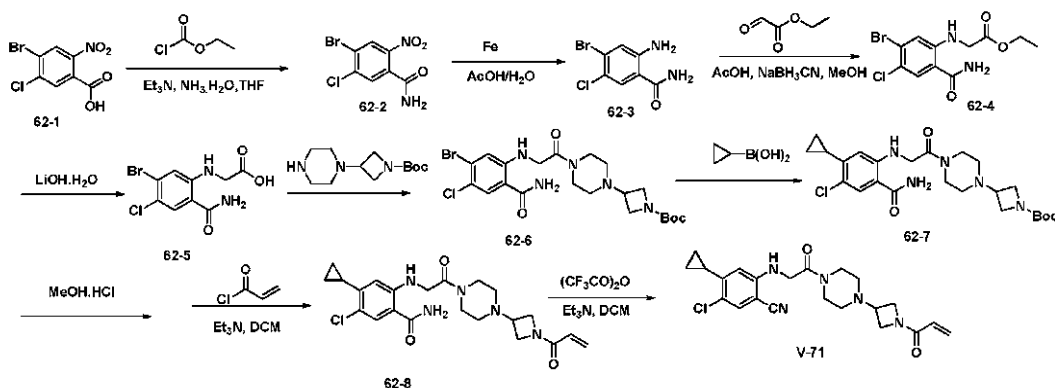
乾燥 THF (30 mL) 中の 2-(4-クロロ-5-シクロプロピル-2-ヒドロキシフェニル)アミノ酢酸 (30 mg、0.124 mmol) および NMM (50 mg、0.496 mmol) からなる混合物に、-10°C でクロロギ酸エチル (15 mg、0.

136 mmol) を加え、得られた混合物を -10°C で 45 分間、撹拌した。次に、これを、1-(3-(2-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン塩酸塩 (37 mg、0.149 mmol)、 Et_3N (50 mg、0.496 mmol) およびジクロロメタン (3 mL) からなる混合物に加えた。得られた混合物を室温で 30 分間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水してろ過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 40 : 1) により精製すると、所望の生成物 (10 mg、18.6% 収率) が白色固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.65 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.34–6.27 (m, 1H), 6.10–6.07 (m, 2H), 5.68–5.65 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.29–4.19 (m, 1H), 4.12–4.10 (m, 1H), 4.08–3.81 (m, 4H), 3.78 (s, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.96–0.87 (m, 5H), 0.63 (m, 2H). ESI-MS m/z : 433.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0717】

(実施例 56)

【化156】



【0718】

4-ブロモ-5-クロロ-2-ニトロベンズアミド

【0719】

THF (20 mL) 中の 4-ブロモ-5-クロロ-2-ニトロ安息香酸 (1.3 g、4.63 mmol)、 Et_3N (1.4 g、13.9 mmol) からなる混合物に、 0°C でクロロギ酸エチル (1.5 g、13.9 mmol) を加えた。得られた混合物を 0°C で 1 時間、撹拌した。次に、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 mL) を加え、0.5 時間、撹拌した。この混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空で濃縮すると、粗生成物 (900 mg) が得られた。

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロベンズアミド

【0720】

AcOH (20 mL) および水 (5 mL) 中の 4-ブロモ-5-クロロ-2-ニトロベンズアミド (900 mg、3.2 mmol) の溶液に、 70°C で Fe 粉 (900 mg、16.1 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で 1 時間、撹拌した。この混合物を室温まで冷却し、氷水に注ぎ入れた。この沈殿物をろ過により採集し、水により洗浄した。この粗生成物を酢酸エチルにより溶解し、ろ過した。このろ液を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインにより洗浄した。有機層を MgSO_4 で脱水し、ろ過して真空で濃縮すると、所望の生成物 (770 mg、97% 収率) が得られた。ESI-MS m/z : 250.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0721】

tert-ブチル 3-(4-(2-((5-ブロモ-2-カルバモイル-4-クロロフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

表題化合物は、実施例 41 において記載されている手順に従い、2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロベンズアミドから 3 工程で調製した。ESI-MS m/z : 532.5 $[M+H]^+$ 。

【0722】

tert-ブチル 3-(4-(2-((2-カルバモイル-4-クロロ-5-シクロプロピルフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート

トルエン (10 mL) および水 (2 mL) 中の tert-ブチル 3-(4-(2-((5-ブロモ-2-カルバモイル-4-クロロフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (350 mg、0.66 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (226 mg、2.64 mmol) の溶液に、Pd(OAc)₂ (15 mg、0.07 mmol)、PCy₃ (37 mg、0.132 mmol) および K₃PO₄ (487 mg、2.31 mmol) を加えた。この混合物を 80 °C で 16 時間、攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1~5% メタノール/ジクロロエタン) により精製すると、所望の生成物 (150 mg、46% 収率) が固体として得られた。

【0723】

2-((2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-クロロ-4-シクロプロピルベンズアミド

表題化合物は、実施例 17 において記載されている手順に従い、tert-ブチル 3-(4-(2-((2-カルバモイル-4-クロロ-5-シクロプロピルフェニル)アミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートから 2 工程で調製した。ESI-MS m/z : 446.4 $[M+H]^+$ 。

【0724】

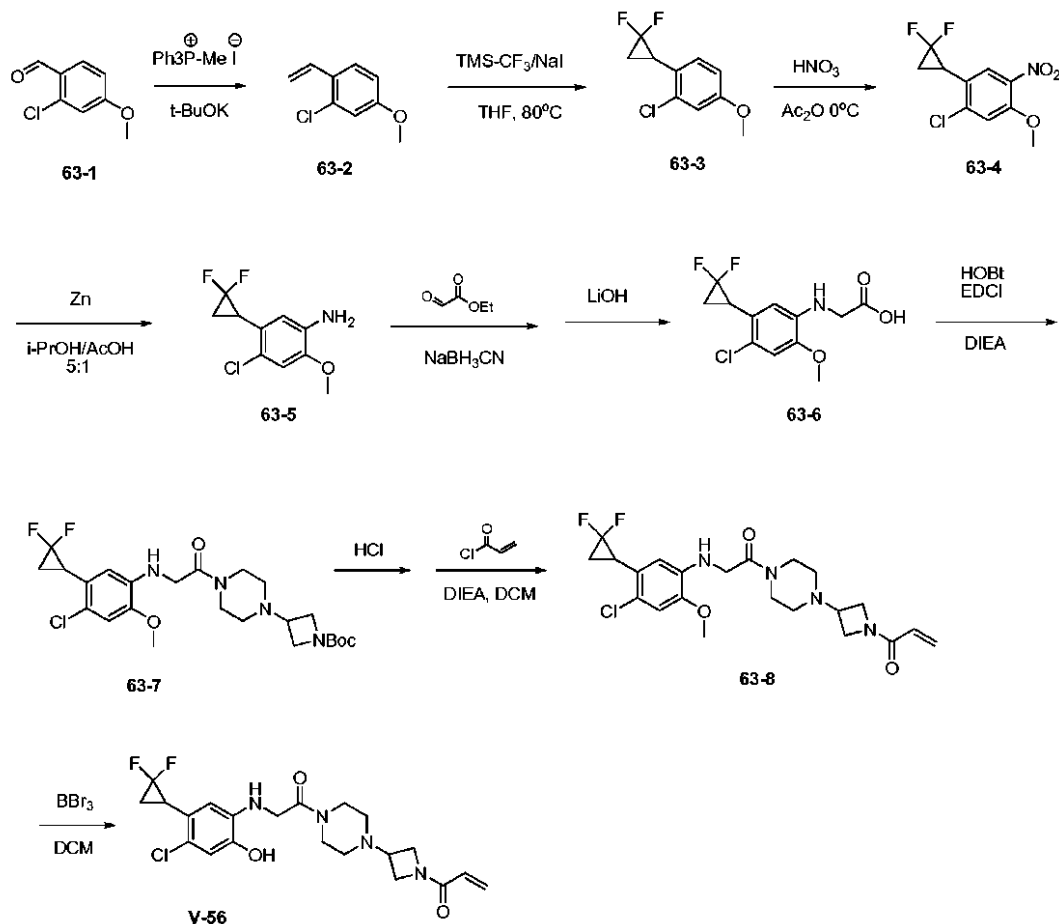
2-((2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-クロロ-4-シクロプロピルベンズニトリル (V-71)

DCM (10 mL) 中の 2-((2-(4-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-5-クロロ-4-シクロプロピルベンズアミド (30 mg、0.067 mmol) および Et₃N (41 mg、0.404 mmol) からなる混合物に、室温でトリフルオロ酢酸無水物 (56 mg、0.268 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 0.5 時間、攪拌し、水に注ぎ入れて、次に、ジクロロメタンにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄して Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (1~4% メタノール/ジクロロエタン) により精製すると、所望の生成物 (20 mg、72% 収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.60 (s, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.12-6.07 (m, 1H), 6.01-5.99 (t, J=4 Hz, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 3H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.53-3.51 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H)。ESI-MS m/z : 428.4 $[M+H]^+$ 。

【0725】

(実施例 57)

【化 1 5 7】



10

20

【0 7 2 6】

2-クロロ-4-メトキシ-1-ビニルベンゼン

【0 7 2 7】

THF (50 mL) 中のホスホニウム塩 (2.05 g、5 mmol) の懸濁液に、 t-BuOK (0.84 g、7.5 mmol) を加えた。この混合物が黄色になり、室温で1時間、撹拌を維持した。この混合物に、2-クロロ-4-メトキシベンズアルデヒド (0.85 g、5 mmol) を加えた。この混合物を24時間撹拌し、飽和 NaHCO_3 により希釈して、次にヘキサンにより抽出した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、ろ過して真空中で濃縮した。この残留物を *Isolera One* (100%ヘキサン) により精製すると、所望の生成物 (0.45 g、53%収率) が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ): 7.49 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.8$, 14.0 Hz, 1H), 6.90 (d, $J=2.0$, 1H), 6.79 (dd, $J=2.0$, 6.8 Hz, 1H), 5.62 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H), 5.26 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H).

30

40

【0 7 2 8】

2-クロロ-1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-メトキシベンゼン

2-クロロ-4-メトキシ-1-ビニルベンゼン (290 mg、1.72 mmol) の乾燥 THF (4 mL) 溶液を脱気し、次に、 TMS-CF_3 および NaI を加えた。この混合物を 80°C で一晩、撹拌した。TLC (100%ヘキサン) は、反応が完結したことを示した。この混合物をヘキサン (20 mL) により希釈した。無機塩をろ過により、除去した。このろ液を真空中で濃縮した。残留物を *Isolera One* (ヘキサン=100%) により精製した。

【0 7 2 9】

50

1-クロロ-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-5-メトキシ-4-ニトロベンゼン

2-クロロ-1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-4-メトキシベンゼン (3.28 mg, 1.5 mmol) の Ac₂O (2 mL) 溶液に、0℃で HNO₃ (10 滴) を加えた。この混合物を 0℃から室温まで、攪拌した。Ac₂O を真空で除去した。この残留物を DCM により希釈し、水により洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水した。溶媒を真空で除去した。この残留物を Isolera One (EtOAc/ヘキサン=0~15%) により精製すると、所望の生成物が得られた。¹H NMR (CDCl₃, δ): 7.77 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H). ESI-MS m/z: 264.1 [M+H]⁺.

10

【0730】

4-クロロ-5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-2-メトキシアニリン

上で得られた 1-クロロ-2-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-5-メトキシ-4-ニトロベンゼンを AcOH/i-PrOH (1:5) の共溶媒 10 mL に溶解した。この混合物に Zn 末を加えた。この混合物を 60℃で 30 分間、攪拌した。溶媒を真空で除去した。残留物を DCM により希釈し、無機塩をろ過により除去した。このろ液を濃縮すると、粗生成物が得られ、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0731】

20

1-(3-(4-(4-クロロ-5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-2-ヒドロキシフェニル)グリシル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパー-2-エン-1-オン (V-56)

表題化合物は、実施例 41 において記載されている手順に従い、4-クロロ-5-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-2-メトキシアニリンから 6 工程で調製した。

【0732】

¹H NMR (CDCl₃, δ): 9.90 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.30 (dd, J=8.4, 13.6 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=1.6, 12.0 Hz, 1H), 5.66 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 5.18 (t, J=3.2, 3.6 Hz, 1H), 4.24 (t, J=6.0, 6.8 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.86-3.97 (m, 3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.52 (br. s, 4H), 3.13-3.20 (m, 1H), 2.77-2.87 (m, 1H), 2.25-2.43 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 2H). ESI-MS m/z: 455.2 [M+H]⁺.

