

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6559123号
(P6559123)

(45) 発行日 令和1年8月14日 (2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日 (2019.7.26)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 215/46 (2006.01)

C O 7 D 215/46

C O 7 D 215/54 (2006.01)

C O 7 D 215/54

C O 7 D 217/22 (2006.01)

C O 7 D 217/22

C O 7 D 237/28 (2006.01)

C O 7 D 237/28

C O 7 D 239/94 (2006.01)

C O 7 D 239/94

C S P

請求項の数 48 (全 314 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-521333 (P2016-521333)
(86) (22) 出願日 平成26年10月10日 (2014.10.10)
(65) 公表番号 特表2016-532656 (P2016-532656A)
(43) 公表日 平成28年10月20日 (2016.10.20)
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/060036
(87) 国際公開番号 W02015/054572
(87) 国際公開日 平成27年4月16日 (2015.4.16)
審査請求日 平成29年9月29日 (2017.9.29)
(31) 優先権主張番号 61/889,460
(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)
(31) 優先権主張番号 62/034,619
(32) 優先日 平成26年8月7日 (2014.8.7)
(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

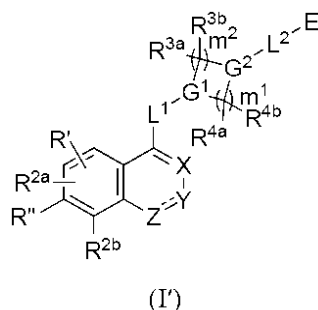
(54) 【発明の名称】 K R A S G 1 2 C の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の構造 (I') :

【化 168】



(式中、

G¹ および G² は、それぞれ独立して、N または CH であり ;X、および Y は、それぞれ独立して、N、NR⁵、または CR⁶ であり ;Z は、N、または CR^{6a} であるか、あるいは Y が C=O である場合、Z は NH であり ;L¹ は、結合または NR⁷ であり ;L² は、結合またはアルキレンであり ;

R' は、Hであり；

R'' は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり；

R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立して、H、ハロ、-OH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり；

R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり；

10

R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり；

R^5 は、各出現において独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^6 は、各出現において独立して、H、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミニルアルキル、アミニルアルキルアミニル、アミニルカルボニル、アミニスルホニル、-CO₂NR^aR^b（式中、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^a と R^b とが接合して炭素環または複素環を形成する）、アルキルアミニル、ハロアルキルアミニル、ヒドロキシルアルキルアミニル(hydroxylalkylaminyll)、アミンジニルアルキル、アミジニルアルコキシ、アミンジニルアルキルアミニル、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、グアニジニルアルキルアミニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミニルアルコキシ、アルキルアミニルアルコキシ、アルキルカルボニルアミニルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミニル、ヘテロアリールアルキルアミニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミニル、アリールアルキルアミニルまたはアリールアルキルオキシであり；

20

30

R^{6a} は、Hまたはアルキルであり；

R^7 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化139】

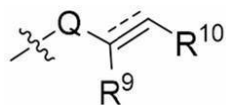
====

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

E は、以下の構造：

【化141】

40



（式中、

【化142】

====

は二重結合または三重結合を示し；

50

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

R^8 は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 1 4 3】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであり；

【化 1 4 4】

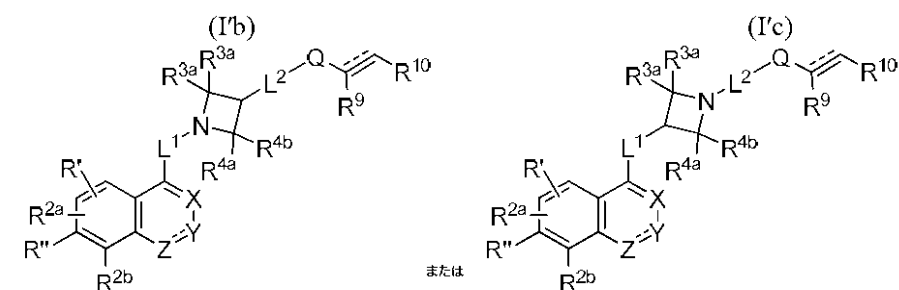
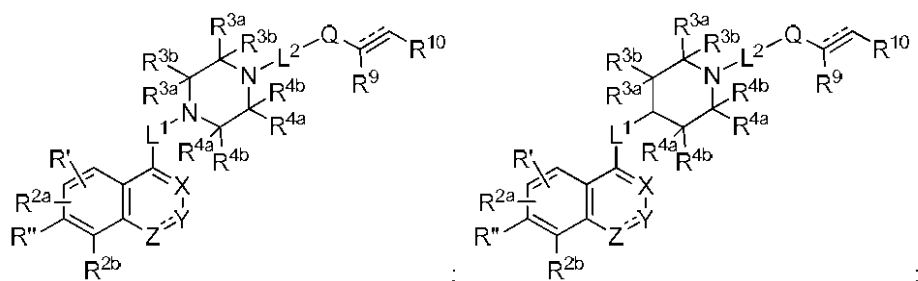
≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルである）を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、もしくは立体異性体。

【請求項 2】

前記化合物が、以下の構造 (I' b)、(I' c)、(I' d)、または (I' e)：

【化 1 6 9】



(I'd)

(I'e)

のうちの 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R'' がアリールである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

R'' がフェニルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R'' がナフチルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R'' がアリールであり、 R'' が非置換である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

30

40

50

R¹ がアリールであり、R² が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されている、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

R" がアリールであり、R" が1つまたはそれを超える置換基で置換されており、前記置換基が、ハロ、シアノ、シアノC₁ ~ C₆ アルキル、シアノC₃ ~ C₈ シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキルシクロアルキル (alkyl cycloalkyl)、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、C₁ ~ C₆ アルキルアミニル、C₁ ~ C₆ アルキルカルボニルアミニル、C₁ ~ C₆ ヒドロキシルアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシアルキル、アミニルスルホン、アミニルカルボニル、アミニルカルボニルC₁ ~ C₆ アルキル、アミニルカルボニルC₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキルアミニルカルボニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルアミニルカルボニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルアルキルおよびC₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₃ ~ C₈ 縮合シクロアルキル、ならびにヘテロアリールから選択される、請求項1 ~ 2のいずれか1項に記載の化合物。

10

R " がアリールであり、R " が1つまたはそれを超える置換基で置換されており、前記置換基が、フルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシルメチル、メトキシ、メトキシメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アミニルカルボニル、およびシクロプロピルから選択される、請求項1～2のいずれか1項に記載の化合物。

20

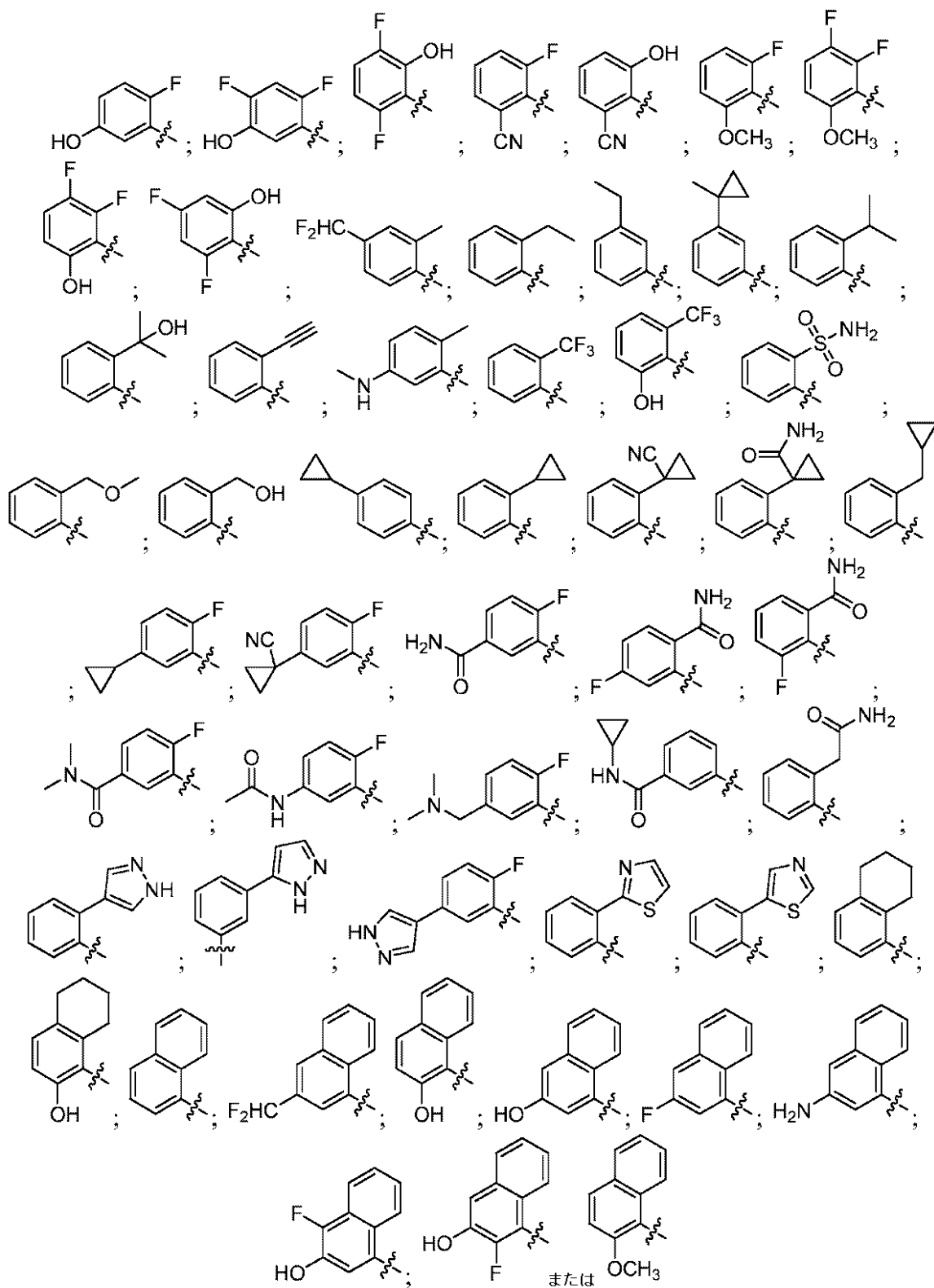
R'' が、以下の構造：

Chemical structures of various substituted benzene rings, including phenyl, chlorophenyl, cyano, hydroxy, methoxy, fluoro, bromo, and trifluoromethyl groups, are shown. These structures represent the chemical space explored in the study.

30

40

【化 1 6 3 - 2】



のうちの 1 つを有する、

請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R'' がヘテロアリールである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R'' がヘテロアリールであり、R'' が、酸素、硫黄、窒素、またはその組み合わせを含

む、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^{''} がヘテロアリールであり、R^{''} が、チオフェニル、ピリジニル、ピリジノニル、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、ジヒドロキノリノニル、テトラヒドロキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリノニル、ベンゾチオフェニル、またはジヒドロベンゾジオキシニルである、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^{''} がヘテロアリールであり、R^{''} が非置換である、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

R^{''} がヘテロアリールであり、R^{''} が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されている、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^{''} が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されているヘテロアリールであり、前記置換基が、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、または C₂ ~ C₆ アルケニルカルボニルアミニルから選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

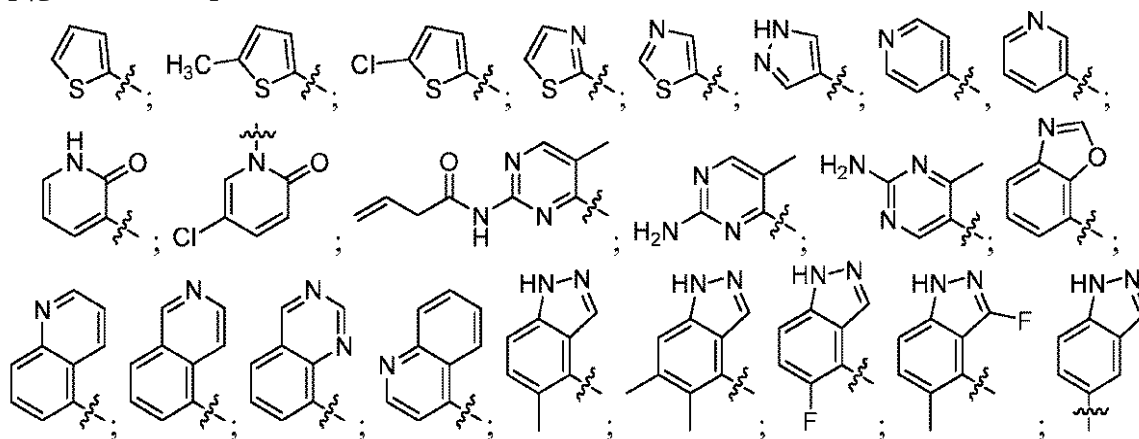
R^{''} が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されているヘテロアリールであり、前記置換基が、フルオロ、クロロ、アミノ、およびメチルから選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 8】

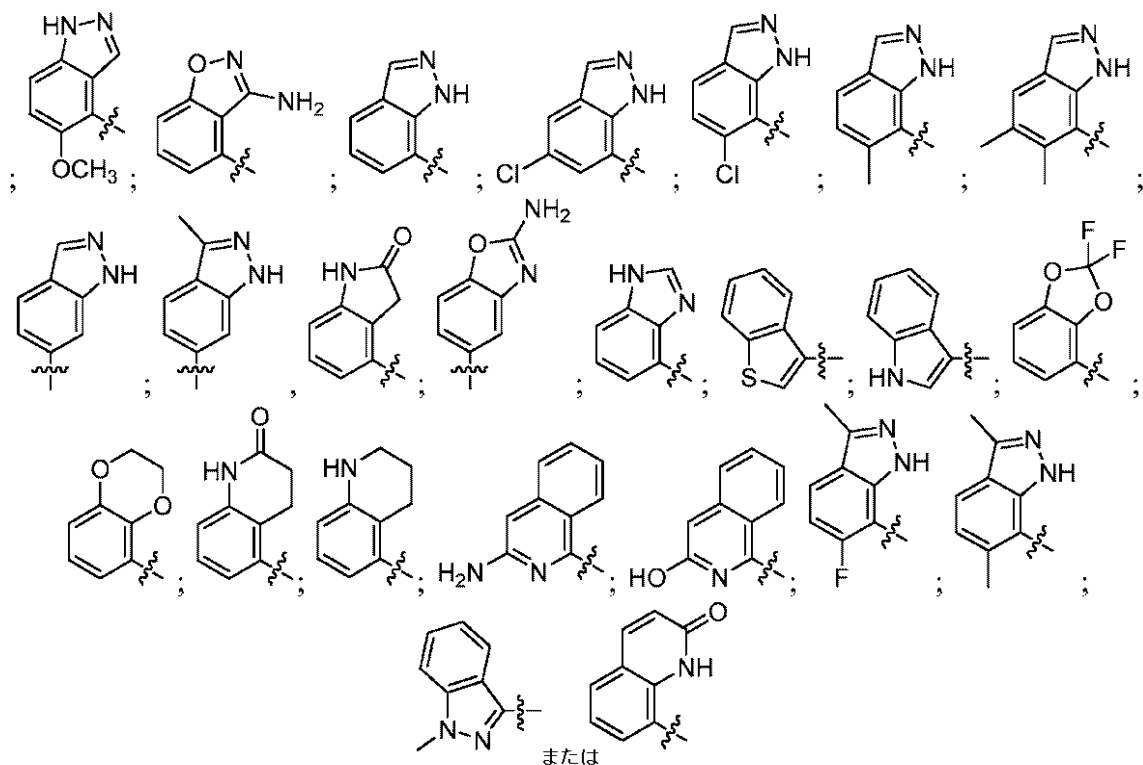
R^{''} が、以下の構造：

【化 1 6 4 - 1】



30

【化 1 6 4 - 2】



のうちの 1 つを有する、
請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^{2a} が H である、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^{2a} がハロである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R^{2a} がクロロまたはフルオロである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^{2a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^{2a} が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^{2a} がシクロプロピルである、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^{2b} が、H である、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^{2b} が、ハロである、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^{2b} が、クロロまたはフルオロである、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

Q が $-C(=O)-$ である、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

E が、以下の構造：

10

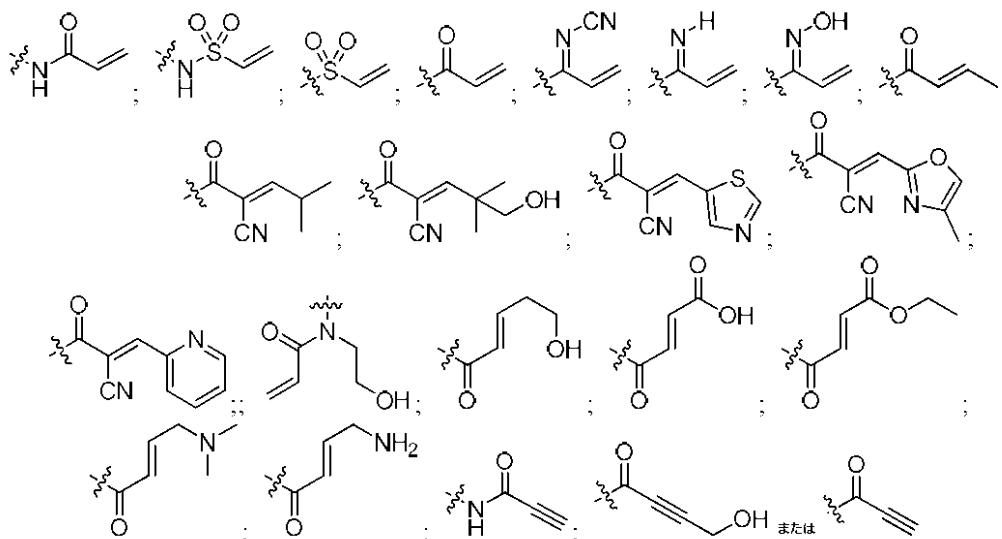
20

30

40

50

【化 1 7 0】



10

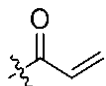
のうちの 1 つを有する、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

E が以下の構造：

20

【化 1 9 6】



を有する、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

L¹ が結合である、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 2】

L² が結合である、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 3 3】

R^{3 a}、R^{3 b}、R^{4 a}、および R^{4 b} が H である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

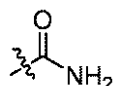
【請求項 3 4】

R^{3 a} または R^{4 a} がアミノカルボニルである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^{3 a} または R^{4 a} が

【化 1 6 7】



40

である、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^{3 a} または R^{4 a} がシアノまたはシアノアルキルである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{3 a} または R^{4 a} がシアノメチルである、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 38】

Z が N である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

Z が N であり、X が N である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

Z が N であり、Y が N である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 41】

Z が N であり、X が N であり、Y が CR^6 (式中、 R^6 は H である) である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

Z が N であり、Y が CR^6 (式中、 R^6 は H である) であり、X が CR^6 (式中、 R^6 は、シアノ、メトキシ、またはアミノである) である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

Z が N であり、Y が CR^6 (式中、 R^6 は H である) であり、X が CR^6 (式中、 R^6 は、シアノである) である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

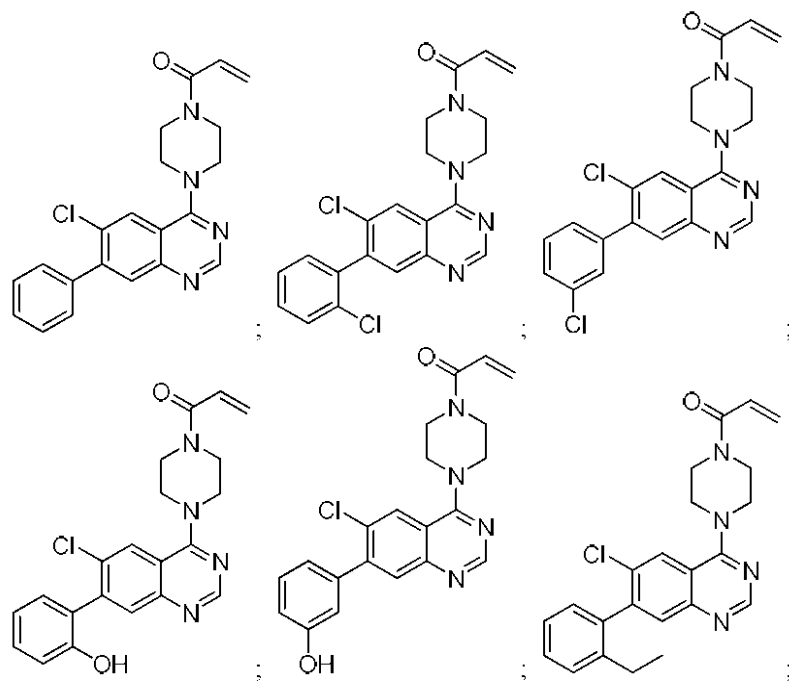
【請求項 44】

Z が N であり、Y が N であり、X が CR^6 (式中、 R^6 は H である) である、請求項 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

前記化合物が、以下の構造

【化 171】



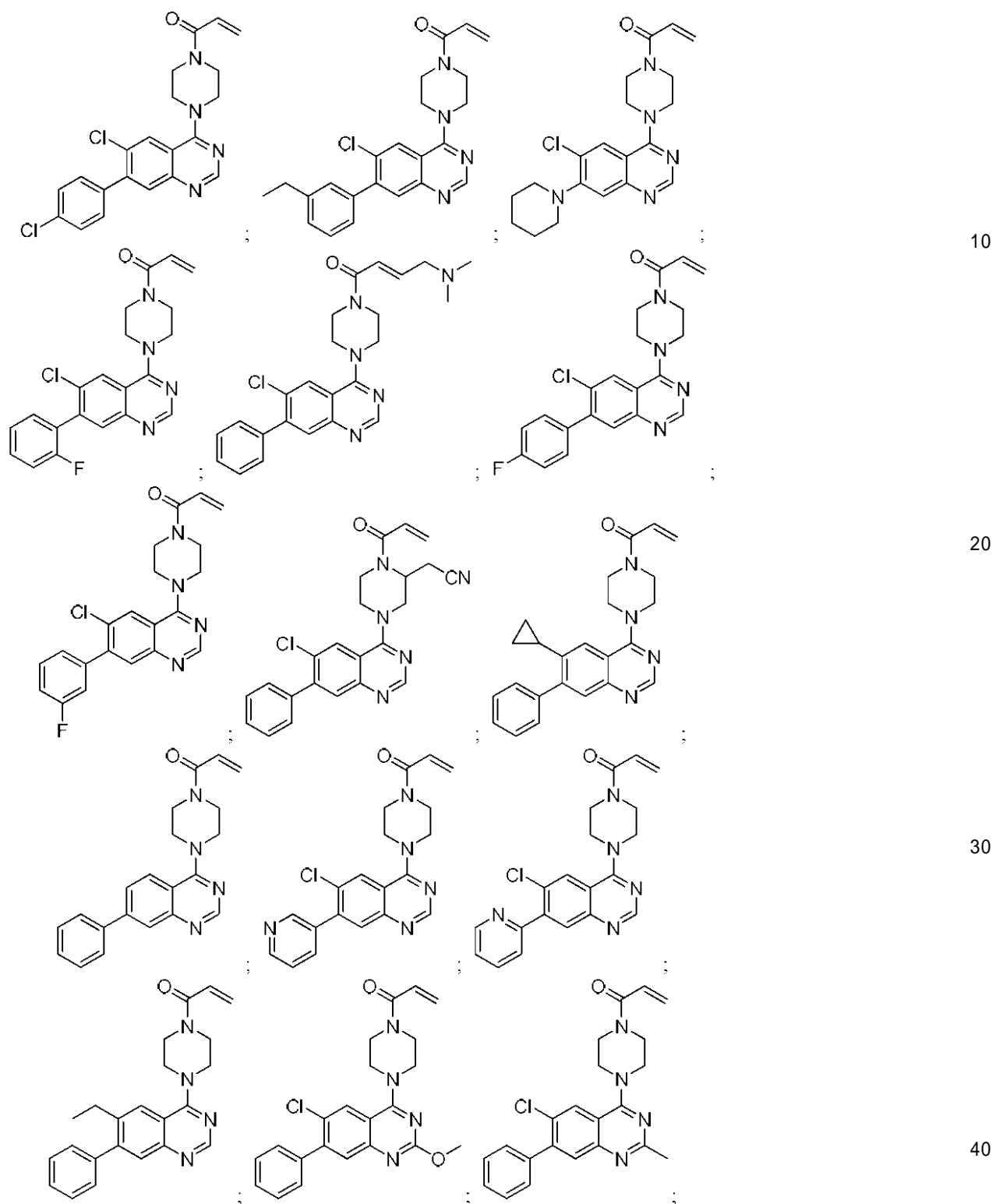
10

20

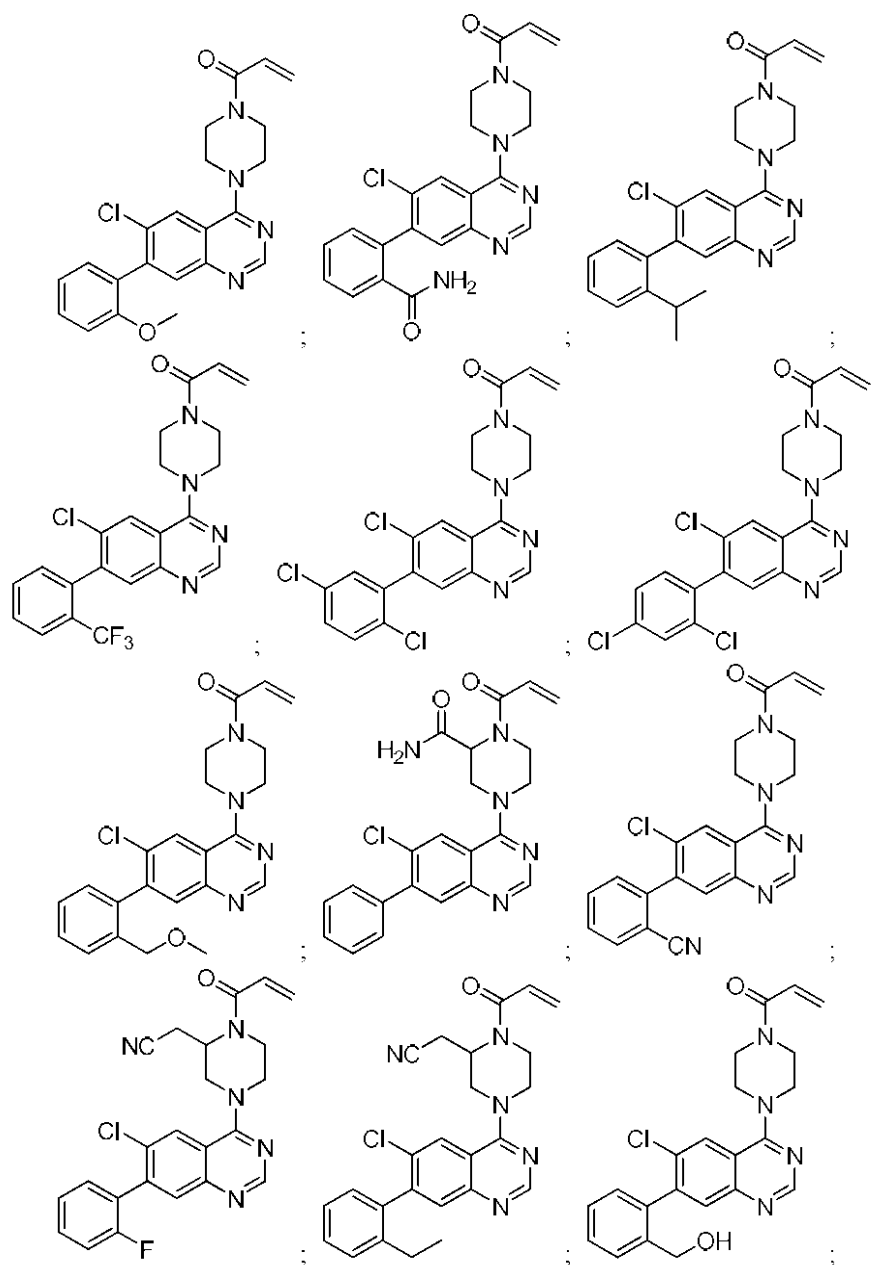
30

40

【化 1 7 2】



【化 1 7 3】

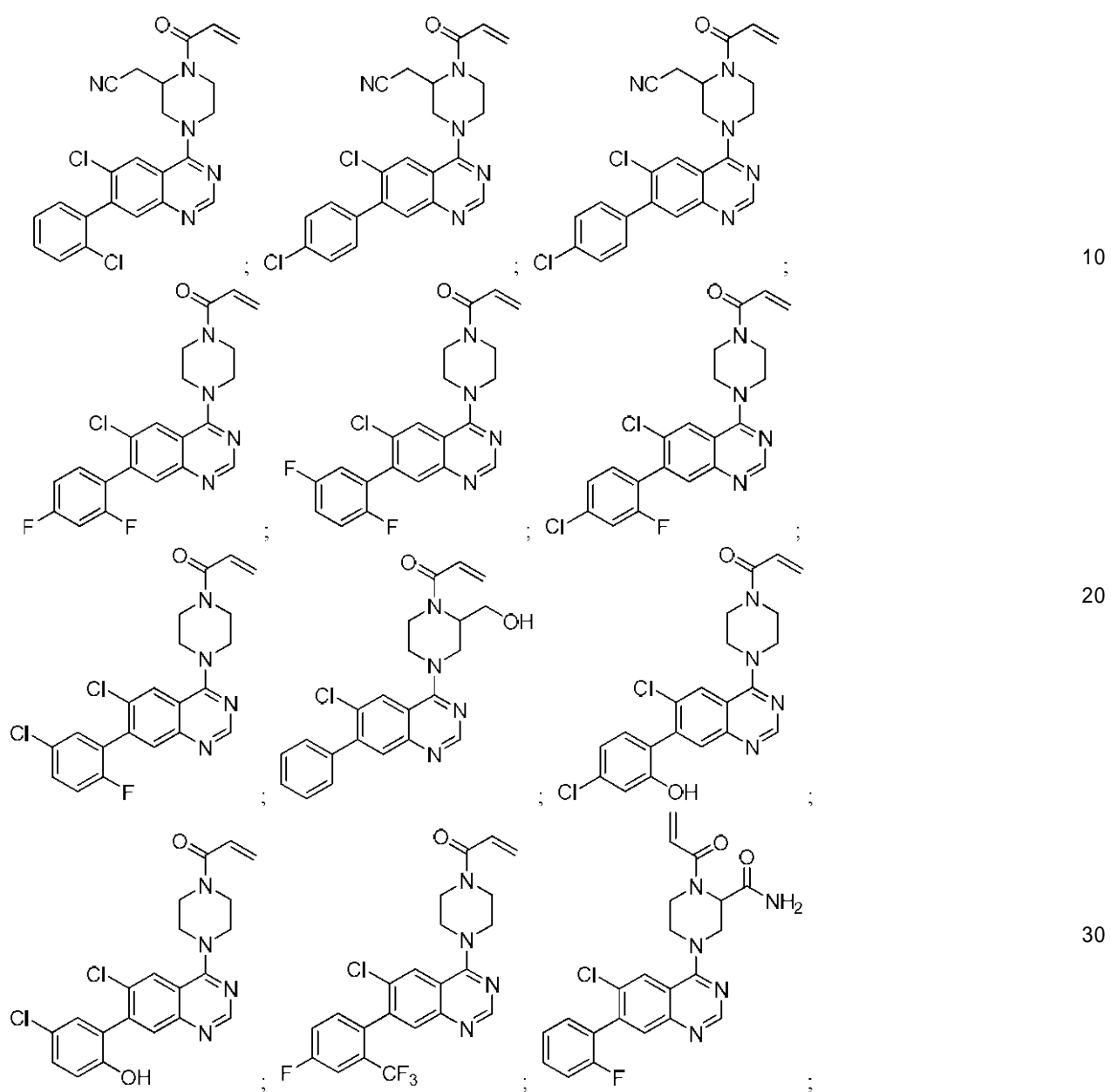


10

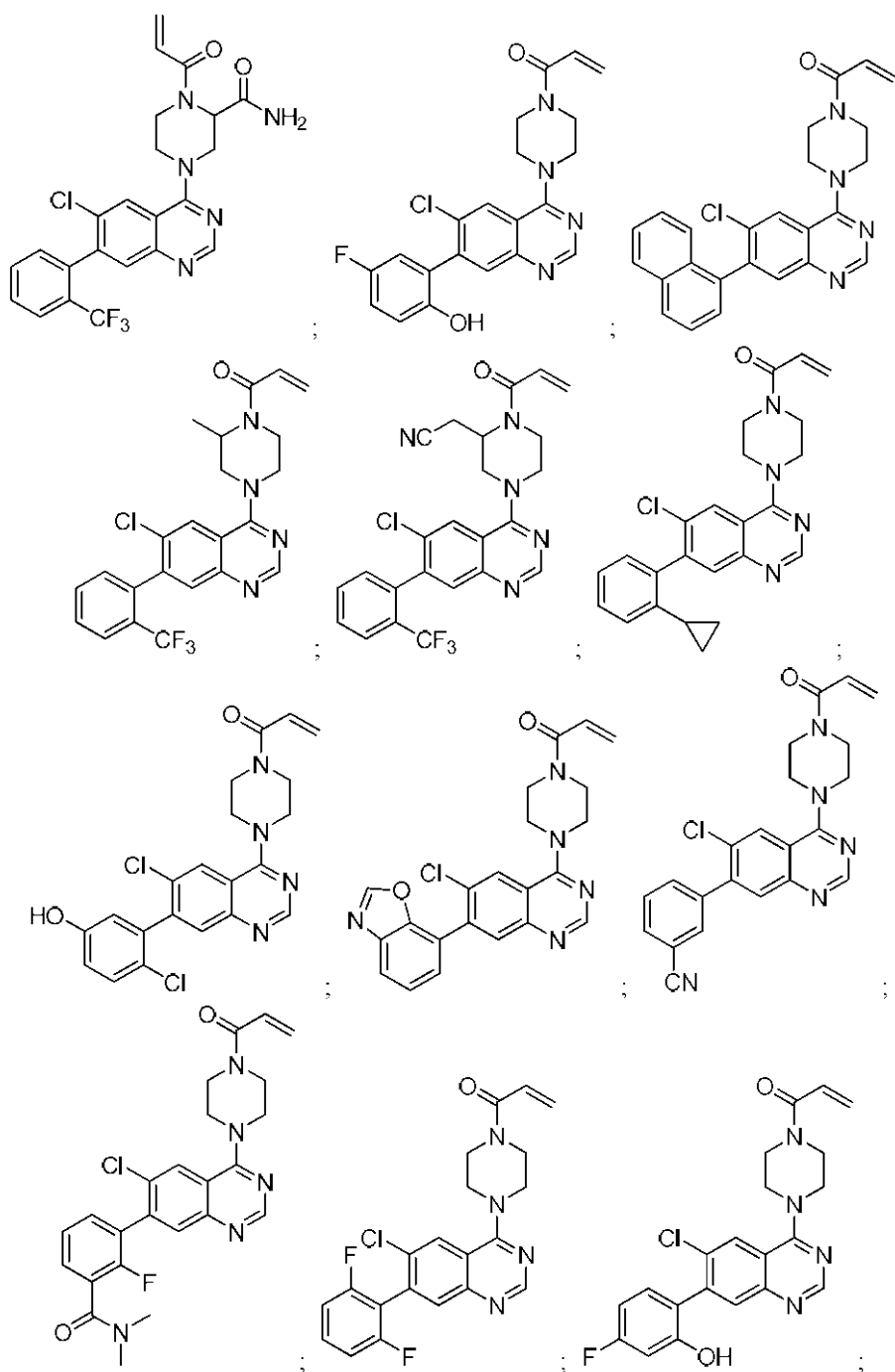
20

30

【化 1 7 4】



【化 175】



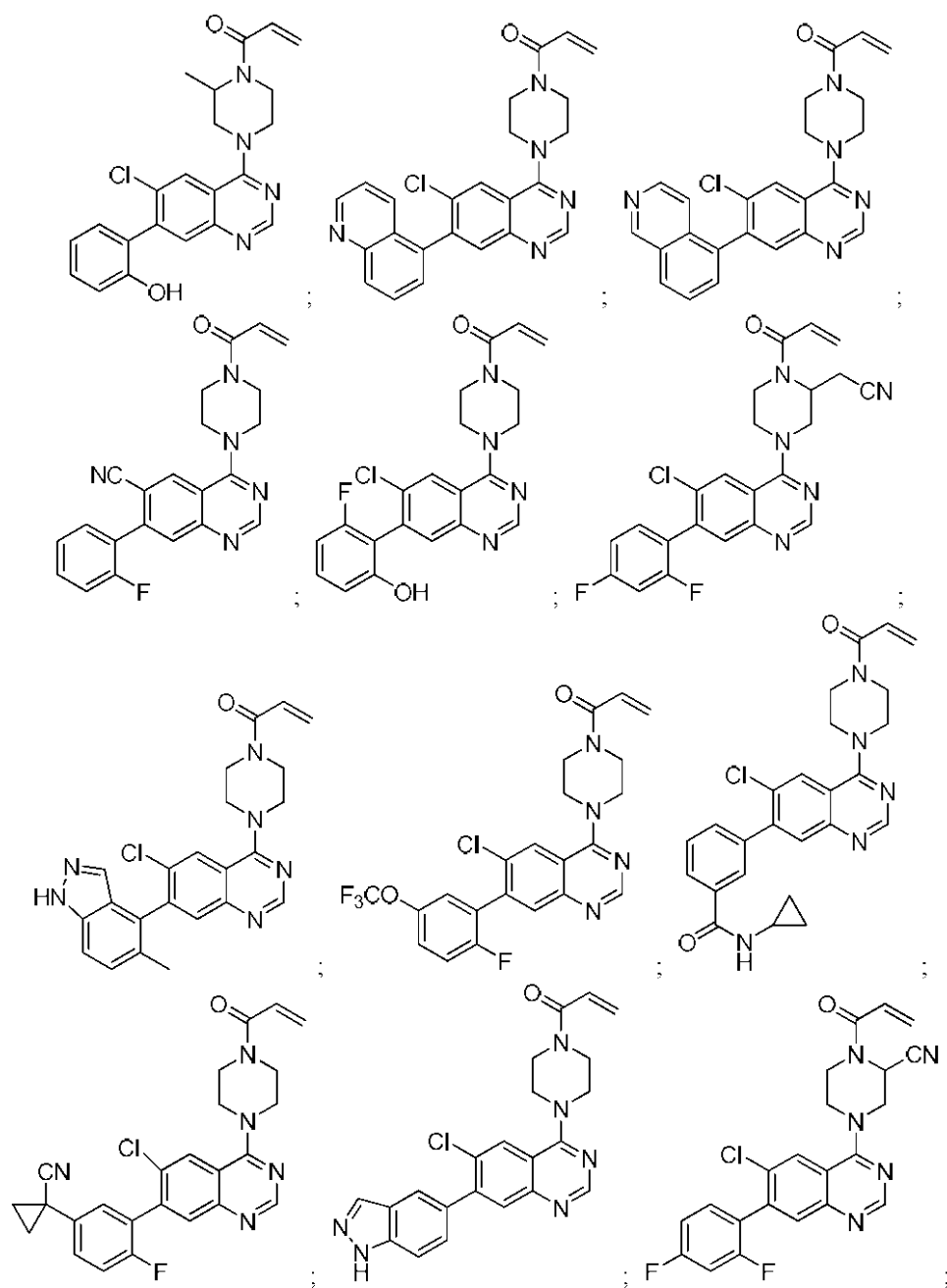
10

20

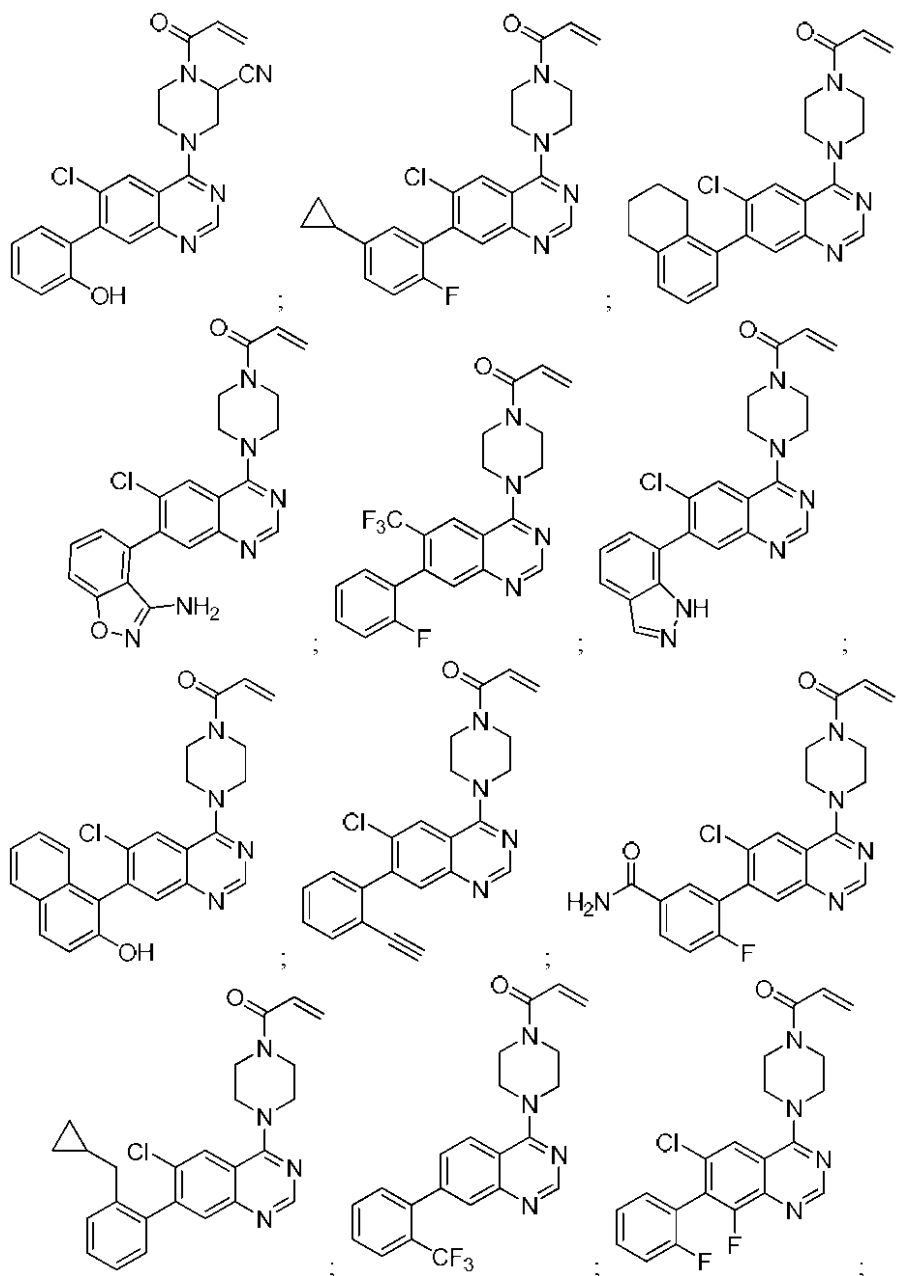
30

40

【化 1 7 6】



【化 177】

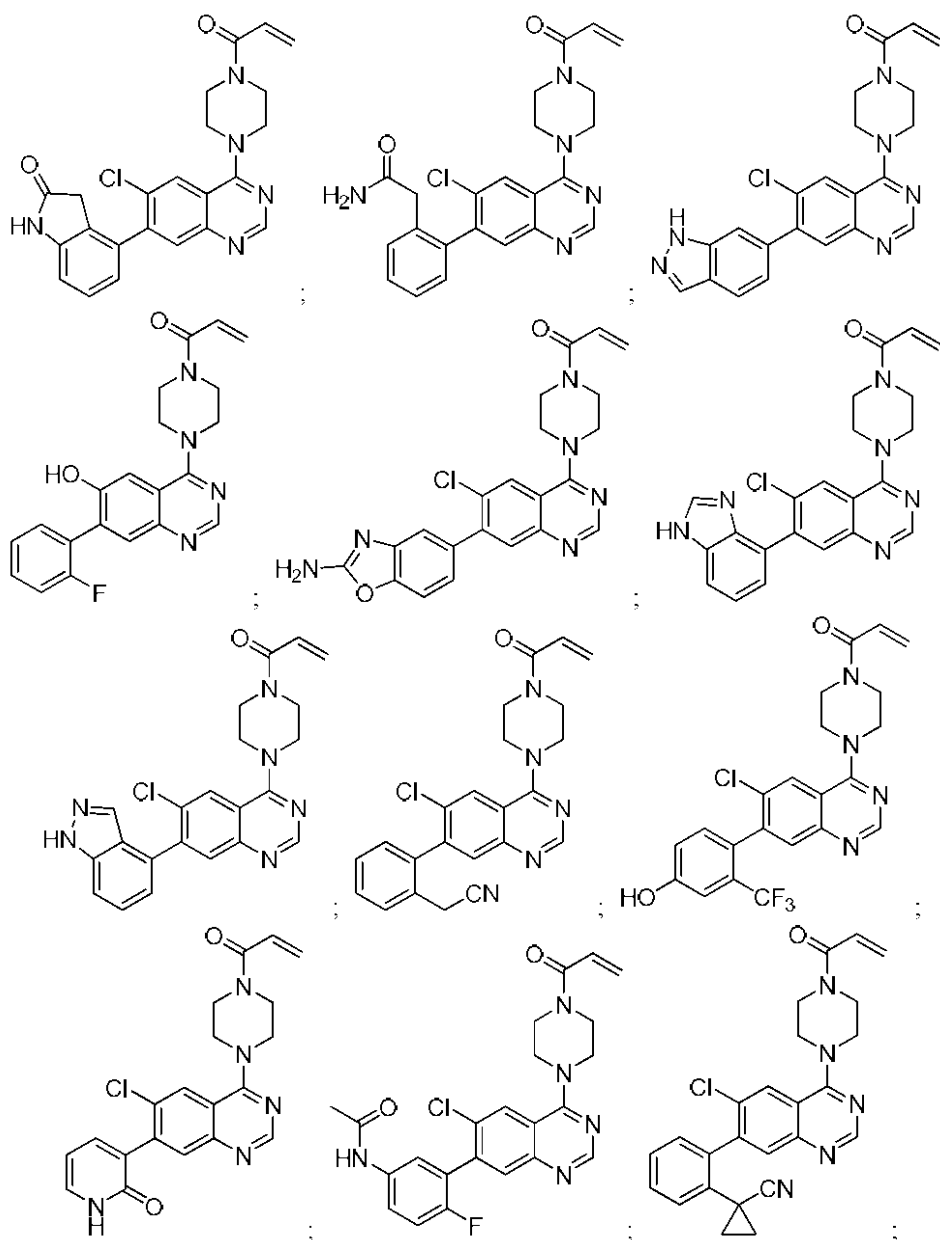


10

20

30

【化 178】

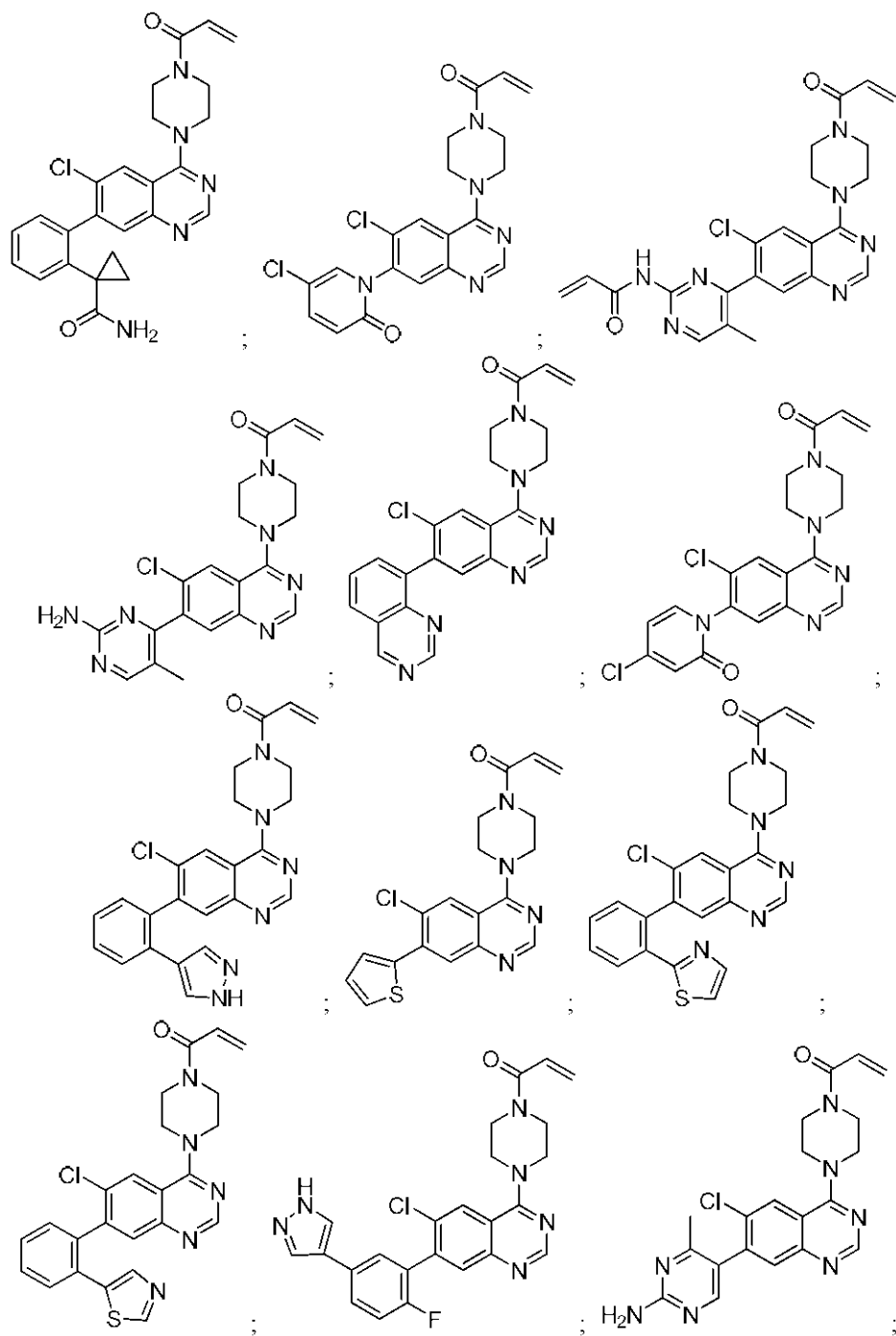


10

20

30

【化 1 7 9】



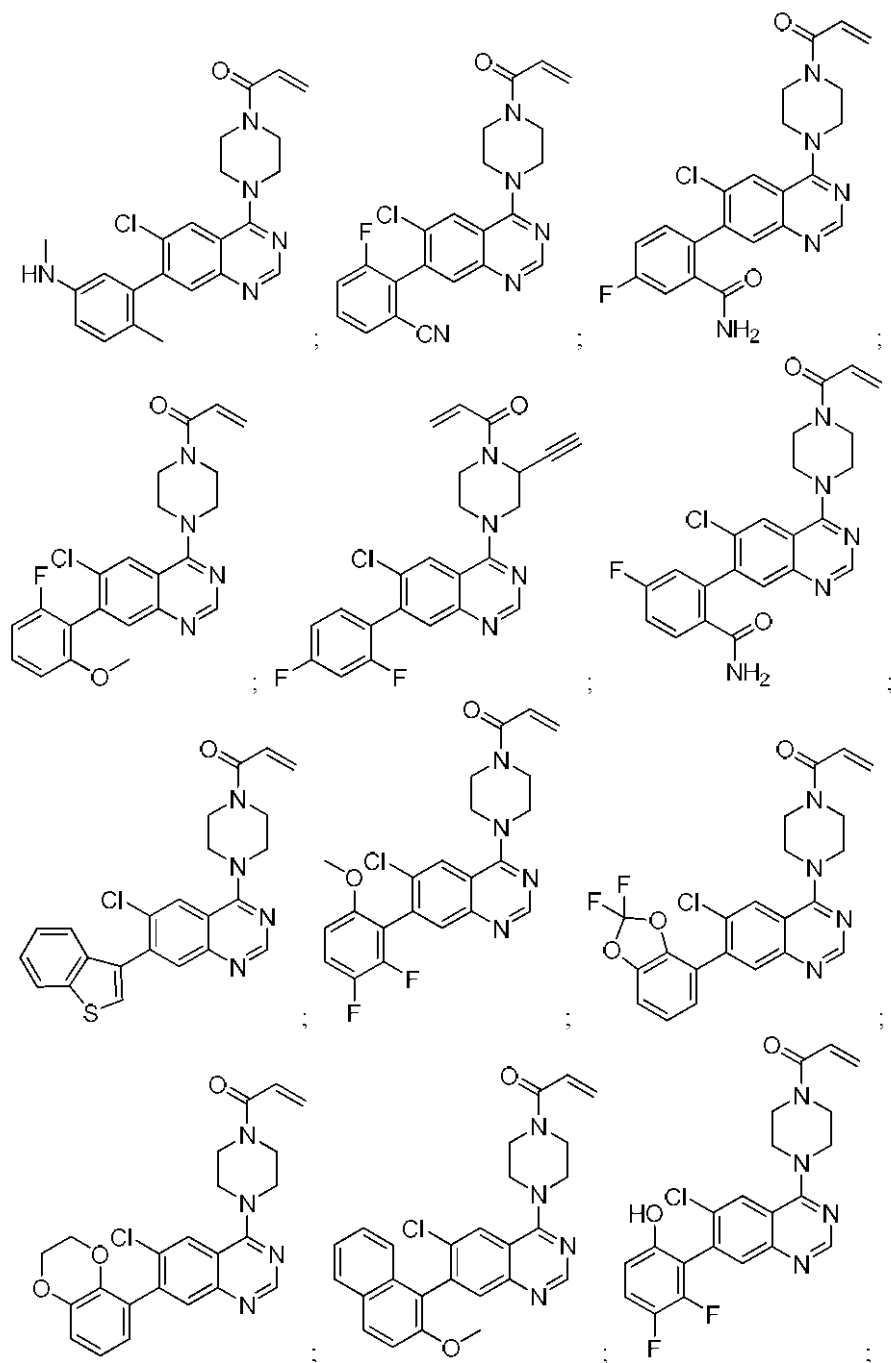
10

20

30

40

【化 180】

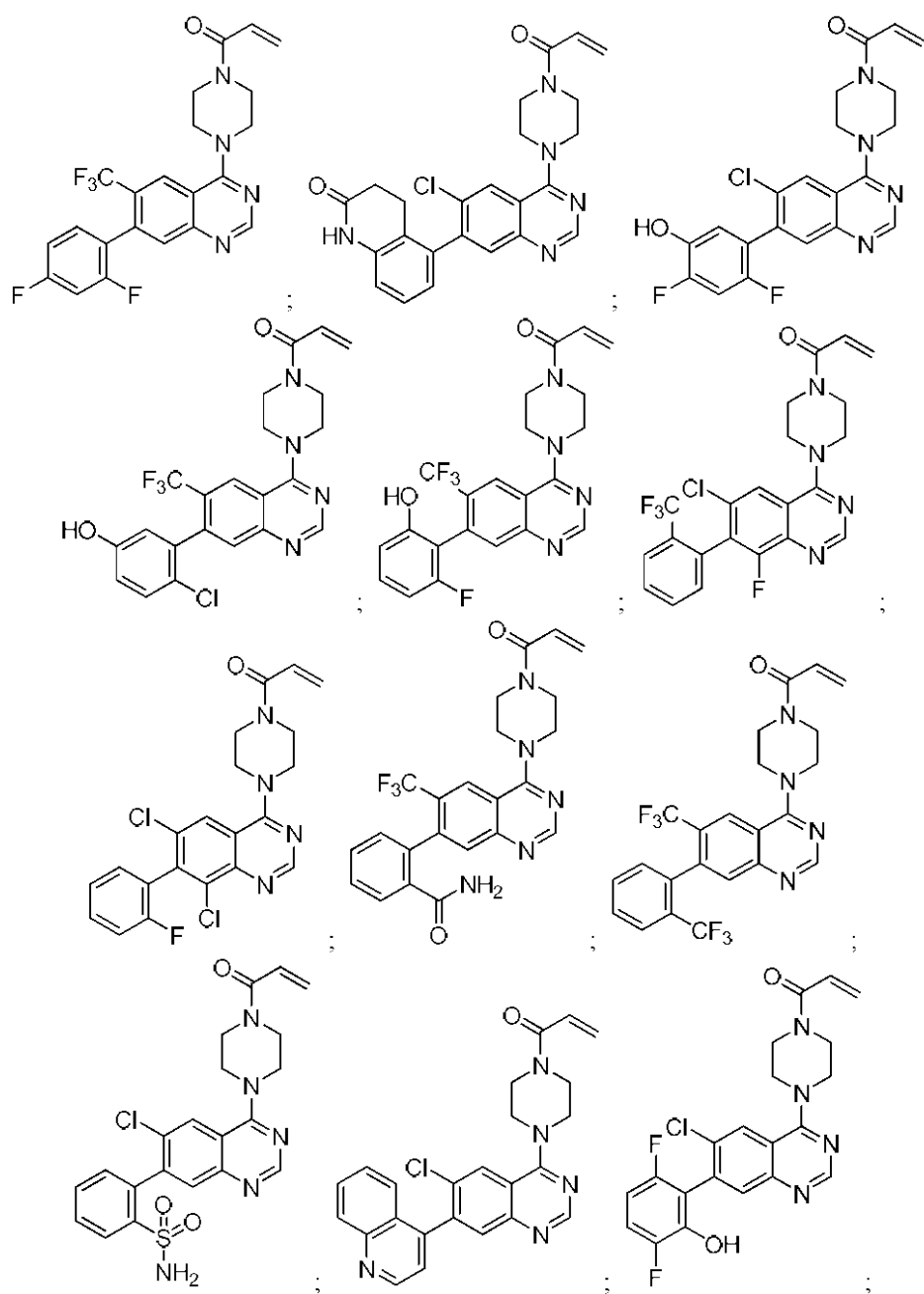


10

20

30

【化 1 8 1】

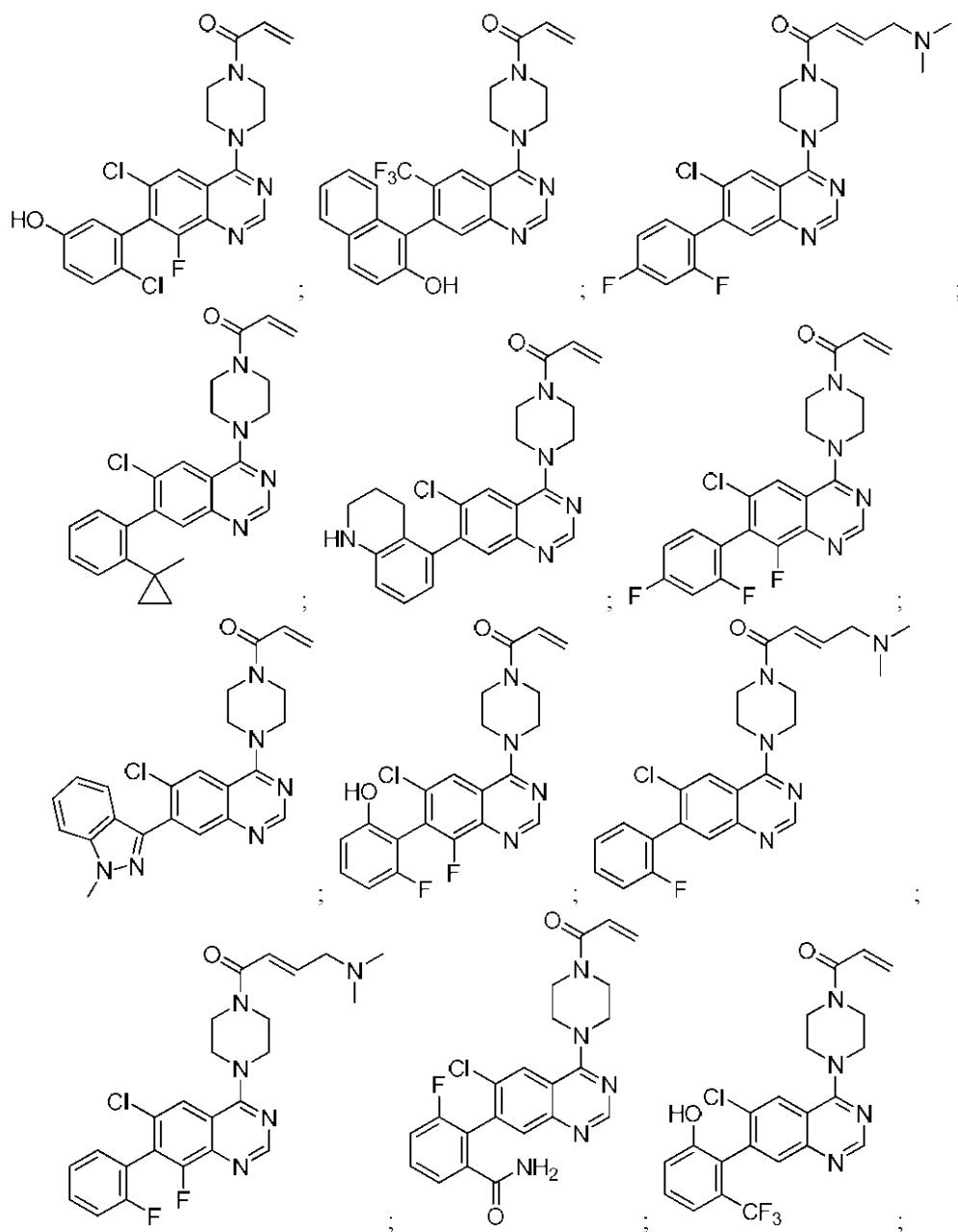


10

20

30

【化 1 8 2】

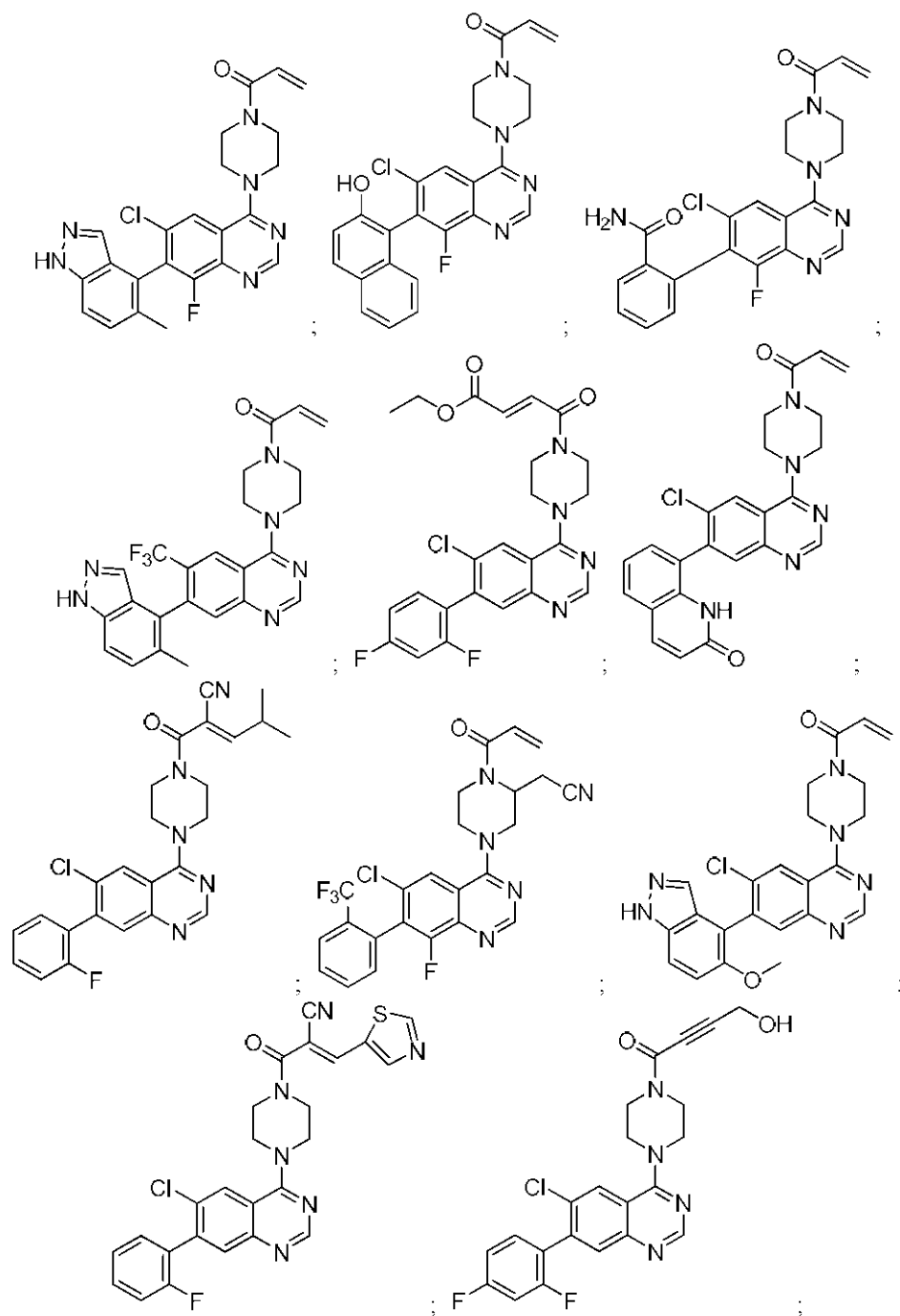


10

20

30

【化 1 8 3】

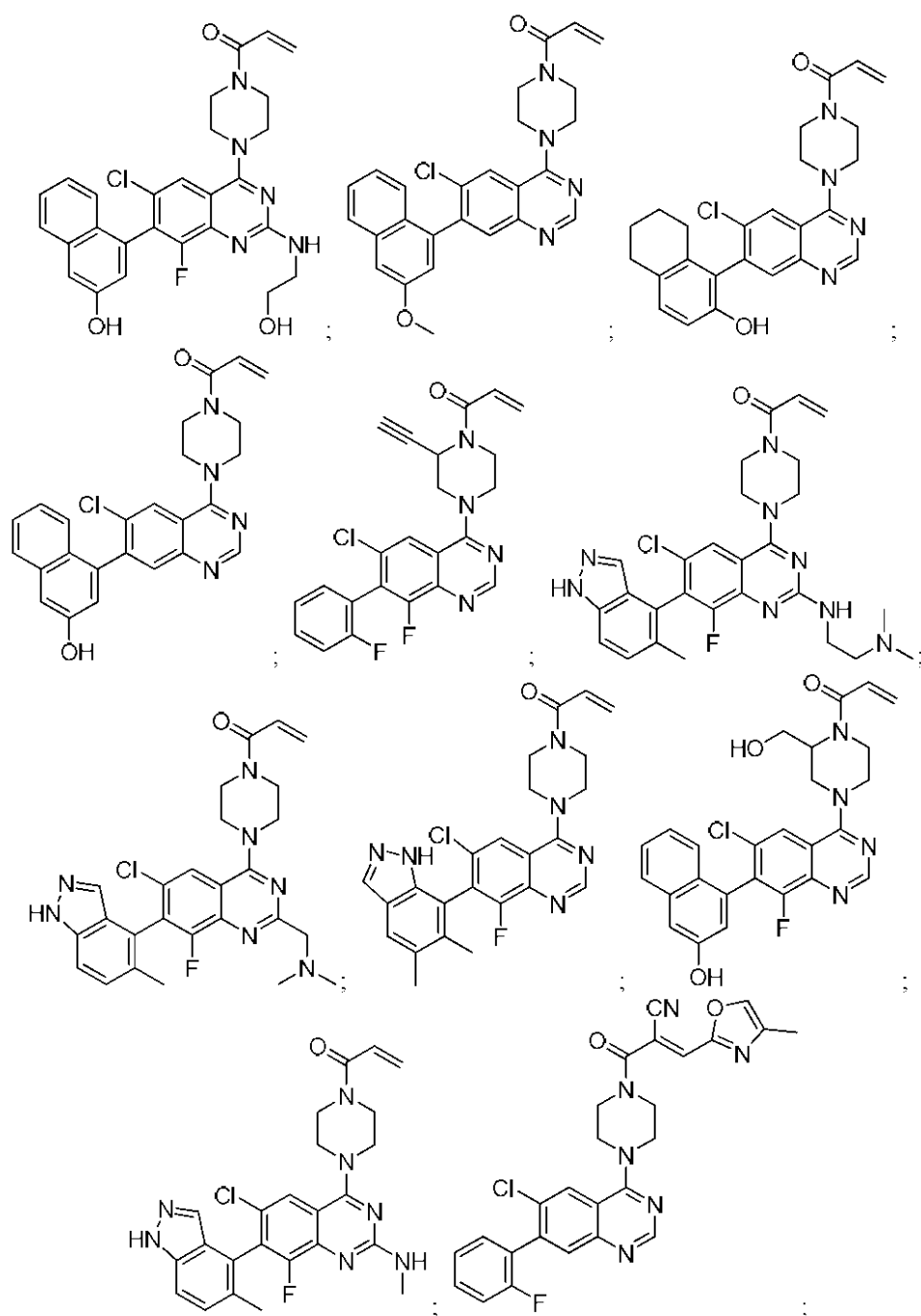


10

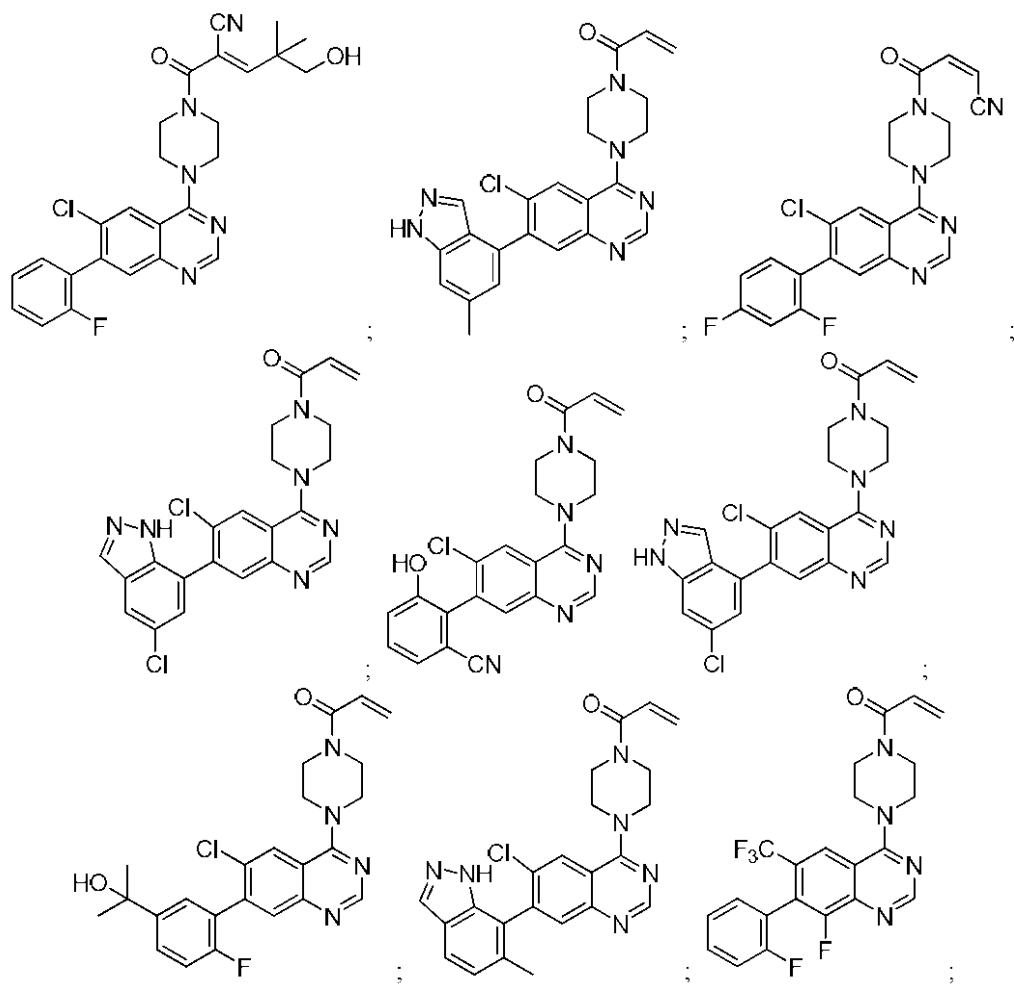
20

30

【化 1 8 4】



【化 1 8 5】



10

20

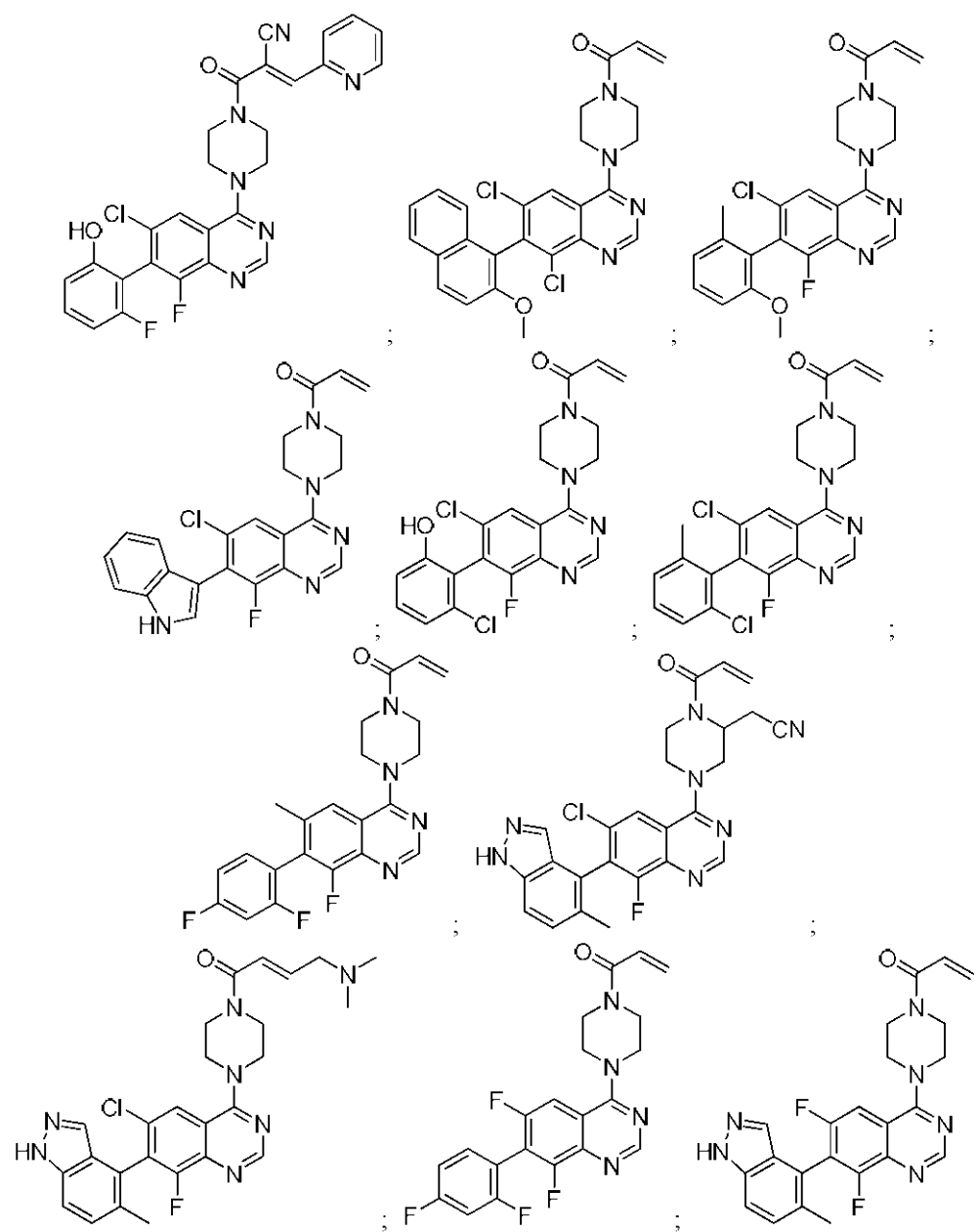
30

Chemical structures of 12 substituted 2,3,4-triazolo[4,5-b]pyridine derivatives, labeled 1 through 12, separated by semicolons. Each structure features a triazolo[4,5-b]pyridine core with various substituents including hydroxyl, chlorine, fluorine, trifluoromethyl, and different side chains.