30

【0733】

(実施例 58)

化合物の生化学アッセイ

試験化合物は、DMSO (Fisher カタログ番号 BP-231-100) 中の 10 mM 保存溶液として調製した。GDP が搭載されている G12C の KRAS 1-169 の his タグ付きタンパク質を緩衝液 (20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 1 mM MgCl₂) 中で、2 μm に希釈した。化合物は以下の通り、活性を試験した。

40

【0734】

化合物は、96 ウェル保存用プレートの DMSO 中で、50×の最終試験濃度まで希釈した。化合物の保存溶液は使用前にボルテックスし、なんらかの沈殿の兆候があるかを注意深く観察した。希釈は以下の通りとした。

・ 最終化合物濃度 100 μM の場合、化合物を 5000 μM (5 μl の 10 mM 化合物保存液 + 5 μl の DMSO) に希釈し、ピペット操作により十分に混合した。

・ 最終化合物濃度 30 μM の場合、化合物を 1500 μM (3 μl の 10 mM 化合物保

50

存液+17 μ lのDMSO)に希釈し、ピペット操作により十分に混合した。

・ 最終化合物濃度10 μ Mの場合、化合物を500 μ M(2 μ lの10mM化合物保存液+38 μ lのDMSO)に希釈し、ピペット操作により十分に混合した。

【0735】

タンパク質保存溶液49 μ lを96ウェルPCR用プレート(Fisherカタログ番号1423027)の各ウェルに加えた。希釈済み50 $\times$ 化合物1 μ lを12チャンネルピペッターを使用し、上記のPCR用プレートの適切なウェルに加えた。200 μ lのマルチチャンネルピペッターを使用して、上/下にピペット操作を行うことにより、反応物を注意深く、かつ完全に混合した。このプレートをアルミニウム製プレートシールにより、きっちりと密封し、室温で2時間または24時間、引き出しの中で保管した。次に、DI H₂O中の2%ギ酸(Fisherカタログ番号A117)5 μ lを各ウェルに加え、続いてピペットにより混合した。次に、このプレートをアルミニウム製シールを用いて再密封し、以下に記載されている分析を行うまで、ドライアイス上で保管した。

10

【0736】

以下の手順に従い、質量分析法により、上記のアッセイ品を分析した。

【0737】

MS機器は、正極性、分解能2GHz、および低質量(1700)モードに設定し、30分間、平衡にした。次に、この機器を校正し、収集モードにスイッチを入れ、適切な方法を読み込んだ。

【0738】

さらに30分間の平衡時間の後、ブランク回分(すなわち、緩衝液)を操作し、機器が適性に作動していることを確認する。試料を37℃で、10分間解凍し、手短に遠心分離にかけて、ベンチトップ上に移す。ウェルA1およびH12を500 μ Mのペプチド内部標準1 μ lを用いてスパイクし、このプレートを2000 $\times$ gで5分間、遠心分離にかける。次に、この方法を操作し、個々のウェルの質量をそれぞれ記録する。

20

【0739】

各ウェルの質量(積算データが望ましい)をプレートマップに貼り付け、分析値からエクスポートする。内部標準の質量を、同様にエクスポートする。50ppmにおけるデータを+19電荷状態について抽出し、ウェルA1の正体(identity)を内部標準のスパイクを使用して帰属して積分する。ピークのデータをTOFリストとしてエクスポートし、+20、21、22、23、24および25の電荷状態について、上記の工程を個別に繰り返す。

30

【0740】

他のin vitro分析は以下の通りである。

【0741】

細胞成長の阻害:

Ras媒介性細胞成長を阻害する対象化合物の能力は、以下の通り評価して実証する。野生型または変異体のRasを発現する細胞を、白色のクリアボトム96ウェルプレートに、ウェルあたり5,000個の細胞密度でプレート培養する。プレート培養後約2時間、細胞を付着させた後、本明細書において開示されている化合物を添加する。ある時間(例えば、細胞成長の24時間、48時間、または72時間)の後、Cell Titer Glo試薬(Promega)を使用して、製造業者の指示書に従い、ATPの全含有量を測定することにより、細胞増殖を求める。増殖EC50は、100 μ Mから3.2分の1の間隔で低下させた8点の化合物用量応答を分析することにより求める。

40

【0742】

Ras媒介性シグナル伝達の阻害:

Ras媒介性シグナル伝達の阻害における本明細書において開示されている化合物の能力は、以下の通り評価して実証する。野生型または変異体Ras(G12C、G12V、またはG12Aなど)を発現する細胞を対象化合物により、またはそれをなし(対照細胞)で処理する。1つまたは複数の対象化合物によるRasシグナル伝達の阻害は、対照細胞

50

胞と比較した、1つまたは複数の対象化合物により処理した細胞における、リン酸化MEKおよび／またはRaf結合の定常状態レベルの低下により実証される。

【0743】

Ras媒介性シグナル伝達の阻害：

Ras媒介性シグナル伝達の阻害における本明細書において開示されている化合物の能力は、以下の通り、評価して実証する。野生型または変異体Ras（G12C、G12VまたはG12Aなど）を発現する細胞を対象化合物により、またはそれをなし（対照細胞）で処理する。1つまたは複数の対象化合物によるRasシグナル伝達の阻害は、対照細胞と比較した、1つまたは複数の対象化合物により処理した細胞における、G12C変異したRasタンパク質への化合物の結合比率により実証される。

10

【0744】

Ras媒介性シグナル伝達の阻害：

Ras媒介性シグナル伝達の阻害における本明細書において開示されている化合物の能力は、以下の通り、評価して実証する。野生型または変異体Ras（G12C、G12VまたはG12Aなど）を発現する細胞を対象化合物により、またはそれをなし（対照細胞）で処理する。1つまたは複数の対象化合物によるRasシグナル伝達の阻害は、対照細胞と比較した、1つまたは複数の対象化合物により処理した細胞における、下流のシグナル伝達分子（例えば、Raf）へのRas複合体の結合の低下により実証される。

【0745】

表1～6中の化合物は、上の手順に従って試験した。表5および表6の化合物の結果を、以下に示している。表5および6における化合物はそれぞれ、少なくとも約5%の程度でG12CのKRASに共有結合していることが分かった（すなわち、ウェル中に存在しているタンパク質の少なくとも約5%が、試験化合物に共有結合していることが分かった）。

20

【表7a】

表7a
代表的化合物の活性*

番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %
V-1	++++	V-2	+++	V-3	++++	V-4	+++
V-5	+	V-6	+	V-7	++	V-8	++
V-9	+	V-10	+	V-11	++++	V-12	+++
V-13	++	V-14	+++	V-15	+	V-16	+
V-17	++	V-18	++++	V-19	+++	V-20	++
V-21	+	V-22	+	V-23	+	V-24	+
V-25	+	V-26	+	V-27	++	V-28	+++
V-29	+	V-30	+	V-31	++++	V-32	++++
V-33	+	V-34	+	V-35	++++	V-36	++++
V-37	++	V-38	+	V-39	+++	V-40	++++
V-41	++++	V-42	+	V-43	++++	V-44	+
V-45	++++	V-46	+	V-47	+	V-48	++
V-49	++++	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

30

* 24時間時に決定した結合活性

+ 5%～15%の結合活性を示す。

++ 15%を超え、最大25%の結合活性を示す。

+++ 25%を超え、最大50%の結合活性を示す。

++++ 50%を超える結合活性を示す。

40

【表 7 b】

表7b
代表的化合物の活性

番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %
V-50	++	V-51	++	V-52	+	V-53	++
V-54	++	V-55	++	V-56	++	V-57	++
V-58	+	V-59	++	V-60	++	V-61	+
V-62	+	V-63	++	V-64	++	V-65	+
V-66	+	V-67	++	V-68	++	V-69	++
V-70	++	V-71	+	V-72	+	V-73	+
V-74	+	V-75	+	V-76	N/A	N/A	N/A

* 2時間時に決定した結合活性

+ 5%～20%の結合活性を示す。

++ 20%を超える結合活性を示す。

10

【表 8 a】

表8a
代表的化合物の活性

番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %
VI-1	+	VI-2	++	VI-3	++++	VI-4	++
VI-5	++++	VI-6	++	VI-7	+++	VI-8	+
VI-9	+	VI-10	+	VI-11	+	VI-12	+++
VI-13	+	VI-14	+	VI-15	+	VI-16	+
VI-17	++++	VI-18	+	VI-19	+	VI-20	+
VI-21	++	VI-22	+	VI-23	+++	VI-24	++++
VI-25	+++	VI-26	++	VI-27	+++	VI-28	++
VI-29	+++	VI-30	++	VI-31	+	VI-32	++++
VI-33	+	VI-34	+++	VI-35	++	VI-36	+

* 24時間時に決定した結合活性

+ 5%～10%の結合活性を示す。

++ 10%を超え、最大20%の結合活性を示す。

+++ 20%を超え、最大30%の結合活性を示す。

++++ 30%を超える結合活性を示す。

20

30

【表 8 b】

表8b
代表的化合物の活性

番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %	番号	結合 %
VI-37	++	VI-38	++	VI-39	++	VI-40	+
VI-41	+	VI-42	+	VI-43	+	N/A	N/A

* 2時間時に決定した結合活性

+ 5%～20%の結合活性を示す。

++ 20%を超える結合活性を示す。

10

【0746】

(実施例59)

化合物 I-189 による細胞増殖の阻害のアッセイ

【0747】

2種のがん細胞系である、NCI H441 (G12V変異を含むヒト肺腺癌 (adenocarcinoma) 細胞) およびMIA paca-2 (G12C変異を含むヒト膵臓癌) をこの実験に使用した。濃度が100 μM、30 μM、10 μMおよび3 μMのI-189化合物により両方の細胞系を処理し、分化能を実施例1に記載されている通りに測定した。この実験の結果を図4に示す。

20

【0748】

(実施例60)

化合物 I-189、I-92 および I-94 による細胞増殖阻害の比較

【0749】

これらのSAR検討の結果を図5に示す。2種のがん細胞系である、NCI H441 (G12V変異を含むヒト肺腺癌細胞) およびMIA paca-2 (G12C変異を含むヒト膵臓癌) をこの実験に使用した。濃度が100 μM、30 μM、10 μMおよび3 μMのI-189化合物により両方の細胞系を処理し、分化能を測定した。化合物I-92およびI-94を用いて、同様の実験を行った。

30

【0750】

(実施例61)

化合物 I-92 および I-95 による細胞増殖阻害の比較

【0751】

これらの検討の結果を図6に示す。2種のがん細胞系である、NCI H441 (G12V変異を含むヒト肺腺癌細胞) およびMIA paca-2 (G12C変異を含むヒト膵臓癌) をこの実験に使用した。濃度が100 μM、30 μM、10 μMおよび3 μMのI-192化合物により両方の細胞系を処理し、分化能を測定した。化合物I-95を用いて、同様の実験を行った。

40

【0752】

(実施例62)

化合物 I-66、I-45 および I-91 による細胞増殖阻害の比較

【0753】

これらの検討の結果を図7に示す。2種のがん細胞系である、NCI H441 (G12V変異を含むヒト肺腺癌細胞) およびMIA paca-2 (G12C変異を含むヒト膵臓癌) をこの実験に使用した。濃度が100 μM、30 μM、10 μMおよび3 μMのI-66化合物により両方の細胞系を処理し、分化能を測定した。化合物I-45およびI-91を用いて、同様の実験を行った。

【0754】

(実施例63)

50

化合物 I-47、I-42 および I-60 による細胞増殖阻害の比較

【0755】

これらの検討の結果を図8に示す。3種の細胞系である、NCI H441（ヒト肺腺癌細胞）、NCI 1568（肺腺癌細胞）、およびMIA-paca-2（ヒト膵臓癌）をこの実験に使用した。濃度が100 μM、30 μM、10 μMおよび3 μMのI-66化合物により両方の細胞系を処理し、分化能を測定した。化合物I-47、I-42およびI-60を用いて、同様の実験を行った。

【0756】

上記の様々な実施形態を組み合わせ、さらなる実施形態を提供することができる。本明細書および／または添付の出願データシートにおいて言及されている、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、および非特許刊行物のすべてが、本説明とは一致しない程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。実施形態の態様は、必要な場合、様々な特許、出願および刊行物の概念を使用して改変し、やはりさらなる実施形態を提供することができる。

【0757】

2013年3月15日に出願の米国仮特許出願番号第61/852,123号および2013年10月10日に出願の同第61/889,480号は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている。

【0758】

前記から、本発明の特定の実施形態が、例示を目的として本明細書に記載されているが、本発明の主旨および範囲から逸脱することなく、様々な修正がなされてよいことが理解されよう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によるもの以外により限定されるものではない。

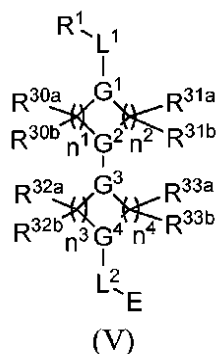
【0759】

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

以下の構造(V)を有する化合物

【化201】



または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ（式中、

R¹ は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R^{30a} および R^{30b} は、出現毎に独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、シアノ、シアノアルキル、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、またはR^{30a}とR^{30b}は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、またはR^{30a}は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、R^{30b}はR^{31b}と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

R^{31a} および R^{31b} は、出現毎に独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、

シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{31a} と R^{31b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{31a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{31b} は R^{30b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{32a} と R^{32b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{32a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{32b} は R^{33b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

R^{33a} および R^{33b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{33a} と R^{33b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{33a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{33b} は R^{32b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

L^1 は、カルボニル、 $-NHC(=O)-$ 、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリーレン、アルキレンカルボニル、アルケニレンカルボニル、ヘテロアルキレンカルボニル、ヘテロシクロアルキレンカルボニルまたはヘテロアリーレンカルボニルであり、

L^2 は、結合またはアルキレンであり、

G^1 、 G^2 、 G^3 および G^4 は、それぞれ独立して、NまたはCRであり、ここで、Rは、H、シアノ、ハロまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

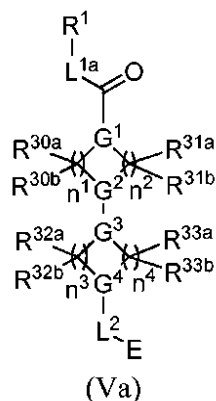
n^1 、 n^2 、 n^3 および n^4 は、それぞれ独立して、1、2または3であり、

Eは、 $K-Ras$ 、 $H-Ras$ または $N-Ras$ の $G12C$ 変異体タンパク質の12位のシステイン残基と共有結合を形成することができる、求電子部位である。

(項目2)