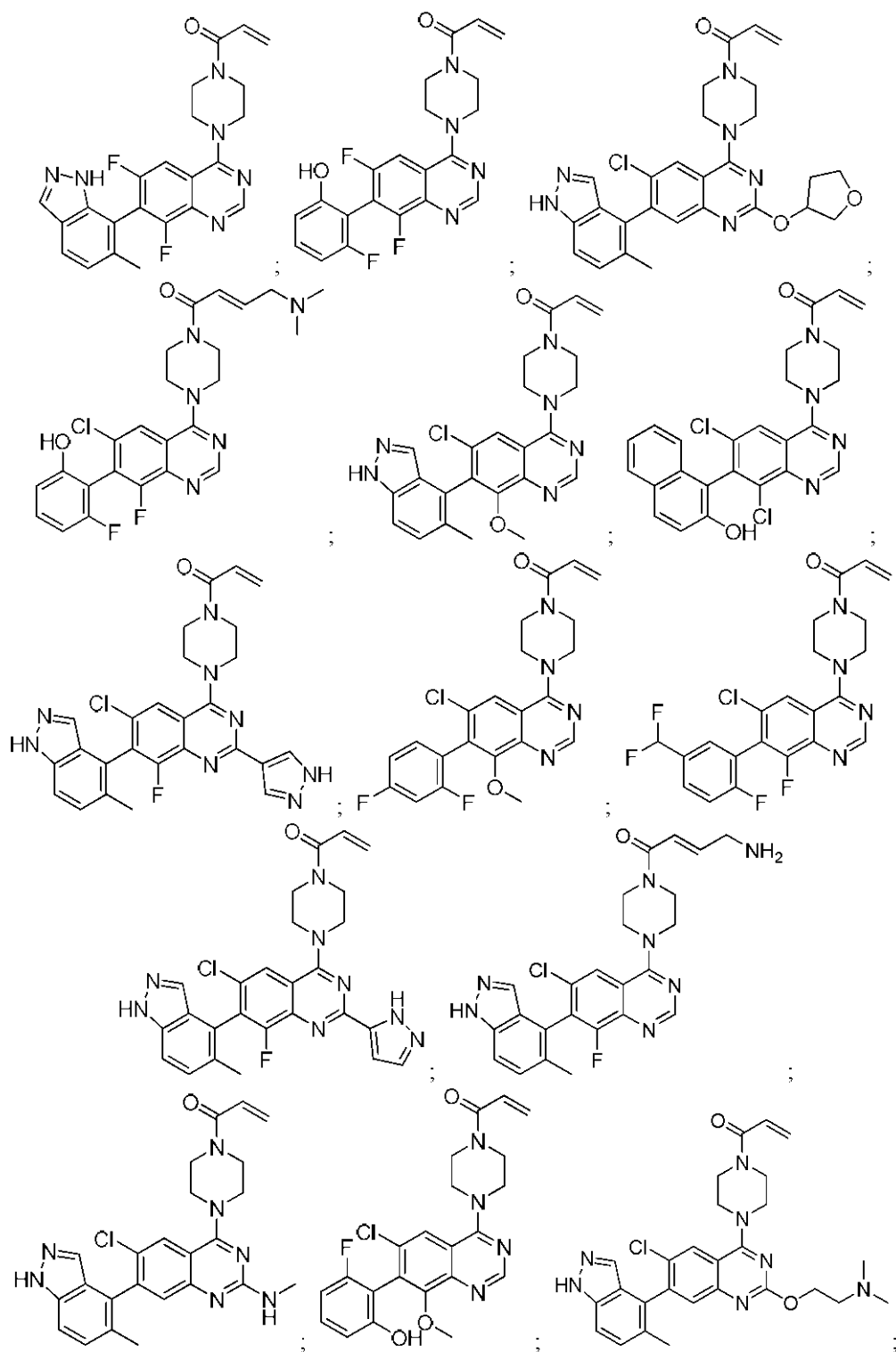
30

40

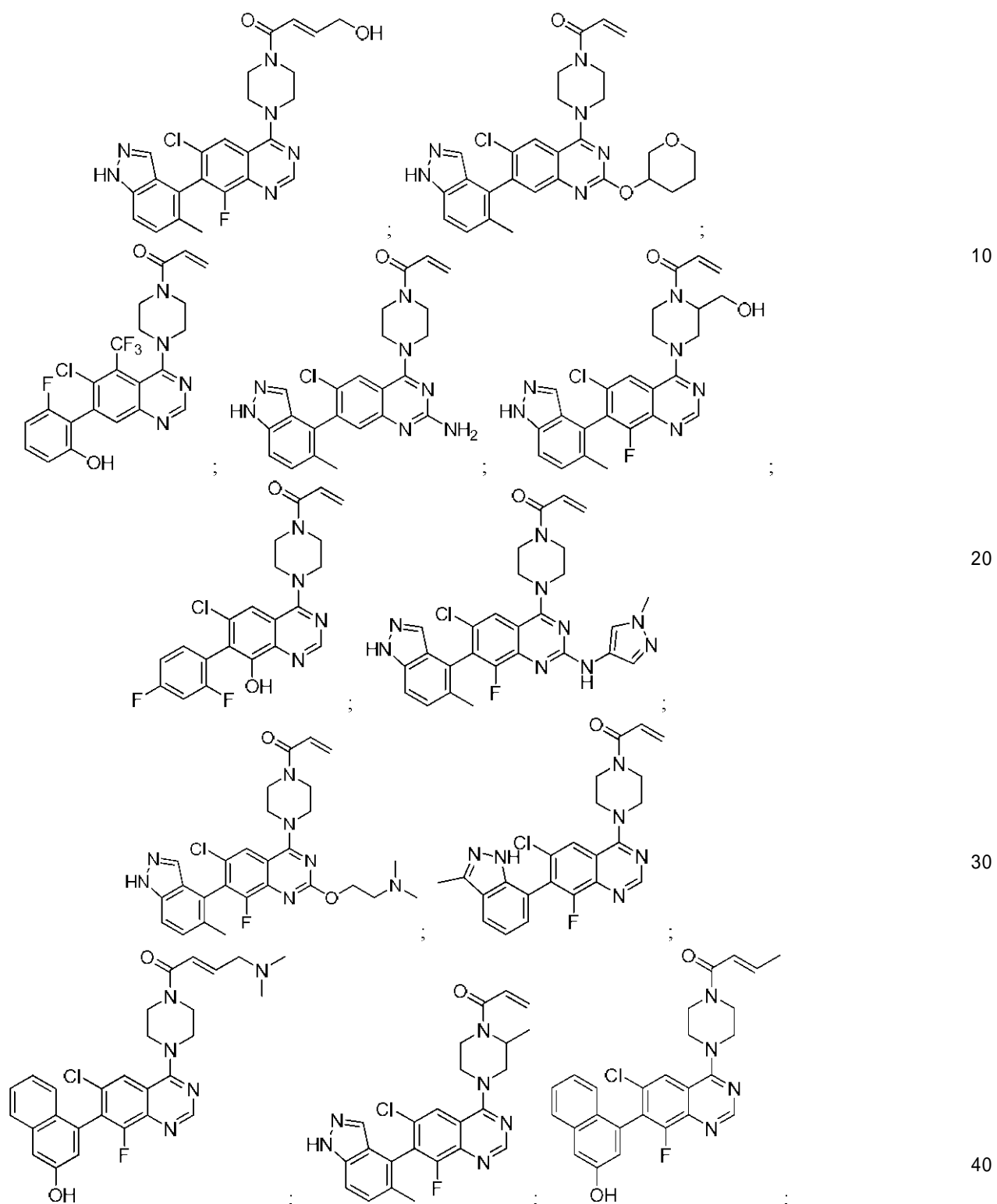
【化 1 8 7】



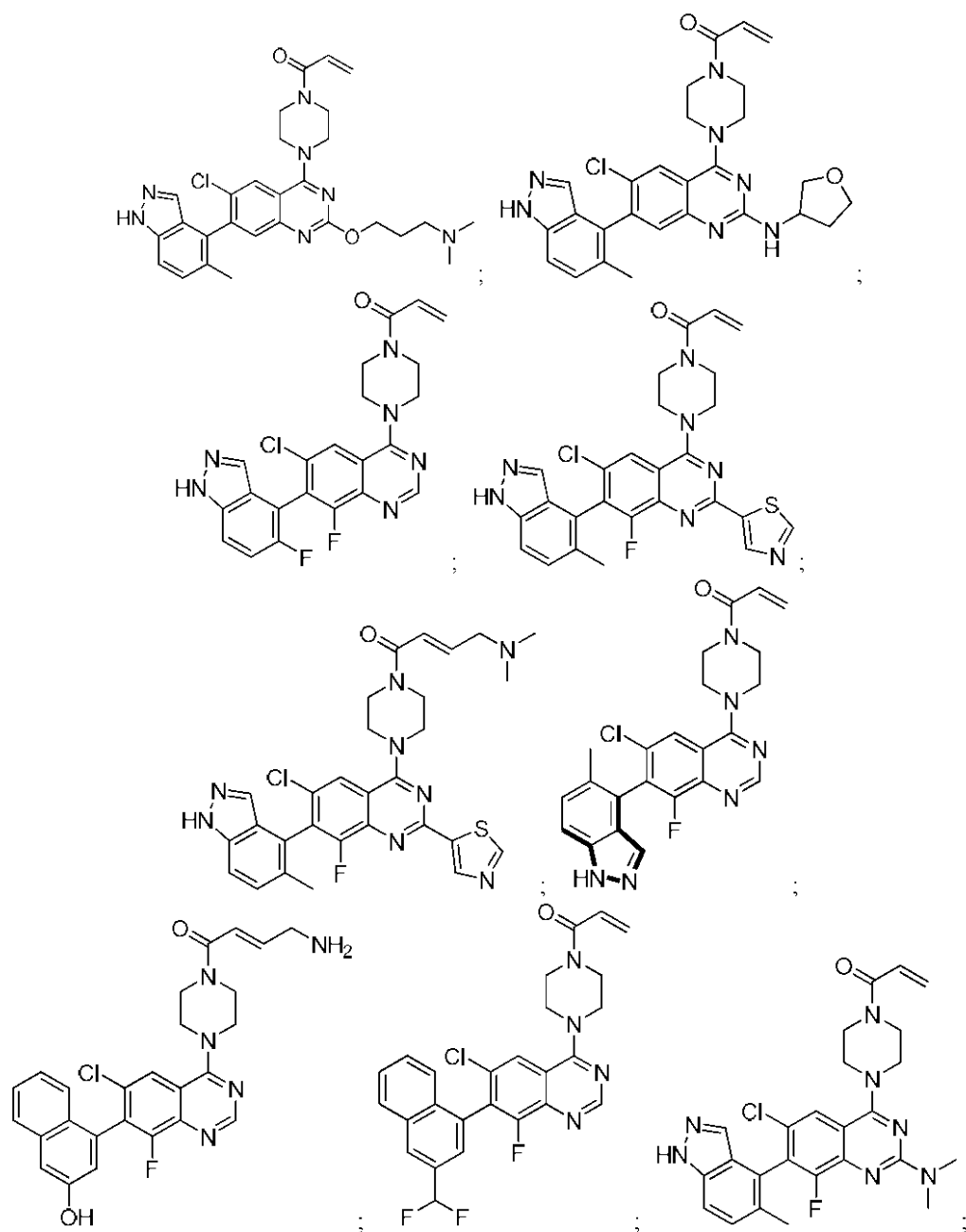
【化 1 8 8】



【化 1 8 9】

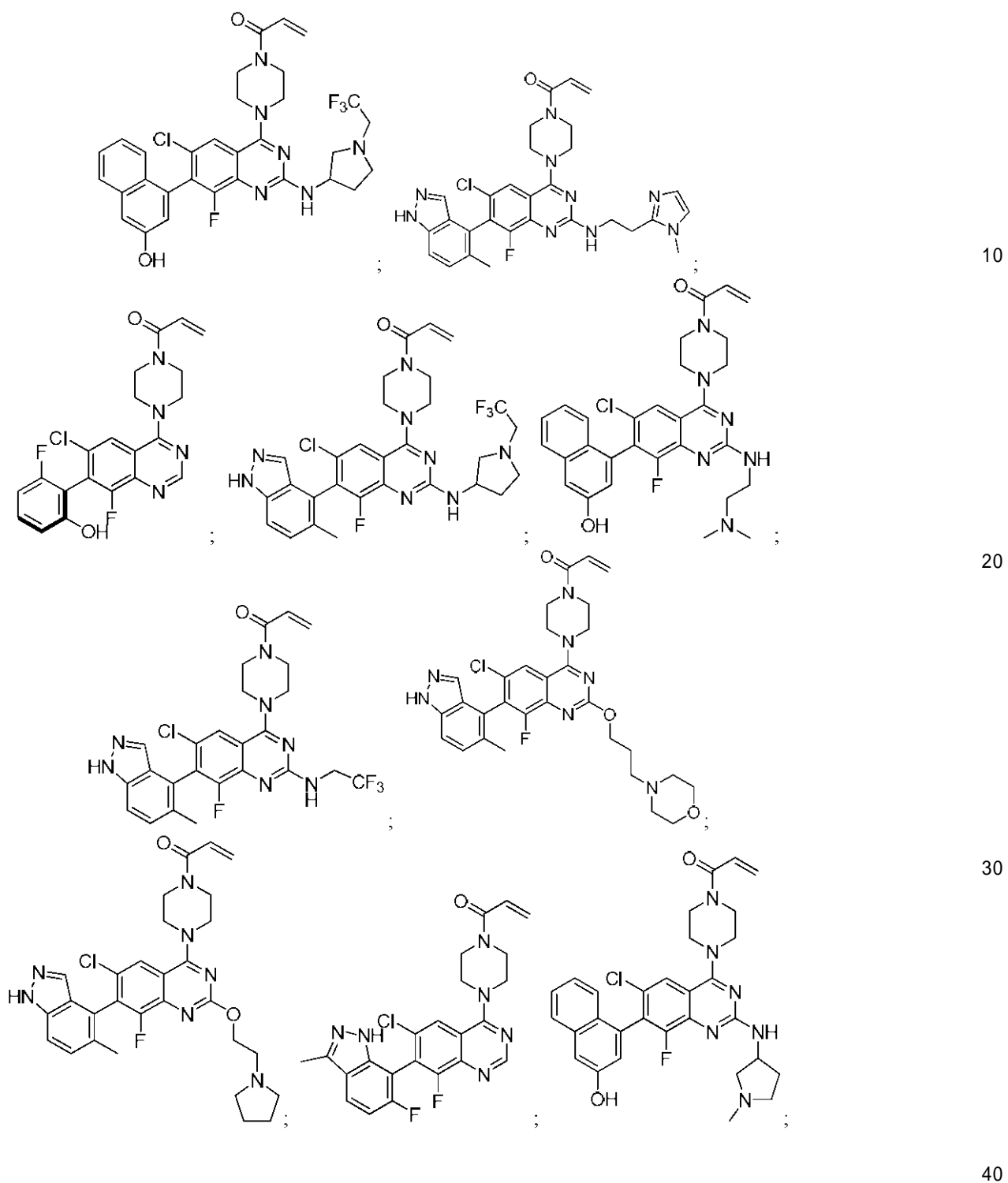


【化 190】

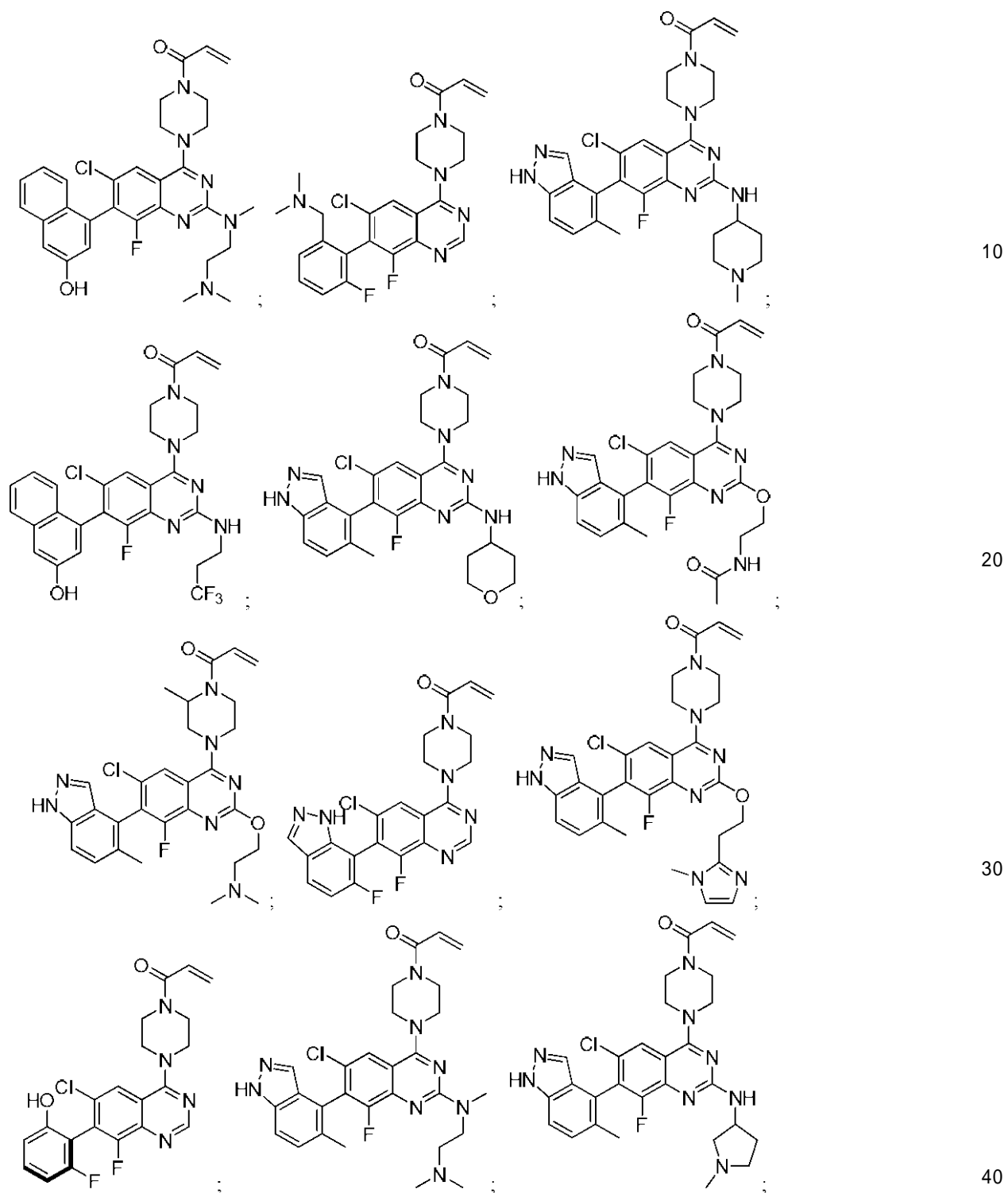


[illegible]

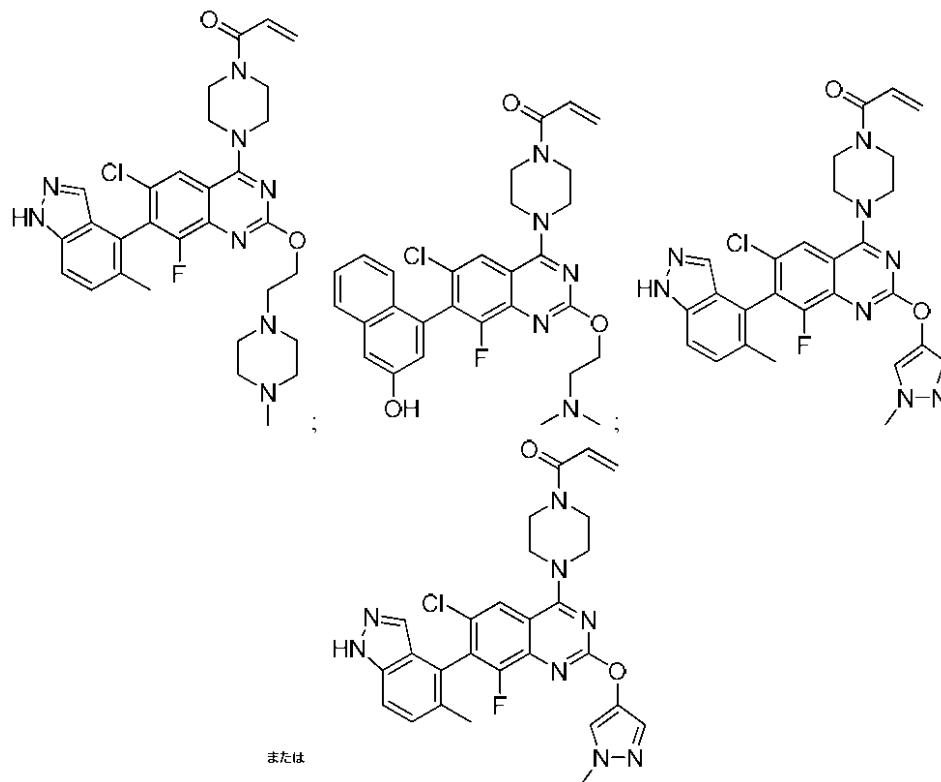
【化 1 9 2】



【化 1 9 3】



【化 1 9 4】



10

20

のうちの 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 4 7】

がんの処置方法における使用のための請求項 4 6 に記載の薬学的組成物。

30

【請求項 4 8】

前記がんが、血液がん、膵臓がん、MYH 関連ポリポーシス、結腸直腸がん、または肺がんである、請求項 4 7 に記載の使用のための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景

技術分野

本発明は、一般に、例えば、がんの処置のための新規の化合物およびその調製方法ならびに、治療薬または予防薬としての使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

関連技術の説明

RAS は、189 個のアミノ酸（分子量 21 kDa）の密接に関連した単量体球状タンパク質群を表し、RAS は原形質膜と会合し、GDP または GTP のいずれかと結合する。RAS は分子スイッチとして作用する。RAS が GDP と結合すると、休止状態またはオフになり、「不活性」である。一定の成長促進刺激物に対する細胞の曝露にตอบสนองして、RAS は、結合した GDP を GTP と交換するように誘導される。GTP 結合により、RAS は「スイッチオン」し、他のタンパク質（その「下流標的」）と相互作用し、活性化することができる。RAS タンパク質自体は GTP を加水分解して GDP に戻し、それ

50

によってR A S自体をオフ状態にする内因性の能力は非常に低い。R A Sのスイッチオフには、R A Sと相互作用してG T PのG D Pへの変換を非常に促進する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が必要である。G A Pと相互作用するかG T Pを変換してG D Pに戻す能力に影響をおよぼすR A Sの任意の変異により、タンパク質活性化が延長され、その結果細胞に成長および分裂を継続するように指示するシグナルが延長されるであろう。これらのシグナルによって細胞が成長および分裂するので、過度に活動的なR A Sシグナル伝達は、最終的にがんを引き起こし得る。

【0003】

構造的に、R A Sタンパク質は、R A Sの酵素活性（グアニンヌクレオチド結合および加水分解（G T Pアーゼ反応））を担うGドメインを含む。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末端伸長領域を含み、このC A A Xボックスは翻訳後修飾することができ、R A Sタンパク質の膜へのターゲティングを担う。Gドメインは、サイズがおよそ21～25 kDaであり、リン酸結合ループ（P-loop）を含む。P-loopは、R A Sタンパク質中のヌクレオチドが結合するポケットを示し、ヌクレオチド結合および加水分解に不可欠な保存アミノ酸残基（グリシン12、トレオニン26、およびリジン16）を有するドメインの固定部分である。Gドメインはまた、いわゆるスイッチI領域（残基30～40）およびスイッチII領域（残基60～76）を含み、これらの領域は共に休止状態と負荷状態とをスイッチする能力のためにしばしば「スプリング負荷」機構と表されるタンパク質の動的部分である。重要な相互作用は、トレオニン-35およびグリシン-60によってスイッチ1領域およびスイッチ2領域をそれぞれその活性な高次構造に維持するG T Pのγ-リン酸と形成される水素結合である。G T Pの加水分解およびリン酸塩の放出後、これら2つは不活性なG D P高次構造に弛緩される。

【0004】

R A Sサブファミリーの代表的なメンバーは、主に多くのがん型に關与するH R A S、K R A S、およびN R A Sである。しかし、多数の他のメンバー（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、およびR R A S 2が含まれる）が存在する。

【0005】

R A S遺伝子の3つの主なイソ型（H R A S、N R A S、またはK R A S）のうちのいずれか1つの変異は、ヒト腫瘍発生において最も一般的な事象である。全ヒト腫瘍の約30%が、いくらかのR A S遺伝子変異を保有することが見出されている。意外なことに、K R A S変異は25～30%の腫瘍で検出される。比較すると、N R A SおよびH R A Sファミリーメンバーで生じる発がん性変異の割合ははるかに低い（それぞれ、8%および3%）。最も一般的なK R A S変異は、P-loop中の残基G12およびG13ならびに残基Q61で見出される。

【0006】

G12Cは、K R A S遺伝子で頻繁に変異する（グリシン-12からシステインへの変異）。この変異は、約13%のがん、約43%の肺がん、およびほぼ100%のM Y H関連ポリポーシス（家族性結腸がん症候群）で見出されている。しかし、小分子を使用したこの遺伝子のターゲティングは困難である。

【0007】

したがって、この分野は進歩しているが、例えば、K R A S、H R A S、またはN R A Sの阻害によるがん処置のための化合物および方法の改良が当該分野で依然として必要とされている。本発明は、この要求を満たし、さらに関連する利点を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

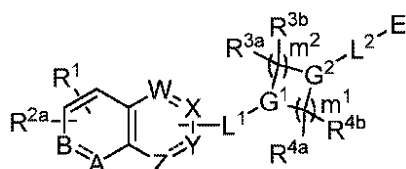
【0008】

概要

簡潔に述べれば、本発明は、G12C変異のKRAS、HRAS、および/またはNRASのタンパク質を調整することができる化合物（その立体異性体、薬学的に許容され得る塩、互変異性体、およびプロドラッグが含まれる）を提供する。いくつかの例では、本化合物は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の12位で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剤として作用する。がんなどの種々の疾患または容態の処置のためのかかる化合物の使用方法も提供する。

1つの実施形態では、以下の構造（I）：

【化1】



(I)

（式中、R¹、R^{2a}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、A、B、W、X、Y、Z、およびEは本明細書中に定義の通りである）を有する化合物またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、立体異性体、もしくはプロドラッグを提供する。1つまたはそれを超える上記の構造（I）の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物も種々の他の実施形態に提供する。

【0009】

他の実施形態では、本発明は、がんの処置方法であって、有効量の構造（I）の化合物のいずれか1つまたはそれを超えるものを含む薬学的組成物を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0010】

他の提供した方法は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の活性を調節する方法であって、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質を構造（I）の化合物のうちのいずれか1つと反応させる工程を含む、方法を含む。他の実施形態では、細胞集団の増殖を阻害する方法であって、細胞集団を構造（I）の化合物のうちのいずれか1つと接触させる工程を含む、方法も提供する。

【0011】

他の実施形態では、本発明は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異によって媒介される障害の処置を必要とする被験体において該処置を行う方法であって、被験体がKRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異を有するかどうかを決定する工程；および被験体がKRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異を有すると決定された場合、被験体に治療有効量の1つまたはそれを超える構造（I）の化合物を含む薬学的組成物を投与する工程を含む、方法に関する。

【0012】

なおさらなる実施形態では、本発明は、標識されたKRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質を調製する方法であって、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異体を構造（I）の化合物と反応させて標識されたKRAS、HRAS、またはNRASのG12Cタンパク質を得る、反応させる工程を含む、方法に関する。

【0013】

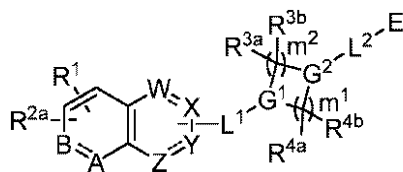
本発明のこれらおよび他の態様は、以下の詳細な説明を参照すると明らかになるであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

以下の構造（I）：

【化 1 3 8】



(I)

(式中、

Aは、 CR^1 、 CR^{2b} 、 NR^7 、またはSであり；Bは、結合、 CR^1 、または CR^{2c} であり、 G^1 および G^2 は、それぞれ独立して、NまたはCHであり；W、X、およびYは、それぞれ独立して、N、 NR^5 、または CR^6 であり；Zは、結合、N、または CR^{6a} であるか、あるいはYがC=Oである場合、ZはNHであり； L^1 は、結合または NR^7 であり； L^2 は、結合またはアルキレンであり； R^1 は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり； R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり； R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであるか；または R^{3a} と R^{3b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{3a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成し； R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであるか；または R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{4a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成し； R^5 は、各出現において独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または L^1 への結合であり； R^6 は、各出現において独立して、H、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、-CO₂NR^aR^b(式中、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^a と R^b とが接合して炭素環または複素環を形成する)、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、ヒドロキシルアルキルアミノ(hydroxyalkylaminy)、アミノジニルアルキル、アミノジニルアルコキシ、アミ

ンジニルアルキルアミニル、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、グアニジニルアルキルアミニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミニルアルコキシ、アルキルアミニルアルコキシ、アルキルカルボニルアミニルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミニル、ヘテロアリールアルキルアミニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミニル、アリールアルキルアミニル、アリールアルキルオキシ、または L^1 への結合であり；

R^{6a} は、H、アルキル、または L^1 への結合であり；

R^7 は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化139】

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

E は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の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分であり、

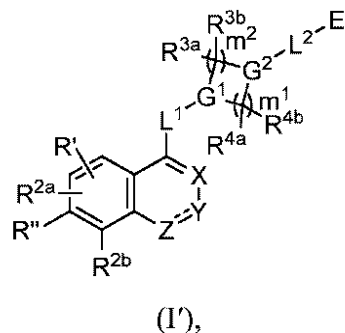
ここで、W、X、Y、またはZのうちの少なくとも1つは CR^6 （式中、 R^6 は L^1 への結合である）であるか、あるいはW、X、またはYのうちの少なくとも1つは NR^5 （式中、 R^5 は L^1 への結合である）であり、

但し、 R^1 がピリジルである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの少なくとも1つ（least one）はHではない）を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、もしくは立体異性体。

（項目2）

前記化合物が、以下の構造（I'）：

【化140】



（式中、

R' は R^1 であり、 R'' は R^{2c} であるか、または R' は H であり、 R'' は R^1 である）を有する、項目1に記載の化合物。

（項目3）

前記化合物が、以下の構造（I'a）：

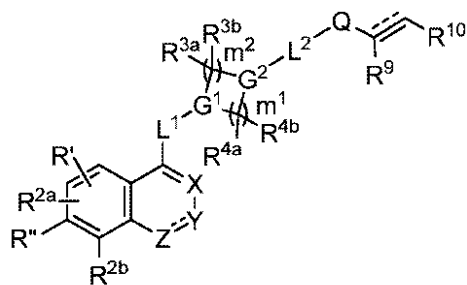
10

20

30

40

【化 1 4 1】



(I'a)

10

(式中、

【化 1 4 2】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

20

R^8 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；

$R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 1 4 3】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

30

【化 1 4 4】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

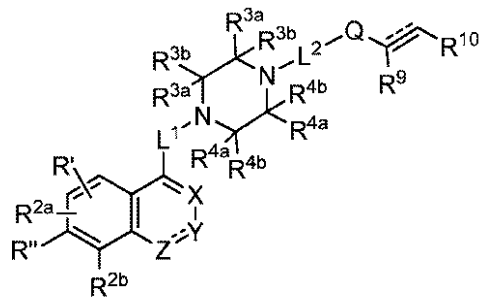
R' は R^1 であり、 R'' は R^{2c} であるか、または R' は H であり、 R'' は R^1 である）を有する、項目 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4)

前記化合物が、以下の構造 (I' b)、(I' c)、(I' d)、または (I' e)：

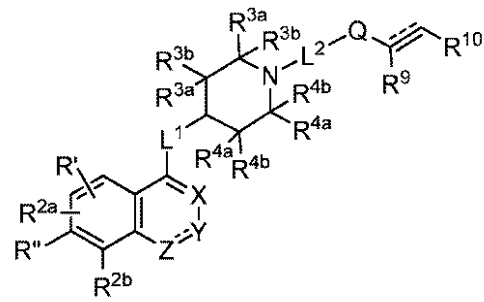
40

【化 1 4 5 - 1】



(I'b)

;

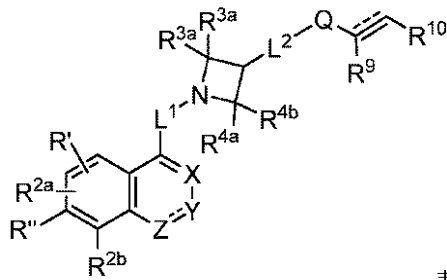


(I'c)

;

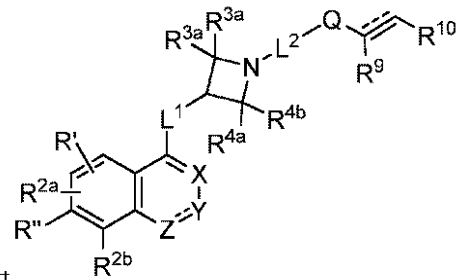
10

【化 1 4 5 - 2】



(I'd)

または



(I'e)

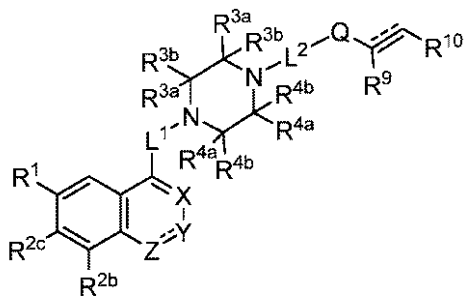
20

のうちの 1 つを有する、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

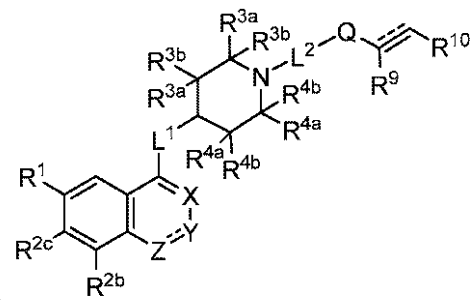
前記化合物が、以下の構造 (I ' f) 、 (I ' g) 、 (I ' h) 、または (I ' i) :

【化 1 4 6】



(I'f)

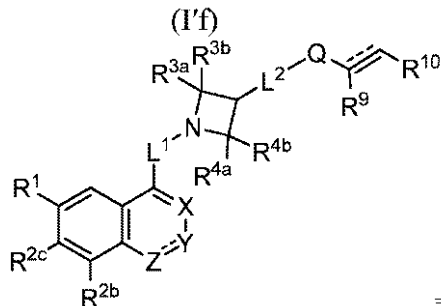
;



(I'g)

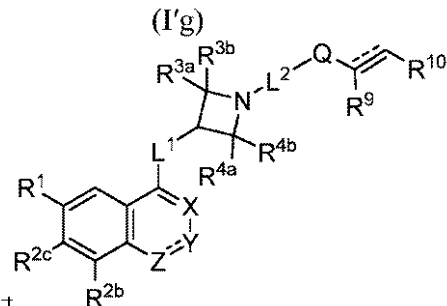
;

30



(I'h)

または



(I'i)

40

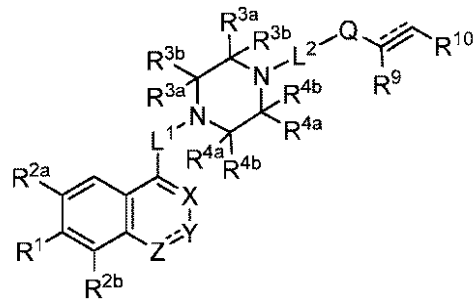
のうちの 1 つを有する、項目 4 に記載の化合物。

50

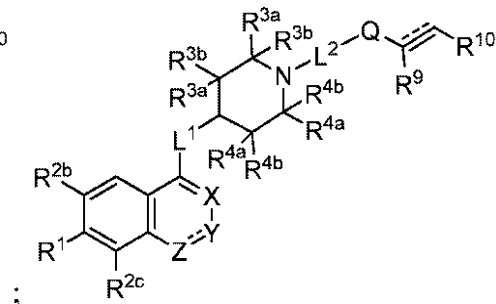
(項目6)

前記化合物が、以下の構造 (I'j)、(I'k)、(I'l)、または (I'm) :

【化147-1】



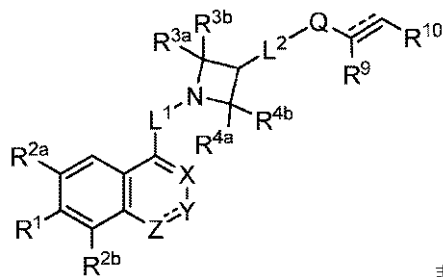
(I'j)



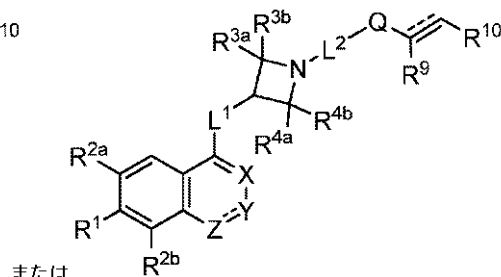
(I'k)

10

【化147-2】



(I'l)



(I'm)

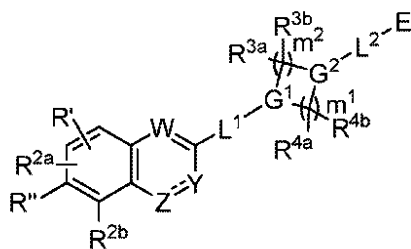
20

のうちの1つを有する、項目5に記載の化合物。

(項目7)

前記化合物が、以下の構造 (I'') :

【化148】



(I'')

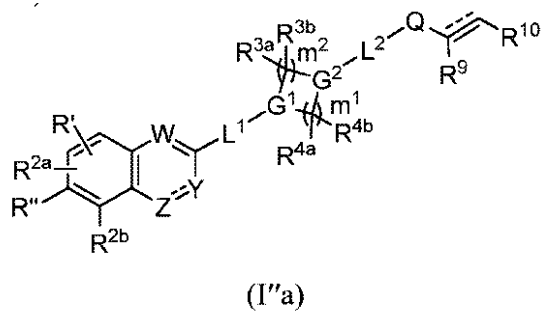
40

(式中、R'はR¹であり、R''はR^{2c}であるか、またはR'はHであり、R''はR¹である)を有する、項目1に記載の化合物。

(項目8)

前記化合物が、以下の構造 (I''a) :

【化 1 4 9】



10

(式中、

【化 1 5 0】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

R^8 は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 1 5 1】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 1 5 2】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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；

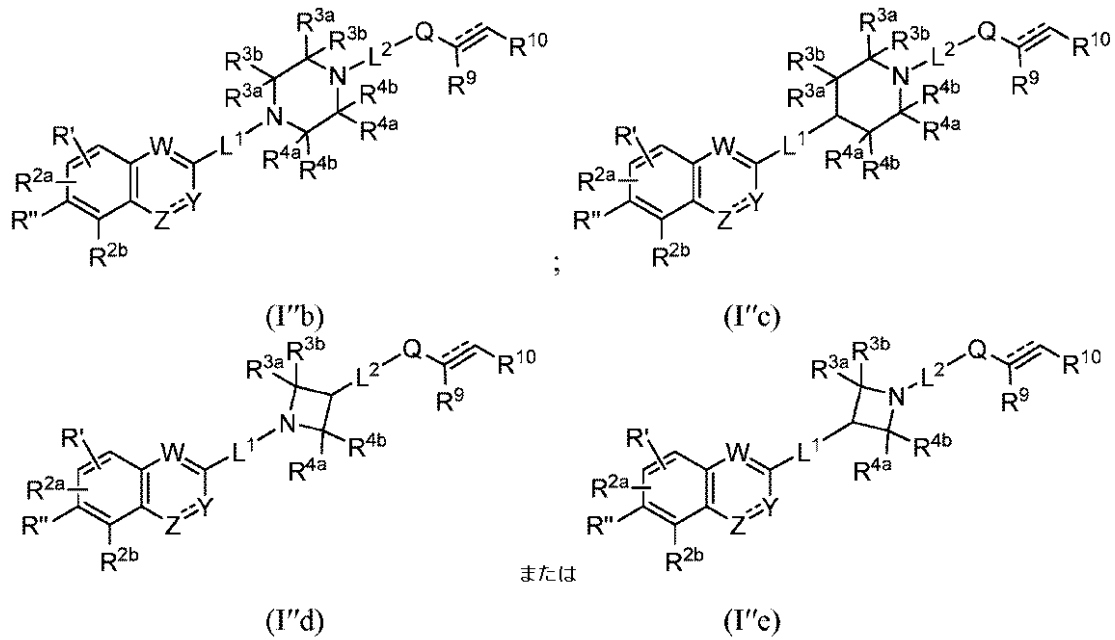
R' は R^1 であり、 R'' は R^2 であるか、または R' は H であり、 R'' は R^1 である）を有する、項目 1 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

前記化合物が、以下の構造 (I' b)、(I' c)、(I' d)、または (I' e)：

40

【化 1 5 3】



10

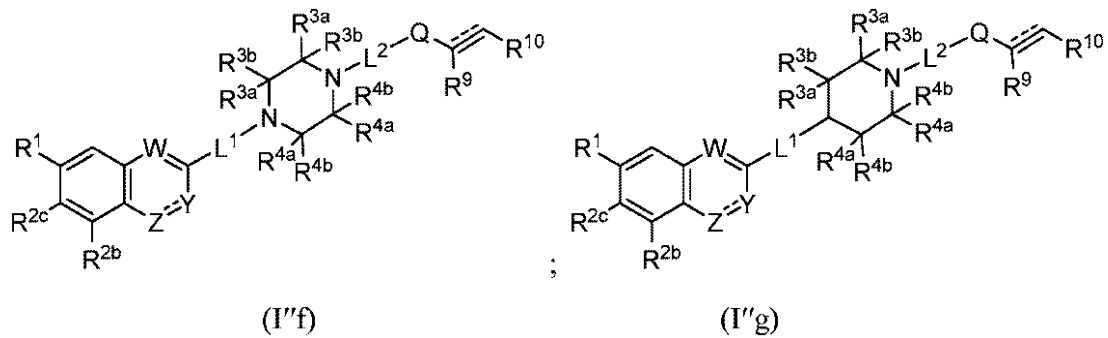
20

のうちの 1 つを有する、項目 8 に記載の化合物。

(項目 1 0)

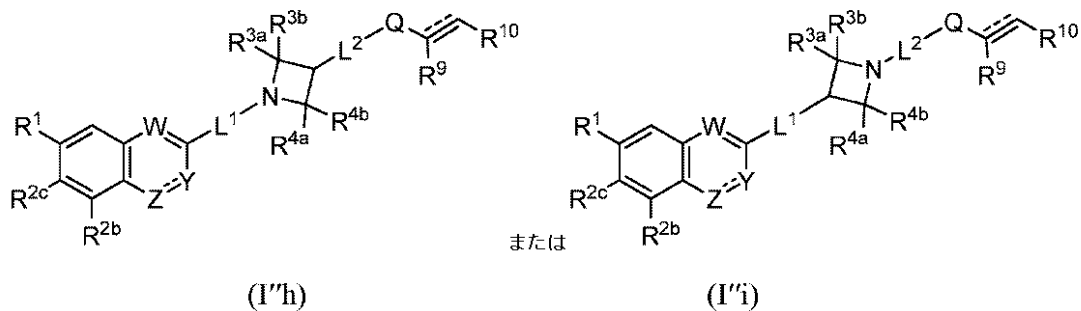
前記化合物が、以下の構造 (I ' ' f)、(I ' ' g)、(I ' ' h)、または (I ' ' i) :

【化 1 5 4 - 1】



30

【化 1 5 4 - 2】



40

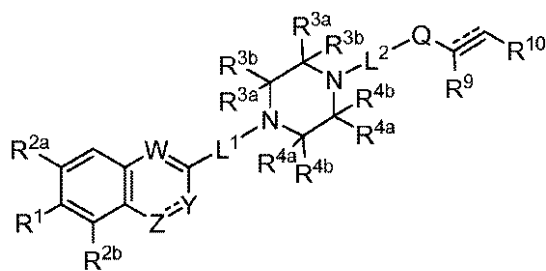
のうちの 1 つを有する、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 1)

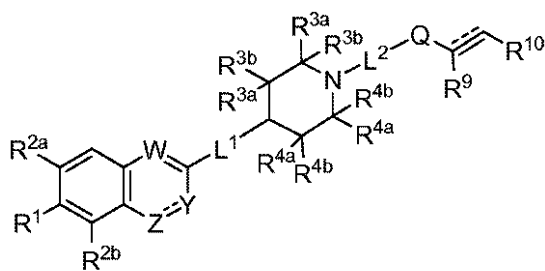
50

前記化合物が、以下の構造 (I' ' j)、(I' ' k)、(I' ' l)、または (I' ' m) :

【化 1 5 5】

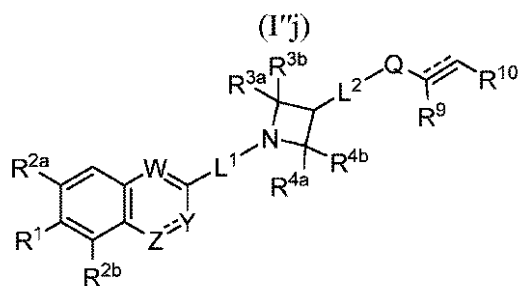


;



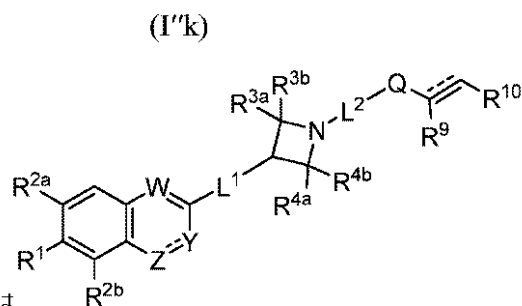
;

10



(I'l)

または



(I'm)

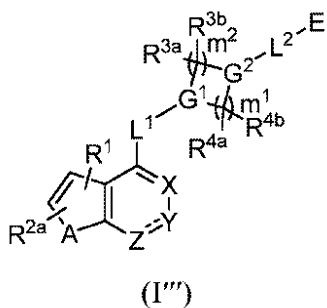
20

のうちの 1 つを有する、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 2)

前記化合物が、以下の構造 (I' ' ') :

【化 1 5 6】



(I''')

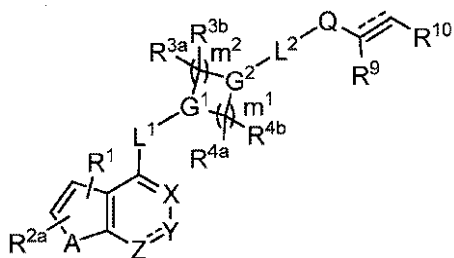
30

(式中、A は NH または S である) を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

前記化合物が、以下の構造 (I' ' ' a) :

【化 1 5 7】



(I'''a)

40

50

(式中、

【化 1 5 8】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

$R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 1 5 9】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 1 6 0】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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；

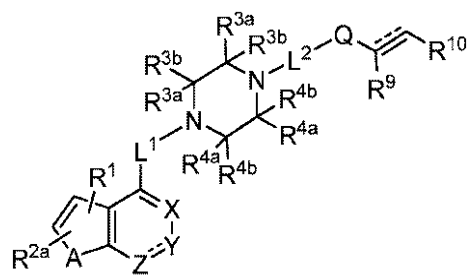
A は NH または S である）を有する、項目 1 または 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物

°

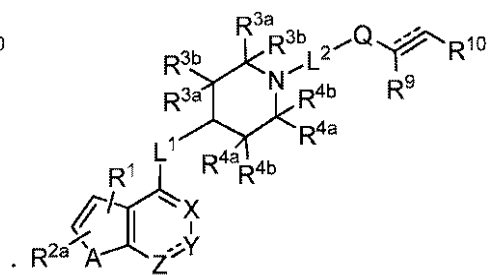
(項目 1 4)

前記化合物が、以下の構造 (I''b)、(I''c)、(I''d)、または (I''e)：

【化 1 6 1 - 1】



(I''b)



(I''c)

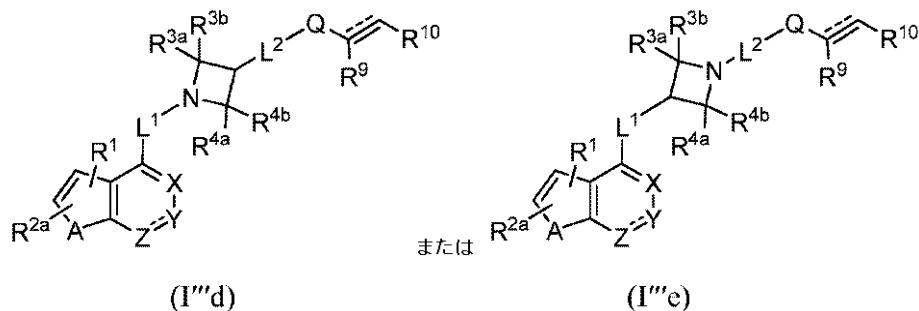
10

20

30

40

【化 1 6 1 - 2】



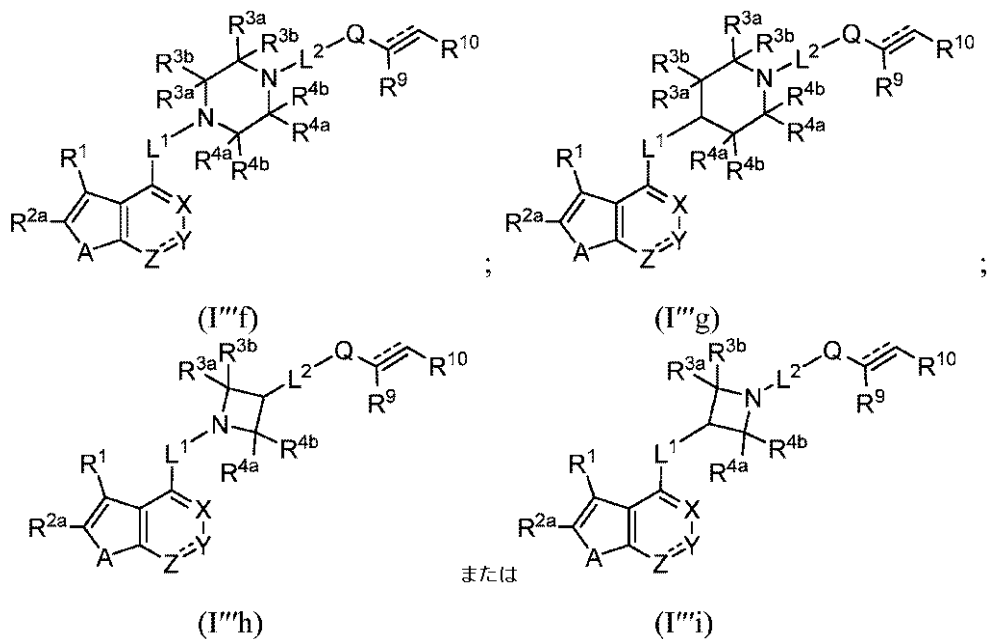
10

のうちの 1 つを有する、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

前記化合物が、以下の構造 (I ' ' ' f)、(I ' ' ' g)、(I ' ' ' h)、または (I ' ' ' i) :

【化 1 6 2】



20

30

のうちの 1 つを有する、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

R¹ がアリールである、項目 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

R¹ がフェニルである、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 8)

R¹ がナフチル (n a p t h y l) である、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 1 9)

R¹ が非置換である、項目 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 0)

R¹ が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されている、項目 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

前記置換基が、ハロ、シアノ、シアノ C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ C₃ ~ C₈ シクロア

50

10

前記置換基が、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシルメチル、メトキシ、メトキシメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アミニルカルボニル、およびシクロプロピルから選択される、項目 21 に記載の化合物。

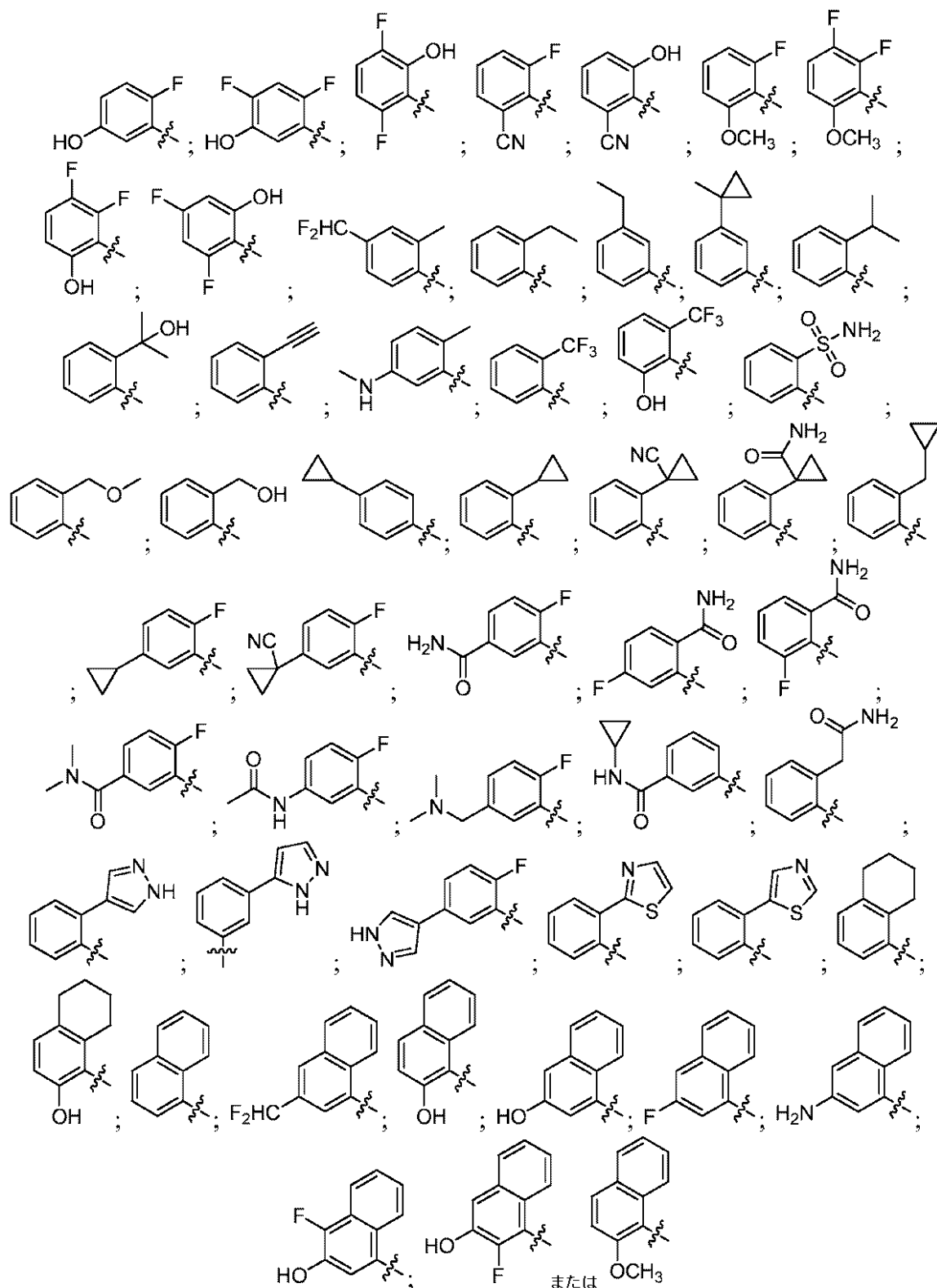
R^{-1} が、以下の構造：

20

30

40

【化 1 6 3 - 2】



のうちの1つを有する、項目1～22のいずれか1項に記載の化合物。

(項目24)

R^1 がヘテロアリールである、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

R^1 が、酸素、硫黄、窒素、またはその組み合わせを含む、項目24に記載の化合物。

(項目26)

R^1 が、チオフェニル、ピリジニル、ピリジノニル、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、ジヒドロキノリノニル、テトラヒドロキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリノニル、ベンゾチオフェニル、またはジヒドロベンゾジオキシニルである、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 7)

R^1 が非置換である、項目 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R^1 が 1 つまたはそれを超える置換基で置換されている、項目 2 4 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

前記置換基が、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_2 \sim C_6$ アルケニルカルボニルアミニルから選択される、項目 2 8 に記載の化合物。

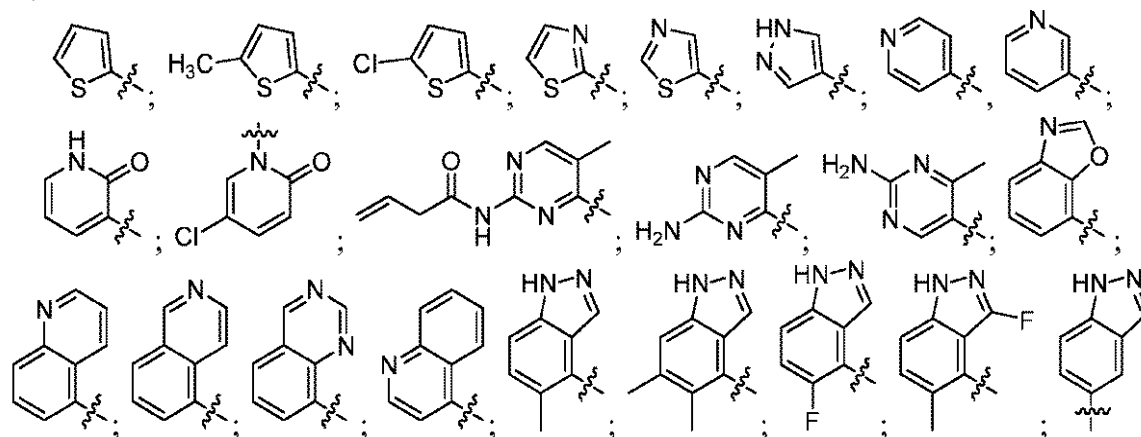
(項目 3 0)

前記置換基が、フルオロ、クロロ、アミノ、およびメチルから選択される、項目 2 9 に記載の化合物。

(項目 3 1)

R^1 が、以下の構造：

【化 1 6 4 - 1】

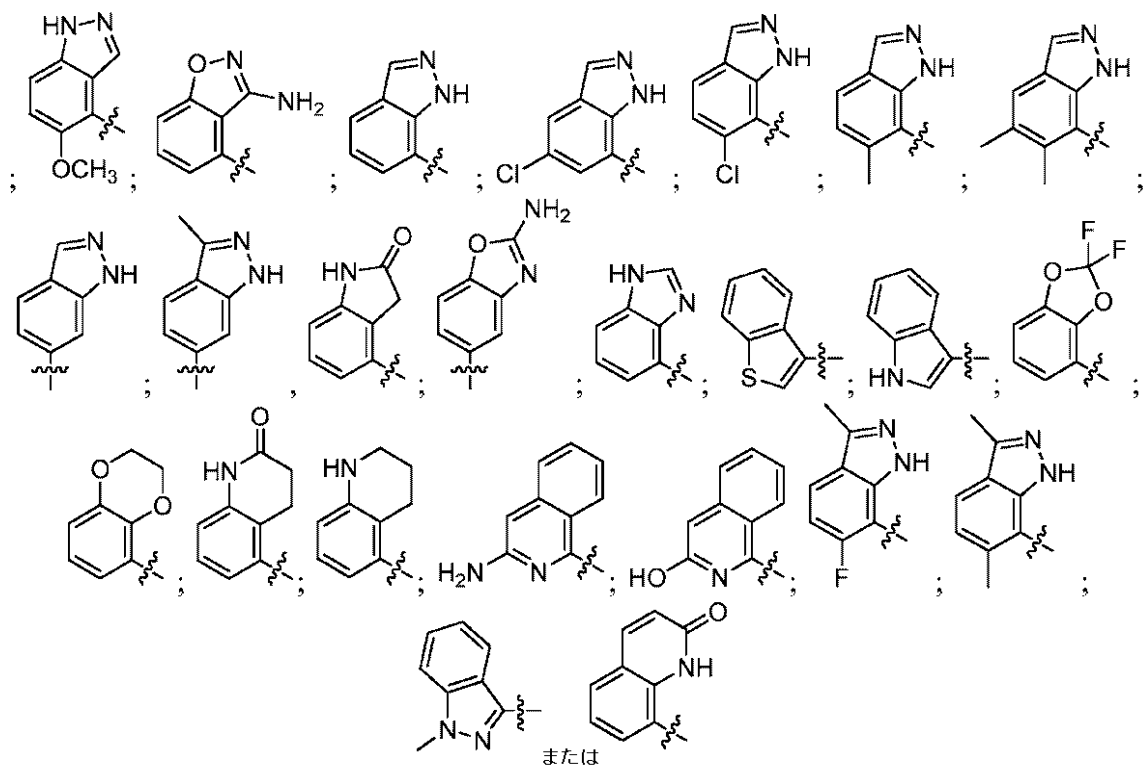


10

20

30

【化 1 6 4 - 2】



のうちの1つを有する、項目24～30のいずれか1項に記載の化合物。

(項目32)

R^{2a} がHである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目33)

R^{2a} がハロである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

R^{2a} がクロロまたはフルオロである、項目33に記載の化合物。

(項目35)

R^{2a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目36)

R^{2a} が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、項目1～31のいずれか1項に記載の化合物。

(項目37)

R^{2a} がシクロプロピルである、項目36に記載の化合物。

(項目38)

R^{2b} および R^{2c} が、存在する場合、Hである、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目39)

R^{2b} および R^{2c} が、存在する場合、それぞれ独立して、ハロである、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目40)

R^{2b} が、存在する場合、ハロである、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目41)

R^{2c} が、存在する場合、ハロである、項目1～37のいずれか1項に記載の化合物。

(項目42)

ハロがクロロまたはフルオロである、項目39～41のいずれか1項に記載の化合物。

(項目43)

10

20

30

40

50

Q が - C (= O) - である、項目 5 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 4)

Q が - S (= O) ₂ - である、項目 5 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5)

Q が - N R ⁸ C (= O) - である、項目 5 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 6)

Q が - N R ⁸ S (= O) ₂ - である、項目 5 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

R ⁸ が H である、項目 4 5 または 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 8)

R ⁸ がヒドロキシアルキルである、項目 4 5 または 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 9)

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 4 8 に記載の化合物。

(項目 5 0)

R ⁹ または R ¹⁰ のうちの少なくとも 1 つが H である、項目 5 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 1)

R ⁹ および R ¹⁰ がそれぞれ H である、項目 5 0 に記載の化合物。

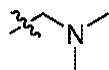
(項目 5 2)

R ¹⁰ がアルキルアミノアルキルである、項目 5 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 3)

R ¹⁰ が以下の構造：

【化 1 6 5】



を有する、項目 5 2 に記載の化合物。

(項目 5 4)

R ¹⁰ がヒドロキシアルキルである、項目 5 ~ 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 5)

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 5 4 に記載の化合物。

(項目 5 6)

R ⁹ と R ¹⁰ とが接合して炭素環を形成する、項目 5 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 7)

前記炭素環が、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、またはフェニル環である、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 8)

E が、以下の構造：

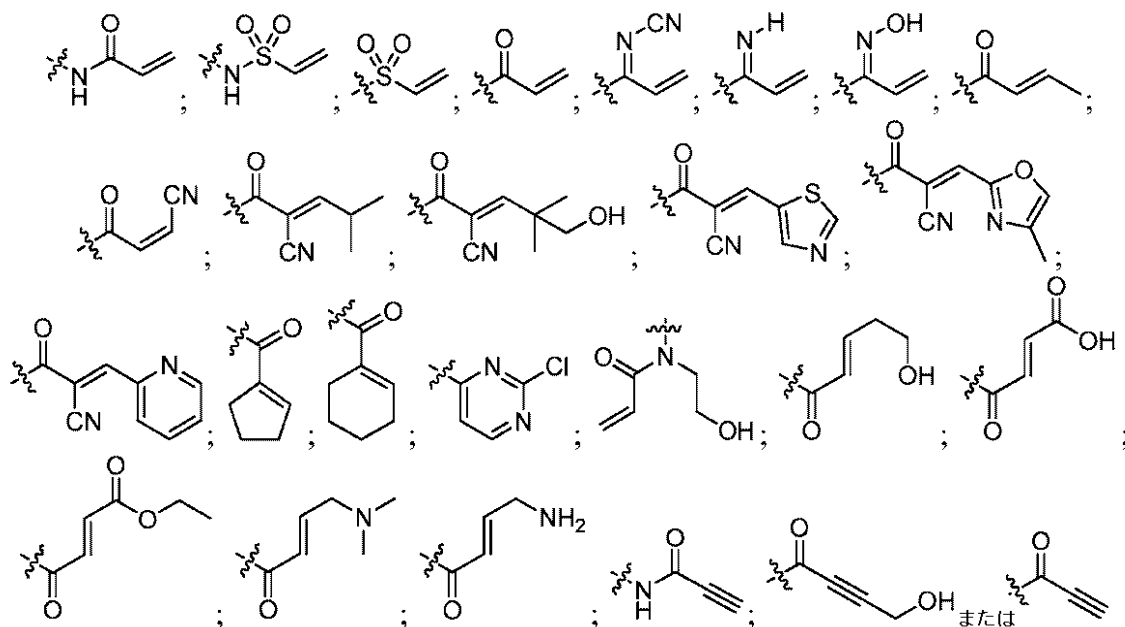
10

20

30

40

【化 1 6 6】



10

20

のうちの1つを有する、項目1～57のいずれか1項に記載の化合物。

(項目59)

L^1 が結合である、項目1～58のいずれか1項に記載の化合物。

(項目60)

L^1 が $-NR^7-$ である、項目1～58のいずれか1項に記載の化合物。

(項目61)

L^1 が $-NH-$ である、項目60に記載の化合物。

(項目62)

L^2 が結合である、項目1～61のいずれか1項に記載の化合物。

(項目63)

L^2 がアルキレンである、項目1～61のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目64)

L^2 が $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である、項目63に記載の化合物。

(項目65)

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、および R^{4b} が H である、項目1～64のいずれか1項に記載の化合物。

(項目66)

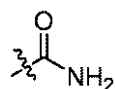
R^{3a} または R^{4a} がアミニルカルボニルである、項目1～64のいずれか1項に記載の化合物。

(項目67)

アミニルカルボニルが

40

【化 1 6 7】



である、項目66に記載の化合物。

(項目68)

R^{3a} または R^{4a} がシアノである、項目1～64のいずれか1項に記載の化合物。

(項目69)

50

- ZがNである、項目1～68のいずれか1項に記載の化合物。
- (項目70)
- XがNである、項目69に記載の化合物。
- (項目71)
- YがNである、項目69に記載の化合物。
- (項目72)
- Yが CR^6 (式中、 R^6 はHである)であり、Wが CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である)である、項目70に記載の化合物。
- (項目73)
- Yが CR^6 (式中、 R^6 はHである)であり、Wが CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である)であり、Xが CR^6 (式中、 R^6 は、シアノ、メトキシ、またはアミノである)である、項目69に記載の化合物。
- (項目74)
- Xが CR^6 であり、 R^6 がシアノである、項目73に記載の化合物。
- (項目75)
- Wが CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である)であり、Xが CR^6 (式中、 R^6 はHである)である、項目71に記載の化合物。
- (項目76)
- Zが結合である、項目1に記載の化合物。
- (項目77)
- Yが NR^5 である、項目1または76に記載の化合物。
- (項目78)
- R^5 がHである、項目77に記載の化合物。
- (項目79)
- XまたはYが CR^6 である、項目1に記載の化合物。
- (項目80)
- R^6 が、シアノ、メトキシ、またはアミノである、項目79に記載の化合物。
- (項目81)
- 前記化合物が表1中の化合物から選択される、項目1に記載の化合物。
- (項目82)
- 項目1～81のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物。
- (項目83)
- 前記薬学的組成物が経口投与のために製剤化されている、項目82に記載の薬学的組成物。
- (項目84)
- 前記薬学的組成物が注射のために製剤化されている、項目83に記載の薬学的組成物。
- (項目85)
- がんの処置方法であって、有効量の項目82に記載の薬学的組成物を該処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。
- (項目86)
- 前記がんが、KRAS G12C変異、HRAS G12C変異、またはNRAS G12C変異によって媒介される、項目85に記載の方法。
- (項目87)
- 前記がんが、血液がん、膵臓がん、MYH関連ポリポーシス、結腸直腸がん、または肺がんである、項目85に記載の方法。
- (項目88)
- KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の活性を調節する方法であって、該KRASのG12C変異タンパク質を項目1～81のいずれか1項に記載の化合物と反応させる工程を含む、方法。

10

20

30

40

50

(項目 8 9)

細胞集団の増殖を阻害する方法であって、該細胞集団を項目 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。

(項目 9 0)

増殖の阻害を前記細胞集団の細胞生存度の減少として測定する、項目 8 9 に記載の方法。

(項目 9 1)

K R A S G 1 2 C 変異、H R A S G 1 2 C 変異、または N R A S G 1 2 C 変異によって媒介される障害の処置を必要とする被験体において該処置を行う方法であって、該被験体が K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 変異を有するかどうかを決定する工程；および

該被験体が K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 変異を有すると決定された場合、該被験体に治療有効量の項目 8 2 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 9 2)

前記障害ががんである、項目 9 1 に記載の方法。

(項目 9 3)

前記がんが、血液がん、膵臓がん、M Y H 関連ポリポーシス、結腸直腸がん、または肺がんである、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

標識された K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 変異タンパク質を調製する方法であって、K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 変異体を項目 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物と反応させて標識された K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C タンパク質を得る工程を含む、方法。

(項目 9 5)

腫瘍転移を阻害する方法であって、有効量の項目 8 2 に記載の薬学的組成物を該阻害を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

【図面の簡単な説明】【 0 0 1 4 】

図面では、同一の参照符号は類似の要素を示す。図中の要素のサイズおよび相対的位置は、必ずしも一定の比率の縮尺で描写しておらず、これらの要素のうちのいくつかは、図面の視認性を改善するために任意に拡大し、配置している。さらに、描写した要素の特定の形状は、特定の要素の実際の形状に関する任意の情報を伝達することを意図しておらず、専ら図面の認識を容易にするために選択している。

【 0 0 1 5 】

【図 1】 図 1 は、R A S の酵素活性を示す。

【 0 0 1 6 】

【図 2】 図 2 は、R A S のシグナル伝達経路を示す。

【 0 0 1 7 】

【図 3】 図 3 は、いくつかの一般的ながん遺伝子、その各腫瘍型、および累積変異頻度 (全腫瘍) を示す。

【発明を実施するための形態】【 0 0 1 8 】

詳細な説明

以下の説明では、本発明の種々の実施形態の完全な理解を得るために一定の項目を具体的に記載する。しかし、当業者は、本発明をこれらの具体的項目を用いることなく実施することができることと理解するであろう。

【 0 0 1 9 】

文脈上他の意味に解すべき場合を除き、本明細書および特許請求の範囲を通して、用語「comprise」およびその変形形態 (「comprises」および「compr

10

20

30

40

50

ising」など)は、オープンエンド型、すなわち、「～が含まれるが、これらに限定されない」のような包含の意味と解釈すべきである。

【0020】

本明細書を通して、「one embodiment」または「an embodiment」は、実施形態と併せて記載した特定の特性、構造、または特徴が本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書を通した種々の箇所において認められる句「in one embodiment」または「in an embodiment」は、必ずしも同一の実施形態について言及していない。さらに、特定の特性、構造、または特徴を、任意の適切な様式で1つまたはそれを超える実施形態中で組み合わせることができる。

10

【0021】

他で定義しない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明に属する当業者によって一般的に理解されている意味を有する。文脈上そうでないと明確に示されない限り、本明細書および特許請求の範囲中で使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」には、複数形が含まれる。

【0022】

「アミジニル」は、式 - (C = NR_a)NR_bR_c (式中、R_a、R_b、およびR_cは、それぞれ独立して、HまたはC₁ ~ C₆アルキルである)のラジカルをいう。

【0023】

「アミノ」は、-NH₂ラジカルをいう。

20

【0024】

「アミルスルホン」は、-S(O)₂NH₂ラジカルをいう。

【0025】

「カルボキシ」または「カルボキシル」は、-CO₂Hラジカルをいう。

【0026】

「シアノ」は、-CNラジカルをいう。

【0027】

「グアニジニル」は、式 - NR_d(C = NR_a)NR_bR_c (式中、R_a、R_b、R_c、およびR_dは、それぞれ独立して、HまたはC₁ ~ C₆アルキルである)のラジカルをいう。

30

【0028】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OHラジカルをいう。

【0029】

「イミノ」は、=NH置換基をいう。

【0030】

「ニトロ」は、-NO₂ラジカルをいう。

【0031】

「オキソ」は、=O置換基をいう。

【0032】

「チオキソ」は、=S置換基をいう。

40

【0033】

「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、飽和または不飽和であり(すなわち、1つまたはそれを超える二重結合および/または三重結合を含む)、1 ~ 12個の炭素原子(C₁ ~ C₁₂アルキル)、好ましくは1 ~ 8個の炭素原子(C₁ ~ C₈アルキル)、または1 ~ 6個の炭素原子(C₁ ~ C₆アルキル)を有し、分子の残部が単結合によって結合している直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカルをいう(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(t-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなど

50

）。アルキルには、アルケニル（１つまたはそれを超える炭素 - 炭素二重結合）およびアルキニル（エチニルなどの１つまたはそれを超える炭素 - 炭素三重結合）が含まれる。「アミジニルアルキル」は、少なくとも１つのアミジニル置換基を含むアルキル基をいう。「グアニジニルアルキル」は、少なくとも１つのグアニジニル置換基を含むアルキル基をいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキル、アミジニルアルキル、および／またはグアニジニルアルキル基は、任意選択的に置換される。

【 0 0 3 4 】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、飽和または不飽和であり（すなわち、１つまたはそれを超える二重結合および／または三重結合を含む）、１～１２個の炭素原子を有する分子の残部がラジカル基に連結した直鎖または分岐鎖の２価の炭化水素鎖をいう（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、および*n*-ブチニレンなど）。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に結合し、単結合または二重結合を介してラジカル基に結合する。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、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキレン鎖は任意選択的に置換される。

【 0 0 3 5 】

「アルキルシクロアルキル」は、式 - $R_b R_d$ （式中、 R_b は本明細書中に定義のシクロアルキル鎖であり、 R_d は上記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルシクロアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 3 6 】

「アルコキシ」は、式 - OR_a （式中、 R_a は、１～１２個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。「アミジニルアルキルオキシ」は、アルキル基上に少なくとも１つのアミジニル置換基を含むアルコキシ基をいう。「グアニジニルアルキルオキシ」は、アルキル基上に少なくとも１つのグアニジニル置換基を含むアルコキシ基をいう。「アルキルカルボニルアミニルアルキルオキシ」は、アルキル基上に少なくとも１つのアルキルカルボニルアミニル置換基を含むアルコキシ基をいう。「ヘテロシクリルアルキルオキシ」は、アルキル基上に少なくとも１つのヘテロシクリル置換基を含むアルコキシ基をいう。「ヘテロアリールアルキルオキシ」は、アルキル基上に少なくとも１つのヘテロアリール置換基を含むアルコキシ基をいう。「アミニルアルキルオキシ」は、アルキル基上に式 - $NR_a R_b$ （式中、 R_a および R_b は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである）の少なくとも１つの置換基を含むアルコキシ基をいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルコキシ基、アミジニルアルキルオキシ基、グアニジニルアルキルオキシ基、アルキルカルボニルアミニル基、ヘテロシクリルアルキルオキシ基、ヘテロアリールアルキルオキシ（heteroarilyl oxy）基、および／またはアミニルアルキルオキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 3 7 】

「アルコキシアルキル」は、式 - $R_b OR_a$ （式中、 R_a は１～１２個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルであり、 R_b は１～１２個の炭素原子を含む上記定義のアルキレンラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルコキシアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 3 8 】

「アルコキシカルボニル」は、式 - $C(=O)OR_a$ （式中、 R_a は１～１２個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルコキシカルボニル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 3 9 】

「アリールオキシ」は、式 - OR_a （式中、 R_a は本明細書中に定義のアリールラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アリールオキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 4 0 】

「アルキルアミニル」は、式 - NHR_a または - NR_aR_a (式中、各 R_a は、独立して、1 ~ 12 個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである) のラジカルをいう。「ハロアルキルアミニル」基は、アルキル基上に少なくとも1つのハロ置換基を含むアルキルアミニル基である。「ヒドロキシルアルキルアミニル」基は、アルキル基上に少なくとも1つのヒドロキシル置換基を含むアルキルアミニル基である。「アミジニルアルキルアミニル」基は、アルキル基上に少なくとも1つのアミジニル置換基を含むアルキルアミニル基である。「グアニジニルアルキルアミニル」基は、アルキル基上に少なくとも1つのグアニジニル置換基を含むアルキルアミニル基である。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルアミニル基、ハロアルキルアミニル基、ヒドロキシルアルキルアミニル基、アミジニルアルキルアミニル基、および/またはグアニジニルアルキルアミニル基は任意選択的に置換される。

10

【 0 0 4 1 】

「アミニルアルキル」は、少なくとも1つのアミニル置換基 (- NR_aR_b (式中、 R_a および R_b は、それぞれ独立して、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである)) を含むアルキル基をいう。アミニル置換基は、第三級炭素、第二級炭素、または第一級炭素上に存在し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 4 2 】

「アミニルアルキルアミニル」は、式 - NR_aR_b (式中、 R_a はHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、 R_b はアミニルアルキルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルアルキルアミニル基は任意選択的に置換される。

20

【 0 0 4 3 】

「アミニルアルコキシ」は、式 - OR_aNH_2 (式中、 R_a はアルキレンである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルアルコキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 4 4 】

「アルキルアミニルアルコキシ」は、式 - $\text{OR}_a\text{NR}_b\text{R}_c$ (式中、 R_a はアルキレンであり、 R_b および R_c は、それぞれ独立して、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、但し、 R_b または R_c のうちの1つは $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであることを条件とする) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルアミニルアルコキシ基は任意選択的に置換される。

30

【 0 0 4 5 】

「アルキルカルボニルアミニル」は、式 - $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ (式中、 R_a は1 ~ 12 個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルカルボニルアミニル基は任意選択的に置換される。アルケニルカルボニルアミニルは、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含むアルキルカルボニルアミニルである。アルケニルカルボニルアミニル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 4 6 】

「アルキルカルボニルアミニルアルコキシ」は、式 - $\text{OR}_b\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}_a$ (式中、 R_a は1 ~ 12 個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルであり、 R_b はアルキレン (alkylene) である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルカルボニルアミニルアルコキシ基は任意選択的に置換される。

40

【 0 0 4 7 】

「アルキルアミニルアルキル」は、少なくとも1つのアルキルアミニル置換基を含むアルキル基をいう。アルキルアミニル置換基は、第三級炭素、第二級炭素、または第一級炭素上に存在し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルアミニルアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 4 8 】

50

「アミニルカルボニル」は、式 - $C(=O)R_aR_b$ (式中、 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) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルカルボニル基は任意選択的に置換される。

【0049】

「アルキルアミニルカルボニル」は、式 - $C(=O)NR_aR_b$ (式中、 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り、但し、 R_a または R_b のうちの少なくとも1つはアルキルであることを条件とする) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アルキルアミニルカルボニル基は任意選択的に置換される。

【0050】

「アミニルカルボニルアルキル」は、式 - $R_cC(=O)NR_aR_b$ (式中、 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り、 R_c はアルキレンである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルカルボニルアルキル基は任意選択的に置換される。

10

【0051】

「アミニルカルボニル(carbonyl)シクロアルキルアルキル」は、式 - $R_cC(=O)NR_aR_b$ (式中、 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り、 R_c はシクロアルキルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アミニルカルボニルシクロアルキル基は任意選択的に置換される。

【0052】

「アリール」は、水素、6～18個の炭素原子、および少なくとも1つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカルをいう。本発明の目的のために、アリールラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であり、これらの環は縮合環系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、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由来のアリールラジカルが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、用語「アリール」または接頭辞「ar-」(「アラルキル」などの場合)は、任意選択的に置換されたアリールラジカルを含むことを意味する。

20

【0053】

「アラルキル」は、式 - R_b-R_c (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は1つまたはそれを超える上記定義のアリールラジカル(例えば、ベンジルおよびジフェニルメチルなど)である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アラルキル基は任意選択的に置換される。

30

【0054】

「アリールアルキルオキシ」は、式 - OR_b-R_c (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は、1つまたはそれを超える上記定義のアリールラジカル(例えば、ベンジルおよびジフェニルメチルなど)である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アリールアルキルオキシ(arylalkyloxy)基は任意選択的に置換される。

40

【0055】

「アリールアルキルアミニル」は、式 - $N(R_a)R_b-R_c$ (式中、 R_a はHまたは $C_1\sim C_6$ アルキルであり、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は、1つまたはそれを超える上記定義のアリールラジカル(例えば、ベンジルおよびジフェニルメチルなど)である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、アリールアルキルアミニル基は任意選択的に置換される。

【0056】

「カルボキシアルキル」は、式 - R_b-R_c (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は上記定義のカルボキシ基である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、カルボキシアルキル基は任意選択的に置換される。

50

【0057】

「シアノアルキル」は、式 - $R_b - R_c$ (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_c は上記定義のシアノ基である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、シアノアルキル基は任意選択的に置換される。

【0058】

「シクロアルキル」または「炭素環」は、炭素原子および水素原子のみからなり、この環は縮合環系または架橋環系を含むことができ、3 ~ 15 個の炭素原子を有し、好ましくは3 ~ 10 個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、単結合によって分子の残部に結合する安定な非芳香族の単環式または多環式の炭化水素ラジカルをいう。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、および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、環内に1つまたはそれを超える炭素 - 炭素二重結合を含むシクロアルキルである。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、シクロアルキル (またはシクロアルケニル) 基は任意選択的に置換される。

10

【0059】

「シアノシクロアルキル」は、式 - $R_b - R_c$ (式中、 R_b はシクロアルキレン鎖であり、 R_c は上記定義のシアノ基である) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、シアノシクロアルキル基は任意選択的に置換される。

【0060】

「シクロアルキルアミニルカルボニル」は、式 - $C(=O)NR_aR_b$ (式中、 R_a および R_b は、それぞれ独立して、Hまたはシクロアルキルであり、但し、 R_a または R_b のうちの少なくとも1つはシクロアルキルであることを条件とする) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、シクロアルキルアミニルカルボニル基は任意選択的に置換される。

20

【0061】

「シクロアルキルアルキル」は、式 - R_bR_d (式中、 R_b は上記定義のアルキレン鎖であり、 R_d は上記定義のシクロアルキルラジカルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、シクロアルキルアルキル基は任意選択的に置換される。

30

【0062】

「縮合」は、本発明の化合物中の既存の環構造に縮合した本明細書中に記載の任意の環構造をいう。融合環がヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環または縮合ヘテロアリール環の一部となる既存の環構造上の任意の炭素原子が窒素原子に置換される。

【0063】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードをいう。

【0064】

「ハロアルキル」は、1つまたはそれを超える上記定義のハロラジカルに置換された上記定義のアルキルラジカルをいう (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、および1, 2 - ジブロモエチルなど)。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ハロアルキル基は任意選択的に置換される。

40

【0065】

「ハロアルコキシ (haloalkoxy)」は、式 - OR_a (式中、 R_a は、1 ~ 12 個の炭素原子を含む本明細書中に定義のハロアルキルラジカルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ハロアルコキシ基は任意選択的に置換される。

【0066】

「ヘテロシクリル」または「複素環」は、2 ~ 12 個の炭素原子ならびに1 ~ 6 個の窒

50

素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子からなる安定な 3 ~ 18 員の非芳香環ラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であり、この環は縮合環系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原子、炭素原子、または硫黄原子は任意選択的に酸化され；窒素原子は任意選択的に四級化され；ヘテロシクリルラジカルは部分的にまたは完全に飽和している。かかるヘテロシクリルラジカルの例には、ジオキサニル、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 - ピペリジニル (p i p e r i d o n y l)、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が、これらに限定されない。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、「ヘテロシクリルオキシ」は、酸素結合 (- O -) を介して分子の残部に結合したヘテロシクリル基をいう。「ヘテロシクリルアミニル」は、窒素結合 (- N R _a - (式中、R _a は H または C ₁ ~ C ₆ アルキルである)) を介して分子の残部に結合したヘテロシクリル基をいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルオキシ基、および / またはヘテロシクリル (h e t e r o c y c l y l) アミニル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 6 7 】

「N - ヘテロシクリル」は、少なくとも 1 つの窒素を含み、ヘテロシクリルラジカルの分子の残部への結合点がヘテロシクリルラジカル中の窒素原子を介する上記定義のヘテロシクリルラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、N - ヘテロシクリル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 6 8 】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式 - R _b R _e (式中、R _b は上記定義のアルキレン鎖であり、R _e は上記定義のヘテロシクリルラジカルであり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子がアルキルラジカルに任意選択的に結合する) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリルアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 6 9 】

「ヘテロシクリルアルキルオキシ」は、式 - O R _b R _e (式中、R _b は上記定義のアルキレン鎖であり、R _e は上記定義のヘテロシクリルラジカルであり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子がアルキルラジカルに任意選択的に結合する) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリルアルキルオキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 0 】

「ヘテロシクリルアルキルアミニル」は、式 - N (R _c) R _b R _e (式中、R _b は上記定義のアルキレン鎖であり、R _e は上記定義のヘテロシクリルラジカルであり、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子がアルキルラジカルに任意選択的に結合し、R _c は H または C ₁ ~ C ₆ アルキルである) のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロシクリルアルキルオキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 1 】

「ヘテロアリール」は、水素原子、1 ~ 13 個の炭素原子、1 ~ 6 個の窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子、および少なくとも 1 つの芳香環を含む 5 ~ 14 員の環系ラジカルをいう。本発明の目的のために、ヘテロアリールラジカルは、単環系、二環系、三環系、または四環系であってよく、この環は縮合環系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原子、炭素原子、または硫黄原子は任

意選択的に酸化されていてよく；窒素原子は任意選択的に四級化されていてよい。例には、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサリル、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、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキサリル、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（ベンゾチオフエニル）、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、ジベンゾチオフエニル、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 - オキサアゼピニル、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 - 1 H - 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、およびチオフエニル（すなわち、チエニル）が含まれるが、これらに限定されない。「ヘテロアリールオキシ」は、酸素結合（ - O - ）を介して分子の残部に結合したヘテロアリール基をいう。「ヘテロアリールアミニル」は、窒素結合（ - N R_a - （式中、R_aはHまたはC₁ ~ C₆アルキルである））を介して分子の残部に結合したヘテロアリール基をいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、および/またはヘテロアリールアミニル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 2 】

「N - ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含み、ヘテロアリールラジカルの分子の残部への結合点がヘテロアリールラジカル中の窒素原子を介する上記定義のヘテロアリールラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、N - ヘテロアリール基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 3 】

「ヘテロアリールアルキル」は、式 - R_b R_f（式中、R_bは上記定義のアルキレン鎖であり、R_fは上記定義のヘテロアリールラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリールアルキル基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 4 】

「ヘテロアリールアルキルオキシ」は、式 - O R_b R_f（式中、R_bは上記定義のアルキレン鎖であり、R_fは上記定義のヘテロアリールラジカルであり、ヘテロアリールが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子がアルキルラジカルに任意選択的に結合する）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリールアルキルオキシ基は任意選択的に置換される。

【 0 0 7 5 】

「ヘテロアリールアルキルアミニル」は、式 - N R_c R_b R_f（式中、R_bは上記定義のアルキレン鎖であり、R_fは上記定義のヘテロアリールラジカルであり、ヘテロアリールが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルの窒素原子がアルキルラジカルに任意選択的に結合し、R_cはHまたはC₁ ~ C₆アルキルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヘテロアリールアルキルオキシ基は任意選択的に置換される。「ヒドロキシルアルキル（hydroxylalkyl）」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いう。- OH置換基は、第一級炭素、第二級炭素、または第三級炭素上に存在し得る。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヒドロキシルアルキル基は任意選択的に置換される。「ヒドロキシルアル

キルアミニル」は、第一級炭素、第二級炭素、または第三級炭素上に存在する少なくとも1つの-OH置換基を含むアルキルアミニル基である。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、ヒドロキシルアルキルアミニル基は任意選択的に置換される。

【0076】

「チオアルキル」は、式-SR_a（式中、R_aは1～12個の炭素原子を含む上記定義のアルキルラジカルである）のラジカルをいう。本明細書中で具体的に他の意味を示さない限り、チオアルキル基は任意選択的に置換される。

【0077】

本明細書中で使用される用語「置換」は、少なくとも1つの水素原子が非水素原子（ハロゲン原子（F、Cl、Br、およびIなど）；基（ヒドロキシ基、アルコキシ基、およびエステル基など）中の酸素原子；基（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）中の硫黄原子；基（アミン基、アミド基、アルキルアミン基、ジアルキルアミン基、アリールアミン基、アルキルアリールアミン基、ジアリールアミン基、N-オキシド基、イミド基、およびエナミン基など）中の窒素原子；基（トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基など）中のケイ素原子；および種々の他の基中の他のヘテロ原子などであるが、これらに限定されない）への結合に置換された、上記の任意の基（例えば、アルキル、アルケン、アルキルシクロアルキル、アルコキシ、アミジニルアルキルオキシ、グアニジニルアルキルオキシ、アルキルカルボニルアミニルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アミニルアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、ハロアルキルアミニル、ヒドロキシルアルキルアミニル、アミジニルアルキルアミニル、グアニジニルアルキルアミニル、アミニルアルキル、アミニルアルキルアミニル、アミニルアルコキシ、アルキルアミニルアルコキシアリールオキシ、アルキルアミニル、アルキルカルボニルアミニル、アルキルアミニルアルキル、アミニルカルボニル、アルキルアミニルカルボニル、アルキルカルボニルアミニルアルコキシ、アミニルカルボニルアルキル、アミニルカルボニル（carbonyl）シクロアルキルアルキル、チオアルキル、アリール、アラールキル、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルアミニル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミニル、シアノシクロアルキル、シクロアルキルアミニルカルボニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルアミニル、ヒドロキシルアルキルアミニル、および/またはヒドロキシルアルキル）を意味する。「置換」はまた、1つまたはそれを超える水素原子がヘテロ原子（オキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、およびエステル基中の酸素；および基（イミン基、オキシム基、ヒドラゾン基、およびニトリル基など）中の窒素など）へのより高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）に置換された上記基のいずれかを意味する。例えば、「置換」には、1つまたはそれを超える水素原子が、-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に置換された上記基のいずれかが含まれる。「置換」はまた、1つまたはそれを超える水素原子が-C(=O)R_g、-C(=O)OR_g、-C(=O)NR_gR_h、-CH₂SO₂R_g、-CH₂SO₂NR_gR_hに置換された上記基のいずれかを意味する。前述では、R_gおよびR_hは、同一または異なり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミニル、チオアルキル、アリール、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、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール、および/またはヘテロアリールアルキルである。「置換」は、さらに、1つまたはそれを超える水素原

10

20

30

40

50

子がアミノ基、シアノ基、ヒドロキシル基、イミノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、ハロ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、チオアルキル基、アリール基、アラールキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルキル基、ヘテロシクリル基、N - ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、N - ヘテロアリール基、および/またはヘテロアリールアルキル基への結合に置換された上記基のいずれかを意味する。さらに、前述の置換基の各々を、1つまたはそれを超える上記置換基に任意選択的に置換することもできる。

【0078】

「求電子剤」または「求電子部分」は、求核剤（例えば、孤立電子対、負電荷、部分的負電荷、および/または過剰な電子を有する部分、例えば、-SH基）と反応することができる任意の部分である。求電子剤（electrophile）は、典型的には、電子不足であるか、電子不足の原子を含む。一定の実施形態では、求電子剤（electrophile）は、正電荷または部分的正電荷を含むか、正電荷または部分的正電荷を含む共鳴構造を有するか、電子の非局在化または分極により1つまたはそれを超える正電荷または部分的正電荷を含む原子が得られる部分である。いくつかの実施形態では、求電子剤は、共役二重結合を含む（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）。

10

【0079】

用語「有効量」または「治療有効量」は、意図する目的（以下に定義の疾患処置が含まれるが、これらに限定されない）を達成するのに十分な本明細書中に記載の化合物の量をいう。治療有効量は、意図する処置への適用（in vivo）、または処置される被験体および病状（例えば、被験体の体重および年齢、病状の重症度、および投与様式など）に応じて変動してよく、当業者によって容易に決定することができる。本用語は、標的細胞における特定の応答（例えば、血小板接着および/または細胞遊走の低下）を誘導する用量にも適用する。特定の用量は、選択した特定の化合物、従うべき投与レジメン、他の化合物と組み合わせて投与するかどうか、投与のタイミング、投与される組織、および保有される物理的送達系に応じて変動するであろう。

20

【0080】

本明細書中で使用する場合、「treatment」または「treating」は、疾患、障害、または病状に関して有利または望ましい結果（治療的利点および/または予防的利点が含まれるが、これらに限定されない）を得るためのアプローチをいう。治療的利点は、処置される基礎障害の根絶または改善を意味する。また、治療的利点は、被験体が依然として基礎障害を罹患し得るにもかかわらず、被験体において改善が認められるように基礎障害に関連する1つまたはそれを超える生理学的症状の根絶または改善をもって達成される。一定の実施形態では、予防的利点について、組成物を、疾患が診断されていないかもしれない場合でさえ、特定の疾患を発症するリスクの有る被験体または1つの疾患の1つまたはそれを超える生理学的症状が報告されている被験体に投与する。

30

【0081】

「治療効果」は、本用語を本明細書中で使用する場合、上記の治療的利点および/または予防的利点を含む。予防効果には、疾患もしくは容態の出現の遅延もしくは除去、疾患もしくは容態の症状の発生の遅延もしくは除去、疾患もしくは容態の進行の遅延、停止、もしくは逆転、またはその任意の組み合わせが含まれる。

40

【0082】

用語「同時投与」、「～と組み合わせた投与」、およびその文法上の等価物は、本明細書中で使用する場合、2つまたはそれを超える薬剤の動物（ヒトが含まれる）への投与であって、両方の薬剤および/またはそれらの代謝産物が同時に被験体内に存在する、投与を含む。同時投与には、個別の組成物の同時投与、個別の組成物の異なる時間の投与、または両薬剤が存在する組み合わせでの投与が含まれる。

【0083】

「薬学的に許容され得る塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

50

【 0 0 8 4 】

「薬学的に許容され得る酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性および性質が保持され、生物学的またはその他の点で望ましくないわけではなく、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などであるが、これらに限定されない）および有機酸（酢酸、2, 2 - ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、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、カンフル - 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 - ジスルホン酸、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、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、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、ラクチオン酸、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、ムチン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、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、パモン酸、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、およびウンデシレン酸などであるが、これらに限定されない）を使用して形成される塩をいう。

10

【 0 0 8 5 】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」は、遊離酸の生物学的有効性および性質が保持され、生物学的またはその他の点で望ましくないわけではない塩をいう。これらの塩を、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製する。無機塩基由来の塩には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、およびアルミニウム塩などが含まれるが、これらに限定されない。好ましい無機塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩には、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換アミン（天然に存在する置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂（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、リジン、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、テオプロミン、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、およびポリアミンの樹脂など）が含まれる）の塩が含まれるが、これらに限定されない。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

【 0 0 8 6 】

用語「アンタゴニスト」および「インヒビター」を互換的に使用し、これらの用語は、タンパク質（KRAS、HRAS、またはNRASのG12Cなど）の活性または発現の阻害によって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いう。したがって、用語「アンタゴニスト」および「インヒビター」を、標的タンパク質の生物学的役割の文脈で定義する。本明細書中の好ましいアンタゴニストが標的と特異的に相互作用する（例えば、結合する）一方で、標的タンパク質がメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーとの相互作用によって標的タンパク質の生物学的活性を阻害する化合物も本定義内に具体的に含まれる。アンタゴニストによって阻害される好ましい生物学的活性は、腫瘍の発生、成長、または拡大に関連する。

40

【 0 0 8 7 】

用語「アゴニスト」は、本明細書中で使用する場合、標的タンパク質の活性または発現の阻害によって標的タンパク質の生物学的機能を開始または増強する能力を有する化合物

50

をいう。したがって、用語「アゴニスト」を、標的ポリペプチドの生物学的役割の文脈で定義する。本明細書中の好ましいアゴニストが標的と特異的に相互作用する（例えば、結合する）一方で、標的ポリペプチドがメンバーであるシグナル伝達経路の他のメンバーとの相互作用によって標的ポリペプチドの生物学的活性を開始または増強する化合物も本定義内に具体的に含まれる。

【0088】

本明細書中で使用する場合、「薬剤」または「生物学的に活性な薬剤」は、生物学的、薬学的、または化学的な化合物または他の部分をいう。非限定的な例には、単純また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、または化学療法化合物が含まれる。種々の化合物（例えば、小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）、および種々のコア構造に基づいた合成有機化合物）を合成することができる。さらに、種々の天然供給源（植物性または動物性の抽出物など）からスクリーニングのための化合物を得ることができる。

10

【0089】

「シグナル伝達」は、細胞内応答を誘発するために刺激シグナルまたは阻害シグナルが細胞中または細胞内に伝達される過程である。シグナル伝達経路の調整因子は、同一の特異的シグナル伝達経路にマッピングされる1つまたはそれを超える細胞タンパク質の活性を調整する化合物をいう。調整因子は、シグナル伝達分子の活性を増強する（アゴニスト）または抑制する（アンタゴニスト）ことができる。

20

【0090】

「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」、または「化学療法薬」は、新生物性容態の処置で有用な任意の薬剤をいう。1つの抗がん剤クラスは、化学療法薬を含む。「化学療法」は、種々の方法（静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、嚢内、皮下、経皮、口内、もしくは吸入、または坐剤の形態が含まれる）によるがん患者への1つまたはそれを超える化学療法薬および/または他の薬剤の投与を意味する。

【0091】

用語「細胞増殖」は、分裂の結果として細胞数が変化した現象をいう。本用語はまた、増殖シグナルに一致して細胞の形態が変化した（例えば、サイズが増加した）細胞成長を含む。

30

【0092】

用語「選択的阻害」または「選択的に阻害する」は、生物学的に活性な薬剤が、オフターゲットのシグナル伝達活性と比較して、標的との直接または間接的な相互作用を介して標的シグナル伝達活性を優先的に低下させる能力をいう。

【0093】

「被験体」は、哺乳動物（例えば、ヒト）などの動物をいう。本明細書中に記載の方法は、ヒト治療薬および動物への応用の両方で有用であり得る。いくつかの実施形態では、被験体は哺乳動物であり、いくつかの実施形態では、被験体はヒトである。

【0094】

「哺乳動物」には、ヒトならびに家畜化動物（実験動物および愛玩動物（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）など）および非家畜化動物（野生動物など）の両方が含まれる。

40

【0095】

「放射線療法」は、当業者に公知の日常的な方法および組成物を使用して、被験体を放出体（粒子放出放射性核種（例えば、アクチニウム放射性核種およびトリウム放射性核種）、低線エネルギー付与（LET）放出体（すなわち、放出体）、転換電子放出体（例えば、ストロンチウム-89およびサマリウム-153-EDTMP）など）、または高エネルギー放射線（X線、γ線、および中性子が含まれるが、これらに限定されない）に暴露することを意味する。

【0096】

50

「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」、または「化学療法薬」は、新生物性容態の処置で有用な任意の薬剤をいう。1つの抗がん剤クラスは、化学療法薬を含む。「化学療法」は、1つまたはそれを超える化学療法剤および/または他の薬剤を、種々の方法（静脈内、経口、筋肉内、腹腔内、嚢内、皮下、経皮、口内、または吸入、または坐剤の形態が含まれる）によってがん患者に投与することを意味する。

【0097】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下または加溶媒分解によって本明細書中に記載の生物学的に活性な化合物（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を意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容され得る生物学的に活性な化合物の前駆体をいう。いくつかの態様では、プロドラッグは、被験体への投与時は不活性であるが、例えば、加水分解によって *in vivo* で活性な化合物に変換される。プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳動物において溶解性、組織適合性、または遅延放出といった利点を付与する（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照のこと）。プロドラッグは、Higuchi, T., ら, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987（その両方が本明細書中で参考として完全に組み込まれる）で考察されている。用語「プロドラッグ」はまた、かかるプロドラッグを哺乳動物被験体に投与した場合に *in vivo* で活性化化合物を放出する任意の共有結合したキャリアが含まれることを意味する。活性化化合物のプロドラッグを、本明細書中に記載されるように、典型的には、日常的な操作または *in vivo* のいずれかにて修飾を切断して親活性化化合物となるような方法で活性化化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製する。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基、またはメルカプト基を、活性化化合物のプロドラッグを哺乳動物被験体に投与した場合にこれらの基が切断されて遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に結合した化合物が含まれる。プロドラッグの例には、ヒドロキシ官能基の酢酸誘導体、ギ酸誘導体、および安息香酸誘導体またはアミン官能基のアセトアミド誘導体、ホルムアミド誘導体、およびベンズアミド誘導体を含む活性化化合物などが含まれるが、これらに限定されない。

【0098】

用語「*in vivo*」は、被験体の体内で起こる事象をいう。

【0099】

本明細書中に開示の発明はまた、1つまたはそれを超える原子が異なる原子質量または質量数を有する原子に置換されることによって同位体標識された構造（I）の全ての薬学的に許容され得る化合物を含むことを意味する。開示の化合物中に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン（phosphorous）、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体（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）が含まれる。これらの放射性標識された化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、または薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴づけることによって化合物の有効性を決定または測定するのに補助するのに有用であり得る。一定の同位体標識した構造（I）の化合物（例えば、放射性同位体を組み込んだ化合物）は、薬物および/または基質の組織分布研究で有用である。放射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、その組み込みの容易さおよび検出の容易さの見地から、この目的に特に有用である。

【0100】

重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体との置換は、より大きな代謝安定性に

起因する一定の治療上の利点（例えば、*in vivo*半減期の増大または必要な投薬量の減少）を得ることができ、それ故、いくつかの状況下で好ましい。

【0101】

陽電子放出同位体（ ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、および ^{13}N など）との置換は、基質受容体占有率の試験のための陽電子放出断層撮影（Positron Emission Tomography）（PET）研究で有用であり得る。同位体標識された構造（I）の化合物を、一般に、当業者に公知の従来技術または前に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用した下記の調製および実施例に記載のプロセスに類似のプロセスによって調製することができる。

【0102】

本明細書中に開示の発明はまた、開示の化合物の*in vivo*代謝産物を含むことを意味する。かかる代謝産物は、例えば、主に酵素過程による投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などに起因し得る。したがって、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物を生成するのに十分な期間にわたって哺乳動物に投与する工程を含む過程によって生成された化合物を含む。かかる生成物を、典型的には、検出可能な用量の本発明の放射性標識化合物を動物（ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトなど）に投与し、十分な時間代謝させ、その変換生成物を尿、血液、または他の生物サンプルから単離することによって同定する。

【0103】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度への単離および有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分に頑強である化合物を示すことを意味する。

【0104】

しばしば、結晶化により本発明の化合物の溶媒和物が生成される。本明細書中で使用する場合、用語「溶媒和物」は、1つまたはそれを超える溶媒分子と共に1つまたはそれを超える本発明の化合物の分子を含む凝集体をいう。いくつかの実施形態では、溶媒は水であり、この場合、溶媒和物は水和物である。あるいは、他の実施形態では、溶媒は有機溶媒である。したがって、本発明の化合物は、水和物（一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、および四水和物などが含まれる）および対応する溶媒和形態として存在し得る。いくつかの態様では、本発明の化合物は真の溶媒和物であり、一方で、他の場合、本発明の化合物は、外来性の水のみを保持するか、水といくつかの外来性の溶媒との混合物である。

【0105】

「任意選択的な」または「任意選択的に」は、その後に記載の環境事象が起こっても起こらなくてもよいこと、および記載事項が事象または環境が起こる例および起こらない例を含むことを意味する。例えば、「任意選択的に置換されたアリール」は、アリールラジカルが置換されていてもされていなくてもよいこと、および記載事項が置換されたアリールラジカルおよび置換され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。

【0106】

「薬学的組成物」は、本発明の化合物と哺乳動物（例えば、ヒト）への生物学的に活性な化合物の送達用として一般に許容されている媒質との製剤をいう。かかる媒質には、化合物のための全ての薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、または賦形剤が含まれる。

【0107】

「薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、または賦形剤」には、米国食品医薬品局によってヒトまたは家畜での使用が承認されている任意のアジュバント、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素/着色剤、香味強化剤、界面活性剤、湿潤薬、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0108】

本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1つまたはそれを超える不斉中心を含むことができ、従って、絶対立体化学の観点から、（R）型または（S）型として

10

20

30

40

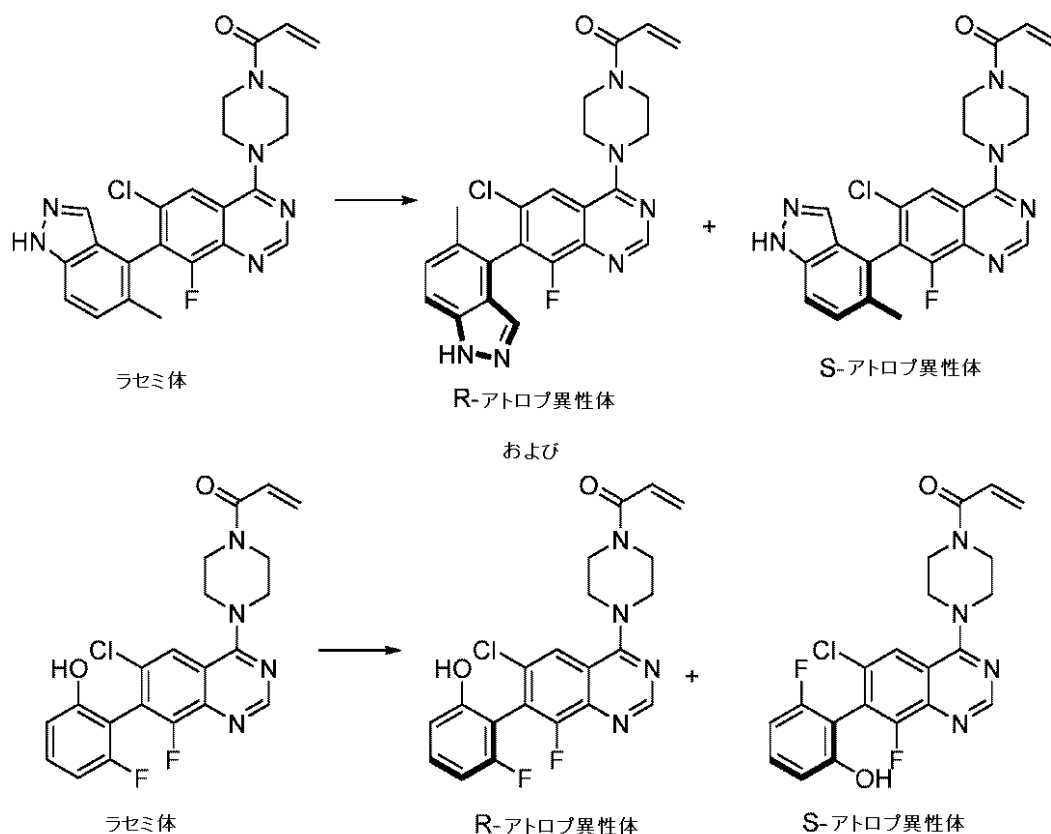
50

か、アミノ酸の（D）型または（L）型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を生じ得る。本発明は、全てのかかる可能な異性体、ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態が含まれることを意味する。光学的に活性な（+）および（-）、（R）異性体および（S）異性体、または（D）異性体および（L）異性体を、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製することができるか、従来技術（例えば、クロマトグラフィおよび分別晶出）を使用して分割することができる。各鏡像異性体の調製／単離のための従来技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィ（HPLC）を使用したラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分離が含まれる。本明細書中に記載の化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学非対称の中心を含む場合、特に指定されない限り、化合物がE幾何異性体およびZ幾何異性体の両方を含むことを意図する。同様に、全ての互変異性型も含まれることが意図される。

【0109】

本発明は、本発明の化合物の回転異性体および高次構造が制限された状態の全ての様式を含む。アトロプ異性体も含まれる。この異性体は、立体ひずみまたは他の誘因によるエネルギー差が各配座異性体を単離するのに十分に高い回転障壁を生じる単結合の回転障害を原因とする立体異性体である。例として、本発明の一定の化合物は、アトロプ異性体の混合物または1つのアトロプ異性体が精製または富化された形態として存在することができる。アトロプ異性体として存在する化合物の非限定的な例には、以下の化合物が含まれる。

【化2】



【0110】

「立体異性体」は、同一の結合によって結合した同一の原子で構成されているが、互換的でない異なる三次元構造を有する化合物をいう。本発明は、種々の立体異性体およびその混合物を意図し、「鏡像異性体」が含まれる。鏡像異性体は、2つの立体異性体であって、その2つの分子が相互に重ね合わせられない鏡像である立体異性体をいう。

【0111】

「互変異性体」は、分子の一方の原子から同一分子の別の原子へのプロトン移動をいう

。本発明は、任意の前記化合物の互変異性体を含む。

【0112】

本明細書中で使用した化学命名プロトコールおよび構造線図は、ACD/Name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(CambridgeSoft)を使用したI.U.P.A.C.命名法の修正形態である。本明細書中で使用した複雑な化学名について、置換基を、典型的には、置換基が結合している基の前に命名する。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骨格を含む。下記を除いて、原子価を完全にするのに十分な水素原子に結合すると考えられるいくつかの炭素原子上の全ての水素への結合を除いた他の全ての結合を本明細書中の化学構造線図中で特定する。

10

化合物

【0113】

1つの態様では、本発明は、G12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質に選択的に結合し、そして/またはこれらを調整することができる化合物を提供する。化合物は、アミノ酸との反応によってG12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質を調整することができる。理論に拘束されることを望まないが、本出願者らは、いくつかの実施形態では、G12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質の12位のシステインとの共有結合の形成によって本発明の化合物がG12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質と選択的に反応すると考える。シスチン12への結合により、本発明の化合物は、G12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのスイッチIIを不活性段階に閉じ込めることができる。この不活性段階は、GTPおよびGDPに結合したKRAS、HRAS、またはNRASで認められるものとは異なり得る。いくつかの本発明の化合物はまた、スイッチIの高次構造を乱すことができる。いくつかの本発明の化合物は、GTPよりもむしろGDPに結合したKRAS、HRAS、またはNRASへの結合を優先し、したがって、KRAS、HRAS、またはNRASを不活性なKRAS、HRAS、またはNRASのGDP結合状態に隔離し得る。KRAS、HRAS、またはNRASへのエフェクター結合がスイッチIおよびIIの高次構造に高度に影響を受けやすいので、これらの化合物の不可逆的結合がKRAS、HRAS、またはNRASの下流シグナル伝達を破壊し得る。

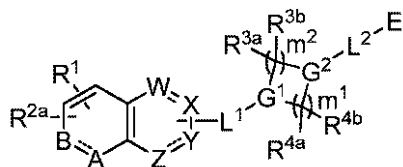
20

30

【0114】

上述の通り、本発明の1つの実施形態では、G12C変異のKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質の調整因子としての活性を有する化合物を提供し、本化合物は、以下の構造(I)：

【化3】



(I)

40

(式中、

Aは、CR¹、CR^{2b}、NR⁷、またはSであり；

Bは、結合、CR¹、またはCR^{2c}であり、

G¹およびG²は、それぞれ独立して、NまたはCHであり；

W、X、およびYは、それぞれ独立して、N、NR⁵、またはCR⁶であり；

Zは、結合、N、またはCR⁶であるか、あるいはYがC=Oである場合、ZはNHであり；

L¹は、結合またはNR⁷であり；

L²は、結合またはアルキレンであり；

50

R^1 は、H、シアノ、ハロ、 CF_3 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルケニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、またはアリールであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり；

R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{3a} と R^{3b} が接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{3a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{4a} は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

R^5 は、各出現において独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または L^1 への結合であり；

R^6 は、各出現において独立して、H、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミニルアルキル、アミニルアルキルアミニル、アミニルカルボニル、アミニルスルホニル、 $-CO_2NR^aR^b$ (式中、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^a と R^b とが接合して炭素環または複素環を形成する)、アルキルアミニル、ハロアルキルアミニル、ヒドロキシルアルキルアミニル(hydroxyalkylaminyll)、アミンジニルアルキル、アミジニルアルコキシ、アミンジニルアルキルアミニル、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、グアニジニルアルキルアミニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミニルアルコキシ、アルキルカルボニルアミニルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミニル、ヘテロアリールアルキルアミニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミニル、アリールアルキルアミニル、アリールアルキルオキシ、または L^1 への結合であり；

R^7 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、；

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化4】

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

E は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の12位のスチン残基と共有結合を形成することができる求電子部分であり、

ここで、W、X、Y、またはZのうちの少なくとも1つは CR^6 （式中、 R^6 は L^1 への結合である）であり、

但し、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} がHおよびハロゲンから全て独立して選択される場合、XおよびZの両方はNであり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、または R^{4b} のうちの少なくとも1つはHではないことを条件とし、但し、 R^1 がピリジルである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの少なくとも1つはHではないことを条件とする）またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、プロドラッグ、もしくは立体異性体を有する。

化合物(I)のいくつかの他の実施形態では：

Aは、 CR^1 、 CR^{2b} 、 NR^7 、またはSであり；

Bは、結合、 CR^1 、または CR^{2c} であり、

10

G^1 および G^2 は、それぞれ独立して、NまたはCHであり；

W、X、およびYは、それぞれ独立して、N、 NR^5 、または CR^6 であり；

Zは、結合、N、または CR^{6a} であるか、あるいはYがC=Oである場合、ZはNHであり；

L^1 は、結合または NR^7 であり；

L^2 は、結合またはアルキレンであり；

R^1 は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり；

20

R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであるか；または R^{3a} と R^{3b} が接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{3a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

30

R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであるか；または R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{4a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、ヒドロキシルアルキル(hydroxyalkyl)、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシルアルキル、アミノカルボニルアルキル、またはアミノカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

40

R^5 は、各出現において独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または L^1 への結合であり；

R^6 は、各出現において独立して、H、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、-CO₂NR^aR^b（式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいはR^aとR^bとが接合して炭素環または複素環を形成する）、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、ヒドロキシルアルキルアミノ(hydroxyalkylaminy)、アミノジニルアルキル、アミノジニルアルコキシ、アミノジニルアルキルアミノ、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、グアニジニルアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルアミノアル

50

ルコキシ アルキルカルボニルアミニルアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミニル、ヘテロアリールアルキルアミニル、アリール、アリールオキシ、アリールアミニル、アリールアルキルアミニル、アリールアルキルオキシ、または L^1 への結合であり；

R^{6a} は、H、アルキル、または L^1 への結合であり；

R^7 は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化5】

10

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

Eは、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の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分であり、

ここで、W、X、Y、またはZのうちの少なくとも1つは CR^6 （式中、 R^6 は L^1 への結合である）であるか、あるいはW、X、またはYのうちの少なくとも1つは NR^5 （式中、 R^5 は L^1 への結合である）であり、

但し、 R^1 がピリジルである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの少なくとも1つ（least one）はHではないことを条件とする。

20

【0115】

いくつかの前述の実施形態では、 R^1 はアリールである。他の実施形態では、 R^1 はヘテロシクリルである。さらなる他の実施形態では、 R^1 はヘテロアリールであり、但し、 R^1 がピリジルである場合、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの少なくとも1つ（least one）はHではないことを条件とする。いくつかの他の実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルは CF_3 である。

【0116】

構造(I)の化合物のいくつかの実施形態では、WとXとの間の結合は二重結合である。他の実施形態では、YとZとの間の結合は二重結合である。さらなる実施形態では、AとBとの間の結合は二重結合である。なおさらなる実施形態では、WとXとの間の結合、YとZとの間の結合、およびAとBとの間の結合はそれぞれ二重結合である。

30

【0117】

いくつかの他の実施形態では、Zは、結合、N、または CR^6 である。いくつかの実施形態では、Zは、結合、N、または CR^{6a} （式中、 R^{6a} は、H、アルキル、または L^1 への結合である）である。他の実施形態では、Yが $C=O$ である場合、ZはNHである。

【0118】

前述の構造(I)の化合物のいくつかのさらなる実施形態では、

Aは、 CR^1 、 CR^{2b} 、 NR^7 、またはSであり；

Bは、結合、 CR^1 、または CR^{2c} であり、

40

G^1 および G^2 は、それぞれ独立して、NまたはCHであり；

W、X、およびYは、それぞれ独立して、N、 NR^5 、または CR^6 であり；

Zは、結合、N、または CR^6 であり；

L^1 は、結合または NR^7 であり；

L^2 は、結合またはアルキレンであり；

R^1 は、H、シアノ、ハロ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールオキシ、またはアリールであり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはアリールであり；

50

R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルキニル、ヒドロキシアルキル (hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{3a} と R^{3b} が接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{3a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルキニル、ヒドロキシアルキル (hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

10

R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルキニル、ヒドロキシアルキル (hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{4a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルキニル、ヒドロキシアルキル (hydroxylalkyl)、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、アミニルカルボニルアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

20

R^5 および R^7 は、それぞれ独立して、HまたはC₁~C₆ アルキルであり；

R^6 は、各出現において独立して、H、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミニルカルボニル、アルキルアミニル、C₁~C₆ アルコキシ、C₁~C₆ アルキル、またはL¹への結合であり；

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化6】

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

Eは、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の12位のス

30

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分であり、
ここで、W、X、Y、またはZのうちの少なくとも1つはCR⁶（式中、R⁶はL¹への結合である）であり、

但し、R¹、R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}がHおよびハロから全て独立して選択される場合、XおよびZの両方はNであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、またはR^{4b}のうちの少なくとも1つはHではないことを条件とし、但し、R¹がピリジルである場合、R^{2a}、R^{2b}、またはR^{2c}のうちの少なくとも1つはHではないことを条件とする。

前述の構造(I)の化合物のいくつかの他の実施形態では、

Aは、CR^{2b}、NR⁷、またはSであり；

Bは結合またはCR^{2c}であり、

40

G¹ および G² は、それぞれ独立して、NまたはCHであり；

W、X、およびYは、それぞれ独立して、N、NR⁵、またはCR⁶であり；

Zは、結合、N、またはCR⁶であり；

L¹は、結合またはNR⁷であり；

L²は、結合またはアルキレンであり；

R¹は、シアノ、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ アルキルアミニル、C₃~C₈ シクロアルキル、C₁~C₆ アルケニルまたはC₃~C₈ シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはアリールであり；

R^{2a}、R^{2b}、およびR^{2c}は、それぞれ独立して、H、ハロ、C₁~C₆ アルキル、またはC₃~C₈ シクロアルキルであり；

50

R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{3a} と R^{3b} が接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{3a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであるか；または R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成し；または R^{4a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成し；

R^5 および R^7 は、それぞれ独立して、HまたはC₁~C₆アルキルであり；

R^6 は、各出現において独立して、H、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキル、またはL¹への結合であり；

m^1 および m^2 は、それぞれ独立して、1、2、または3であり；

【化7】

====

は、全ての原子価を充足するような単結合または二重結合を示し；

Eは、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の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分であり、

ここで、W、X、またはYのうちの少なくとも1つは、CR⁶（式中、R⁶はL¹への結合である）である。

【0119】

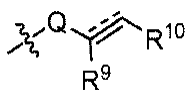
前述の構造(I)の化合物のさらに他の実施形態では、R¹は、H、シアノ、ハロ、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリールオキシ、またはアリールである。

【0120】

KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質の12位のシステイン残基などの求核剤と共有結合を形成することができる場合、Eの構造は特に制限されない。したがって、（例えば、共有結合形成によって）求核剤と反応することができる部分が好ましい。一定の実施形態では、Eは、共役付加様式（例えば、1,4-共役付加）で適切な反応性を示す求核剤と反応することができる。いくつかの実施形態では、Eは、電子の非局在化により正電荷、部分的正電荷、または分極結合を有する少なくとも1つの原子（例えば、炭素原子）が得られるような共役結合を含む。他の実施形態では、Eは、（例えば、結合の分極によって）部分的正電荷が1つの原子上（例えば、炭素原子上）に存在するように結合を形成する2つの原子の電気陰性度が十分に異なる1つまたはそれを超える結合を含む。当該分野で公知の炭素-ハロゲン結合、炭素-酸素結合、または種々の脱離基への炭素結合を含むE部分は、かかるE部分の例である。

前述の一定の実施形態では、Eは、以下の構造：

【化8】



（式中、

【化9】

====

は二重結合または三重結合を示し；

Qは、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

$R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化10】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化11】

≡

が三重結合である場合； R^9 は存在せず、 R^{10} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルである）を有する。

【0121】

一定の実施形態では、

【化12】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成する。

【0122】

いくつかの前述の実施形態では、Qは、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ である。

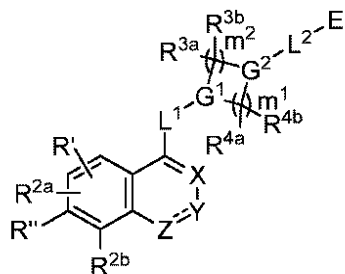
【0123】

いくつかの他の前述の実施形態では、Qは、 $-C(=NR^{8'})-$ （式中、 $R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである）である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ はHである。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-CN$ である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-OH$ である。

【0124】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造（I'）：

【化13】



(I'),

（式中、 R' は R^1 であり、 R'' は R^2 であるか、または R' はHであり、 R'' は R^1 である）を有する。

【0125】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造（I'a）：

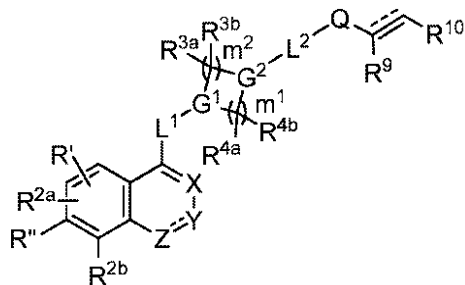
10

20

30

40

【化 1 4】



(I'a)

10

(式中、

【化 1 5】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

$R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 1 6】

20

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 1 7】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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；

R' は R^1 であり、 R'' は R^{2c} であるか、または R' は H であり、 R'' は R^1 である)を有する。

【0126】

いくつかの前述の化合物 (I'a) の実施形態では、Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ である。

【0127】

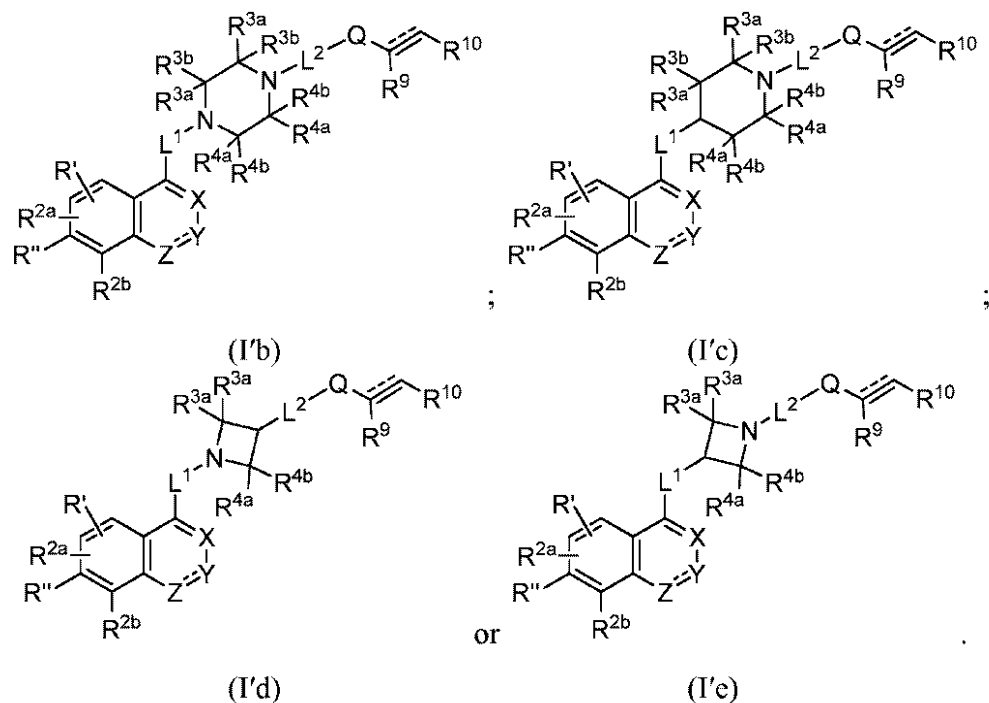
いくつかの他の前述の化合物 (I'a) の実施形態では、Q は、 $-C(=NR^{8'})-$ (式中、 $R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は H である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-CN$ である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-OH$ である。

40

【0128】

前述の化合物のなおさらなる実施形態では、化合物は、以下の構造 (I'b)、(I'c)、(I'd)、または (I'e)：

【化 18】



10

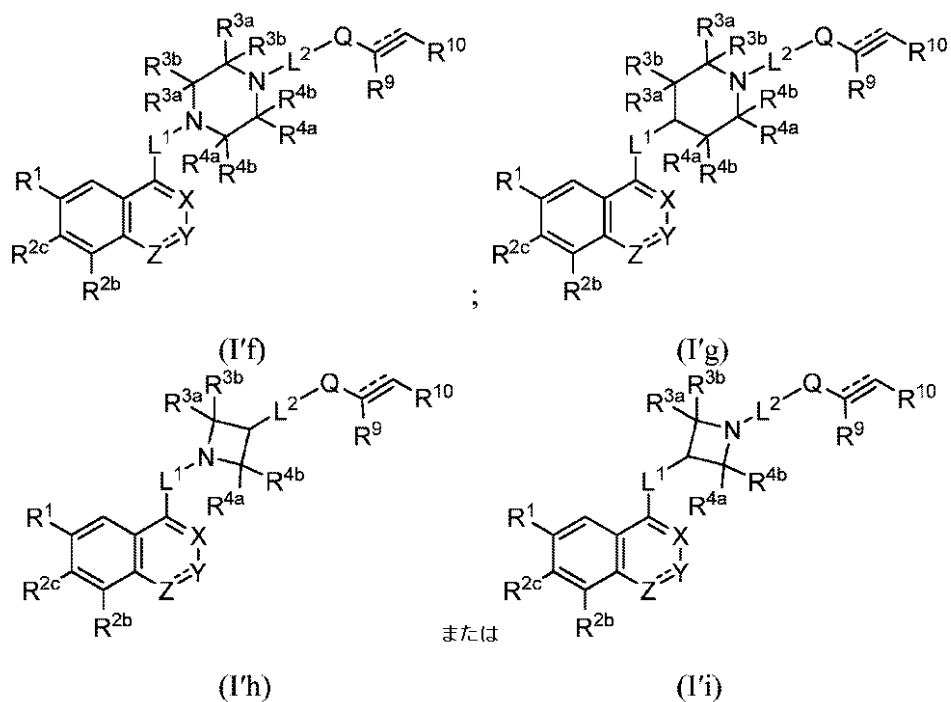
20

のうちの1つを有する。

【0129】

なおさらなる実施形態では、化合物は、以下の構造 (I'f)、(I'g)、(I'h))、または (I'i)) :

【化 19】



30

40

のうちの1つを有する。

【0130】

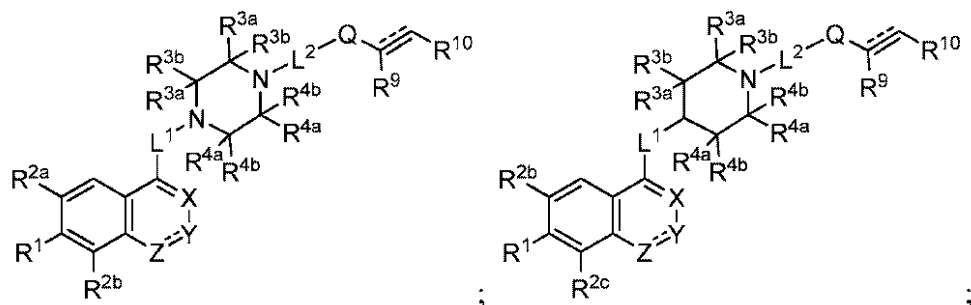
構造 (I'f)、(I'g)、(I'h)、または (I'i) の化合物のいくつかの実施形態では、R¹ はアリールであり、R^{2c} および R^{2b} は、H およびハロから独立して選択され、例えば、いくつかのさらなる実施形態では、R¹ はアリールであり、R^{2c} および R^{2b} は、ハロから独立して選択される。

50

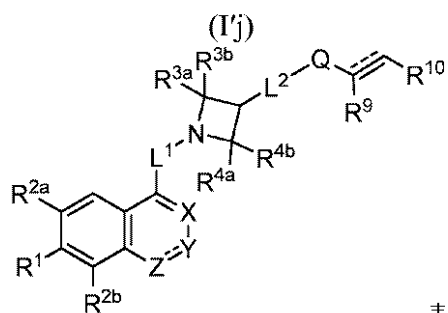
【 0 1 3 1 】

異なる実施形態では、化合物は、以下の構造 (I' j)、(I' k)、(I' l)、または (I' m) :

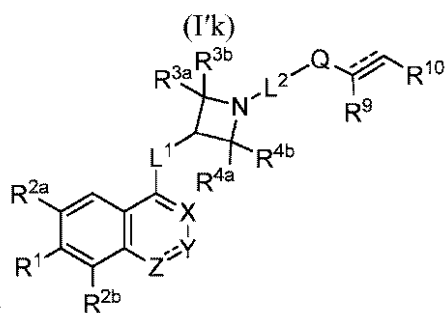
【 化 2 0 】



10



または



20

(I'l)

(I'm)

のうちの1つを有する。

【 0 1 3 2 】

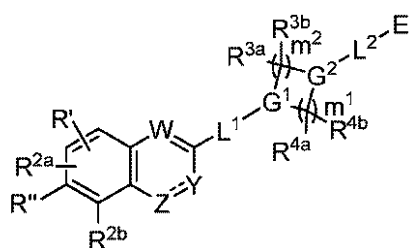
構造 (I' j)、(I' k)、(I' l)、または (I' m) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はアリールであり、 R^{2a} および R^{2b} は、H およびハロから独立して選択され、例えば、いくつかのさらなる実施形態では、 R^1 はアリールであり、 R^{2a} および R^{2b} は、ハロから独立して選択される。

【 0 1 3 3 】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造 (I'') :

30

【 化 2 1 】

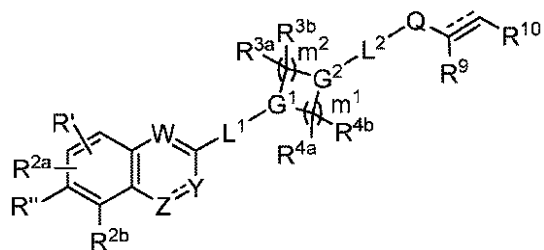


(I'')

(式中、 R' は R^1 であり、 R'' は R^{2c} であるか、または R' は H であり、 R'' は R^1 である) を有する。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造 (I' a) :

40

【化 2 2】



(I''a)

10

(式中、

【化 2 3】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ であり；

R^8 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

$\text{R}^{8'}$ は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

【化 2 4】

≡

20

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 2 5】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、アミニルアルキル、アルキルアミニルアルキル、またはヒドロキシアルキルであり；

R^1 は R^1 であり、 R^{2c} は R^{2c} であるか、または R^1 は H であり、 $\text{R}^{1'}$ は R^1 である) を有する。

【0134】

いくつかの前述の化合物 (I''a) の実施形態では、Q は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ である。

【0135】

いくつかの他の前述の化合物 (I''a) の実施形態では、Q は、 $-\text{C}(=\text{NR}^{8'})-$ (式中、 $\text{R}^{8'}$ は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである) である。例えば、いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{8'}$ は H である。他の実施形態では、 $\text{R}^{8'}$ は $-\text{CN}$ である。他の実施形態では、 $\text{R}^{8'}$ は $-\text{OH}$ である。

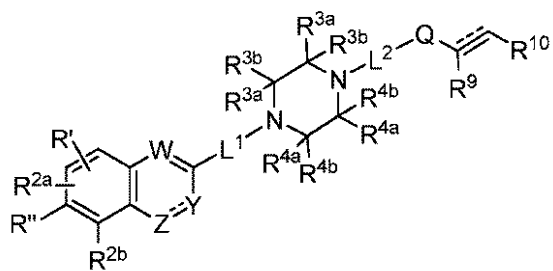
【0136】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''b)、(I''c)、(I''d)、または (I''e)：

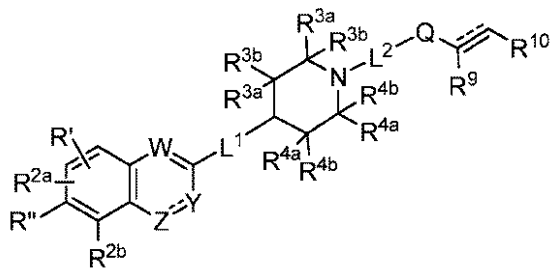
30

40

【化 2 6】

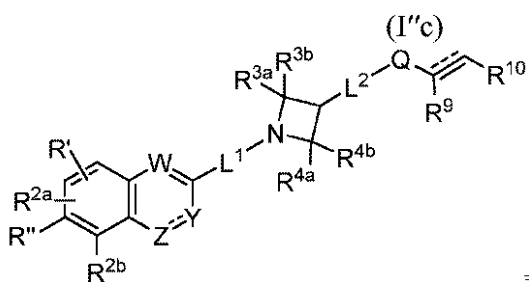


;



;

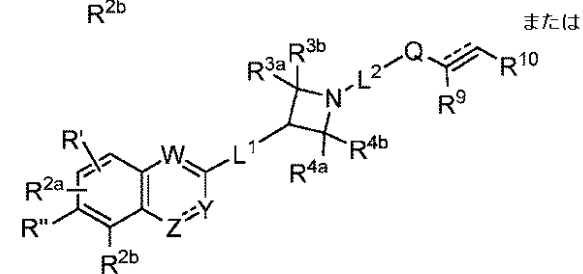
(I'')



(I'')

10

20



または

(I'')

(I'')

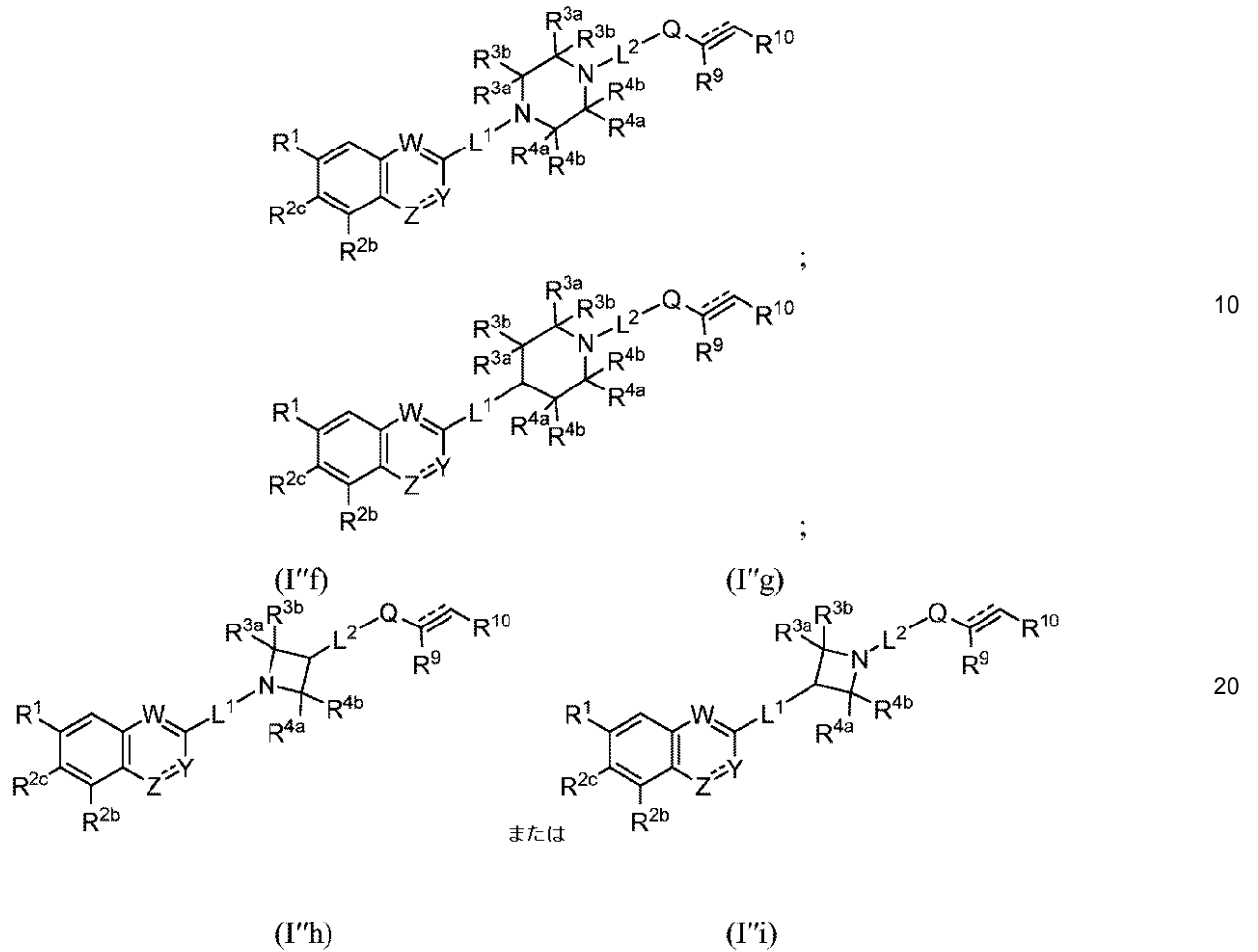
30

のうちの1つを有する。

【0137】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造 (I' f)、(I' g)、(I' h)、または (I' i) :

【化 2 7】



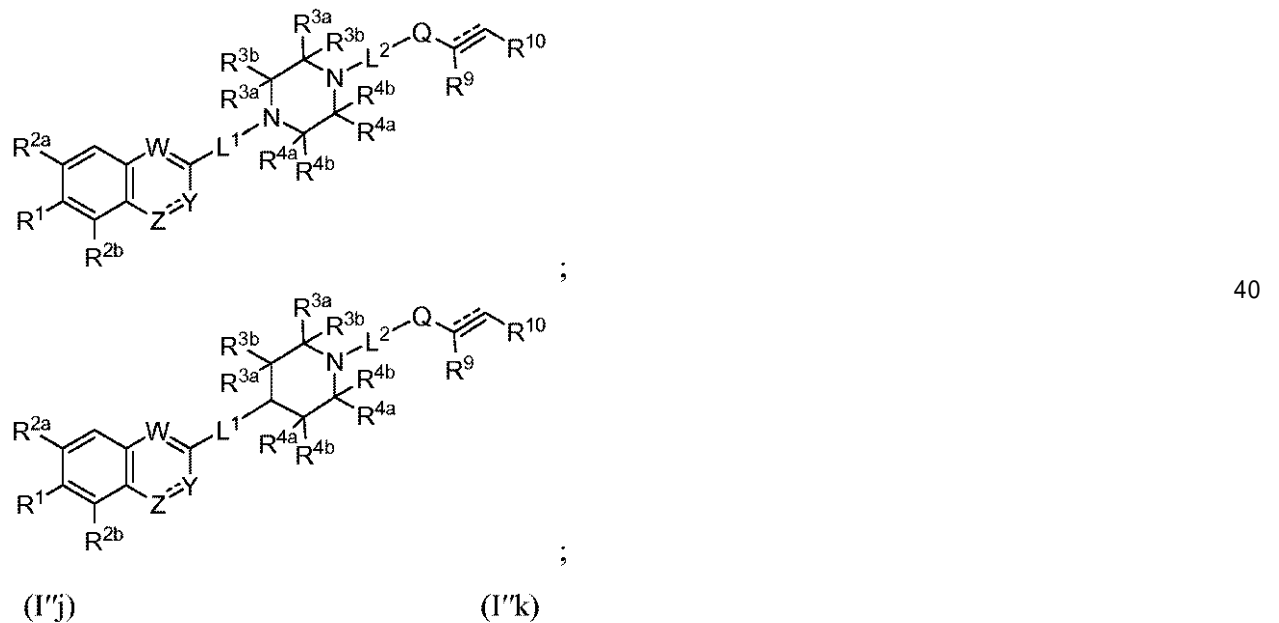
のうちの1つを有する。

【 0 1 3 8】

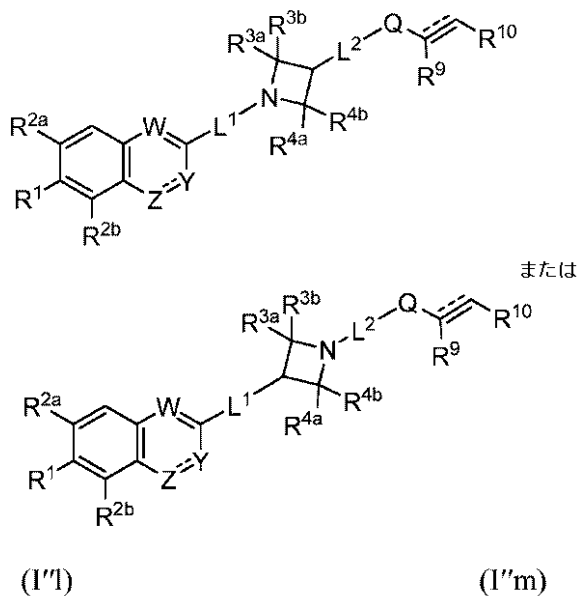
いくつかの異なる実施形態では、化合物は、以下の構造 (I' ' j)、(I' ' k)、
(I' ' l)、または (I' ' m)：

30

【化 2 8 - 1】



【化 2 8 - 2】

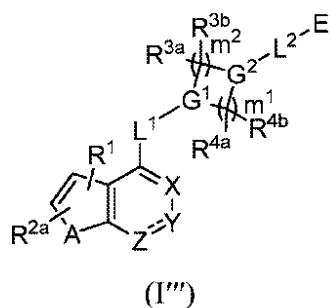


のうちの 1 つを有する。

【 0 1 3 9】

他の種々の実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''') :

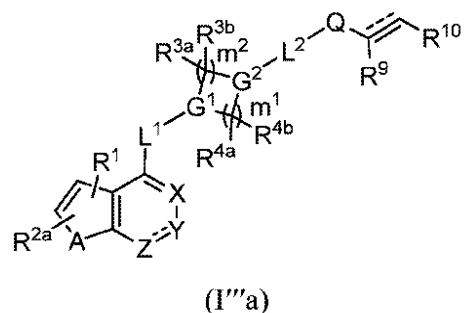
【化 2 9】



(式中、A は N H または S である) を有する。

例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''') a) :

【化 3 0】



(式中、

【化 3 1】

≡

は二重結合または三重結合を示し ;

Q は、- C (= O) - 、 - C (= N R ⁸ ') - 、 - N R ⁸ C (= O) - 、 - S (= O) ₂ - 、または - N R ⁸ S (= O) ₂ - であり ;

R ⁸ は、H、C ₁ ~ C ₆ アルキルまたはヒドロキシルアルキルであり ;

10

20

30

40

50

$R^{8'}$ は、H、-OH、-CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

【化 3 2】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシルアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 3 3】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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り；

A は NH または S である）を有する。

【0140】

前述の化合物 (I''') のいくつかの実施形態では、Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ である。

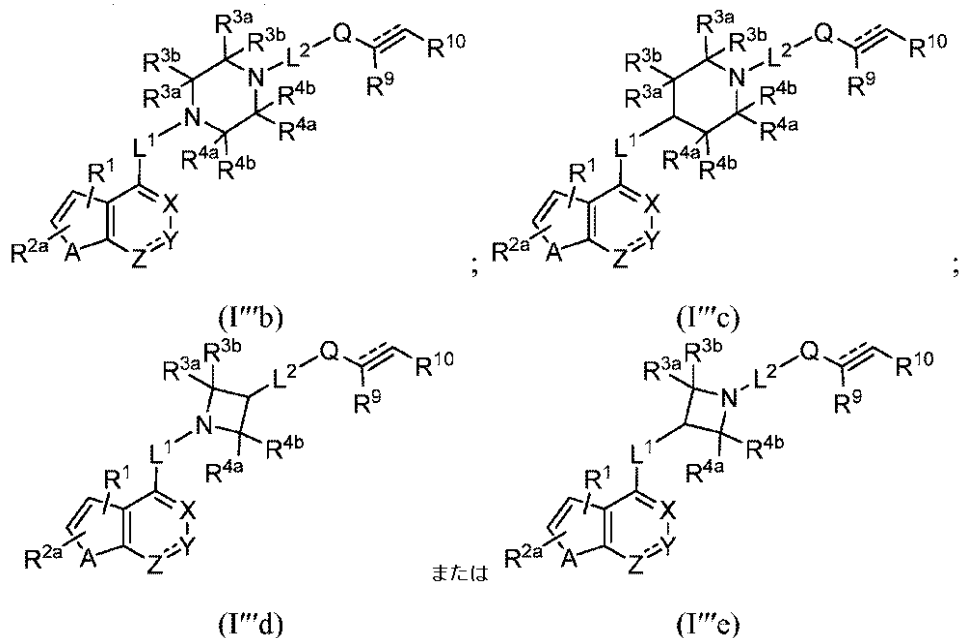
【0141】

前述の化合物 (I''') のいくつかの他の実施形態では、Q は、 $-C(=NR^{8'})-$ (式中、 $R^{8'}$ は、H、-OH、-CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は H である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は -CN である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は -OH である。

【0142】

他の実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''')、(I''')、(I''')、または (I''') :

【化 3 4】

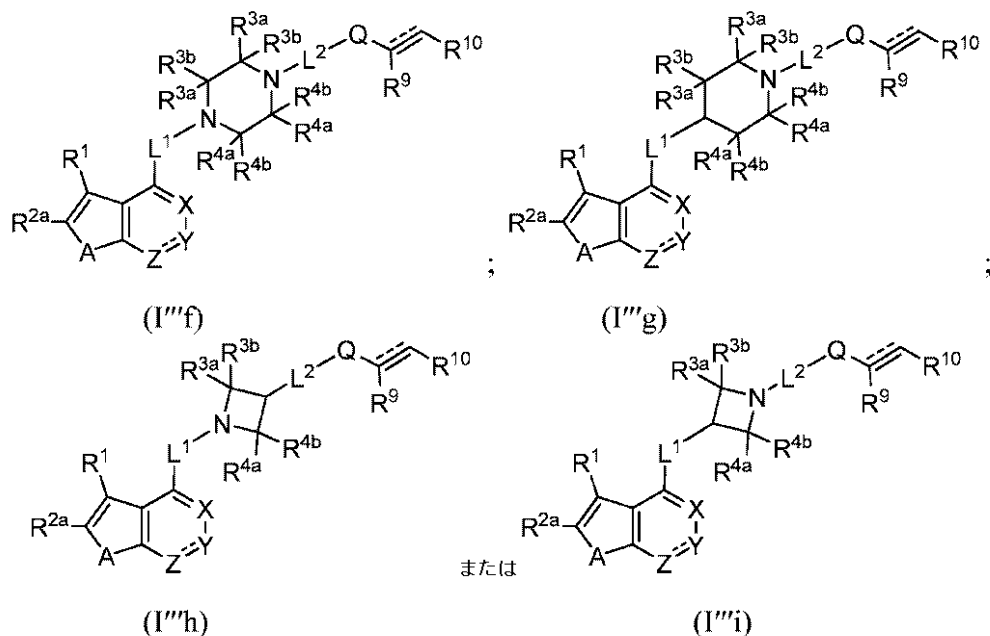


のうちの 1 つを有する。

【0143】

なおさらなる実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''')、(I''')、(I''')、または (I''') :

【化 3 5】



10

のうちの 1 つを有する。

20

【 0 1 4 4 】

任意の前述の一定の実施形態では、 G^1 または G^2 のうちの少なくとも 1 つは N である。他の実施形態では、W、X、または Y のうちの少なくとも 1 つは N または NR^5 である。他の実施形態では、W、X、または Y のうちの少なくとも 1 つは N であり、W、X、または Y のうちの少なくとも 1 つは CR^6 である。例えば、いくつかの実施形態では、W、X、および Y のうちの 2 つは N であり、W、X、および Y のうちの 1 つは CR^6 である。

【 0 1 4 5 】

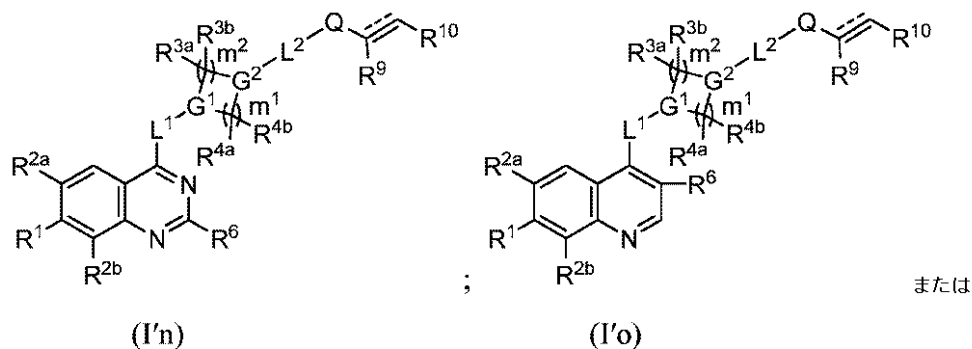
いくつかの実施形態では、W、X、または Y のうちの少なくとも 1 つは N または NR^5 (式中、 R^5 は L^1 への結合である) である。いくつかの他の実施形態では、W、X、または Y のうちの少なくとも 1 つは N または CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である) である。

30

【 0 1 4 6 】

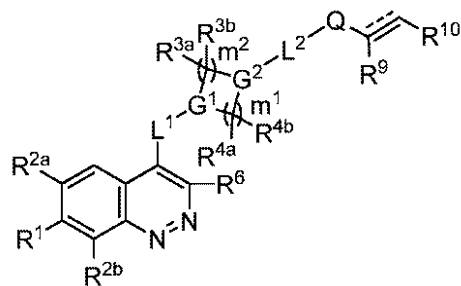
例えば、いくつかの異なる実施形態では、化合物は、以下の構造：

【化 3 6 - 1】



40

【化 3 6 - 2】



(I'p)

10

(式中、

【化 3 7】

≡

は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

R^8 は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

20

【化 3 8】

≡

が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリール、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 3 9】

≡

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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) のうちの 1 つを有する。

30

【0147】

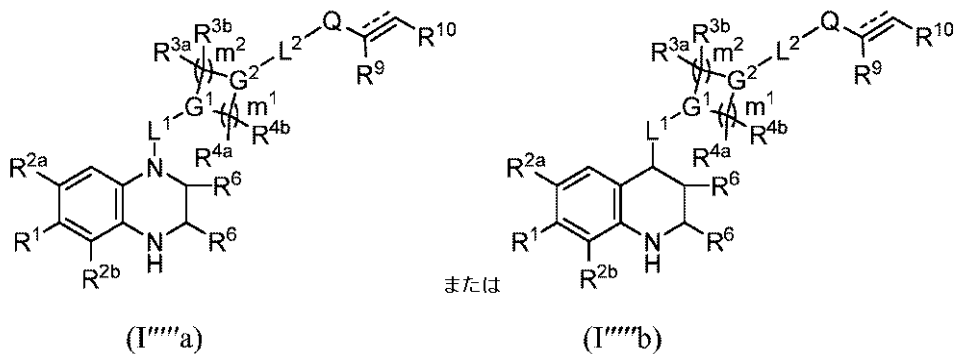
構造 (I'n)、(I'o)、または (I'p) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^{2a} および R^{2b} は、H およびハロゲンから独立して選択され、例えば、いくつかのさらなる実施形態では、 R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^{2a} および R^{2b} は、ハロゲン (クロロおよびフルオロなど) から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^{2a} はクロロであり、 R^{2b} はフルオロである。他の実施形態では、 R^1 はアリールまたはヘテロアリールであり、 R^{2a} または R^{2b} のうちの 1 つはハロゲン (クロロまたはフルオロなど) であり、 R^{2a} または R^{2b} のうちの他の 1 つは H である。前述の他の実施形態では、 R^6 は、H、シアノ、シアノアルキル、アミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0148】

他の異なる実施形態では、W と X との間、Y と Z との間の結合は両方とも単結合である。例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、以下の構造 (I''a) または (I''b)：

【化 4 0】



10

(式中、

【化 4 1】



は二重結合または三重結合を示し；

Q は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^8)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NR^8S(=O)_2-$ であり；

R^8 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；

R^8 は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

20

【化 4 2】



が二重結合である場合、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、カルボキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ヘテロアリアル、またはヒドロキシアルキルであるか、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成し；

【化 4 3】



30

が三重結合である場合、 R^9 は存在せず、 R^{10} 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) のうちの 1 つを有する。

【0149】

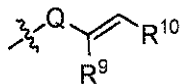
構造 (I''''a) または (I''''b) の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 はアリアルまたはヘテロアリアルであり、 R^{2a} および R^{2b} は、H およびハロから独立して選択され、例えば、いくつかのさらなる実施形態では、 R^1 はアリアルまたはヘテロアリアルであり、 R^{2a} および R^{2b} は、ハロ (クロロおよびフルオロなど) から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 はアリアルまたはヘテロアリアルであり、 R^{2a} はクロロであり、 R^{2b} はフルオロである。他の実施形態では、 R^1 はアリアルまたはヘテロアリアルであり、 R^{2a} または R^{2b} のうちの 1 つはハロ (クロロまたはフルオロなど) であり、 R^{2a} または R^{2b} のうちの他の 1 つは H である。前述の他の実施形態では、 R^6 は、H、シアノ、シアノアルキル、アミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

【0150】

前述の実施形態のなおさらにいずれかの実施形態では、E は、以下の構造：

【化 4 4】



(式中、

Qは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ であり；

R^8 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^8 は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり；

R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、H、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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か、あるいは R^9 と R^{10} とが接合して炭素環または複素環を形成する)を有する。

10

【0151】

いくつかの前述の実施形態では、Qは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ である。

【0152】

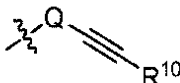
いくつかの他の前述の実施形態では、Qは、 $-\text{C}(=\text{NR}^8)-$ (式中、 R^8 は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、または $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである)である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^8 はHである。他の実施形態では、 R^8 は $-\text{CN}$ である。他の実施形態では、 R^8 は $-\text{OH}$ である。

20

【0153】

前述の実施形態のさらに他の実施形態では、Eは、以下の構造：

【化 4 5】



(式中、

Qは、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、または $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2-$ であり；

R^8 は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

R^{10} は、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 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。

30

【0154】

本明細書中に記載の任意の化合物のいくつかの実施形態では、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルは CF_3 (例えば、 R^{2a} 、 R^{2b} 、または R^{2c} のうちの1つまたはそれを超えるものが $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキルである場合)である。

【0155】

いくつかの実施形態では、 m^1 は1である。他の実施形態では、 m^1 は2である。なおさらなる実施形態では、 m^1 は3である。異なる実施形態では、 m^2 は1である。いくつかの他の実施形態では、 m^2 は2である。なおさらなる実施形態では、 m^2 は3である。

40

【0156】

前述の化合物のいずれかのいくつかの他の特定の実施形態では、 m^1 は1であり、 m^2 は1である。他の実施形態では、 m^1 は1であり、 m^2 は2である。さらに他の実施形態では、 m^1 は2であり、 m^2 は2である。さらなる実施形態では、 m^1 は1であり、 m^2 は3である。

【0157】

前述の実施形態のいずれかでは、 G^1 および G^2 は、NおよびCHからそれぞれ独立して選択される。いくつかの実施形態では、 G^1 または G^2 のうちの少なくとも1つはNで

50

ある。いくつかの実施形態では、 G^1 および G^2 のそれぞれは N である。いくつかの実施形態では、 G^1 および G^2 のそれぞれは N であり、 m^1 および m^2 はそれぞれ 2 である。いくつかの他の実施形態では、 G^1 または G^2 のうちの少なくとも 1 つは CH である。他の実施形態では、 G^1 および G^2 のそれぞれは CH である。

【0158】

理論に拘束されることを望まないが、出願人は、 R^1 置換基の正確な選択が（例えば、KRAS、HRAS、またはNRASのG12Cに対する）化合物の阻害活性において役割を果たし得ると考える。いくつかの実施形態では、 R^1 はアリールまたはヘテロシクリル（heterocyclic）（例えば、ヘテロアリールまたは脂肪族ヘテロシクリル）であり、これらはそれぞれ 1 つまたはそれを超える置換基に任意選択的に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異タンパク質と可逆的に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、 R^1 は、KRAS、HRAS、またはNRASに対して高い親和性を有し、G12CのKRAS、HRAS、またはNRASに高い特異性を示す。いくつかの実施形態では、 R^1 は、KRAS、HRAS、またはNRASのG12Cと疎水性に相互作用することができる。いくつかの実施形態では、 R^1 は、G12CのKRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質の種々の残基と水素結合を形成することができる。

【0159】

前述の実施形態の他の実施形態では、 R^1 は、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、またはアリールである。

【0160】

任意の前述の一定の実施形態では、 R^1 はアリールである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 はフェニルである。他の実施形態では、 R^1 はナフチル（naphthyl）である。これらの実施形態のいくつかでは、 R^1 は非置換アリール（非置換フェニルまたは非置換ナフチル（naphthyl）など）である。他の実施形態では、 R^1 は 1 つまたはそれを超える置換基で置換されている。これらの実施形態のいくつかでは、置換基は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルから選択される。他のより特定の実施形態では、置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヒドロキシル、メトキシ、およびシクロプロピルから選択される。

【0161】

他の実施形態では、 R^1 置換基は、ハロ、シアノ、シアノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルシクロアルキル（alkylcycloalkyl）、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルアミニル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル、アミニルスルホン、アミニルカルボニル、アミニルカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミニルカルボニル $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミニルカルボニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルアミニルカルボニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルアルキル、および $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ 縮合シクロアルキルおよびヘテロアリールから選択される。

【0162】

さらなる他の実施形態では、 R^1 置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシルメチル、メトキシ、メトキシメチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、アミニルカルボニル、およびシクロプロピルから選択される。

【0163】

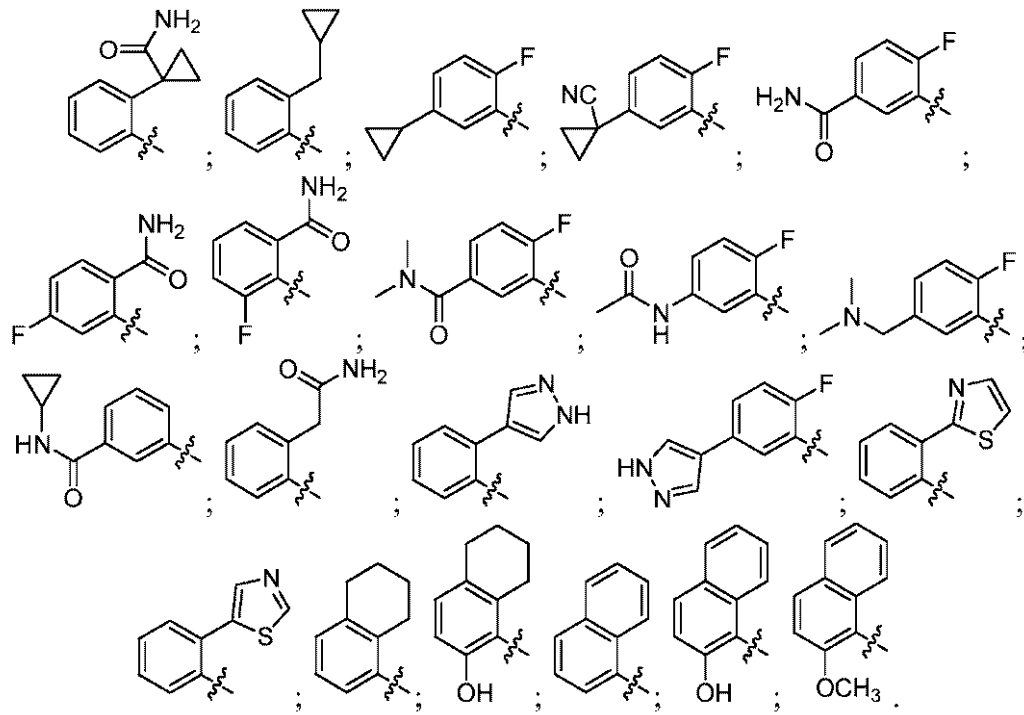
なおさらなる実施形態では、 R^1 置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、ヒドロキシル、ヒドロキシルメチル、メトキシ、メトキシメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、アミニルカルボニル、およびシクロプロピルから選択される。

【0164】

【化 4 6 - 1】



【化 4 6 - 2】



10

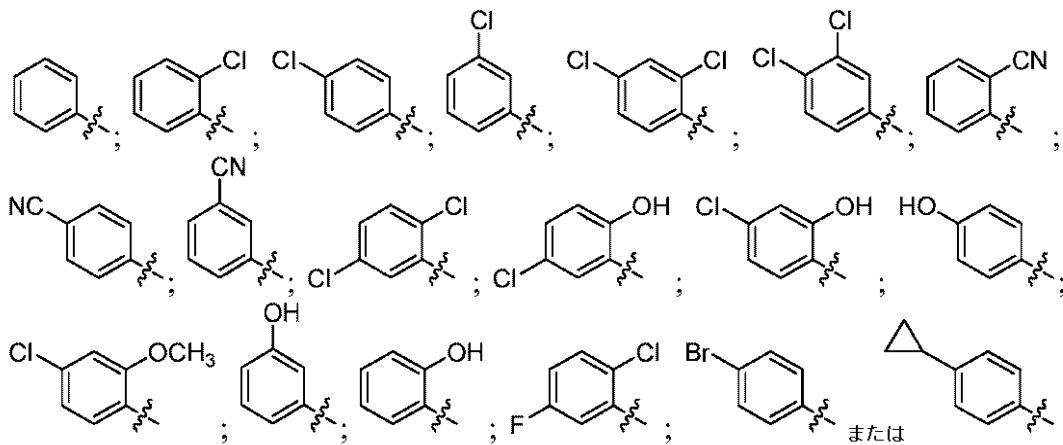
20

のうちの 1 つを有する。

【 0 1 6 5】

前述の実施形態の他の実施形態では、 R^1 は、以下の構造：

【化 4 7】



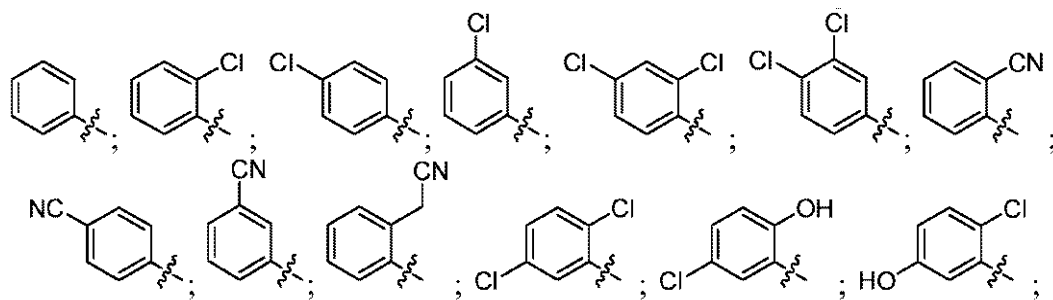
30

のうちの 1 つを有する。

【 0 1 6 6】

さらなる他の実施形態では、 R^1 は、以下の構造：

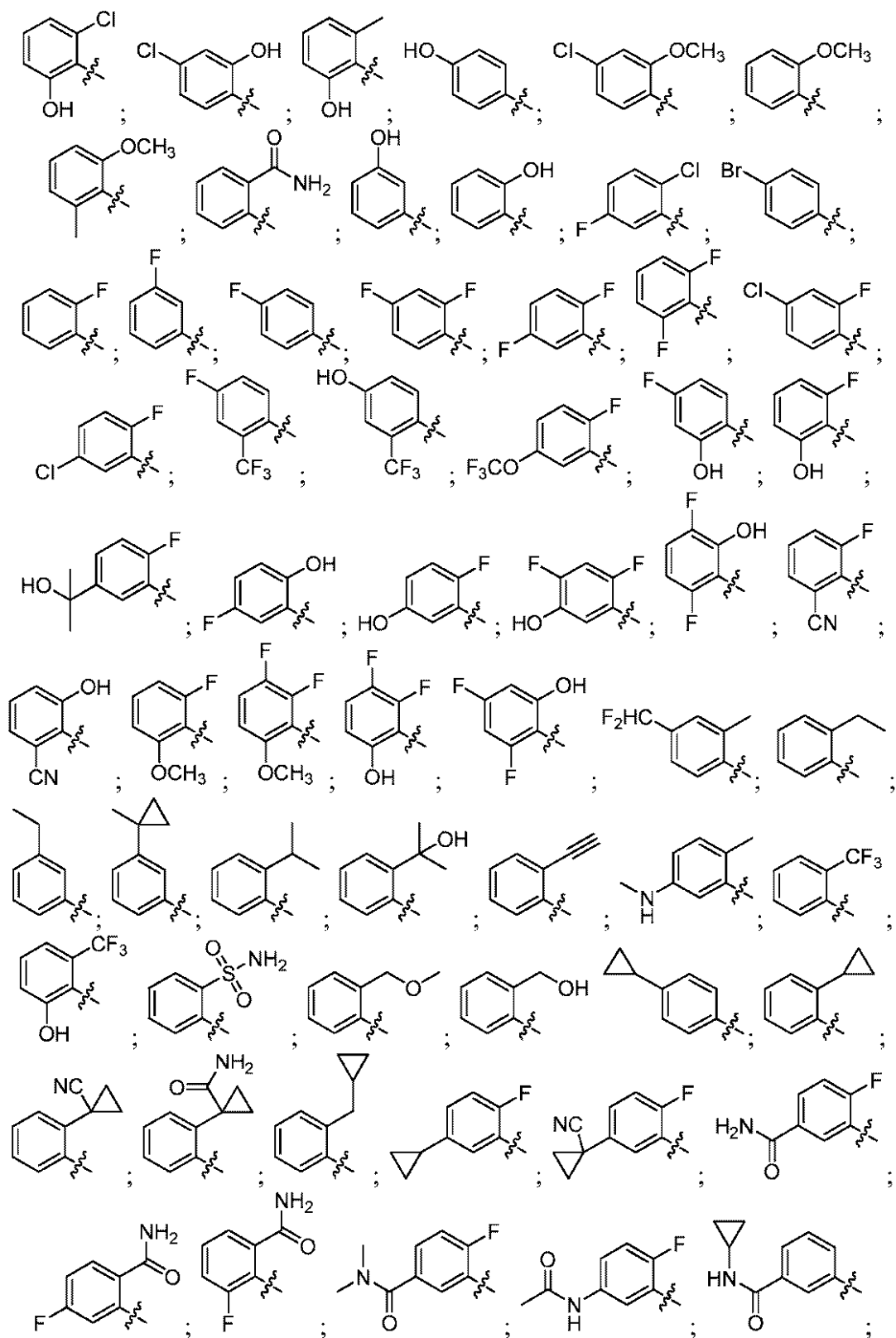
【化 4 8 - 1】



40

50

【化 4 8 - 2】



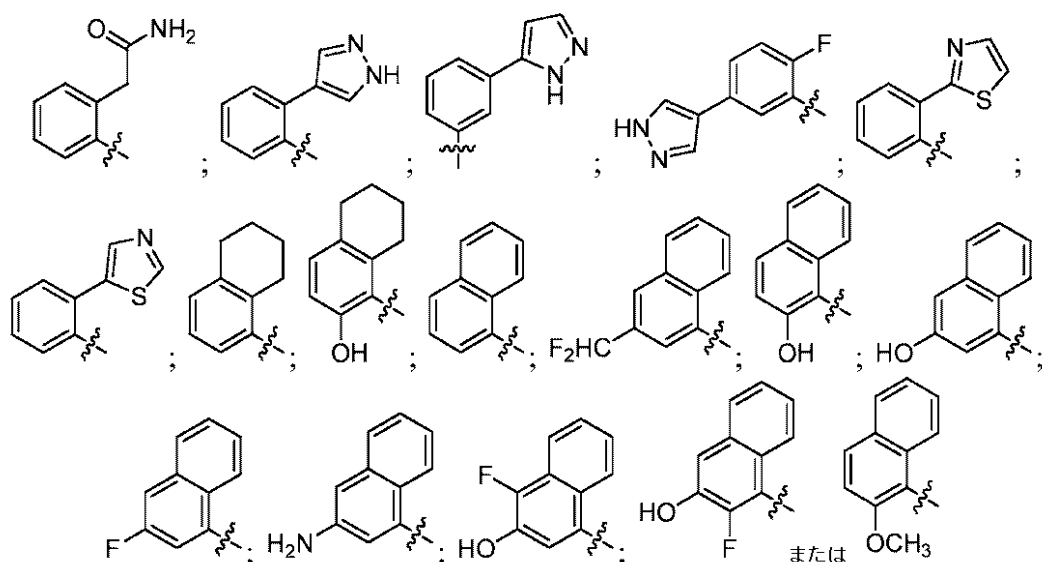
10

20

30

40

【化 48 - 3】



10

のうちの1つを有する。

【0167】

前述のいずれかのいくつかの異なる実施形態では、 R^1 はヘテロアリールである。一定の実施形態では、 R^1 は、酸素、硫黄、窒素、またはその組み合わせを含む。これらの実施形態のいくつかでは、 R^1 は硫黄または窒素を含む。一定の実施形態では、 R^1 は、チオフェニル、ピリジニル、ピリジノニル、ピリミジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、キノリノニル、ジヒドロキノリノニル、テトラヒドロキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリノニル、ベンゾチオフェニル、またはジヒドロベンゾジオキシニルである。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換または非置換のインダゾリルである。これらの実施形態のうちのいくつかでは、インダゾリルは、1つまたはそれを超える $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、および/またはハロ基に置換されている。例えば、いくつかの実施形態では、インダゾリルは、1つまたはそれを超えるメチル基、メトキシ基、クロロ基、および/またはフルオロ基に置換されている。

30

【0169】

例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 はピリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換ピリジニル（例えば、非置換ピリジン-4-イルまたは非置換ピリジン-3-イル）である。他の実施形態では、 R^1 はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換チオフェニル（例えば、非置換チオフェン-2-イル）である。

【0170】

他の実施形態では、 R^1 は1つまたはそれを超える置換基で置換されている。例えば、いくつかの実施形態では、置換基は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または $C_2 \sim C_6$ アルケニルカルボニルアミニルから選択される。これらの実施形態のいくつかでは、置換基は、ハロおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択される。他の実施形態では、置換基は、フルオロ、クロロ、アミノ、およびメチルから選択される。例えば、より特定の実施形態では、置換基は、クロロおよびメチルから選択される。他の実施形態では、少なくとも1つの R^1 置換基はフルオロである。

40

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下の構造：

Chemical structures of various heterocyclic compounds, including thiophene, pyridine, imidazole, and indole derivatives, are shown. The structures are arranged in a grid, with some having wavy lines indicating attachment points. The structures include:

- Thiophene derivatives: 2-methylthiophene, 2-chlorothiophene, 2-methyl-5-thiophene, 2-methyl-4-thiophene, 2-methyl-3-thiophene, 2-methyl-2-thiophene, 2-methyl-1-thiophene, 2-methyl-5-thiophene, 2-methyl-4-thiophene, 2-methyl-3-thiophene, 2-methyl-2-thiophene, 2-methyl-1-thiophene.
- Pyridine derivatives: 2-methylpyridine, 2-chloropyridine, 2-methyl-5-pyridine, 2-methyl-4-pyridine, 2-methyl-3-pyridine, 2-methyl-2-pyridine, 2-methyl-1-pyridine, 2-methyl-5-pyridine, 2-methyl-4-pyridine, 2-methyl-3-pyridine, 2-methyl-2-pyridine, 2-methyl-1-pyridine.
- Imidazole derivatives: 2-methylimidazole, 2-chlorimidazole, 2-methyl-5-imidazole, 2-methyl-4-imidazole, 2-methyl-3-imidazole, 2-methyl-2-imidazole, 2-methyl-1-imidazole, 2-methyl-5-imidazole, 2-methyl-4-imidazole, 2-methyl-3-imidazole, 2-methyl-2-imidazole, 2-methyl-1-imidazole.
- Indole derivatives: 2-methylindole, 2-chlorindole, 2-methyl-5-indole, 2-methyl-4-indole, 2-methyl-3-indole, 2-methyl-2-indole, 2-methyl-1-indole, 2-methyl-5-indole, 2-methyl-4-indole, 2-methyl-3-indole, 2-methyl-2-indole, 2-methyl-1-indole.

また、

【 0 1 7 2 】

一定の実施形態では、 R^1 は、以下の構造：

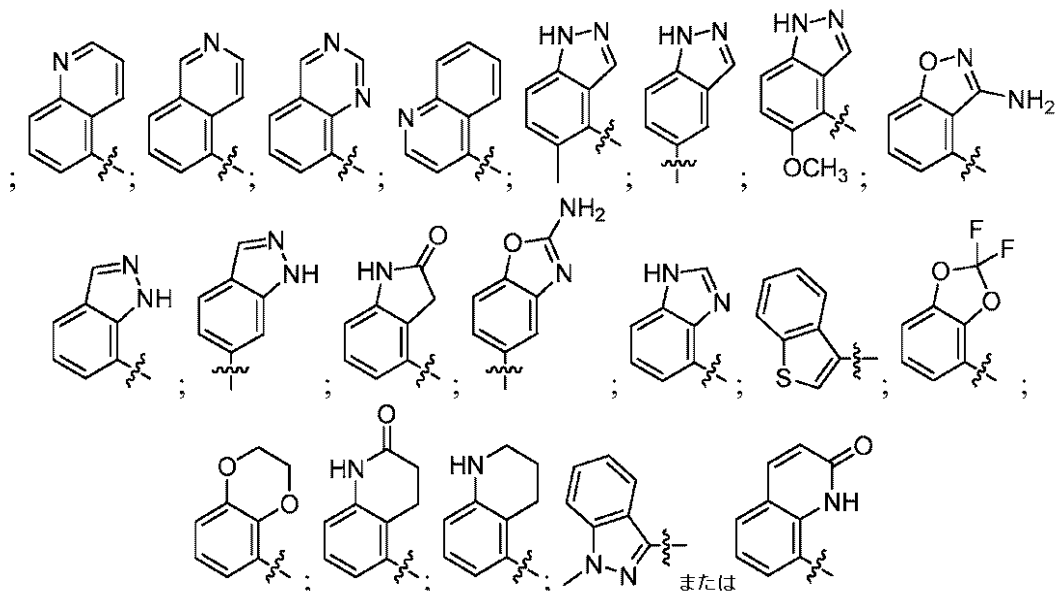
Chemical structures of various heterocyclic compounds, including thiophene, furan, pyridine, and pyrimidine derivatives, with substituents like methyl, chlorine, and amino groups.

20

30

40

【化50-2】



10

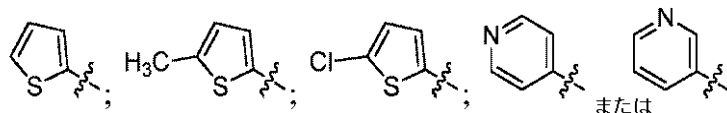
のうちの1つを有する。

【0173】

いくつかの前述の実施形態では、 R^1 は、以下の構造：

20

【化51】



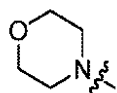
のうちの1つを有する。

【0174】

さらなる他の実施形態では、 R^1 は脂肪族ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、脂肪族ヘテロシクリルは、酸素および/または窒素を含む。いくつかのさらなる実施形態では、 R^1 はモルホリニルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^1 は以下の構造：

30

【化52】



を有する。

【0175】

前述の種々の実施形態では、 R^1 は非置換である。

【0176】

いくつかの前述の実施形態では、 R^{2a} はHである。他の実施形態では、 R^{2a} はハロであり、例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はクロロまたはフルオロである。前述のさらに他の実施形態では、 R^{2a} はC₁~C₆アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^{2a} はC₃~C₈シクロアルキル(シクロプロピルなど)である。

40

【0177】

前述の化合物の実施形態の他の実施形態では、 R^{2b} および R^{2c} は、存在する場合、Hである。異なる実施形態では、 R^{2b} および R^{2c} は、存在する場合、それぞれ独立して、ハロである。さらに他の実施形態では、 R^{2b} は、存在する場合、ハロである。さらなる実施形態では、 R^{2c} は、存在する場合、ハロである。前述の実施形態のうちの一定の実施形態では、ハロはクロロまたはフルオロである。

【0178】

50

Q 部分は、典型的には、E の反応性（すなわち、求電子性）を最適にするように選択する。前述の実施形態のうちの一定の実施形態では、Q は $-C(=O)-$ である。他の実施形態では、Q は $-S(=O)_2-$ である。なおさらなる実施形態では、Q は $-NR^8C(=O)-$ である。なおさらに異なる実施形態では、Q は $-NR^8S(=O)_2-$ である。

【0179】

直前の実施形態のうちのいくつかの実施形態では、 R^8 は H である。これらの実施形態のうちの他の実施形態では、 R^8 はヒドロキシアルキルであり、例えば、いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは 2 - ヒドロキシアルキルである。

【0180】

いくつかの実施形態では、Q は、 $-C(=NR^{8'})-$ （式中、 $R^{8'}$ は、H、 $-OH$ 、 $-CN$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである）である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^{8'}$ は H である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-CN$ である。他の実施形態では、 $R^{8'}$ は $-OH$ である。

10

【0181】

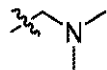
前述の実施形態のうちのいずれか 1 つのいくつかでは、 R^9 または R^{10} のうちの少なくとも 1 つは H である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^9 および R^{10} はそれぞれ H である。

【0182】

前述の実施形態の他の実施形態では、 R^{10} はアルキルアミノアルキルである。これらの実施形態のいくつかでは、 R^{10} は、以下の構造：

20

【化 5 3】



を有する。

【0183】

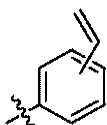
他の実施形態では、 R^{10} はヒドロキシアルキル（2 - ヒドロキシアルキルなど）である。

【0184】

前述の実施形態のいくつかの他の異なる実施形態では、 R^9 と R^{10} とが接合して炭素環を形成する。例えば、これらの実施形態のうちのいくつかの実施形態では、炭素環は、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、またはフェニル環である。他の実施形態では、炭素環は、シクロペンテン環またはシクロヘキセン環である。他の実施形態では、炭素環はフェニル環、例えば、以下の構造：

30

【化 5 4】



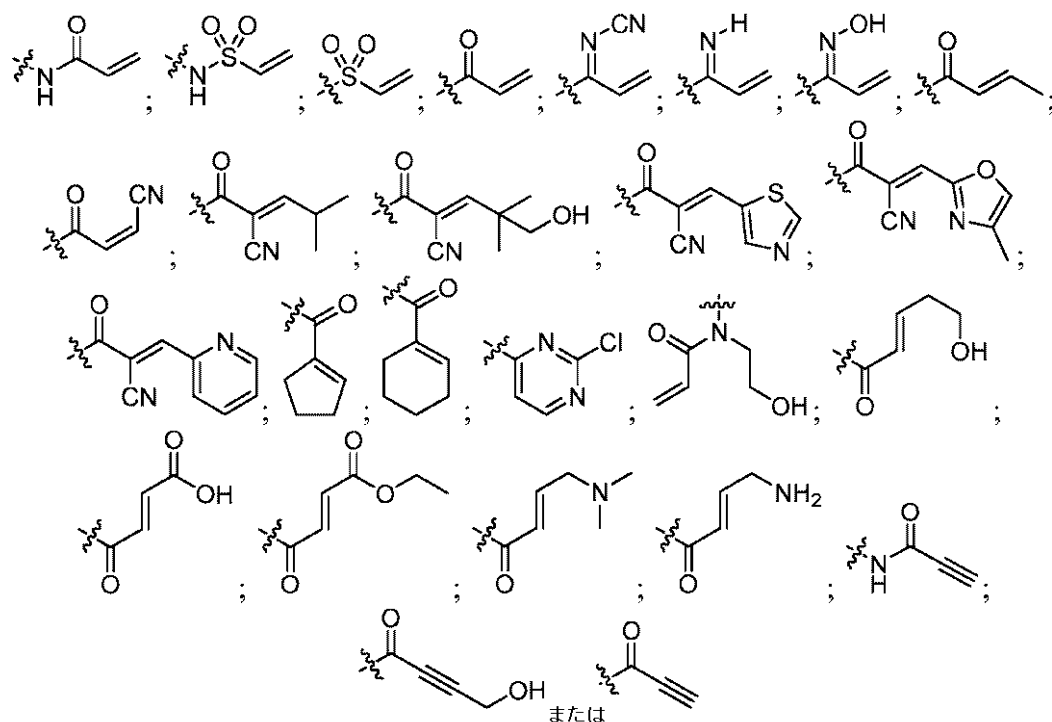
を有するフェニル環である。

【0185】

任意の前述の実施形態のうちのいくつかの実施形態では、E は、G12C 変異を含む KRAS、HRAS、または NRAS のタンパク質と結合することができる求電子剤である。いくつかの実施形態では、求電子剤 E は、G12C 変異の KRAS、HRAS、または NRAS のタンパク質と不可逆的な共有結合を形成することができる。いくつかの場合、求電子剤 E は、G12C 変異の KRAS、HRAS、または NRAS のタンパク質の 12 位のシステイン残基に結合することができる。任意の前述のうちの種々の実施形態では、E は、以下の構造：

40

【化 5 5】

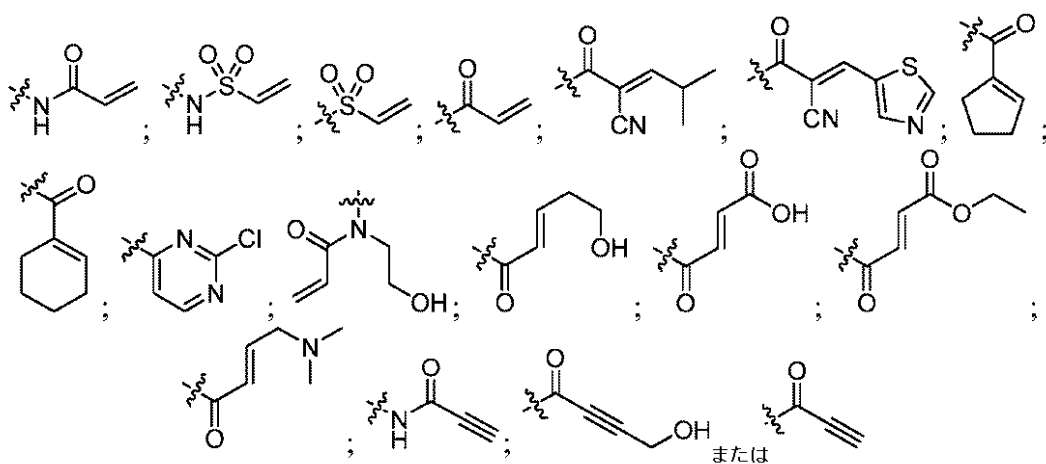


のうちの1つを有する。

【 0 1 8 6 】

任意の前述のうちの他の実施形態では、Eは、以下の構造：

【化 5 6】

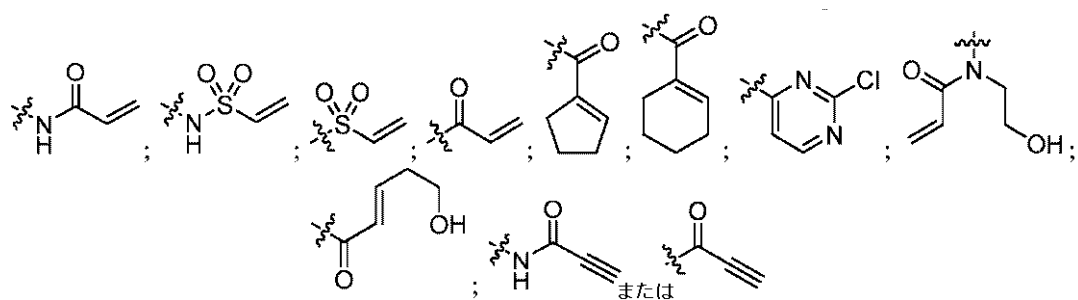


のうちの1つを有する。

【 0 1 8 7 】

異なる実施形態では、Eは、以下の構造：

【化 5 7】

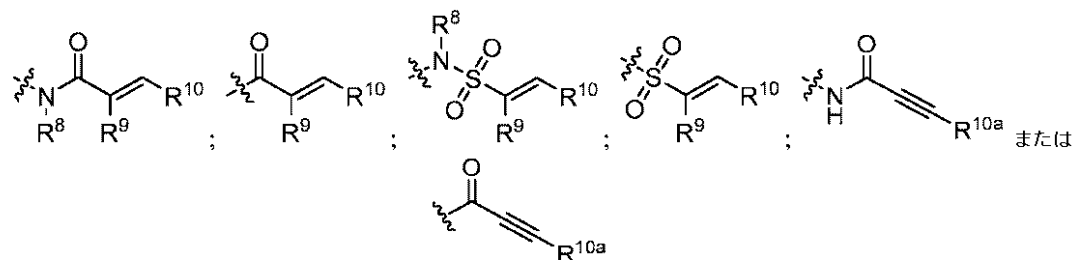


のうちの 1 つを有する。

【 0 1 8 8 】

いくつかの場合、E は、以下の構造：

【 化 5 8 】



10

(式中、

R^8 は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^9 は、H、シアノ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^9 が R^{10} と接合して炭素の環を形成し；

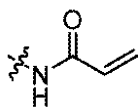
R^{10} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^{10} が R^9 と接合して炭素の環を形成し、

R^{10a} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) のうちの 1 つを有する。

【 0 1 8 9 】

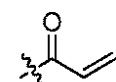
いくつかの実施形態では、E は

【 化 5 9 】



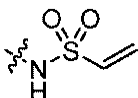
である。いくつかの実施形態では、E は

【 化 6 0 】



である。いくつかの実施形態では、E は

【 化 6 1 】



である。

【 0 1 9 0 】

前述の任意の実施形態のうちのいくつかの実施形態では、 L^1 は結合である。他の実施形態では、 L^1 は NR^7 である。例えば、これらの実施形態のうちのいくつかの実施形態では、 R^7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 L^1 は NH である。

【 0 1 9 1 】

L^2 を、E 基が KRAS、HRAS、または NRAS のタンパク質と結合を形成するために適切な空間および / または配向を提供するように選択することができる。いくつかの前述の実施形態では、 L^2 は結合である。前述の実施形態の他の実施形態では、 L^2 はアルキレンである。いくつかの実施形態では、アルキレンは置換されている。他の実施形態では、アルキレンは非置換である。例えば、いくつかの実施形態では、 L^2 は CH_2 または CH_2CH_2 である。

50

【0192】

一定の実施形態では、 R^{3a} および R^{3b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{4a} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルである。

【0193】

前述の実施形態の他の実施形態では、 R^{3a} および R^{4a} は、各出現において独立して、H、-OH、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、シアノ、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} および R^{4b} はHである。

10

【0194】

一定の他の実施形態では、 R^{3a} および R^{4a} はHであり、 R^{3b} および R^{4b} は、各出現において独立して、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルである。

【0195】

前述の実施形態のいずれかでは、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、または R^{4b} のうちの少なくとも1つはHである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、および R^{4b} のそれぞれはHである。

20

【0196】

いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} 、 R^{4a} 、および R^{4b} はHである。

【0197】

他の実施形態では、 R^{4a} は、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3a} 、 R^{3b} 、および R^{4b} はHである。

30

他の実施形態では、 R^{3a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{3b} が R^{4b} と接合して炭素環または複素環を形成する。

なおさらなる実施形態では、 R^{4a} は、H、-OH、-NH₂、-CO₂H、ハロ、シアノ、ヒドロキシアルキル(hydroxyalkyl)、アミニルアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル、またはアミニルカルボニルであり、 R^{4b} が R^{3b} と接合して炭素環または複素環を形成する。

【0198】

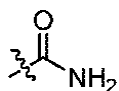
40

他の実施形態では、 R^{3a} と R^{3b} とが接合して炭素環または複素環を形成する。他の実施形態では、 R^{4a} と R^{4b} とが接合して炭素環または複素環を形成する。

【0199】

さらなる他の実施形態では、 R^{3a} または R^{4a} はアミニルカルボニルである。例えば、一定の実施形態では、アミニルカルボニルは、

【化62】



である。

50

【 0 2 0 0 】

他の実施形態では、 R^{3a} または R^{4a} はシアノである。他の実施形態では、 R^{3a} または R^{4a} は $-OH$ である。他の実施形態では、 R^{3a} または R^{4a} はヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチル）である。

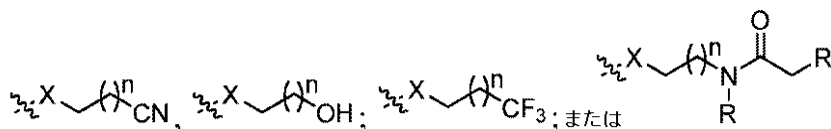
【 0 2 0 1 】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、各出現において独立して、 H 、オキソ、シアノ、シアノアルキル、アミノ、アミノアルキル、アミノアルキルアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、 $-CO_2NR^aR^b$ （式中、 R^a および R^b は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、あるいは R^a と R^b とが接合して炭素環または複素環を形成する）、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ（*hydroxyalkylaminy*）、アミンジニルアルキル、アミジニルアルコキシ、アミンジニルアルキルアミノ、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、グアニジニルアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノアルコキシ、アルキルカルボニルアミノアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、アリール、アリールオキシ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アリールアルキルオキシ、または L^1 への結合である。

【 0 2 0 2 】

前述の R^6 部分のそれぞれを、1つまたはそれを超える置換基に置換することができる。例えば、いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える置換基は、アミノ（例えば、置換または非置換）、アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシル、ハロアルキル、またはヘテロシクリル（*heterocyclyl*）（例えば、置換または非置換の脂肪族ヘテロ環または置換または非置換のヘテロアリール）である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 部分は、アルキルカルボニルアミノ、ヒドロキシル、 $-CN$ 、またはハロアルキルにさらに置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、またはアルキルアミノである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、以下の構造：

【 化 6 3 】



（式中、 X は、結合、 $-O-$ 、または $-NR-$ であり；各 R は、独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 n は $0 \sim 6$ の整数である）のうちの1つを有する。

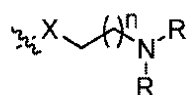
【 0 2 0 3 】

種々の異なる R^6 部分は、化合物の範囲内に含まれる。例えば、種々の実施形態では、 R^6 は H である。他の実施形態では、 R^6 は $-CN$ である。さらなる実施形態では、 R^6 はメトキシである。

【 0 2 0 4 】

種々の他の実施形態では、 R^6 は、アミノアルキル、アミノアルキルオキシ、またはアミノアルキルアミノ（*aminylalkylaminy*）である。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、以下の構造：

【 化 6 4 】

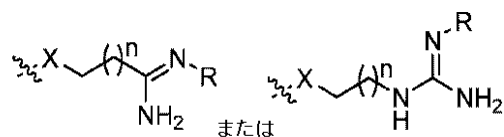


（式中、 X は、結合、 $-O-$ 、または $-NR-$ であり；各 R は、独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 n は $0 \sim 6$ の整数である）を有する。

【 0 2 0 5 】

他の実施形態では、 R^6 は、アミンジニルアルキル、アミジニルアルコキシ、アミンジニルアルキルアミニル、グアニジニルアルキル、グアニジニルアルコキシ、またはグアニジニルアルキルアミニルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、以下の構造：