以下の構造 (Va) を有する、項目1に記載の化合物

【化202】



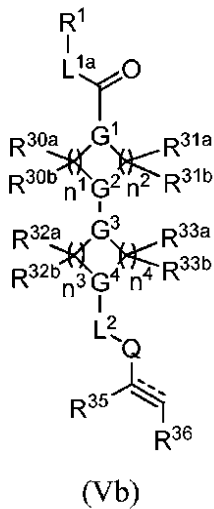
(式中、

L^{1a} は、結合、 $-NH-$ 、アルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンである。

(項目 3)

以下の構造 (Vb) を有する、項目 2 に記載の化合物

【化 203】



10

20

(式中、

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{34}C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または $-NR^{34}S(=O)_2-$ であり、

R^{34} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはヒドロキシルアルキルであり、

【化 203-1】



30

は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合であり、

【化 203-2】



が二重結合である場合、 R^{35} および R^{36} は、それぞれ独立して、 H 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシルアルキルであるか、または R^{35} と R^{36} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、

40

または

【化 203-3】



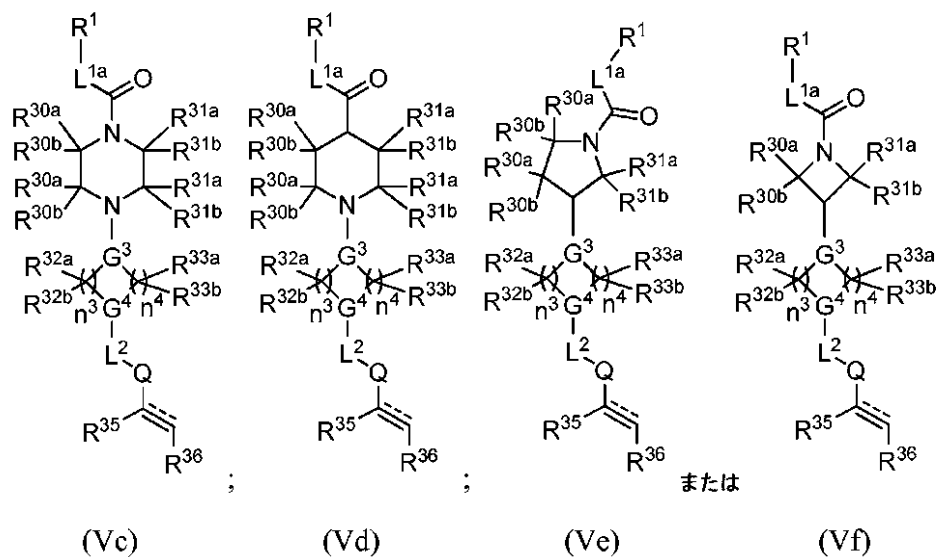
が三重結合である場合、 R^{35} は存在せず、かつ R^{36} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシルアルキルである。

(項目 4)

以下の構造 (Vc)、(Vd)、(Ve) または (Vf) の 1 つ

50

【化 2 0 4】



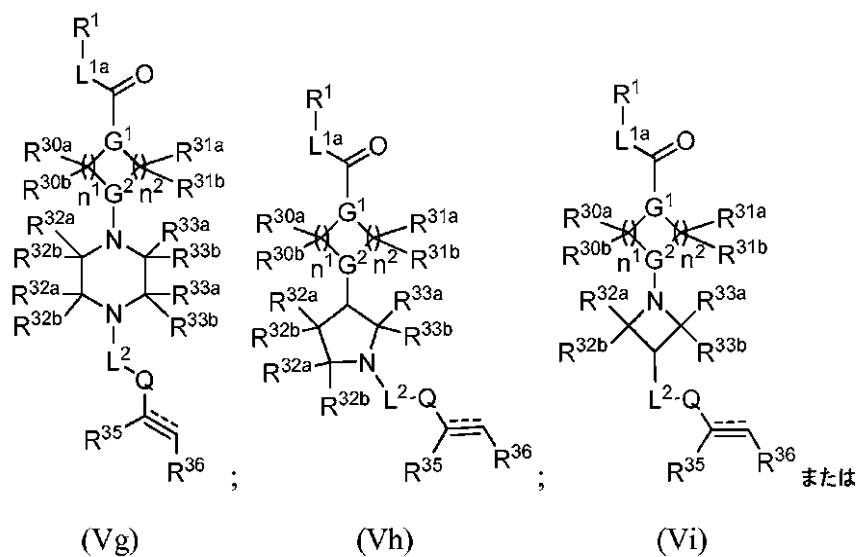
10

を有する、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

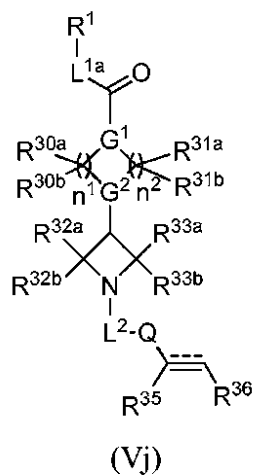
以下の構造 (Vg)、(Vh)、(Vi) または (Vj) の 1 つ

【化 2 0 5】



30

【化 2 0 6】



10

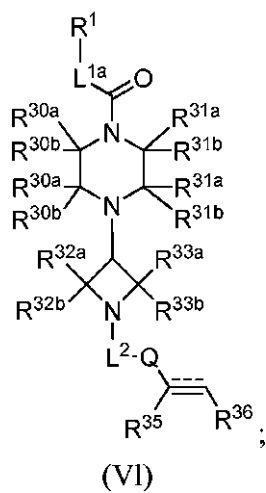
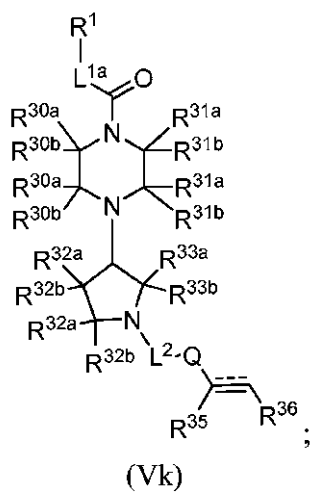
を有する、項目 3 に記載の化合物。

(項目 6)

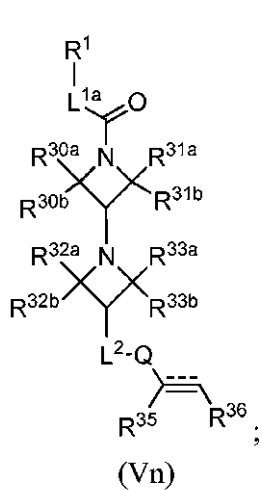
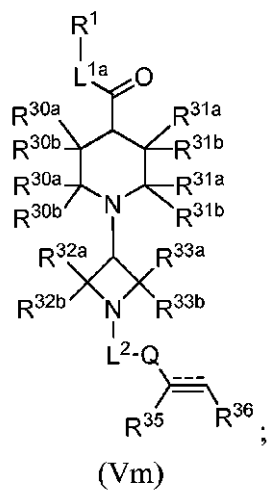
以下の構造 (V k)、(V l)、(V m)、(V n)、(V o) または (V p) の 1 つ

【化 2 0 7】

20

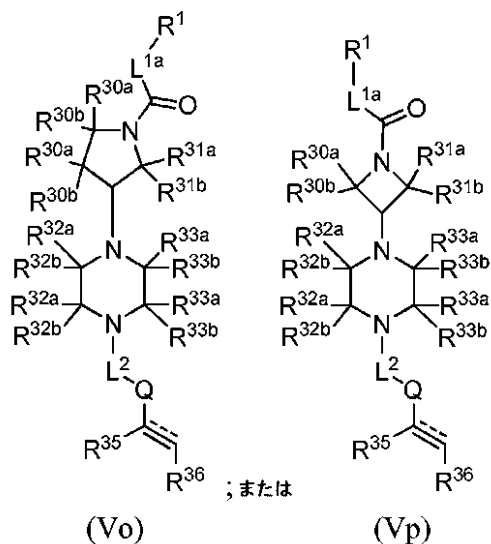


30



40

【化 2 0 8】



10

を有する、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

20

R^1 がアリールである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

前記アリールが二環式である、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

前記アリールが縮合二環式アリールである、項目 8 に記載の化合物。

(項目 10)

前記アリールがナフチルである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

前記アリールが単環式である、項目 7 に記載の化合物。

(項目 12)

30

前記アリールがフェニルである、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

前記アリールが無置換である、項目 7 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

前記アリールが 1 つまたは複数の置換基により置換されている、項目 7 から 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

前記置換基が、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、脂肪族ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよびアリールから選択される、項目 14 に記載の化合物。

40

(項目 16)

前記置換基が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、シアノ、メチル、エチル、イソプロピル、メチルスルホニル、メトキシ、アミノカルボニル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、シクロブチル、シクロプロピルおよびフェニルから選択され、ここで、前記シクロプロピルおよびフェニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1 つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている、項目 15 に記載の化合物。

(項目 17)

50

前記置換基が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシル、メチル、エチル、シクロブチルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、前記シクロプロピルは、C₁～C₆アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている、項目16に記載の化合物。

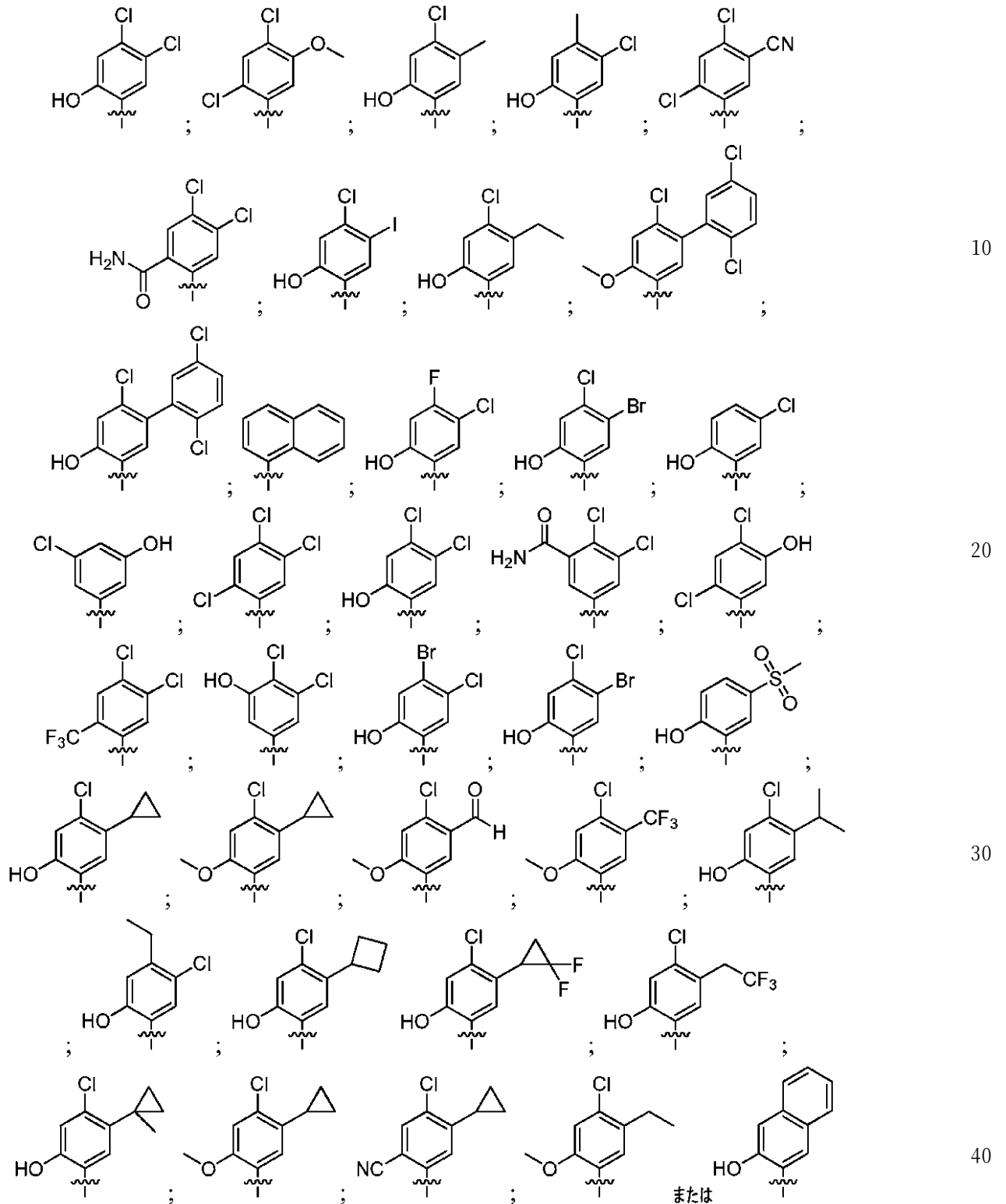
(項目18)

前記置換基が、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシルおよびシクロプロピルから選択され、ここで、前記シクロプロピルは、C₁～C₆アルキル、ハロ、ヒドロキシルおよびシアノから選択される、1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている、項目17に記載の化合物。

(項目19)

R¹が以下の構造の1つ

【化 2 0 9】



を有する、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 0)

R^1 がヘテロアリールである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 1)

前記ヘテロアリールが二環式である、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 2)

前記ヘテロアリールが縮合二環式ヘテロアリールである、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

前記ヘテロアリールが単環式である、項目 2 0 に記載の化合物。

(項目 2 4)

前記ヘテロアリールが、窒素、硫黄またはそれらの組合せを含む、項目 2 0 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

前記ヘテロアリールが、ジヒドロキノキサリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ピリジニルまたはチアゾリルである、項目 2 0 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 6)

前記ヘテロアリールが無置換である、項目 2 0 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物

10

(項目 2 7)