【化 6 5】

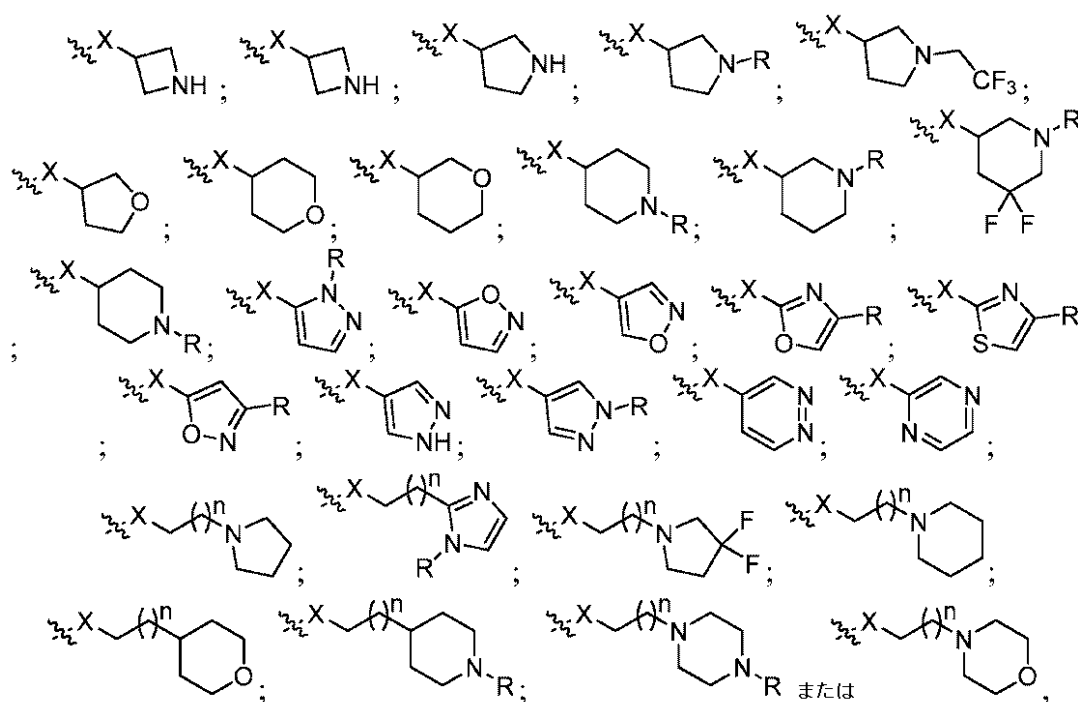


(式中、X は、結合、- O -、または - NR - であり；各 R は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、n は 0 ~ 6 の整数である) のうちの 1 つを有する。 10

【0206】

他の実施形態では、 R^6 は、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミニル、ヘテロシクリルアルキルアミニル、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミニル、またはヘテロアリールアルキルアミニルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は、以下の構造：

【化 6 6】



(式中、X は、結合、- O -、または - NR - であり；各 R は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、n は 0 ~ 6 の整数である) のうちの 1 つを有する。 30

【0207】

いくつかの前述の実施形態では、X は N である。前述の実施形態の他の実施形態では、X は N である。前述の実施形態の他の実施形態では、Z は N である。なおさらなる実施形態では、X は N であり、Z は N である。 40

【0208】

いくつかの実施形態では、Z は N であり、Y は N である。他の実施形態では、X は N であり、Z は N であり、Y は CR^6 (式中、 R^6 は H である) であり、W は CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である) である。異なる実施形態では、Z は N であり、Y は CR^6 (式中、 R^6 は H である) であり、W は CR^6 (式中、 R^6 は L^1 への結合である) であり、X は CR^6 (式中、 R^6 は、シアノ、メトキシ、またはアミノである) である。 50

【0209】

他の実施形態では、ZはNであり、Xは CR^6 であり、 R^6 はシアノであり、Yは CR^6 （式中、 R^6 はHである）であり、Wは CR^6 （式中、 R^6 は L^1 への結合である）である。

【0210】

他の実施形態では、YはNであり、ZはNであり、Wは CR^6 （式中、 R^6 は L^1 への結合である）であり、Xは CR^6 （式中、 R^6 はHである）である。

【0211】

前述の実施形態の他の実施形態では、Zは結合である。

【0212】

一定の実施形態では、Yは NR^5 である。これらの実施形態のいくつかでは、 R^5 は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^5 はHである。 10

【0213】

さらなる他の実施形態では、XまたはYは CR^6 である。これらの実施形態のいくつかでは、 R^6 は、各出現において独立して、H、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または L^1 への結合である。これらの実施形態のいくつかの他の実施形態では、 R^6 はHである。他の実施形態では、 R^6 は $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。他の実施形態では、 R^6 はシアノである。さらなる実施形態では、 R^6 はメトキシである。他の実施形態では、 R^6 はアミノである。

【0214】

種々の異なる実施形態では、化合物は、以下の表1に記載の構造のうちの1つを有する 20
。

【表 1 - 1】

表 1
代表的な化合物

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
1		1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	413.20
2		1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	427.25
3		1-(4-(6-クロロ-5-(2-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	C	401.20
4		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	413.25
5		1-(4-(7-クロロ-6-(3-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	413.20

10

20

30

40

【表 1 - 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
6		1-(4-(7-クロロ-6-(2,4-ジクロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	B	447.20 [#]
7		1-(4-(7-クロロ-6-(3,4-ジクロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	B	449.15
8		2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-クロロキナゾリン-6-イル)ベンゾニトリル	B	404.1
9		1-(4-(7-クロロ-6-(2,5-ジクロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	B	448.45
10		1-(4-(7-クロロ-6-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	B	429.25
11		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	B	429.25

10

20

30

40

【表 1 - 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
12		1-(4-(7-クロロ-6-(4-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	395.25
13		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロ-2-メトキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	443.30
14		1-(4-(7-クロロ-6-(3-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	395.25
15		1-(4-(7-クロロ-6-(2-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	395.25
16		4-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-クロロキナゾリン-6-イル)ベンゾニトリル	B	404.3
17		1-(4-(7-クロロ-6-(ピリジン-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	380.25

10

20

30

40

【表 1 - 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
18		1- (4- (7-クロロ-6-フェニルキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	379.25
19		3- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -7-クロロキナゾリン-6-イル) ベンゾニトリル	B	404.25
20		1- (4- (7-クロロ-6- (ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	380.25
21		1- (4- (7-クロロ-6- (チオフェン-2-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	385.25
22		1- (4- (5- (2-クロロフェニル) -4a, 7a-ジヒドロチエノ [2,3-d] ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	H	385.20

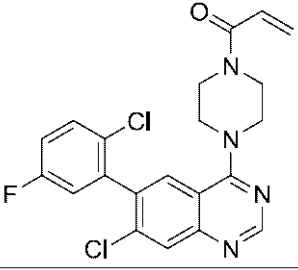
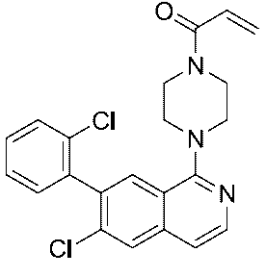
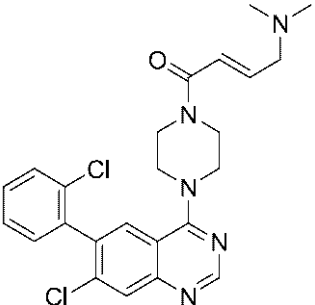
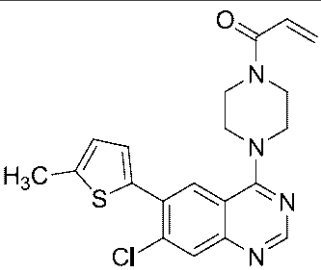
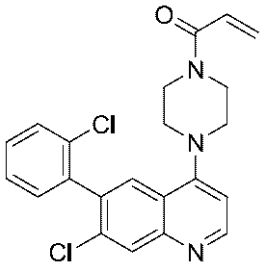
10

20

30

40

【表 1 - 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
23		1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	431.20
24		1-(4-(6-クロロ-7-(2-クロロフェニル)イソキノリン-1-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	D	412.20
25		(E)-1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	A	470.35
26		1-(4-(7-クロロ-6-(5-メチルチオフェン-2-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	399.20
27		1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	E	412.20

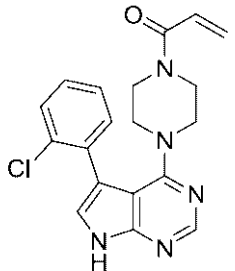
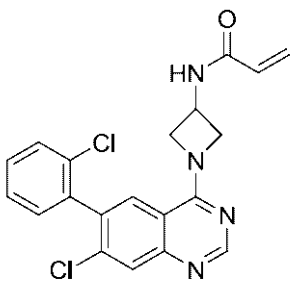
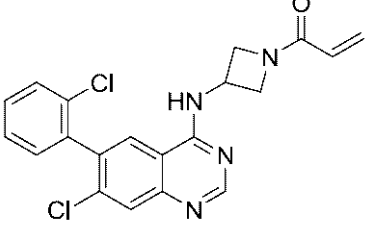
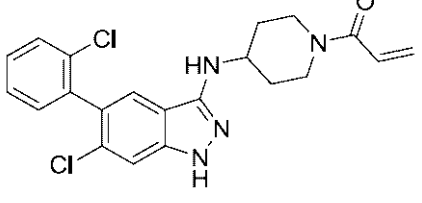
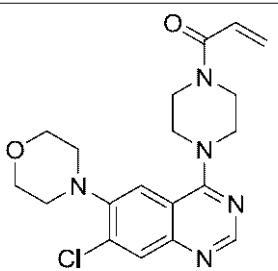
10

20

30

40

【表 1 - 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
28		1- (4- (5- (2-クロロフェニル) -7, 7a-ジヒドロ-4aH-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	J	368. 25
29		N- (1- (7-クロロ-6- (2-クロロフェニル) キナゾリン-4-イル) アゼチジン-3-イル) アクリルアミド	B	399. 20
30		1- (3- (7-クロロ-6- (2-クロロフェニル) キナゾリン-4-イルアミノ) アゼチジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	399. 20
31		1- (4- (6-クロロ-5- (2-クロロフェニル) -1H-インダゾール-3-イルアミノ) ピペリジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	C	413. 40 ⁺
32		1- (4- (7-クロロ-6-モルホリノキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	L	388. 25

10

20

30

40

【表 1 - 7】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
33		1-(4-(6-(2-クロロフェニル)-7-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	397.20
34		1-(4-(7-クロロ-6-(5-クロロチオフェン-2-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	419.15
35		1-(4-(8-(2-クロロフェニル)キナゾリン-2-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	I	379.1
36		1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	K	410.35 ⁺
37		1-(4-(6-クロロ-7-(4-クロロフェニル)イソキノリン-1-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	D	412.20
38		1-(4-(6-クロロ-7-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)イソキノリン-1-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	D	428.25

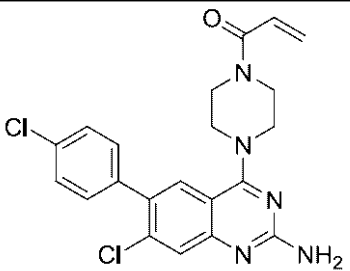
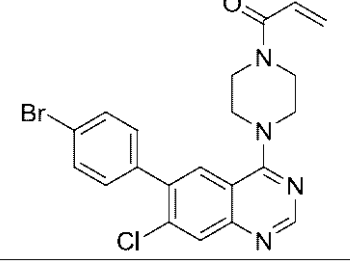
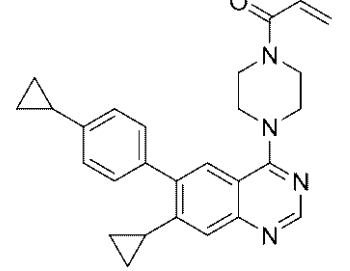
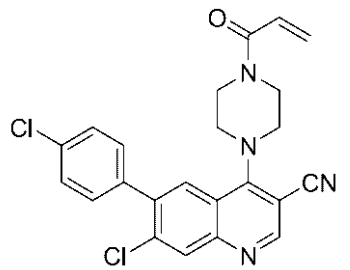
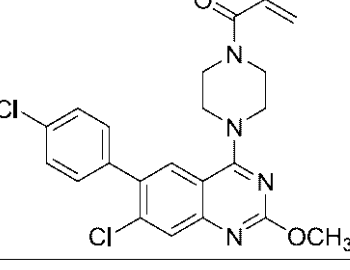
10

20

30

40

【表 1 - 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
39		1-(4-(2-アミノ-7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	428.3
40		1-(4-(6-(4-ブロモフェニル)-7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	459.25
41		1-(4-(7-シクロプロピル-6-(4-シクロプロピルフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	425.25
42		4-(4-アクリロイルピペラジーン-1-イル)-7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キノリン-3-カルボニトリル	G	437.25
43		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	465.30 *

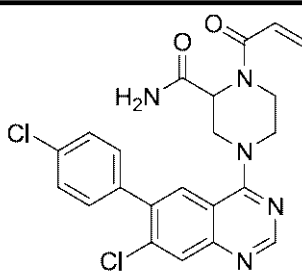
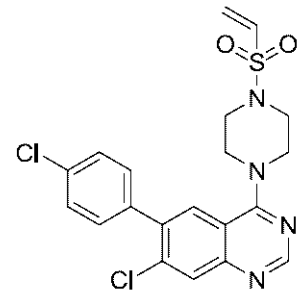
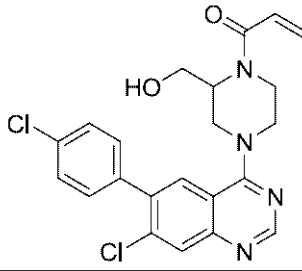
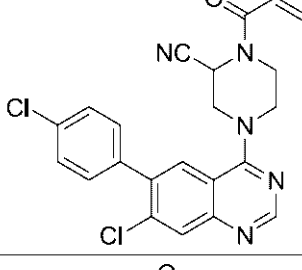
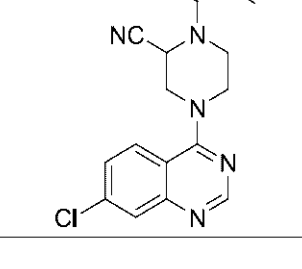
10

20

30

40

【表 1 - 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
44		1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド	A	454.35 ₊
45		7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-4-(4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)キナゾリン	A	449.25
46		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン	A	443.30
47		1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	438.25
48		1-アクリロイル-4-(7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	328.2

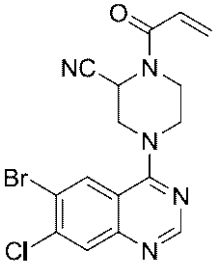
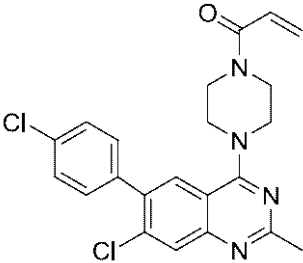
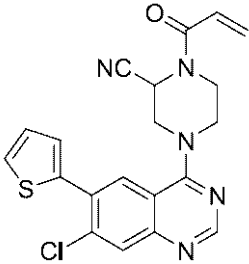
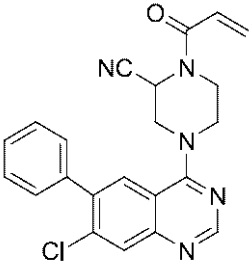
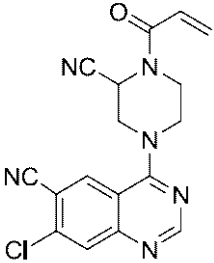
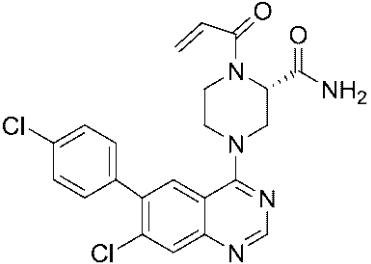
10

20

30

40

【表 1 - 10】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
49		1-アクリロイル-4-(6-ブロモ-7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	408.20
50		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン	M	427.35
51		1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	410.30
52		1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-フェニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	404.35
53		4-(4-(4-アクリロイル-3-シアノピペラジン-1-イル)-7-クロロキナゾリン-6-カルボニトリル	B	353.20
54		(S)-1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド	A	456.30

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
55		1-アクリロイル-4- (7-クロロ-6-シクロ プロピルキナゾリン-4- イル) ピペラジーン-2-カル ボニトリル	B	368. 25
56		1-アクリロイル-4- (7-クロロ-6-(4- クロロフェニル)-2-メ チルキナゾリン-4-イル) ピペラジーン-2-カル ボニトリル	M	452. 30
57		1-アクリロイル-4- (キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-2-カルボニ トリル	A	294. 20
58		(R)-1-アクリロイル -4-(7-クロロ-6- (4-クロロフェニル)キ ナゾリン-4-イル) ピペ ラジーン-2-カルボニトリ ル	A	438. 20
59		(S)-1-アクリロイル -4-(7-クロロ-6- (4-クロロフェニル)キ ナゾリン-4-イル) ピペ ラジーン-2-カルボニトリ ル	A	438. 25

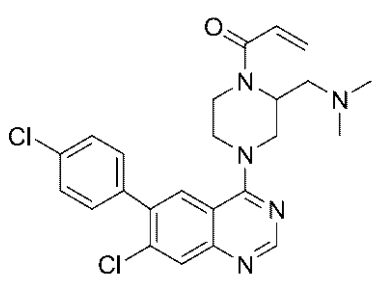
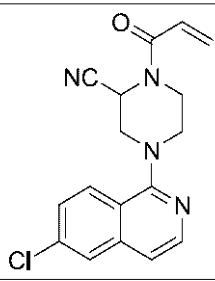
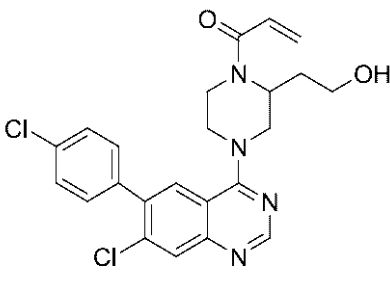
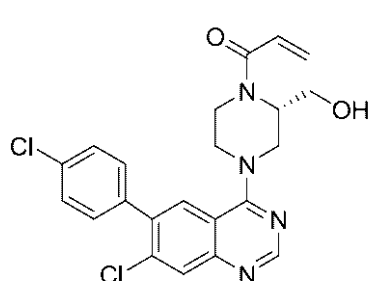
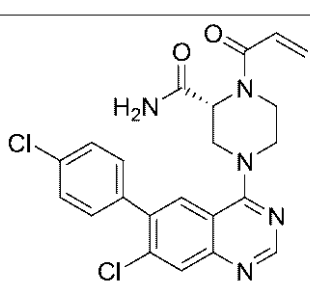
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
60		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	470.35
61		1-アクリロイル-4-(6-クロロイソキノリン-1-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	D	327.20
62		1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	457.35
63		(S)-1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	443.30
64		(R)-1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド	A	456.30

10

20

30

40

【表 1 - 13】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
65		(R)-1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	443.35
66		(E)-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-1-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジン-2-カルボニトリル	A	495.40
67		1-(4-(6-クロロ-7-フェニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	379.30
68		1-(4-(6-クロロ-7-シクロプロピルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	343.25
69		2-(1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトアミド	A	470.35

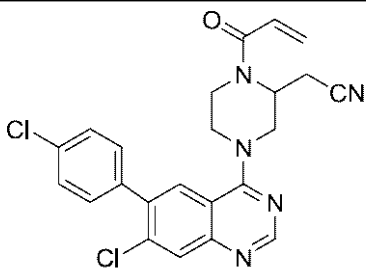
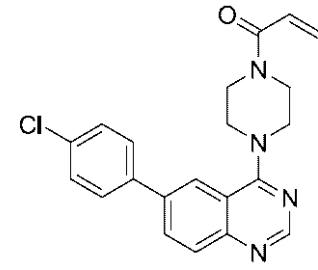
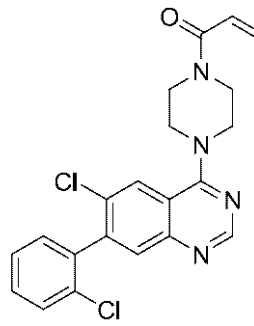
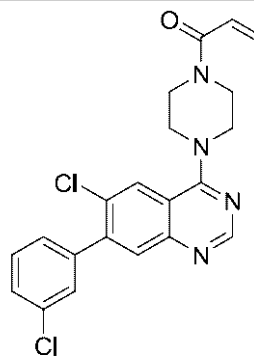
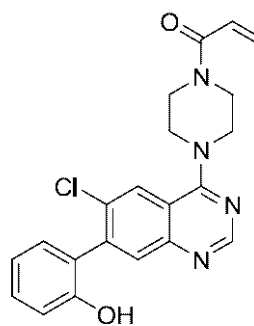
10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
70		2-（1-アクリロイル-4-（7-クロロ-6-（4-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-2-イル）アセトニトリル	A	452.35
71		1-（4-（6-（4-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	A	379.30
72		1-（4-（6-クロロ-7-（2-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	A	413.25
73		1-（4-（6-クロロ-7-（3-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	A	413.3
74		1-（4-（6-クロロ-7-（2-ヒドロキシフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	A	395.25

10

20

30

40

【表 1 - 15】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
75		1-(4-(6-クロロ-7-(3-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	395.25
76		1-(4-(6-クロロ-7-フェノキシキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	L	395.25
77		1-(4-(6-クロロ-7-(2-エチルフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	407.75
78		1-(4-(6-クロロ-7-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	413.25
79		1-(4-(6-クロロ-7-(3-エチルフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	407.30

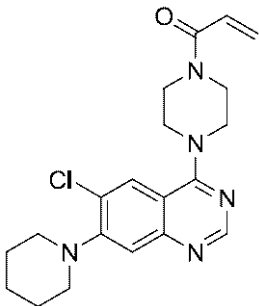
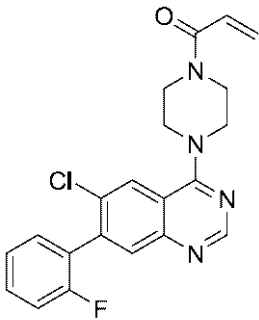
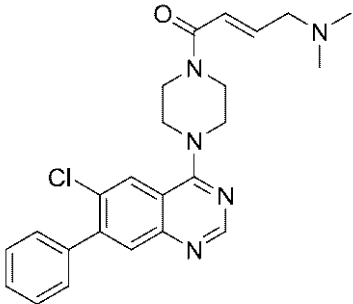
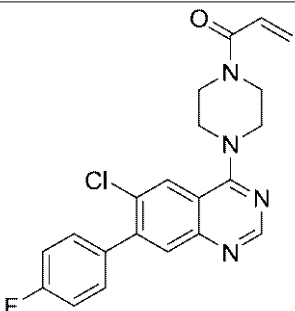
10

20

30

40

【表 1 - 16】

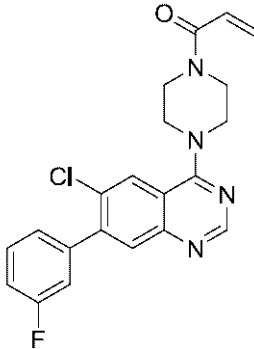
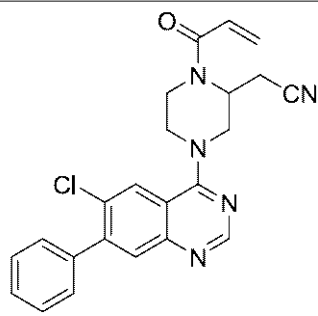
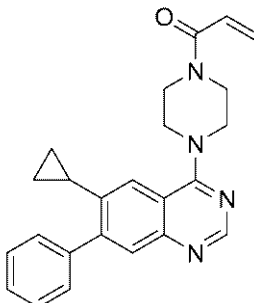
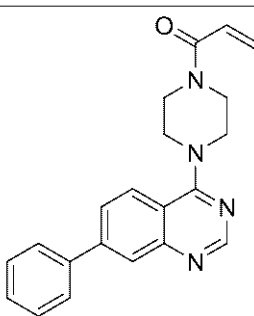
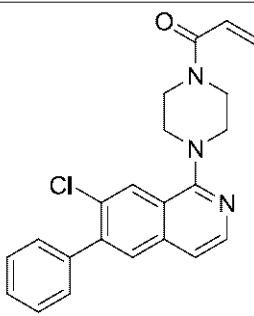
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
80		1- (4- (6-クロロ 7- (ピペリジン-1-イ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	L	387. 25
81		1- (4- (6-クロロ 7- (2-フルオロフェニ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	A	397. 25
82		(E) - 1- (4- (6- クロロ-7-フェニルキナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) - 4- (ジ メチルアミノ) ブト-2- エン-1-オン	A	436. 40
83		1- (4- (6-クロロ 7- (4-フルオロフェニ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	A	397. 25

10

20

30

【表 1 - 17】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
84		1- (4- (6-クロロ-7- (3-フルオロフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	A	397.25
85		2- (1-アクリロイル-4- (6-クロロ-7-フェニルキナゾリン-4-イル) ピペラジン-2-イル) アセトニトリル	A	418.30
86		1- (4- (6-シクロプロピル-7-フェニルキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	385.75
87		1- (4- (7-フェニルキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	345.20
88		1- (4- (7-クロロ-6-フェニルイソキノリン-1-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	D	378.20

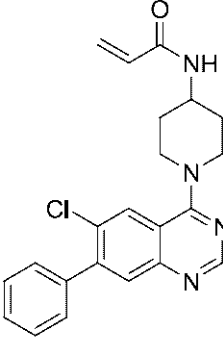
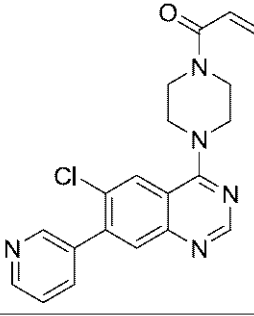
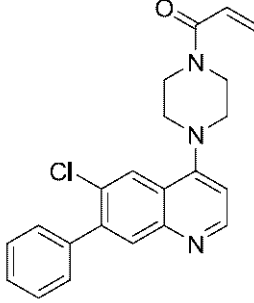
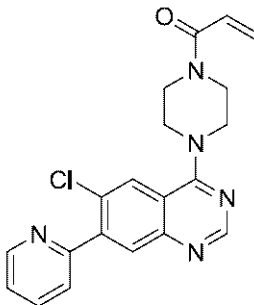
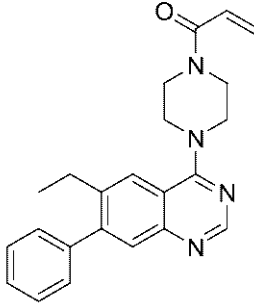
10

20

30

40

【表 1 - 18】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
89		N-(1-(6-クロロ 7-フェニルキナゾリン 4-イル)ピペリジン-4 -イル)アクリルアミド	B	393.25
90		1-(4-(6-クロロ 7-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4-イル)ピ ペラジン-1-イル)プロ プ-2-エン-1-オン	B	380.25
91		1-(4-(6-クロロ 7-フェニルキノリン-4 -イル)ピペラジン-1- イル)プロプ-2-エン 1-オン	E	378.20
92		1-(4-(6-クロロ 7-(ピリジン-2-イル) キナゾリン-4-イル)ピ ペラジン-1-イル)プロ プ-2-エン-1-オン	B	380.25
93		1-(4-(6-エチル 7-フェニルキナゾリン 4-イル)ピペラジン-1 -イル)プロプ-2-エン -1-オン	B	373.75

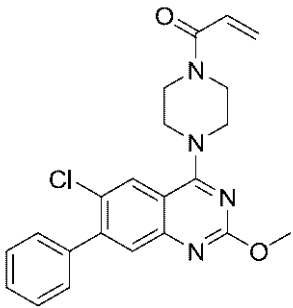
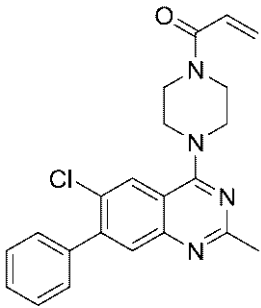
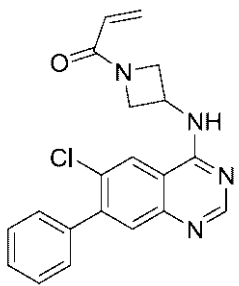
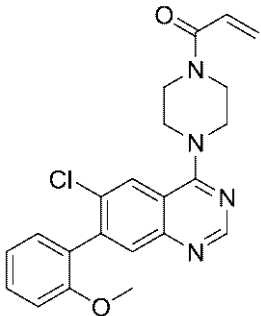
10

20

30

40

【表 1 - 19】

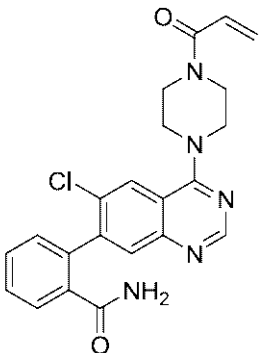
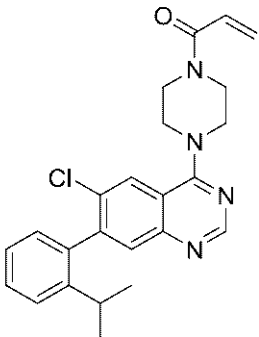
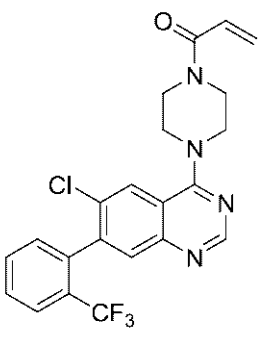
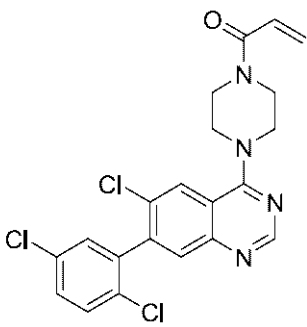
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
94		1- (4- (6-クロロ- 2-メトキシ-7-フェニ ルキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	F	409.30
95		1- (4- (6-クロロ- 2-メチル-7-フェニ ルキナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	M	393.70
96		1- (3- (6-クロロ- 7-フェニルキナゾリン- 4-イルアミノ) アゼチジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	A	365.20
97		1- (4- (6-クロロ- 7- (2-メトキシフェニ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	B	409.7

10

20

30

【表 1 - 2 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
98		2-（4-（4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル）-6-クロロキナゾリ ン-7-イル）ベンズアミ ド	B	422.30
99		1-（4-（6-クロロー 7-（2-イソプロピルフ ェニル）キナゾリン-4- イル）ピペラジン-1-イ ル）プロプ-2-エン-1 -オン	B	421.35
100		1-（4-（6-クロロー 7-（2-（トリフルオロ メチル）フェニル）キナゾ リン-4-イル）ピペラジ ン-1-イル）プロプ-2 -エン-1-オン	B	447.80
101		1-（4-（6-クロロー 7-（2, 5-ジクロロフ ェニル）キナゾリン-4- イル）ピペラジン-1-イ ル）プロプ-2-エン-1 -オン	B	447.25

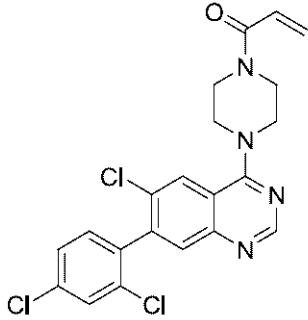
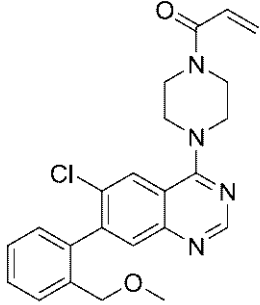
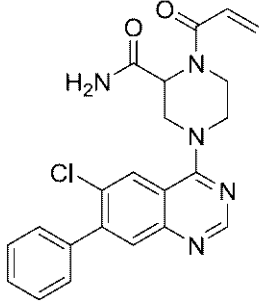
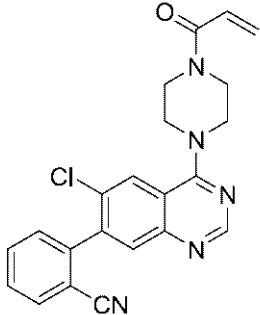
10

20

30

40

【表 1 - 2 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
102		1-(4-(6-クロロ 7-(2, 4-ジクロロ フェニル) キナゾリ ン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1- オン	B	447. 30
103		1-(4-(6-クロロ 7-(2-(メトキシメ チル) フェニル) キ ナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オ ン	B	423. 35
104		1-アクリロイル-4- (6-クロロ-7-フェ ニルキナゾリン-4- イル) ピペラジン- 2-カルボキサミ ド	B	422. 35
105		2-(4-(4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル)-6-クロロキナゾ リン-7-イル) ベン ゾニトリル	B	405. 20

10

20

30

40

【表 1 - 2 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
106		2- (1-アクリロイル- 4- (6-クロロ-7- (2- フルオロフェニル) キナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-2-イル) アセトニ トリル	B	437.30
107		2- (1-アクリロイル- 4- (6-クロロ-7- (2- エチルフェニル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-2-イル) アセトニト リル	B	446.35
108		1- (4- (6-クロロ- 7- (2- (ヒドロキシメ チル) フェニル) キナゾリ ン-4-イル) ピペラジン -1-イル) プロプ-2- エン-1-オン	B	409.30
109		2- (1-アクリロイル- 4- (6-クロロ-7- (2- クロロフェニル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-2-イル) アセトニト リル	B	452.30

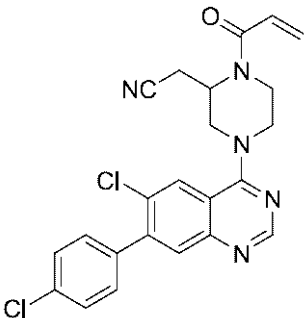
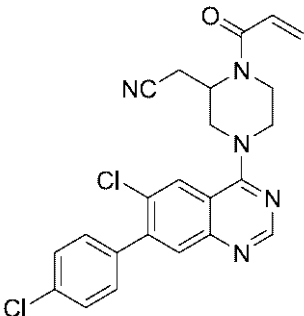
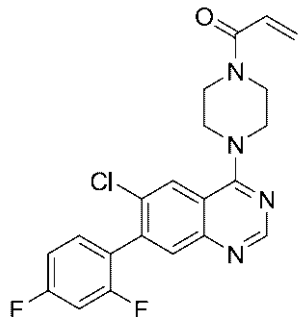
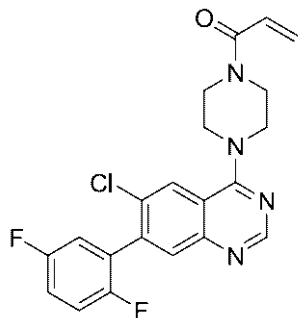
10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
110		2-（1-アクリロイル-4-（6-クロロ-7-（4-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-2-イル）アセトニトリル	B	452.25
111		2-（1-アクリロイル-4-（6-クロロ-7-（4-クロロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-2-イル）アセトニトリル	B	452.25
112		1-（4-（6-クロロ-7-（2,4-ジフルオロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	B	415.0
113		1-（4-（6-クロロ-7-（2,5-ジフルオロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	B	415.10

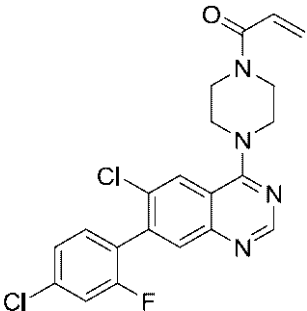
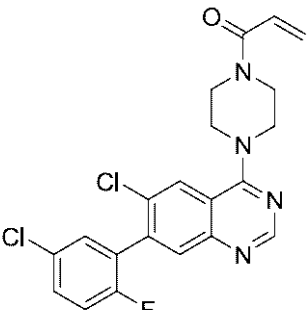
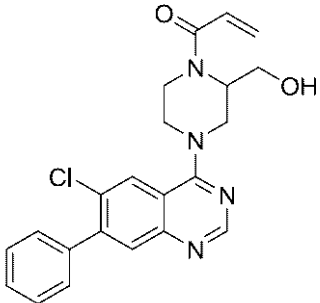
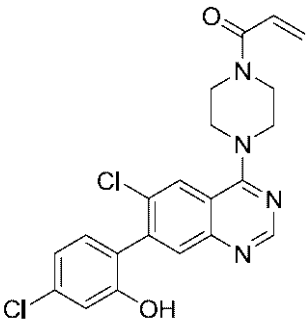
10

20

30

40

【表 1 - 2 4】

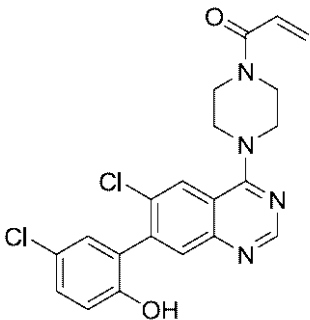
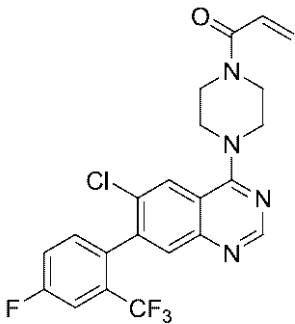
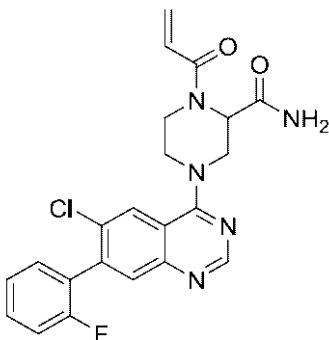
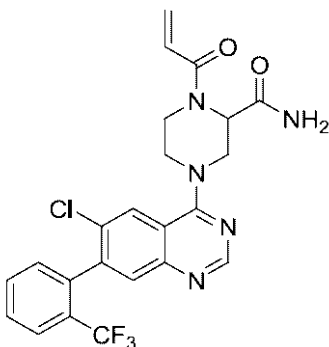
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
114		1- (4- (6-クロロ-7- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	431.05
115		1- (4- (6-クロロ-7- (5-クロロ-2-フルオロフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	431.05
116		1- (4- (6-クロロ-7-フェニルキナゾリン-4-イル) -2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	409.25
117		1- (4- (6-クロロ-7- (4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	429.35

10

20

30

【表 1 - 2 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
118		1-(4-(6-クロロ-7-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	429.30
119		1-(4-(6-クロロ-7-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	465.35
120		1-アクリロイル-4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド	B	440.30
121		1-アクリロイル-4-(6-クロロ-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド	B	490.40

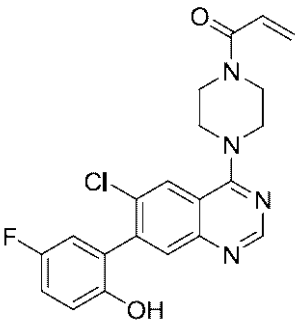
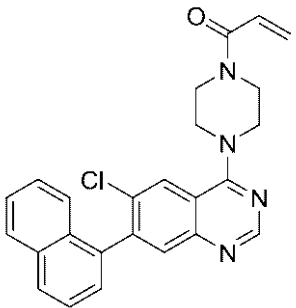
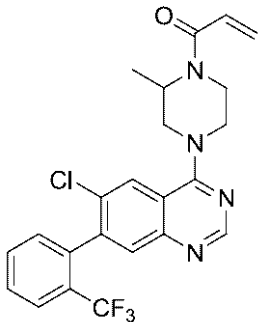
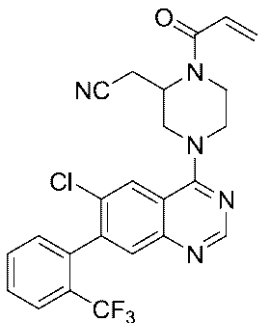
10

20

30

40

【表 1 - 2 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
122		1- (4- (6-クロロ-7- (5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	413.30
123		1- (4- (6-クロロ-7- (ナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	429.35
124		1- (4- (6-クロロ-7- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン-4-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	461.35
125		2- (1-アクリロイル-4- (6-クロロ-7- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-2-イル) アセトニトリル	B	486.40

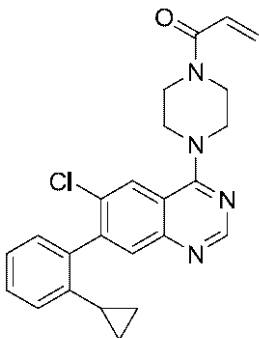
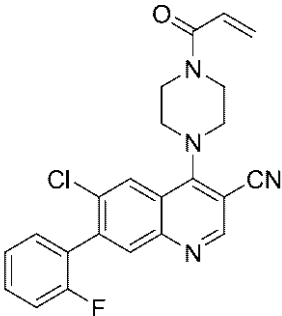
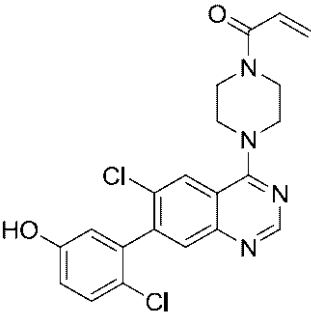
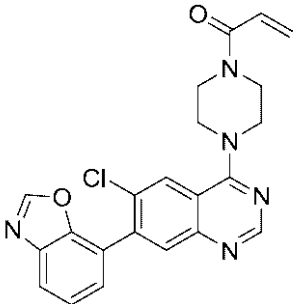
10

20

30

40

【表 1 - 27】

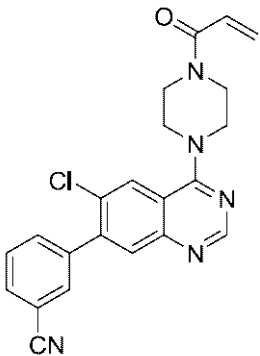
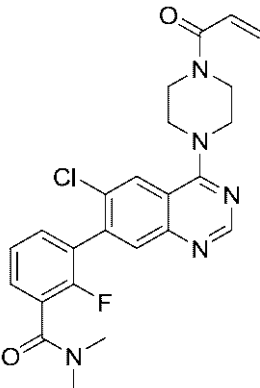
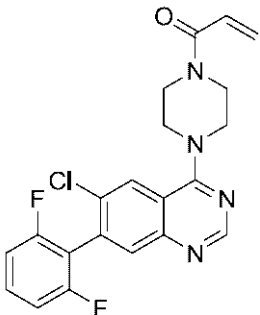
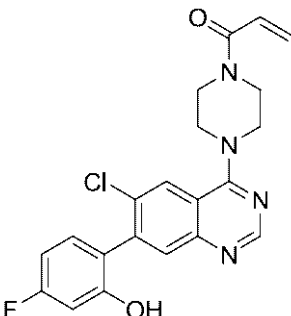
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
126		1- (4- (6-クロロ 7- (2-シクロプロピル フェニル) キナゾリン-4 -イル) ピペラジン-1- イル) プロプ-2-エン- 1-オン	B	419. 20
127		4- (4-アクリロイルピ ペラジン-1-イル) -6 -クロロ-7- (2-フル オロフェニル) キノリン- 3-カルボニトリル	G	421. 30
128		1- (4- (6-クロロ 7- (2-クロロ-5-ヒ ドロキシフェニル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	B	430. 10
129		1- (4- (7- (ベンゾ [d] オキサゾール-7- イル) -6-クロロキナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	B	420. 10

10

20

30

【表 1 - 2 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
130		3- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) ベンゾニト リル	B	404. 10
131		3- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -2-フル オロ-N, N-ジメチルベ ンズアミド	B	468. 10
132		1- (4- (6-クロロー 7- (2, 6-ジフルオロ フェニル) キナゾリン-4 -イル) ピペラジン-1- イル) プロパ-2-エン- 1-オン	B	415. 3
133		1- (4- (6-クロロー 7- (4-フルオロ-2- ヒドロキシフェニル) キナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロパ- 2-エン-1-オン	B	413. 30

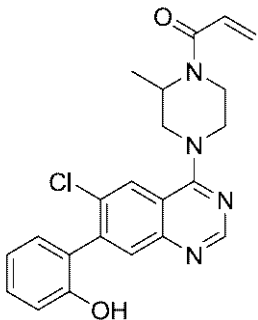
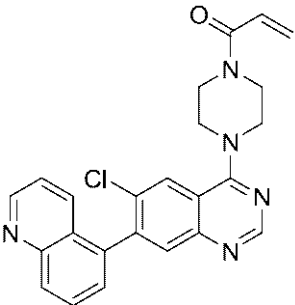
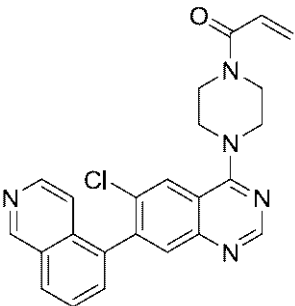
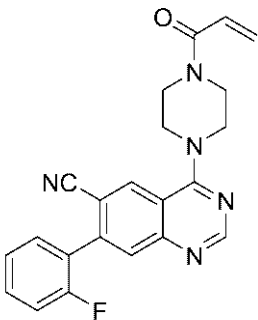
10

20

30

40

【表 1 - 2 9】

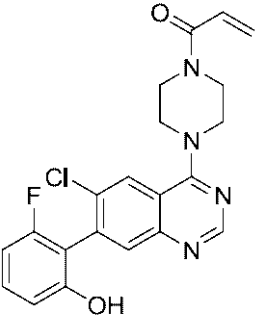
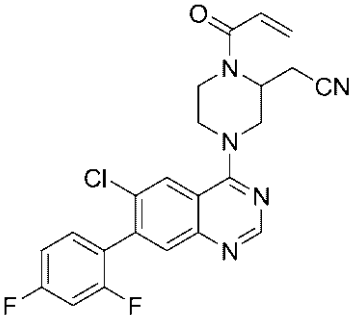
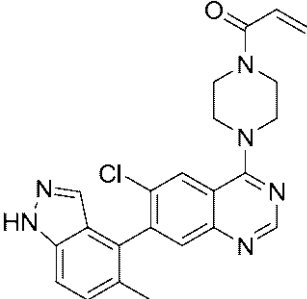
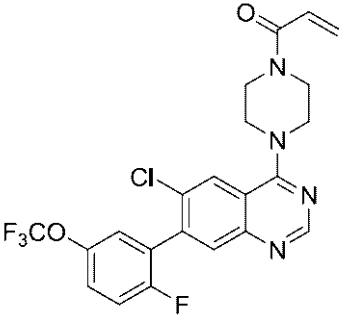
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
134		1- (4- (6-クロロ 7- (2-ヒドロキシフェ ニル) キナゾリン-4-イ ル) -2-メチルピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	B	409.30
135		1- (4- (6-クロロ 7- (キノリン-5-イル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	B	430.30
136		1- (4- (6-クロロ 7- (イソキノリン-5- イル) キナゾリン-4-イ ル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オ ン	B	430.35
137		4- (4-アクリロイルピ ペラジン-1-イル) -7 - (2-フルオロフェニル) キナゾリン-6-カルボニ トリル	B	388.30

10

20

30

【表 1 - 3 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
138		1- (4- (6-クロロ 7- (2-フルオロ-6- ヒドロキシフェニル) キナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロプ 2-エン-1-オン	B	413.25
139		2- (1-アクリロイル- 4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロフェ ニル) キナゾリン-4-イ ル) ピペラジン-2-イル) アセトニトリル	B	454.30
140		1- (4- (6-クロロ- 7- (5-メチル-1H- インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ2-エン-1-オン	Q	433.15
141		1- (4- (6-クロロ- 7- (2-フルオロ-5- (トリフルオロメトキシ) フェニル) キナゾリン-4 -イル) ピペラジン-1- イル) プロプ2-エン- 1-オン	B	481.10

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
142		3-（4-（4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル）-6-クロロキナゾリ ン-7-イル）-N-シク ロプロピルベンズアミド	B	462.20
143		1-（3-（4-（4-ア クリロイルピペラジン-1 -イル）-6-クロロキナ ゾリン-7-イル）-4- フルオロフェニル）シクロ プロパンカルボニトリル	B	462.10
144		1-（4-（6-クロロ- 7-（1H-インダゾール -5-イル）キナゾリン- 4-イル）ピペラジン-1 -イル）プロブ-2-エン -1-オン	B	419.25
145		1-アクリロイル-4- （6-クロロ-7-（2、 4-ジフルオロフェニル） キナゾリン-4-イル）ピ ペラジン-2-カルボニト リル	B	440.30

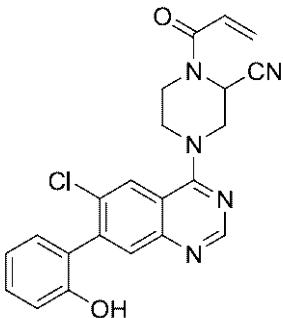
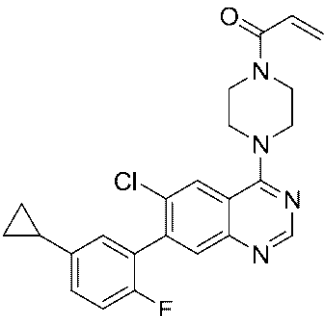
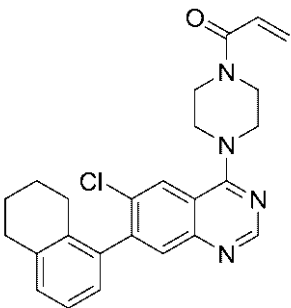
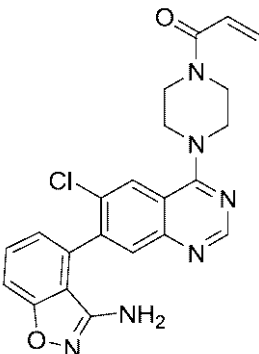
10

20

30

40

【表 1 - 3 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
146		1-アクリロイル-4-(6-クロロ-7-(2-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル	B	420.25
147		1-(4-(6-クロロ-7-(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	437.10
148		1-(4-(6-クロロ-7-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	433.20
149		1-(4-(7-(3-アミノベンゾ[d]イソキサゾール-4-イル)-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	435.30

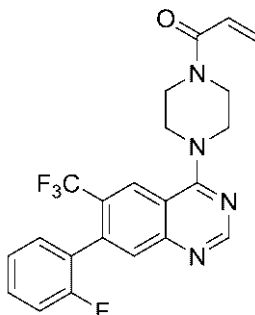
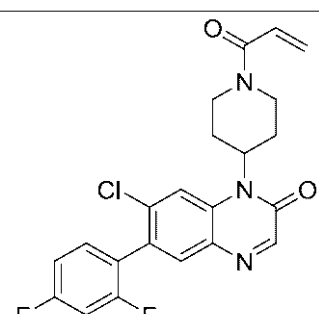
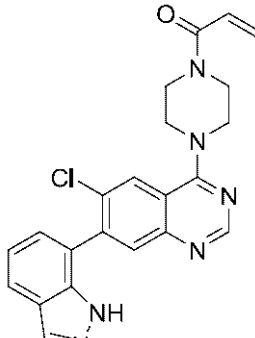
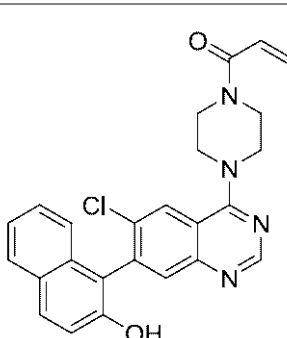
10

20

30

40

【表 1 - 3 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
150		1- (4- (7- (2-フルオロフェニル) - 6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	R	431.30
151		1- (1-アクリロイルピペリジン-4-イル) - 7-クロロ-6- (2, 4-ジフルオロフェニル) キノキサリン-2 (1H) -オン	S	430.30
152		1- (4- (6-クロロ-7- (1H-インダゾール-7-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	419.30
153		1- (4- (6-クロロ-7- (2-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Q	445.10

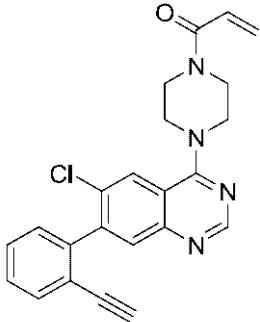
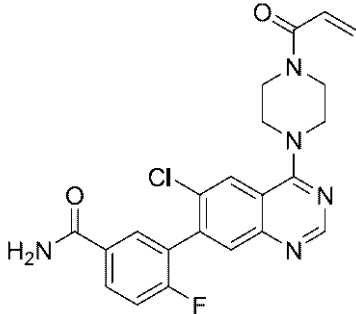
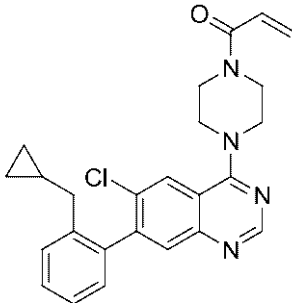
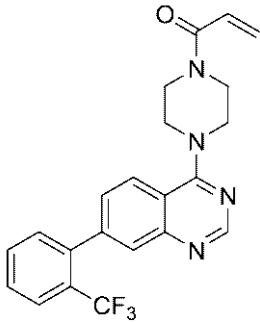
10

20

30

40

【表 1 - 3 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
154		1- (4- (6-クロロ 7- (2-エチニルフェ ニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	B	403. 25
155		3- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -4-フル オロベンズアミド	B	440. 25
156		1- (4- (6-クロロ 7- (2- (シクロプロピ ルメチル) フェニル) キナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロプ- 2-エン-1-オン	B	433. 35
157		1- (4- (7- (2- (トリ フルオロメチル) フェニ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	B	413. 10

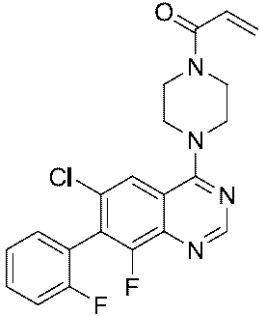
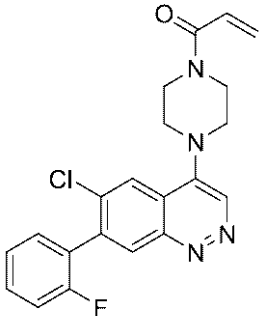
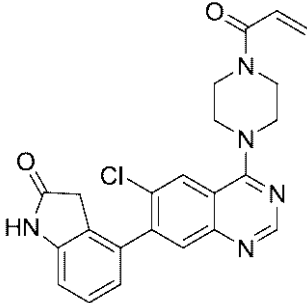
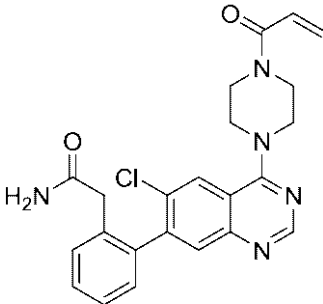
10

20

30

40

【表 1 - 3 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
158		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	415.25
159		1- (4- (6-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) シンノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	N	397.25
160		4- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) インドリン-2-オン	B	434.25
161		2- (2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) フェニル) アセトアミド	B	436.1

10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
162		1-(4-(6-クロロ-7-(1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	419.3
163		1-(4-(7-(2-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	A	379.25
164		1-(4-(7-(2-アミノベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	435.25
165		1-(4-(7-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	419.30
166		1-(4-(6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	H	419.10

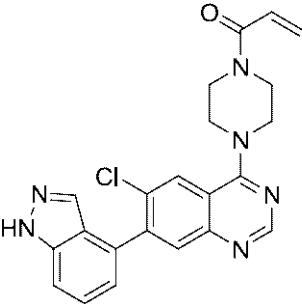
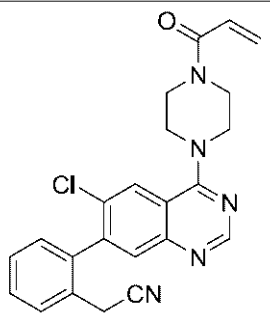
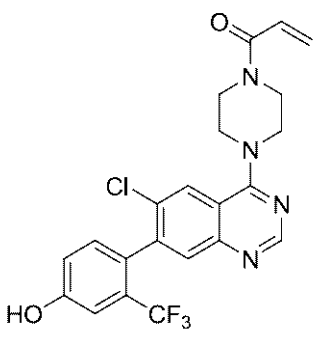
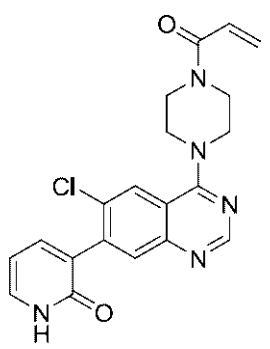
10

20

30

40

【表 1 - 37】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
167		1-(4-(6-クロロ 7-(1H-インダゾール -4-イル)キナゾリン -4-イル)ピペラジン-1 -イル)プロパン-2-エ ン-1-オン	B	419.30
168		2-(2-(4-(4-ア クリロイルピペラジン-1 -イル)-6-クロロキナ ゾリン-7-イル)フェニ ル)アセトニトリル	B	418.1
169		1-(4-(6-クロロ 7-(4-ヒドロキシ-2 -(トリフルオロメチル) フェニル)キナゾリン-4 -イル)ピペラジン-1- イル)プロパン-2-エ ン-1-オン	B	463.30
170		3-(4-(4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル)-6-クロロキナゾリ ン-7-イル)ピリジン- 2(1H)-オン	B	396.25

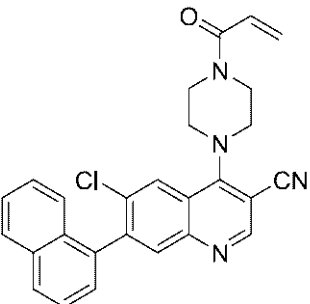
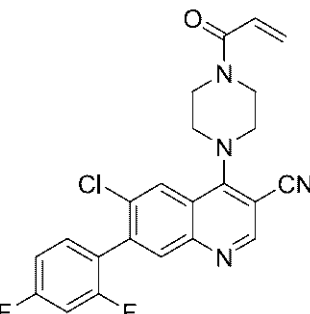
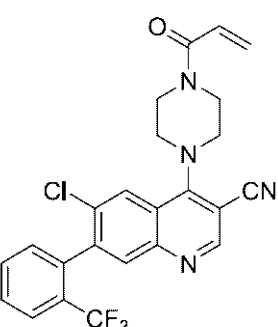
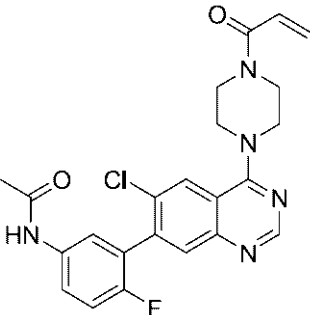
10

20

30

40

【表 1 - 3 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
171		4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-7-（ナフタレン-1-イル）キノリン-3-カルボニトリル	P	453.30
172		4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-7-（2,4-ジフルオロフェニル）キノリン-3-カルボニトリル	P	439.25
173		4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-7-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）キノリン-3-カルボニトリル	P	471.35
174		N-（3-（4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロキノザリン-7-イル）-4-フルオロフェニル）アセトアミド	B	454.10

10

20

30

40

【表 1 - 3 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
175		1- (2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) フェニル) シクロプロパンカルボニトリル	B	444. 1
176		1- (2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) フェニル) シクロプロパンカルボキサミド	B	462. 2
177		1- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) -5-クロロピリジン-2 (1H) -オン	T	430. 20
178		N- (4- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) -5-メチルピリミジン-2-イル) アクリルアミド	B	464. 10

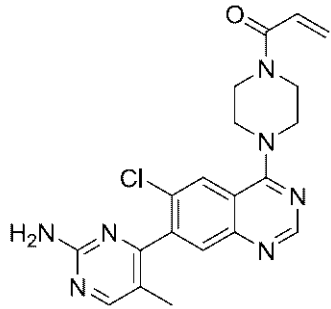
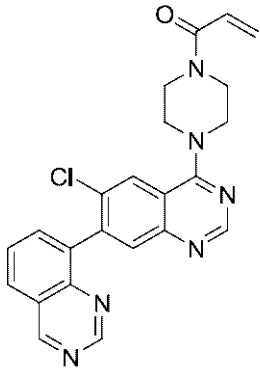
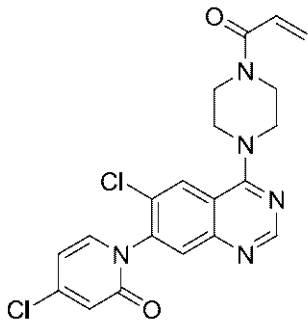
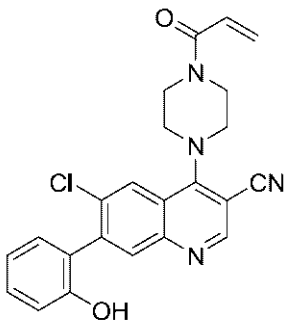
10

20

30

40

【表 1 - 4 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
179		1- (4- (7- (2-アミノ-5-メチルピリミジン-4-イル) -6-クロロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	410.10
180		1- (4- (6-クロロ-7, 8'-ビキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	431.10
181		1- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) -4-クロロピリジン-2 (1H) -オン	T	430.10
182		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-7- (2-ヒドロキシフェニル) キノリン-3-カルボニトリル	P	419.15

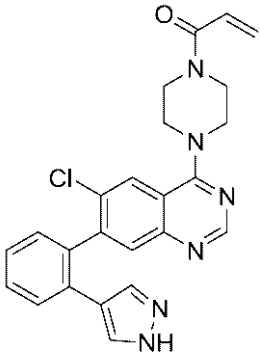
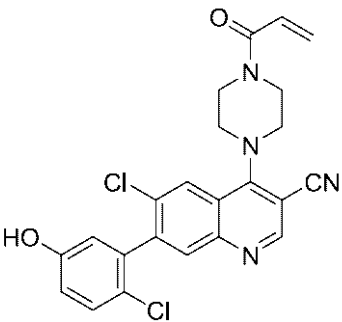
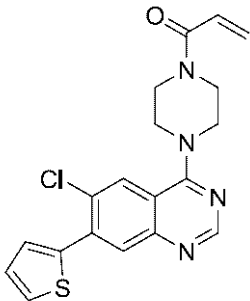
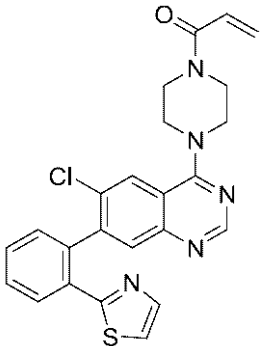
10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
183		1-((4-((7-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	445.20
184		4-((4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-7-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)キノリン-3-カルボニトリル	P	453.15
185		1-((4-((6-クロロ-7-(チオフェン-2-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	385.10
186		1-((4-((6-クロロ-7-(2-(チアゾール-2-イル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	U	462.25

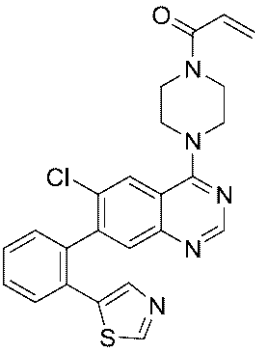
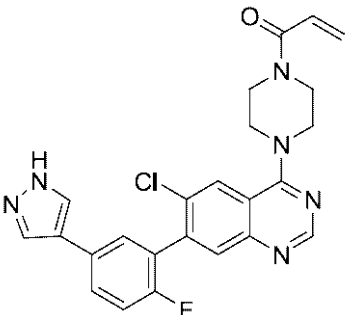
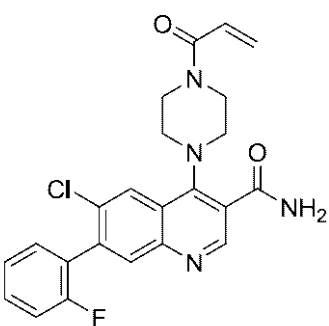
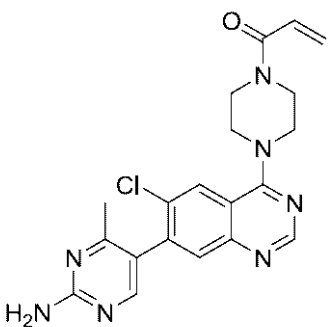
10

20

30

40

【表 1 - 4 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
187		1- (4- (6-クロロ-7- (2- (チアゾール-5-イル) フェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	U	462. 25
188		1- (4- (6-クロロ-7- (2-フルオロ-5- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	463. 20
189		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-7- (2-フルオロフェニル) キノリン-3-カルボキサミド	P	439. 60
190		1- (4- (7- (2-アミノ-4-メチルピリミジン-5-イル) -6-クロロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	410. 10

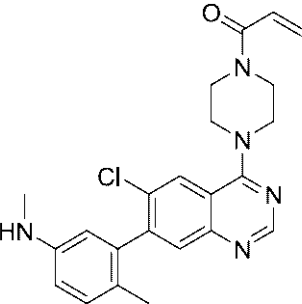
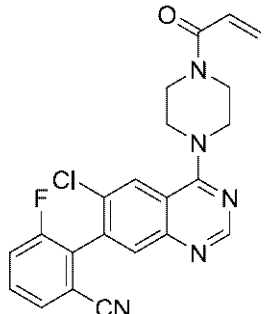
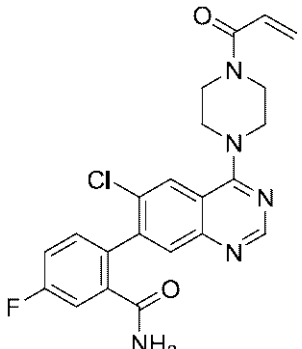
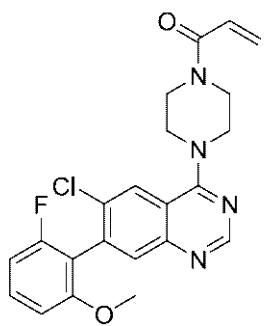
10

20

30

40

【表 1 - 4 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
191		1- (4- (6-クロロ 7- (2-メチル-5-(メ チルアミノ) フェニル) キ ナゾリン-4-イル) ピペ ラジン-1-イル) プロプ -2-エン-1-オン	B	422. 20
192		2- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -3-フル オロベンゾニトリル	B	422. 10
193		2- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -5-フル オロベンズアミド	B	440. 20
194		1- (4- (6-クロロ 7- (2-フルオロ-6- メトキシフェニル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	B	427. 15

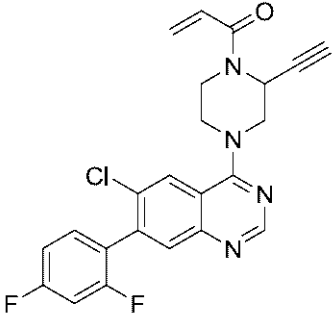
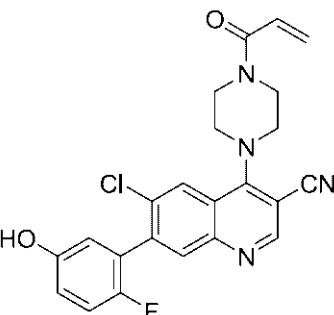
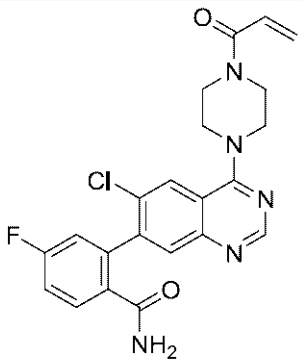
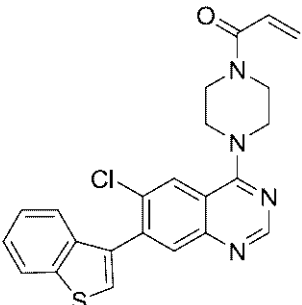
10

20

30

40

【表 1 - 4 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
195		1- (4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロフェニル) キナゾリン-4-イル) -2-エチニルピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	439. 15
196		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-7- (2-フルオロ-5-ヒドロキシフェニル) キノリン-3-カルボニトリル	P	437. 15
197		2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロキナゾリン-7-イル) -4-フルオロベンズアミド	B	440. 20
198		1- (4- (7- (ベンゾ[b]チオフェン-3-イル) -6-クロロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	435. 15

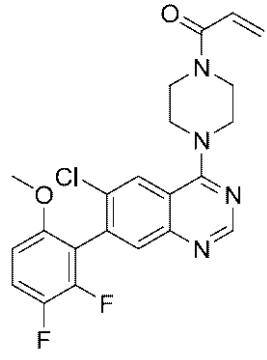
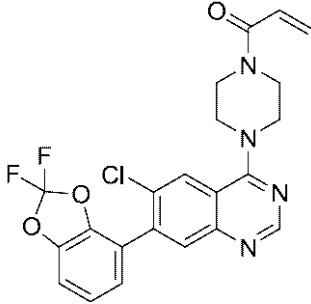
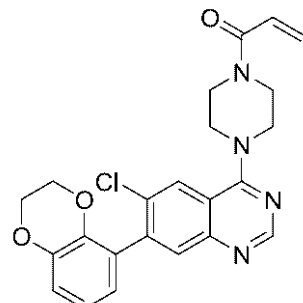
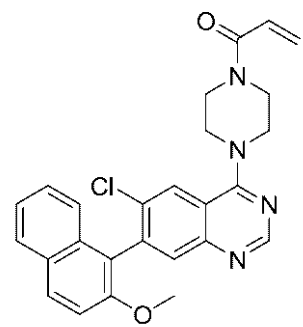
10

20

30

40

【表 1 - 4 5】

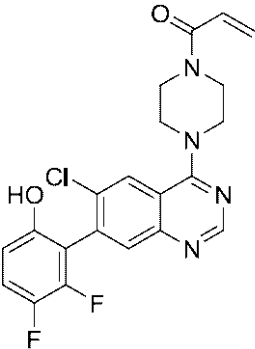
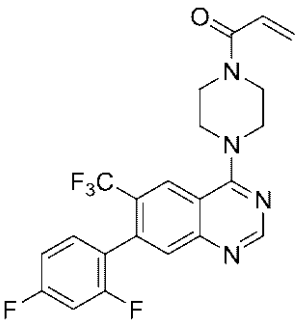
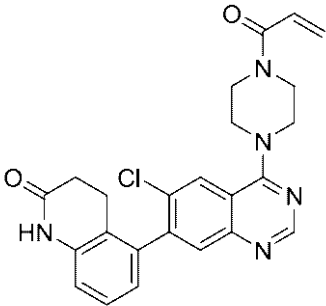
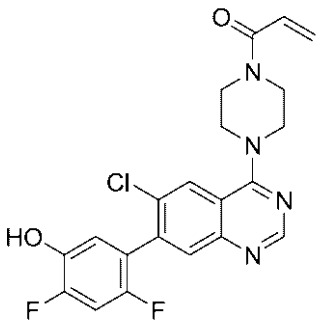
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
199		1- (4- (6-クロロ 7- (2, 3-ジフルオ ー6-メトキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジーン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	B	445. 1
200		1- (4- (6-クロロ 7- (2, 2-ジフルオ ベンゾ [d] [1, 3] ジ オキソール-4-イル) キ ナゾリン-4-イル) ピペ ラジーン-1-イル) プロプ -2-エン-1-オン	B	459. 10
201		1- (4- (6-クロロ 7- (2, 3-ジヒドロベ ンゾ [b] [1, 4] ジオ キシーン-5-イル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	B	437. 1
202		1- (4- (6-クロロ 7- (2-メトキシナフタ レン-1-イル) キナゾリ ン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2- エン-1-オン	0	459. 15

10

20

30

【表 1 - 4 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
203		1- (4- (6-クロロ 7- (2, 3-ジフルオ -6-ヒドロキシフェ ニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	B	431. 10
204		1- (4- (7- (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	B	449. 15
205		5- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -3, 4- ジヒドロキノリン-2 (1 H) -オン	B	448. 15
206		1- (4- (6-クロロ 7- (2, 4-ジフルオ -5-ヒドロキシフェ ニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	U	431. 10

10

20

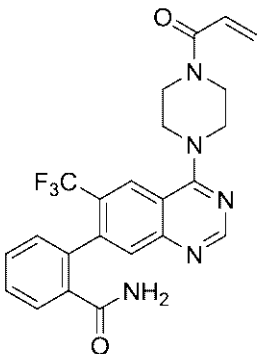
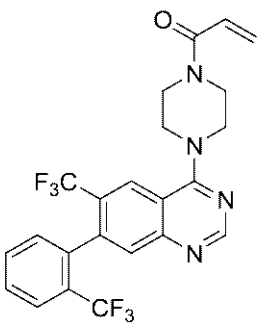
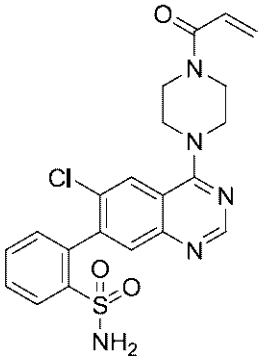
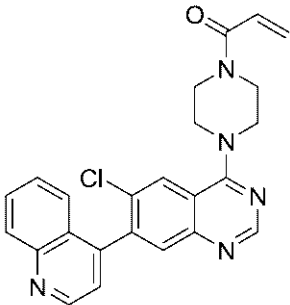
30

40

【表 1 - 4 7】

40

【表 1 - 4 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
211		2-（4-（4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル）-6-（トリフルオロ メチル）キナゾリン-7- イル）ベンズアミド	R	456.15
212		1-（4-（6-（トリフ ルオロメチル）-7-（2 -（トリフルオロメチル） フェニル）キナゾリン-4 -イル）ピペラジン-1-イ ル）プロプ-2-エン- 1-オン	R	481.20
213		2-（4-（4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル）-6-クロロキナゾリ ン-7-イル）ベンゼンス ルホンアミド	B	458.10
214		1-（4-（6-クロロー 7-（キノリン-4-イル） キナゾリン-4-イル）ピ ペラジン-1-イル）プロ プ-2-エン-1-オン	Q	430.10

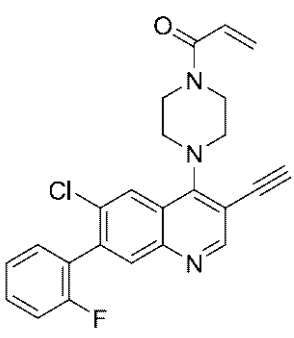
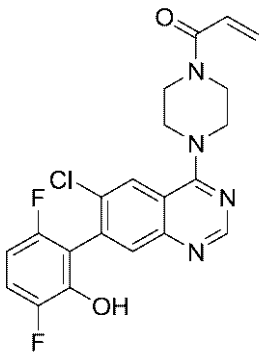
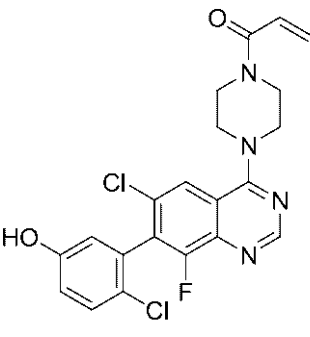
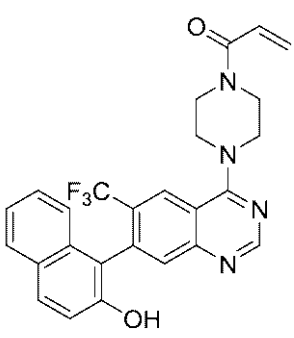
10

20

30

40

【表 1 - 4 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
215		1- (4- (6-クロロ 3-エチニル-7- (2- フルオロフェニル) キノリ ン-4-イル) ピペラジン -1-イル) プロプ-2- エン-1-オン	G	430.10
216		1- (4- (6-クロロ 7- (3, 6-ジフルオロ -2-ヒドロキシフェニ ル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プ ロプ-2-エン-1-オン	U	431.15
217		1- (4- (6-クロロ 7- (2-クロロ-5-ヒ ドロキシフェニル) -8- フルオロキナゾリン-4- イル) ピペラジン-1-イ ル) プロプ-2-エン-1 -オン	O	447.05
218		1- (4- (7- (2-ヒ ドロキシナフタレン-1- イル) -6- (トリフルオ ロメチル) キナゾリン-4 -イル) ピペラジン-1- イル) プロプ-2-エン- 1-オン	R	479.20

10

20

30

40

【表 1 - 5 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
219		(E)-1-(4-(6-クロロ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	0	472.10
220		4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノリン-3-カルボニトリル	P	437.15
221		1-(4-(6-クロロ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)シンノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	N	415.10
222		1-(4-(6-クロロ-7-(2-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	433.20

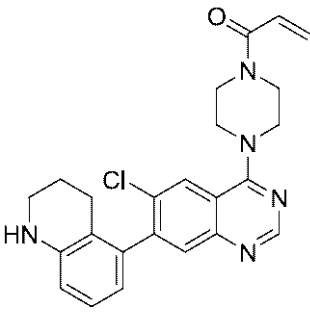
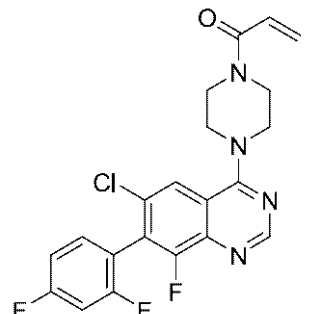
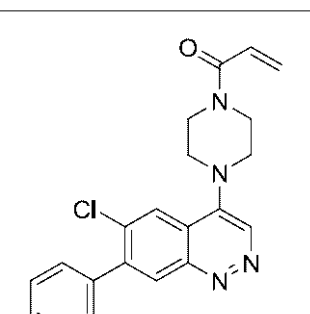
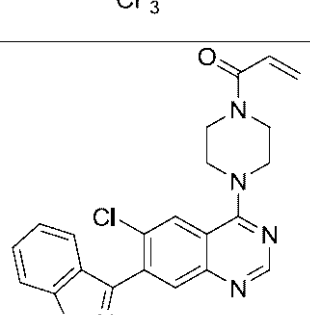
10

20

30

40

【表 1 - 5 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
223		1- (4- (6-クロロ-7- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-5-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	434. 15
224		1- (4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロフェニル) -8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	433. 10
225		1- (4- (6-クロロ-7- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) シンノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	N	447. 05
226		1- (4- (6-クロロ-7- (1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	433. 05

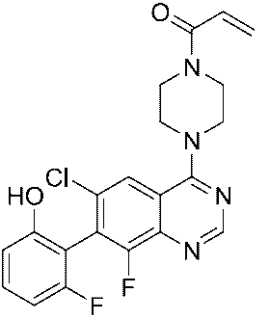
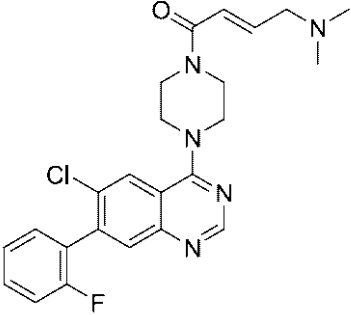
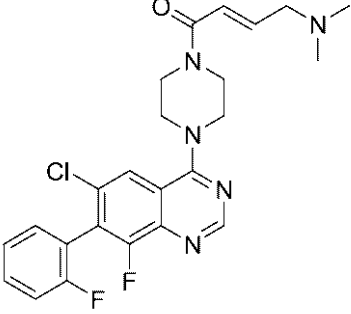
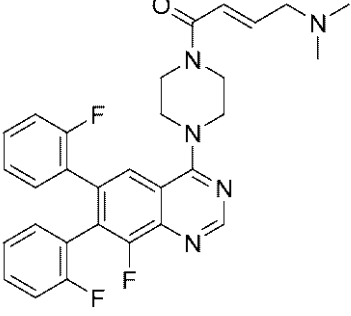
10

20

30

40

【表 1 - 5 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
227		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	0	431.05
228		(E)-1-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	B	454.15
229		(E)-1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エン-1-オン	0	472.15
230		(E)-4-(ジメチルアミノ)-1-(4-(8-フルオロ-6,7-ビス(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ブト-2-エン-1-オン	0	532.25

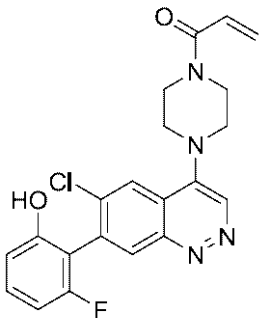
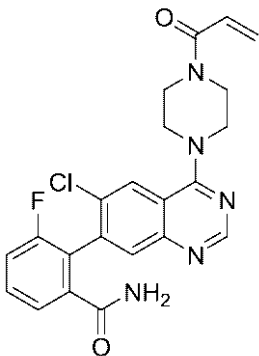
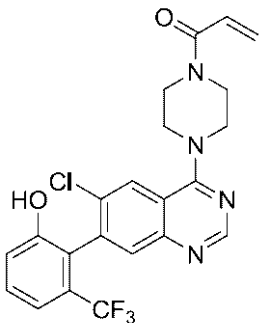
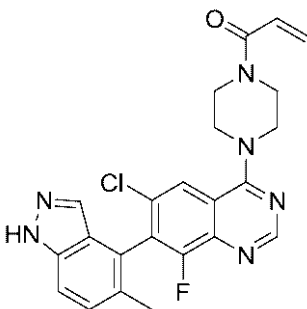
10

20

30

40

【表 1 - 5 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
231		1- (4- (6-クロロ 7- (2-フルオロ-6- ヒドロキシフェニル) シン ノリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロプ 2-エン-1-オン	N	413.10
232		2- (4- (4-アクリロ イルピペラジン-1-イ ル) -6-クロロキナゾリ ン-7-イル) -3-フル オロベンズアミド	Q	440.10
233		1- (4- (6-クロロ 7- (2-ヒドロキシ-6- - (トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン-4 -イル) ピペラジン-1- イル) プロプ-2-エン- 1-オン	B	463.10
234		1- (4- (6-クロロ 8-フルオロ-7- (5- メチル-1H-インダゾ ル-4-イル) キナゾリン -4-イル) ピペラジン- 1-イル) プロプ-2-エ ン-1-オン	0	451.1

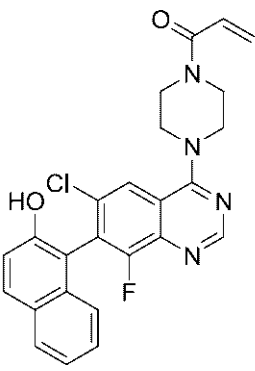
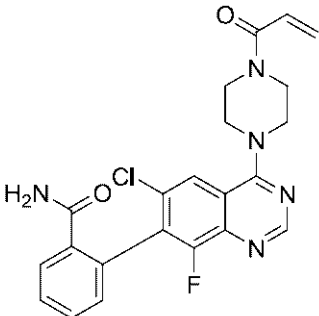
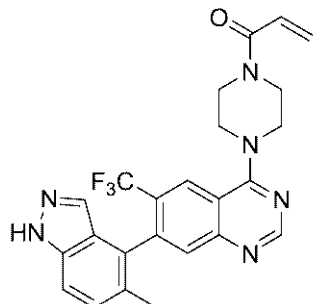
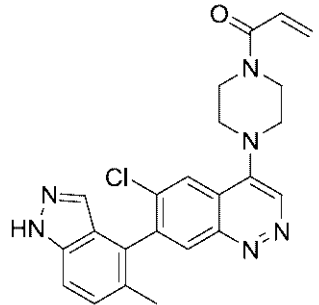
10

20

30

40

【表 1 - 5 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
235		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	463.10
236		2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル) ベンズアミド	0	440.10
237		1- (4- (7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	R	467.20
238		1- (4- (6-クロロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) シンノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	N	433.10

10

20

30

40

【表 1 - 5 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
239		(E) - エチル 4 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピ ペラジン - 1 - イル) - 4 - オキソブト - 2 - エノア ート	0	487.10
240		8 - (4 - (4 - アクリロ イルピペラジン - 1 - イ ル) - 6 - クロロキナゾリ ン - 7 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン	U	446.10
241		(E) - 2 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - フルオ ロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - メチ ルペン ト - 2 - エンニトリ ル	B	464.10
242		4 - (4 - アクリロイルピ ペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロー 7 - (2 - フルオロフェニ ル) キノリン - 3 - カルボ ニトリル	P	439.10

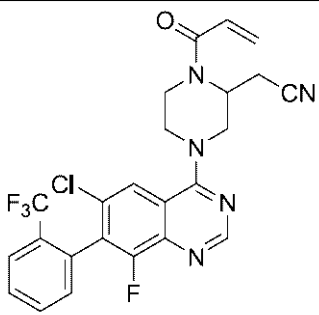
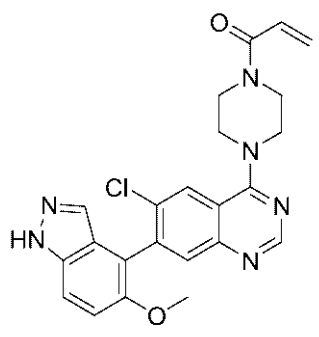
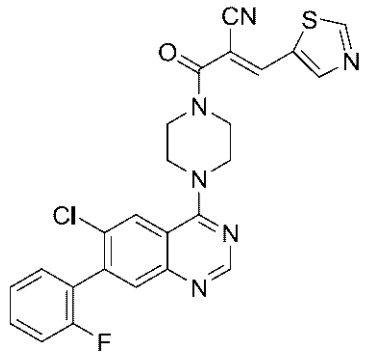
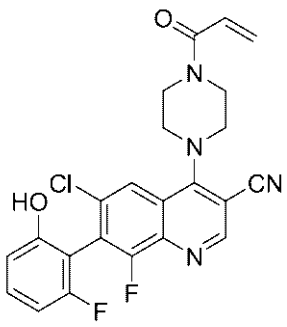
10

20

30

40

【表 1 - 5 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
243		2-（1-アクリロイル-4-（6-クロロ-8-フルオロ-7-（2-（トリフルオロメチル）フェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジーン-2-イル）アセトニトリル	0	504.10
244		1-（4-（6-クロロ-7-（5-メトキシ-1H-インダゾール-4-イル）キナゾリン-4-イル）ピペラジーン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン	B	449.10
245		（E）-2-（4-（6-クロロ-7-（2-フルオロフェニル）キナゾリン-4-イル）ピペラジーン-1-カルボニル）-3-（チアゾール-5-イル）アクリロニトリル	B	505.10
246		4-（4-アクリロイルピペラジーン-1-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-7-（2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル）キノリン-3-カルボニトリル	P	455.15

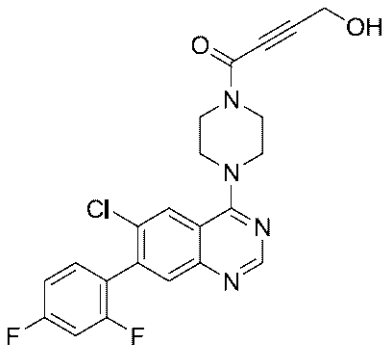
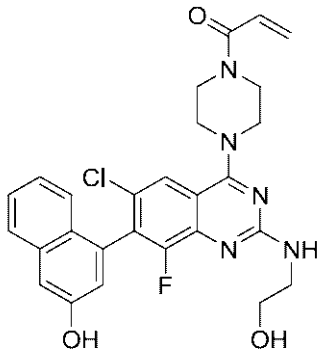
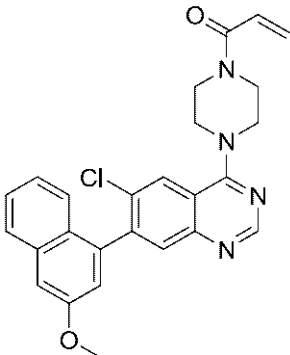
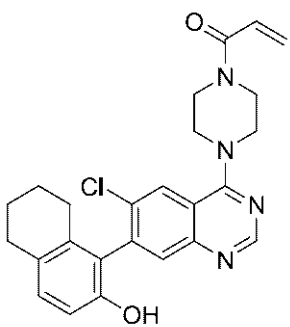
10

20

30

40

【表 1 - 5 7】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
247		1-(4-(6-クロロ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシブト-2-イン-1-オン	B	443.1
248		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	522.30
249		1-(4-(6-クロロ-7-(3-メトキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	459.1
250		1-(4-(6-クロロ-7-(2-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AF	449.10

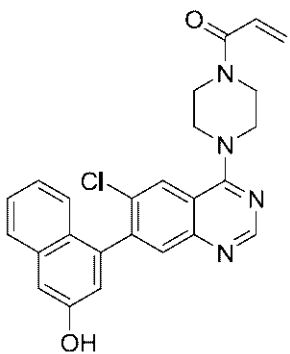
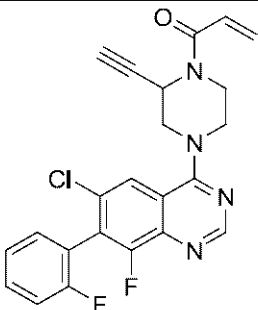
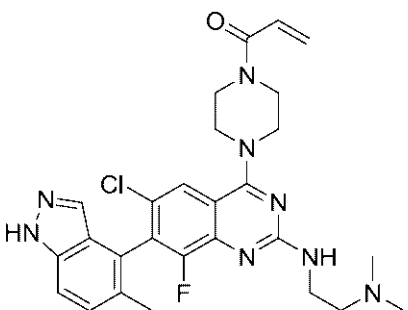
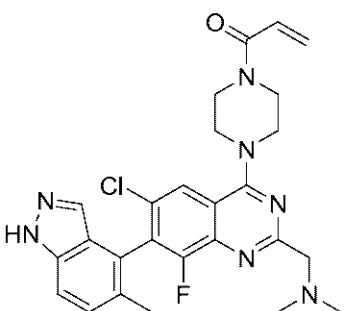
10

20

30

40

【表 1 - 5 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
251		1-(4-(6-クロロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	P	445.10
252		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-エチニルピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	0	439.10
253		1-(4-(6-クロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	537.4
254		1-(4-(6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)メチル)-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AD	508.3