前記ヘテロアリールが 1 つまたは複数の置換基により置換されている、項目 2 0 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 8)

前記置換基が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロおよびオキソから選択される、項目 2 1 に記載の化合物。

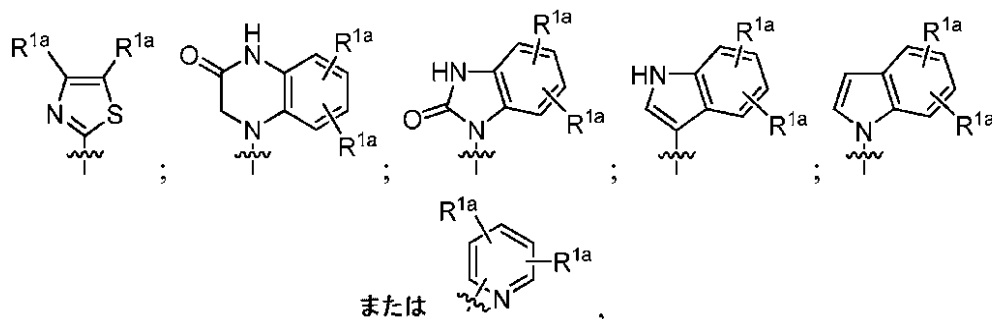
(項目 2 9)

前記置換基が、エチルおよびクロロから選択される、項目 2 2 に記載の化合物。

(項目 3 0)

20

R^1 が以下の構造の 1 つ

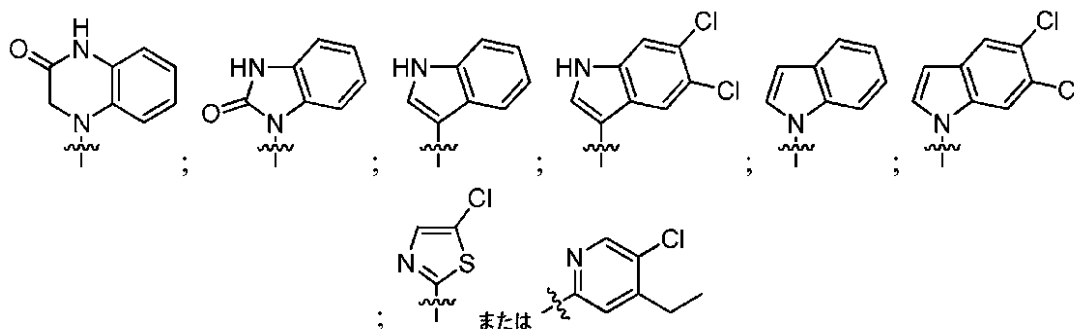
【化 2 1 0】

30

(式中、 R^{1a} は、出現毎に独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロである) を有する、項目 1 6 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 1)

R^1 が以下の構造の 1 つ

【化 2 1 1】

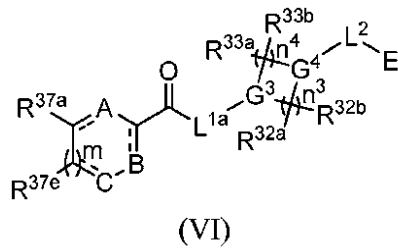
40

を有する、項目 3 0 に記載の化合物。

(項目 3 2)

50

以下の構造 (VI) を有する化合物
【化 2 1 2】



10

または薬学的に許容されるその塩、互変異性体、立体異性体もしくはプロドラッグ（式中

Aは、 CR^{37b} 、Nまたは NR^{38a} であり、

Bは、 CR^{37c} 、N、 NR^{38b} またはSであり、

Cは、 CR^{37d} 、N、 NR^{38c} またはSであり、

G^3 および G^4 は、それぞれ独立して、NまたはCRであり、ここで、Rは、H、シアノ、ハロまたは $C^1 \sim C^6$ アルキルであり、

L^{1a} は、結合、 $-NH-$ 、アルキレンまたはヘテロアルキレンであり、

L^2 は、結合またはアルキレンであり、

R^{32a} および R^{32b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{32a} と R^{32b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{32a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{32b} は R^{33b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

20

R^{33a} および R^{33b} は、出現毎に独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、シアノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであるか、または R^{33a} と R^{33b} は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または R^{33a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシルアルキル、アミノアルキル、カルボキシルアルキルもしくはアミノカルボニルであり、 R^{33b} は R^{32b} と連結して、炭素環式環または複素環式環を形成し、

30

R^{37a} 、 R^{37b} 、 R^{37c} 、 R^{37d} および R^{37e} は、それぞれ独立して、H、ハロ、オキソ、ヒドロキシル、シアノ、アミノカルボニル、ホルミル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールであり、

40

R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} は、それぞれ独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはアリールであり、

n^3 および n^4 は、それぞれ独立して、1、2または3であり、

m は、0または1であり、

【化 2 1 2 - 1】

==

は、すべての原子価が満足されるような、単結合または二重結合であり、

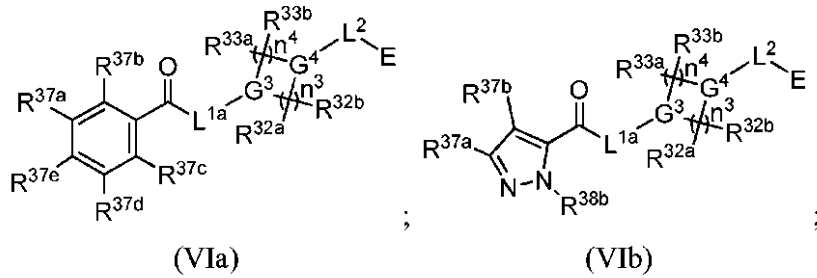
50

Eは、K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質の12位のシステイン残基と共有結合を形成することができる、求電子部位である。

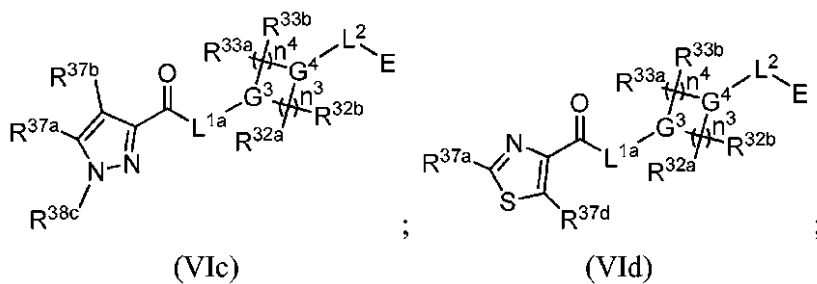
(項目33)

以下の構造(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VI d)、(VI e)、(VI f)または(VI g)の1つ

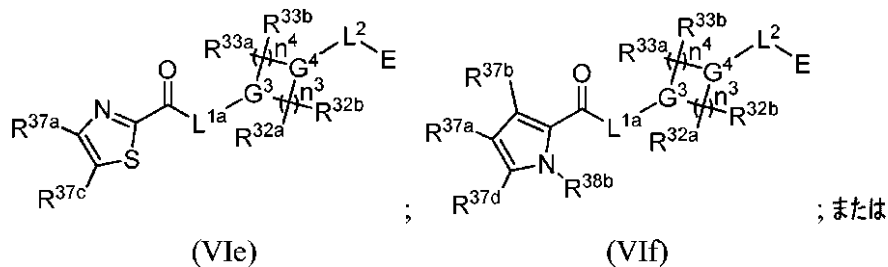
【化213】



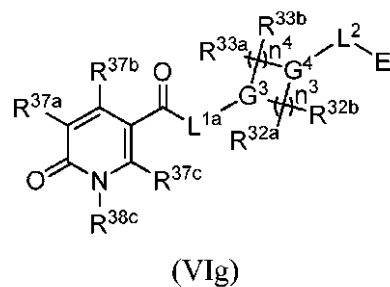
10



20



30



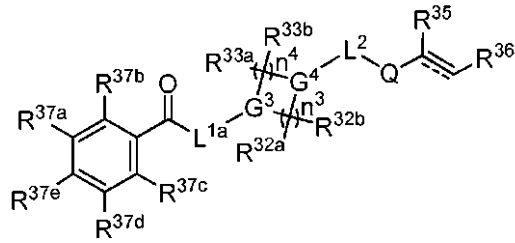
を有する、項目32に記載の化合物。

40

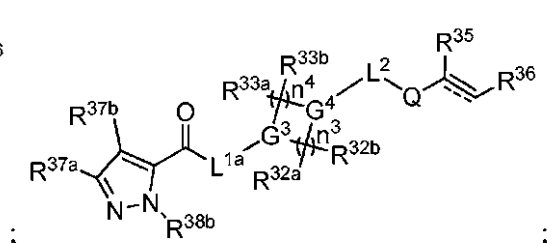
(項目34)

以下の構造(VI a'), (VI b'), (VI c'), (VI d'), (VI e'), (VI f')または(VI g')の1つ

【化 2 1 4】

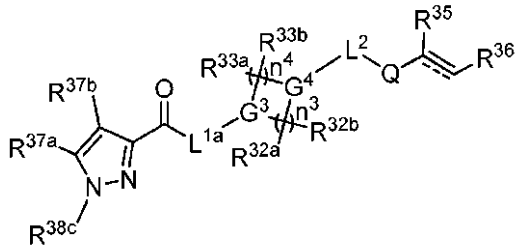


(VIa')

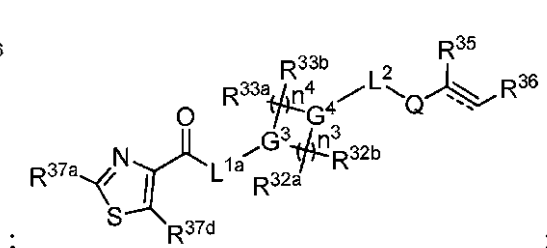


(VIb')

10

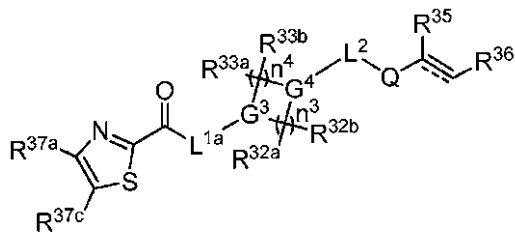


(VIc')



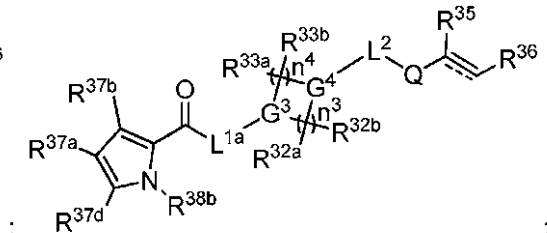
(VIId')

20



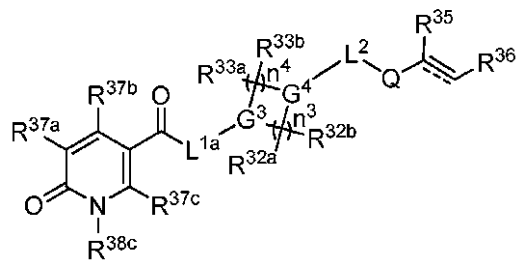
(VIe')

または



(VI f')

30



(VIg')

(式中、

Qは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{3\ 4}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ または $-\text{NR}^{3\ 4}\text{S}(=\text{O})_2-$ であり、

40

$\text{R}^{3\ 4}$ は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヒドロキシルアルキルであり、

【化 2 1 4 - 1】

≡

は、炭素-炭素二重結合または炭素-炭素三重結合であり、

【化 2 1 4 - 2】



が二重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ および $R^{3\ 6}$ は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルもしくはヒドロキシアルキルであるか、または $R^{3\ 5}$ と $R^{3\ 6}$ は連結して、炭素環式環もしくは複素環式環を形成するか、または

【化 2 1 4 - 3】



が三重結合である場合、 $R^{3\ 5}$ は存在せず、かつ $R^{3\ 6}$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキルまたはヒドロキシアルキルである) を有する、項目 3 2 から 3 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 5)

G^3 が N であり、 G^4 が C R である、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 6)

G^3 が C R であり、 G^4 が N である、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 7)

G^3 が N であり、 G^4 が N である、項目 3 2 から 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 8)

n^3 が 2 であり、 n^4 が 2 である、項目 3 2 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 3 9)

n^3 が 1 であり、 n^4 が 1 である、項目 3 2 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 0)

n^3 が 2 であり、 n^4 が 1 である、項目 3 2 から 3 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 1)

$R^{3\ 7\ a}$ 、 $R^{3\ 7\ b}$ 、 $R^{3\ 7\ c}$ 、 $R^{3\ 7\ d}$ および $R^{3\ 7\ e}$ が、それぞれ独立して、H、-OH、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ヘテロシクリルまたはアリールである、項目 3 2 から 4 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 2)

$R^{3\ 7\ a}$ 、 $R^{3\ 7\ b}$ 、 $R^{3\ 7\ c}$ 、 $R^{3\ 7\ d}$ および $R^{3\ 7\ e}$ が、それぞれ独立して、H、-OH、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ、メチル、メトキシ、ヘテロアリールまたはアリールである、項目 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

$R^{3\ 7\ a}$ または $R^{3\ 7\ e}$ がアリールである、項目 3 2 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 4)

アリールがフェニルである、項目 4 3 に記載の化合物。

(項目 4 5)

前記アリールが無置換である、項目 4 3 または 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 6)

前記アリールが置換されている、項目 4 3 または 4 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 4 7)

前記アリールが 1 つまたは複数のハロ置換基により置換されている、項目 4 6 に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 4 8)

前記ハロ置換基が、フルオロおよびクロロから選択される、項目 4 7 に記載の化合物。

(項目 4 9)

R^{37a} がヘテロアリールである、項目 3 2 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 0)

前記ヘテロアリールが無置換である、項目 4 9 に記載の化合物。

(項目 5 1)

前記ヘテロアリールが置換されている、項目 4 9 に記載の化合物。

(項目 5 2)

前記ヘテロアリールが、窒素、硫黄またはそれらの組合せを含む、項目 4 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目 5 3)

前記ヘテロアリールがチオフェニルである、項目 4 9 から 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 4)

R^{37a} もしくは R^{37e} がハロであるか、または両方がハロである、項目 3 2 から 4 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 5)

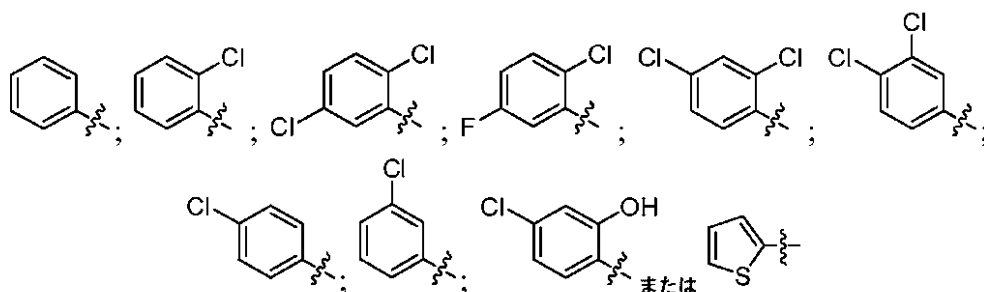
ハロが、クロロ、ブロモまたはヨードである、項目 5 4 に記載の化合物。

(項目 5 6)

R^{37a} または R^{37e} が以下の構造の 1 つ

20

【化 2 1 5】



30

を有する、項目 3 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 7)

R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} がそれぞれ独立して、H またはアリールである、項目 3 2 から 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 8)

R^{38a} 、 R^{38b} および R^{38c} がそれぞれ独立して、H である、項目 5 7 に記載の化合物。

(項目 5 9)

R^{38c} がアリールである、項目 3 2 から 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

(項目 6 0)

前記アリールが 1 つまたは複数のハロ置換基により置換されている、項目 5 9 に記載の化合物。

(項目 6 1)

ハロがクロロである、項目 6 0 に記載の化合物。

(項目 6 2)

Q が $-C(=O)-$ である、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 3)

Q が $-S(=O)_2-$ である、項目 3 から 3 0 または 3 2 から 6 0 のいずれか一項に記

50

載の化合物。

(項目 6 4)

Q が $-NR^{34}C(=O)-$ である、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 5)

Q が $-NR^{34}S(=O)_2-$ である、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 6)

R^{34} が H である、項目 6 4 または 6 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 7)

R^{34} がヒドロキシアルキルである、項目 6 4 または 6 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 8)

ヒドロキシアルキルが 2-ヒドロキシアルキルである、項目 6 7 に記載の化合物。

(項目 6 9)

R^{35} または R^{36} の少なくとも 1 つが H である、項目 3 から 3 0 または 3 3 ~ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 0)

R^{35} および R^{36} のそれぞれが H である、項目 6 9 に記載の化合物。

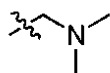
(項目 7 1)

R^{36} がアルキルアミノアルキルである、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 2)

R^{36} が以下の構造

【化 2 1 6】



を有する、項目 7 1 に記載の化合物。

(項目 7 3)

R^{36} がヒドロキシアルキルである、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 4)

ヒドロキシアルキルが 2-ヒドロキシアルキルである、項目 7 3 に記載の化合物。

(項目 7 5)

R^{35} および R^{36} が連結して、環を形成する、項目 3 から 3 0 または 3 3 から 6 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 6)

前記環が、シクロペンテン、シクロヘキセンまたはフェニル環である、項目 7 5 に記載の化合物。

(項目 7 7)

E が以下の構造の 1 つ

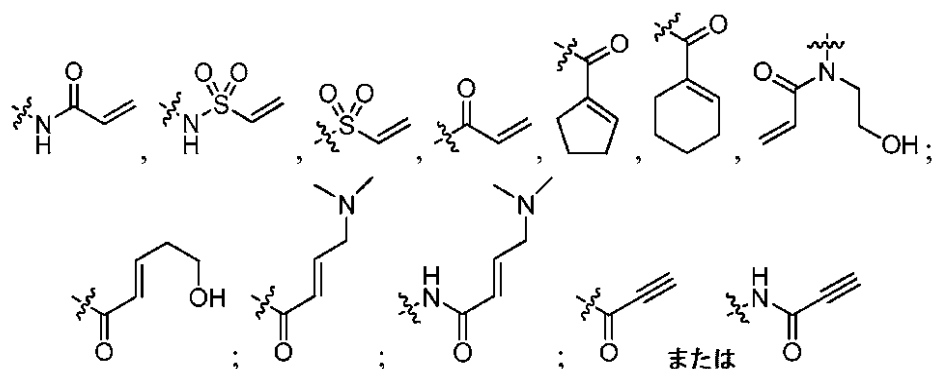
10

20

30

40

【化 2 1 7】



10

を有する、項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7 8)

L^1 がヘテロアルキレンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7 9)

前記ヘテロアルキレンが無置換である、項目 7 8 に記載の化合物。

(項目 8 0)

前記ヘテロアルキレンが置換されている、項目 7 8 に記載の化合物。

(項目 8 1)

L^1 がアミノアルキレンである、項目 7 8 から 8 0 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 2)

L^1 が $-CH_2-CH_2-NH-$ である、項目 8 1 に記載の化合物。

(項目 8 3)

L^1 がヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8 4)

前記ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンが無置換である、項目 8 3 に記載の化合物。

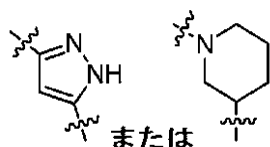
(項目 8 5)

前記ヘテロシクロアルキレンまたはヘテロアリーレンが置換されている、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 6)

L^1 が以下の構造の 1 つ

【化 2 1 8】



40

を有する、項目 8 3 に記載の化合物。

(項目 8 7)

L^{1a} が結合である、項目 2 から 7 7 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 8)

L^{1a} がアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルキレンまたはヘテロシクロアルキレンである、項目 2 から 8 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 9)

L^{1a} が置換アルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

50

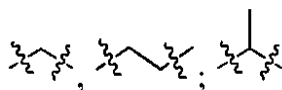
(項目 9 0)

L^{1a} が無置換アルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

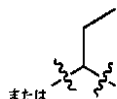
(項目 9 1)

L^{1a} が

【化 2 1 9】



【化 2 2 0】



10

である、項目 9 0 に記載の化合物。

(項目 9 2)

L^{1a} が置換ヘテロアルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

(項目 9 3)

L^{1a} が無置換ヘテロアルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

20

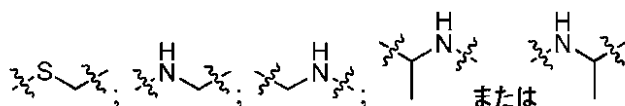
(項目 9 4)

L^{1a} がアミノアルキレンまたはチオアルキレンである、項目 9 2 または 9 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9 5)

L^{1a} が以下の構造の 1 つ

【化 2 2 1】



30

を有する、項目 9 4 に記載の化合物。

(項目 9 6)

L^{1a} が置換アルケニレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

(項目 9 7)

L^{1a} が無置換アルケニレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

(項目 9 8)

L^{1a} が以下の構造

【化 2 2 2】



40

を有する、項目 9 7 に記載の化合物。

(項目 9 9)

L^{1a} が置換ヘテロシクロアルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

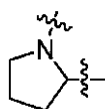
(項目 1 0 0)

L^{1a} が無置換ヘテロシクロアルキレンである、項目 8 8 に記載の化合物。

(項目 1 0 1)

50

L^{1a}が以下の構造
【化223】



を有する、項目100に記載の化合物。

(項目102)

L²が結合である、項目1から101のいずれか一項に記載の化合物。

(項目103)

L²が置換アルキレンである、項目1から101のいずれか一項に記載の化合物。

(項目104)

L²が無置換アルキレンである、項目1から101のいずれか一項に記載の化合物。

(項目105)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがHである、項目1から31または62から104のいずれか一項に記載の化合物。

(項目106)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}のそれぞれがHである、項目1から31または62から104のいずれか一項に記載の化合物。

(項目107)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがヒドロキシルアルキルである、項目1から31または62から105のいずれか一項に記載の化合物。

(項目108)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがシアノである、項目1から31または61から105のいずれか一項に記載の化合物。

(項目109)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがアミノカルボニルである、項目1から31または62から105のいずれか一項に記載の化合物。

(項目110)

R^{30a}、R^{30b}、R^{31a}、R^{31b}、R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがC₁～C₆アルキルである、項目1から31または62から105のいずれか一項に記載の化合物。

(項目111)

R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがHである、項目32から104のいずれか一項に記載の化合物。

(項目112)

R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}のそれぞれがHである、項目32から104のいずれか一項に記載の化合物。

(項目113)

R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがヒドロキシルアルキルである、項目32から104のいずれか一項に記載の化合物。

(項目114)

R^{32a}、R^{32b}、R^{33a}またはR^{33b}の少なくとも1つがシアノである、項目

10

20

30

40

50

3 2 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の化合物。

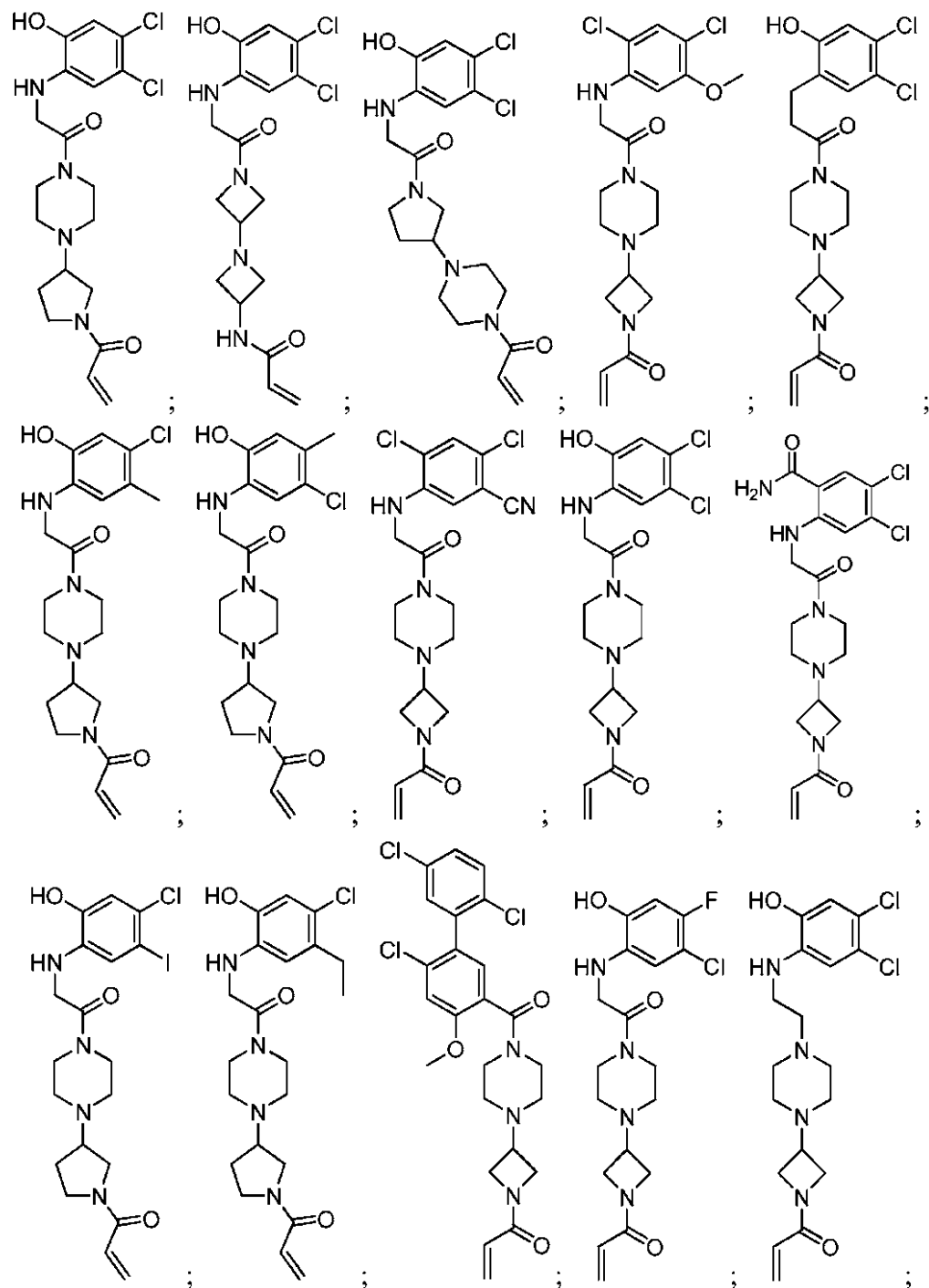
(項目 1 1 5)

R^{32a} 、 R^{32b} 、 R^{33a} または R^{33b} の少なくとも1つがアミノカルボニルである、項目 3 1 から 1 0 4 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 1 6)