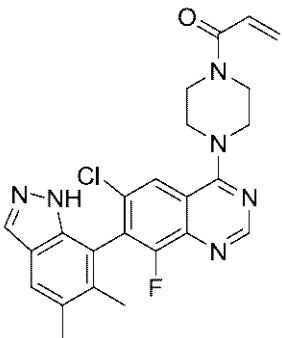
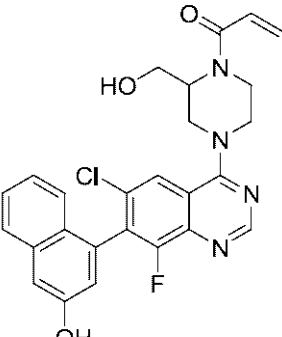
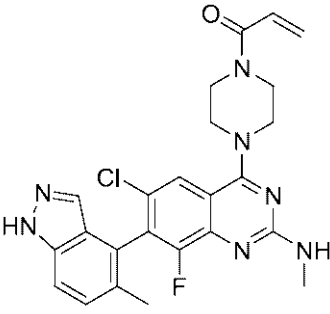
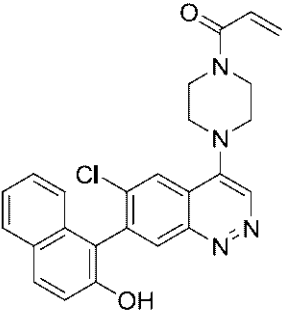
10

20

30

40

【表 1 - 5 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
255		1- (4- (6-クロロ 7- (5, 6-ジメチル 1H-インダゾール-7- イル) -8-フルオロキナ ゾリン-4-イル) ピペラ ジン-1-イル) プロプ 2-エン-1-オン	Q	465.1
256		1- (4- (6-クロロ 8-フルオロ-7- (3- ヒドロキシナフタレン-1 -イル) キナゾリン-4- イル) -2- (ヒドロキシ メチル) ピペラジン-1- イル) プロプ-2-エン- 1-オン	0	493.3
257		1- (4- (6-クロロ 8-フルオロ-7- (5- メチル-1H-インダゾ ール-4-イル) -2- (メ チルアミノ) キナゾリ ン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2- エン-1-オン	AC	480.2
258		1- (4- (6-クロロ 7- (2-ヒドロキシナフ タレン-1-イル) シンノ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	N	445.1

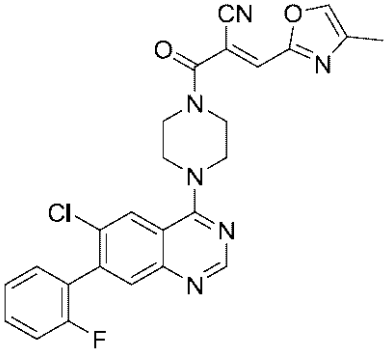
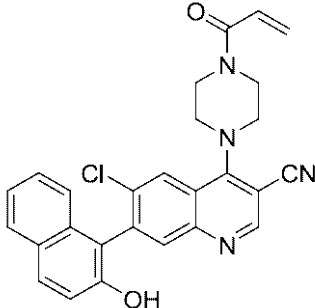
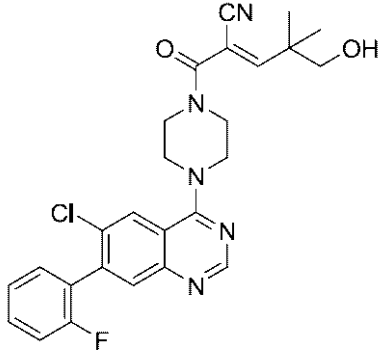
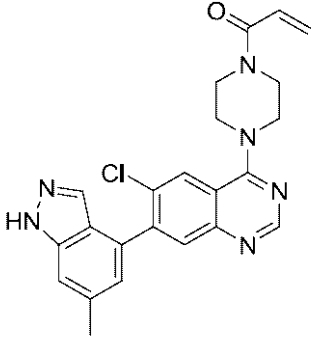
10

20

30

40

【表 1 - 60】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
259		(E)-2-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-(4-メチルオキサゾール-2-イル)アクリロニトリル	B	503.2
260		4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-7-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	P	469.1
261		(E)-2-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-5-ヒドロキシ-4,4-ジメチルペント-2-エンニトリル	B	494.4
262		1-(4-(6-クロロ-7-(6-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AF	494.3

10

20

30

40

【表 1 - 6 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
263		(Z)-4-(4-(6-クロロ-7-(2,4-ジフルオロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブト-2-エンニトリル	B	440.1
264		1-(4-(6-クロロ-7-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AF	454.1
265		2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロキナゾリン-7-イル)-3-ヒドロキシベンゾニトリル	AF	420.1
266		1-(4-(6-クロロ-7-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	453.1

10

20

30

40

【表 1 - 6 2】

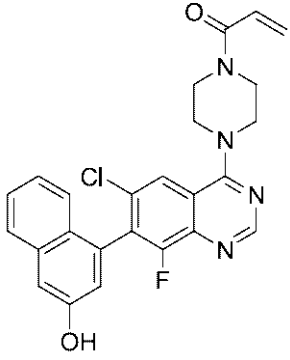
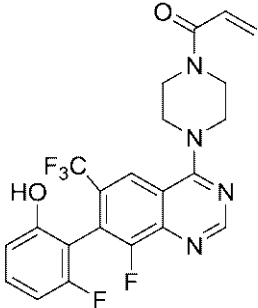
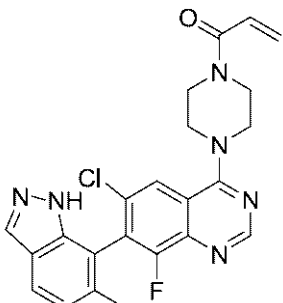
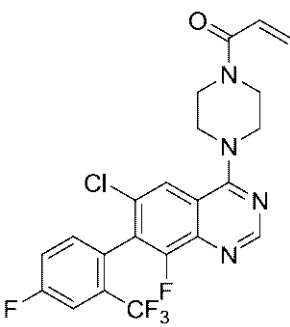
番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
267		1-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	455.1
268		1-(4-(6-クロロ-7-(6-メチル-1H-インダゾール-7-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AF	433.2
269		4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	P	487.1
270		4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キノリン-3-カルボニトリル	P	457.1
271		1-(4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロフェニル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	W	449.2

20

30

40

【表 1 - 6 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
272		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Q	463.2
273		1-(4-(8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	W	465.2
274		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(6-メチル-1H-インダゾール-7-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	451.2
275		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル) フェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	483.2

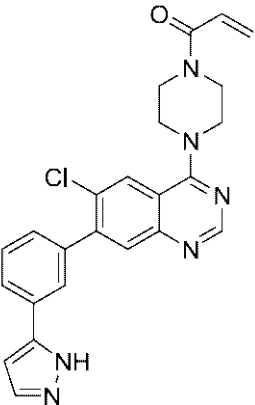
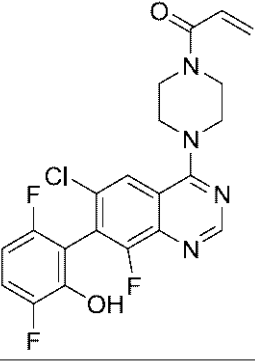
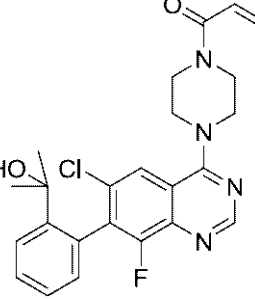
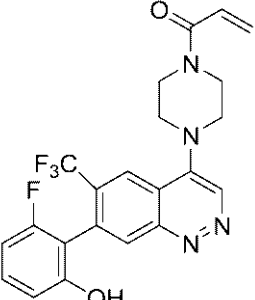
10

20

30

40

【表 1 - 6 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
276		1-(4-(7-(3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	Q	445.2
277		1-(4-(6-クロロ-7-(3,6-ジフルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	0	449.1
278		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	0	455.2
279		1-(4-(7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-6-(トリフルオロメチル)シンノリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	X	447.2

10

20

30

40

【表 1 - 6 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
280		1- (4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロ-6-ヒドロキシフェニル) -8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	449.1
281		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロ-5- (1H-イミダゾール-4-イル) フェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	481.2
282		(E)-2- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボニル) -4-メチルペント-2-エニトリル	0	498.2
283		(E)-2- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボニル) -3- (チアゾール-5-イル) アクリロニトリル	0	539.2

10

20

30

40

【表 1 - 6 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
284		(E)-2-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)-3-(ピリジン-2-イル)アクリロニトリル	0	533.2
285		4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)キノリン-3-カルボニトリル	P	489.2
286		1-(4-(6,8-ジクロロ-7-(2-メトキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	V	494.1
287		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-メトキシ-6-メチルフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	Q	441.2

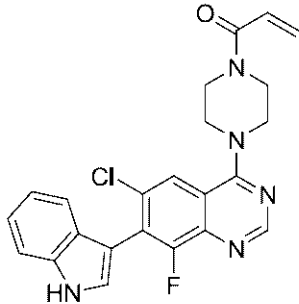
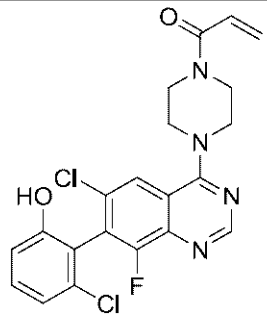
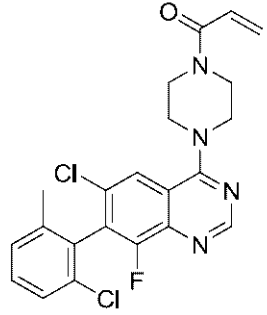
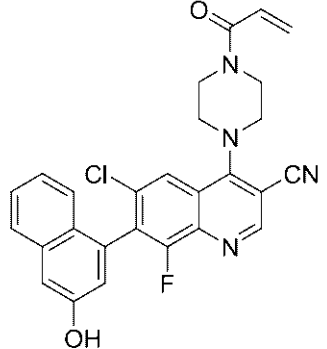
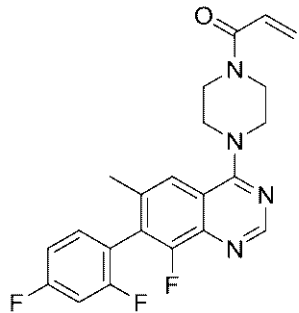
10

20

30

40

【表 1 - 6 7】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
288		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(1H-インドール-3-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	Q	436.1
289		1-(4-(6-クロロ-7-(2-クロロ-6-ヒドロキシフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	Q	448.0
290		1-(4-(6-クロロ-7-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	Q	427.1
291		4-(4-アクリロイルピペラジーン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	P	487.1
292		1-(4-(7-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-フルオロ-6-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AJ	413.2

10

20

30

40

【表 1 - 6 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
293		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キノリン-3-カルボニトリル	P	475.2
294		2- (1-アクリロイル-4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-2-イル) アセトニトリル	0	490.2
295		(E)-1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	0	508.2
296		1- (4- (7- (2, 4-ジフルオロフェニル) -6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Y	417.22
297		1- (4- (6, 8-ジフルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Y	435.3

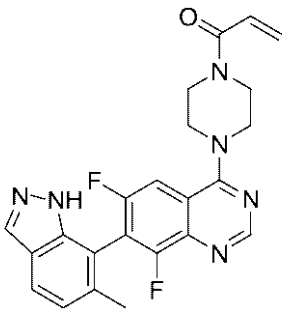
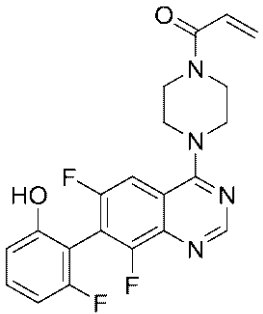
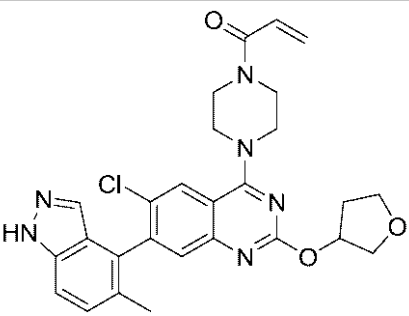
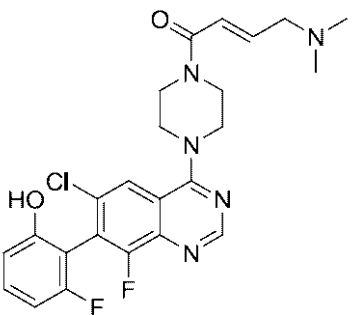
10

20

30

40

【表 1 - 6 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
298		1-(4-(6, 8-ジフルオロ-7-(1H-インダゾール-7-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Y	435.3
299		1-(4-(6, 8-ジフルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Y	415.3
300		1-(4-(6-クロロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	519.3
301		(E)-1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	0	488.2

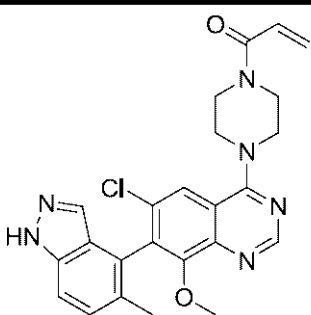
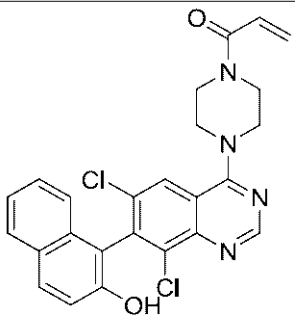
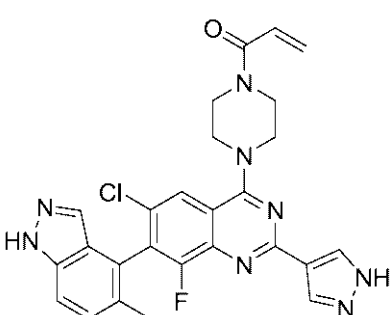
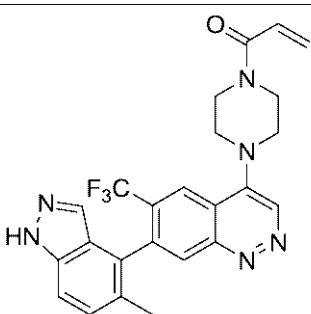
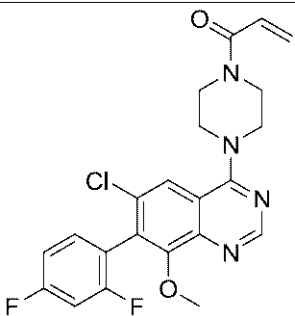
10

20

30

40

【表 1 - 7 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
302		1- (4- (6-クロロ-8-メトキシ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Z	463.3
303		1- (4- (6, 8-ジクロロ-7- (2-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	V	479.1
304		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AG	517.0
305		1- (4- (7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) シンノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	X	467.2
306		1- (4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロフェニル) -8-メトキシキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Z	445.2

10

20

30

40

【表 1 - 7 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
307		1- (4- (6-クロロ-7- (5- (ジフルオロメチル) -2-フルオロフェニル) -8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	0	461.2
308		4- (4-アクリロイルピペラジーン-1-イル) -6-クロロ-8-フルオロ-7- (6-メチル-1H-インダゾール-7-イル) キノリン-3-カルボニトリル	P	475.1
309		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (1H-ピラゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	AG	517.1
310		(E) -6-クロロ-4- (4- (4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エノイル) ピペラジーン-1-イル) -8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キノリン-3-カルボニトリル	P	544.2

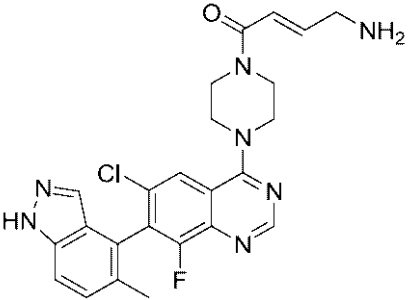
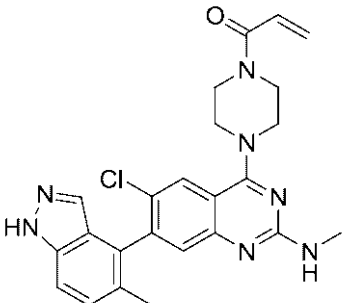
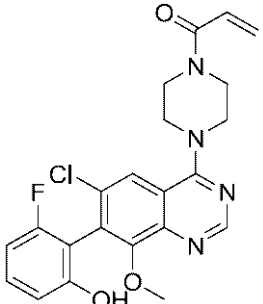
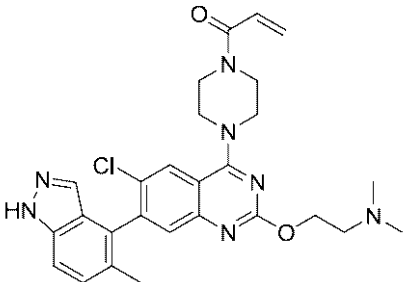
10

20

30

40

【表 1 - 7 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
311		(E)-4-アミノ-1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロ-2-エン-1-オン	0	480.2
312		1-(4-(6-クロロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(メチルアミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロ-2-エン-1-オン	F	462.3
313		1-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-8-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロ-2-エン-1-オン	Z	443.2
314		1-(4-(6-クロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロ-2-エン-1-オン	F	520.4

10

20

30

40

【表 1 - 7 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
315		(E)-1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)-4-ヒドロキシブト-2-エン-1-オン	0	481.3
316		1-(4-(6-クロロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルオキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	533.3
317		(E)-6-クロロ-4-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブト-2-エノイル)ピペラジーン-1-イル)-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キノリン-3-カルボニトリル	P	532.3
318		1-(4-(6-クロロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AA	481.1

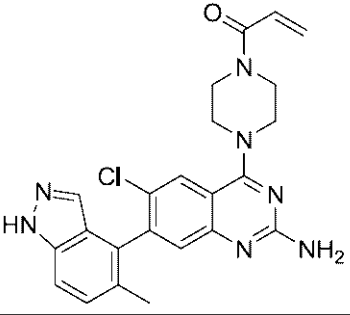
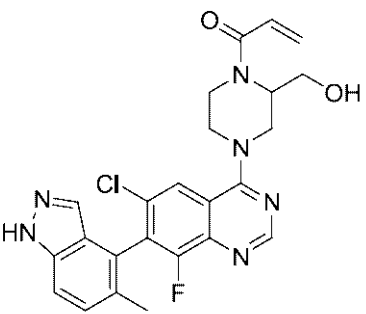
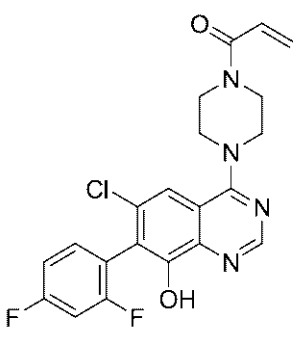
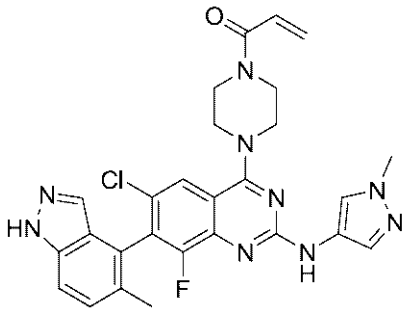
10

20

30

40

【表 1 - 7 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
319		1- (4- (2-アミノ-6-クロロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	448.2
320		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) -2- (ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	481.2
321		1- (4- (6-クロロ-7- (2, 4-ジフルオロフェニル) -8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Z	431.1
322		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	546.2

10

20

30

40

【表 1 - 75】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
323		1- (4- (6-クロロ-2- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	538.2
324		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-メチル-1H-インダゾール-7-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	451.1
325		(E)-1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	0	520.3
326		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キノリン-2(1H)-オン	AB	448.2

10

20

30

40

【表 1 - 7 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
327		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) -2-メチルピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	465.2
328		(E)-1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロ-2-エン-1-オン	0	477.2
329		1- (4- (6-クロロ-2- (3- (ジメチルアミノ) プロポキシ) -7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	534.3
330		1- (4- (6-クロロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (テトラヒドロフラン-3-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	518.3

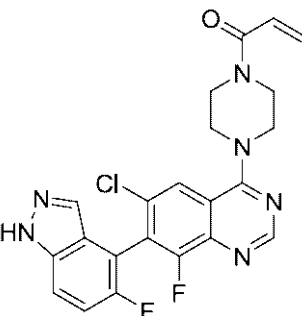
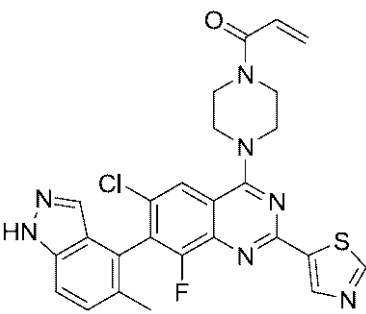
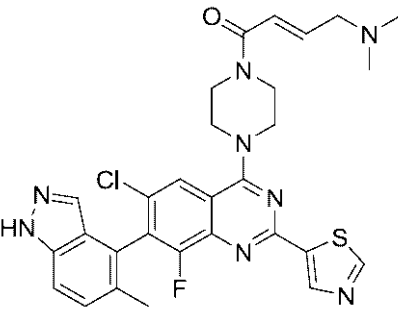
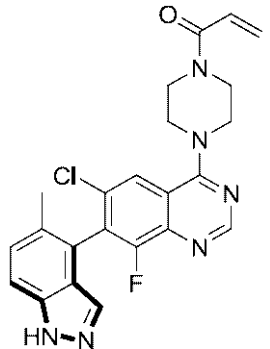
10

20

30

40

【表 1 - 7 7】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
331		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-フルオロ-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	Q	455.1
332		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (チアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AG	534.1
333		(E) - 1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (チアゾール-5-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブト-2-エン-1-オン	AG	591.1
334		(R) - 1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	451.2

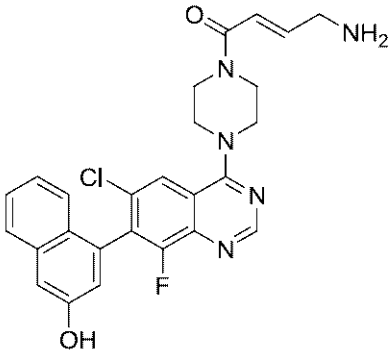
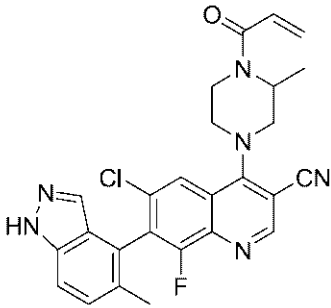
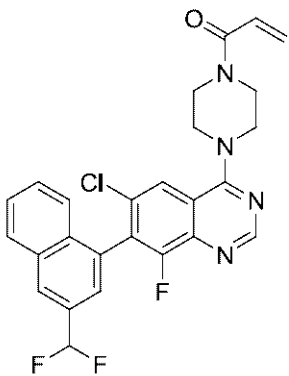
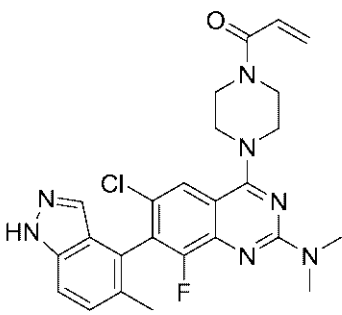
10

20

30

40

【表 1 - 7 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
335		(E) - 4 - アミノ - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒド ロキシナフタレン - 1 - イ ル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ブ ト - 2 - エン - 1 - オン	0	492. 2
336		4 - (4 - アクリロイル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メ チル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キノリン - 3 - カルボニトリル	P	489. 2
337		1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (3 - (ジフルオロメ チル) ナフタレン - 1 - イ ル) - 8 - フルオロキナゾ リン - 4 - イル) ピペラジ ン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン	0	497. 2
338		1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾー ル - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エ ン - 1 - オン	AC	494. 4

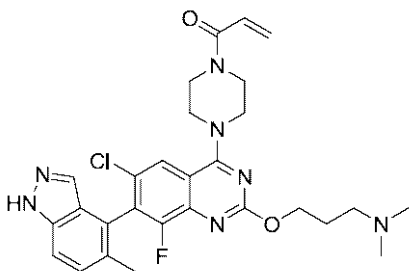
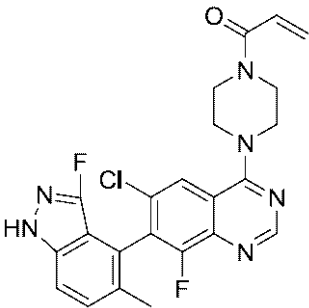
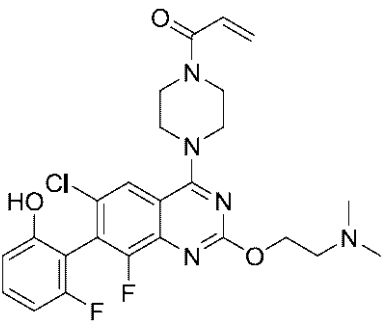
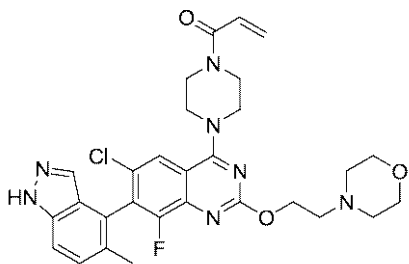
10

20

30

40

【表 1 - 7 9】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
339		1-(4-(6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	B	552.2
340		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-フルオロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AH	469.1
341		1-(4-(6-クロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	518.2
342		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(2-モルホリノエトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	580.2

10

20

30

40

【表 1 - 8 0】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
343		1- (4- (6-クロロ-5-フルオロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	AD	431.2
344		1- (4- (6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) -8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	AC	506.3
345		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- (メチルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	AC	492.2
346		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) -2- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペラジーン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	0	520.2

10

20

30

40

【表 1 - 8 1】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
347		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル))-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	536.3
348		1-(4-(6-クロロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-8-メトキシキノザリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	Z	475.3
349		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)キノザリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	629.3
350		1-(4-(7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル))-6-(トリフルオロメチル)シンノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	X	467.3

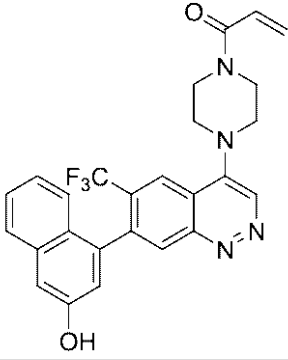
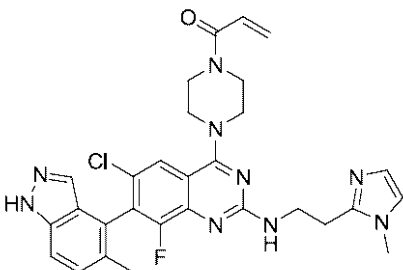
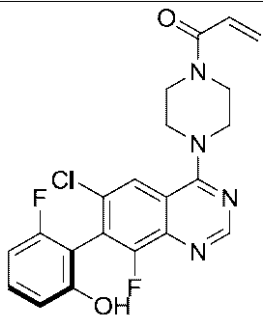
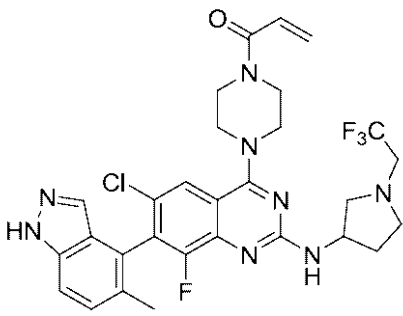
10

20

30

40

【表 1 - 8 2】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
351		1- (4- (7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) - 6- (トリフルオロメチル) シンノリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	X	479.2
352		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-2- (2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチルアミノ) - 7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	F	575.2
353		(S) - 1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	431.2
354		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) - 2- (1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピロリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	617.3

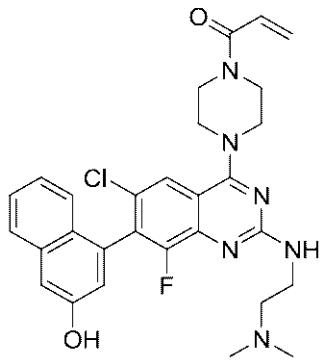
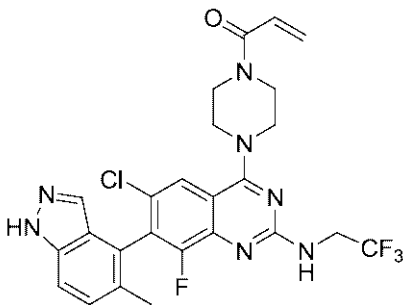
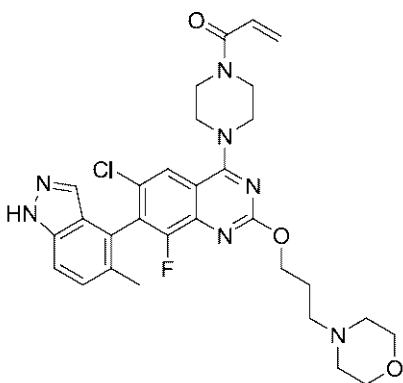
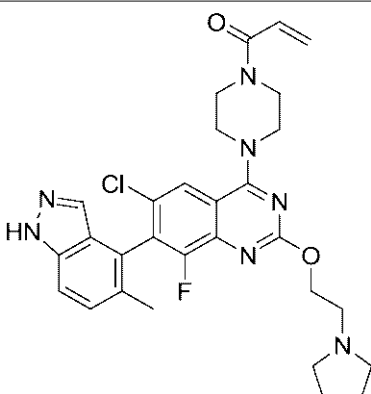
10

20

30

40

【表 1 - 8 3】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
355		1-(4-(6-クロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	549.3
356		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	AC	548.3
357		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	594.2
358		1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジーン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン	F	564.2

10

20

30

40

【表 1 - 8 4】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
359		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (6-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-7-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	B	469.1
360		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- (1-メチルピロリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	561.4
361		1- (4- (6-クロロ-2- ((2- (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) -8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	563.4
362		1- (4- (6-クロロ-7- (2- ((ジメチルアミノ) メチル) -6-フルオロフェニル) -8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	0	472.3

10

20

30

40

【表 1 - 8 5】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
363		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (1-メチルピペリジン-4-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	563.4
364		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) -2- (3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) キナゾリン-4-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	560.30
365		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロプ-2-エン-1-オン	AC	550.30
366		N- (2- (4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) キナゾリン-2-イルオキシ) エチル) アセトアミド	AC	552.35

10

20

30

40

【表 1 - 8 6】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
367		1- (4- (6-クロロ 2- (2- (ジメチルアミ ノ) エトキシ) -8-フル オロ-7- (5-メチル 1H-インダゾール-4- イル) キナゾリン-4-イ ル) -2-メチルピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	F	552.30
368		1- (4- (6-クロロ 8-フルオロ-7- (6- フルオロ-1H-インダゾ ール-7-イル) キナゾリ ン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2- エン-1-オン	B	455.1
369		1- (4- (6-クロロ 8-フルオロ-2- (2- (1-メチル-1H-イミ ダゾール-2-イル) エト キシ) -7- (5-メチル -1H-インダゾール-4- イル) キナゾリン-4-イ ル) ピペラジン-1-イ ル) プロプ-2-エン-1 -オン	F	575.2
370		(R) - 1- (4- (6- クロロ-8-フルオロ-7- (2-フルオロ-6-ヒ ドロキシフェニル) キナゾ リン-4-イル) ピペラジ ン-1-イル) プロプ-2 -エン-1-オン	0	431.2

10

20

30

40

【表 1 - 87】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
371		1- (4- (6-クロロ- 2- ((2- (ジメチルア ミノ) エチル) (メチル) アミノ) -8-フルオロ- 7- (5-メチル-1H- インダゾール-4-イル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	AC	551.35
372		1- (4- (6-クロロ- 8-フルオロ-7- (5- メチル-1H-インダゾ- ール-4-イル) -2- (1- メチルピロリジン-3- イルアミノ) キナゾリン- 4-イル) ピペラジン-1- イル) プロプ-2-エン -1-オン	AC	549.30
373		1- (4- (6-クロロ- 8-フルオロ-7- (5- メチル-1H-インダゾ- ール-4-イル) -2- (2- (4-メチルピペラジン -1-イル) エトキシ) キ ナゾリン-4-イル) ピペ ラジン-1-イル) プロプ -2-エン-1-オン	F	593.30
374		1- (4- (6-クロロ- 2- (2- (ジメチルアミ ノ) エトキシ) -8-フル オロ-7- (3-ヒドロキ シナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) ピ ペラジン-1-イル) プロ プ-2-エン-1-オン	F	550.25

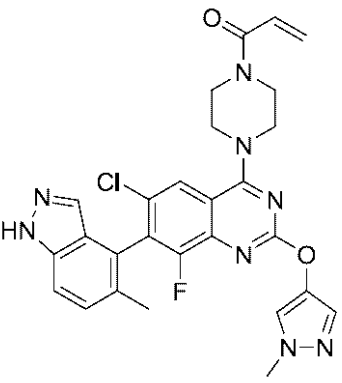
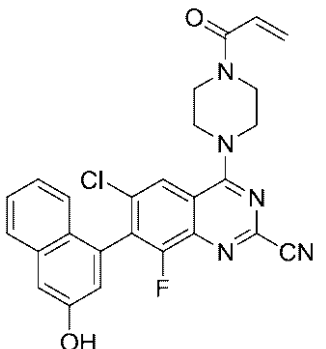
10

20

30

40

【表 1 - 8 8】

番号	構造	名称	方法	[M+H] ⁺
375		1- (4- (6-クロロ-8-フルオロ-7- (5-メチル-1H-インダゾール-4-イル) -2- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルオキシ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-イル) プロブ-2-エン-1-オン	F	547. 25
376		4- (4-アクリロイルピペラジン-1-イル) -6-クロロ-8-フルオロ-7- (3-ヒドロキシナフトアレ-1-イル) キナゾリン-2-カルボニトリル	AI	488. 15

* [M + Na]⁺+ [M - H]⁻

[M]

【0215】

表1中の化合物をそれぞれ調製し、質量分析および/または¹H NMRによって分析した。質量分析の実験データは、上記の表1中に含まれる。例示的な合成手順を、以下および実施例により詳細に記載する。化合物を調製することができる一般的方法を、以下に提供し、上記表1中に示す。

【0216】

本説明では、置換基の組み合わせおよび/または記載の式の変形形態は、かかる寄与によって安定な化合物が得られる場合に限り、容認されると理解される。

【0217】

当業者は、本明細書中に記載の化合物の調製プロセスにおいて、中間体化合物の官能基を適切な保護基によって保護する必要があると認識するであろう。かかる官能基には、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が、これらに限定されない。ヒドロキシに適切な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアルキルシリル（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、および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切な保護基には、*t*-ブトキシカルボニルおよびベンジロキシカルボニルなどが含まれる。メルカプトに適切な保護基には、-C(O)-R'（式中、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、およびトリチルなどが含まれる。カルボン酸に適切な保護基には、アルキルエステル、アリールエステル、またはアリールアルキルエステルが含まれる。保護基を、当業者に公知であり、本明細書中に記載の標準的技術にしたがって任意選択的に付加または除去する。保護基の使用は、Green, T. W. and P. G. M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (199

10

20

30

40

50

9), 3rd Ed., Wiley に詳述されている。当業者が認識するように、保護基はまた、ポリマー樹脂 (Wang 樹脂、Rink 樹脂、または 2 - クロロトリチル - クロリド樹脂など) であり得る。

【0218】

当業者は、かかる本発明の化合物の保護された誘導体自体は薬理学的活性を保有しなくてよいが、誘導体を哺乳動物に投与し、体内で代謝後に薬理学的に活性な本発明の化合物を形成することができることも認識するであろう。したがって、かかる誘導体を、「プロドラッグ」と記載することができる。本発明の化合物の全てのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

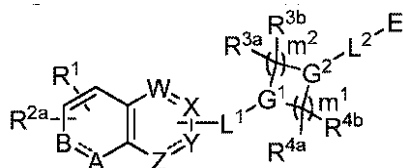
【0219】

さらに、遊離塩基または遊離酸の形態で存在する本発明の全ての化合物を、当業者に公知の方法による適切な無機または有機の塩基または酸を用いた処理によってその薬学的に許容され得る塩に変換することができる。本発明の化合物の塩を、標準的技術によってその遊離塩基形態または遊離酸形態に変換することができる。

【0220】

以下の一般的反応スキームは、構造 (I) :

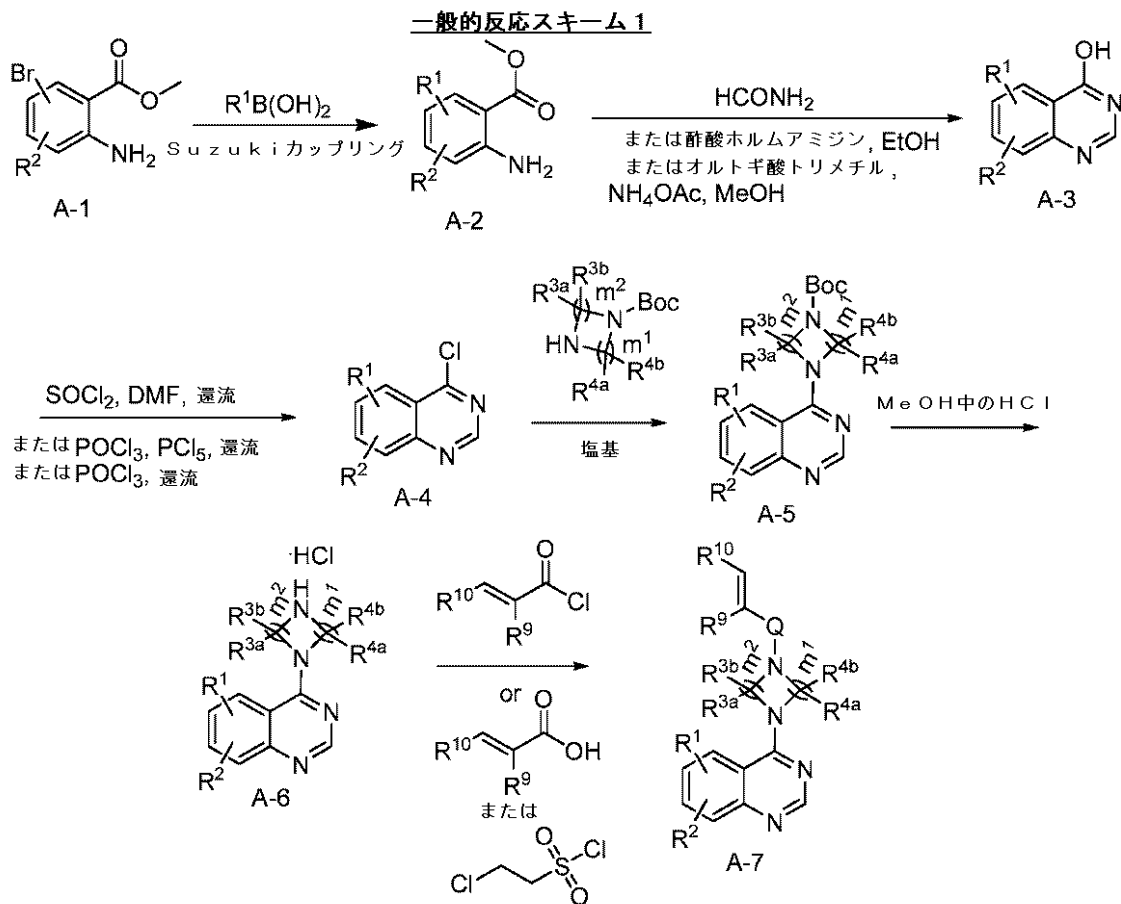
【化67】



(I)

(式中、R¹、R^{2a}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、A、B、W、X、Y、Z、およびEは上記定義の通りである)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、互変異性体、もしくは立体異性体の例示的な作製方法を示す。例示を容易にするために、以下の多くのスキームは、「R²」部分を例示する。R²部分は、R^{2a}、R^{2b}、またはR^{2c}のうちのいずれか1つを含むことを意味する。当業者が類似の方法または当業者に公知の他の方法との組み合わせによってこれらの化合物を作製することができることと理解される。下記の類似の様式で、適切な出発成分の使用および必要に応じた合成パラメーターの修正によって以下に具体的に例示されていない構造 (I) の他の化合物を当業者が作製することができることも理解される。一般に、出発成分を、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどの供給者から入手することができるか、当業者に公知の情報源にしたがって合成することができるか (例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000) を参照のこと)、本発明に記載のように調製することができる。

【化 6 8】



10

20

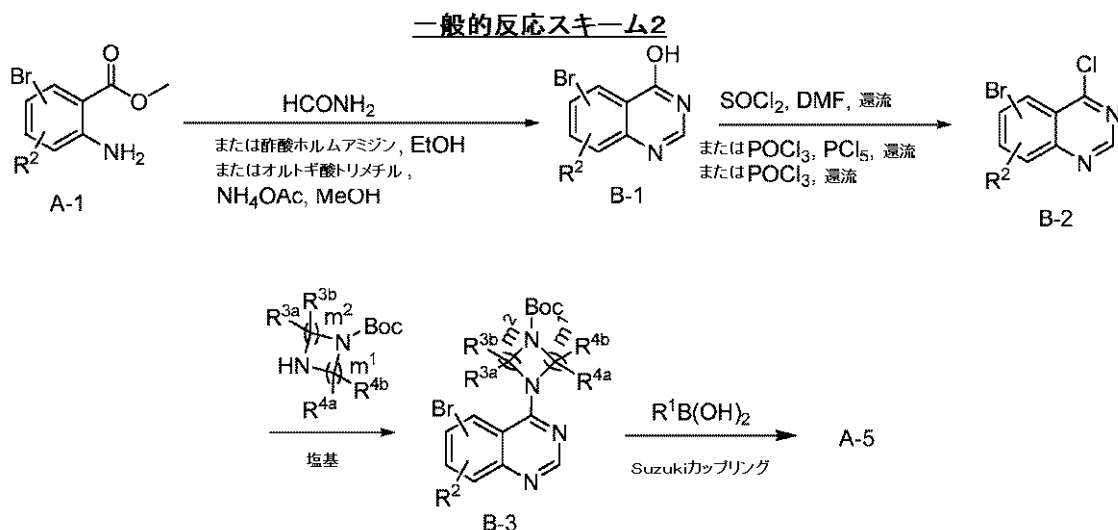
【0221】

構造 (I) の化合物の実施形態 (例えば、化合物 A - 7) を、一般的反応スキーム 1 (「方法 A」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 1 に示すように、構造 A - 1 の化合物を、販売者から購入することができるか、当業者が熟知している方法にしたがって調製することができる。Suzuki 条件下での A - 1 の反応により、A - 2 を得る。構造 A - 2 の化合物のホルムアミドまたは他の適切な試薬 (酢酸ホルムアミジンまたはオルトギ酸トリメチルなど) との反応により、構造 A - 3 のキナゾリンを得る。A - 3 を適切な条件下で (例えば、 SOCl_2 、 POCl_3 / PCl_5 、または POCl_3) で塩素化してクロロキナゾリン (chloroquinazoline) A - 4 を得る。塩基性条件下での適切に保護したヘテロ環との A - 4 の反応により A - 5 を得る。適切な保護基には、一般的反応スキーム 1 に記載のブチルオキシカルボニル (BOC) および当該分野で公知の他の保護基が含まれる。A - 5 の脱保護後の酸塩化物 (またはスルホニルクロリド) または酸および適切な活性化試薬でのアシル化により A - 7 を得る。

30

40

【化69】



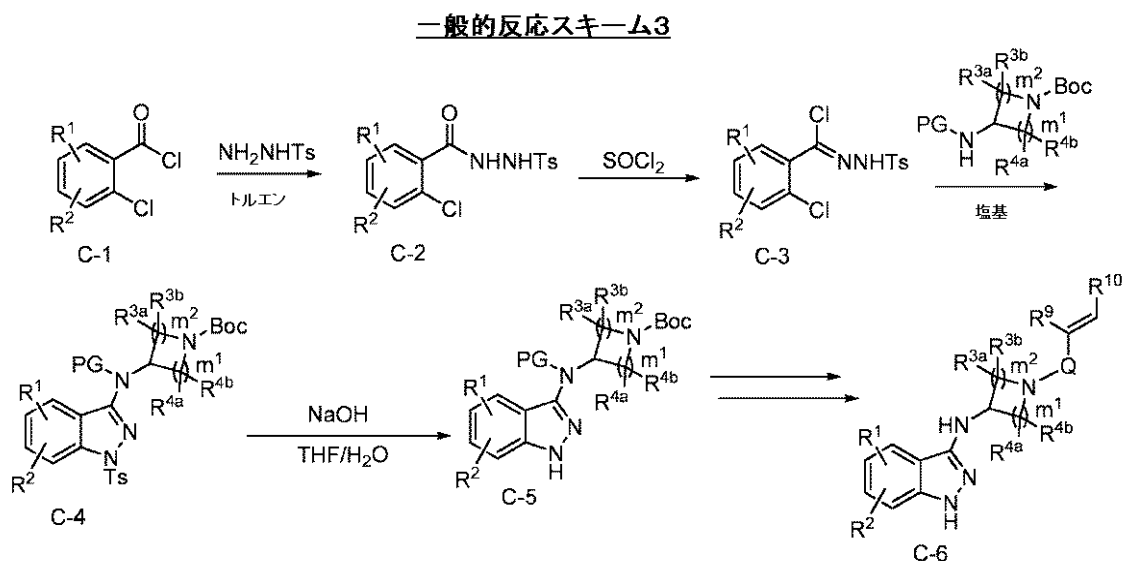
10

【0222】

あるいは、構造(I)の化合物の実施形態(例えば、化合物A-7)を、一般的反応スキーム2(「方法B」)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである)にしたがって調製することができる。構造A-1の化合物を、上記のように調製するか購入する。A-1のホルムアミドまたは他の適切な試薬(酢酸ホルムアミジンまたはオルトギ酸トリメチルなど)での処置により、構造B-1のキナゾリンを得る。次いで、上の方法Aに記載のようにB-1を塩素化してB-2を生成し、塩基性条件下で適切に保護したヘテロ環と反応させてB-3を得ることができる。次いで、上の方法Aに記載のようにSuzukiカップリングによってA-5を生成し、これをA-7に変換することができる。

20

【化70】



30

【0223】

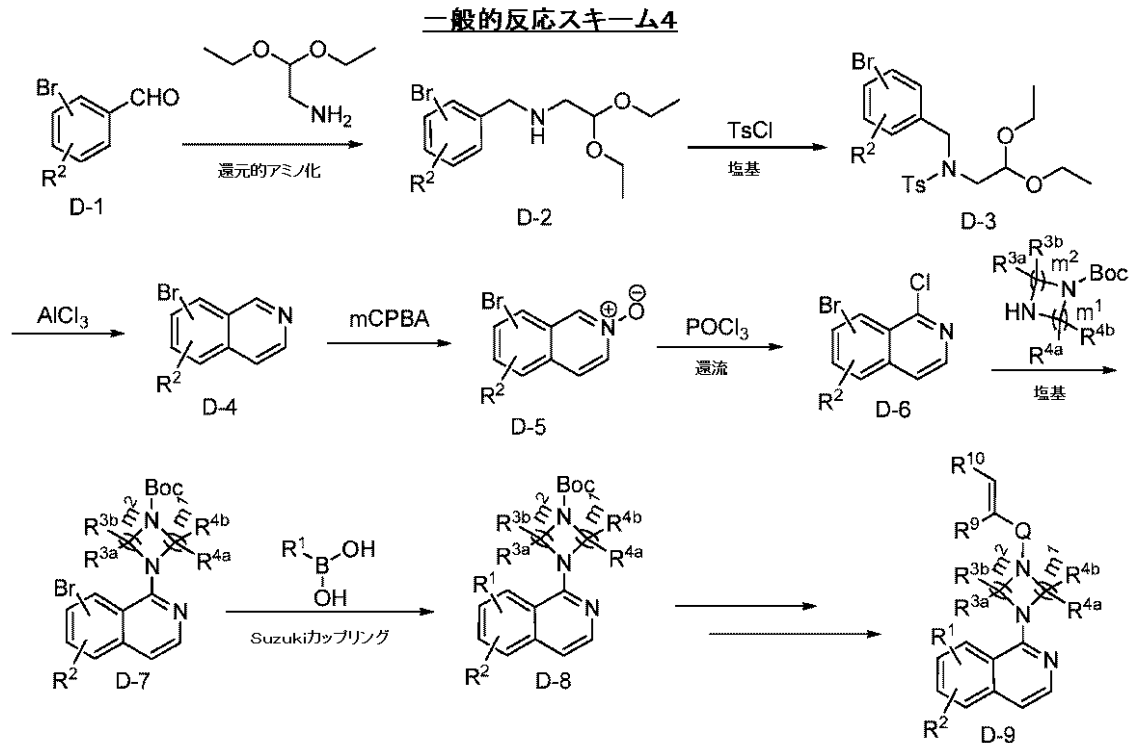
構造(I)の化合物の他の実施形態(例えば、化合物C-6)を、一般的反応スキーム3(「方法C」)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである)にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム3に示すように、販売者から購入することができるか、周知の手順にしたがって調製することができる構造C-1の化合物をトシルヒドラジ

40

50

ンと反応させてC - 2を生成する。次いで、適切な試薬（塩化チオニルなど）でC - 2を塩素化してC - 3を生成し、これを塩基性条件下で適切に保護したヘテロ環（PG = 保護基またはC₁ ~ C₆アルキル）と反応させてインダゾールC - 4を生成することができる。トシル基を、水酸化ナトリウムを含むTHF / H₂Oでの処置によってC - 4から除去してC - 5を生成する。次いで、方法Aに記載のように窒素（nitrogen）保護基の除去およびアシル化またはチオアシル化を行い、所望の化合物C - 6を生成する。

【化71】



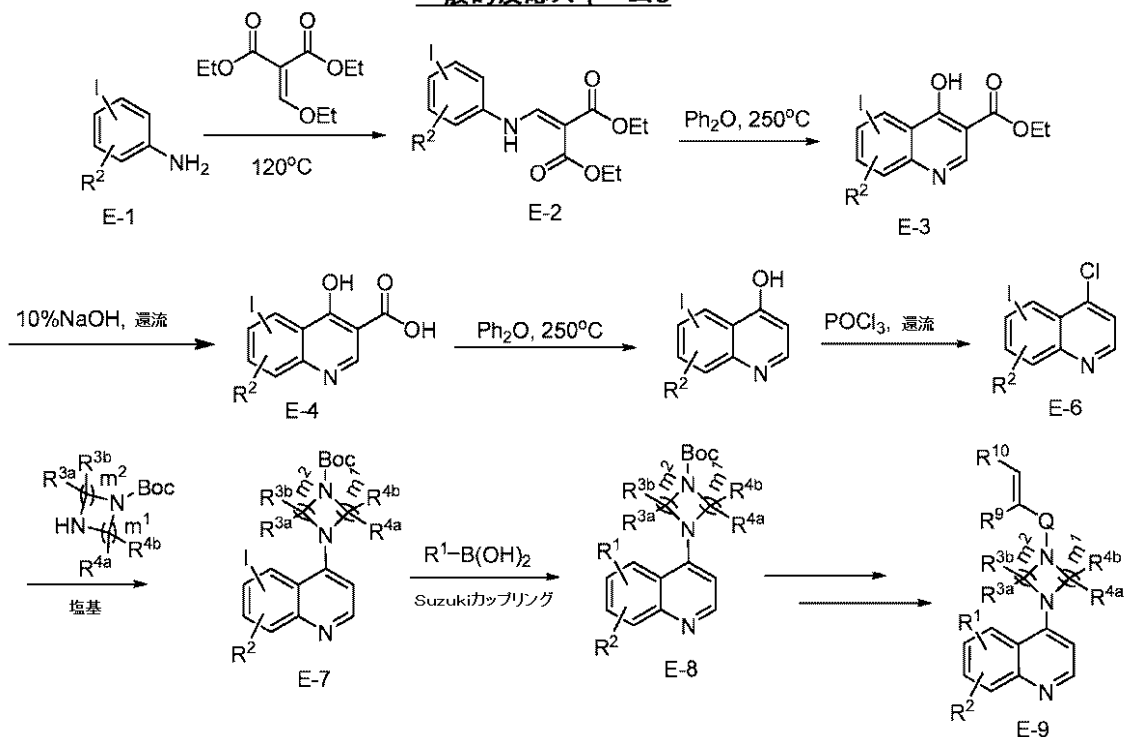
【0224】

構造（I）の化合物の他の実施形態（例えば、化合物D - 9）を、一般的反応スキーム4（「方法D」）（式中、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹、およびm²は、本明細書中の上記に定義の通りである）にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム4に示すように、ベンズアルデヒドD - 1を還元的アミノ化条件下で処置してD - 2を生成する。トシル保護アミン（D - 3）形成後の適切なルイス酸（例えば、AlCl₃）での処理によりイソキノリンD - 4を生成する。D - 4のメタクロロ過安息香酸（mCPBA）での酸化によりD - 5を生成し、これを適切な試薬（POCl₃など）での処置によって塩素化することができる。次いで、塩化物D - 6を、方法Bに記載の様式と類似の様式で処置してD - 9を生成する。

30

【化 7 2】

一般的反応スキーム5



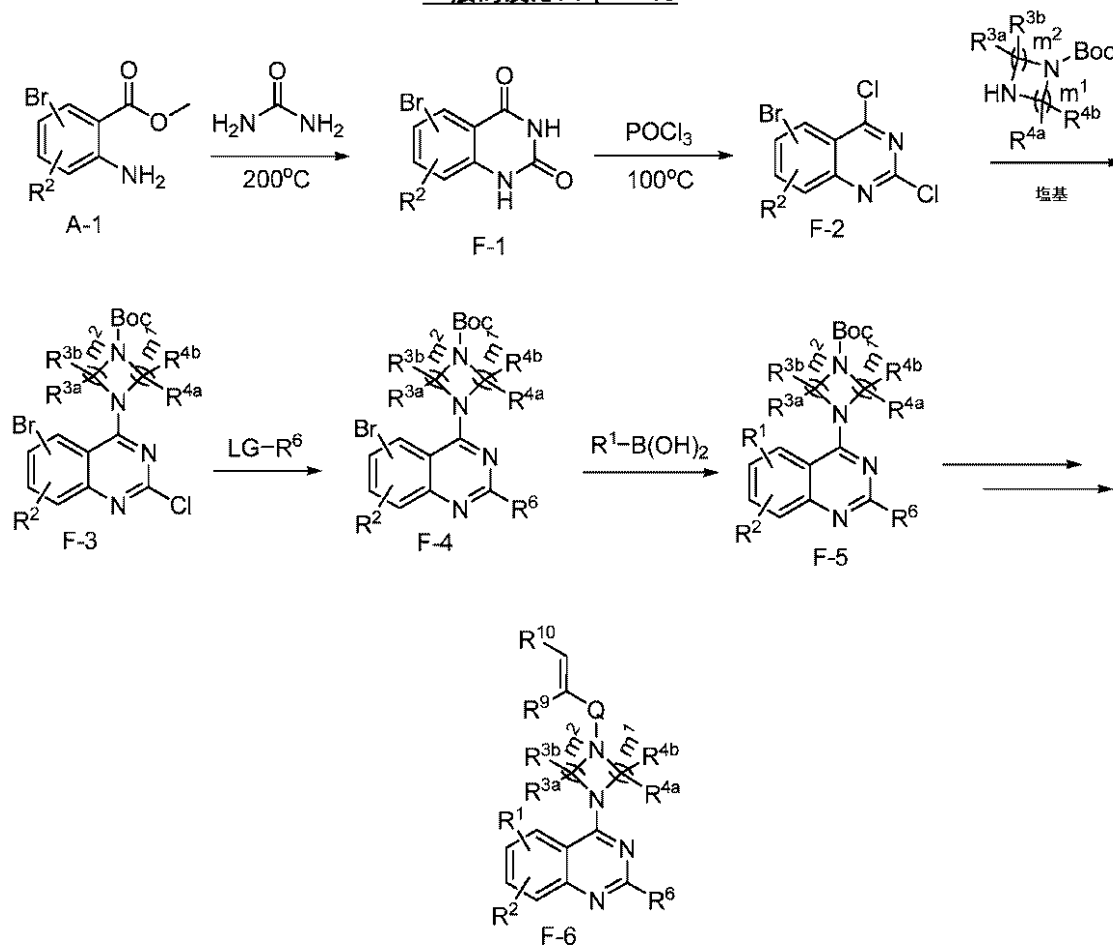
【 0 2 2 5】

構造 (I) の化合物の他の実施形態 (例えば、化合物 E - 9) を、一般的反応スキーム 5 (「方法 E」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 5 に示すように、販売者から購入することができるか、周知の手順によって調製することができるアニリン E - 1 を、ジエチル 2 - (エトキシメチレン) マロナートと反応させて E - 2 を生成することができる。次いで、E - 2 を適切な高沸点溶媒 (例えば、 Ph_2O) 中での加熱によって環化してキノロン E - 3 を生成することができる。E - 3 の鹼化後に脱カルボキシル化して、それぞれ、E - 4 および E - 5 を生成する。次いで、E - 5 を、方法 B に記載の様式と類似の様式で処置して E - 9 を生成する。

30

【化 7 3】

一般的反応スキーム6



10

20

【0226】

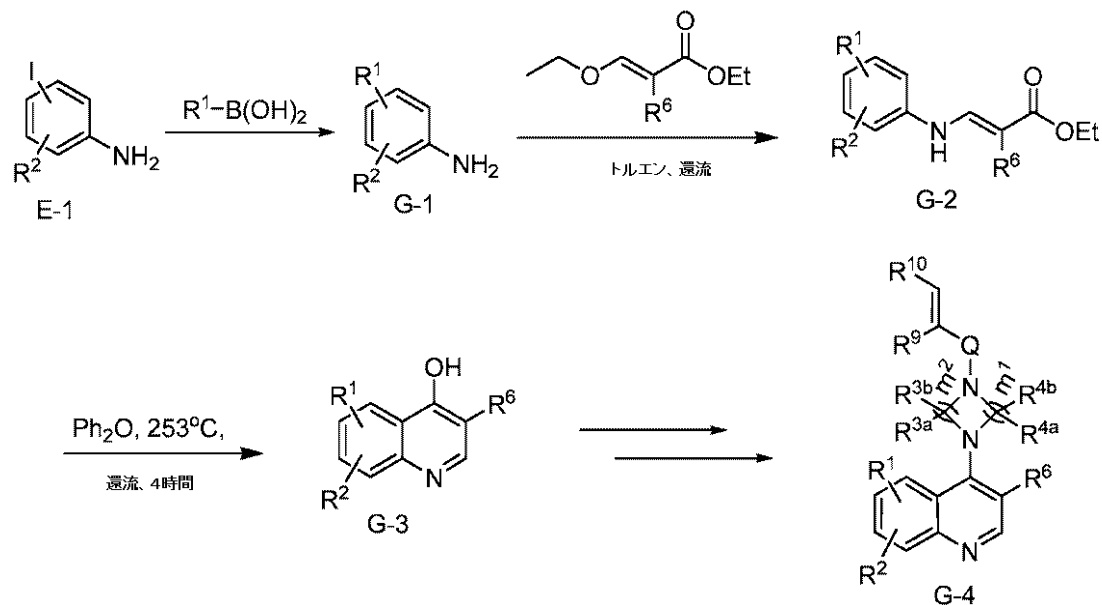
構造(I)の化合物の他の実施形態(例えば、化合物F-6)を、一般的反応スキーム6(「方法F」)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである)にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム6に示すように、尿素での処置によってA-1をキナゾリンジオンF-1に環化する。 POCl_3 での処置によるF-1の塩素化後の保護したヘテロ環との反応により、それぞれ、F-2およびF-3を生成する。F-3の $\text{LG}-\text{R}^6$ (式中、 LG は適切な脱離基である)との $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応によって R^6 置換基を導入する。例えば、 R^6 はシアノまたはアルコキシであり、 LG はナトリウムまたは別の適切な作用である。次いで、方法Bに関する上記の一般的な手順を使用してF-6を生成することができる。

30

40

【化 7 4】

一般的反応スキーム7



10

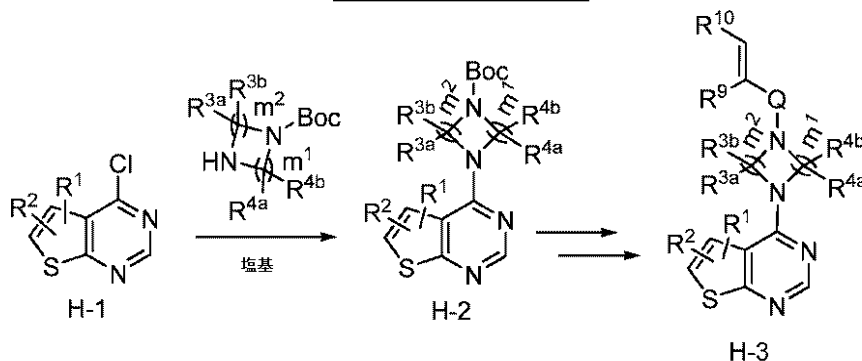
【 0 2 2 7】

構造 (I) の化合物の他の実施形態 (例えば、化合物 G - 4) を、一般的反応スキーム 7 (「方法 G」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 7 に示すように、アニリン E - 1 を Suzuki 条件下で処置して R - 1 置換基を導入する。次いで、G - 1 を、適切に置換された不飽和エステルを有するトルエン中で加熱して G - 2 を生成する。G - 2 のヒドロキシキノリン G - 3 への環化を、高沸点溶媒 (例えば、 Ph_2O) 中での適切な期間の加熱によって行う。次いで、方法 A で概説した一般的手順にしたがって G - 4 を生成する。

20

【化 7 5】

一般的反応スキーム8



30

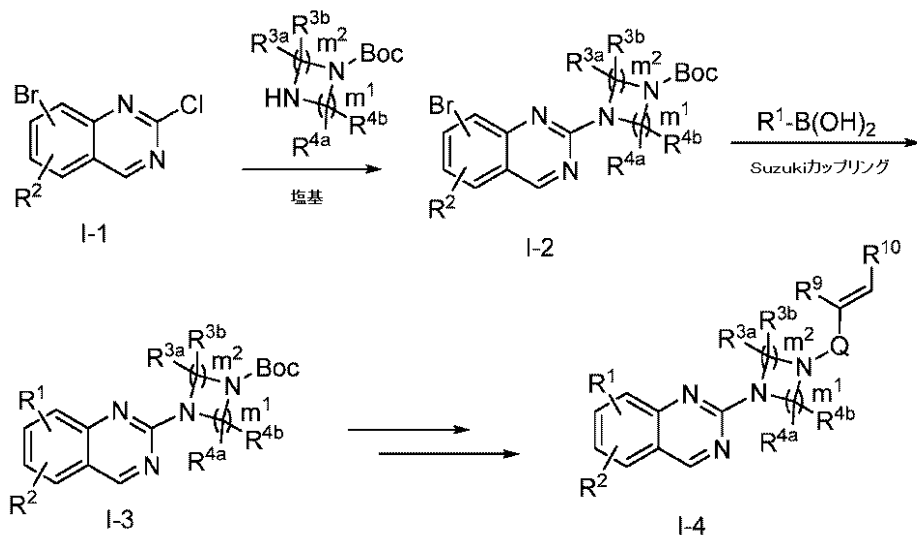
【 0 2 2 8】

構造 (I) の化合物の他の実施形態 (例えば、化合物 H - 3) を、一般的反応スキーム 8 (「方法 H」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 8 に関して、チエノピリミジン H - 1 を、周知の手順にしたがって調製することができるか、販売者から購入することができる。H - 1 を塩基性条件下にて適切に保護したヘテロ環で処置して H - 2 を生成する。次いで、上記の手順にしたがった脱保護後のアシル化またはチオアシル化により H - 3 を生成する。

40

【化 7 6】

一般的反応スキーム9



10

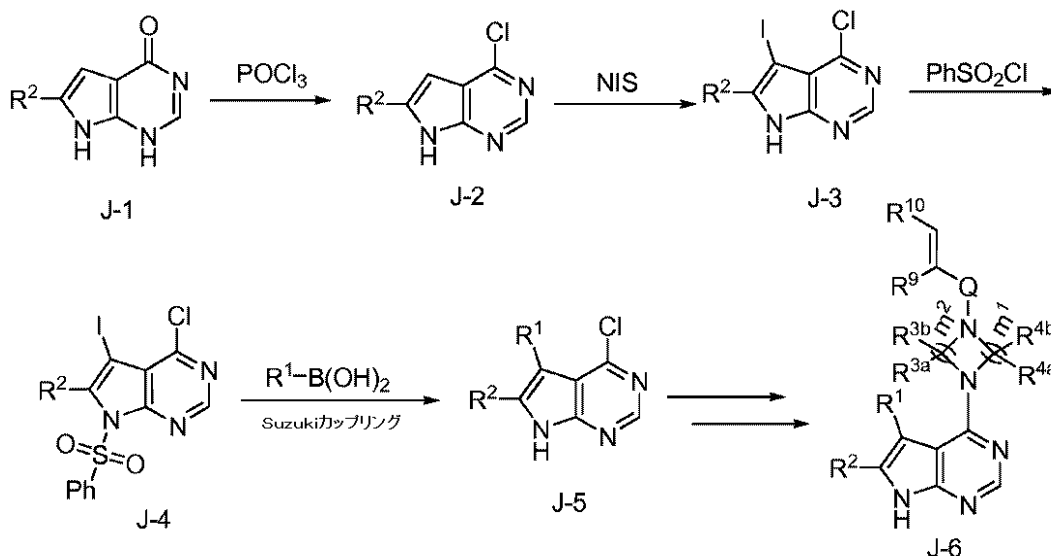
【 0 2 2 9】

構造(I)の化合物の他の実施形態（例えば、化合物I-4）を、一般的反応スキーム9（「方法I」）（式中、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹、およびm²は、本明細書中の上記に定義の通りである）にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム9に関して、キナゾリンI-1を、周知の手順にしたがって調製することができるか、販売者から購入することができる。I-1を塩基性条件下にて適切に保護したヘテロ環で処置してI-2を生成する。R¹部分を導入するための適切な試薬を用いたI-2のSuzuki反応によりI-3を得る。次いで、上記手順にしたがってI-3を脱保護し、アシル化（またはチオアシル化）してI-4を生成する。

20

【化 7 7】

一般的反応スキーム10



30

40

【 0 2 3 0】

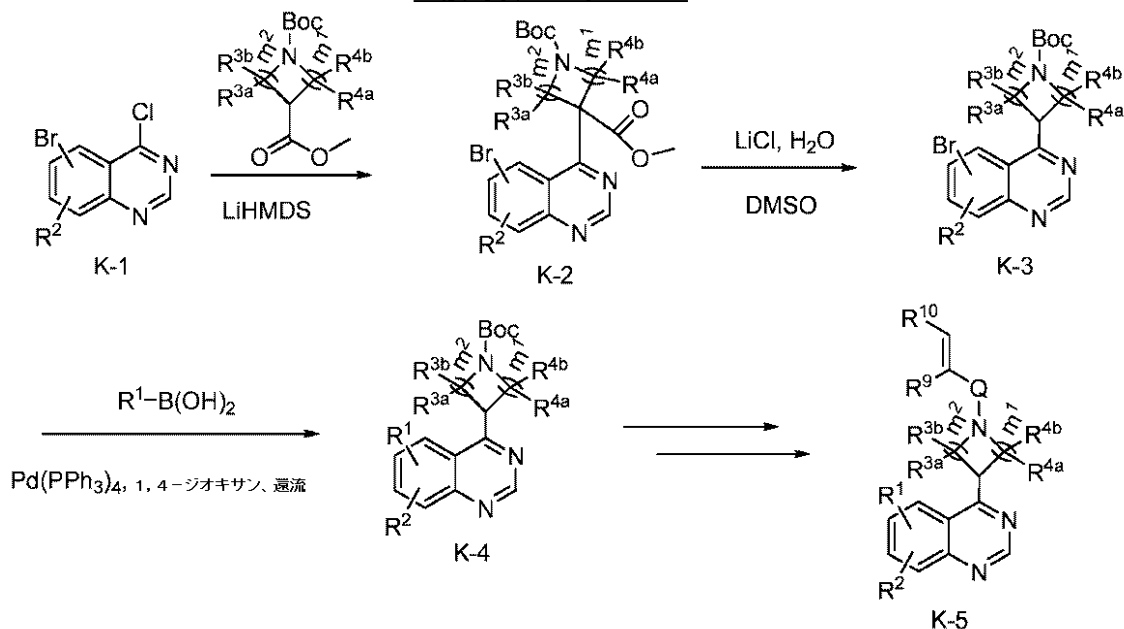
構造(I)の化合物の他の実施形態（例えば、化合物J-6）を、一般的反応スキーム10（「方法J」）（式中、R¹、R²、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹、およびm²は、本明細書中の上記に定義の通りである）にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム10に関して、ピロロピリミジンJ-1を、周

50

知の手順にしたがって調製することができるか、販売者から購入することができる。J - 1を、適切な試薬（例えば、 POCl_3 ）を用いて塩素化してJ - 2を生成し、次いで、適切な試薬（N - ヨードスクシンイミド（NIS）など）を用いてヨウ素化してJ - 3を生成する。J - 3の保護後のSuzuki反応によりJ - 5を生成する。次いで、J - 5を上記の手順にしたがって処置してJ - 6を生成する。

【化78】

一般的反応スキーム11

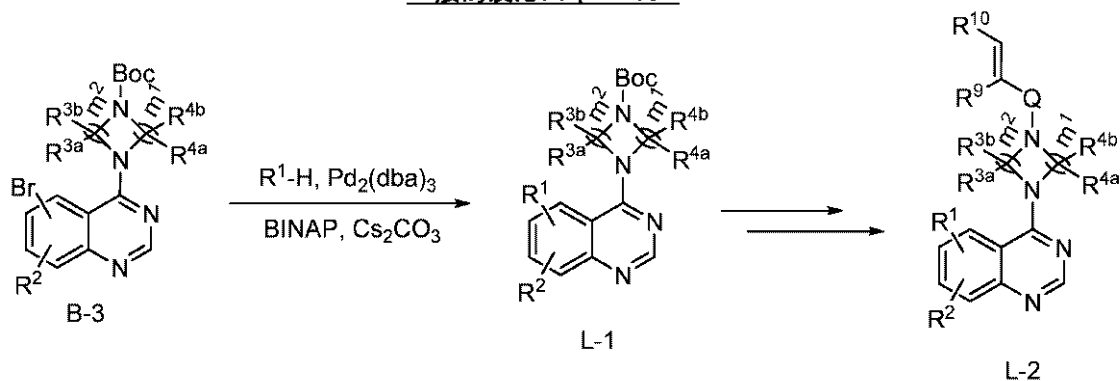


【0231】

構造（I）の化合物の他の実施形態（例えば、化合物K - 5）を、一般的反応スキーム11（「方法K」）（式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである）にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム11に関して、キナゾリンK - 1を、周知の手順にしたがって調製することができるか、販売者から購入することができる。K - 1を塩基性条件下で適切なエステルと反応させて必須の炭素 - 炭素結合を形成する。次いで、K - 2を脱カルボキシル化してK - 3を生成する。次いで、上のスキームに記載のようにSuzuki反応、脱保護、およびアシル化またはチオアシル化を行ってK - 5を生成する。

【化79】

一般的反応スキーム12



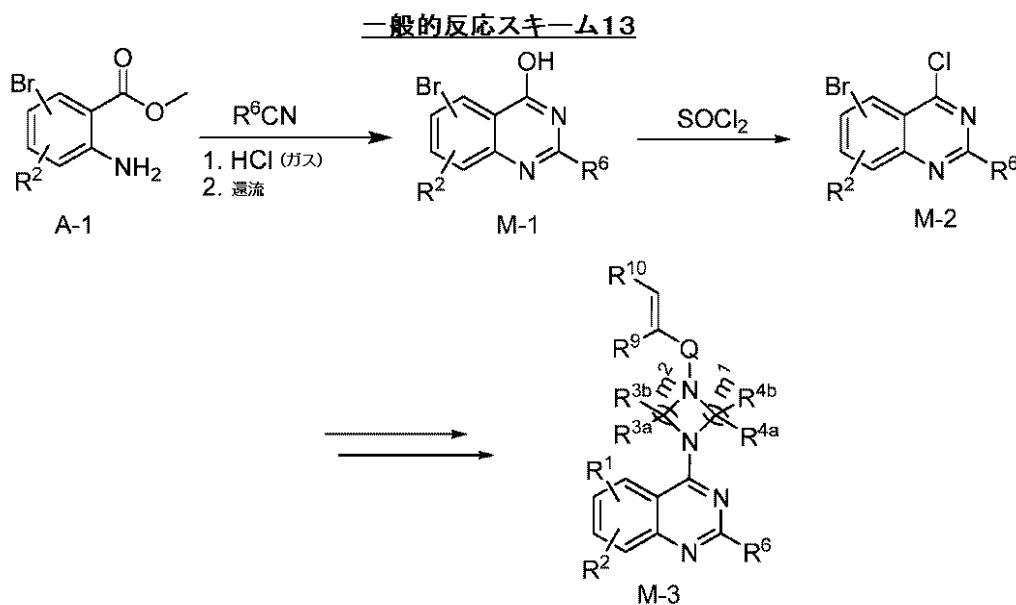
【0232】

構造（I）の化合物の他の実施形態（例えば、化合物L - 2）を、一般的反応スキーム

50

12 (「方法L」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。具体的には、 R^1 がN-ヘテロ環である化合物を、方法Lにしたがって効率的に調製することができる。一般的反応スキーム12に関して、化合物B-3を方法Bにしたがって調製し、Buchwald条件下(式中、 R^1-H はN-ヘテロ環またはアルキルアミニルである)で処置してL-1を生成する。Buchwald反応法は当該分野で周知である。次いで、L-1を、上記一般的手順にしたがってL-2に変換する。

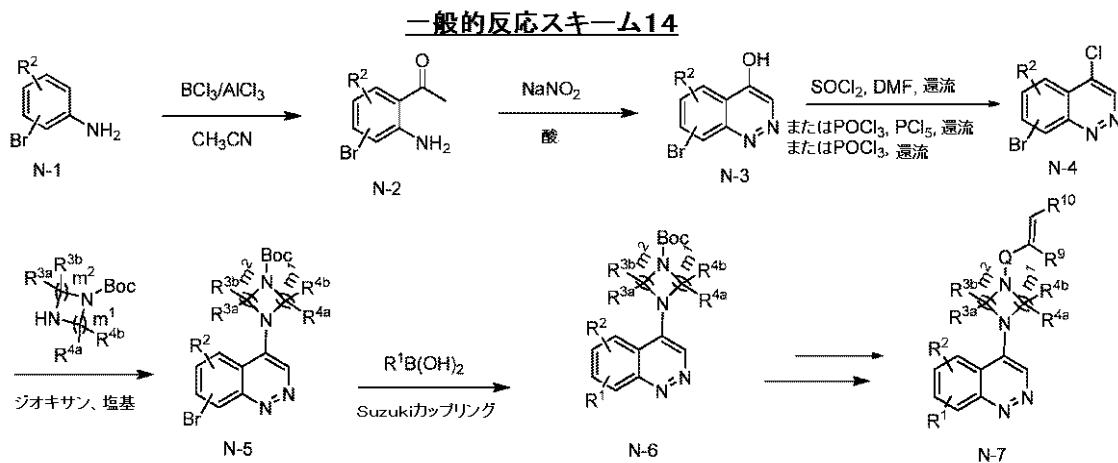
【化80】



【0233】

構造(I)の化合物の他の実施形態(例えば、化合物M-3)を、一般的反応スキーム13(「方法M」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^6 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム13に関して、化合物A-1を適切なニトリル($R^6\text{CN}$)と反応させて化合物M-1を形成する。これに関して、 R^6 は、本明細書中に記載の R^6 部分(例えば、アルキル)のうちのいずれかであり得る。M-1を、塩化チオニルなどの適切な試薬との反応によって塩素化する。次いで、化合物M-3を、本明細書中に概説した一般の手順(例えば、一般的反応スキーム2の手順)にしたがって調製する。

【化81】

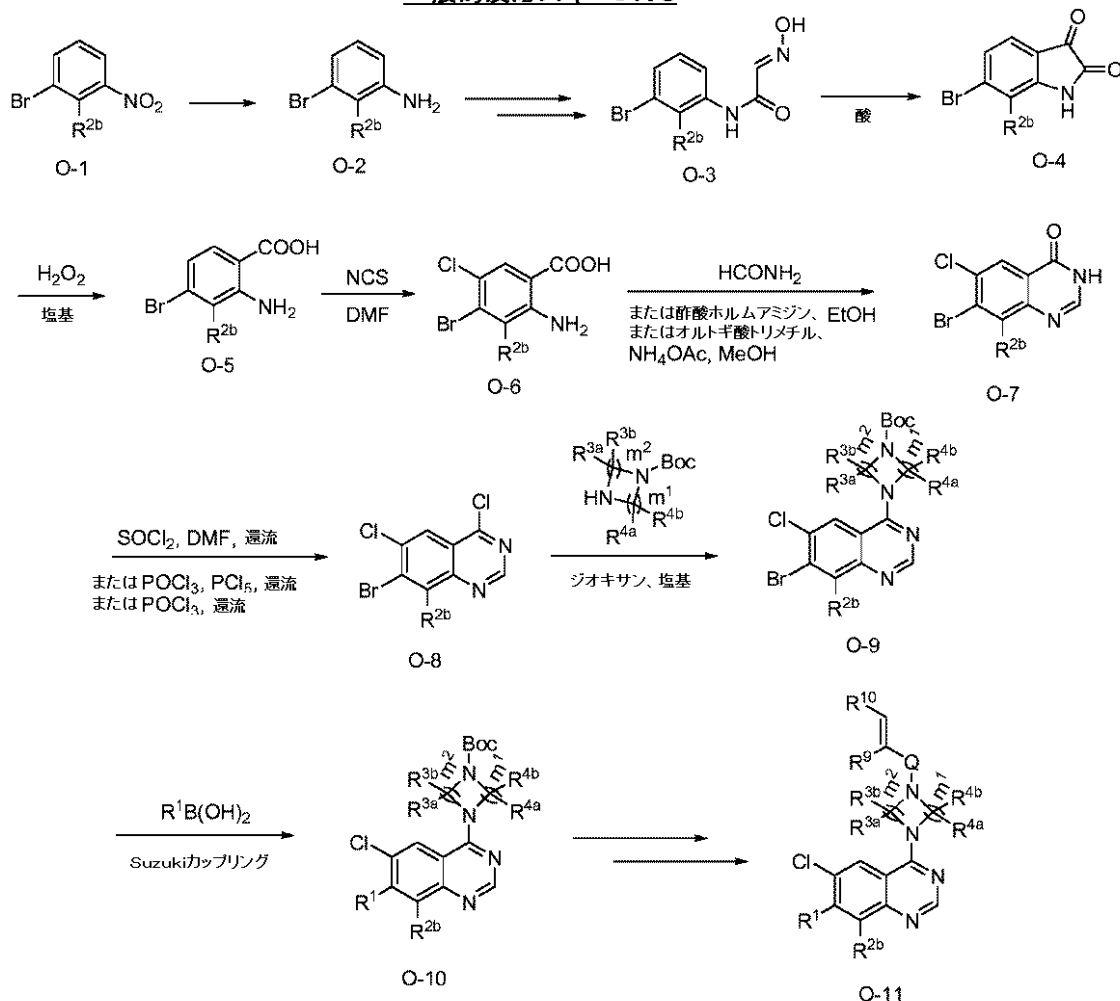


【 0 2 3 4 】

構造 (I) の化合物の実施形態 (例えば、化合物 N - 7) を、一般的反応スキーム 1 4 (「方法 N」) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 1 4 に示すように、構造 N - 1 の化合物を、販売者から購入するすることができるか、当業者が熟知している方法にしたがって調製することができる。化合物 N - 1 をメチルニトリルと反応させて化合物 N - 2 を形成する。酸性条件下での N - 2 の亜硝酸ナトリウムとの反応により、構造 N - 3 のシンノリンを生成する。N - 3 を、適切な条件下 (例えば、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ / PCl_5 、または $POCl_3$) で塩素化してクロロシンノリン N - 4 を生成する。塩基性条件下での N - 4 の適切に保護したヘテロ環との反応により N - 5 を生成する。適切な保護基には、一般的反応スキーム 1 に記載のブチルオキシカルボニル (BOC) および当該分野で公知の他の保護基が含まれる。N - 5 の R^1 部分を導入するための適切な試薬との Suzuki 反応により N - 6 を得る。N - 6 の脱保護後の酸塩化物 (またはスルホニルクロリド) または酸および適切な活性化試薬でのアシル化により N - 7 を生成する。

【 化 8 2 】

一般的反応スキーム 15

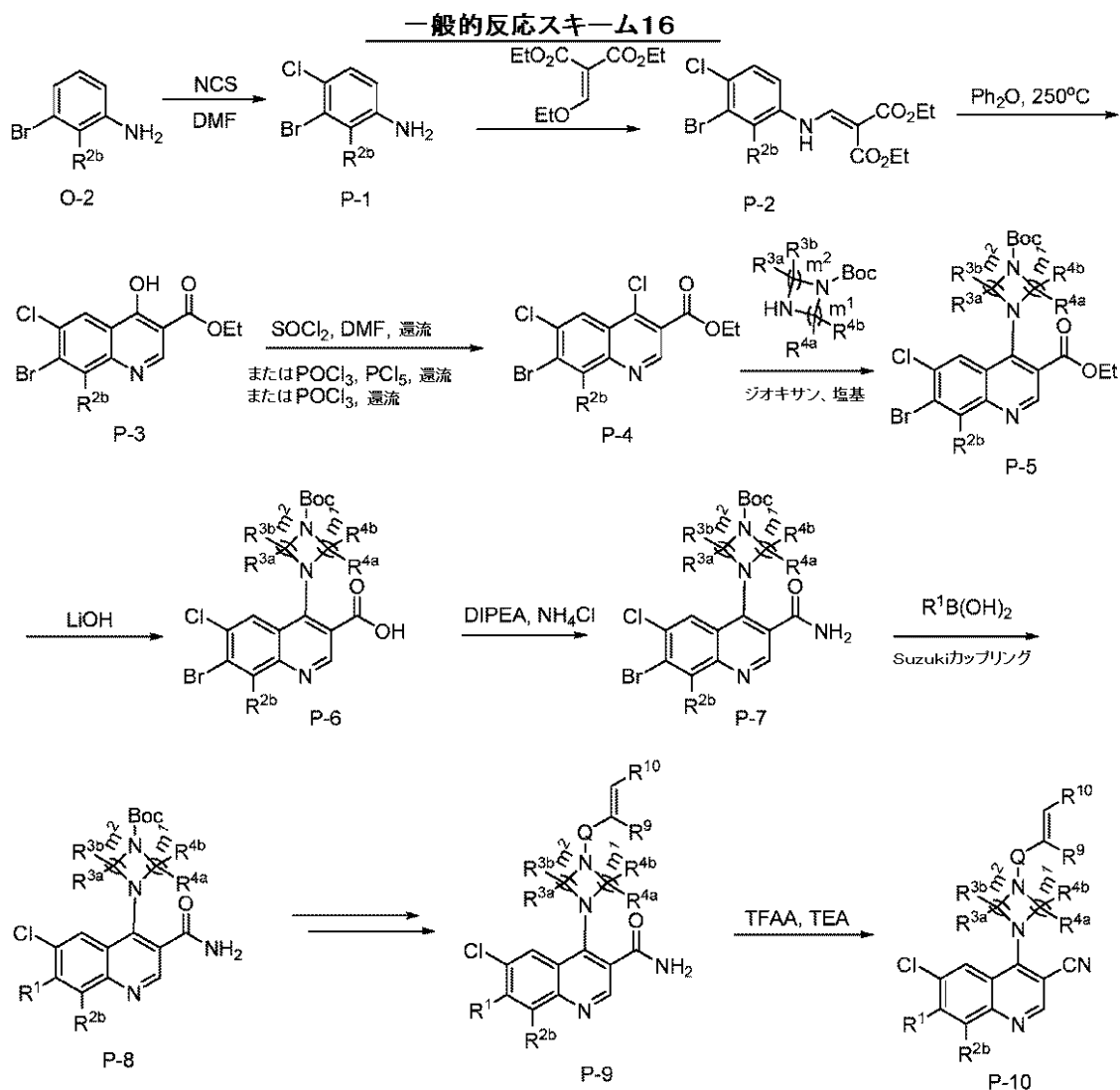


【 0 2 3 5 】

構造 (I) の化合物の実施形態 (例えば、化合物 O - 1 1) を、一般的反応スキーム 1 5 (「方法 O」) (式中、 R^1 、 R^{2b} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 、および m^2 は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 1 5 に示すように、構造 O - 1 の化合物を、販売者から購入するすることができるか、当業者が熟知している方法にしたがって調製するこ

とができる。化合物 O - 1 を還元して化合物 O - 2 を形成する。酸性条件下での O - 2 の 2, 2, 2 - トリクロロエタン - 1, 1 - ジオールとの反応、次いで、ヒドロキシルアミンヒドロクロリドとの反応により O - 3 を生成する。酸の存在下で O - 3 を環化して O - 4 を生成する。塩基性条件下にて O - 4 を H_2O_2 の存在下で反応させて O - 5 を生成する。N - クロロスクシンイミドを使用して O - 5 を塩素化して O - 6 を生成する。O - 6 のホルムアミドまたは他の適切な試薬（酢酸ホルムアミジンまたはオルトギ酸トリメチルなど）との反応によりキナゾリン - 4 (3H) - オン (O - 7) を生成する。適切な条件下（例えば、 $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ / PCl_5 、または $POCl_3$ ）で O - 7 を塩素化してクロロキナゾリン (O - 8) を生成する。塩基性条件下での O - 8 の適切に保護したヘテロ環との反応により O - 9 を生成する。適切な保護基には、一般的反応スキーム 1 に記載のブチルオキシカルボニル (BOC) および当該分野で公知の他の保護基が含まれる。R¹ 部分を導入するための適切な試薬を用いた O - 9 の Suzuki 反応により O - 10 を得る。O - 10 の脱保護後の酸塩化物（またはスルホニルクロリド）または酸および適切な活性化試薬でのアシル化により O - 11 を生成する。

【化 8 3】



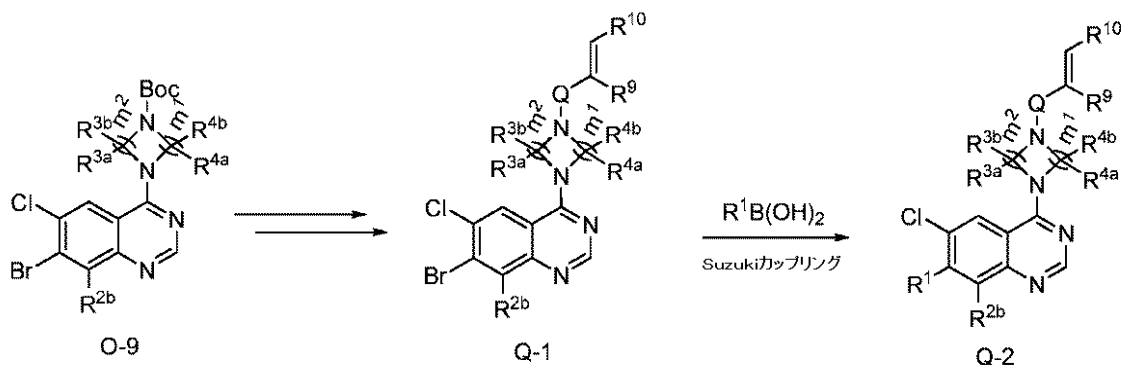
【0236】

構造 (I) の化合物の実施形態（例えば、化合物 P - 10）を、一般的反応スキーム 16（「方法 P」）（式中、R¹、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹、および m² は、本明細書中の上記に定義の通りである）にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 16 に示すように、N - クロロスクシンイミドを使用して化合物 O - 2 を塩素化して P - 1 を生成する。P - 1 のジエチル - 2 - （エトキ

シメチレン) マロナートとの反応により P - 2 を生成する。次いで、P - 2 を適切な高沸点溶媒 (例えば、 Ph_2O) 中での加熱によって環化してキノロン (P - 3) を生成する。P - 3 を、適切な条件下 (例えば、 SOCl_2 、 POCl_3 / PCl_5 、または POCl_3) で塩素化してクロロキノロン (P - 4) を生成する。塩基性条件下での P - 4 の適切に保護したヘテロ環との反応により P - 5 を生成する。適切な保護基には、一般的反応スキーム 1 に記載のブチルオキシカルボニル (BOC) および当該分野で公知の他の保護基が含まれる。P - 5 の鹸化後にアミド化して、それぞれ P - 6 および P - 7 を生成する。R¹ 部分を導入するための適切な試薬を用いた P - 7 の Suzuki 反応により P - 8 を得る。P - 8 の脱保護後の酸塩化物 (またはスルホニルクロリド) または酸および適切な活性化試薬でのアシル化により P - 9 を生成する。酸の存在下での P - 9 の反応により P - 10 を生成した。

【化 8 4】

一般的反応スキーム 17



【0237】

構造 (I) の化合物の実施形態 (例えば、化合物 Q - 2) を、一般的反応スキーム 16 (「方法 Q」) (式中、R¹、R^{2b}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹、および m² は、本明細書中の上記に定義の通りである) にしたがって調製することができる。一般的反応スキーム 17 に示すように、化合物 O - 9 の脱保護後の酸塩化物 (またはスルホニルクロリド) または酸および適切な活性化試薬でのアシル化により Q - 1 を生成する。Q - 1 の R¹ 部分を導入するための適切な試薬との Suzuki 反応により Q - 2 を得る。

【0238】

さらなる一般的合成方法を実施例に提供する。全ての構造 (I) の化合物を、本明細書中に記載されているかそうでなければ当該分野で公知の 1 つまたはそれを超える方法にしたがって調製することができることが当業者に明らかであろう。いくつかの例では、本明細書中に記載の一般的手順に従った場合に所望の化合物に到達するために置換基が異なる (differently) 出発物質および / または保護基を使用する必要があることも明らかであろう。所望の化合物を調製するために、種々の置換基を合成スキームの種々の時点で付加することもできる。