以下の構造の1つ

【化 2 2 4】



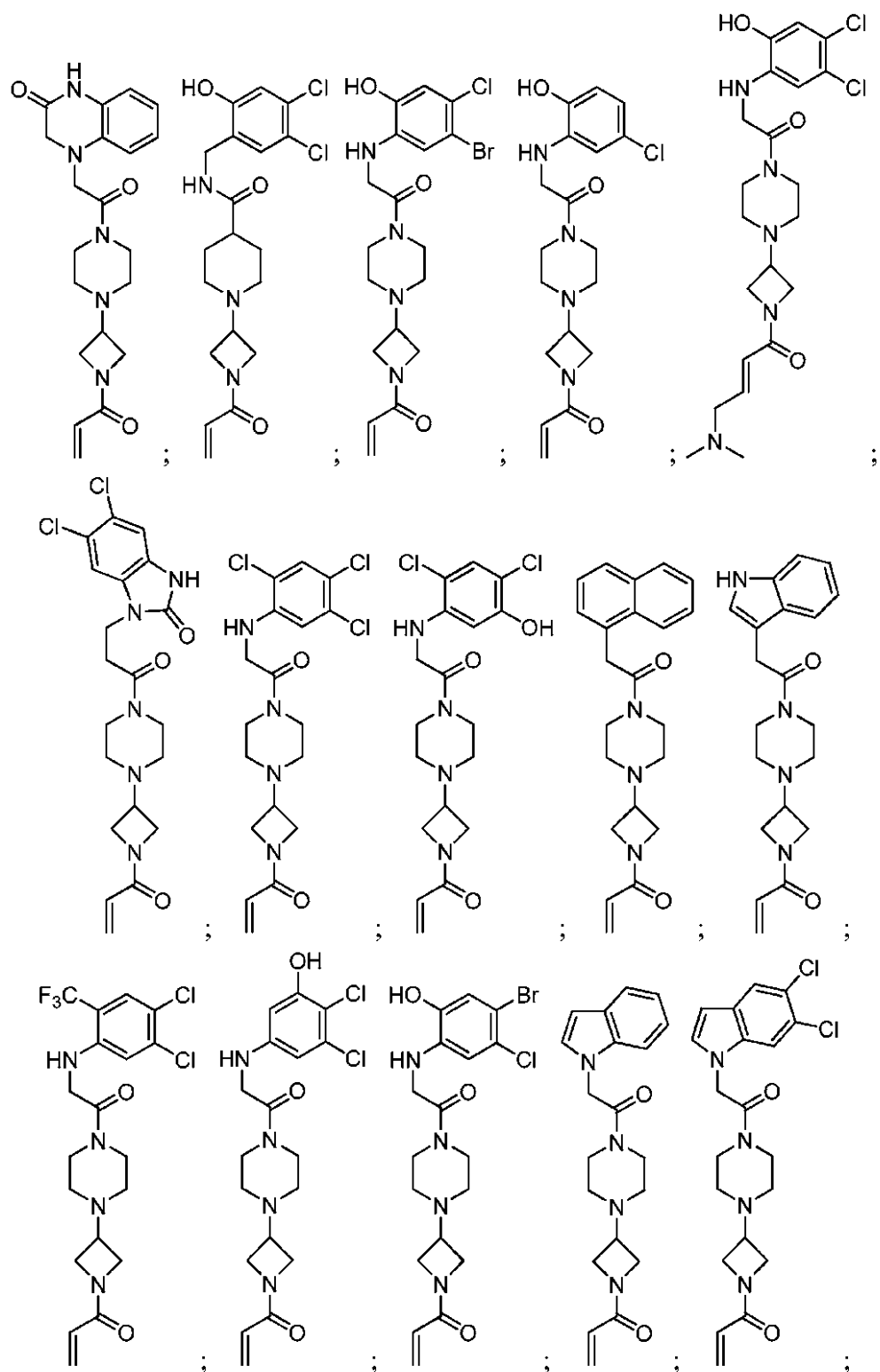
10

20

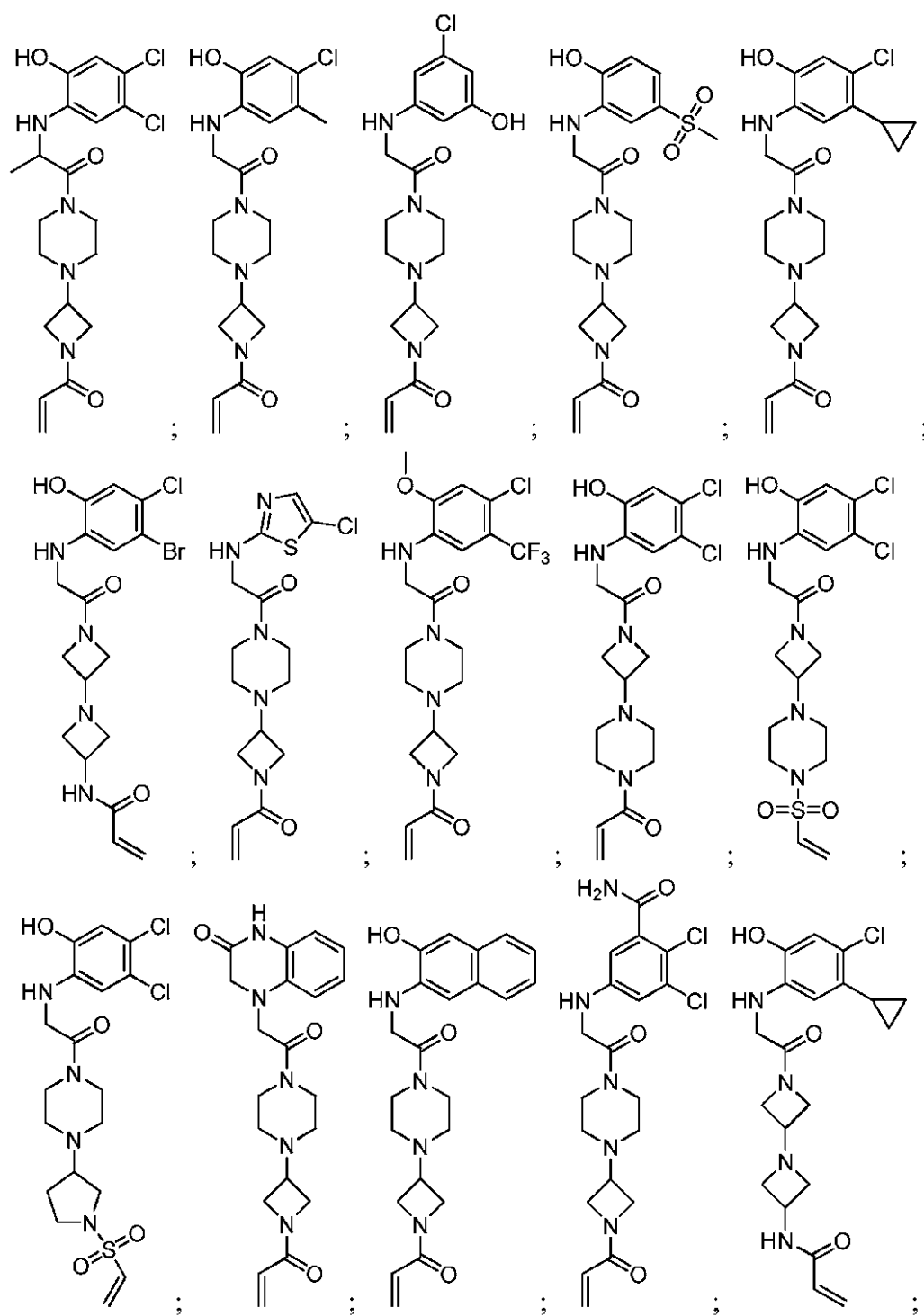
30

40

【化 2 2 5】



【化 2 2 6】



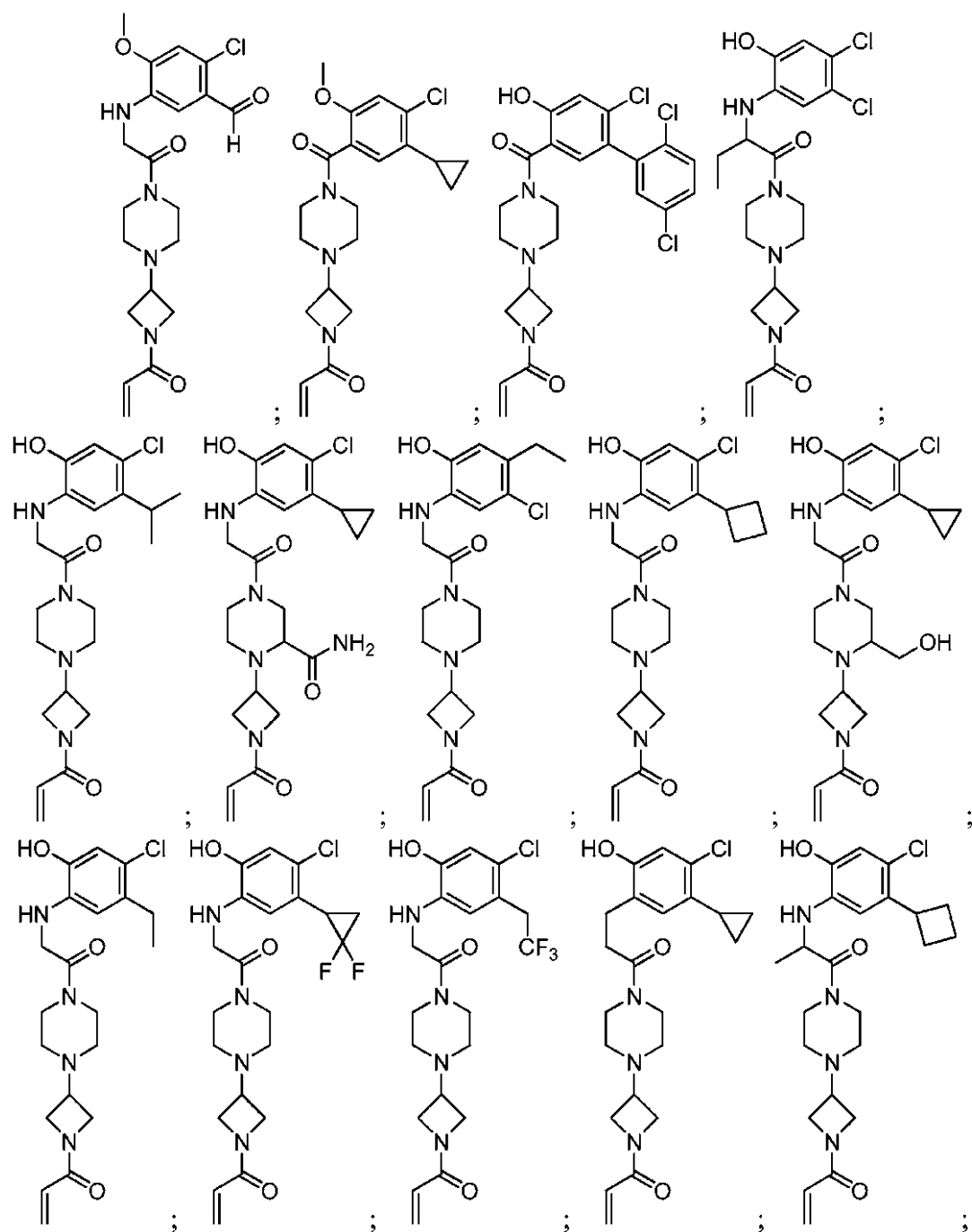
10

20

30

40

【化 2 2 7】



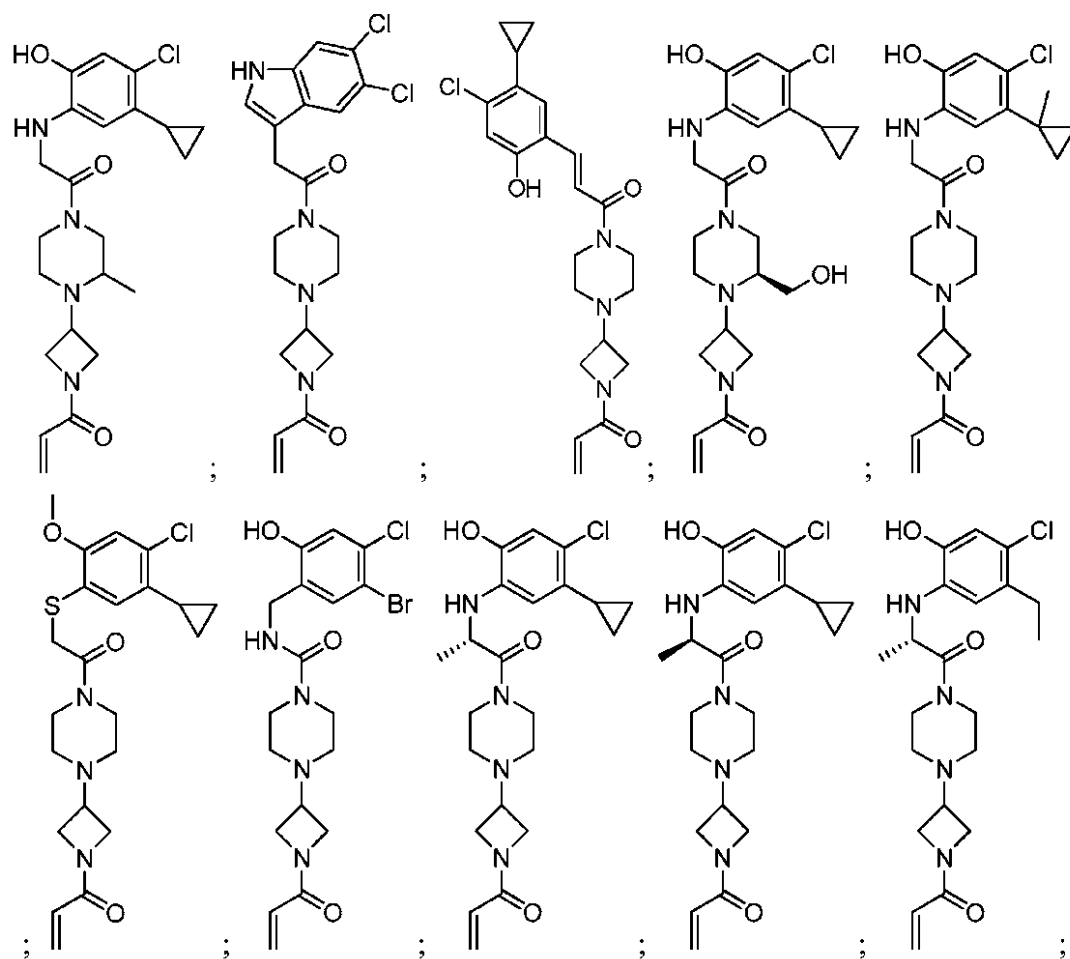
10

20

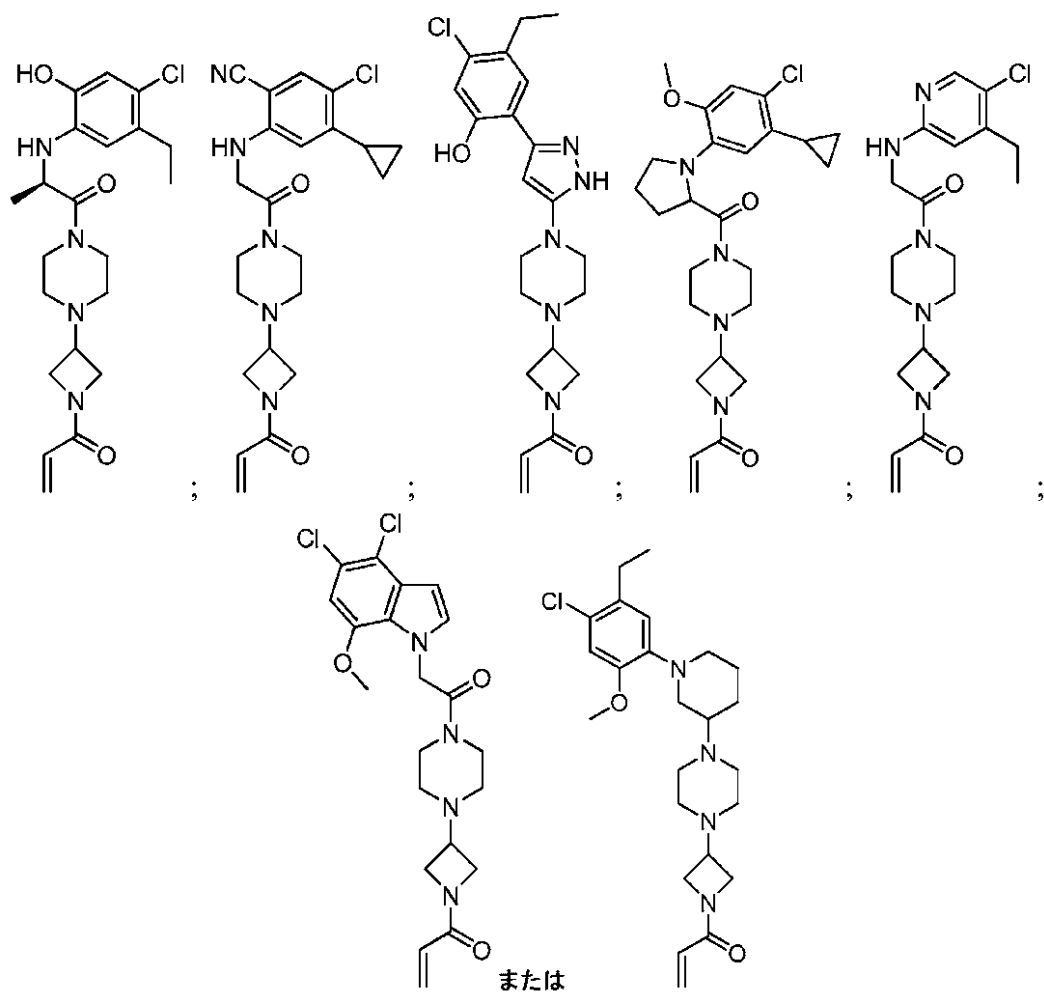
30

40

【化 2 2 8】



【化 2 2 9】

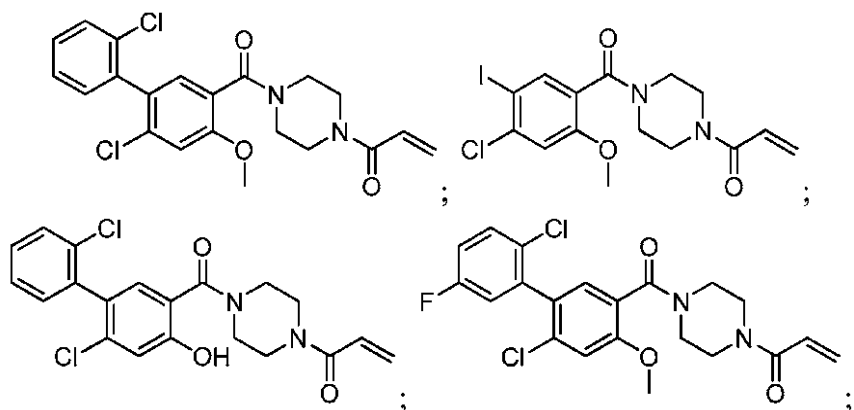


を有する、項目 1 に記載の化合物。

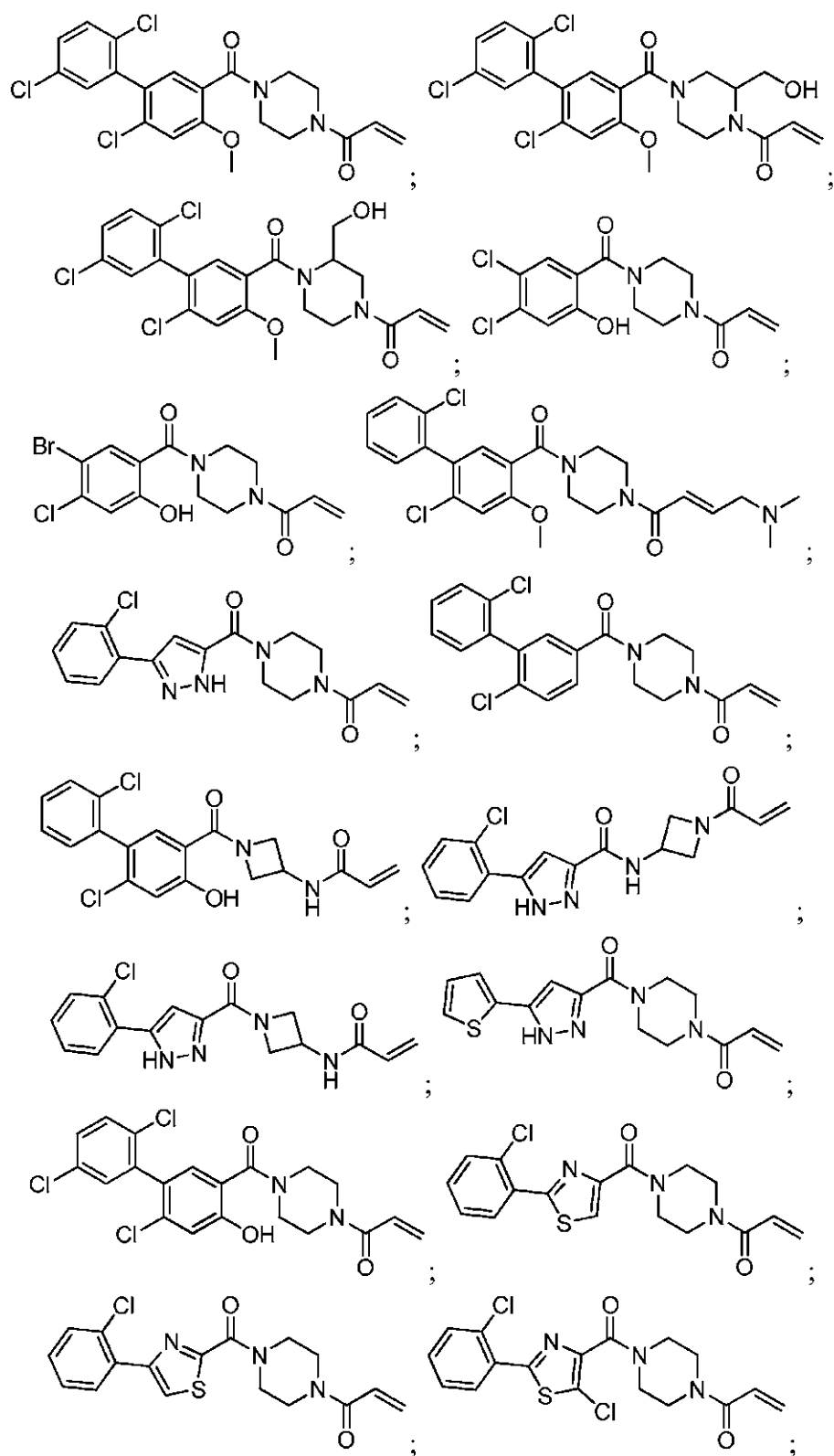
(項目 1 1 7)