【0239】

さらに、当業者は、上記のスキームおよび実施例に提供したスキームの一定の修正により構造 (I) の化合物の異なる実施形態を調製することが可能であると認識するであろう。例えば、例示を容易にするために、ほとんどの一般的手順は L¹ が結合である構造 (I) の化合物の調製を示す。しかし、当業者は、以下の構造：

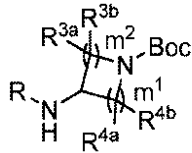
10

20

30

40

【化 8 5】



(式中、RはH、保護基、またはC₁～C₆アルキルである)を有するヘテロ環への置換によってL¹がNR⁷である化合物を調製することができると容易に認識するであろう(例えば、方法Cを参照のこと)。

薬学的組成物

10

【0240】

他の実施形態は、薬学的組成物に関する。薬学的組成物は、前述の化合物のうちのいずれか1つ(または複数)および薬学的に許容され得るキャリアを含む。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は経口投与のために製剤化されている。他の実施形態では、薬学的組成物は注射のために製剤化されている。なおさらなる実施形態では、薬学的組成物は、本明細書中に開示の化合物およびさらなる治療薬(例えば、抗がん剤)を含む。かかる治療薬の非限定的な例を、本明細書中の以下に記載する。

【0241】

適切な投与経路には、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膺、耳、鼻、および局所への投与が含まれるが、これらに限定されない。さらに、ほんの一例として、非経口送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内への注射、ならびに髄腔内、直接的な脳室内、腹腔内、リンパ管内、および鼻腔内への注射が含まれる。

20

【0242】

一定の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、全身様式よりもむしろ局所に、例えば、しばしばデポー調製物または徐放製剤に含めた化合物の器官への直接注射を介して投与する。特定の実施形態では、長時間作用性製剤を、埋め込み(例えば、皮下または筋肉内)または筋肉内注射によって投与する。さらに、他の実施形態では、薬物を、標的化された薬物送達系、例えば、器官特異的抗体をコーティングしたリボソームに含めて投与する。かかる実施形態では、リボソームは、器官にターゲティングされ、器官によって選択的に取り込まれる。さらに他の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、急速放出製剤の形態、長期放出製剤の形態、または中期放出製剤の形態で提供する。さらに他の実施形態では、本明細書中に記載の化合物を局所投与する。

30

【0243】

本発明の化合物は、広い投薬範囲で有効である。例えば、成人の処置では、0.01～1000mg/日、0.5～1000mg/日、1～50mg/日、および5～40mg/日の投薬量がいくつかの実施形態で使用される投薬量の例である。例示的投薬量は10～30mg/日である。正確な投薬量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置すべき被験体、処置すべき被験体の体重、ならびに主治医の優先度および経験に依存するであろう。

【0244】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、単回用量で投与する。典型的には、薬剤を迅速に導入するためのかかる投与は注射(例えば、静脈内注射)によるであろう。しかし、必要に応じて他の経路を使用する。本発明の化合物の単回用量を、急性疾患の処置のために使用することもできる。

40

【0245】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、複数回用量で投与する。いくつかの実施形態では、投与は、1日あたりおよそ1回、2回、3回、4回、5回、6回、またはそれを超える。他の実施形態では、投与は、およそ1ヶ月に1回、2週間毎に1回、1週間に1回、1日おきに1回である。別の実施形態では、本発明の化合物および別の薬剤を共に約1回/日～約6回/日投与する。別の実施形態では、本発明の化合物および薬剤の投与

50

を、約7日未満継続する。さらに別の実施形態では、投与を、約6日間、10日間、14日間、28日間、2ヶ月間、6ヶ月間、または1年間を超えて継続する。いくつかの場合、継続投与を行い、必要な限り投与を維持する。

【0246】

本発明の化合物の投与を、必要な限り継続することができる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、1、2、3、4、5、6、7、14、または28日間を超えて投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、28、14、7、6、5、4、3、2、または1日未満投与する。いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、例えば、慢性効果を得る処置のために慢性または継続的に投与する。

【0247】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を、複数の投薬量で投与する。被験体間で化合物の薬物動態学が変動するので、最適な治療のためには投与レジメンの個別化が必要であることが当該分野で公知である。本開示を考慮した日常的試験によって本発明の化合物の投与レジメンを見出すことができる。

【0248】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、薬学的組成物に製剤化する。特定の実施形態では、薬学的組成物を、活性化合物の薬学的に使用することができる調製物への加工を容易にする賦形剤および佐剤を含む1つまたはそれを超える生理学的に許容され得るキャリアを使用する従来の様式で製剤化する。適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。任意の薬学的に許容され得る技術、キャリア、および賦形剤を、本明細書中に記載の薬学的組成物の製剤化に適切にように使用する。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0249】

構造(I)の化合物および薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤、またはキャリアを含む薬学的組成物を本明細書中に提供する。一定の実施形態では、記載の化合物を、併用療法を目的として構造(I)の化合物を他の有効成分と組み合わせた薬学的組成物として投与する。以下の併用療法の節および本開示を通して記載の活性物質の全ての組み合わせが本明細書中に含まれる。特定の実施形態では、薬学的組成物は、1つまたはそれを超える構造(I)の化合物を含む。

【0250】

薬学的組成物は、本明細書中で使用する場合、構造(I)の化合物の他の化学成分(キャリア、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、および/または賦形剤など)との混合物をいう。一定の実施形態では、薬学的組成物は、化合物の器官への投与を容易にする。いくつかの実施形態では、本明細書中に提供した処置方法または使用方法の実施の際、治療有効量の本明細書中に提供した構造(I)の化合物を、薬学的組成物に含めて処置すべき疾患、障害、または病状を有する哺乳動物に投与する。特定の実施形態では、哺乳動物はヒトである。一定の実施形態では、治療有効量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的な健康状態、使用する化合物の効力、ならびに他の要因に応じて変動する。本明細書中に記載の化合物を単独で使用するか、混合物の成分として1つまたはそれを超える治療薬と組み合わせて使用する。

【0251】

1つの実施形態では、1つまたはそれを超える構造(I)の化合物を、水溶液に含めて製剤化する。特定の実施形態では、水溶液は、ほんの一例として、生理学的に適合性を示す緩衝液(ハanks液、リンゲル液、または緩衝生理食塩水など)から選択される。他の実施形態では、1つまたはそれを超える構造(I)の化合物を、経粘膜投与のために製剤化する。特定の実施形態では、経粘膜製剤は、浸透すべきバリアに適切な浸透剤を含む。本明細書中に記載の化合物を他の非経口注射のために製剤化するさらに他の実施形態では、適切な製剤は、水溶液または非水溶液を含む。特定の実施形態では、かかる溶液は、生理学的に適合する緩衝液および/または賦形剤を含む。

【0252】

別の実施形態では、本明細書中に記載の化合物は、経口投与のために製剤化されている。本明細書中に記載の化合物は、活性化合物を、例えば、薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤と組み合わせることにより製剤化されている。種々の実施形態では、本明細書中に記載の化合物は、経口投薬形態で製剤化し、この形態には、ほんの一例として、錠剤、散剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、および懸濁液などが含まれる。

【0253】

一定の実施形態では、経口用の薬学的調製物を、1つまたはそれを超える固体賦形剤を1つまたはそれを超える本明細書中に記載の化合物と混合し、任意選択的に得られた混合物を粉碎し、必要に応じて適切な佐剤の添加後に顆粒の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って得る。適切な賦形剤は、特に、糖(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が含まれる);セルロース調製物(例えば、メイズデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、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);またはその他(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)などの充填剤である。特定の実施形態では、崩壊剤を任意選択的に添加する。崩壊剤には、ほんの一例として、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、またはアルギン酸またはその塩(アルギン酸ナトリウムなど)が含まれる。

【0254】

1つの実施形態では、1つまたはそれを超える適切なコーティングを有する投薬形態(糖衣錠コアおよび錠剤など)を提供する。特定の実施形態では、濃縮糖溶液を、投薬形態のコーティングのために使用する。糖溶液は、任意選択的に、さらなる成分(ほんの一例として、アラビアゴム、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)を含む。染料および/または色素も、任意選択的に、識別のためにコーティングに添加する。さらに、染料および/または色素を、任意選択的に、活性化合物の用量の異なる組み合わせを特徴づけるために使用する。

【0255】

一定の実施形態では、治療有効量の少なくとも1つの本明細書中に記載の化合物は、他の経口投薬形態に製剤化されている。経口投薬形態には、ゼラチンで作製されたプッシュフィットカプセル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)で作製された密封軟カプセルが含まれる。特定の実施形態では、プッシュフィットカプセルは、1つまたはそれを超える充填剤との混合物中に有効成分を含む。充填剤には、ほんの一例として、ラクトース、結合剤(デンプンなど)、および/または潤滑剤(タルクまたはステアリン酸マグネシウムなど)、ならびに、任意選択的に、安定剤が含まれる。他の実施形態では、軟カプセルは、適切な液体に溶解または懸濁した1つまたはそれを超える活性化合物を含む。適切な液体には、ほんの一例として、1つまたはそれを超える脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールが含まれる。さらに、安定剤を任意選択的に添加する。

【0256】

他の実施形態では、治療有効量の少なくとも1つの本明細書中に記載の化合物は、口内または舌下投与のために製剤化されている。口内または舌下投与に適切な製剤には、ほんの一例として、錠剤、ロゼンジ、またはゲルが含まれる。さらなる他の実施形態では、本明細書中に記載の化合物は、非経口 (parental) 注射のために製剤化されている (ボラス注射または連続注入に適切な製剤が含まれる)。特定の実施形態では、注射用製剤は、単位投薬形態 (例えば、アンプル中) または多用量容器中に存在する。防腐剤を、任意選択的に、注射製剤に添加する。さらなる他の実施形態では、薬学的組成物は、無菌の油性または水性のビヒクルの懸濁液、溶液、または乳濁液として非経口注射に適切な形態で製剤化されている。非経口注射製剤は、任意選択的に、製剤化剤 (懸濁剤、安定剤、および/または分散剤など) を含む。特定の実施形態では、非経口投与のための薬学的製剤には、水溶性形態の活性化合物の水溶液が含まれる。さらなる実施形態では、活性化合物 (例えば、構造 (I) の化合物) の懸濁液を、適切な油性注射懸濁液として調製する。本明細書中に記載の薬学的組成物での使用に適切な親油性の溶媒またはビヒクルには、ほんの一例として、脂肪油 (ゴマ油など)、または合成脂肪酸エステル (オレイン酸エチルまたはトリグリセリドなど)、またはリポソームが含まれる。一定の特定の実施形態では、水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増大させる物質 (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) を含む。任意選択的に、懸濁液は、適切な安定剤または高濃度の溶液を調製可能にするために化合物の溶解性を増大させる薬剤を含む。あるいは、他の実施形態では、有効成分は、使用前に適切なビヒクル (例えば、滅菌発熱性物質除去蒸留水) で構成するための粉末形態である。

10

20

【0257】

さらなる他の実施形態では、構造 (I) の化合物を局所投与する。本明細書中に記載の化合物は、種々の局所投与可能な組成物 (溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香膏、クリーム、または軟膏など) に製剤化されている。かかる薬学的組成物は、任意選択的に、可溶化剤、安定剤、張度増強剤、緩衝液、および防腐剤を含む。

【0258】

さらに他の実施形態では、構造 (I) の化合物は、経皮投与のために製剤化されている。特定の実施形態では、経皮製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを使用し、ポリマーまたは接着剤に溶解および/または分散される親油性乳濁液または緩衝水溶液であり得る。種々の実施形態では、かかるパッチを、医薬品の連続的、拍動性、またはオンデマンド型の送達のために構築する。さらなる実施形態では、構造 (I) の化合物を、イオン導入パッチなどを用いて経皮送達する。一定の実施形態では、経皮パッチにより、構造 (I) の化合物が制御送達される。特定の実施形態では、律速膜の使用またはポリマーマトリックスまたはゲル内の化合物の捕捉によって吸収速度を低下させる。別の実施形態では、吸収促進剤を使用して吸収を増大させる。吸収促進剤またはキャリアには、皮膚の通過を補助する薬学的に許容され得る吸収性溶媒が含まれる。例えば、1つの実施形態では、経皮デバイスは、裏打ち部材、任意選択的にキャリアを有する化合物を含むリザーバ、長期間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達させるための任意選択的な律速バリア、および皮膚にデバイスを固定する手段を含む帯具の形態である。

30

40

【0259】

他の実施形態では、構造 (I) の化合物は、吸入による投与のために製剤化されている。吸入による投与に適切な種々の形態には、エアロゾル、ミスト、または散剤が含まれるが、これらに限定されない。任意の構造 (I) の化合物の薬学的組成物は、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、または他の適切なガス) を使用した加圧バックまたは噴霧器から提供するエアロゾルスプレーの形態で送達させることが都合が良い。特定の実施形態では、加圧エアロゾルの投薬単位を、一定量を送達させるための弁を設けることによって決定する。一定の実施形態では、ほんの一例として、吸入器または注入器で用いる、化合物と適切な粉末基剤 (ラクトースまたはデンプンなど) との粉末混合物を含むゼラチンなど

50

のカプセルおよびカートリッジが製剤化される。

【0260】

さらなる他の実施形態では、構造（Ⅰ）の化合物は、従来の坐剤基剤（カカオバターまたは他のグリセリドなど）および合成ポリマー（ポリビニルピロリドンおよびPEGなど）を含む直腸組成物（浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または停留浣腸など）に含めて製剤化されている。組成物の坐剤形態では、低融点ワックス（任意選択的にカカオバターと組み合わせた脂肪酸グリセリドの混合物などであるが、これらに限定されない）が最初に融解する。

【0261】

一定の実施形態では、薬学的組成物は、活性化合物の加工を容易にする賦形剤および佐剤を含む1つまたはそれを超える生理学的に許容され得るキャリアを使用した任意の従来の様式で薬学的に使用することができる調製物に製剤化されている。適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。任意の薬学的に許容され得る技術、キャリア、および賦形剤を、任意選択的に適宜使用する。構造（Ⅰ）の化合物を含む薬学的組成物を、従来の様式で（ほんの一例として、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、水簸、乳化、カプセル化、捕捉、または打錠などによる）製造する。

【0262】

薬学的組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤、または賦形剤および有効成分としての少なくとも1つの本明細書中に記載の構造（Ⅰ）の化合物を含む。有効成分は、遊離酸形態または遊離塩基形態または薬学的に許容され得る塩の形態である。さらに、本明細書中に記載の方法および薬学的組成物は、N-オキシド、結晶形態（多形としても公知）、および同型の活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。本明細書中に記載の化合物の全ての互変異性体が本明細書中に示す化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書中に記載の化合物は、非溶媒和物形態および薬学的に許容され得る溶媒（水およびエタノールなど）との溶媒和形態を含む。本明細書中に示す化合物の溶媒和形態も本明細書中に開示されると見なされる。さらに、薬学的組成物は、任意選択的に、他の医薬または医薬品、キャリア、アジュバント（防腐剤、安定剤、湿潤剤、または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝液、および/または他の薬学的に有益な物質など）を含む。

【0263】

本明細書中に記載の化合物を含む組成物の調製方法は、固体、半固体、または液体を形成するための1つまたはそれを超える不活性の薬学的に許容され得る賦形剤またはキャリアを使用して化合物を製剤化する工程を含む。固体組成物には、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル、カシェ、および坐剤が含まれるが、これらに限定されない。液体組成物には、化合物が溶解した溶液、化合物を含む乳濁液、または本明細書中に開示の化合物を含むリポソーム、ミセル、またはナノ粒子を含む溶液が含まれる。半固体組成物には、ゲル、懸濁液、およびクリームが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に記載の薬学的組成物の形態には、溶液または懸濁液、使用前に液体に含めて溶液または懸濁液にするのに適切な固体、または乳濁液が含まれる。これらの組成物はまた、任意選択的に、少量の非毒性補助剤（湿潤剤または乳化剤、およびpH緩衝剤など）を含む。

【0264】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの構造（Ⅰ）の化合物を含む薬学的組成物は、実例として、薬剤が溶液、懸濁液、またはその両方に存在する液体の形態を取る。典型的には、組成物を溶液または懸濁液として投与した場合、薬剤の第1の部分が溶液中に存在し、薬剤の第2の部分が特定の形態（懸濁液を含む液体マトリックス）中に存在する。いくつかの実施形態では、液体組成物にはゲル製剤が含まれる。他の実施形態では、液体組成物は水性である。

【0265】

一定の実施形態では、有用な水性懸濁液は、懸濁剤として1つまたはそれを超えるポリマーを含む。有用なポリマーには、水溶性ポリマー（セルロースポリマー（例えば、ヒド

10

20

30

40

50

ロキシプロピルメチルセルロース)など)および水不溶性ポリマー(架橋カルボキシル含有ポリマーなど)が含まれる。本明細書中に記載の一定の薬学的組成物は、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/ブチルアクリレートコポリマー、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を含む。

【0266】

有用な薬学的組成物は、任意選択的に、構造(I)の化合物の溶解性を補助する溶解補助剤も含む。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を形成する薬剤が含まれる。一定の許容され得る非イオン性界面活性剤(例えば、ポリソルベート80)は、溶解補助剤として有用であり、眼科的に許容され得るグリコール型、ポリグリコール型(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型も有用であり得る。

10

【0267】

さらに、有用な薬学的組成物は、任意選択的に、1つまたはそれを超えるpH調整剤または緩衝剤(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;ならびにクエン酸/デキストロース、重炭酸ナトリウム、および塩化アンモニウムなどの緩衝液が含まれる)を含む。かかる酸、塩基、および緩衝液は、組成物のpHを許容され得る範囲内に維持するために必要な量で含まれる。

20

【0268】

さらに、有用な組成物はまた、任意選択的に、組成物の重量オスモル濃度を許容され得る範囲にするのに必要な量で1つまたはそれを超える塩を含む。かかる塩には、ナトリウム、カリウム、またはアンモニウムの陽イオンおよび塩素、クエン酸、アスコルビン酸、ホウ酸、リン酸、重炭酸、硫酸、チオ硫酸、または亜硫酸水素の陰イオンを有する塩が含まれ、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。

【0269】

他の有用な薬学的組成物は、任意選択的に、微生物の活動を阻害するための1つまたはそれを超える防腐剤を含む。適切な防腐剤には、水銀含有物質(メルフェンおよびチオメルサルなど);安定化二酸化塩素;ならびに第四級アンモニウム化合物(塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、およびセチルピリジニウムクロリドなど)が含まれる。

30

【0270】

さらなる他の有用な組成物は、物理的安定性を増強するか他の目的のための1つまたはそれを超える界面活性剤を含む。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油(例えば、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油);ならびに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。

40

【0271】

さらに他の有用な組成物は、必要に応じて化学的安定性を増強するための1つまたはそれを超える抗酸化剤を含む。適切な抗酸化剤には、ほんの一例として、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。

【0272】

一定の実施形態では、水性懸濁液組成物を、単回用量の再度密封できない容器にパッケージングする。あるいは、組成物中に防腐剤を含むことが典型的である場合、複数回用量の再度密封可能な容器を使用する。

【0273】

別の実施形態では、疎水性薬学的化合物のための他の送達系を使用する。リポソームお

50

よび乳濁液は、本明細書中で有用な送達用ビヒクルまたはキャリアの例である。一定の実施形態では、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒も使用する。さらなる実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、徐放系（治療薬を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスなど）を使用して送達させる。種々の徐放材料が本明細書中で有用である。いくつかの実施形態では、徐放カプセルは、数週間から100日間までにわたって化合物を放出する。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性のために、さらなるタンパク質安定化戦略を使用する。

【0274】

一定の実施形態では、本明細書中に記載の製剤は、1つまたはそれを超える抗酸化剤、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を含む。かかる安定剤の例には、以下が含まれるが、これらに限定されない：(a) 約0.5%~約2% w/v グリセロール、(b) 約0.1%~約1% w/v メチオニン、(c) 約0.1%~約2% w/v モノチオグリセロール、(d) 約1 mM~約10 mM EDTA、(e) 約0.01%~約2% w/v アスコルビン酸、(f) 0.003%~約0.02% w/v ポリソルベート80、(g) 0.001%~約0.05% w/v 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) ペントサンポリサルファートおよび他のヘパリノイド、(m) マグネシウムおよび亜鉛などの2価の陽イオン；または(n) その組み合わせ。

【0275】

いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物中に提供された1つまたはそれを超える化合物の濃度は、w/w、w/v、またはv/vで、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%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001%未満である。

【0276】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物の濃度は、w/w、w/v、またはv/vで、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、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%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%、または0.0001%を超える。

【0277】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物の濃度は、w / w、w / v、またはv / vで、およそ0.0001%~およそ50%、およそ0.001%~およそ40%、およそ0.01%~およそ30%、およそ0.02%~およそ29%、およそ0.03%~およそ28%、およそ0.04%~およそ27%、およそ0.05%~およそ26%、およそ0.06%~およそ25%、およそ0.07%~およそ24%、およそ0.08%~およそ23%、およそ0.09%~およそ22%、およそ0.1%~およそ21%、およそ0.2%~およそ20%、およそ0.3%~およそ19%、およそ0.4%~およそ18%、およそ0.5%~およそ17%、およそ0.6%~およそ16%、およそ0.7%~およそ15%、およそ0.8%~およそ14%、およそ0.9%~およそ12%、およそ1%~およそ10%の範囲である。

10

【0278】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物の濃度は、w / w、w / v、またはv / vで、およそ0.001%~およそ10%、およそ0.01%~およそ5%、およそ0.02%~およそ4.5%、およそ0.03%~およそ4%、およそ0.04%~およそ3.5%、およそ0.05%~およそ3%、およそ0.06%~およそ2.5%、およそ0.07%~およそ2%、およそ0.08%~およそ1.5%、およそ0.09%~およそ1%、およそ0.1%~およそ0.9%の範囲である。

【0279】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物の量は、10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g、または0.0001gであるか、あるいはこれら未満である。

20

【0280】

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

30

40

【0281】

いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物の量は、0.0001~10g、0.0005~9g、0.001~8g、0.005~7g、0.01~6g、0.05~5g、0.1~4g、0.5~4g、または1~3gの範囲である。

キット / 製品

【0282】

50

本明細書中に記載の治療で用いるために、キットおよび製品も提供する。いくつかの実施形態では、かかるキットは、バイアルおよびチューブなどの1つまたはそれを超える容器（各容器は本明細書中に記載の方法で使用すべき個別の要素のうちの1つを含む）を入れるために区画化したキャリア、パッケージ、または容器を含む。適切な容器には、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。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの種々の材料から形成されている。

【0283】

本明細書中に提供した製品は、包装材料を含む。医薬製品の包装で用いる包装材料には、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号に見いだされる包装材料が含まれる。薬学的包装材料の例には、プリスター包装、ボトル、チューブ、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ならびに意図する投与様式および処置様式に適切な任意の包装材料が含まれるが、これらに限定されない。例えば、容器は、任意選択的に組成物中または本明細書中に開示の別の薬剤と組み合わせた1つまたはそれを超える本明細書中に記載の化合物を含む。容器は、任意選択的に、無菌のアクセスポートを有する（例えば、容器は静注用溶液バッグまたは皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有するバイアルである）。かかるキットは、任意選択的に、識別用の説明もしくはラベルまたは本明細書中に記載の方法におけるその使用に関する説明書と共に化合物を含む。

【0284】

例えば、キットは、典型的には、1つまたはそれを超えるさらなる容器を含み、各容器は、本明細書中に記載の化合物の使用について商業的観点および使用者の観点から望ましい1つまたはそれを超える種々の材料（任意選択的に濃縮形態の試薬および/またはデバイス）を有する。かかる材料の非限定的な例には、緩衝液、希釈剤、フィルター、針、シリンジ；内容物および/または使用についての説明を列挙したキャリア、パッケージ、容器、バイアル、および/またはチューブのラベル、ならびに使用説明書を含む添付文書が含まれるが、これらに限定されない。典型的には、説明書一式も含まれるであろう。ラベルは、任意選択的に、容器上または容器と共に存在する。例えば、ラベルを形成する文字、数字、または他の符号を容器自体に付着させるか、鋳造するか、エッチングする場合、ラベルは容器上に存在し、容器を保持もする貯蔵容器またはキャリア内に、例えば、添付文書としてラベルが存在する場合、ラベルは容器と共に存在する。さらに、ラベルを、内容物が特定の治療に適用するために使用すべきであることを示すために使用する。さらに、ラベルは、本明細書中に記載の方法などにおける内容物の使用法を示す。一定の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書中に提供した化合物を含む1つまたはそれを超える単位投薬形態を含むパックまたはディスペンサーデバイス中に存在する。パックは、例えば、金属またはプラスチック製の箔（プリスター包装など）を含む。また、パックまたはディスペンサーデバイスは、投与説明書が添付されている。または、パックまたはディスペンサーは、調合薬の製造、使用、または販売を規制する政府機関が指示する形態の容器と共に通知書が同封されており、この通知書は、政府機関によって承認されたヒトまたは動物への投与のための薬物の形態が反映されている。かかる通知書は、例えば、米国食品医薬品局によって承認された処方薬についてのラベルまたは承認された製品の添付書類である。いくつかの実施形態では、適合性薬学的キャリア中に製剤化した本明細書中に提供した化合物を含む組成物を、調製し、適切な容器に入れ、表示の容態の処置についてラベリングする。

方法

【0285】

本発明は、RAS媒介細胞のシグナル伝達を阻害する方法であって、細胞を有効量の1つまたはそれを超える本明細書中に開示の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。RAS媒介シグナル伝達の阻害を、当該分野で公知の広範な種々の方法によって評価および実証することができる。非限定的な例には、以下を示すことが含まれる：（a）RASのGTPアーゼ活性の減少；（b）GTP結合親和性の減少またはGDP結合親和性の

増加；(c) GTPのK o f fの増加またはGDPのK o f fの減少；(d) RAS経路の下流のシグナル伝達分子レベルの減少(pMEKレベルの減少など)；および/または(e) 下流シグナル伝達分子(Rafが含まれるが、これらに限定されない)へのRAS複合体の結合の減少。キットおよび市販のアッセイを、1つまたは複数の上記の決定のために利用することができる。

【0286】

本発明はまた、病状(G12CのKRAS、HRAS、またはNRASの変異、G12C HRAS変異および/またはG12C NRAS変異(例えば、がん)に關与する容態が含まれるが、これらに限定されない)を処置するための本発明の化合物または薬学的組成物の使用方法を提供する。

10

【0287】

いくつかの実施形態では、がんを処置する方法であって、有効量の前述の構造(I)の化合物を含む薬学的組成物のいずれかを処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、がんは、KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異によって媒介される。他の実施形態では、がんは、膵臓がん、結腸がん、MYH関連ポリポーシス、結腸直腸がん、または肺がんである。

【0288】

いくつかの実施形態では、本発明は、障害の処置を必要とする被験体における障害を処置する方法であって、被験体がKRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異を有するかどうかを決定し、被験体がKRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異を有すると決定された場合、治療有効用量の少なくとも1つの構造(I)の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、プロドラッグ、互変異性体、溶媒和物、水和物、または誘導体を被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

20

【0289】

開示の化合物は、足場非依存性細胞成長を強く阻害し、したがって、腫瘍転移を阻害する可能性がある。したがって、別の実施形態では、本開示は、腫瘍転移を阻害する方法であって、有効量の本明細書中に開示の任意の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を腫瘍転移を阻害する必要がある被験体に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0290】

30

KRAS、HRAS、またはNRASのG12C変異はまた、血液学的悪性疾患(例えば、血液、骨髄、および/またはリンパ節に影響を及ぼすがん)で同定されている。したがって、一定の実施形態は、血液学的悪性疾患の処置を必要とする患者への開示の化合物(例えば、薬学的組成物の形態)の投与に関する。かかる悪性疾患には、白血病およびリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物を、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の処置のために使用することができる。他の実施形態では、化合物は、リンパ腫(ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫の全てのサブタイプなど)の処置に有用である。

40

【0291】

腫瘍またはがんがG12CのKRAS、HRAS、またはNRAS変異を含むかどうかの決定を、KRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質をコードするヌクレオチド配列の評価、KRAS、HRAS、またはNRASのタンパク質のアミノ酸配列の評価、または推定されるKRAS、HRAS、またはNRASの変異タンパク質の特徴の評価によって試みることができる。野生型でヒトのKRAS、HRAS、またはNRASの配列は、当該分野で公知である(例えば、アクセッション番号NP203524)。

【0292】

KRAS、HRAS、またはNRASのヌクレオチド配列の変異の検出方法は、当業者

50

に公知である。これらの方法には、ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素切断断片長多型(P

CR-RFLP) アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応 - 一本鎖DNA 高次構造多型 (PCR-SSCP) アッセイ、リアルタイムPCR アッセイ、PCR 配列決定、変異対立遺伝子特異的PCR 増幅 (MASA) アッセイ、直接配列決定、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドドライゲーションアッセイ、ハイブリッド形成アッセイ、TaqMan アッセイ、SNP 遺伝子型同定アッセイ、高分解能融解アッセイ、およびマイクロアレイ解析が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、サンプルを、リアルタイムPCR によってG12CのKRAS、HRAS、またはNRAS 変異について評価する。リアルタイムPCR では、KRAS、HRAS、またはNRAS のG12C 変異に特異的な蛍光プローブを使用する。変異が存在する場合、プローブが結合し、蛍光が検出される。いくつかの実施形態では、KRAS、HRAS、またはNRAS のG12C 変異を、KRAS、HRAS、またはNRAS の遺伝子中の特定の領域 (例えば、エクソン2 および / またはエクソン3) の直接配列決定法を使用して同定する。この技術は、配列決定された領域中の全ての変異可能性を同定するであろう。

10

【0293】

KRAS、HRAS、またはNRAS のタンパク質中の変異を検出する方法は、当業者に公知である。これらの方法には、変異タンパク質に特異的な結合剤 (例えば、抗体)、タンパク質電気泳動、およびウェスタンブロッティング、ならびに直接ペプチド配列決定を使用したKRAS、HRAS、またはNRAS の変異の検出が含まれるが、これらに限定されない。

【0294】

20

腫瘍またはがんがG12CのKRAS、HRAS、またはNRAS の変異を含むかどうか決定する方法は、種々のサンプルを使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍またはがんを有する被験体からサンプルを採取する。いくつかの実施形態では、がんまたは腫瘍を有する被験体からサンプルを採取する。いくつかの実施形態では、サンプルは、新鮮な腫瘍 / がんサンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルは凍結された腫瘍 / がんサンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルは、ホルマリン固定パラフィン包埋サンプルである。いくつかの実施形態では、サンプルを、細胞ライセートに加工する。いくつかの実施形態では、サンプルをDNA またはRNA に加工する。

【0295】

本発明はまた、哺乳動物に治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または誘導体を投与する工程を含む、哺乳動物の過剰増殖性障害を処置する方法に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、以下などのがんの処置に関する：急性骨髄白血病、青年期のがん、小児副腎皮質癌、AIDS 関連がん (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、非定型奇形腫様腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨のがん、脳幹部神経膠腫、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、非定型奇形腫様腫瘍、胎児性腫瘍、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 (chronic myeloproliferative disorder)、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外腺管上皮内癌 (DCIS)、胎児性腫瘍、CNS がん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、眼球のがん、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腫瘍、消化管間質腫瘍 (GIST)、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、毛様細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、島細胞腫、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、肝臓がん、上皮内小葉癌 (LCIS)、肺がん、リンパ腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、正中管癌腫、口腔がん多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫 / 形質細胞新生物、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成 / 骨髄増殖性新生物、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、鼻腔がんおよび副鼻腔がん、鼻咽喉がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリ

30

40

50

ンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔がん、口唇がんおよび口腔がん、口腔咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がんおよび鼻腔がん、副甲状腺がん、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、移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん（胃がん）、小細胞肺癌、小腸がん、軟部組織肉腫、T細胞リンパ腫、睾丸がん、咽頭がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行細胞がん、絨毛性腫瘍、小児期にまれながん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、またはウイルス誘導がん。いくつかの実施形態では、前記方法は、非がん性過剰増殖性障害（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）の処置に関する。

10

【0296】

一定の特定の実施形態では、本発明は、肺がんの処置方法であって、有効量の任意の上記化合物（または上記化合物を含む薬学的組成物）を肺がんの処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法に関する。一定の実施形態では、肺がんは、非小細胞性肺癌（NSCLC）（例えば、腺癌、肺扁平上皮癌、または大細胞肺癌）である。他の実施形態では、肺がんは小細胞性肺癌である。開示の化合物で処置可能な他の肺がんには、腺腫瘍、カルチノイド腫瘍、および未分化癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0297】

本発明の方法にしたがって本発明の化合物、または前記化合物の薬学的に許容され得る塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、水和物、もしくは誘導体を用いて処置することができる被験体には、例えば、以下を有すると診断されている被験体が含まれる：急性骨髄白血病、急性骨髄白血病、青年期のがん、小児副腎皮質癌、AIDS関連がん（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、非定型奇形腫様腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨のがん、脳幹部神経膠腫、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様腫瘍、胎児性腫瘍、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（chronic myeloproliferative disorder）、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外腺管上皮内癌（DCIS）、胎児性腫瘍、CNSがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、感覚神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外生殖細胞腫瘍、眼球のがん、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腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、毛様細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼球内黒色腫、島細胞腫、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、肝臓がん、上皮内小葉癌（LCIS）、肺がん、リンパ腫、原発不明の転移性頸部扁平上皮がん、正中管癌腫、口腔がん多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞新生物、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性新生物、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、鼻腔がんおよび副鼻腔がん、鼻咽癌がん、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、口唇がんおよび口腔がん、口腔咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔がんおよび鼻腔がん、副甲状腺がん、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、移行細胞がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃がん（胃がん）、小細胞肺癌、小腸がん、軟部組織肉腫、T細胞リンパ腫、睾丸がん、咽頭がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盂および尿管の移行細胞がん、絨毛性腫瘍、小児期にまれながん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がん、またはウイルス誘導がん。いくつかの実施形態では、本発明の化合物で処置される被験体には、非がん性過剰増殖性障害（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）を有すると診断されている被験体が含まれる。

20

30

40

【0298】

50

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 のタンパク質活性を、前記タンパク質を有効量の本発明の化合物と接触させることによって調整する方法をさらに提供する。調整は、タンパク質活性の阻害または活性化であり得る。いくつかの実施形態では、本発明は、溶液中で G 1 2 C 変異の K R A S、H R A S、または N R A S のタンパク質を有効量の本発明の化合物と接触させることによってタンパク質活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、目的のタンパク質を発現する細胞、組織、器官と接触させることによって G 1 2 C 変異の K R A S、H R A S、または N R A S のタンパク質活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、被験体（齧歯類およびヒト（例えば、ヒト）が含まれるが、これらに限定されない）のタンパク質活性を、有効量の本発明の化合物を被験体に投与することによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、調整率は、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%を超える。いくつかの実施形態では、制御率は、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%を超える。

【0299】

いくつかの実施形態では、本発明は、細胞中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記細胞を前記細胞中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、組織中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記組織を前記組織中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、器官中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記器官を前記器官中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、動物中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記動物を前記動物中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、哺乳動物中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記哺乳動物を前記哺乳動物中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、ヒト中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性を、前記ヒトを前記ヒト中の K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C の活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と接触させることによって阻害する方法を提供する。本発明は、K R A S、H R A S、または N R A S の G 1 2 C 活性によって媒介される疾患の処置を、かかる処置を必要とする被験体において行う方法を提供する。

【0300】

本発明はまた、他の経路、同一経路の他の成分、またはさらに重複する標的酵素の組を調整することが公知の薬剤を本発明の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、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する併用療法を提供する。1つの態様では、かかる治療には、相乗的または付加的な治療効果を得るための1つまたはそれを超える本発明の化合物の化学療法薬、治療抗体、および照射処置との組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0301】

多数の化学療法が現在当該分野で公知であり、本発明の化合物と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、化学療法薬は、分裂阻止因子、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、成長因子インヒビター、細胞周期インヒビター、酵素、トポイソメラーゼインヒビター、生物学的応答調節物質、アンチホルモン、血管形成インヒビター、および抗アンドロゲンからなる群から選択される。

【0302】

非限定的な例は、化学療法薬、細胞毒性薬、非ペプチド小分子（グリベック（登録商標

10

20

30

40

50

) (メシル酸イマチニブ)、ベルケイド (登録商標) (ボルテゾミブ)、カソデックス (ピカルタミド)、イレッサ (登録商標) (ゲフィチニブ)、およびアドリアマイシンなど)、ならびに化学療法薬の宿主である。化学療法薬の非限定的な例には、アルキル化剤 (チオテパおよびシクロホスファミド (cyclophosphamide) (サイトキサン (商標)) など); スルホン酸アルキル (ブスルファン、インブrosulfan、およびピボスulfanなど); アジリジン (ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなど); エチレンイミンおよびメチルメラミン (methy lamelamine) (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ラミド (tri ethylenephosphoramid e)、トリエチレンチオホスホラミド (tri ethylenethiophosphoramid e)、およびトリメチロールメラミン (trimethylolomelamine) が含まれる); ナイトロジェンマスタード (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、イフォスファミド、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、ノブエンピキン、フェネスチリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど); ニトロソ尿素 (nitrosurea) (カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなど); 抗生物質 (アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン (authramycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、カソデックス (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、ケラマイシン、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); 代謝拮抗物質 (メトトレキサートおよび5 - フルオロウラシル (5 - FU) など); 葉酸アナログ (デノブテリン、メトトレキサート、プテロブテリン、トリメトトレキサートなど); プリンアナログ (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); ピリミジンアナログ (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、アンドロゲン (カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、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) など); 抗アドレナル (アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン); 葉酸補充物質 (フロリン酸など); アセグラトン; アルドホスファミド グリコシド; アミノレブリン酸; アムサクリン; ベストラブシル; ビサントレン; エダトラキサート; デフォファミン; デメコルシン; ジアジクオン; エルフォミチン; エリブチニウムアセタート; エトグルシド; 硝酸ガリウム; ヒドロキシ尿素; レンチナン; ロニダミン; ミトグアゾン; ミトキサントロン; モピダモール; ニトラクリン; ペントスタチン; フェナメット; 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; P S K (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; トリアジコン; 2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン; ウレタン; ピンデシン; 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; アラビニノシド (「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 (タキソール (商標)、Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.) およびドセタキセル (タキソテール (商標)、Rhone - Poulenc Rorer, Antony, France)); 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得る塩、酸、または誘導体が含まれる。適切な化学療法細胞調整剤として、腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤 (抗エストロゲン (例えば、タモキシフェン (ノルバデックス (商標))、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害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、LY 117018、オナプリストン、および

10

20

30

40

50

トレミフェン（フェアストン）が含まれる）；および抗アンドロゲン（フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなど）など）；クロラムブシル；ゲムシタピン；6 - チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ（シスプラチンおよびカルボプラチンなど）；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP - 16）；イフォスファミド；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；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトセシン - 11（CPT - 11）；トポイソメラーゼインヒビターRFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）も含まれる。必要に応じて、本発明の化合物または薬学的組成物を、一般的に処方される抗がん薬（ハーセプチン（登録商標）、アバスチン（登録商標）、エルピタックス（登録商標）、リツキサ（登録商標）、タキソール（登録商標）、アリミデックス（登録商標）、タキソテル（登録商標）、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツマブ、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 - カルボキサリ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免疫毒素、抗悪性腫瘍薬、抗腫瘍形成性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ペロテカン、ペンダムスチン、BI BW 2992、ピリコダール、プロスタリシン、プリオスタチン、ブチオニンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗新生物薬、ジクロロ酢酸、ジスコデルモリド、エルサミトルシン、エノシタピン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エクサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT - 101、イメキシソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニクイダール、ラロタキセル、レナリドマイド、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、ピキサントロン、プロテアソームインヒビター、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、SN - 38、サリノスポラミドA、サバシタピン、スタンフォードV、スワインソニン、タラボルフィン、タリキダール、テガフル - ウラシル、テモダール、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、トロキサシタピン、ウラムスチン、バジメザン、ピンフルニン、ZD6126、またはゾスキダルなど）と組み合わせて使用することができる。

【0303】

本発明は、さらに、哺乳動物における異常細胞成長の阻害または過剰増殖性障害の処置のための放射線療法と組み合わせて本明細書中に提供した化合物または薬学的組成物を使用する方法に関する。放射線療法の適用技術は当該分野で公知であり、これらの技術を本明細書中に記載の併用療法で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を、本明細書中に記載のように決定することができる。

【0304】

放射線療法を、いくつかの方法のうちの1つまたは方法の組み合わせ（体外照射療法、内部放射線療法、組織内照射、定位手術的照射、全身放射線療法、照射療法および持続性または一時的な組織内小線源治療が含まれるが、これらに限定されない）によって適用することができる。用語「近接照射療法」は、本明細書中で使用する場合、体内の腫瘍または他の増殖性組織の罹患部位またはその付近に挿入された空間的に制限された放射性物質によって送達する放射線療法をいう。この用語は、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）への曝露が含まれることが意図されるが、これらに制限されない。本発明の細胞調整剤としての使用に適切な放射線源には、固体および液体の両方が含まれる。非限定的な例として、放射線源は、放射性核種（固体線源としてのI - 125、I - 131、Yb - 169、Ir - 192、固体線源としてのI - 125など）、または光子を放射する他の放射性核種、粒子、線、または他の治療用放射線であり得る。放射性物質はまた、任意の放射性核種溶液（例えば、I - 125

10

20

30

40

50

またはI - 131の溶液)から作製した流体であり得るか、放射性流体を、固体放射性核種(Au - 198、Y - 90など)の小粒子を含む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、放射性核種を、ゲルまたは放射性マイクロスフェア中に組み入れることができる。

【0305】

いかなる理論にも制限されないが、本発明の化合物は、異常細胞にかかる細胞の死滅および/または成長阻害を目的とした照射を使用した処置により高い感受性を示させることができる。したがって、本発明は、さらに、哺乳動物中の異常細胞の照射を使用した処置に対する感受性を増加させる方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、または誘導体を異常細胞の照射を使用した処置に対する感受性を増加させるのに有効な量で哺乳動物に投与する工程を含む、方法に関する。本方法における化合物、塩、または溶媒和物の量を、有効量のかかる本明細書中に記載の化合物を確認する手段にしたがって決定することができる。

10

【0306】

本発明の化合物または薬学的組成物を、一定量の抗血管形成剤、シグナル伝達インヒター、抗増殖剤、解糖インヒター、または自食作用インヒターから選択される1つまたはそれを超える物質と組み合わせて使用することができる。

【0307】

抗血管形成剤(MMP - 2(マトリックス - メタロプロテイナーゼ2)インヒター、MMP - 9(マトリックス - メタロプロテイナーゼ(matrix - metalloproteinase)9)インヒター、およびCOX - 11(シクロオキシゲナーゼ11)インヒターなど)を、本明細書中に記載の本発明の化合物および薬学的組成物と併せて使用することができる。抗血管形成剤には、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インヒターの例には、セレブレックス(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インヒターの例は、WO96/33172号(1996年10月24日公開)、WO96/27583号(1996年3月7日公開)、欧州特許出願公開第97304971.1号(1997年7月8日出願)、欧州特許出願公開第99308617.2号(1999年10月29日出願)、WO98/07697号(1998年2月26日公開)、WO98/03516号(1998年1月29日公開)、WO98/34918号(1998年8月13日公開)、WO98/34915号(1998年8月13日公開)、WO98/33768号(1998年8月6日公開)、WO98/30566号(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号(1990年5月31日公開)、WO99/52910号(1999年10月21日公開)、WO99/52889号(1999年10月21日公開)、WO99/29667号(1999年6月17日公開)、PCT国際出願番号PCT/IB98/01113号(1998年7月21日出願)、欧州特許出願公開第99302232.1号(1999年3月25日出願)、英国特許出願公開第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日付与)、米国特許第5,861,510号(1999年1月19日付与)、および欧州特許公開第780,386号(1997年6月25日公開)(上記の全文献全体が本明細書中で参考として組み込まれる)に記載されている。好ましいMMP - 2インヒターおよびMMP - 9インヒターは、MMP - 1阻害活性をほとんどまたは全く持たないインヒターである。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インヒターがより好ましい。本発明で有用なMMPインヒター

20

30

40

50

のいくつかの具体例は、AG - 3340、RO32 - 3555、およびRS13 - 0830である。

【0308】

自食作用インヒビターには、クロロキン、3 - メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン（プラキニル（商標））、パフィロマイシン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、タンパク質ホスファターゼ2A型または1型を阻害する自食作用抑制藻類毒素、cAMPのアナログ、およびcAMPレベルを上昇させる薬物（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）が含まれるが、これらに限定されない。さらに、タンパク質（ATG5（自食作用に関与する））が含まれるが、これらに限定されない）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。

10

【0309】

本発明はまた、一定量の本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容され得る塩、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、またはその同位体標識された誘導体、および一定量の心血管疾患の処置用の1つまたはそれを超える治療薬を含む哺乳動物における心血管疾患の処置のための方法および薬学的組成物に関する。

【0310】

心血管疾患への適用時に用いる例示的な薬剤は、抗血栓症薬（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、ウロキナーゼ、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ー複合体（APSA C））、抗血小板薬（例えば、アセチル - サリチル酸（ASA）およびクロピドログル）、血管拡張薬（例えば、ニトラート）、カルシウムチャネル遮断薬、抗増殖剤（例えば、コルヒチンおよびアルキル化剤）、挿入剤、成長調整因子（インターロイキン、トランスフォーミング成長因子 - 、および血小板由来成長因子の同類物など）、成長因子に指向するモノクローナル抗体、抗炎症剤（ステロイド性および非ステロイド性の両方）、および血管の緊張、機能、動脈硬化、および介入後の血管または器官の傷害に対する治療応答を調整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含まれるコーティング中に含めることもできる。さらに、コーティングを使用して、血管壁内に局所的に治療薬を送達させることができる。膨潤性ポリマー中に活性薬剤を組み込むことにより、ポリマーの膨潤の際に活性薬剤は放出されるであろう。

20

30

【0311】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の化合物を、潤滑剤としても公知の液体または固体の組織バリアと併せて製剤化または投与する。組織バリアの例には、ポリサッカリド、ポリグリカン、セブラフィルム、インターシード、およびヒアルロン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の化合物と併せて投与される薬品には、吸入によって有用に送達される任意の適切な薬物（例えば、鎮痛薬（例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニル、またはモルヒネ）；アンギナ調製物（例えば、ジルチアゼム）；抗アレルギー薬（例えば、クロモグリカート、ケトチフェン、またはネドクロミル）；抗感染薬（例えば、セファロスポリン、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、フルニソリド、ブデソニド、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）；気管支拡張薬（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、フェニレフリン、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 - - [[[6 - [2 - (2 - ピリジニル) エ

40

50

トキシ]ヘキシル]-アミノ]メチル]ベンゼンメタノール)；利尿薬(例えば、アミロライド)；抗コリン薬(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、アミノフィリン、コリンテオフィリナート、リジンテオフィリナート、またはテオフィリン)；ならびに治療タンパク質および治療ペプチド(例えば、インスリンまたはグルカゴン)が含まれる。適切な場合には、薬品を、薬品の活性および/または安定性を最適にするために塩の形態(例えば、アルカリ金属塩また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(例えば、低級アルキルエステル)として、または溶媒和物(例えば、水和物)として使用することが当業者に明らかであろう。

【0313】

併用療法に有用な他の例示的な治療薬には、上記放射線療法の薬剤、ホルモンアンタゴニスト、ホルモンおよびその放出因子、甲状腺薬および抗甲状腺薬、エストロゲンおよびプロゲステン、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その合成アナログ；副腎皮質ホルモン、インスリン、経口血糖降下薬の合成および作用、ならびに膵内分泌部の薬理学のインヒビター、石灰化および骨代謝回転に影響をおよぼす薬剤：カルシウム、ホスファート、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、ビタミン(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)、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薬；神経筋接合部および/または自律神経節で作用する薬剤；カテコールアミン、交感神経様作用薬、およびアドレナリン作動性受容体の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)受容体のアゴニストおよびアンタゴニストが含まれるが、これらに限定されない。

【0314】

治療薬には、疼痛および炎症のための薬剤(ヒスタミンおよびヒスタミンアンタゴニスト、ブランジキニンおよびブラン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)など)、膜リン脂質の選択的加水分解生成物の生体内変換によって生成される脂質物質、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、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛薬-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、誘導型シクロオキシゲナーゼの選択的インヒビター、誘導型シクロオキシゲナーゼ-2の選択的インヒビター、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、体液性免疫応答および細胞性免疫応答に關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、-アドレナリンアゴニスト、イプラトロピウム、糖質コルチコイド、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、膜安定剤、およびロイコトリエンインヒビターも含まれ得る。

【0315】

本明細書中で意図されるさらなる治療薬には、利尿薬、バソプレシン、腎臓内の保水に影響を及ぼす薬剤、レンニン、アンギオテンシン、心筋虚血の処置に有用な薬剤、抗高血圧薬、アンギオテンシン変換酵素インヒビター、-アドレナリン作動性受容体アンタゴニスト、高コレステロール血症処置のための薬剤、および異常脂質血症処置のための薬剤が含まれる。

【0316】

意図される他の治療薬には、胃液酸度の調節のために使用される薬物、消化性潰瘍処置のための薬剤、胃食道逆流疾患処置のための薬剤、運動促進剤、制吐薬、過敏性腸症候群で使用される薬剤、下痢のために使用される薬剤、便秘のために使用される薬剤、炎症性腸疾患のために使用される薬剤、胆管疾患のために使用される薬剤、膵疾患のために使用される薬剤が含まれる。原生動物感染症を処置するために使用される治療薬、マラリア、アメーバ症、ジアルジア症、トリコモナス症、トリパソノーマ症、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/または蠕虫症の化学療法で用

10

20

30

40

50

いる薬物。他の治療薬には、抗菌剤、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、および尿路感染のための薬剤、ペニシリン、セファロスポリンなど、

- ラクタム抗生物質、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成インヒビター、結核、マイコバクテリウム・アビウム複合体病、および癩病の化学療法で用いる薬物、抗真菌薬、抗ウイルス薬（非レトロウイルス薬および抗レトロウイルス薬が含まれる）が含まれる。

【0317】

本発明の化合物と組み合わせることができる治療抗体の例には、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）、および他の抗体（アレムツズマブ、ベバシズマブ、およびゲムツズマブなど）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0318】

さらに、免疫調節のために使用される治療薬（免疫調節薬、免疫抑制薬、寛容原、および免疫刺激薬など）は、本明細書中の方法で意図される。さらに、血液および血液形成器官に作用する治療薬、造血剤、成長因子、ミネラル、およびビタミン、抗凝固薬、血栓溶解薬、および抗血小板薬。

【0319】

腎がんの処置のために、本発明の化合物をソラフェニブおよび/またはアバスチンと組み合わせることができる。子宮内膜障害の処置のために、本発明の化合物をドキソルビシン（doxorubicin）、タキソテル（タキソール）、および/またはシスプラチン（カルボプラチン）と組み合わせることができる。卵巣がんの処置のために、本発明の化合物をシスプラチン（カルボプラチン）、タキソテル、ドキソルビシン（doxorubicin）、トポテカン、および/またはタモキシフェンと組み合わせることができる。乳がんの処置のために、本発明の化合物をタキソテル（タキソール）、ゲムシタピン（カペシタピン）、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と組み合わせることができる。肺がんの処置のために、本発明の化合物をタキソテル（タキソール）、ゲムシタピン、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組み合わせることができる。

20

【0320】

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薬は、Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilmanまたはthe Physician's Desk Reference（共にその全体が本明細書中で参考として組み込まれる）に見いだされる。

30

【0321】

本明細書中に記載の化合物を、処置する形態に応じて、本明細書中に開示の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。それ故、いくつかの実施形態では、1つまたはそれを超える本発明の化合物を、上記の他の薬剤と同時投与するであろう。併用療法で使用する場合、本明細書中に記載の化合物を、第2の薬剤と同時または個別に投与する。この組み合わせ投与には、同一の投薬形態中の2つの薬剤の同時投与、個別の投薬形態中の同時投与、および個別の投与が含まれ得る。すなわち、本明細書中に記載の化合物および任意の上記薬剤は、同一の投薬形態中で共に製剤化されているか、同時に投与することができる。あるいは、個別の製剤中に存在する本発明の化合物および任意の上記薬剤を、同時投与することができる。代替的方法では、本発明の化合物の投与直後に任意の上記薬剤を投与するか、その逆を行うことができる。個別投与プロトコールのいくつかの実施形態では、本発明の化合物および任意の上記薬剤を、数分間、数時間、または数日間の間隔をあけて投与する。

40

【0322】

50

【 实施例 】

【 0 3 2 3 】

10

实施例 1

【化 8 6】



【 0 3 2 4 】

メチル 2 - アミノ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 4 - クロロベンゾアート

【 0 3 2 5 】

50

1.44 g、13.61 mmol)、およびPd(PPh₃)₄(0.52 g、0.45 mmol)を含む1,4-ジオキサン(30 mL)および水(6 mL)の混合物を、アルゴン下にて75℃で16時間撹拌した。混合物を室温(RT)に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油=8:1)によって精製して、所望の生成物(1.22 g、収率91%)を黄色固体として得た。

7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-オール

【0326】

封管内のメチル2-アミノ-5-(2-クロロフェニル)-4-クロロベンゾアート(342 mg、1.16 mmol)、CH(OMe)₃(306 mg、2.89 mmol)、およびNH₄OAc(223 mg、2.89 mmol)を含むMeOH(1 mL)の混合物を、130℃で4.5時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、DCMおよびMeOH(40:1)で溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(277 mg、収率82%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z: 289.2 [M-H]⁻.

4,7-ジクロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン

【0327】

7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-オール(277 mg、0.95 mmol)、PCl₅(397 mg、1.90 mmol)、およびPOCl₃(16 mL)の混合物を、20時間撹拌しながら還流した。混合物をRTに冷却し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物(1.19 g)を暗色オイルとして得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

tert-ブチル-4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0328】

上記で得た粗4,7-ジクロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン(1.19 g)を、0℃のtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(5 g、26.9 mmol)およびEt₃N(7.76 g、76.8 mmol)を含むDCM(200 mL)の混合物に添加し、得られた混合物を同一温度で1時間撹拌した。混合物を水(500 mL)およびブライン(100 mL)に注ぎ、次いで、ジクロロメタン(DCM)(200 mL)を添加した。混合物を濾紙で濾過した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCMおよびMeOH(30:1)で溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(184 mg、収率42%、2工程)を淡黄色オイルとして得た。ESI-MS m/z: 459.3 [M+H]⁺.

1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン

【0329】

tert-ブチル-4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(184 mg、0.40 mmol)およびHClを含むMeOH(20 mL)の混合物を、RTで1時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗生成物(176 mg)を黄色固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(1)

【0330】

上記で得た粗1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(176 mg)を、Et₃N(450 mg、4.45 mmol)およびDCM(30 mL)に溶解し、0℃に冷却し、塩化アクリロイル(44 mg、0.49 mmol)を含むDCM(50 mL)を混合物に

10

20

30

40

50

添加した。得られた混合物をRTに加熱し、RTで1.5時間撹拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、DCMおよびMeOH(30:1)で溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(82mg、収率50%、2工程)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.75 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 6.81 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 16.4, 2.4 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.87-3.72 (m, 8H). ESI-MS m/z: 413.2 [M + H]⁺.

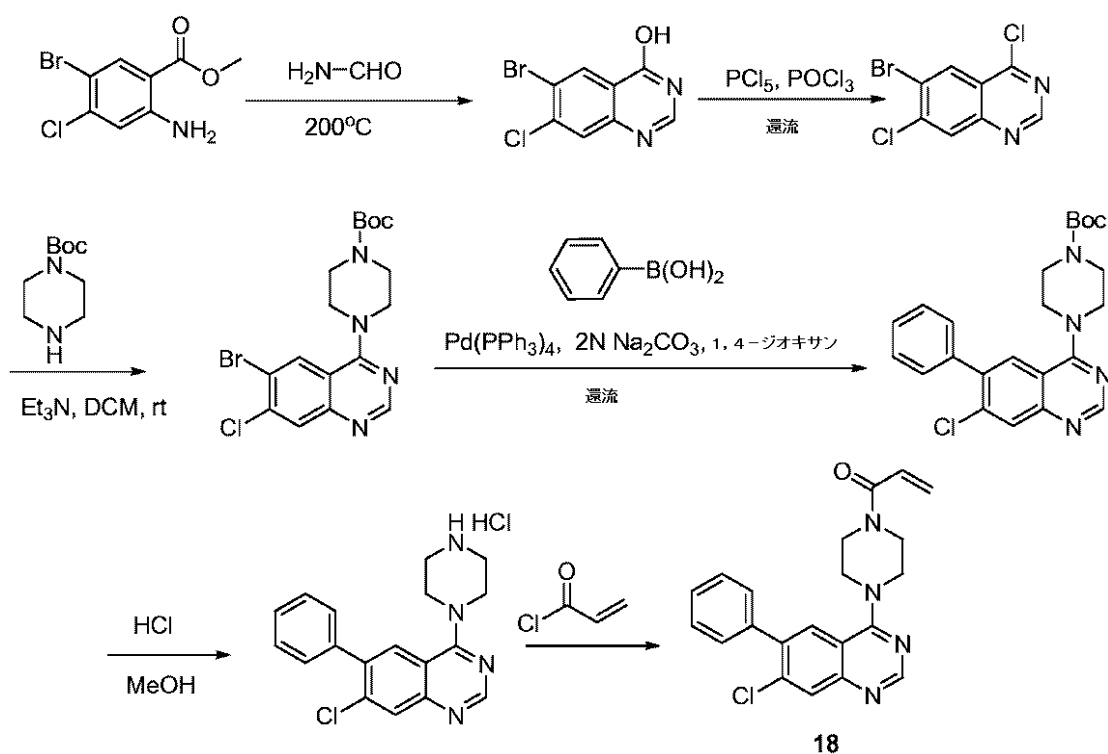
10

【0331】

実施例2

1-(4-(7-クロロ-6-フェニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(18)の合成

【化87】



30

化合物18を、下記の方法Bにしたがって調製した。

6-プロモ-7-クロロキナゾリン-4-オール

【0332】

メチル2-アミノ-5-プロモ-4-クロロベンゾアート(1g、3.95mmol)およびNH₂CHO(20mL)の混合物を、200で3時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、水で反応停止させた。固体沈殿物を濾過によって回収し、真空中で乾燥させて、所望の生成物(669mg、収率66%)を褐色固体として得た。

40

6-プロモ-4,7-ジクロロキナゾリン

【0333】

6-プロモ-7-クロロキナゾリン-4-オール(669mg、2.59mmol)、PCl₅(1.6g、7.78mmol)、およびPOCl₃(15mL)の混合物を、16時間撹拌しながら還流した。混合物をRTに冷却し、次いで、真空中で濃縮して、所望の生成物を暗色オイルとして得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。tert-ブチル4-(6-プロモ-7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1

50

- カルボキシラート

【0334】

上記で得た粗 6 - ブロモ - 4 , 7 - ジクロロキナゾリンを、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (4 . 82 g、25 . 9 mmol) および Et₃N (2 . 62 g、25 . 9 mmol) を含む DCM (70 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を RT で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止させた。混合物を DCM で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルおよび石油エーテル (4 : 1) で溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (631 mg、収率 57%、2 工程) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 429 . 3 [M + H]⁺ .

10

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【0335】

tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (200 mg、0 . 47 mmol)、フェニル硼酸 (115 mg、0 . 94 mmol)、Na₂CO₃ 溶液 (2 . 0 M、0 . 71 mL、1 . 41 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (109 g、0 . 094 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン (10 mL) の混合物を、アルゴン下にて攪拌しながら 16 時間還流した。混合物を RT に冷却し、酢酸エチルで希釈し、次いで、H₂O およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルおよび石油エーテル (1 : 4) で溶離するシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (120 mg、収率 60%) を黄色オイルとして得た。ESI - MS m/z : 425 . 4 [M + H]⁺ .

20

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0336】

表題化合物を、実施例 1 に記載の手順にしたがって 2 工程で tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.74 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50-7.45 (m, 5H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 8H). ESI-MS m/z: 379.3 [M + H]⁺

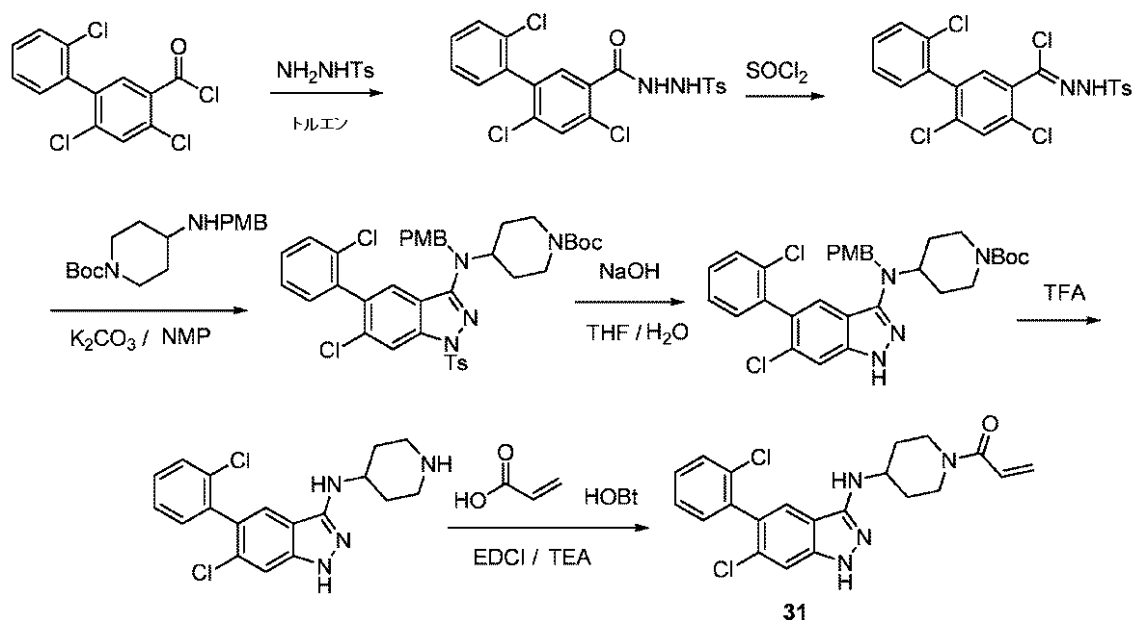
30

【0337】

実施例 3

1 - (4 - (6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル アミノ) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (31) の合成

【化 8 8】



10

化合物 31 を、下記の方法 C にしたがって調製した。

20

4 - メチル - N' - (2', 4, 6 - トリクロロビフェニルカルボニル) ベンゼンスルホ
ノヒドラジド

【 0 3 3 8 】

R T の 2', 4, 6 - トリクロロビフェニル - 3 - カルボニルクロリド (5 . 5 g) を含むトルエンの攪拌溶液に、 NH_2NHTs (3 . 8 g、20 . 3 mmol) を添加し、得られた混合物を、75 で一晩攪拌した。混合物を R T に冷却した。固体を濾過によって回収し、真空中で乾燥させて、所望の生成物 (6 g、収率 75 %) を白色固体として得た。

2', 4, 6 - トリクロロ - N' - トシルビフェニル - 3 - カルボヒドラゾノイルクロリド

30

【 0 3 3 9 】

4 - メチル - N' - (2', 4, 6 - トリクロロビフェニルカルボニル) ベンゼンスル
ホノヒドラジド (2 . 3 g、4 . 5 mmol) を含む SOCl_2 (5 . 8 g、45 mmol) の溶液を、75 で 4 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、次いで、石油エーテルを添加した。得られた混合物を、0 で 1 時間攪拌した。沈殿物を濾過によって回収し、真空中で乾燥させて、所望の生成物 (1 . 6 g、収率 67 %) を白色固体として得た。

tert - ブチル 4 - ((6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - トシル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 4 0 】

40

R T の 2', 4, 6 - トリクロロ - N' - トシルビフェニル - 3 - カルボヒドラゾノイルクロリド (1 . 6 g、3 . 4 mmol) を含む 100 mL の NMP の攪拌溶液に、tert - ブチル 4 - (4 - メトキシベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 g、3 . 4 mmol) を添加後、 K_2CO_3 (1 . 4 g、10 . 2 mmol) を添加した。反応混合物を、40 で一晩攪拌した。混合物を R T に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 - 20 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (550 mg、収率 23 %) を白色固体として得た。

tert - ブチル 4 - ((6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 H - インダゾール

50

ル - 3 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート
【0341】

RTのtert - ブチル4 - ((6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - トシル - 1H - インダゾール - 3 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (550 mg、0.75 mmol) を含むTHF (20 mL) および水 (5 mL) の攪拌溶液にNaOH (75 mg、1.87 mmol) を添加し、得られた混合物を攪拌しながら一晩還流した。反応混合物をRTに冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 - 10 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (100 mg、収率23%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z: 581.5 [M+H]⁺.

10

6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - アミン

【0342】

tert - ブチル4 - ((6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1H - インダゾール - 3 - イル) (4 - メトキシベンジル) アミノ) ピペリジン - 1 - カルボキシラート (100 mg、0.17 mmol) を含む5 mLのTFA溶液を、2時間攪拌しながら還流した。反応混合物をRTに冷却し、次いで、飽和NaHCO₃水溶液と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (62 mg) を黄色固体として得た。粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

20

1 - (4 - (6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1H - インダゾール - 3 - イル アミノ) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0343】

RTのアクリル酸 (12.4 mg、0.17 mmol) を含む5 mLのDMFの攪拌溶液に、6 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イル) - 1H - インダゾール - 3 - アミン (62 mg、0.17 mmol)、HOBt (30 mg、0.22 mmol)、EDCI (42 mg、0.22 mmol)、およびTEA (52 mg、0.51 mmol) を順次添加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。混合物を、ブラインと酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、所望の生成物 (2 mg、収率3%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 11.67 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.07 (dd, J = 2.5, 16.7 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.26 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.38 (m, 2H). ESI-MS m/z: 415.1 [M + H]⁺.

30

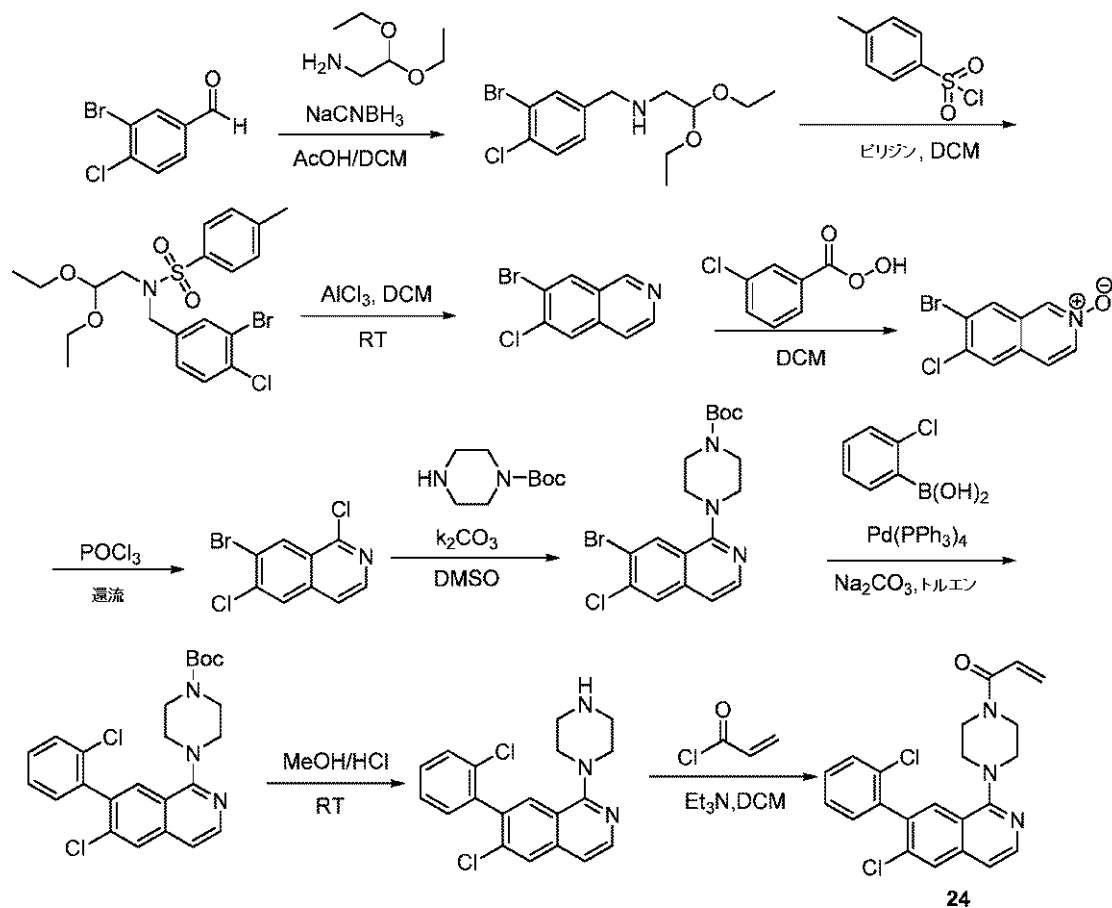
【0344】

実施例4

40

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) イソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (24) の合成

【化 8 9】



10

20

化合物 24 を、下記の方法 D にしたがって調製した。

N - (3 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエトキシエタンアミン

【 0 3 4 5 】

RT の 3 - ブロモ - 4 - クロロベンズアルデヒド (10 . 0 g 、 45 mmol) および 2 , 2 - ジエトキシエタンアミン (6 . 68 g , 50 mmol) を含む 200 mL の DCM 溶液に、0 . 5 mL の AcOH を添加し、得られた混合物を RT で 30 分間撹拌した。この混合物に、NaCNBH₃ (8 . 1 g 、 135 mmol) を分割して添加し、次いで、RT で一晩撹拌した。反応混合物を、水と DCM との間で分配した。有機層を、水 (80 mL × 2) およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (11 g 、収率 72 %) をオイルとして得た。得られた粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

30

N - (3 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエトキシ - N - トシルエタンアミン

【 0 3 4 6 】

N - (3 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエトキシエタンアミン (11 g 、 33 mmol) を含む 100 mL の DCM 溶液に、ピリジン (10 mL) を添加し、得られた混合物を 0 に冷却した。この混合物に、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (6 . 8 g 、 36 mmol) を含む 50 mL の DCM 溶液を滴下した。反応混合物を RT に加温し、変換が完了するまで撹拌し続けた。反応混合物を、HCl 水溶液 (2 M) 、重炭酸ナトリウム溶液、およびブラインで 2 回洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 - 20 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (12 . 5 g 、収率 78 %) を得た。ESI - MS m/z : 490 . 2 [M + H]⁺ . 7 - ブロモ - 6 - クロロイソキノリン

40

50

【 0 3 4 7 】

AlCl₃ (1 4 . 9 g) を、R T の D C M に懸濁し、N - (3 - ブロモ - 4 - クロロベンジル) - 2 , 2 - ジエトキシ - N - トシルエタンアミン (1 1 . 0 g 、 2 2 . 5 m m o l) を含む 7 5 m L の D C M 溶液を添加し、得られた混合物を一晩撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、D C M で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 0 - 4 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (5 g 、収率 9 2 . 5 %) を白色固体として得た。E S I - M S m / z : 2 4 2 [M + H]⁺ .

7 - ブロモ - 6 - クロロイソキノリン 2 - オキシド

【 0 3 4 8 】

R T の 7 - ブロモ - 6 - クロロイソキノリン (5 . 5 g 、 2 2 . 8 m m o l) を含む 1 0 0 m L の D C M 溶液に、m - クロロ過安息香酸 (7 0 % 、 5 . 8 8 g 、 3 4 . 2 m m o l) を添加し、得られた混合物を R T で一晩撹拌した。沈殿物を濾別し、D C M でリンスした。濾液を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。層を分離し、水層を D C M で抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (4 . 6 g 、収率 7 9 %) を得た。粗生成物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。E S I - M S m / z : 2 5 8 . 2 [M + H]⁺ .

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - クロロフェニル) イソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 4 9 】

表題化合物を、実施例 1 に記載の手順にしたがって 5 工程で 7 - ブロモ - 6 - クロロイソキノリン 2 - オキシドから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.22-8.21 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.65-7.47 (m, 5 H), 6.87 (dd, J = 16.9, 10.5 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.37 (m, 4H). ESI-MS m/z: 412.2 [M+H]⁺ .

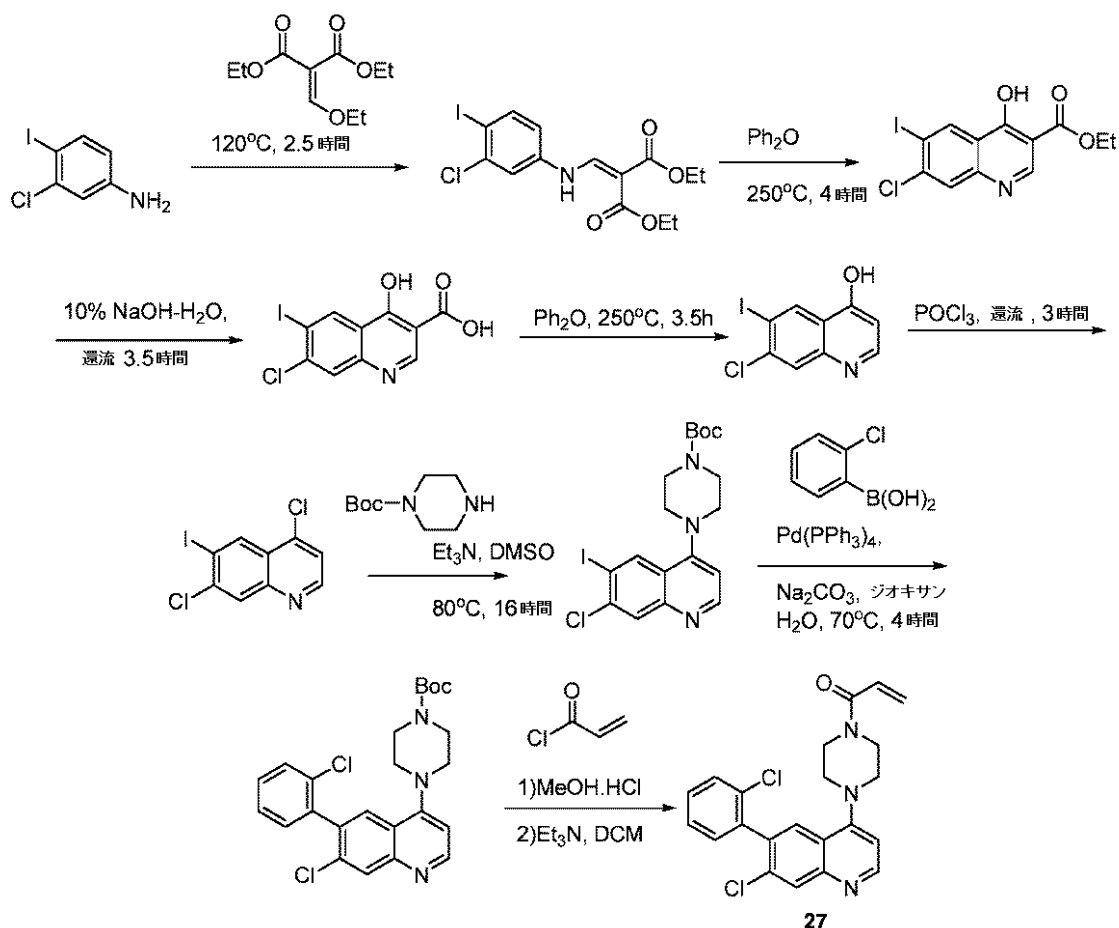
実施例 5

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (2 7) の合成

10

20

【化 9 0】



【0350】

化合物 27 を、下記の方法 E にしたがって調製した。

ジエチル 2 - ((3 - クロロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) メチレン) マロナート

【0351】

3 - クロロ - 4 - ヨードアニリン (3 . 0 g 、 1 1 . 8 m m o l) およびジエチル 2 - (エトキシメチレン) マロナート (1 2 . 7 8 g 、 5 9 . 2 m m o l) を、100 mL の一つ口フラスコ中で混合し、得られた混合物を 120 に加熱し、2 . 5 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 0 - 2 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (3 . 9 3 g) を白色固体として得た。E S I - M S m / z : 4 2 2 . 1 [M - H] ⁻ .

エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 3 - カルボキシラート

【0352】

(E) - ジエチル 2 - (((3 - クロロ - 4 - ヨードフェニル) イミノ) メチル) マロナート (2 . 0 g 、 4 . 7 3 m m o l) を、30 mL の Ph₂O に懸濁した。混合物を 250 で 4 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、次いで、100 mL の石油エーテルを添加した。白色固体を濾過によって回収し、石油エーテル (100 mL) でリンスして所望の生成物 (1 . 2 0 g) を白色固体として得た。

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 3 - カルボン酸

【0353】

エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 3 - カルボキシラート (1 . 2 g 、 3 . 1 8 m m o l) を、10 % N a O H 水溶液 (50 mL) に懸濁した。混合物を撹拌しながら 3 . 5 時間還流した。白色固体を N a O H 溶液にゆっくり溶解した。混合物が無色の相に変化した後、さらに 1 時間加熱し続けた。混合物を R T に冷却し、白色固体を分離した。混合物を濃 H C l で酸性化して p H 2 に調整した。白色沈殿物を濾過によ

10

20

30

40

50

って回収し、石油エーテルでリンスして所望の生成物 (1 . 1 3 g) を白色固体として得た。

7 - クロロ - 6 - ヨードキノリン - 4 - オール

【 0 3 5 4 】

7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - ヨードキノリン - 3 - カルボン酸 (1 . 1 3 4 g、3 . 2 5 m m o l) を、4 0 m L の Ph_2O に懸濁した。混合物を 2 5 0 で 3 . 5 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、1 0 0 m L の石油エーテルを添加した。固体を濾過によって回収し、石油エーテルでリンスして所望の生成物 (0 . 9 2 g) を白色固体として得た。

4 , 7 - ジクロロ - 6 - ヨードキノリン

10

【 0 3 5 5 】

7 - クロロ - 6 - ヨードキノリン - 4 - オール (5 9 1 m g、1 . 9 4 m m o l) を、4 0 m L の POCl_3 に溶解し、混合物を、3 時間攪拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、0 の Et_3N 溶液 (2 . 9 3 g、2 9 . 0 3 m m o l、1 5 当量) を含む 4 0 m L の D C M 溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (4 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (8 9 5 m g) を固体として得た。E S I - M S m/z : 3 2 3 . 9 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - ヨードキノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

20

【 0 3 5 6 】

4 , 7 - ジクロロ - 6 - ヨードキノリン (2 0 0 m g、0 . 6 2 m m o l) を、t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 7 2 m g、0 . 9 3 m m o l) および Et_3N (2 5 0 m g、2 . 4 7 m m o l) を含む 1 5 m L D M S O と混合した。得られた混合物を、アルゴン下にて 8 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を 2 5 0 m L の水および 5 0 m L のブラインに注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (2 0 - 3 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して所望の生成物 (1 3 2 m g) を得た。E S I - M S m/z : 3 7 4 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

30

t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 5 7 】

t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - ヨードキノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 3 0 m g、0 . 2 8 m m o l) を、(2 - クロロフェニル) ボロン酸 (1 0 9 m g、0 . 3 3 m m o l)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 2 m g、0 . 0 2 8 m m o l)、および Na_2CO_3 (8 8 m g、0 . 8 3 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) および水 (4 m L) と混合した。混合物を、アルゴン下にて 7 0 で 4 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (3 0 - 4 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (1 0 0 m g) を得た。E S I - M S m/z : 4 5 8 . 3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

40

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 5 8 】

t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を、2 0 % $\text{MeOH} - \text{HCl}$ 溶液 (2 0 m L) に溶解した。混合物を、R T で 1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、黄色固体の塩 (1 2 4 m g) を得た。黄色塩 (1 2 4 m g、0 . 3 2

50

mmol) を、 Et_3N (191 mg、1.89 mmol) の存在下で 30 mL の DCM に溶解した。混合物を 0 に冷却し、次いで、塩化アクリロイル (32 mg、0.35 mmol) を含む DCM (2 mL) 溶液を滴下した。混合物を 0 で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (50 - 100 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (35 mg) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : 8.78-8.79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.51 (m, 4H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.87 (dd, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H). ESI-MS m/z : 412.2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

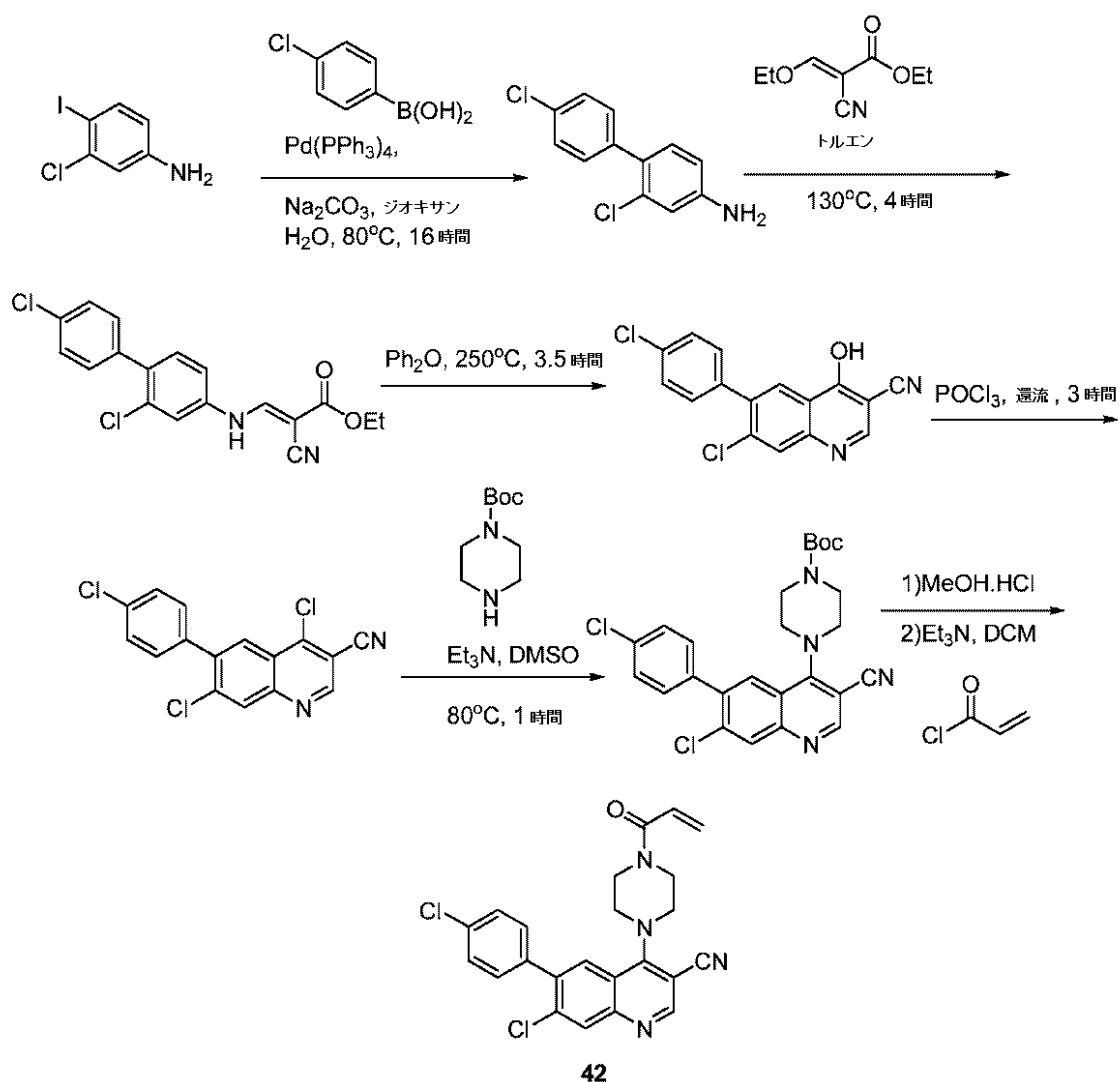
10

【0359】

実施例 6

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キノリン - 3 - カルボニトリル (42) の合成

【化91】



30

40

化合物 42 を、下記の方法 G にしたがって調製した。

3 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) ベンゼンアミン

【0360】

3 - クロロ - 4 - ヨードベンゼンアミン (500 mg、1.97 mmol)、4 - クロロフェニルボロン酸 (324 mg、2.07 mmol)、 Na_2CO_3 (627 mg、5.92 mmol)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (228 mg、0.20 mmol) を含む

50

1, 4 - ジオキサン (21 mL) および H_2O (4 mL) の混合物を、アルゴン下に 80 で 16 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 5 / 1) によって精製して、所望の生成物 (424 mg、収率 91%) を黄色固体として得た。

(E) - エチル 3 - (3 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) - フェニルアミノ) - 2 - シアノアクリラート

【 0361 】

3 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) ベンゼンアミン (250 mg、1.05 mmol) および (E) - エチル 2 - シアノ - 3 - エトキシアクリラート (186 mg、1.10 mmol) の混合物を、100 で 2 時間撹拌し、次いで、130 で 4 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルでトリチュレートして、所望の生成物 (219 mg、収率 55%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 359.1 [M - H]⁻.

7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボニトリル

【 0362 】

(E) - エチル - 3 - (3 - クロロ - 4 - (4 - クロロフェニル) - フェニルアミノ) - 2 - シアノアクリラート (219 mg、0.608 mmol) を含む Ph_2O (8 mL) の混合物を、253 で 4 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、石油エーテル (20 mL) に注いだ。沈殿物を濾過によって回収し、石油エーテル (50 mL × 2) で洗浄して、所望の生成物 (65 mg、収率 34%) を褐色固体として得た。

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キノリン - 3 - カルボニトリル

【 0363 】

表題化合物を、実施例 1 に記載の手順にしたがって 4 工程で 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キノリン - 4 - オールから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

: 8.84 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 4H), 6.88 (dd, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 8H). ESI-MS m/z : 437.2 [M + H]⁺

【 0364 】

実施例 7

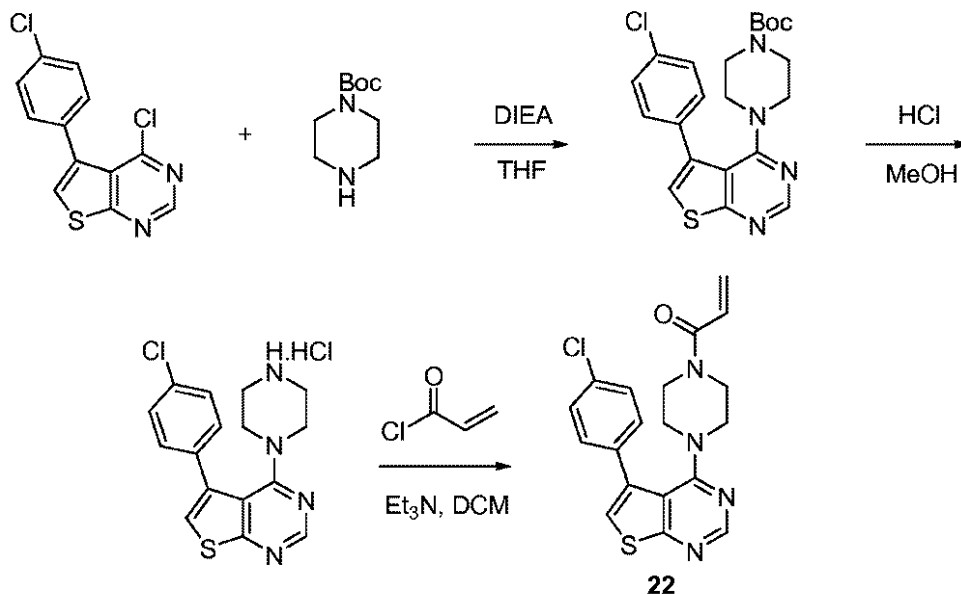
1 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) チエノ [2, 3 - D] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (22) の合成

10

20

30

【化 9 2】



10

化合物 22 を、下記の方法 H にしたがって調製した。

tert-ブチル 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

20

【 0 3 6 5 】

4 - クロロ - 5 - (4 - クロロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (180 mg、0.64 mmol)、tert-ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (119 mg、0.64 mmol)、およびジイソプロピルアミンを含む THF (6 mL) 溶液を RT で一晩撹拌した。混合物を、DCM と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た。これをさらに精製せず次の工程で直接使用した。

5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジンヒドロクロリド

30

【 0 3 6 6 】

前の工程で得た tert-ブチル 4 - (5 - (4 - クロロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートを含む 1,4-ジオキサン (10 mL) および MeOH (5 mL) の懸濁液に、HCl を含む 1,4-ジオキサン (4 M、1.0 mL) 溶液を添加した。混合物を RT で一晩撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

1 - (4 - (5 - (4 - クロロフェニル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

0 の上で得た 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジンヒドロクロリドを含む DCM (10 mL) 溶液に、 Et_3N (0.2 mL) を添加後、塩化アクリロイルを添加した。得られた混合物を RT に加温し、1 時間撹拌した。混合物を、DCM と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、Isolera One (シリカカートリッジ、0-60% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、所望の生成物 (27.5 mg) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), : 8.64 (s, 1H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 6.42-6.60 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 24$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.10-3.35 (m, 8 H). ESI-MS m/z : 385.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

40

【 0 3 6 7 】

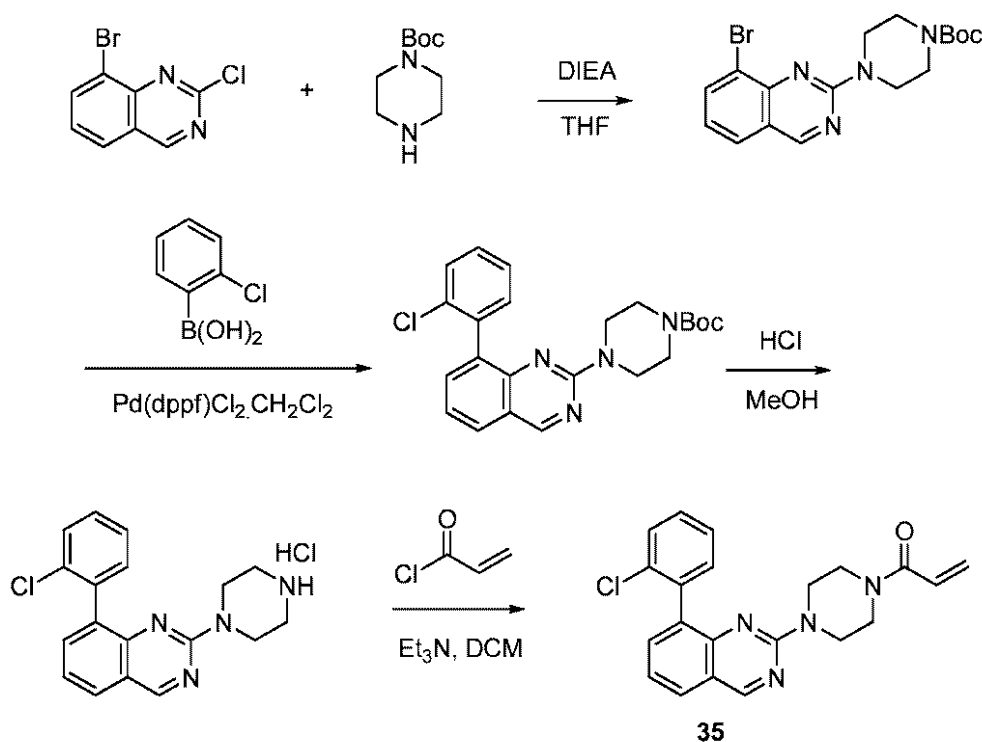
実施例 8

1 - (4 - (8 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル

50

) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (3 5) の合成

【化 9 3】



化合物 3 5 を、下記の方法 I にしたがって調製した。

tert - ブチル 4 - (8 - ブロモキナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 6 8 】

表題化合物を、実施例 7 の工程 1 に記載の手順にしたがって 8 - ブロモ - 2 - クロロキナゾリンから調製した。

tert - ブチル 4 - (8 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

tert - ブチル 4 - (8 - ブロモキナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 6 9 】

(2 5 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 2 - クロロフェニルボロン酸 (c h l o r o p h e n y l b r o n i c a c i d) (1 1 0 m g 、 1 . 1 m m o l) 、 および P d (d p p f) C l ₂ · C H ₂ C l ₂ (5 0 m g) の混合物を含む 1 , 4 - ジオキサン (6 m L) および飽和 N a H C O ₃ 溶液 (3 m L) の混合物を、 1 0 0 で 1 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、 I s o l e r a O n e (シリカカートリッジ、 0 - 6 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) で精製して、所望の生成物を得た。

1 - (4 - (8 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 3 7 0 】

表題化合物を、実施例 7 の工程 2 および 3 に記載の手順にしたがって tert - ブチル 4 - (8 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。¹H NMR (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 9.07 (s , 1 H) , 7.74 (d d , J = 8.0 , 1.6 H z , 1 H) , 7.67 (d d , J = 6.8 , 1.2 H z , 1 H) , 7.46-7.56 (m , 1 H) , 7.39-7.42 (m , 4 H) , 6.58 (d d , J = 16.8 , 10.8 H z , 1 H) , 6.3 2 (d d , J = 16.8 , 2.0 H z , 1 H) , 5.71 (d d , J = 10.6 , 1.9 H z , 1 H) , 3 . 8 - 3 . 9 (b r . , 4 H) , 3.68-3.78 (b r . , 2 H) , 3.55-3.62 (b r . , 2 H) . ESI-MS m/z

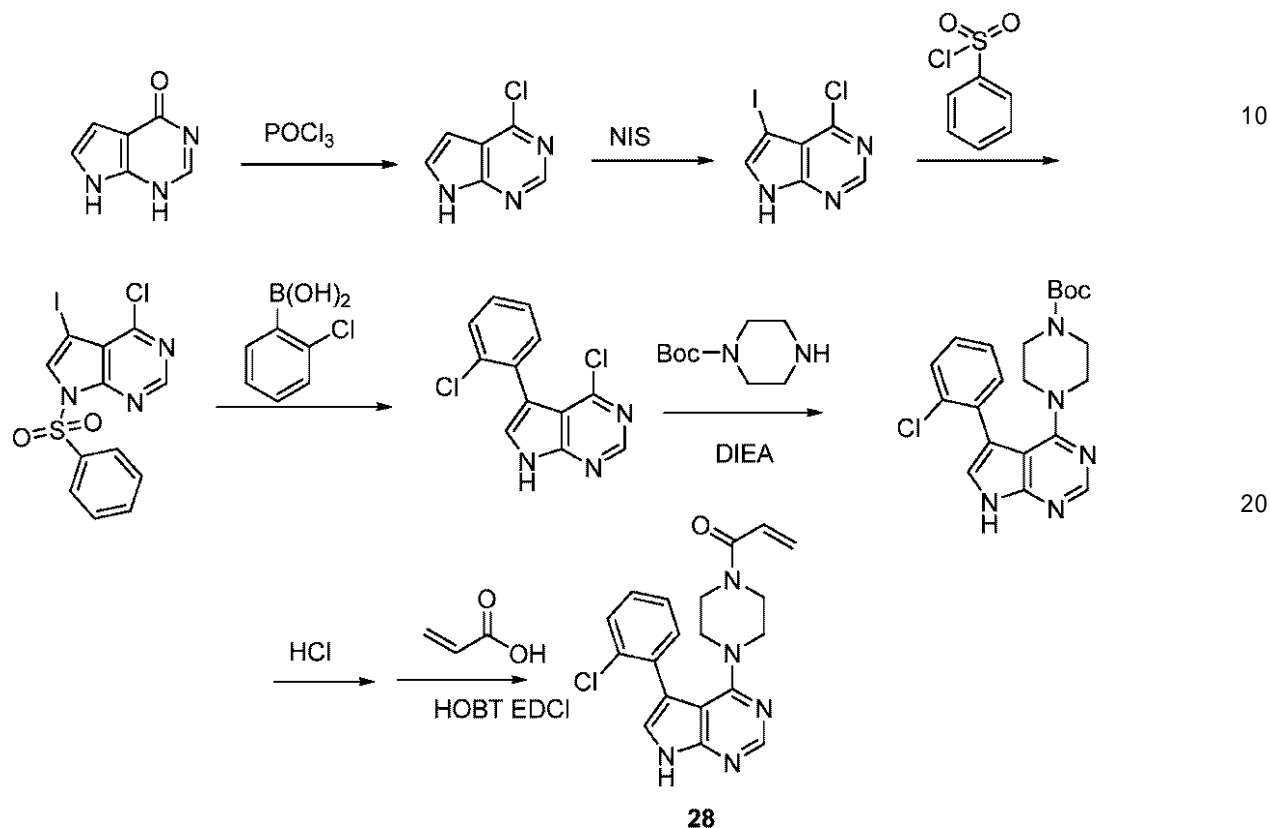
: 379.1 [M+H]⁺

【 0 3 7 1 】

実施例 9

1 - (4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - D] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (2 8) の合成

【 化 9 4 】



化合物 2 8 を、下記の方法 J にしたがって調製した。

4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3] ピリミジン

【 0 3 7 2 】

1 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (7 H) - オン (2 . 5 g . 1 8 . 6 m m o l) を含む 4 6 m L の P O C l ₃ の混合物を、5 時間攪拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、次いで、真空中で濃縮して過剰量の P O C l ₃ を除去した。氷を残渣に添加し、混合物を R T で 1 0 分間攪拌した。水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (1 . 5 g 、収率 5 4 %) をオフホワイト色の固体として得た。

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3] ピリミジン

【 0 3 7 3 】

4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 . 8 g 1 1 . 9 m m o l) および N - ヨードスクシンアミド (3 g 、 1 3 . 1 m m o l) を、丸底フラスコ中で混合した。フラスコを高真空下で 5 時間乾燥させ、次いで、アルゴンを再充填した。この混合物に、乾燥 D M F (1 0 0 m L) を添加し、得られた混合物を暗所で 2 0 時間攪拌した。メタノールで反応停止させ、真空中で濃縮した。残渣を 1 5 0 m L の D C M で希釈し、水 (2 0 0 m L) 、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液 (2 0 0 m L) 、およびブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 0 % 酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、所望の生成物 (3 . 1 g 、収率 9 5 %) を白色固体として得た。E S I - M S m / z : 2 7 9 . 5 [M + H] ⁺ .

30

40

50

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 ベンゼンスルホニル - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
【 0 3 7 4 】

0 の 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 H - ピロロ [2 , 3] ピリミジン (2 8 0 m g 、 1 m m o l) を含む D M F (5 m L) 溶液に、 N a H (6 0 % 、 5 2 m g 、 1 . 3 m m o l) を添加し、得られた混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。この混合物に、ベンゼンスルホニルクロリド (1 9 4 m g 、 1 . 1 m m o l) を添加した。次いで、混合物を R T で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (3 0 0 m g 、 収率 7 1 . 6 %) を得た。

4 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
【 0 3 7 5 】

4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 ベンゼンスルホニル - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (3 0 0 m g 、 0 . 7 1 m m o l) および 2 - クロロフェニルボロン酸 (1 6 7 m g 、 1 . 0 7 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) および水 (3 m L) の溶液に、 P d (P P h ₃) ₄ (6 0 m g) および N a ₂ C O ₃ (2 2 7 m g 、 2 . 1 4 m m o l) を添加した。混合物を 8 0 で一晩攪拌した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (1 2 0 m g 、 収率 6 3 %) を得た。 E S I - M S m / z : 2 6 2 . 2 [M - H] ⁻ .

t e r t - ブチル - 4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート
【 0 3 7 6 】

4 - クロロ - 5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 2 0 m g 、 0 . 4 5 m m o l) および t e r t - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (2 5 4 m g 、 1 . 3 6 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン (1 5 m L) の溶液に、 D I E A (2 9 3 m g 、 2 . 2 7 m m o l) を添加した。混合物を 1 0 0 で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (1 2 0 m g 、 収率 6 4 %) を得た。

1 - (4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン
【 0 3 7 7 】

表題化合物を、実施例 1 に記載の手順にしたがって 2 工程で t e r t - ブチル - 4 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。 ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 8.5 (s , 1 H) , 7.5 (m , 1 H) , 7.4 (m , 3 H) , 7.3 (s , 2 H) , 6.5 (m , 1 H) , 6.3 (m , 1 H) , 5.7 (m , 1 H) , 3.4 (m , 8 H) . E S I - M S m / z : 368.3 [M + H] ⁺

【 0 3 7 8 】

実施例 1 0

1 - (4 - (2 - アミノ - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (3 9) および 1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (4 3) の合成

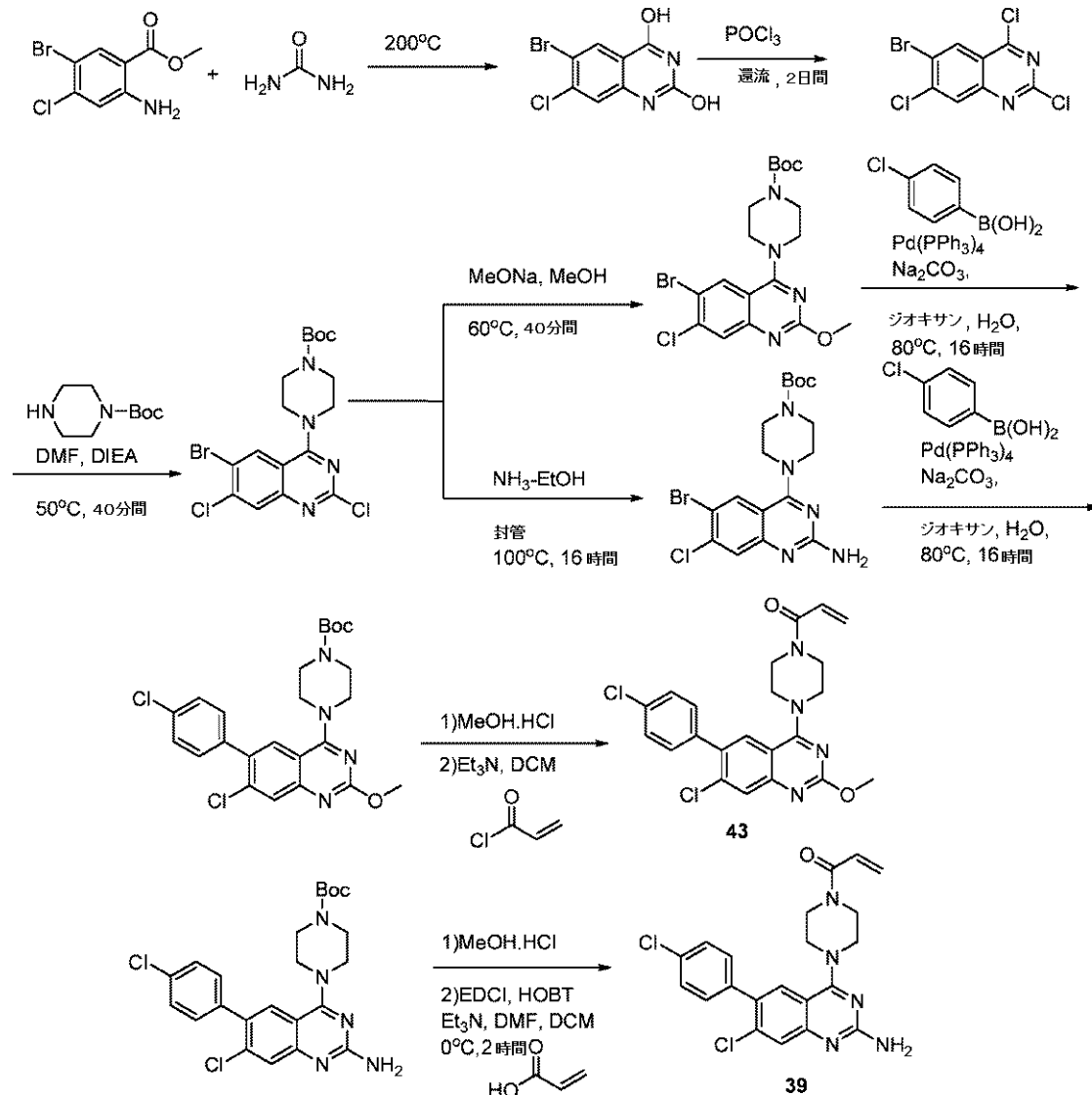
10

20

30

40

【化 9 5】



化合物 39 および 43 を、下記の方法 F にしたがって調製した。

6 - プロモ - 7 - クロロキナゾリン - 2 , 4 - ジオール

【 0 3 7 9 】

メチル 2 - アミノ - 5 - プロモ - 4 - クロロベンゾアート (3 . 0 g 、 1 1 . 3 4 m m o l) および尿素 (1 . 3 6 g 、 2 2 . 6 8 m m o l 、 2 当量) の混合物を 2 0 0 で 3 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、酢酸エチルでトリチュレートし、乾燥させて、所望の生成物 (2 . 3 9 g) を褐色固体として得た。

6 - プロモ - 2 , 4 , 7 - トリクロロキナゾリン

【 0 3 8 0 】

6 - プロモ - 7 - クロロキナゾリン - 2 , 4 - ジオール (1 . 1 g 、 6 . 7 9 m m o l) を含む 3 0 m L の P O C l ₃ の混合物を、攪拌しながら 2 日間還流した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮して P O C l ₃ を除去した。残渣を、0 の E t ₃ N (1 3 . 7 g 、 2 0 当量) を含む 3 0 m L の D C M 溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルとブラインとの間で分配した。有機層を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (5 - 1 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (4 7 4 m g) を黄色固体として得た。

t e r t - ブチル - 4 - (6 - プロモ - 2 , 7 - ジクロロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 3 8 1 】

10

20

30

40

50

R Tの *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート (123 mg、0.66 mmol) を含む DMF (10 mL) 溶液に、DIEA (94 mg、0.72 mmol) を添加後、6-ブロモ-2,4,7-トリクロロキナゾリン (206 mg、0.66 mmol) を添加した。得られた混合物を 50 で 40 分間撹拌した。混合物を R T に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (222 mg) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z : 463.2 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-クロロ-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

10

【0382】

NaOMe (26 mg、0.476 mmol) の MeOH (20 mL) 溶液に、*tert*-ブチル 4-(6-ブロモ-2,7-ジクロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (110 mg、0.238 mmol) を添加した。混合物を、アルゴン下にて 60 で 40 分間撹拌した。混合物を水 (1.0 mL) で反応停止させ、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (10-20% 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (55 mg) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z : 459.2 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

20

【0383】

tert-ブチル 4-(6-ブロモ-7-クロロ-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (85 mg、0.19 mmol)、(4-クロロフェニル)ボロン酸 (35 mg、0.22 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg、0.019 mmol)、 Na_2CO_3 (60 mg、0.56 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および水 (2 mL) の混合物を、アルゴン下にて 80 で 16 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (10-20% 酢酸エチル / 石油エーテル) による精製後、分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (100 mg) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 489.4 [M+H]⁺.

30

1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン

【0384】

tert-ブチル 4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (100 mg、0.20 mmol) を、20 mL の 20% HCl メタノール溶液に溶解した。混合物を R T で 1 時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して黄色固体の塩 (90 mg) を得た。

【0385】

上記黄色固体 (90 mg、0.21 mmol) を、 Et_3N (129 mg、1.27 mmol) と共に 30 mL の DCM に溶解した。混合物を 0 に冷却し、次いで、塩化アクリロイル (23 mg、0.25 mmol) を含む DCM (2 mL) 溶液に滴下した。得られた混合物を 0 で 30 分間撹拌した。混合物を H_2O (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、およびブライン (50 mL) に注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC による精製後に分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (8 mg) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 443.2 [M+H]⁺.

40

tert-ブチル 4-(2-アミノ-6-ブロモ-7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0386】

封管中の *tert*-ブチル 4-(6-ブロモ-2,7-ジクロロキナゾリン-4-イル

50

）ピペラジン - 1 - カルボキシラートを含む飽和 NH_3 - EtOH (4 mL) の混合物を、100 で16時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (20 - 30 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (70 mg) を白色固体として得た。

tert - ブチル - 4 - (2 - アミノ - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【0387】

tert - ブチル - 4 - (2 - アミノ - 6 - ブロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (70 mg, 0.16 mmol)、(4 - クロロフェニル) ボロン酸 (29 mg, 0.19 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18 mg, 0.019 mmol)、および Na_2CO_3 (50 mg, 0.48 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および水 (2 mL) の混合物を、アルゴン下にて80 で16時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (10 - 20 % 酢酸エチル / 石油エーテル) による精製後に分取TLCによって精製して、所望の生成物 (70 mg) を赤色固体として得た。ESI - MS m/z : 474.5 [M + H]⁺.

1 - (4 - (2 - アミノ - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【0388】

tert - ブチル - 4 - (2 - アミノ - 7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (70 mg, 0.15 mmol) を、20 % HCl メタノール溶液 (20 mL) に溶解し、得られた混合物をRTで1時間撹拌した。混合物を濃縮して、所望の生成物 (70 mg) を黄色固体の塩として得た。

【0389】

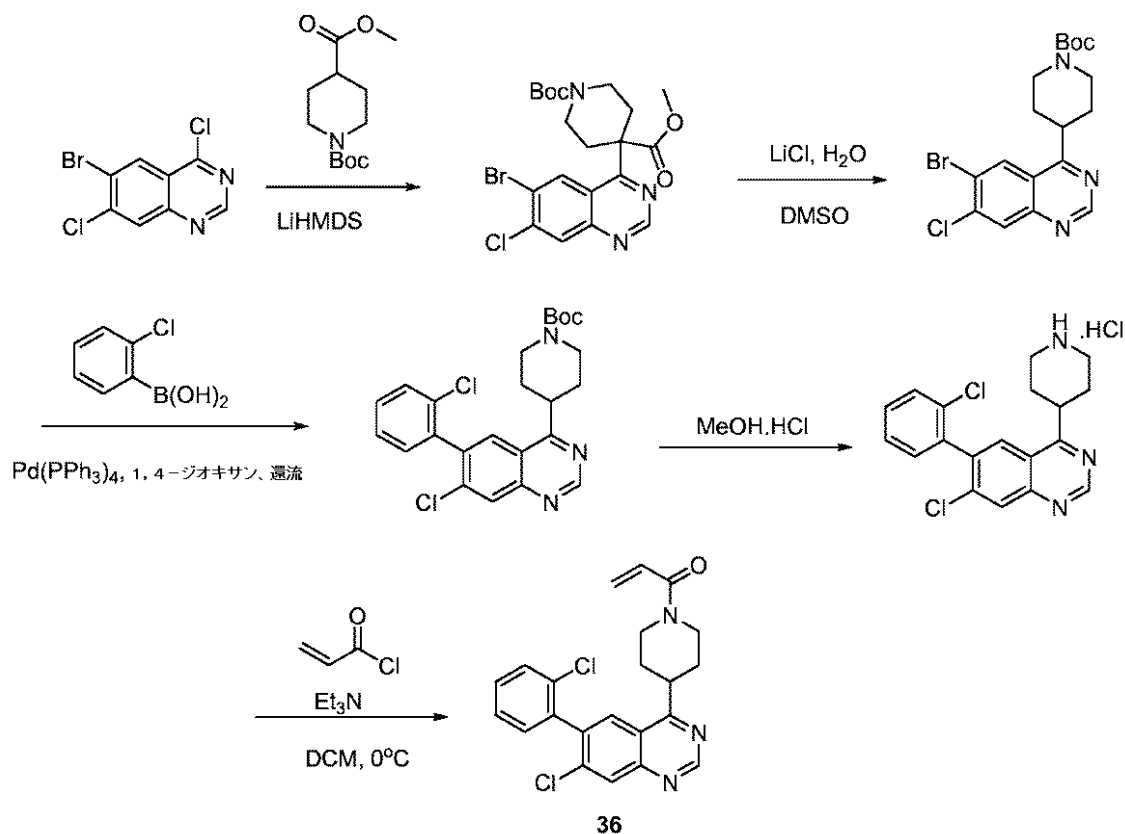
0 の上記で得た黄色固体 (70 mg, 0.21 mmol)、アクリル酸 (18 mg, 0.25 mmol)、EDCI (73 mg, 0.381 mmol)、およびHOBt (52 mg, 0.381 mmol) を含む10 mLのDMFの混合物に、 Et_3N (120 mg, 1.2 mmol) を含むDCM (2 mL) 溶液を滴下した。得られた混合物を、0 で30分間およびRTで1.5時間撹拌した。混合物を、水 (100 mL)、飽和 NaHCO_3 (50 mL)、およびブライン (50 mL) に注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物 (5 mg) を灰色固体として得た。ESI - MS m/z : 428.3 [M + H]⁺.

【0390】

実施例 11

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (36) の合成

【化 9 6】



化合物 36 を、下記の方法 K にしたがって調製した。

1 - tert - ブチル 4 - メチル 4 - (6 - プロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル)
 ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート

【 0 3 9 1】

0 で窒素下の tert - ブチルメチルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (3 . 3 g 、 1 3 . 5 m m o l) を含む無水 T H F (3 0 m L) の攪拌溶液に、 L i H M D S (1 5 m L 、 1 5 m m o l) を添加し、得られた混合物を、 0 で 1 時間攪拌した。この混合物に、 6 - プロモ - 4 , 7 - ジクロロキナゾリン (7 4 8 m g 、 2 . 7 m m o l) を含む T H F (5 m L) 溶液を添加し、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を氷水で反応停止させ、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 - 1 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (5 8 0 m g 、 収率 3 7 %) を白色固体として得た。

tert - ブチル 4 - (6 - プロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 9 2】

1 - tert - ブチル 4 - メチル 4 - (6 - プロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (4 8 3 m g 、 1 . 2 m m o l) を含む D M S O (1 0 m L) 溶液に、 L i C l (1 0 3 m g 、 2 . 4 m m o l) および水 (6 5 m g 、 3 . 6 m m o l) を添加し、得られた (r u s t i n g) 混合物を、 1 1 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 - 2 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (1 7 0 m g 、 収率 3 3 %) を白色固体として得た。

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (2 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【0393】

アルゴン下の *tert*-ブチル 4-(6-ブromo-7-クロロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (230 mg、0.59 mmol)、2-クロロフェニルボロン酸 (138 mg、0.88 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (69 mg、0.06 mmol)、および Na₂CO₃ (188 mg、1.06 mmol) を含む 1,4-ジオキサン (10 mL) の混合物を、100 で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1-20% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (160 mg、収率 65%) を白色固体として得た。

10

1-(4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン-1-オン (45)

【0394】

表題化合物を、実施例 1 の工程 5 および 6 に記載の手順にしたがって *tert*-ブチル 4-(7-クロロ-6-(2-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.28 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 2H), 6.82-6.88 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 2.5, 16.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 2.3, 10.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 3.32 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.72-1.93 (m, 4H). ESI-MS m/z: 410.35 [M-H]⁻

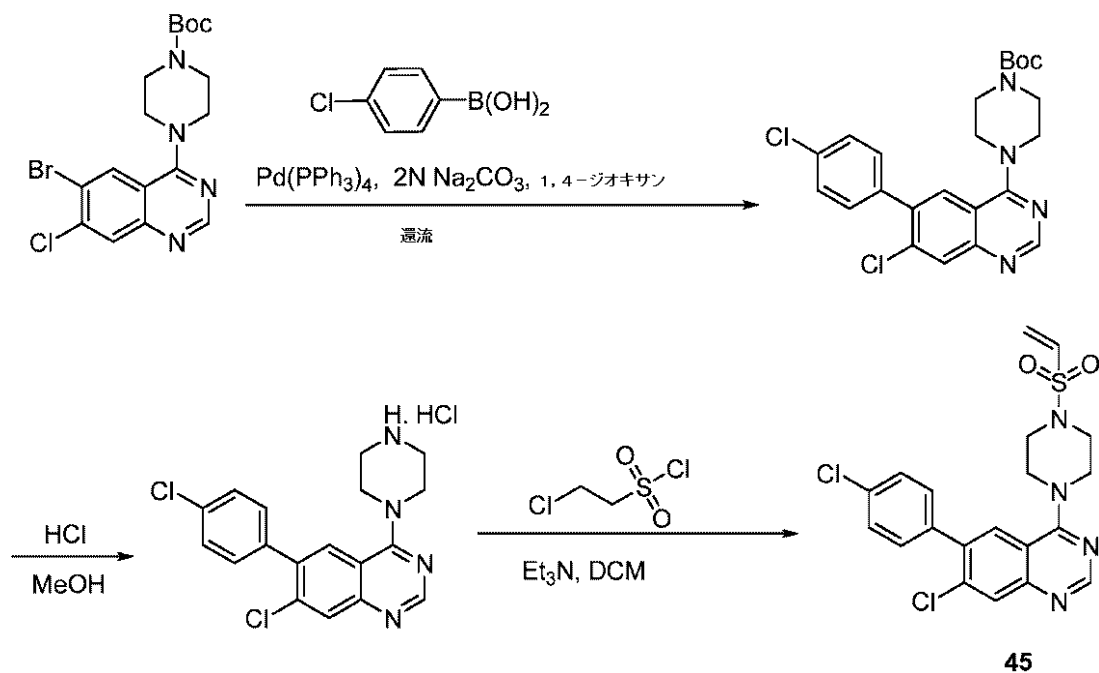
20

【0395】

実施例 12

7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-4-(4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル)キナゾリン (45) の合成

【化97】



化合物 45 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

tert-ブチル 4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0396】

表題化合物を、実施例 2 の工程 4 に記載の手順にしたがって *tert*-ブチル 4-(6

50

- ブロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートおよび 4 - クロロフェニルボロン酸から調製した。

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 3 9 7 】

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (5 0 0 m g 、 1 . 0 9 m m o l) を含む H C l / M e O H (1 0 m L 、 2 8 . 6 m m o l) の溶液を、室温で 3 0 分間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。

7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (4 - (ビニルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン

【 0 3 9 8 】

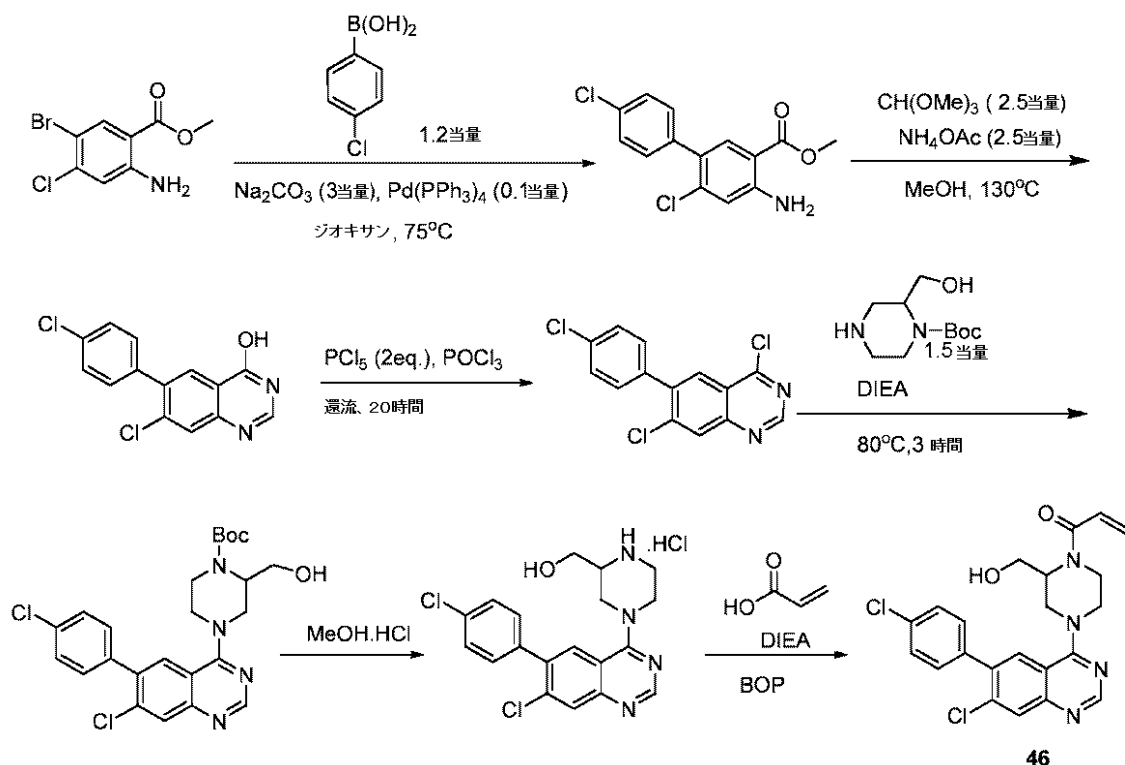
上記で得た粗生成物を、D C M (1 5 m L) を用いて溶解し、0 に冷却した。この混合物に、2 - クロロエタンスルホニルクロリド (2 1 3 . 2 m g 、 1 . 3 1 m m o l) および E t ₃ N (1 . 5 m L 、 1 0 . 9 m m o l) を添加し、得られた混合物を 0 で 1 0 分間撹拌した。混合物を氷水で反応停止させ、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取 H P L C によって精製して、所望の生成物 (3 m g 、 収率 0 . 6 %) を得た。¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8.78 (s , 1 H) , 8.08 (s , 1 H) , 7.75 (s , 1 H) , 7.49 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7.42 (d , J = 8.4 H z , 2 H) , 6.46 (dd , J = 10 , 16.8 H z , 1 H) , 6.31 (d , J = 16.8 H z , 1 H) , 6.11 (d , J = 9.6 H z , 1 H) , 3.91 (t , J = 4.8 H z , 4 H) , 3.35 (t , J = 4.8 H z , 4 H) . ESI-MS m/z: 449.

25 [M+H]⁺

【 0 3 9 9 】

実施例 1 3

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン (4 6) の合成 【 化 9 8 】



化合物 4 6 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

10

20

30

40

50

4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン

【 0 4 0 0 】

表題化合物を、実施例 1 の工程 1、2、および 3 に記載の手順にしたがって 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 4 - クロロベンゾアートから調製した。

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 4 0 1 】

上記で得た粗 4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (200 mg、0.464 mmol) を、室温の tert - ブチル 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (210 mg、0.968 mmol) および DIEA (418 mg、3.24 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (20 mL) の混合物に添加し、得られた混合物を、80 で 3 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 30 : 1) によって精製して、所望の生成物 (110 mg、収率 35%) を淡黄色オイルとして得た。ESI - MS m/z : 498.9 [M + H]⁺.

(4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メタノールヒドロクロリド

【 0 4 0 2 】

4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (110 mg、0.225 mmol) および HCl を含む MeOH (10 mL、28.6 mmol) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物 (106 mg) を黄色固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 0 3 】

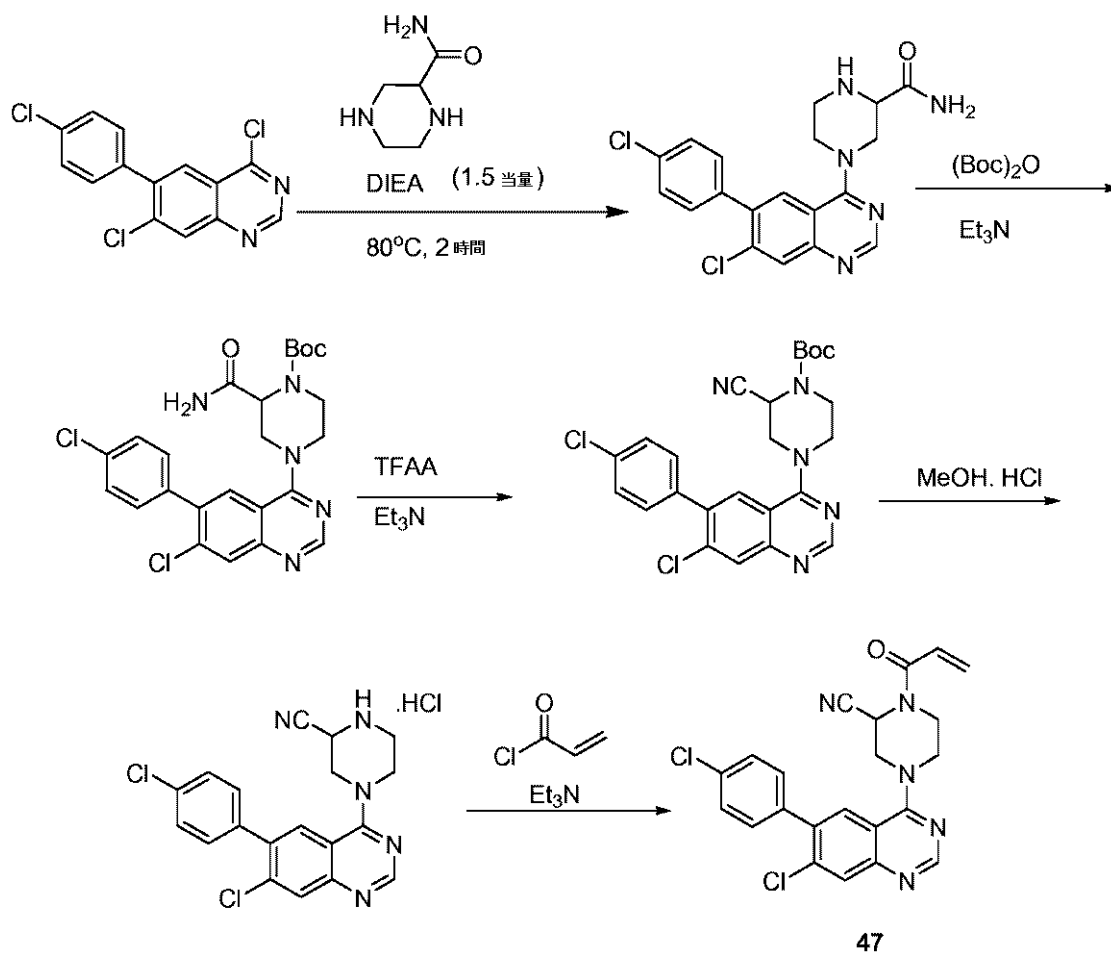
室温の上記で得た黄色固体 (106 mg、0.225 mmol) を含む DMF (5 mL) の撹拌溶液に、アクリル酸 (19 mg、0.27 mmol)、BOP (149 mg、0.338 mmol)、および DIEA (203 mg、1.58 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) に注ぎ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 20 : 1) によって精製して、所望の生成物 (20 mg、収率 20%、2 工程) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.7 (s, 1H), 8.2(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5(m, 4H), 6.8(dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1(d, J = 17 Hz, 1H), 5.7(dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 2.5(s, 2H). ESI - MS m/z: 443.30 [M + H]⁺

【 0 4 0 4 】

実施例 14

1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル (47) の合成

【化 9 9】



化合物 47 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド

【0405】

粗 4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (310 mg, 1 mmol) を、室温のピペラジン - 2 - カルボキサミド (249 mg, 1.5 mmol) および DIEA (645 mg, 5 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (20 mL) の混合物に添加し、得られた混合物を、80 で 2 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残渣をさらに精製せずに次の工程で使用了。ESI - MS m/z : 402.3 $[M+H]^+$.

tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0406】

室温の上記で得た粗生成物 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミドを含む DCM (20 mL) の溶液に、Et₃N (152 mg, 1.5 mmol) およびジ - tert - ブチルジカルボナート (262 mg, 1.2 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 30 : 1) によって精製して、所望の生成物 (60 mg, 収率 12%) を固体として得た。ESI - MS m/z : 502.4 $[M+H]^+$.

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - シアノピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0407】

10

20

30

40

50

0 の *tert*-ブチル 2-カルバモイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.12 mmol) および Et_3N (48 mg、0.48 mmol) を含む DCM (20 mL) の溶液に TFAA (50 mg、0.24 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、次いで、DCM で抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM / MeOH = 50 : 1) によって精製して、所望の生成物 (50 mg、収率 86%) を固体として得た。ESI-MS m/z : 484.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル

【0408】

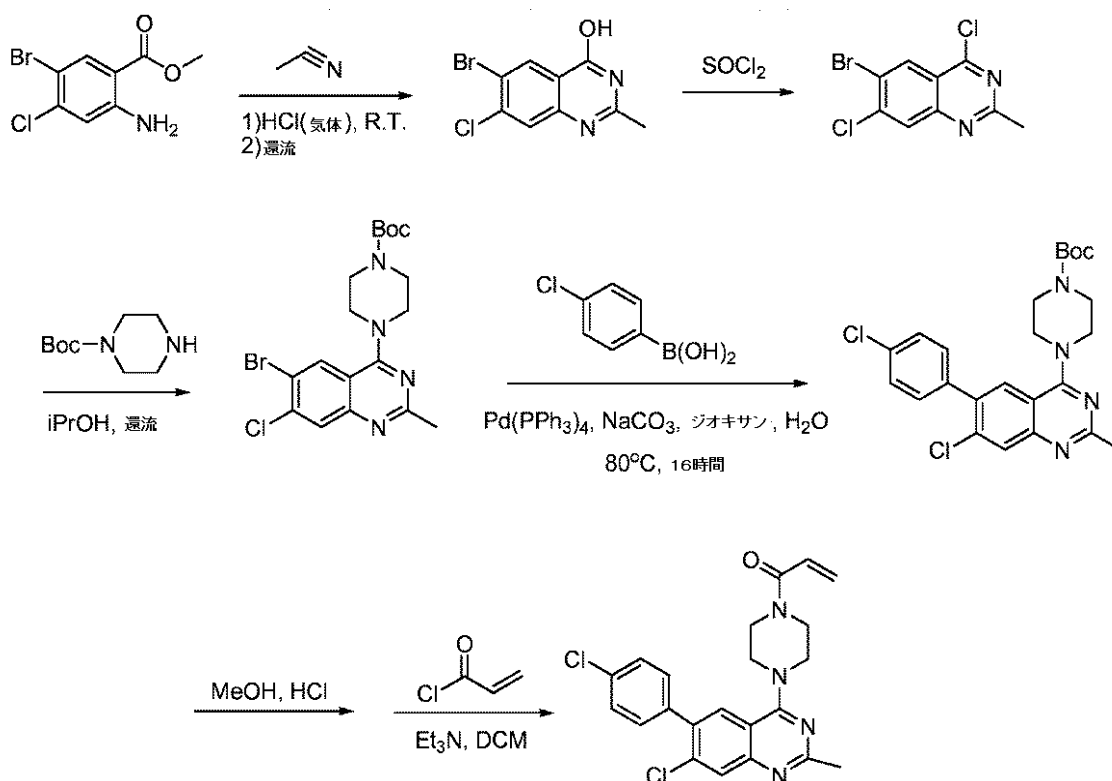
表題化合物を、実施例 1 の工程 5 および 6 に記載の手順にしたがって *tert*-ブチル 4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)-2-シアノピペラジン-1-カルボキシレートから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, $J = 10.4, 16.8$ Hz, 1H), 6.3 (dd, $J = 1.6, 16.8$ Hz, 1H), 5.8 (dd, $J = 1.6, 10.4$ Hz, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (s, 1H). ESI-MS m/z : 438.25 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0409】

実施例 15

1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン (50) の合成

【化100】



化合物 50 を、下記の方法 M の一般的な手順にしたがって調製した。

6-プロモ-7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4-オール

【0410】

RT のメチル 2-アミノ-5-プロモ-4-クロロベンゾアート (1.0 g、3.78

10

20

30

40

50

1 mmol)を含むMeCN(35 mL)溶液に、乾燥塩化水素を20分間連続して添加した。得られた混合物を、2時間攪拌しながら還流した。混合物をRTに冷却し、飽和NaHCO₃溶液に注いだ。白色固体を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。濾過ケーキおよび有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物(1.62 g)を白色固体として得た。ESI-MS m/z: 273.3 [M+H]⁺.

6-ブロモ-4,7-ジクロロ-2-メチルキナゾリン

【0411】

6-ブロモ-7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4-オール(500 mg、1.828 mmol)を含む30 mLのSOCl₂の混合物を、16時間攪拌しながら還流した。混合物をRTに冷却し、真空中で濃縮した。残渣をシリカクロマトグラフィ(5-10%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、所望の生成物(180 mg、収率34%)を黄色固体として得た。

tert-ブチル4-(6-ブロモ-7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0412】

RTのtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(76 mg、0.410 mmol)を含むi-PrOH(10 mL)溶液に、6-ブロモ-4,7-ジクロロ-2-メチルキナゾリン(60 mg、0.205 mmol)を添加した。得られた混合物を、攪拌しながら40分間還流した。混合物をRTに冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ(5%酢酸エチル/石油エーテル)によって精製して、所望の生成物(53 mg、収率59%)を黄色固体として得た。

1-(4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロピ-2-エン-1-オン

【0413】

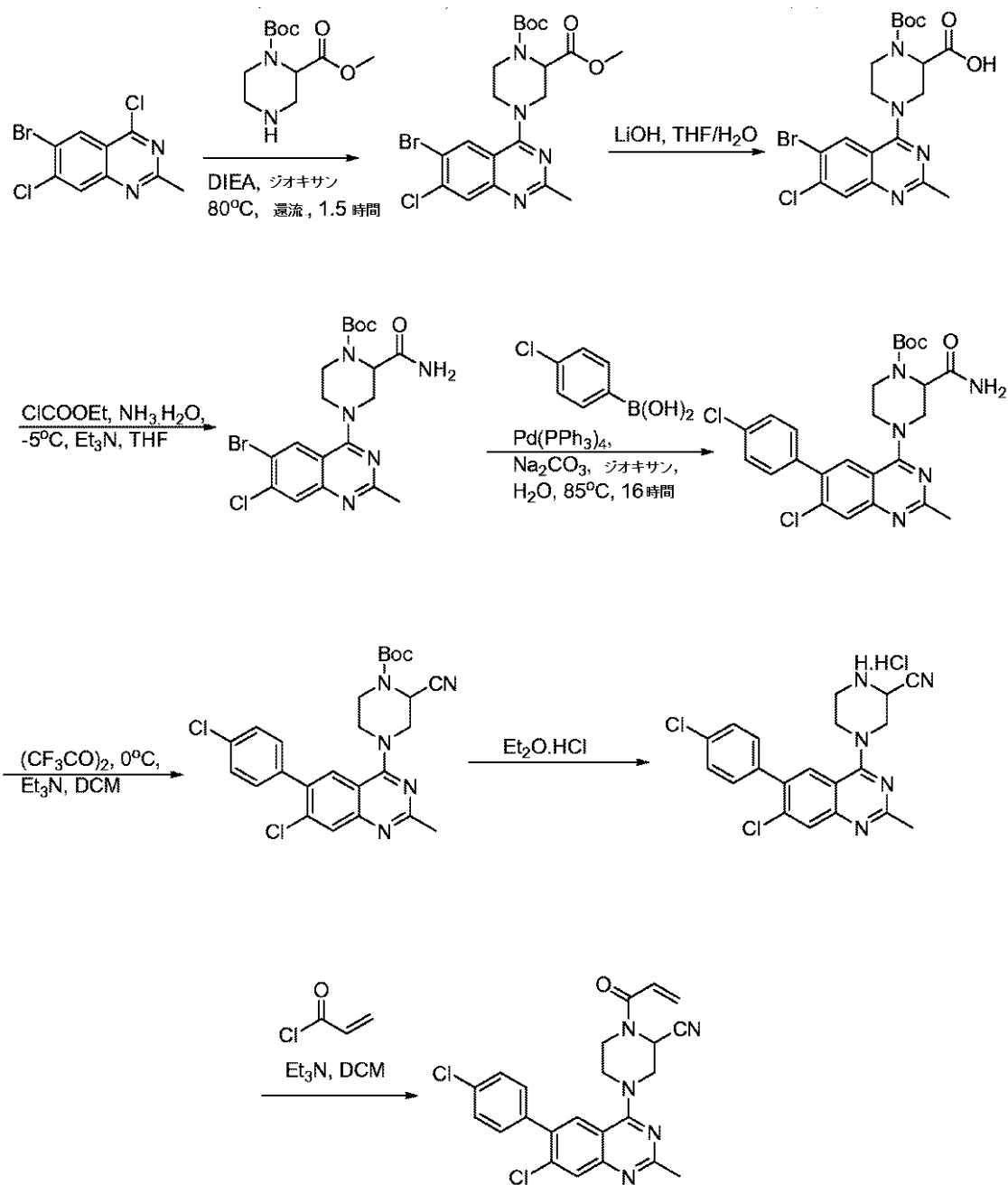
表題化合物を、実施例2に記載の手順にしたがって3工程でtert-ブチル4-(6-ブロモ-7-クロロ-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 7.92 (s, 2H), 7.59 (m, 4H), 6.84-6.77 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz, 1H), 6.17-6.36 (m, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 8H), 2.54 (s, 3H). ESI-MS m/z: 428.3 [M+H]⁺

【0414】

実施例16

1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル(56)の合成

【化 1 0 1】



10

20

30

化合物 56 を、下記の方法 M の一般的な手順にしたがって調製した。

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (6 - プロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート

40

【 0 4 1 5 】

6 - プロモ - 4 , 7 - ジクロロ - 2 - メチルキナゾリン (435 mg、1.49 mmol) および 1 - tert - ブチル 2 - メチルピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (437 mg、1.79 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン (30 mL) 溶液に、DIEA (769 mg、5.96 mmol) を添加した。混合物を 80 で 1.5 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 - 50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (224 mg、収率 30 %) を黄色固体として得た。

4 - (6 - プロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - 1 - (tert -

50

プトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【0416】

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (224 mg、0.448 mmol) を含む THF (15 mL) および H_2O (5 mL) の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$ (114 mg、2.690 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。混合物を H_2O で希釈し、HCl で酸性化して pH 4 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (211 mg、収率 97%) を黄色固体として得た。

tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - 2 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

5 の 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (221 mg、0.435 mmol) および Et_3N (176 mg、1.738 mmol) を含む THF (35 mL) 溶液に、クロロギ酸エチル (51 mg、0.465 mmol) を添加した。混合物を 5 で 40 分間攪拌し、 $NH_3 \cdot H_2O$ (30%、507 mg、4.346 mmol) を添加した。得られた混合物を 0 で 5 分間攪拌し続けた。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (3% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (179 mg、収率 85%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 484.3 [M + H]⁺.

20

tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0417】

tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - 2 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート (179 mg、0.371 mmol)、(4 - クロロフェニル) ボロン酸 (67 mg、0.426 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (51 mg、0.0445 mmol)、および Na_2CO_3 (118 mg、1.113 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (25 mL) の混合物を、アルゴン下にて 85 で 16 時間攪拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (3% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (181 mg、収率 95%) を褐色固体として得た。ESI - MS m/z : 517.4 [M + H]⁺.

30

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) - 2 - シアノピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0418】

0 の tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.194 mmol) および Et_3N (78 mg、0.775 mmol) を含む DCM (30 mL) 溶液に、TFAA (162 mg、0.776 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で反応停止させ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (chromatography on) (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、所望の生成物 (58 mg、収率 60%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 499.4 [M + H]⁺.

40

1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル

【0419】

tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチルキナゾ

50

リン - 4 - イル) - 2 - シアノピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.194 mmol) を、20 mL の 20% HCl / Et₂O 溶液に溶解した。混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いで、真空中で濃縮して固体の塩 (44 mg、収率 87%) を得た。上記の固体 (44 mg、0.101 mmol) を Et₃N (51 mg、0.505 mmol) と共に 25 mL の DCM に溶解した。混合物を 0 に冷却し、次いで、塩化アクリロイル (10 mg、0.111 mmol) を含むジクロロメタン (2 mL) 溶液を添加した。得られた混合物を 0 で 40 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、所望の生成物 (24 mg、収率 52%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.63 (q, J = 8.4, 20.4 Hz, 4H), 6.90 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 3.36 (m, 1H). ESI-MS m/z: 453.3 [M + H]⁺

10

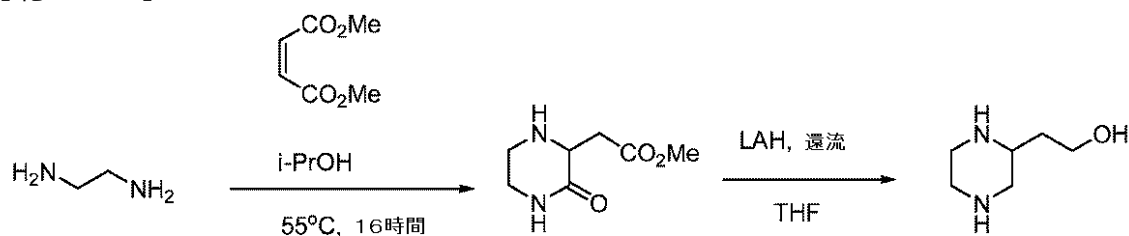
【0420】

実施例 17

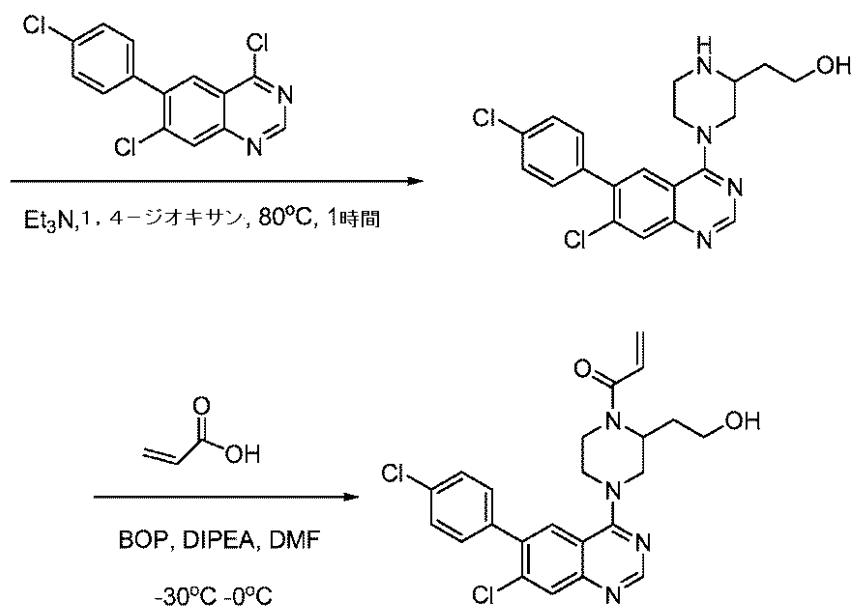
1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (62) の合成

【化102】

20



30



40

化合物 62 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

メチル 2 - (3 - オキソピペラジン - 2 - イル) アセタート

【0421】

RT のマレイン酸ジメチル (4.0 g、27.78 mmol) を含むプロパン - 2 - オ

50

ール (40 mL) 溶液に、エタン - 1, 2 - ジアミン (1.167 g、27.78 mmol) を添加した。得られた混合物を 55 で 16 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 1 の混合物によって洗浄して、所望の生成物 (2.8 g、収率 59%) を白色固体として得た。

2 - (ピペラジン - 2 - イル) エタノール

【0422】

0 のメチル 2 - (3 - オキソピペラジン - 2 - イル) アセタート (1.82 g、10.58 mmol) を含む THF (150 mL) 溶液に、LiAlH₄ (2.01 g、52.9 mmol) を添加した。得られた混合物を、16 時間攪拌しながら還流した。次いで、混合物を RT に冷却した。これを 10 H₂O · Na₂SO₄ で反応停止させて濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液 (filtered) を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して所望の生成物 (674 mg、収率 49%) を黄色オイルとして得た。

2 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) エタノール

【0423】

4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (150 mg、0.48 mmol)、2 - (ピペラジン - 2 - イル) エタノール (187 mg、1.44 mmol)、Et₃N (0.33 mL、2.4 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (5 mL) の混合物を 80 で 30 分間攪拌した。混合物を RT に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロエタン = 1 : 30) によって精製して、所望の生成物 (121 mg、収率 63%) を無色オイルとして得た。ESI-MS m/z: 403.3 [M + H]⁺.

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0424】

- 30 の 2 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) エタノール (123 mg、0.305 mmol)、アクリル酸 (24 mg、0.336 mmol)、BOP (270 mg、0.61 mmol) を含む DMF (5 mL) 溶液に、DIEA (157 mg、1.22 mmol) を添加した。得られた混合物を、1 時間にわたって 0 に加温し、飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (16 mg、収率 12%) を淡黄色オイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H). ESI-MS m/z: 457.4 [M + H]⁺

【0425】

実施例 18

2 - (1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (70) の合成

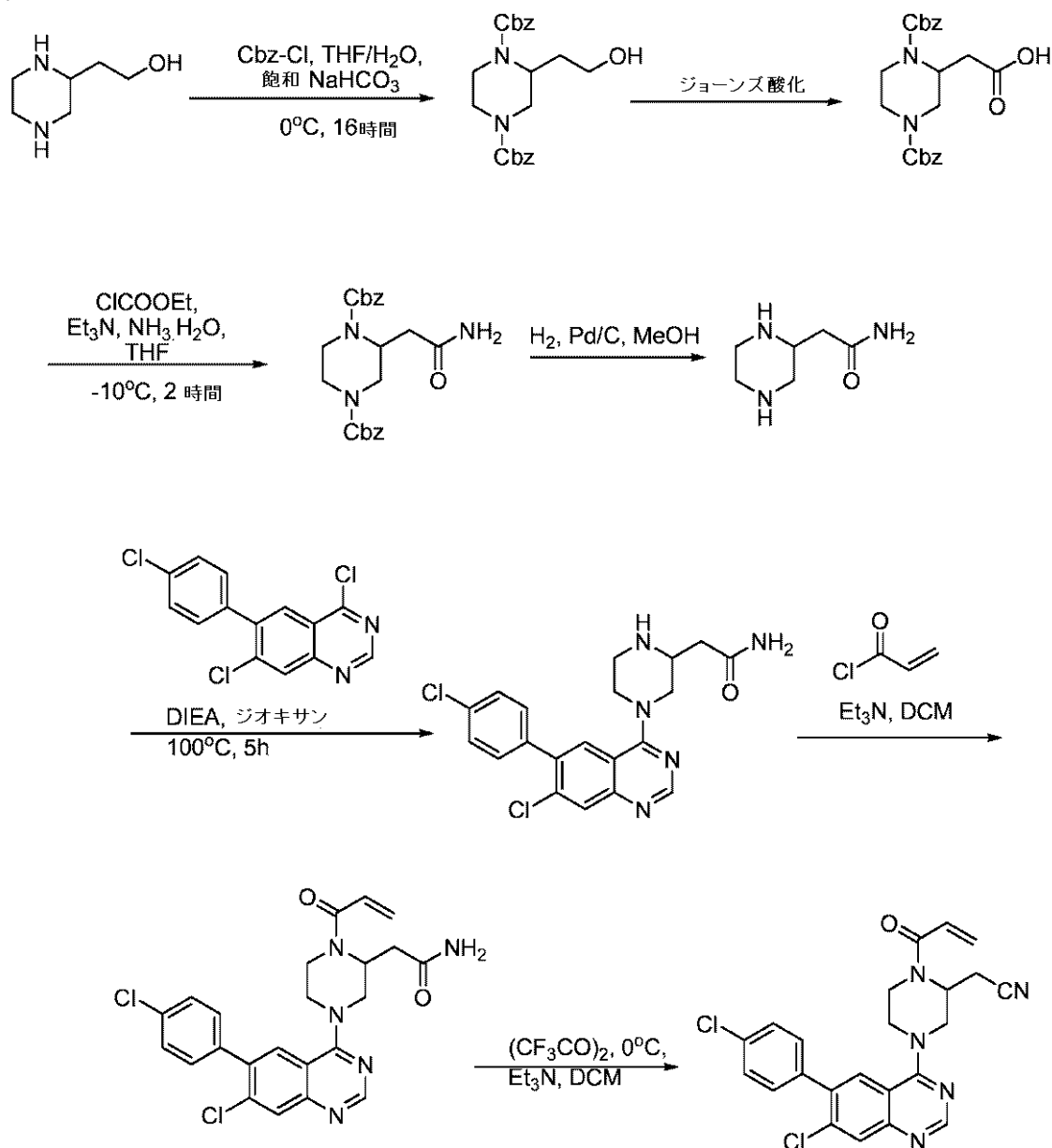
10

20

30

40

【化 103】



化合物 70 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

ジベンジル 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート

【 0 4 2 6 】

0 の 2 - (ピペラジン - 2 - イル) エタノール (2 . 0 g 、 1 5 . 4 m m o l) を含む THF (4 8 m L) 、 H₂O (3 2 m L) 、 および飽和 NaHCO₃ (3 2 m L) の溶液に、 Cbz - Cl (5 . 5 g 、 3 2 . 3 m m o l) を滴下した。混合物を、 0 で 2 時間および RT で 1 6 時間撹拌した。混合物をブラインで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (2 5 % - 5 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (1 . 4 5 4 g 、 収率 2 3 %) を無色オイルとして得た。ESI - MS m / z : 3 9 9 . 4 [M + H]⁺ .

2 - (1 , 4 - ビス ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸

【 0 4 2 7 】

ジベンジル 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (5 1 5 m g 、 1 . 2 9 4 m m o l) を含むアセトン (3 0 m L) 溶液に、ジョーンズ試薬 (1 . 4 8 m L 、 3 . 8 8 m m o l 、 2 . 6 M) を 0 で滴下し、 RT で 1 時間撹拌した

10

20

30

40

50

。混合物を $i\text{-PrOH}$ (2 mL) で反応停止させ、セライトでろ過した。濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (545 mg) を無色オイルとして得た。ESI-MS m/z : 413.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ジベンジル 2 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート

【0428】

2 - (1 , 4 - ビス ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペラジン - 2 - イル) 酢酸 (545 mg、1.323 mmol) および Et_3N (535 mg、5.292 mmol) を含む THF (20 mL) 溶液に、クロロギ酸エチル (154 mg、1.415 mmol) を -10 で添加し、この温度で40分間撹拌した。次いで、混合物に $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.984 g、15.87 mmol) を -10 で添加し、-10 で20分間撹拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (2% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (393 mg、収率 72%) を無色オイルとして得た。ESI-MS m/z : 412.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2 - (ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド

【0429】

ジベンジル 2 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート (385 mg、0.937 mmol)、Pd/C (10%、40 mg)、および MeOH (30 mL) の混合物を、 H_2 下 (1 atm) にて40 で2.5 h 時間撹拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して粗生成物 (188 mg) を無色オイルとして得た。

2 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド

【0430】

4 , 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (313 mg、1.315 mmol)、2 - (ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド (188 mg、1.315 mmol)、DIEA (848 mg、6.575 mmol)、および 1 , 4 - ジオキサン (30 mL) の混合物を、100 で5時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 - 20% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (78 mg、収率 14%) を褐色固体として得た。ESI-MS m/z : 417.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

2 - (1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド

【0431】

0 の 2 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド (78 mg、0.1875 mmol)、 Et_3N (76 mg、0.750 mmol)、およびジクロロメタン (30 mL) の混合物に、塩化アクリロイル (21 mg、0.225 mmol) を含むジクロロメタン (2 mL) の溶液を滴下した。得られた混合物を0 で40分間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (2.5 - 4% メタノールのジクロロメタン溶液) で精製して、所望の生成物 (32 mg、収率 36%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.42 (dd, J = 8.8, 14.4 Hz, 1H), 6.79-6.24 (m, 3H), 5.83 (m, 1H), 5.36-5.14 (m, 2H), 4.72-4.49 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.99-3.49 (m, 3H), 3.07-2.44 (m, 3H). ESI-MS m/z : 470.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

2 - (1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル

【0432】

0 の 2 - (1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトアミド (25 mg、0.0533 mmol) および Et₃N (27 mg、0.267 mmol) を含む DCM (10 mL) 溶液に、TFAA (46 mg、0.214 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 20 分間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (2.5 % メタノールのジクロロメタン溶液) によって精製して、所望の生成物 (21 mg、収率 87 %) を白色固体として得た。

10

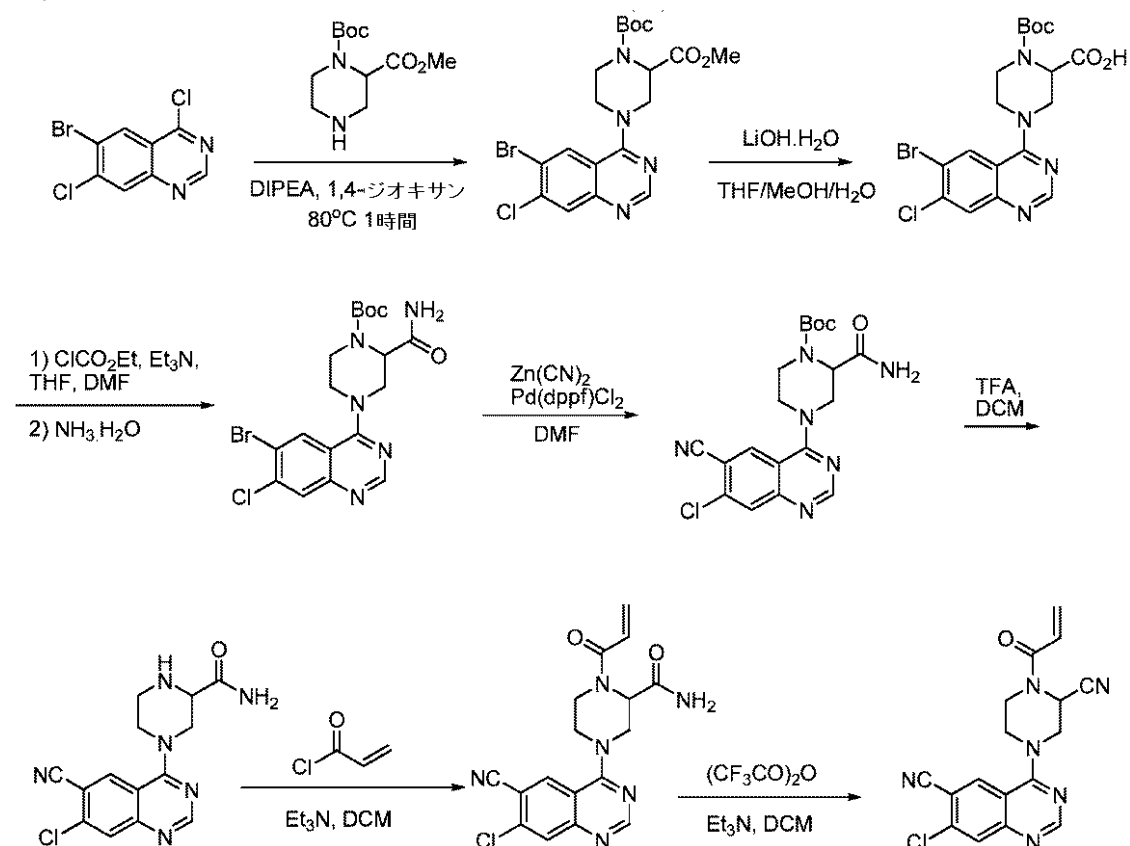
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.67 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.70 (s, 4H), 6.88 (m, 1H), 6.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.75 (m, 2H), 2.99 (m, 2H). ESI-MS m/z: 453.3 [M+H]⁺

【0433】

実施例 19

4 - (4 - アクリロイル - 3 - シアノピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 6 - カルボニトリル (53) の合成

【化104】



20

30

40

化合物 53 を、下記の方法 B の一般的な手順にしたがって調製した。

1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

【0434】

6 - ブロモ - 4, 7 - ジクロロキナゾリン (300 mg、1.08 mmol)、tert - ブチルメチルピペラジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (395 mg、1.62 mmol)、DIEA (836 mg、6.48 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (8 mL) の混合物を、80 °C で 1 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液

50

で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル／石油エーテル＝１：５）によって精製して、所望の生成物（３６７ｍｇ、収率７０％）を白色固体として得た。

１ - (tert - ブトキシカルボニル) - ４ - (６ - ブロモ - ７ - クロロキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - ２ - カルボン酸

【０４３５】

１ - tert - ブチル ２ - メチル ４ - (６ - ブロモ - ７ - クロロキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - １, ２ - ジカルボキシラート（１００ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を含む THF （２ｍＬ）、 MeOH （２ｍＬ）、および水（２ｍＬ）の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （１６５ｍｇ、４．１２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を RT で１時間撹拌した。混合物を２０％酢酸エチル／石油エーテルで洗浄した。水層を HCl 水溶液（１Ｎ）で酸性化して pH ５に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物（６５ｍｇ、収率６７％）を得た。

tert - ブチル ４ - (６ - ブロモ - ７ - クロロキナゾリン - ４ - イル) - ２ - カルバモイルピペラジン - １ - カルボキシラート

【０４３６】

０ の １ - (tert - ブトキシカルボニル) - ４ - (６ - ブロモ - ７ - クロロキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - ２ - カルボン酸（６５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、 Et_3N （０．１１ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）を含む THF （４ｍＬ）および DMF （２ｍＬ）の混合物に、クロロギ酸エチル（８３ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を ０ で１時間撹拌し、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ （１ｍＬ、１５Ｎ）を添加した。次いで、混合物を RT に加温し、さらに１時間撹拌した。これを飽和 NaHCO_3 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物（７７ｍｇ）を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 471 . 4 [M + H]⁺ .

tert - ブチル ２ - カルバモイル - ４ - (７ - クロロ - ６ - シアノキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - １ - カルボキシラート

【０４３７】

tert - ブチル ４ - (６ - ブロモ - ７ - クロロキナゾリン - ４ - イル) - ２ - カルバモイルピペラジン - １ - カルボキシラート（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （３１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （８０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、および DMF （２０ｍＬ）の混合物を、５時間撹拌しながら還流した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（１ - ２％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、所望の生成物（１４０ｍｇ、収率７９％）を固体として得た。ESI - MS m/z : 417 . 3 [M + H]⁺ .

４ - (７ - クロロ - ６ - シアノキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - ２ - カルボキサミド

【０４３８】

RT の tert - ブチル ２ - カルバモイル - ４ - (７ - クロロ - ６ - シアノキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - １ - カルボキシラート（１４０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、 TFA （２ｍＬ）を添加した。得られた混合物を RT で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗生成物（１００ｍｇ）を得た。これをさらに精製せず次の工程で直接使用した。

１ - アクリロイル - ４ - (７ - クロロ - ６ - シアノキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - ２ - カルボキサミド

【０４３９】

０ の ４ - (７ - クロロ - ６ - シアノキナゾリン - ４ - イル) ピペラジン - ２ - カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、 Et_3N （９６ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）

を含むジクロロメタン (10 mL) の混合物に、塩化アクリロイル (35 mg、0.384 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 0.5 時間攪拌し、水に注ぎ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1-2% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (50 mg、収率 43%) を固体として得た。ESI-MS m/z : 371.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

4 - (4 - アクリロイル - 3 - シアノピペラジン - 1 - イル) - 7 - クロロキナゾリン - 6 - カルボニトリル

【0440】

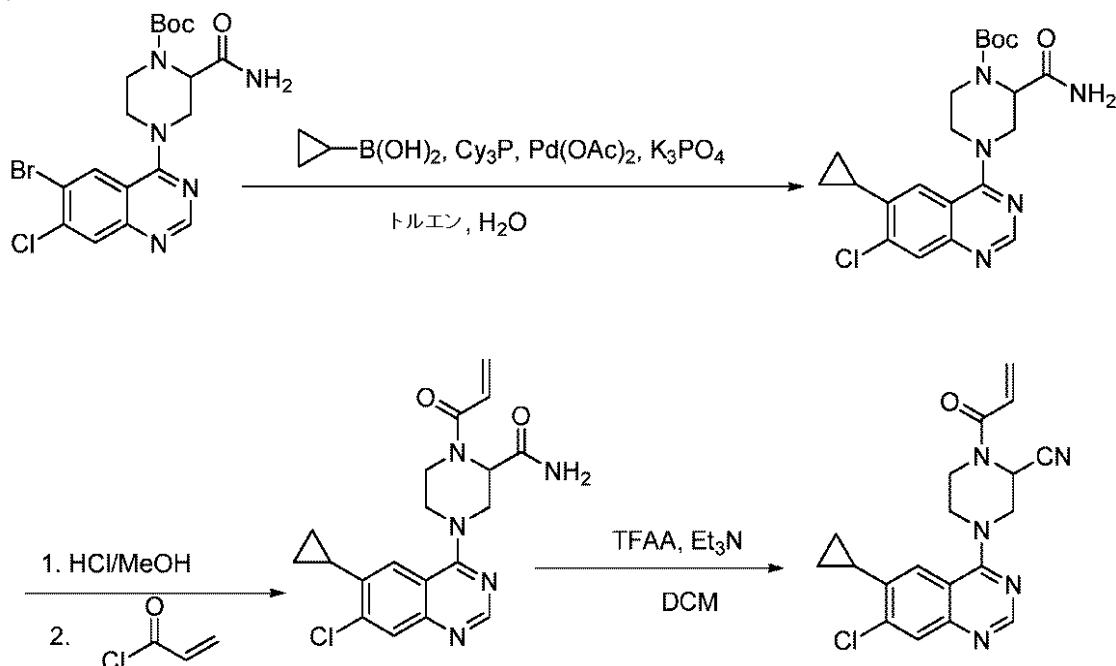
RT の 1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シアノキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg、0.14 mmol) および Et_3N (82 mg、0.81 mmol) を含む DCM (10 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (117.6 mg、0.56 mmol) を添加した。得られた混合物を RT で 0.5 時間攪拌し、水に注ぎ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1-3% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (15 mg、収率 32%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.79 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.91-5.88 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.73-4.70 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.46-4.43 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 1H). ESI-MS m/z : 353.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【0441】

実施例 20

1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル (55) の合成

【化105】



化合物 55 を、下記の方法 B の一般的な手順にしたがって調製した。

tert - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0442】

tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロキナゾリン - 4 - イル) - 2 - カルバモイルピペラジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、0.414 mmol)、シクロ

プロピルボロン酸 (44 mg、0.51 mmol)、 $K_3PO_4 \cdot 3H_2O$ (270 mg、1.272 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (18 mg、0.08 mmol)、およびトリシクロヘキシルホスフィン (22 mg、0.08 mmol) を含むトルエン (10 mL) および水 (1 mL) の混合物を、アルゴン下にて攪拌しながら 16 時間還流した。溶媒を除去し、残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 50 : 1) によって精製して、所望の生成物 (100 mg、収率 56%) を固体として得た。ESI-MS m/z : 432.4 $[M+H]^+$.

アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド

【0443】

表題化合物を、実施例 1 に記載の手順にしたがって 2 工程で *tert* - ブチル 2 - カルバモイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。

アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド

【0444】

0 の 1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - シクロプロピルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (17 mg、0.044 mmol) および Et_3N (18 mg、0.176 mmol) を含む DCM (5 mL) 溶液に、TFAA (18 mg、0.088 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ 溶液で反応停止させ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 50 : 1) によって精製して、所望の生成物 (10 mg、収率 62%) を固体として得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 6.6 (dd, $J = 10.0, 16.4$ Hz, 1H), 6.5 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.0 (dd, $J = 2.0, 10.4$ Hz, 1H), 6.0-5.9 (m, 1H), 4.4 (dd, $J = 2, 13.2$ Hz, 1H), 4.3-4.1 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 1H), 1.2-1.1 (m, 2H), 1.0-0.9 (m, 2H). ESI-MS m/z : 368.3 $[M+H]^+$.

【0445】

実施例 21

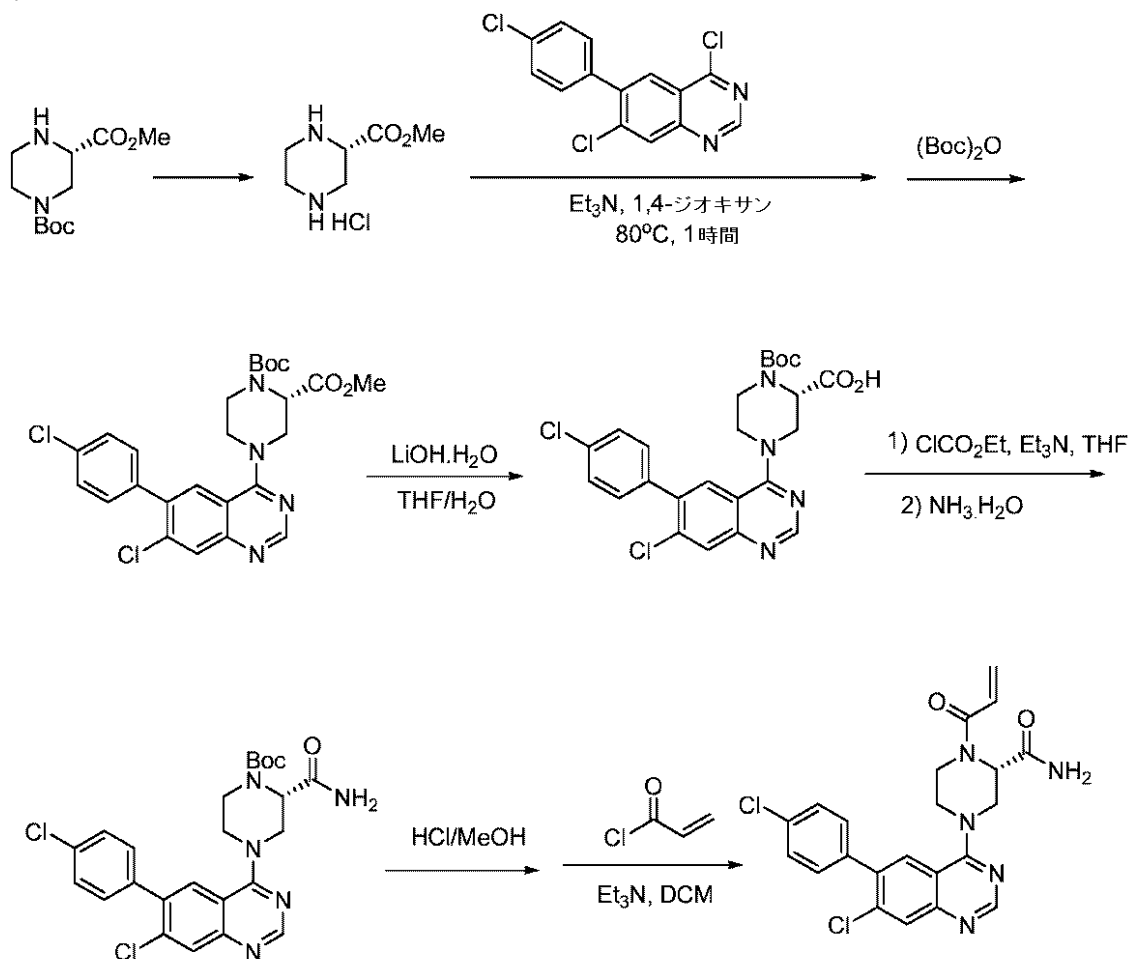
(S) - 1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (54) の合成

10

20

30

【化 106】



化合物 54 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

(S) - メチルピペラジン - 2 - カルボキシレートヒドロクロリド

【0446】

(S) - tert - ブチルメチルピペラジン - 1, 3 - ジカルボキシレート (366 mg、1.5 mmol) および HCl を含む MeOH (20 mL、2.9 M) の混合物を、RT で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗生成物 (270 mg) を黄色固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

(S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

【0447】

上記で得た粗 (S) - メチルピペラジン - 2 - カルボキシレートヒドロクロリド、4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (310 mg、1 mmol)、DIEA (1.29 g、10 mmol)、および 1, 4 - ジオキサン (20 mL) の混合物を、80 °C で 1 時間撹拌した。次いで、混合物を RT に冷却し、ジ - tert - ブチルジカルボナート (327 mg、1.5 mmol) を添加した。混合物を 16 時間撹拌し、飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロエタン = 1 : 50) によって精製して、所望の生成物 (300 mg、収率 58%、2 工程) を固体オイルとして得た。ESI - MS m/z : 517.5 [M + H]⁺。

(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボン酸

【0448】

RTの(S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1,2-ジカルボキシレート(300 mg、0.58 mmol)を含むテトラヒドロフランおよび水の1:1混合物(20 mL)の溶液に、LiOH・H₂O(49 mg、1.16 mmol)を添加し、得られた混合物を1時間攪拌し、HCl水溶液(1 N)で酸性化してpH 3~5に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物(230 mg)を得た。これをさらに精製せず次の工程で直接使用した。

(S)-tert-ブチル2-カルバモイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0449】

0 の(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボン酸(230 mg、0.46 mmol)、Et₃N(139 mmg、1.37 mmol)を含むTHF(5 mL)の混合物に、クロロギ酸エチル(148 mg、1.37 mmol)を添加した。得られた混合物を0 で1時間攪拌し、次いで、水酸化アンモニウム(1 mL、15 N)を添加し、RTでさらに1時間攪拌し続けた。混合物を酢酸エチルで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール=50:1)によって精製して、所望の生成物(150 mg、収率65%)を固体として得た。ESI-MS m/z: 502.4 [M+H]⁺.

20

(S)-1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド

【0450】

表題化合物を、実施例1に記載の手順にしたがって2工程で(S)-tert-ブチル2-カルバモイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.7 (s, 1H), 8.3(d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.5 (m, 5H), 7.4-7.2(m, 1H), 6.9-6.6(m, 1H), 6.2(d, J = 2.4, 17.6 Hz, 1H), 5.8-5.7 (m, 1H), 5.0-4.8 (m, 1H), 4.7 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.7-3.5(m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H). ESI-MS m/z: 456.3 [M+H]⁺

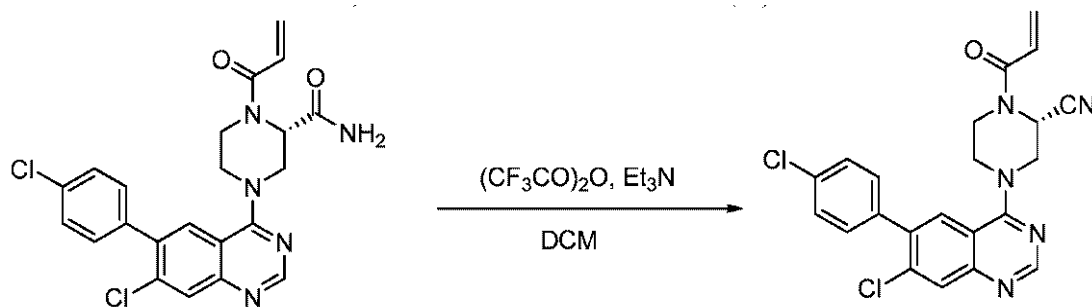
30

【0451】

実施例22

(S)-1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル(59)の合成

【化107】



40

化合物59を、下記の方法Aの一般的な手順にしたがって調製した。

(S)-1-アクリロイル-4-(7-クロロ-6-(4-クロロフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-カルボニトリル

50

【 0 4 5 2 】

0 の (S) - 1 - アクリロイル - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (23 mg、0.05 mmol) および Et₃N (20 mg、0.2 mmol) を含む DCM (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸無水物 (21 mg、0.1 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 50 : 1) によって精製して、所望の生成物 (15 mg、収率 68%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.7 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.5 (m, 4H), 6.8 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.3 (dd, J = 2.0, 17.2 Hz, 1H), 5.8 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 5.7 (m, 1H), 4.6 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 4.3 (m, 2H), 3.6 (m, 2H). ESI-MS m/z: 438.3 [M+H]⁺

10

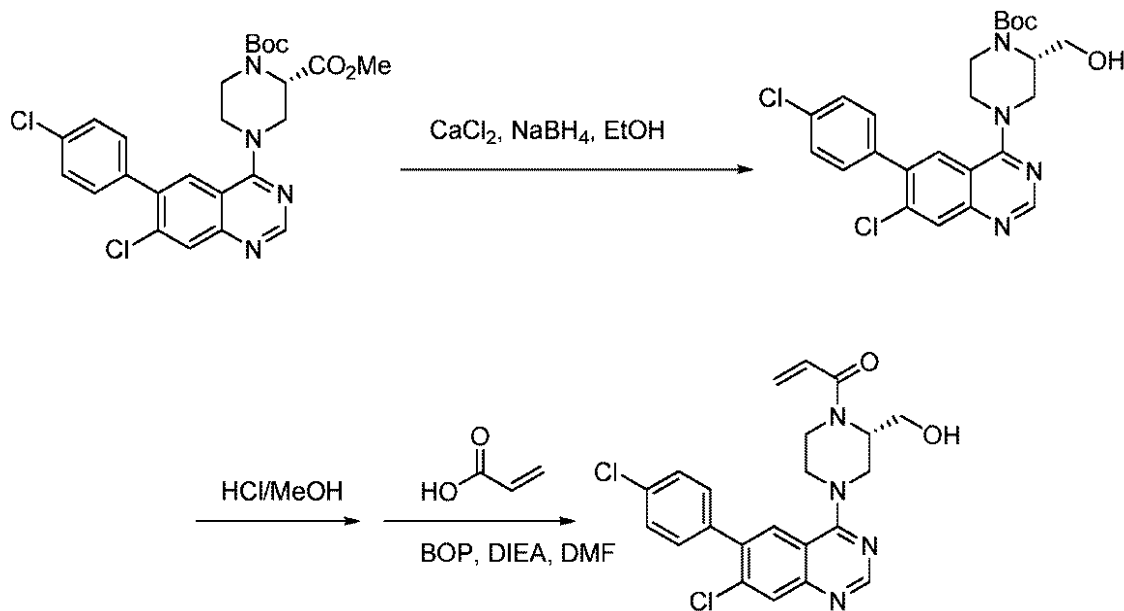
【 0 4 5 3 】

実施例 23

(S) - 1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 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 (63) の合成

【 化 108 】

20



30

化合物 63 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

(S) - tert - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

40

【 0 4 5 4 】

(S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1, 2 - ジカルボキシラート (200 mg、0.387 mmol) を含む EtOH (10 mL) の溶液に、CaCl₂ (215 mg、1.933 mmol) および NaBH₄ (74 mg、1.933 mmol) を 0 で添加した。混合物を RT で 16 時間攪拌した。混合物を濾過し、エチルアルコール (ethyl alcohol) によって洗浄した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 50 : 1) によって精製して、所望の生成物 (80 mg、収率 42%) を固体として得た。ESI-MS m/z: 489.4 [M+H]⁺.

50

1 - ((S) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル)
- 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

【 0 4 5 5 】

表題化合物を、実施例 1 3 に記載の手順にしたがって 2 工程で (S) - t e r t - ブチル 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.7 (s, 1H), 8.3-8.1 (m, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7-7.5(m, 4H), 6.8(dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.1(d, J = 16 Hz, 1H), 5.8(dd, J = 2, 10.4 Hz, 1H), 5.1-4.9 (m, 1H), 4.3-4.1 (m, 4H), 4.2 (m, 2H), 3.7-3.5 (m, 4H). ESI-MS m/z: 443.3 [M+H]⁺

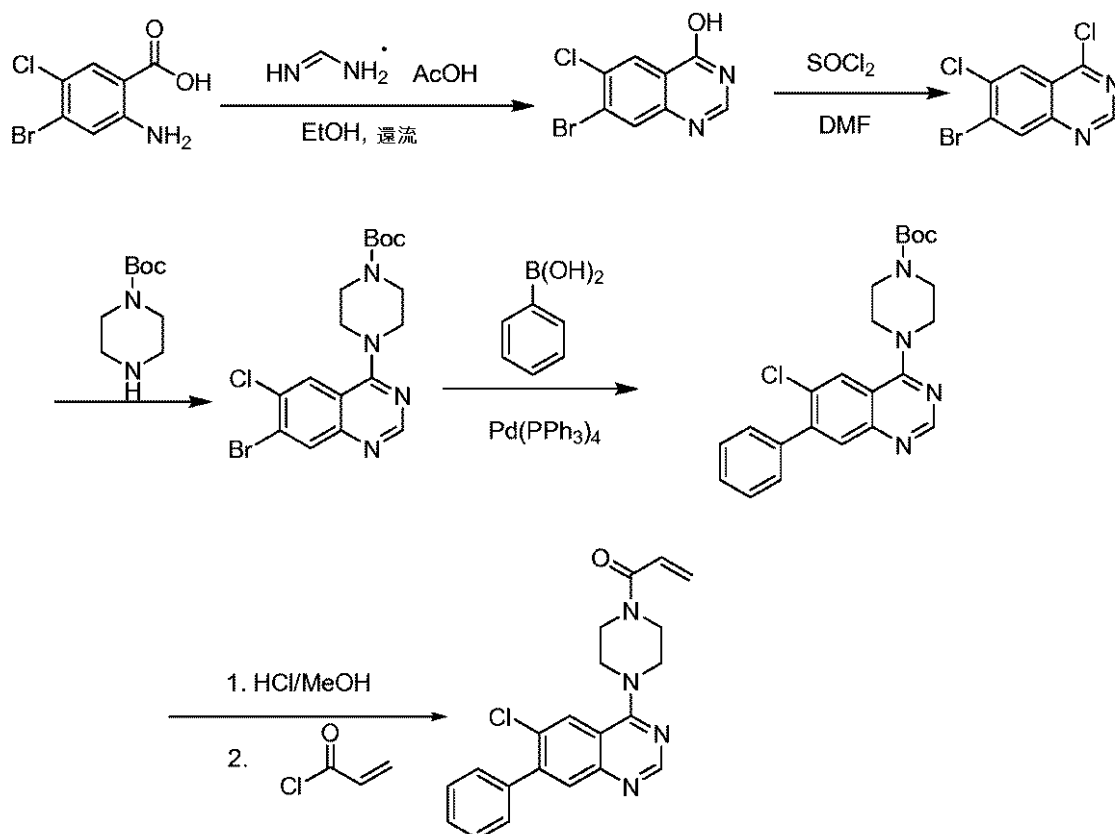
10

【 0 4 5 6 】

実施例 2 4

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル)
プロパ - 2 - エン - 1 - オン (6 7) の合成

【 化 1 0 9 】



20

30

化合物 6 7 を、下記の方法 B の一般的な手順にしたがって調製した。

7 - プロモ - 6 - クロロキナゾリン - 4 - オール

【 0 4 5 7 】

R T の 2 - アミノ - 4 - プロモ - 5 - クロロ安息香酸 (5 0 0 m g 、 2 m m o l) を含む E t O H (2 0 m L) 溶液に、酢酸ホルムアミジン (6 2 0 m g 、 6 m m o l) を添加した。混合物を 1 6 時間還流した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和 N a H C O ₃ 水溶液および酢酸エチル / 石油エーテルの 1 : 2 混合物によって洗浄した。固体を真空中で乾燥させて生成物 (5 2 0 m g 、 収率 1 0 0 %) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。ESI-MS m/z: 259.0 [M+H]⁺.