以下の構造の 1 つ

【化 2 3 0】



【化 2 3 1】



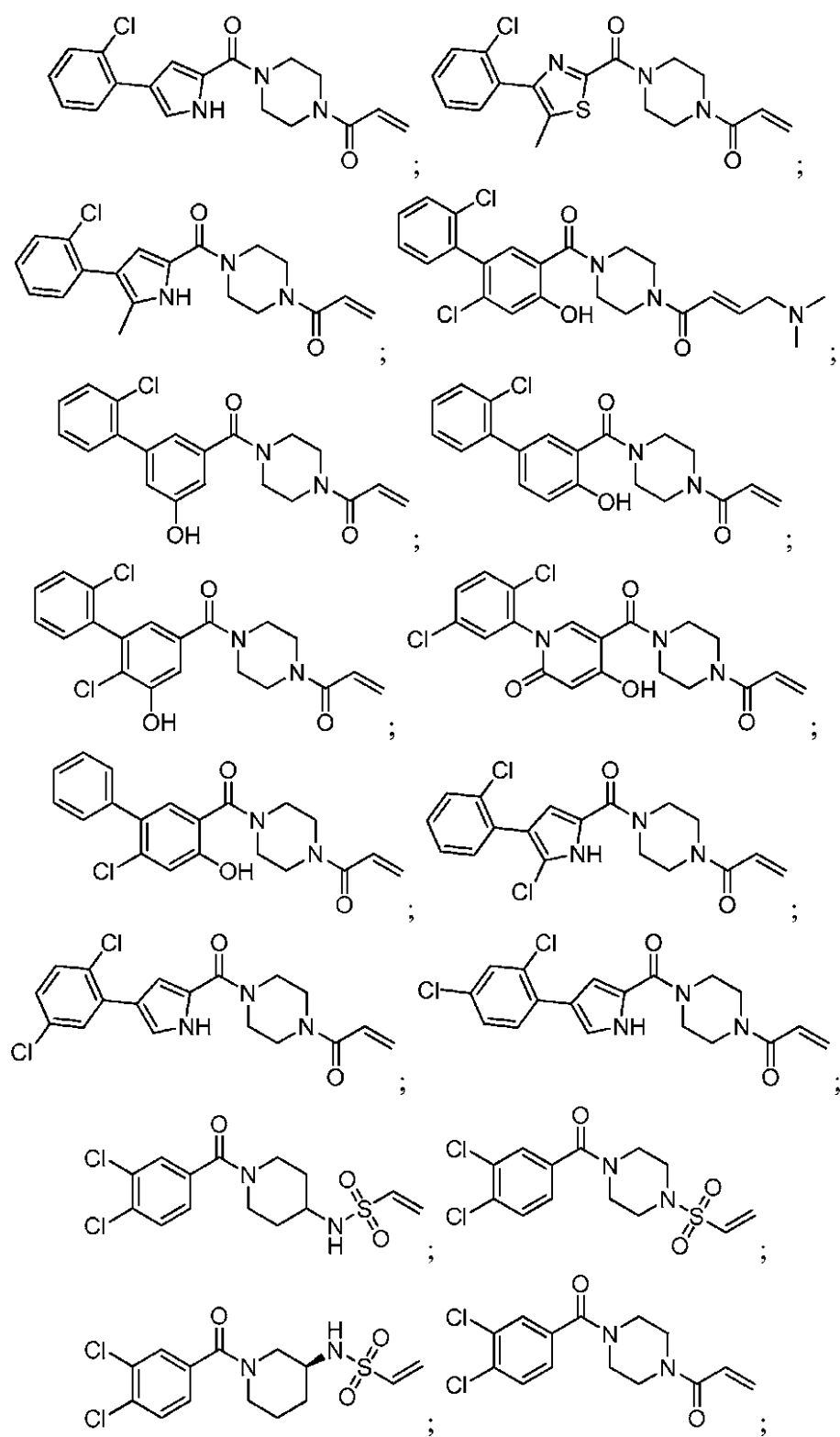
10

20

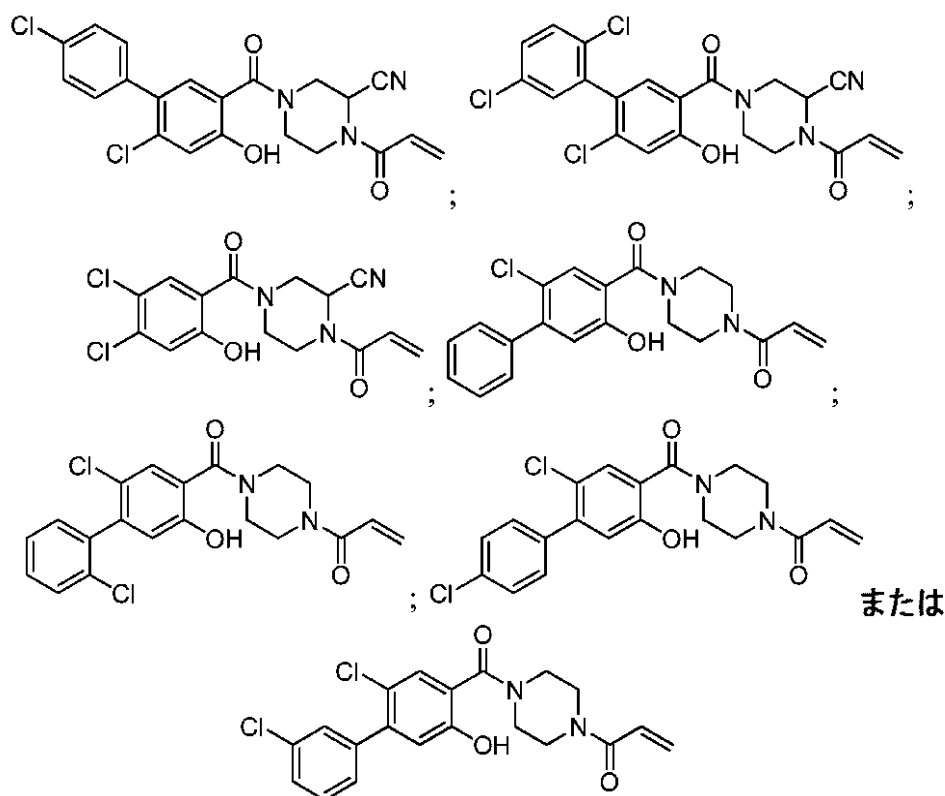
30

40

【化 2 3 2】



【化 2 3 3】



を有する、項目 3 2 に記載の化合物。

(項目 1 1 8)

項目 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

(項目 1 1 9)

経口投与用に製剤化されている、項目 1 1 8 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 0)

注射用に製剤化されている、項目 1 1 8 に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 1)

追加の抗がん剤を含む、項目 1 1 8 から 1 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 2 2)

がんを処置する方法であって、有効量の項目 1 1 8 から 1 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

(項目 1 2 3)

前記がんが、K-Ras の G 1 2 C、H-Ras の G 1 2 C、または N-Ras の G 1 2 C 変異により媒介される、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 4)

前記がんが、血液のがん、膵臓がん、MYH 関連性ポリポーシス、結腸直腸がんまたは肺がんである、項目 1 2 2 に記載の方法。

(項目 1 2 5)

K-Ras、H-Ras または N-Ras の G 1 2 C 変異体タンパク質の活性を制御する方法であって、前記 K-Ras、H-Ras または N-Ras の G 1 2 C 変異体タンパク質を項目 1 から 1 1 7 のいずれか一項に記載されている化合物と反応させるステップを含む、方法。

(項目 1 2 6)

10

20

30

40

50

細胞集団の増殖を阻害する方法であって、前記細胞集団を、項目1から105のいずれか一項に記載の化合物または項目118から121のいずれか一項に記載の医薬組成物に接触させるステップを含む、方法。

(項目127)

増殖の阻害が前記細胞集団の細胞生存率の低下として測定される、項目126に記載の方法。

(項目128)

K-RasのG12C、H-RasのG12C、またはN-RasのG12C変異により媒介される障害を、その処置を必要とする対象において処置する方法であって、

前記対象がK-Ras、H-Ras、またはN-RasのG12C変異を有するかどうかを決定するステップ、および

前記対象が前記K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異を有すると決定された場合、次に、前記対象に、治療有効量の項目118から121のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与するステップ、

を含む、方法。

(項目129)

前記障害ががんである、項目128に記載の方法。

(項目130)

前記がんが、血液のがん、膵臓がん、MYH関連性ポリポーシス、結腸直腸がんまたは肺がんである、項目129に記載の方法。

(項目131)

標識化K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体タンパク質を調製する方法であって、前記K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12C変異体を項目1から117のいずれか一項に記載の化合物と反応させて、標識化K-Ras、H-RasまたはN-RasのG12Cタンパク質を生じさせるステップ、を含む、方法。

(項目132)

腫瘍転移を阻害する方法であって、有効量の項目118から121のいずれか一項に記載の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、方法。

10

20

【図 1】

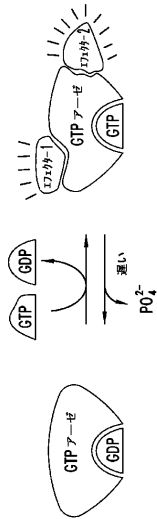


FIG. 1

【図 2】

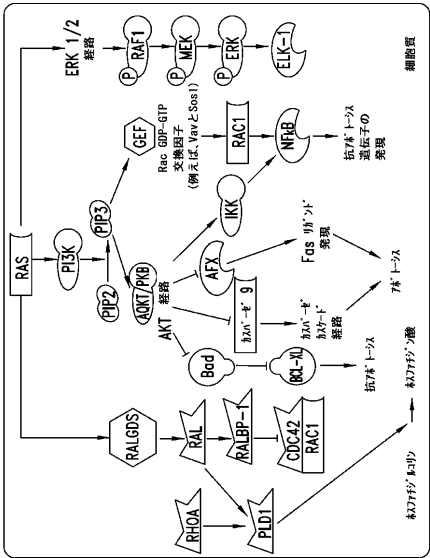


FIG. 2

【図 3】

発がん遺伝子	腫瘍タイプ	変異出現率の集積 (腫瘍全体)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% 黒色腫	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3Kα	25% 膵臓 ; 25% 子宮内腫 ; 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% 膵臓 ; >40% 結腸 ; >20% 肺	約 20%

FIG. 3

【図 4】

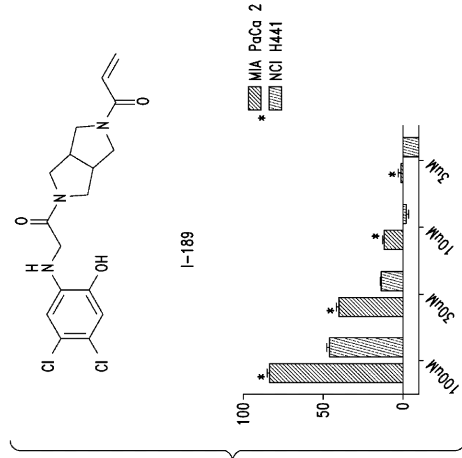


FIG. 4

【図 5】

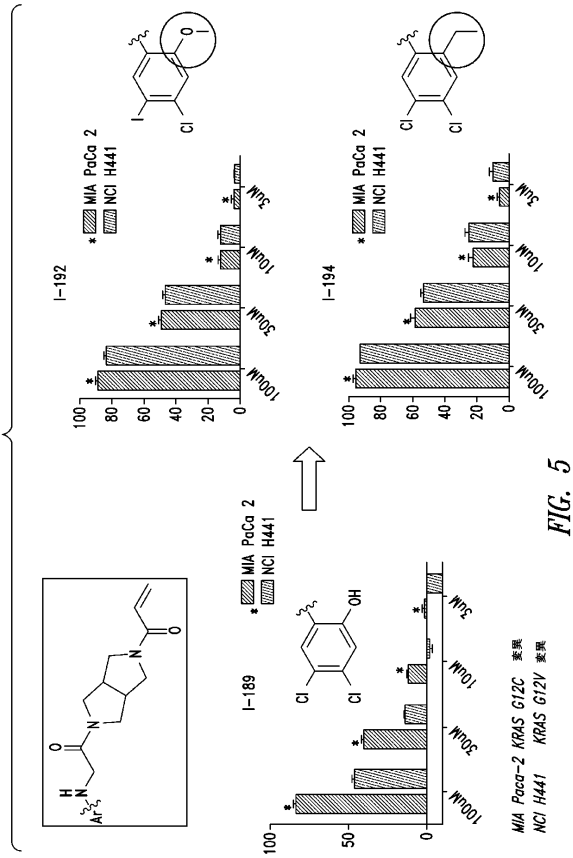


FIG. 5

【図 6】

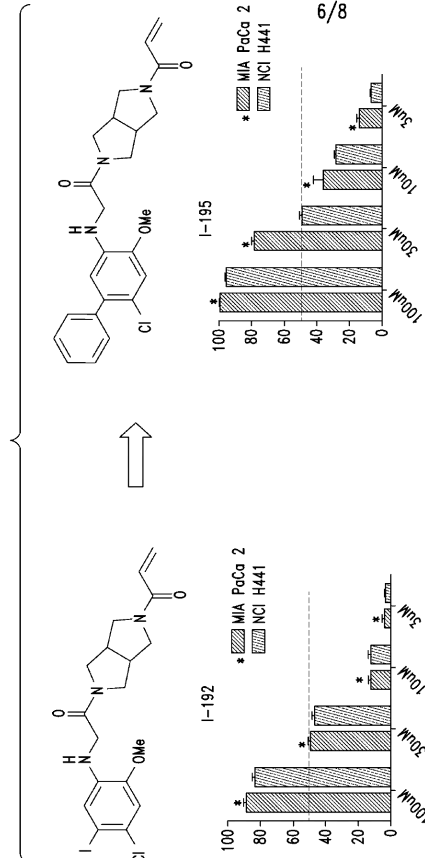


FIG. 6

【図 7】

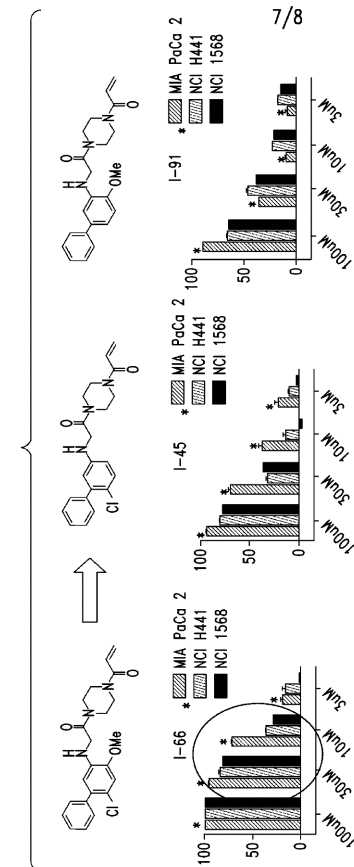


FIG. 7

【図 8】

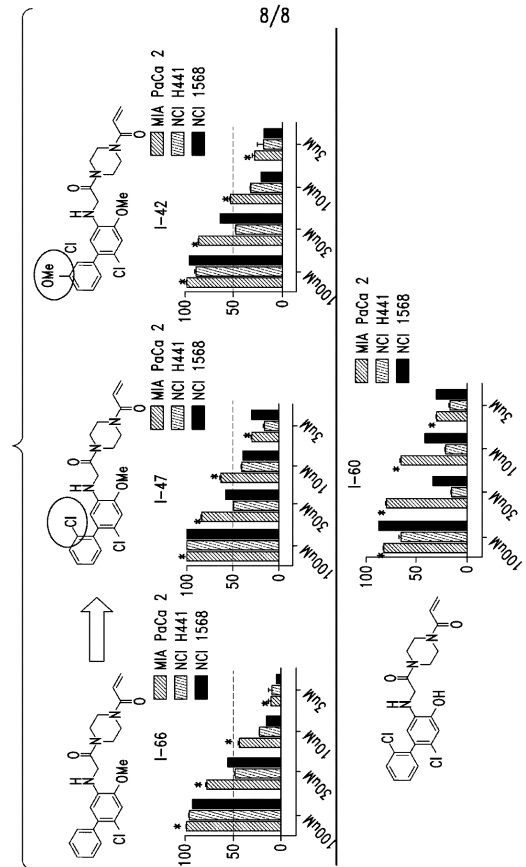


FIG. 8

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 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

(31)優先権主張番号 98/2014

(32)優先日 平成26年3月13日(2014.3.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
 ヨルダン(J0)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ピンダ レン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, ハイブブリッジ ウェイ
 5 5 3 4

(72)発明者 イー リウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, バーロウズ ランディング
 コープ 4 8 4 1

(72)発明者 リアンシェン リー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, アロヨ デイル レーン
 1 3 5 6 9

(72)発明者 ジュン フェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, クエイル ラン ストリー
 ト 6 1 6 0

(72)発明者 タオ ウー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 9, カールズバッド, テラザ ギタラ 2 3 5 5

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表2001-511766(JP, A)

特表2013-504325(JP, A)

特表2006-519827(JP, A)

REGISTRY (STN) [online], 2012年 7月 4日, [検索日 2020.02.21], CAS登録番号 117
 9043-51-6, 1156698-93-9, 1156156-36-3, 1070748-55-8, 1070685-77-6, 1070667-53-6, 10703
 15-89-7, 1069961-90-5, 1069566-58-0, 1065560-16-8, 1065554-88-2, 1061025-62-4, 1060435
 -61-1, 958948-04-4, 958839-16-2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 9 5 / 1 9 2

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6 5

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

C 0 7 D 2 4 1 / 0 4

C 0 7 D 4 0 1 / 0 6

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)