7 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロキナゾリン

【 0 4 5 8 】

7 - プロモ - 6 - クロロキナゾリン - 4 - オール (5 2 0 m g 、 2 m m o l) を含む塩化チオニル (1 5 m L) 溶液に、1 滴の D M F を添加した。混合物を 1 6 時間還流した。

50

混合物を真空中で濃縮し、残渣をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - フェニルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 5 9 】

表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 4 工程で 7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロキナゾリンから調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO) : 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 6.85 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.2(d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.75(d, J = 10 Hz, 1H), 3.9-3.7(m, 8H). ESI-MS m/z: 379.3 [M + H]⁺

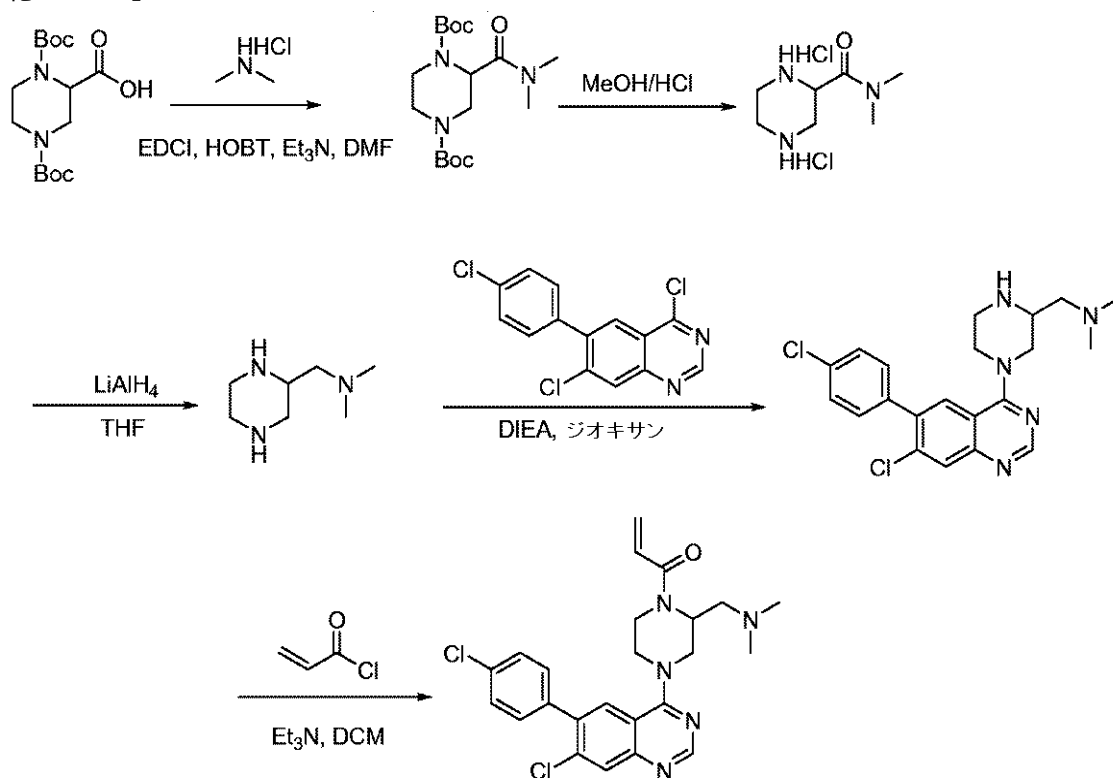
【 0 4 6 0 】

10

実施例 2 5

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - ((ジメチルアミノ)メチル)ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (6 0) の合成

【 化 1 1 0 】



30

化合物 6 0 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

ジ - tert - ブチル 2 - (ジメチルカルバモイル)ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボキシラート

40

【 0 4 6 1 】

0 の 1 , 4 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 2 - カルボン酸 (5 g、15.13 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド (1.3 g、15.13 mmol)、EDCI (4.3 g、22.7 mmol)、HOBt (3.1 g、22.7 mmol)、および DMF (100 mL) の混合物に、Et₃N (4.6 g、45.39 mmol) を添加した。次いで、混合物を RT に加温し、2 時間攪拌し続けた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を NaHCO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテルで洗浄して、所望の生成物 (3.64 g、収率 67%) を得た。

50

N, N - ジメチルピペラジン - 2 - カルボキサミドジヒドロクロリド

【 0 4 6 2 】

上記で得た粗ジ - t e r t - ブチル 2 - (ジメチルカルバモイル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシラート、H C l を含む M e O H (5 0 m L、2 . 9 M) の混合物を R T で 1 時間攪拌し、溶媒を蒸発させて粗生成物 (2 . 4 g) を得た。

N, N - ジメチル - 1 - (ピペラジン - 2 - イル) メタンアミン

【 0 4 6 3 】

- 4 0 の上記で得た粗 N, N - ジメチルピペラジン - 2 - カルボキサミドジヒドロクロリド (2 . 4 g、1 0 . 4 3 m m o l) および T H F (5 0 m L) の混合物に、L i A l H ₄ (1 . 6 g、4 1 . 7 3 m m o l) をゆっくり添加した。混合物を 3 時間加熱還流し、R T に冷却した。これを 1 0 H ₂ O . N a ₂ S O ₄ で反応停止させて濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液 (f i l t r a t e d) を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して所望の生成物 (6 9 3 m g、収率 4 7 %) を得た。

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン

【 0 4 6 4 】

N, N - ジメチル - 1 - (ピペラジン - 2 - イル) メタンアミン (2 0 0 m g、0 . 6 8 m m o l)、4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (1 1 1 m g、0 . 7 7 m m o l)、D I E A (3 9 7 m g、3 . 0 8 m m o l)、およびジオキサン (1 0 m L) の混合物を 8 0 で 3 0 分間攪拌した。混合物を R T に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロエタン = 1 : 2 0) によって精製して、所望の生成物 (7 8 m g、収率 3 0 %) を得た。E S I - M S m / z : 4 1 6 . 3 [M + H] ⁺ .

1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 6 5 】

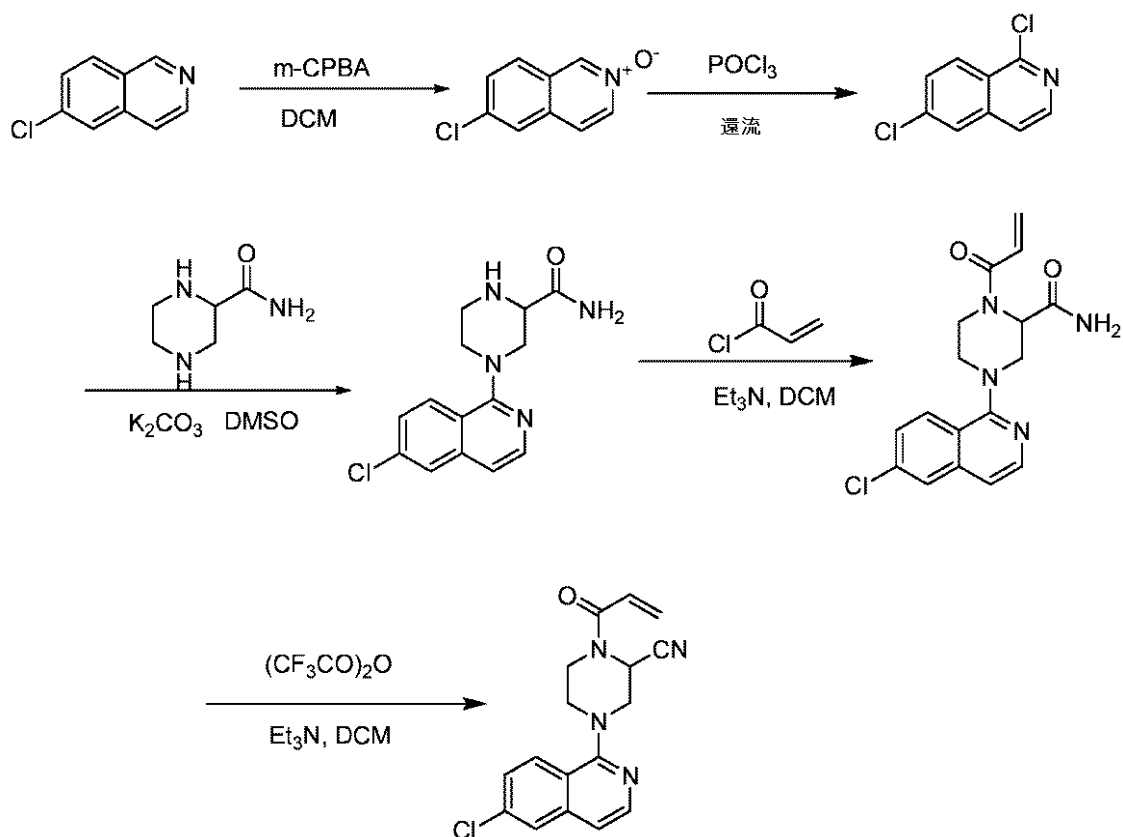
0 の 1 - (4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン (7 8 m g、0 . 1 9 m m o l)、E t ₃ N (5 8 m g、0 . 5 7 m m o l)、およびジクロロメタン (1 5 m L) の混合物に、塩化アクリロイル (2 0 m g、0 . 2 2 m m o l) を添加した。反応物を R T で 3 0 分間攪拌し、水で反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 3 0 : 1) によって精製して、所望の生成物 (3 2 m g、収率 3 6 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z, DMSO - d₆) : 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (bs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.17-6.13 (m, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 4.76-4.74 (m, 0.5 H), 4.70-4.57 (m, 1H), 4.36-3.29 (m, 2H), 4.11-4.08 (m, 0.5H), 3.46 (m, 1H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.87 (s, 6H). ESI-MS m/z: 470.4 [M+H]⁺

【 0 4 6 6 】

実施例 2 6

1 - アクリロイル - 4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル (6 1) の合成

【化 1 1 1】



化合物 61 を、下記の方法 D の一般的な手順にしたがって調製した。

6 - クロロイソキノリン 2 - オキシド

【 0 4 6 7 】

RT の 6 - クロロイソキノリン (1 . 0 g 、 6 . 1 m m o l) を含むジクロロメタン (20 m L) の攪拌溶液に、3 - クロロベンゾペルオキシ酸 (1 . 57 g 、 9 . 2 m m o l) を添加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、ジクロロメタンで洗淨し、濾液を NaHCO_3 溶液で 2 回洗淨した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (1 . 05 g 、 収率 96 %) を白色固体として得た。ESI - MS m/z : 180 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

1 , 6 - ジクロロイソキノリン

【 0 4 6 8 】

6 - クロロイソキノリン 2 - オキシド (1 . 0 g 、 5 . 58 m m o l) および POCl_3 (10 m L) の混合物を、4 時間加熱還流した。RT に冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の粗生成物を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド

【 0 4 6 9 】

RT の 1 , 6 - ジクロロイソキノリン (500 m g 、 2 . 56 m m o l) を含む DMSO (5 m L) の攪拌溶液に、ピペラジン - 2 - カルボキサミド (425 . 6 m g 、 2 . 56 m m o l) および K_2CO_3 (1 . 05 g 、 7 . 68 m m o l) を添加した。反応混合物を 80 で 5 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗淨した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (80 m g 、 収率 12 %) を得た。ESI - MS m/z : 291 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

アクリロイル - 4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサ

10

20

30

40

50

ミド

【0470】

4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg、0.172 mmol)、トリエチルアミン (52.1 mg、0.51 mmol) を含むジクロロメタン (20 mL) の混合物に、塩化アクリロイル (15.6 mg、0.172 mmol) を含むジクロロメタン (1 mL) を滴下した。反応混合物を RT で 30 分間攪拌し、水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 100 : 1) によって精製して、所望の生成物 (45 mg、収率 76.3%) を得た。ESI-MS m/z : 345 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

アクリロイル - 4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル

【0471】

0 の 1 - アクリロイル - 4 - (6 - クロロイソキノリン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (40 mg、0.116 mmol)、トリエチルアミン (46.8 mg、0.46 mmol) を含む DCM (5 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸無水物 (50 mg、0.233 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間にわたって RT に加温し、水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 100 : 1) によって精製して、所望の生成物 (20 mg、収率 53%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.25 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 10.5, 16.9 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.90 (dd, J = 1.7, 16.7 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.97 (m, 1H). ESI-MS m/z : 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

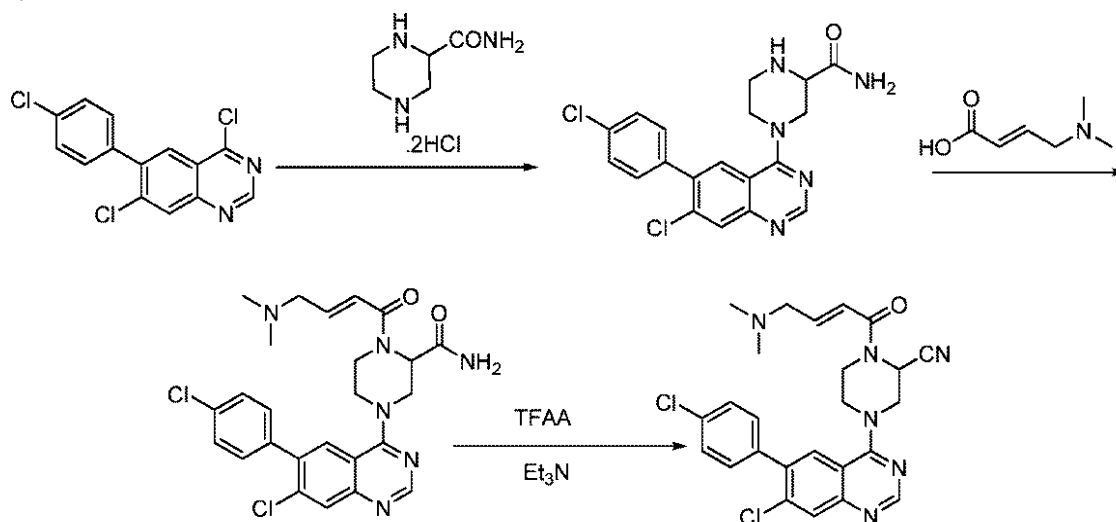
【0472】

実施例 27

(E) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル (66) の合成

30

【化 112】



40

化合物 66 を、下記の方法 A の一般的な手順にしたがって調製した。

4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2

50

- カルボキサミド

【0473】

4, 7 - ジクロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン (769 mg、2.48 mmol)、ピペラジン - 2 - カルボキサミドジヒドロクロリド (498 mg、2.48 mmol)、DIEA (3.2 g、24.8 mmol)、および 1, 4 - ジオキサン (20 mL) の混合物を、80 で 16 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロエタン = 1 : 20) によって精製して、所望の生成物 (486 mg、収率 48.7%) を得た。

10

(E) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド
RT の 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、0.26 mmol)、BOP (256.6 mg、0.58 mmol)、(E) - 4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エン酸 (48 mg、0.58 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) の混合物に、DIEA (108.6 mg、0.78 mmol) を添加した。混合物を 30 分間撹拌し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (メタノール / ジクロロエタン = 1 : 10) によって精製して、所望の生成物 (50 mg、収率 39%) を得た。ESI - MS m/z : 513.3 [M + H]⁺

20

(E) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - カルボニトリル

【0474】

0 の (E) - 4 - (7 - クロロ - 6 - (4 - クロロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) - 1 - (4 - (ジメチルアミノ) ブト - 2 - エノイル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド (50 mg、0.10 mmol) および Et₃N (0.05 mL、0.40 mmol) を含む DCM (10 mL) 溶液に、TFAA (51 mg、0.20 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1) によって精製して、所望の生成物 (14 mg、収率 29%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.76 (s, 1H), 8.08 (d, J = 16 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8, 24 Hz, 4H), 6.78-6.72 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.62 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 3.03 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26 (s, 1H). ESI-MS m/z: 495.4 [M+H]⁺

30

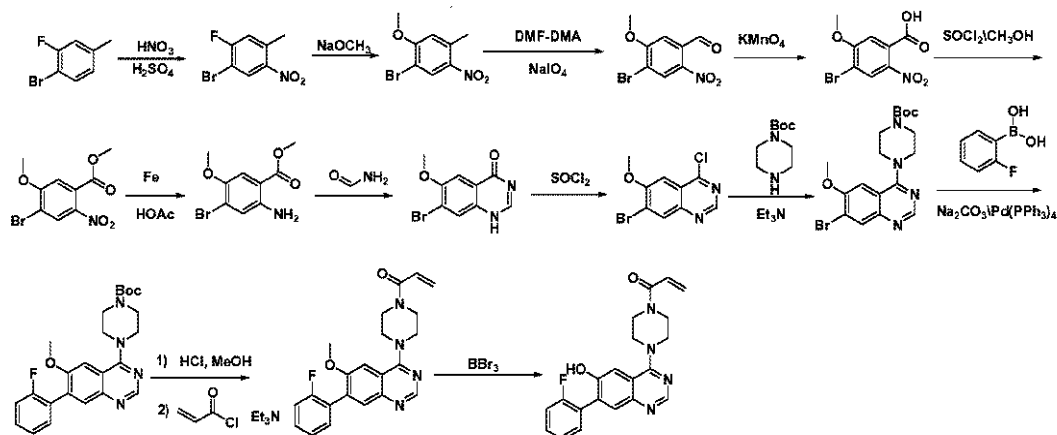
【0475】

実施例 28

40

1 - (4 - (7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化 1 1 3】



10

実施例 28 は、一般的合成方法 B による例示的調製である。

1 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゼン

【0476】

HNO_3 (9 mL) を、 -20°C に維持しながら 1 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチルベンゼン (5.35 g、28.30 mmol) を含む H_2SO_4 (25 mL) 溶液に添加し、得られた混合物を 0°C で 10 分間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を黄色固体として得た (5.3 g、収率 80%)。

20

1 - プロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゼン

【0477】

Na (351 mg、15.28 mmol) を CH_3OH (20 mL) に添加し、得られた混合物を 0°C で 30 分間撹拌した。1 - プロモ - 2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (3.25 g、13.89 mmol) を混合物に添加し、次いで、 30°C で 2 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を H_2O に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 50) によって精製して、生成物を白色固体として得た (3.0 g、収率 87.8%)。

30

4 - プロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンズアルデヒド

【0478】

1 - プロモ - 2 - メトキシ - 4 - メチル - 5 - ニトロベンゼン (3.7 g、15.04 mmol) および DMF-DMA (5.41 g、45.12 mmol) を含む DMF (40 mL) の混合物を、 140°C で 16 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を DMF (40 mL) に溶解し、 0°C の NaIO_4 (19.22 g、90.24 mmol) を含む DMF (120 mL) および H_2O (30 mL) の溶液に添加した。得られた混合物を 30°C で 16 時間撹拌し、 H_2O で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (アセタート / 石油エーテル = 1 : 20) によって精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た (1.52 g、収率 38.9%)。

40

4 - プロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸

【0479】

4 - プロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 (1.52 g、5.84 mmol) および KMnO_4 (5.53 g、35.04 mmol) を含む CH_3CN (40 mL) の混合物を、2 時間撹拌しながら還流した。混合物を RT に冷却し、 H_2O で反応停止させ、1 N HCl で pH 3 ~ 4 に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物をオフホワイト色の固体として得た (1.24 g、収率 77.4%)。

50

メチル 4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾアート

【 0 4 8 0 】

4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ安息香酸 (1 . 2 4 g、4 . 5 2 m m o l) および SOCl_2 (5 m L) を含む CH_3OH (1 0 m L) の混合物を、攪拌しながら 2 時間還流し、次いで、溶媒を除去し、残渣を H_2O に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、生成物をオフホワイト色の固体として得た (1 . 3 g、収率 9 9 %)。

メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシベンゾアート

【 0 4 8 1 】

メチル 4 - ブロモ - 5 - メトキシ - 2 - ニトロベンゾアート (1 . 3 g、4 . 4 8 m m o l) および Fe (1 . 2 5 g、2 2 . 4 m m o l) を含む酢酸 (1 0 m L) および H_2O (1 0 m L) の混合物を、1 6 時間攪拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で反応停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 4) によって精製して、所望の生成物 (1 . 1 g、収率 9 4 %) を黄色固体として得た。

10

7 - ブロモ - 6 - メトキシキナゾリン - 4 (1 H) - オン

【 0 4 8 2 】

生成物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 6 工程でメチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - メトキシベンゾアートから作製した。ESI - MS m/z : 3 9 3 . 8 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

20

1 - (4 - (7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 8 3 】

BBr_3 (1 2 7 m g、0 . 5 1 m m o l) を、- 7 8 の 1 - (4 - (7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (2 0 m g、0 . 0 5 1 m m o l) を含むジクロロメタン (5 m L) 溶液に添加し、4 0 で 1 時間攪拌した。次いで、これを - 7 8 に冷却し、飽和 NaHCO_3 水溶液で反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 H P L C によって精製して、所望の生成物 (7 m g、収率 3 6 %) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 10.44 (bs, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 2.0, 16.4 Hz, 1H) 5.75 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 8H). ESI-MS m/z : 379.3 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

30

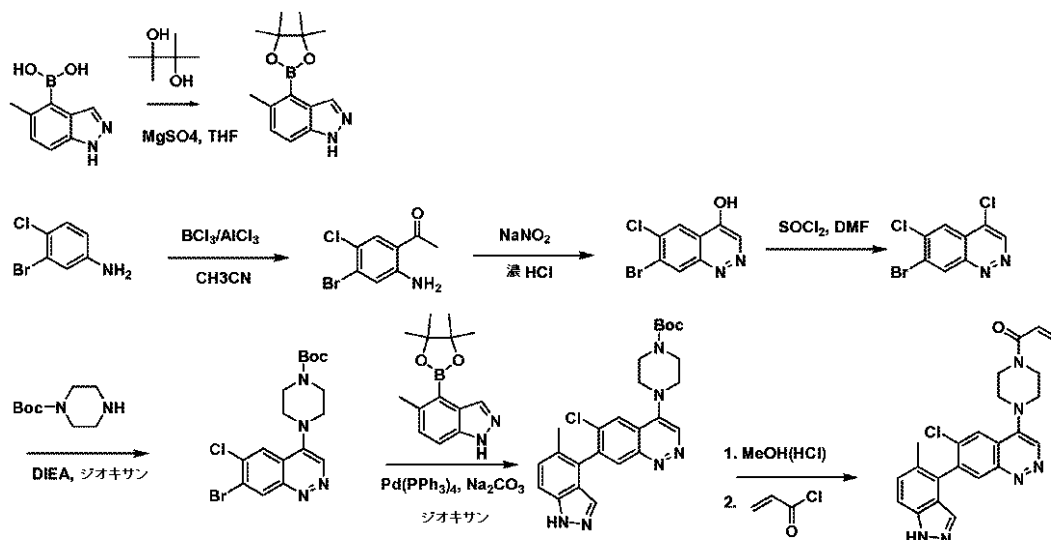
【 0 4 8 4 】

実施例 2 9

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

40

【化 1 1 4】



10

実施例 29 は、一般的合成方法 N にしたがった例示的調製を提供する。

5 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール

【 0 4 8 5】

20

5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル - 4 - ボロン酸 (3 0 0 m g 、 1 . 7 m m o l) を含む T H F (2 0 m L) 溶液に、ピナコール (2 4 9 m g 、 2 . 1 m m o l) および M g S O ₄ (6 1 4 m g 、 5 . 1 m m o l) を添加し、得られた混合物を 4 5 ° で 3 時間撹拌した。混合物を濾過し、ブラインでリンスし、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (3 3 0 m g 、 収率 7 5 %) を得た。

1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) エタノン

【 0 4 8 6】

0 の B C l ₃ (5 1 m L 、 5 1 m m o l) を含むトルエンの撹拌溶液に、3 - ブロモ - 4 - クロロベンゼンアミン (1 0 g 、 4 8 . 4 m m o l) を含む C H ₃ C N (9 0 m L) を、2 0 分間にわたって滴下した。この懸濁液に、A l C l ₃ (7 . 1 g 、 5 3 . 2 m m o l) を、3 回に分割して添加した。混合物を、1 6 時間撹拌しながら還流した。混合物を 0 ° に冷却し、H C l (4 N 、 1 0 0 m L) を添加し、得られた混合物を、2 時間撹拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 N H C l およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 4 : 1) によって精製して、所望の生成物 (1 . 6 g 、 収率 1 1 %) を得た。

30

7 - ブロモ - 6 - クロロシンノリン - 4 (1 H) - オン

【 0 4 8 7】

0 の濃 H C l (2 0 m L) および 1 - (2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロフェニル) エタノン (1 . 6 g 、 6 . 4 4 m m o l) の混合物に、亜硝酸ナトリウム (4 6 6 m g 、 6 . 7 6 m m o l) を含む水 (1 m L) をゆっくり (3 0 分間にわたって) 添加した。混合物を 0 ° で 3 0 分間撹拌し、次いで、6 0 ° で 2 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、水に注いだ。固体を濾過によって回収して、所望の生成物 (1 . 4 g 、 収率 8 4 %) を得た。

40

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロシンノリン

【 0 4 8 8】

塩化チオニル (1 0 m L) および D M F (3 滴) を、7 - ブロモ - 6 - クロロシンノリン - 4 (1 H) - オン (1 . 4 g 、 5 . 4 m m o l) に添加し、得られた混合物を、2 時間撹拌しながら還流した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物 (1 . 5 g) を得た。これをさらに精製せず次の工程で使用した。

50

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロシンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 4 8 9 】

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロシンノリン (1 . 5 g , 5 . 4 m m o l) 、 tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (1 . 5 1 g , 8 . 1 m m o l) 、 D I E A (2 . 1 g , 1 6 . 2 m m o l) 、 および 1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) の混合物を、攪拌しながら 1 6 時間還流した。混合物を R T に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製して、所望の生成物 (1 . 8 g , 収率 7 8 %) を得た。E S I - M S m/z : 4 2 9 . 0 5 [M + H] ⁺ .

10

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 4 9 0 】

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロシンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (1 3 8 m g , 0 . 3 2 m m o l) および 5 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (2 5 0 m g , 0 . 9 7 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) および水 (2 m L) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 7 m g , 0 . 0 3 2 5 m m o l) および Na_2CO_3 (1 3 6 m g , 1 . 2 8 m m o l) を添加した。混合物を、1 0 0 で 1 6 時間攪拌した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 2 0 : 1) によって精製して、所望の生成物 (1 4 0 m g , 収率 9 1 %) を得た。

20

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 4 9 1 】

4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (1 4 0 m g , 0 . 2 9 m m o l) を含む HCl / MeOH (2 0 m L , 2 . 8 N) の混合物を、1 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を D C M (5 m L) および Et_3N (8 8 m g , 0 . 8 7 m m o l) に溶解した。この混合物を - 6 0 に冷却し、塩化アクリロイル (2 6 m g , 0 . 2 9 m m o l) をゆっくり添加した。反応混合物を R T で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 H P L C によって精製して、所望の生成物 (1 2 m g , 収率 1 0 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz , DMSO- d_6) : 13.18 (s , 1H) , 9.08 (s , 1H) , 8.34 (m , 2H) , 7.57 (m , 2H) , 7.39 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 6.90 (dd , J = 10.8 , 16.4 Hz , 1H) , 6.20 (d , J = 16.4 Hz , 1H) , 5.77 (d , J = 10.4 Hz , 1H) , 3.91-3.88 (m , 4H) , 3.51 (m , 4H) , 2.20 (s , 3H) .

30

ESI-MS m/z : 433.1 [M + H] ⁺

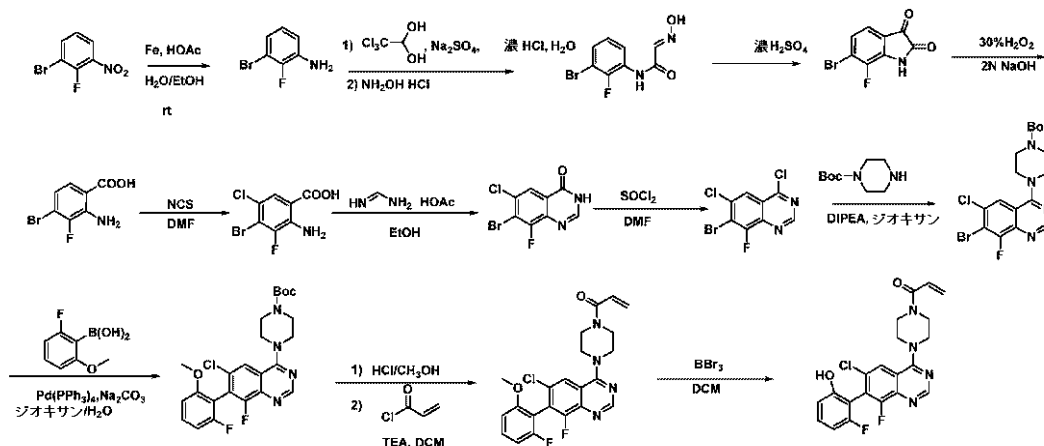
【 0 4 9 2 】

40

実施例 3 0

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化 1 1 5】



10

実施例 30 は、一般的合成方法 O による例示的調製を提供する。

3 - プロモ - 2 - フルオロベンゼンアミン

【0493】

室温の 1 - プロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン (13.75 g、62.76 mmol)、HOAc (26.36 g、439 mmol)、EtOH (150 mL)、および H₂O (60 mL) の混合物に、鉄粉 (9.14 g、163 mmol) を分割して添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで、NaOH (5 N) 溶液で中和した。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 : 1) によって精製して、所望の生成物 (7.77 g、収率 65%) を褐色オイルとして得た。

20

N - (3 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトアミド

【0494】

2, 2, 2 - トリクロロエタン - 1, 1 - ジオール (8.09 g、49.33 mmol) および Na₂SO₄ (53 g、370 mmol) の混合物を水に溶解し、35 に加温した。3 - プロモ - 2 - フルオロベンゼンアミン (7.77 g、41.11 mmol) 水溶液を添加後、35% HCl 水溶液 (4.6 mL) およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド (9.08 g、131.6 mmol) を添加した。得られた混合物を 90 で 16 時間攪拌し、黄色沈殿が形成された。混合物を室温に冷却した。固体を濾過によって回収し、水でリンスし、風乾して、所望の生成物 (6.5 g、収率 61%) を得た。

30

6 - プロモ - 7 - フルオロインドリン - 2, 3 - ジオン

【0495】

濃硫酸 (20 mL) に、N - (3 - プロモ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトアミド (1.82 g、7.03 mmol) を 60 で添加した。温度を 90 に上昇させ、3 時間維持した。反応混合物を室温に冷却し、氷に注いだ。黄色沈殿を濾過によって回収し、乾燥させて所望の生成物 (1.41 g、収率 82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

40

2 - アミノ - 4 - プロモ - 3 - フルオロ安息香酸

【0496】

6 - プロモ - 7 - フルオロインドリン - 2, 3 - ジオン (1.41 g、5.80 mmol) を含む 2 N NaOH (15 mL) 溶液に、H₂O₂ 溶液 (30%、3 mL) を 0 で添加し、得られた混合物を、0 で 30 分間攪拌した。室温で 16 時間攪拌後、混合物を氷水に注ぎ、溶液を濃 HCl 溶液で酸性化した。沈殿物を濾過によって回収し、風乾して、所望の生成物 (1.2 g、収率 89%) を白色固体として得た。

2 - アミノ - 4 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸

【0497】

50

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (234 mg、1.00 mmol) を含む DMF (10 mL) 溶液に、NCS (134 mg、1 mmol) を室温で添加し、得られた混合物を 70 で 16 時間撹拌した。混合物を氷水に注いだ。沈殿物を濾過によって回収し、水でリンスし、乾燥させて、所望の生成物 (209 mg、収率 78%) を白色固体として得た。ESI - MS m/z : 269.8 [M + H]⁺.

7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン

【 0498 】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸 (1.07 g、3.98 mmol) を含む EtOH (15 mL) 溶液に、酢酸ホルムアミジン (4.92 g、47.76 mmol) を室温で添加し、得られた混合物を、16 時間撹拌しながら還流した。混合物を室温に冷却し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 100 : 150 : 1) によって精製して、所望の生成物 (600 mg、収率 55%) を白色固体として得た。ESI - MS m/z : 278.9 [M + H]⁺.

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン

【 0499 】

7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 (3 H) - オン (600 mg、2.16 mmol)、SOCl₂ (30 mL)、および DMF (3 滴) の混合物を、16 時間撹拌しながら還流した。混合物を室温に冷却し、次いで、真空中で濃縮して、粗生成物 (639 mg) を得た。これを次の工程で直接使用した。

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0500 】

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン (639 mg、2.16 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン (20 mL) 溶液に、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (1.21 g、6.48 mmol) および DIPEA (1.39 g、10.8 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を 50 で 3 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチルと飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 100 : 1) によって精製して、所望の生成物 (950 mg、収率 98%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 446.1 [M + H]⁺.

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0501 】

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (45 mg、0.1 mmol)、2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニルボロン酸 (85 mg、0.5 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (6 mg、0.05 mmol)、および Na₂CO₃ (53 mg、0.5 mmol) を含む 1 , 4 - ジオキサン / H₂O (8 mL / 2 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下にて 85 で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 100 : 1) によって精製して、所望の生成物 (46 mg、収率 92%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 491.2 [M + H]⁺.

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0502 】

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (136 mg、

10

20

30

40

50

0.277 mmol) および HCl を含む MeOH (6 mL、2.8 N) の混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗生成物 (118 mg) を黄色固体として得た。これを次の工程で直接使用した。

【0503】

塩化アクリロイル (30 mg、0.33 mmol) を、0 の上記で得た粗 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン (118 mg、0.277 mmol) を含む Et₃N (140 mg、1.38 mmol) およびジクロロメタン (15 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 80 : 1) によって精製して、所望の生成物 (61 mg、収率 49%) を固体として得た。

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0504】

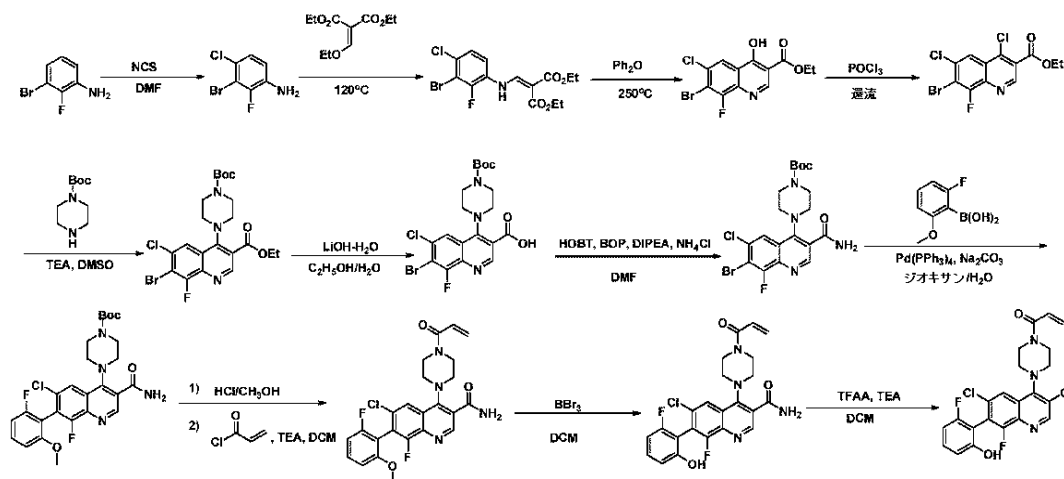
- 78 で窒素雰囲気下の 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (61 mg、0.137 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) 溶液に、BBr₃ (343 mg、1.37 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌した。混合物を - 30 の飽和 NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (45 mg、収率 76%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 6.16-6.20 (m, 1H), 5.73-5.76 (m, 1H), 3.77-3.93 (m, 8H). ESI-MS m/z: 431.1 [M + H]⁺

【0505】

実施例 31

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 3 - カルボニトリルの合成

【化 116】



実施例 31 は、一般的合成方法 P による例示的調製を提供する。

3 - プロモ - 4 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンアミン

【0506】

室温の 3 - プロモ - 2 - フルオロベンゼンアミン (1.9 g、10 mmol) を含む DMF (10 mL) 溶液に、NCS (1.4 g、10.5 mmol) を添加し、得られた混

合物を室温で16時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/酢酸エチル=30:1）によって精製して、所望の生成物（1.15 g、収率51%）を固体として得た。ESI-MS m/z : 225.9 [M+H]⁺.

ジエチル2-((3-ブromo-4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)メチレン)マロナート

【0507】

3-ブromo-4-クロロ-2-フルオロベンゼンアミン（2.3 g、10.2 mmol）およびジエチル2-(エトキシメチレン)マロナート（2.42 g、11.22 mmol）の混合物を120 で3時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、石油エーテルを添加した。混合物を室温で1時間撹拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて所望の生成物（2.76 g、収率68.7%）を固体として得た。ESI-MS m/z : 395.9 [M+H]⁺.

10

エチル7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシラート

【0508】

ジエチル2-((3-ブromo-4-クロロ-2-フルオロフェニルアミノ)メチレン)マロナート（2.76 g、6.99 mmol）を、 Ph_2O （20 mL）に懸濁した。混合物を250 で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、次いで、100 mLの石油エーテルを添加した。白色固体を濾過によって回収し、石油エーテル（100 mL）でリンスして、所望の生成物（1.85 g、収率76%）を固体として得た。ESI-MS m/z : 349.9 [M+H]⁺.

20

エチル7-ブromo-4,6-ジクロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシラート

【0509】

エチル7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシラート（1.85 g、5.31 mmol）および POCl_3 （10 mL）の混合物を、4時間撹拌しながら還流した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮して粗生成物（1.41 g）を得た。

エチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシラート

30

【0510】

エチル7-ブromo-4,6-ジクロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシラート（1.41 g、3.84 mmol）、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシラート（1.43 g、7.68 mmol）、 Et_3N （1.55 g、15.36 mmol）、および DMSO （20 mL）の混合物を、アルゴン雰囲気下にて80 で2時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、氷水に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ（石油エーテル/酢酸エチル=3:1）によって精製して、所望の生成物（1.96 g、収率98%）を固体として得た。ESI-MS m/z : 518.1 [M+H]⁺.

40

4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボン酸

【0511】

エチル4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシラート（517 mg、1 mmol）を含む $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ （16 mL/8 mL）溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （126 mg、3 mmol）を添加した。混合物を室温で16時間撹拌し、氷水に注いだ。混合物を1N HCl 溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物（489 mg、収率100%）

50

を固体として得た。ESI-MS m/z : 489.1 $[M+H]^+$.

tert-ブチル 4-(7-ブromo-3-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0512】

室温の 4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボン酸 (290 mg、0.59 mmol)、HOBt (121 mg、0.89 mmol)、NH₄Cl (63 mg、1.18 mmol)、DIPEA (306 mg、2.37 mmol) を含む DMF (16 mL) の混合物に、BOP (393 mg、0.89 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗
10
浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 15:1) によって精製して、所望の生成物 (160 mg、収率 55%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 533.2 $[M+H]^+$.

tert-ブチル-4-(3-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)キノリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0513】

tert-ブチル-4-(7-ブromo-3-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (100 mg、0.21 mmol)、2-フルオロ-6-メトキシフェニルボロン酸 (174 mg、1.025 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (12 mg、0.01 mmol)、および Na₂CO₃ (109 mg、1.02 mmol) を含む 1,4-ジオキサン/H₂O (12 mL/3 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下にて 100 °C で 16 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (71 mg、収率 65%) を白色固体として得た。

4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)キノリン-3-カルボキサミド

【0514】

tert-ブチル 4-(3-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)キノリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (71 mg、0.13 mmol) および HCl を含む MeOH (8 mL、2.8 N) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、粗 6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボキサミドヒドロクロリドを得た。

【0515】

上記で得た粗化合物を、Et₃N (40 mg、0.40 mmol) およびジクロロメタン (15 mL) に溶解し、0 °C に冷却し、塩化アクリロイル (14 mg、0.16 mmol) を混合物に添加した。得られた混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (62 mg、収率 95%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 487.2 $[M+H]^+$.

4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノリン-3-カルボキサミド

【0516】

-78 °C で窒素雰囲気下の 4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)キノリン-3-カルボキサミド (62 mg、0.13 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) 溶液に、BBr₃ (317 mg、1.27 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 3 時間撹拌
50

した。反応混合物を -30℃ にて飽和 NaHCO₃ で反応停止させ、水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物を黄色固体として得た (60 mg、収率 100%)。

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 3 - カルボニトリル

【0517】

0 の 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミド、TEA (64 mg、0.635 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) 混合物に、TFA (80 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を 0℃ で 2 時間攪拌し、次いで、飽和 NaHCO₃ 溶液に注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (15 mg、収率 26%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

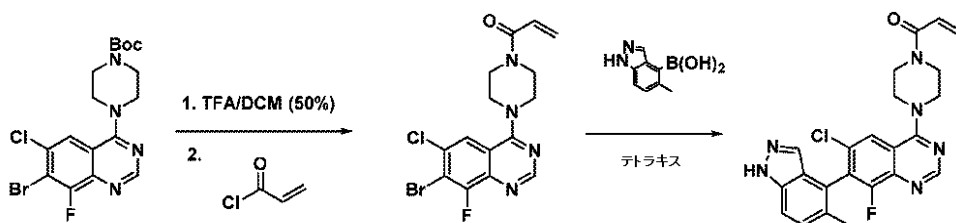
: 10.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.08 (d, J = 0.4, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 6.81-6.94 (m, 3H), 6.17-6.22 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 4H), 3.73 (m, 4H). ESI-MS m/z: 455.2 [M + H]⁺

【0518】

実施例 32

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン) の合成

【化 117】



実施例 32 は、一般的合成方法 Q による例示的調製を提供する。

1 - (4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0519】

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、0.67 mmol) を、TFA および DCM (50% TFA、5 mL) に溶解し、得られた混合物を、室温で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を DCM に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を 0 の DCM に溶解し、iPr₂NEt (262 mg、2 mmol) を添加後、塩化アクリロイル (122 mg、1.35 mmol) を添加した。混合物を、0℃ で 30 分間攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、Isolera One (MeOH / DCM = 0 - 3%) によって精製して、所望の生成物 (250 mg、収率 93%) を得た。

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【0520】

1 - (4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (30 mg、0.075 mmol)、(5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) ボロン酸 (20 mg、0.113 mmol)、およびテトラキス (43 mg、0.038 mmol) を含む 1,4 - ジオキサン (3 mL) および 1 M Na₂CO₃ (0.5 mL) の共溶媒の混合物を、マイクロ波反応器中に

て120 で15分間加熱した。混合物を、DCMと水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、Isolear One (MeOH / DCM = 0 - 10%) による精製後、分取TLC (MeOH / DCM = 10%) によって精製して、所望の生成物 (9 mg、収率26.6%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : 8.86 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 10.5, 17$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 1.5, 17$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H), 3.78-4.02 (m, 8H), 2.25 (s, 3H). ESI-MS m/z : 451.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

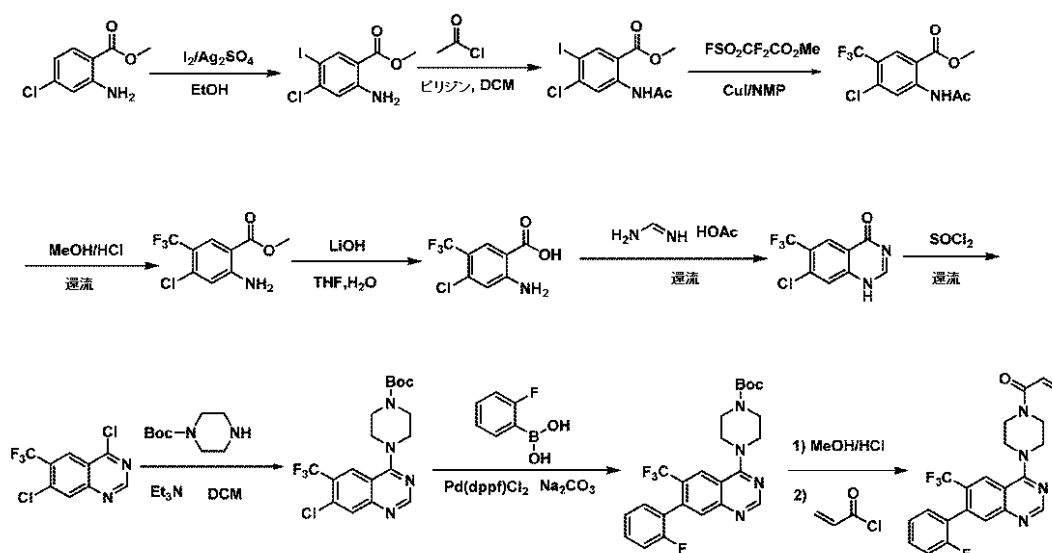
【0521】

10

実施例33

1 - (4 - (7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化118】



20

実施例33は、一般的合成方法Rによる例示的調製を提供する。

30

メチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾアート

【0522】

I_2 (6.8 g、27.0 mmol) および Ag_2SO_4 (8.4 g、27.0 mmol) を含む EtOH (250 mL) の混合物に、メチル2 - アミノ - 4 - クロロベンゾアート (5.0 g、27.0 mmol) を添加し、得られた混合物をRTで45分間撹拌した。固体を濾別し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (6.4 g、収率76%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 311.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

メチル2 - アセトアミド - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾアート

40

【0523】

0 のメチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾアート (8.4 g、0.027 mol)、ピリジン (6.4 g、0.081 mol) を含むジクロロメタン (250 mL) の混合物に、塩化アセチル (2.5 g、0.032 mol) を添加した。混合物をRTで16時間撹拌した。反応混合物をブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (7.6 g、収率80%) を得た。ESI-MS m/z : 353.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

メチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート

【0524】

50

RTのメチル2 - アセトアミド - 4 - クロロ - 5 - ヨードベンゾアート (2.5 g、7.08 mmol) およびメチル2, 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセアート (2.72 g、14.2 mmol) を含むNMP (30 mL) の攪拌溶液に、CuI (0.4 g、2.12 mmol) を添加し、得られた混合物を80 で16時間攪拌した。混合物を水で反応停止させ、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (1.8 g、収率90%) を淡黄色オイルとして得た。ESI - MS m/z : 296.4 [M + H]⁺.

メチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート

10

【0525】

メチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート (800 mg、2.71 mmol) を含むHCl / MeOH (2.85 mol / L、10 mL) の混合物を、80 で1.5時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して所望の生成物を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

【0526】

RTのメチル2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート (600 mg、2.55 mmol) を含むTHF (10 mL) および水 (2.5 mL) の混合物に、LiOH · H₂O (408 mg、10.21 mmol) を添加し、得られた混合物を80 で3時間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、HClで酸性化してpH4に調整し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (500 mg、収率82%) を固体として得た。

20

7 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オール

【0527】

2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (500 mg、2.09 mmol) および酢酸ホルムアミジン (430 mg、4.18 mmol) を含む2 - エトキシエタノール (15 mL) の混合物を、16時間攪拌しながら還流した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、所望の生成物 (500 mg、収率96%) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。ESI - MS m/z : 249.3 [M + H]⁺.

30

4, 7 - ジクロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン

7 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - オール (500 mg、0.016 mol) を含むSOCl₂ (20 mL) の懸濁液に、DMF (1滴) を添加し、得られた混合物を、3時間攪拌しながら還流した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0528】

tert - ブチル4 - (7 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート.

【0529】

40

RTの4, 7 - ジクロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン (500 mg、1.88 mmol) およびEt₃N (3.33 g、33 mmol) を含むジクロロメタン (20 mL) 溶液に、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3.07 g、16.5 mmol) を添加した。得られた混合物をRTで16時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (50% 酢酸エチル/石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (650 mg、収率83%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 417.0 [M + H]⁺.

tert - ブチル4 - (6 - (トリフルオロメチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

50

【0530】

4 - (7 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (200 mg、0.48 mmol)、2 - フルオロフェニルボロン酸 (132.6 mg、0.96 mmol)、PdCl₂(dppf) (35 mg、0.048 mmol)、Na₂CO₃ (254 mg、2.4 mmol) を含むジオキサン (20 mL) および水 (2 mL) の混合物を、アルゴン下にて 100 ° で 16 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (100 mg、収率 44 %) を白色固体として得た。

1 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

10

【0531】

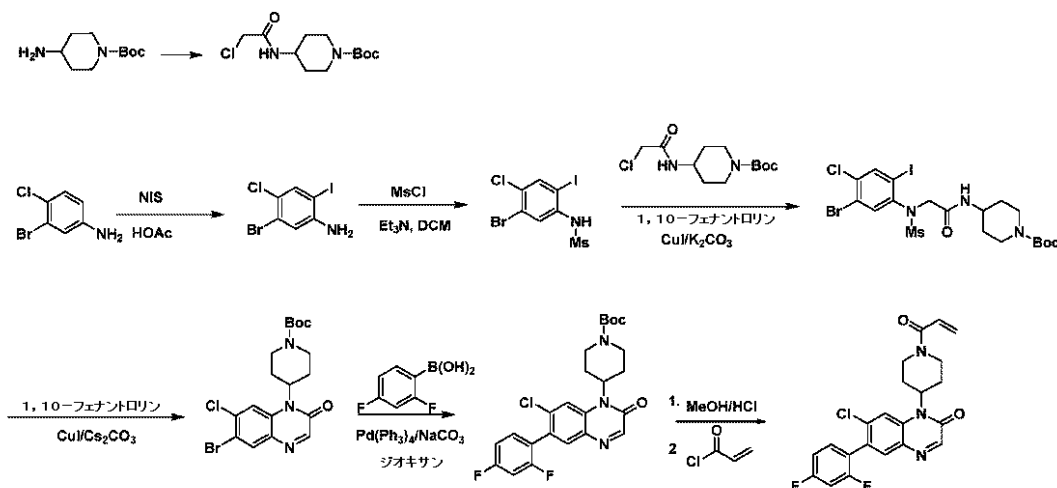
表題化合物を、実施例 1 の工程 5 および 6 に記載の手順にしたがって tert - ブチル 4 - (6 - (トリフルオロメチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, J = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.05-3.77 (m, 4H). ESI-MS m/z: 431.2 [M+H]⁺

実施例 34

20

1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 (1H) - オンの合成

【化119】



30

【0532】

実施例 34 は、一般的合成方法 S による例示的調製を提供する。

tert - ブチル 4 - (2 - クロロアセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシラート

【0533】

40

0 の tert - ブチル 4 - アミノピペリジン - 1 - カルボキシラート (5 g、25 mmol)、Et₃N (4.5 mL、32.3 mmol) を含むジクロロメタン (50 mL) の混合物に、2 - クロロ塩化アセチル (3.4 g、30 mmol) を滴下した。反応混合物を RT に加温し、変換が完了するまで撹拌し続けた。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (20 - 50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (4 g、収率 57.8 %) を得た。

5 - プロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨードベンゼンアミン

【0534】

50

3 - ブロモ - 4 - クロロベンゼンアミン (15 g、72.6 mmol) を含む H O A c (100 mL) の混合物に、N I S (19.6 g、87.1 mmol) を添加し、得られた混合物を R T で 6 時間撹拌した。混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 % 石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (5.2 g、収率 21.6 %) を得た。

N - (5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨードフェニル) メタンスルホンアミド

【 0535 】

0 の 5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨードベンゼンアミン (5.2 g、15.6 mmol)、Et₃N (4.7 g、46.8 mmol) を含むジクロロメタン (60 mL) の混合物に、メタンスルホニルクロリド (2.2 g、18.8 mmol) を滴下した。得られた混合物を R T で 10 時間撹拌した。混合物を水で反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (10 % 石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (5 g、収率 78.1 %) を得た。

tert - ブチル 4 - (2 - (N - (5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨードフェニル) メチルスルホンアミド) アセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0536 】

5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨード - N - メタンスルホニル (sulfony) ベンゼンアミン (1.6 g、3.9 mmol)、tert - ブチル 4 - (2 - クロロアセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.08 g、3.9 mmol)、CuI (74 mg、0.39 mmol)、1,10 - フェナントリン (141 mg、0.78 mmol)、K₂CO₃ (1.1 g、7.58 mmol) を含むジオキサン (20 mL) の混合物を、アルゴン下にて撹拌しながら 12 時間還流した。混合物を R T に冷却し、水で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (30 % 石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (1.5 g、収率 59 %) を得た。

tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【 0537 】

tert - ブチル 4 - (2 - (N - (5 - ブロモ - 4 - クロロ - 2 - ヨードフェニル) メチルスルホンアミド) アセトアミド) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.5 g、2.31 mmol)、CuI (44 mg、0.231 mmol)、1,10 - フェナントリン (83 mg、0.462 mmol)、Cs₂CO₃ (1.9 g、5.78 mmol) を含むジオキサン (10 mL) の混合物を、アルゴン下にて撹拌しながら 12 時間還流した。混合物を R T に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (30 % 石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (55 mg、収率 5.4 %) を得た。

1 - (1 - アクリロイルピペリジン - 4 - イル) - 7 - クロロ - 6 - (2,4 - ジフルオロフェニル) キノキサリン - 2 (1 H) - オン

【 0538 】

表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 3 工程で tert - ブチル 4 - (6 - ブロモ - 7 - クロロ - 2 - オキソキノキサリン - 1 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 2, 16.8 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.84 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 1H) ESI-MS m/z: 430.3 [M+1]⁺

10

20

30

40

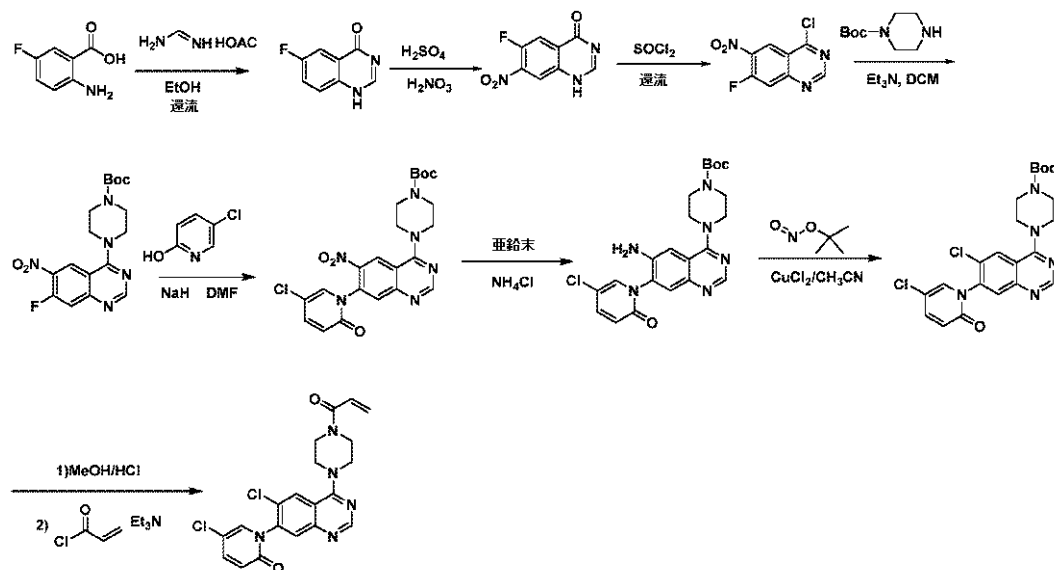
50

【 0 5 3 9 】

実施例 3 5

1 - (4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロキナゾリン - 7 - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 (1 H) - オンの合成

【 化 1 2 0 】



10

20

実施例 3 5 は、一般的合成方法 T による例示的調製を提供する。

6 - フルオロキナゾリン - 4 (1 H) - オン

【 0 5 4 0 】

2 - アミノ - 5 - フルオロ安息香酸 (8 . 0 g 、 5 1 . 6 m m o l) および酢酸ホルムアミジン (1 0 . 6 g 、 1 0 3 m m o l) を含む E t O H (1 5 0 m L) の混合物を、16 時間撹拌しながら還流した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (7 . 8 g 、 収率 9 2 %) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

6 - フルオロ - 7 - ニトロキナゾリン - 4 (1 H) - オン

【 0 5 4 1 】

6 - フルオロキナゾリン - 4 (1 H) - オン (4 . 3 g 、 2 6 . 2 m m o l) を、0 の濃 H_2SO_4 (1 0 m L) および発煙 HNO_3 (5 m L) の混合物に添加した。得られた混合物を R T で 1 時間撹拌し、次いで、110 で 2 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、氷水に注いだ。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて所望の生成物 (2 . 3 g 、 収率 4 2 . 6 %) を黄色固体として得た。E S I - M S m/z : 2 1 0 . 3 [M + H] $^+$.

30

4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン

【 0 5 4 2 】

6 - フルオロ - 7 - ニトロキナゾリン - 4 (1 H) - オン (2 . 3 g 、 0 . 0 1 1 m o l) を含む SOCl_2 (1 0 m L) の懸濁液を、3 時間撹拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮して、粗生成物 (2 . 5 g) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

40

tert - ブチル 4 - (7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 5 4 3 】

R T の 4 - クロロ - 7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン (2 . 5 g 、 1 1 . 0 m m o l) を含むジクロロメタン (5 0 m L) および Et_3N (3 . 3 3 g 、 3 3 m m o l) の溶液に、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 . 0 7 g 、 1 6 . 5 m m o l) を添加し、得られた混合物を R T で 1 6 時間撹拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲル

50

のフラッシュカラムクロマトグラフィ (50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (1.8 g、収率 44 %) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z : 378.0 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4 - (7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0544 】

RTの5 - クロロピリジン - 2 - オール (213 mg、1.39 mmol) を含む DMF (5 mL) 溶液に、NaH (55.6 mg、1.39 mmol) を添加し、得られた混合物を 30 分間撹拌した。この混合物に、tert-ブチル 4 - (7 - フルオロ - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (350 mg、0.928 mmol) を添加し、得られた混合物を 50 で 1.5 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (5 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (400 mg、収率 88 %) を黄色固体として得た。ESI-MS m/z : 487.2 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4 - (6 - アミノ - 7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0545 】

4 - (7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) - 6 - ニトロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (400 mg、0.818 mmol)、塩化アンモニウム (520 mg、9.82 mmol)、Zn 末 (265.8 mg、4.09 mmol) を含む EtOH (20 mL) および水 (4 mL) の混合物を 70 で 2 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (30 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (300 mg、収率 80.4 %) を固体として得た。ESI-MS m/z : 457.2 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0546 】

亜硝酸 tert-ブチル (135.5 mg、1.32 mmol) および塩化第二銅 (280 mg、1.65 mmol) を含む CH₃CN (10 mL) の混合物に、tert-ブチル 4 - (6 - アミノ - 7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (300 mg、0.658 mmol) を含む CH₃CN (5 mL) を添加し、得られた混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (50 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (110 mg、収率 38 %) を得た。

1 - (4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロキナゾリン - 7 - イル) - 5 - クロロピリジン - 2 (1 H) - オン

【 0547 】

表題化合物を、実施例 1 の工程 5 および 6 に記載の手順にしたがって tert-ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (5 - クロロ - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.87-6.80 (dd, J = 12.0, 12.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 8.0, 1H), 6.20 (d, J = 2.6, 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 8H). ESI-MS m/z : 430.4 [M+H]⁺

【 0548 】

10

20

30

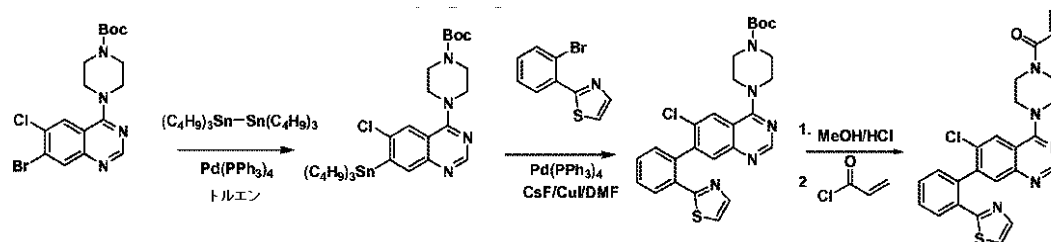
40

50

実施例 36

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン)の合成

【化 121】



10

実施例 36 は、一般的合成方法 U による例示的調製を提供する。

tert - ブチル 4 - (7 - (トリブチルスタニル) - 6 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0549】

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.5 g、3.51 mmol)、1, 1, 1, 2, 2, 2 - ヘキサブチルジスタナン (2.6 g、4.56 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (203 mg、0.18 mmol) を含むトルエン (40 mL) の混合物を、アルゴン下にて撹拌しながら 16 時間還流した。混合物を RT に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (40% 石油エーテル / 酢酸エチル) によって精製して、所望の生成物 (542 mg、収率 24%) を得た。

20

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0550】

tert - ブチル 4 - (7 - (トリブチルスタニル) - 6 - クロロキナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、0.24 mmol)、2 - (2 - ブロモフェニル)チアゾール (68 mg、0.28 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (28 mg、0.024 mmol)、CsF (73 mg、0.48 mmol)、および CuI (9 mg、0.048 mmol) を含む DMF (10 mL) の混合物を、アルゴン下にて 80 °C で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 25 : 1) によって精製して、所望の生成物 (38 mg、収率 31.1%) を得た。

30

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【0551】

4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - (チアゾール - 2 - イル)フェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレート (38 mg、0.075 mmol) を含む HCl / MeOH (2.86 M、5 mL) の混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を RT でジクロロメタン (5 mL) に溶解し、塩化アクリロイル (8 mg、0.090 mmol) および Et₃N (23 mg、0.225 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 20 : 1) によって精製して、所望の生成物 (8 mg、収率 23%、2 工程) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.69 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J = 3.2 Hz,

40

50

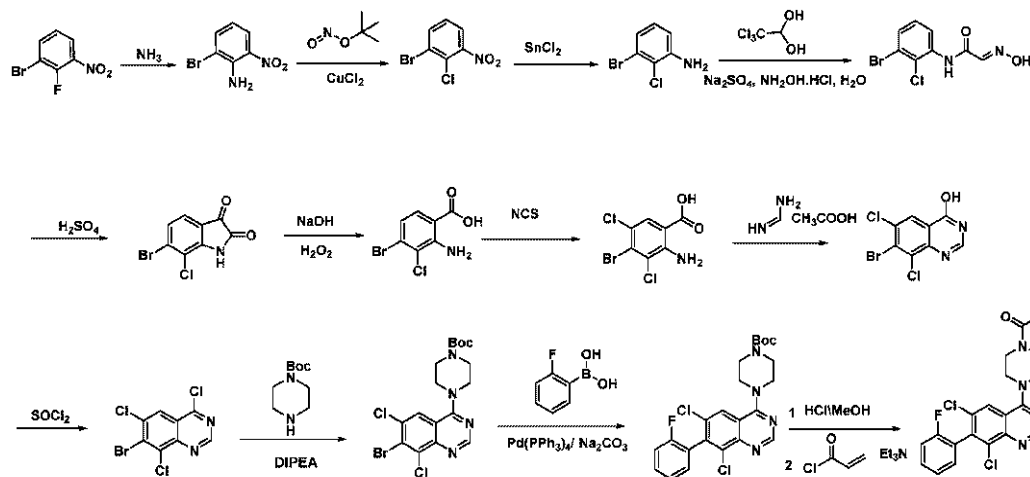
1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.18 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 2.0, 10.0 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 8H). ESI-MS m/z: 462.3 [M+1]⁺

【0552】

実施例 37

1 - (4 - (6, 8 - ジクロロ - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化122】



10

20

実施例 37 は、一般的合成方法 V による例示的調製を提供する。

2 - プロモ - 6 - ニトロアニリン

【0553】

1 - プロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン (6.0 g, 27.27 mmol) および NH₃ を含む CH₃OH (7 M, 20 mL) の混合物を、封管中にて 100 °C で 16 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を H₂O に溶解し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 100) によって精製して、生成物を黄色固体として得た (5.4 g、収率 91.3%)。

30

1 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロベンゼン

【0554】

2 - プロモ - 6 - ニトロアニリン (3.0 g, 13.84 mmol)、亜硝酸 tert - ブチル (2.85 g, 27.68 mmol)、および CuCl₂ (3.7 g, 27.68 mmol) を含む CH₃CN (60 mL) の混合物を、アルゴン下にて 60 °C で 1 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、H₂O で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 100) によって精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た (2.7 g、収率 82.7%)。

40

3 - プロモ - 2 - クロロアニリン

【0555】

1 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロベンゼン (2.7 g, 11.44 mmol) および SnCl₂ (12.97 g, 57.20 mmol) を含む CH₃CH₂OH (60 mL) の混合物を、3 時間撹拌しながら還流した。混合物を RT に冷却し、H₂O で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 50) によって精製して、生成物をオフホワイト色の固体として得た (1.3 g、収率 55.2%)。

1 - (4 - (6, 8 - ジクロロ - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

50

【 0 5 5 6 】

表題化合物を、実施例 3 0 に記載の手順にしたがって 3 - ブロモ - 2 - クロロアニリンから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.76 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 6.83 (dd, J = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, J = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, J = 2.4, 10.4, 1H), 3.93-3.76 (m, 8H). ESI-MS m/z: 430.1 [M + H]⁺

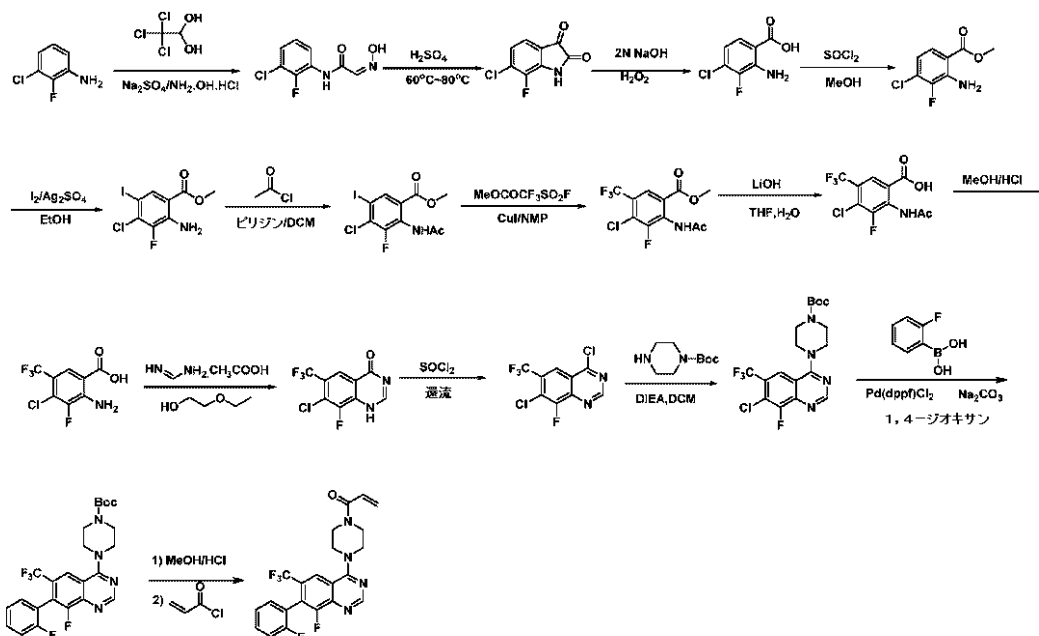
【 0 5 5 7 】

実施例 3 8

1 - (4 - (8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

10

【 化 1 2 3 】



20

実施例 3 8 は、一般的合成方法 W による例示的調製を提供する。

2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸

30

【 0 5 5 8 】

表題化合物を、実施例 3 0 に記載の手順にしたがって 3 - クロロ - 2 - フルオロベンゼンアミンから調製した。

メチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロベンゾアート

【 0 5 5 9 】

0 の 2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸 (7 . 0 g、35 . 0 mmol) を含む MeOH (100 mL) 溶液に、塩化チオニル (8 . 37 g、70 mmol) を滴下した。混合物を RT で 30 分間加温しながら攪拌し、次いで、攪拌しながら 16 時間還流した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (10 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製して、所望の生成物 (4 . 0 g、収率 56 %) を白色固体として得た。

40

1 - (4 - (8 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 7 - (2 - フルオロフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 5 6 0 】

表題化合物を、実施例 3 2 に記載の手順にしたがってメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロベンゾアートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 6.87-6.80 (dd, J = 11.0, 16.4 Hz, 1H), 6.21-6.16 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77-5.73 (dd, J = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.85-3.72 (m, 4

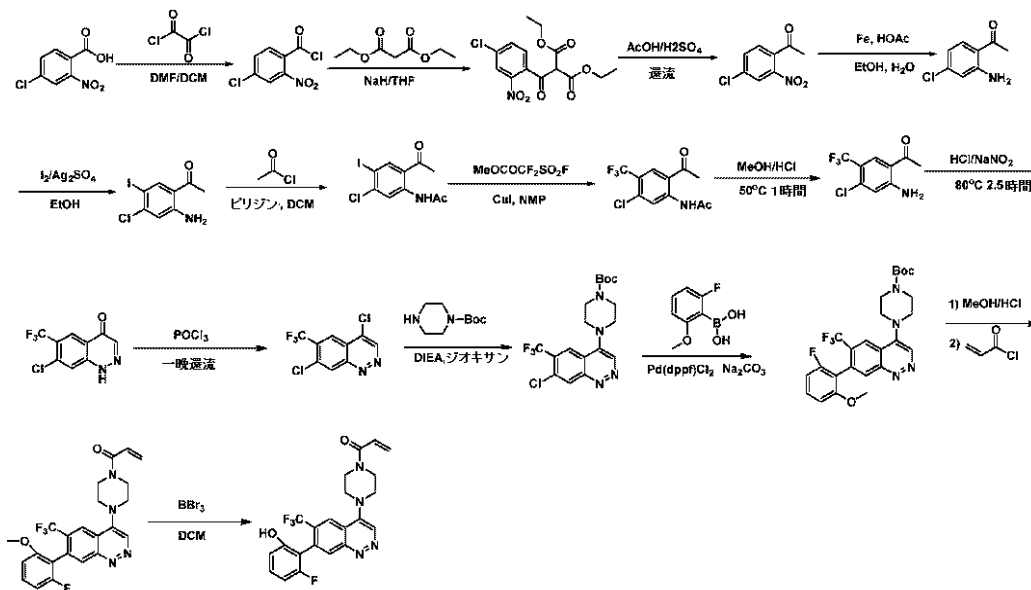
50

H). ESI-MS m/z : 449.2 $[M+H]^+$

【 0 5 6 1 】

实施例 39

1 - (4 - (7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成
【化 1 2 4】



実施例 39 は、一般的合成方法 X による例示的調製を提供する。

1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) エタノン

【 0 5 6 2 】

0 の 4 - クロロ - 2 - ニトロ安息香酸 (15 . 0 g、75 mmol) を含む THF (250 mL) の攪拌溶液に、塩化オキサリル (13 mL、150 mmol) を添加後、DMF (2 滴) を添加した。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで、攪拌しながら 2 時間還流した。混合物を真空中で濃縮乾固して、4 - クロロ - 2 - ニトロベンゾイルクロリドを得た。

【 0 5 6 3 】

マロン酸ジエチル (12.0 g、75 mmol) を含む THF (250 mL) の溶液に、NaH (3.6 g、90 mmol) を分割して添加し、得られた混合物を RT で 20 分間攪拌した。4-クロロ-2-ニトロベンゾイルクロリドを含む THF (100 mL) 溶液を、0 の反応混合物に滴下した。得られた混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いで、80 で 2 時間攪拌した。混合物を水で反応停止させ、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、AcOH (25 mL) および 20 % H₂SO₄ (25 mL) に溶解し、得られた混合物を、80 で 6 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、ブライン、水、および NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (5.0 g、収率 33 %) を淡黄色固体として得た。

1 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニル) エタノン

【 0 5 6 4 】

メチル 1 - (4 - クロロ - 2 - ニトロフェニル) エタノン (5 . 0 g、2 5 m m o l) および F e (5 . 6 g、1 0 0 m m o l) を含む C H ₃ C O O H (5 0 m L) および H ₂ O (5 0 m L) の混合物を、1 6 時間攪拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液で反応停止させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテ

ル = 1 : 4) によって精製して、所望の生成物 (3 . 8 g 、 収率 8 9 %) を黄色固体として得た。

1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - ヨードフェニル) エタノン

【 0 5 6 5 】

I_2 (4 . 5 g 、 1 7 . 7 m m o l) および Ag_2SO_4 (5 . 5 g 、 1 7 . 7 m m o l) を含む $EtOH$ (1 0 0 m L) の混合物に、1 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニル) エタノン (3 . 0 g 、 1 7 . 7 m m o l) を添加し、得られた混合物を RT で 4 5 分間撹拌した。固体を濾別し、ジクロロメタンで洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物 (2 . 0 g 、 収率 3 8 %) を白色固体として得た。ESI - MS m/z : 2 9 5 . 3 [$M+H$] $^+$.

10

N - (2 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ヨードフェニル) アセトアミド

【 0 5 6 6 】

0 のメチル 2 - アミノ - 4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - ヨードベンゾアート (2 . 0 g 、 6 . 8 m m o l) およびピリジン (1 . 6 g 、 2 0 . 3 m m o l) を含む DCM (5 0 m L) の撹拌溶液に、塩化アセチル (6 3 4 m g 、 8 . 1 4 m m o l) を添加した。混合物を RT で 1 6 時間撹拌した。反応混合物をブラインで洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (1 . 4 g 、 収率 6 1 %) を得た。ESI - MS m/z : 3 3 8 . 4 [$M+H$] $^+$.

20

N - (2 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド

【 0 5 6 7 】

RT の N - (2 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ヨードフェニル) アセトアミド (1 . 4 g 、 4 . 2 m m o l) およびメチル 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - (フルオロスルホニル) アセタート (1 . 6 g 、 8 . 3 m m o l) を含む NMP (2 0 m L) の撹拌溶液に、 CuI (2 3 5 m g 、 1 . 2 4 m m o l) を添加し、得られた混合物を 9 0 で 1 6 時間撹拌した。混合物を水で反応停止させ、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (1 . 0 g 、 収率 8 7 %) をオイルとして得た。ESI - MS m/z : 2 8 0 . 1 [$M+H$] $^+$.

30

1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノン

【 0 5 6 8 】

2 - アセトアミド - 4 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (1 . 0 g 、 3 . 5 8 m m o l) を含む $HCl / MeOH$ (2 . 8 5 M 、 1 0 m L) の混合物を 6 0 で 1 . 5 時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、所望の生成物 (9 0 0 m g) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

7 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) シンノリン - 4 (1 H) - オン

【 0 5 6 9 】

40

濃 HCl (1 0 m L) を、1 - (2 - アミノ - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エタノン (9 0 0 m g 、 3 . 5 8 m m o l) に添加した。混合物を 0 に冷却後、亜硝酸ナトリウム (2 5 9 m g 、 3 . 7 6 m m o l) の水溶液 (2 m L) を 3 0 分間にわたって添加した。混合物を 0 で 3 0 分間撹拌し、次いで、6 0 で 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、水に注いだ。固体を濾過によって回収して、所望の粗生成物 (6 8 0 m g 、 収率 7 7 %) を得た。

1 - (4 - (7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 6 - (トリフルオロメチル) シンノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 5 7 0 】

表題化合物を、実施例 2 9 に記載の手順にしたがって 7 - クロロ - 6 - (トリフルオロ

50

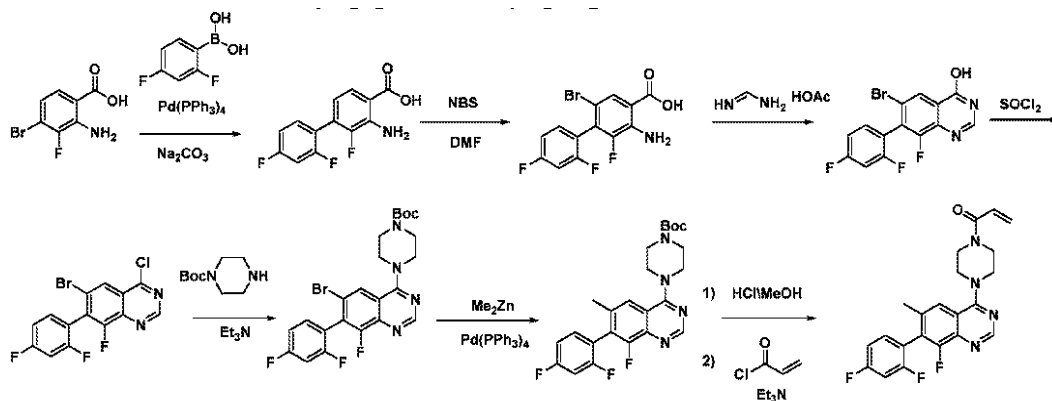
メチル) シンノリン - 4 (1 H) - オンから調製した。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) : 9.06 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.69-6.62 (dd, J = 14.0, 12.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 2.6, 14.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 2.2, 10.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.54-3.52 (m, 4H). ESI-MS m/z: 447.2 [M+H]⁺

【 0 5 7 1 】

実施例 4 0

1 - (4 - (7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 6 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【 化 1 2 5 】



実施例 4 0 は、一般的合成方法 A J による例示的調製を提供する。

3 - アミノ - 2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸

【 0 5 7 2 】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ安息香酸 (4 0 0 m g 、 1 . 7 1 m m o l) 、 (2 , 4 - ジフルオロフェニル) ボロン酸 (4 0 5 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (1 9 7 m g 、 0 . 1 7 1 m m o l) 、 および N a ₂ C O ₃ (7 2 5 m g 、 6 . 8 4 m m o l) を含む 1 , 4 - ジオキサン / H ₂ O (1 0 m L / 2 m L) の混合物を、アルゴン下にて 1 0 0 ° で 1 6 時間撹拌した。混合物を R T に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 2 0 : 1) によって精製して、所望の生成物 (3 7 4 m g 、 収率 8 1 . 9 %) をオフホワイト色の固体として得た。ESI - M S m / z : 2 6 8 . 1 [M + H] ⁺ .

3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸

【 0 5 7 3 】

3 - アミノ - 2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (3 7 4 m g 、 1 . 4 m m o l) および N B S (2 4 9 m g 、 1 . 4 m m o l) を含む D M F (4 m L) の混合物を R T で 2 時間撹拌した。反応混合物を H ₂ O で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 : 1) によって精製して、所望の生成物 (3 3 0 m g 、 収率 6 7 . 9 %) を灰色固体として得た。ESI - M S m / z : 3 4 5 . 9 [M + H] ⁺ .

6 - ブロモ - 7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - オール

【 0 5 7 4 】

3 - アミノ - 6 - ブロモ - 2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸 (3 3 0 m g 、 0 . 9 5 m m o l) およびホルムイミドアミドアセタート (7 9 0 m g 、 7 . 6 m m o l) の混合物を、1 6 時間撹拌しながら還流した。混合物を R T に冷却し、水で反応停止させた。固体沈殿物を濾過によって回収し、石油エーテル

10

20

30

40

50

- 酢酸エチル - MeOH 混合物 (100 : 10 : 5) でリンスし、真空中で乾燥させて、粗生成物 (320 mg、収率 94.8%) を褐色固体として得た。ESI-MS m/z : 354.9 [M+H]⁺.

6 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン

6 - ブロモ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - オール (320 mg、0.901 mmol)、SOCl₂ (3 mL)、および DMF (触媒) の混合物を、1 時間攪拌しながら還流した。混合物を RT に冷却し、次いで、真空中で濃縮して、所望の生成物を褐色固体として得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

tert - ブチル - 4 - (6 - ブロモ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0575】

上記で得た粗 6 - ブロモ - 4 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリンを、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (344 mg、1.80 mmol) および DIPEA (585 mg、4.50 mmol) を含むジオキサン (10 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を攪拌しながら 16 時間還流し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止させた。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 2 : 1) によって精製して、所望の生成物 (410 mg、収率 87%、2 工程) をオフホワイト色の固体として得た。ESI-MS m/z : 523.1 [M+H]⁺.

tert - ブチル - 4 - (7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 6 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0576】

RT で窒素雰囲気下の tert - ブチル - 4 - (6 - ブロモ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、0.382 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (44 mg、0.0382 mmol) を含む THF (4 mL) 溶液に、ジメチル亜鉛 (1.147 mL、1.147 mmol、1.0 M の THF 溶液) を添加した。得られた混合物を RT で 30 分間攪拌し、次いで、50 °C で一晩攪拌した。混合物を RT に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 HPLC によって精製して、所望の生成物 (90 mg、収率 51.3%) をオフホワイト色の固体として得た。ESI-MS m/z : 459.2 [M+H]⁺.

1 - (4 - (7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 6 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0577】

表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 2 工程で tert - ブチル - 4 - (7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - フルオロ - 6 - メチルキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

: 8.67 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 10.4, 16.8, 1H), 6.18 (dd, J = 2.4, 16.8, 1H), 5.75 (dd, J = 2.0, 10.4, 1H), 3.87-3.77 (m, 8H), 2.26 (s, 3H). ESI-MS m/z :

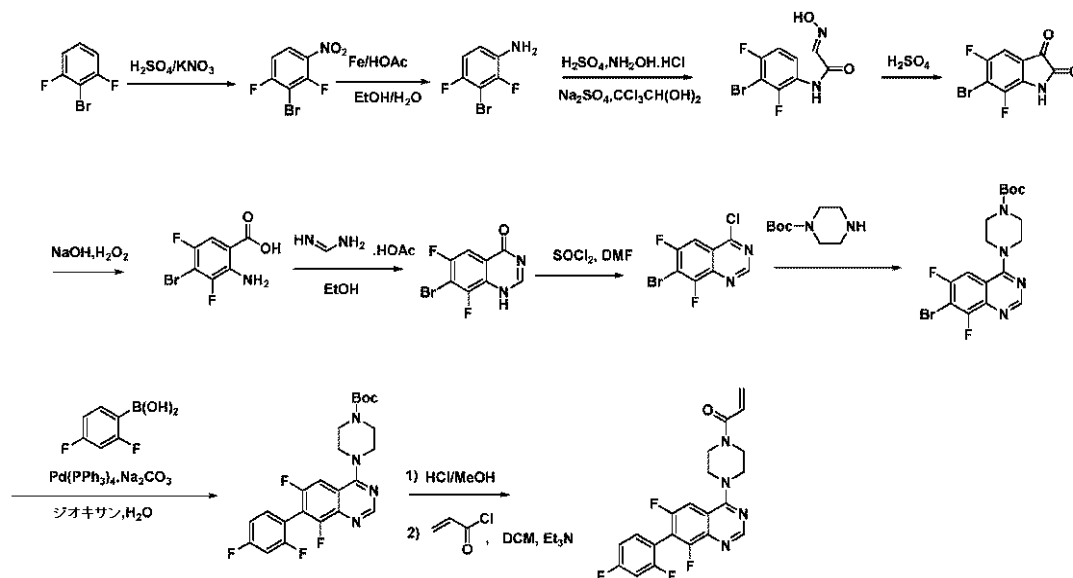
413.2 [M + H]⁺

【0578】

実施例 41

1 - (4 - (7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化 1 2 6】



10

実施例 4 1 は、一般的合成方法 Y による例示的調製を提供する。

2 - プロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン

【 0 5 7 9】

KNO₃ (5 . 2 0 g、5 1 . 8 0 m m o l) を、0 の 2 - プロモ - 1 , 3 - ジフル
 オロベンゼン (5 . 0 g、2 6 . 0 m m o l) を含む H₂SO₄ (3 0 m L) 溶液に添加
 し、2 5 で 1 8 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を
 飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、
 生成物を黄色固体として得た (5 . 0 g、収率 8 1 %) 。

3 - プロモ - 2 , 4 - ジフルオロアニリン

【 0 5 8 0】

R T の 2 - プロモ - 1 , 3 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン (5 g、2 1 . 0 1 m m
 o l)、AcOH (5 . 7 0 g、9 4 . 5 3 m m o l)、EtOH (1 0 0 m L)、およ
 び H₂O (6 0 m L) の混合物に、鉄粉 (5 . 3 0 g、9 4 . 5 3 m m o l) を分割して
 添加し、得られた混合物を R T で 1 6 時間攪拌した。混合物を、NaOH (5 N) 溶液で
 中和し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾
 燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (
 石油) によって精製して、所望の生成物 (1 . 6 0 g、収率 3 7 %) を褐色オイルとして
 得た。

N - (3 - プロモ - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトア
 ミド

【 0 5 8 1】

3 - プロモ - 2 , 4 - ジフルオロアニリン (1 . 6 0 g、7 . 6 9 m m o l)、Na₂
 SO₄ (9 . 8 g、6 8 . 7 7 m m o l)、2 , 2 , 2 - トリクロロエタン - 1 , 1 - ジ
 オール (1 g、5 . 8 2 m m o l)、およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド (1 . 1
 g、1 5 . 8 7 m m o l) の混合物に、濃硫酸 (4 m L) を添加した。得られた混合物を
 1 3 0 で 2 時間攪拌し、黄色沈殿物を形成させた。混合物を R T に冷却した。固体を濾
 過によって回収し、水でリンスし、風乾して、所望の生成物 (1 . 3 g、収率 6 1 %) を
 得た。

1 - (4 - (6 , 8 - ジフルオロ - 7 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) キナゾリン - 4
 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 5 8 2】

表題化合物を、実施例 3 0 に記載の手順にしたがって N - (3 - プロモ - 2 , 4 - ジフ
 ルオロフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセトアミドから調製した。¹H NMR (4 0 0
 MHz, CDCl₃) : 8.83 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.63

50

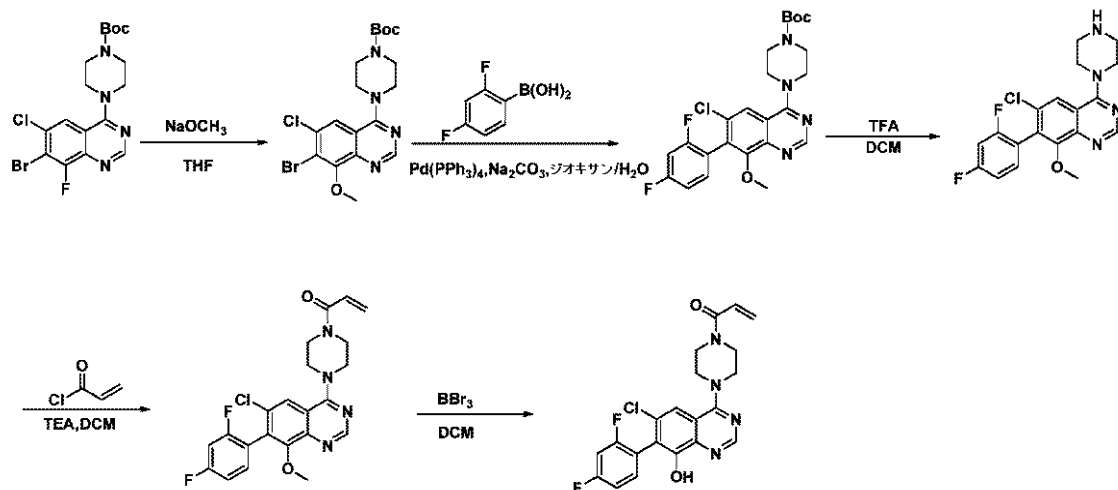
(dd, $J = 10.5, 16.9$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 1.3, 16.8$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 1.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 8 H). ESI-MS m/z : 417.2 $[M + H]^+$

【0583】

実施例 4 2

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化 1 2 7】



実施例 4 2 は、一般的合成方法 Z による例示的調製を提供する。

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0584】

RT の tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (45 mg, 0.10 mmol) を含む THF (8 mL) 溶液に、 CH_3ONa (17 mg, 0.15 mmol) を添加し、得られた混合物を 16 時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た (32 mg, 収率 70%)。ESI-MS m/z : 459.1 $[M + H]^+$ 。

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【0585】

tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (65 mg, 0.14 mmol)、2, 4 - ジフルオロフェニルボロン酸 (25 mg, 0.15 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (16 mg, 0.014 mmol)、および Na_2CO_3 (45 mg, 0.42 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン / H_2O (8 mL / 2 mL) の混合物を、アルゴン下にて 100 で 16 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (1% メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、所望の生成物 (17 mg, 収率 25%) を白色固体として得た。ESI-MS m/z : 491.2 $[M + H]^+$ 。

6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン

【0586】

RT の tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8

10

20

30

40

50

- メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (22 mg、0.044 mmol) を含むジクロロメタン (5 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加し、得られた混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。得られた生成物を NaHCO₃ 溶液で反応停止させ、水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物を白色固体として得た (17 mg、収率 100%)。

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0587】

0 の上記で得た粗 6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン (17 mg、0.0448 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) および Et₃N (14 mg、0.134 mmol) の溶液に、塩化アクリロイル (5 mg、0.05 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 で 2 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応停止させ、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 TLC によって精製して、所望の生成物 (9 mg、収率 47%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.82-3.92 (m, 8H). ESI-MS m/z: 445.2 [M + H]⁺

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - ヒドロキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【0588】

- 78 で窒素下の 1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 8 - メトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (53 mg、0.119 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) 溶液に、BBr₃ (298 mg、1.19 mmol) を添加し、得られた混合物を、- 78 から RT で 3 時間撹拌した。混合物を - 30 に冷却し、NaHCO₃ 溶液を添加した。水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、分取 TLC によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た (17 mg、収率 33%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 1H), 6.15-6.20 (m, 1H), 5.72-5.76 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 8H). ESI-MS m/z: 431.1 [M + H]⁺

【0589】

実施例 43

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成

10

20

30

40

50

40

- 5 の 4 - ブロモ - 2 - ニトロ - 6 - (トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (4 . 1 g、13 . 75 mmol) を含む THF、H₂O、および t - BuOH の混合物の溶液に、NaClO₂ (4 . 97 g、55 . 03 mmol) および NaH₂PO₄ (6 . 6 g、55 . 03 mmol) を添加した。混合物を、2 - メチルブト - 2 - エン (6 . 75 g、96 . 25 mmol) 液滴で処置した。反応物を 0 で 1 . 5 時間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、2 N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して

50

粗生成物 (4 . 4 g) を得た。これを次の工程で直接使用した。

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

【 0 5 9 4 】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ安息香酸 (4 . 4 g 、 1 2 . 9 m m o l) を含む AcOH (4 0 m L) および H_2O (2 0 m L) の混合物の溶液に、 Fe (3 . 6 g 、 6 4 . 5 m m o l) を添加し、得られた混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、 EtOAc で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、標的生成物 (3 . 1 g) を得た。これをさらに精製しなかった。
メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート

【 0 5 9 5 】

Cs_2CO_3 (4 . 8 2 g 、 1 4 . 7 9 m m o l) を、2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (2 . 8 g 、 9 . 8 6 m m o l) を含む DMF (3 0 m L) 溶液に添加し、得られた混合物を RT で 4 0 分間撹拌した。この混合物に、 CH_3I (1 . 4 g 、 9 . 8 6 m m o l) を滴下し、 RT で 1 6 時間撹拌し続けた。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 1 0) によって精製して、所望の生成物 (2 . 9 g 、 収率 9 7 %) を黄色固体として得た。

メチル 6 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート

【 0 5 9 6 】

RT のメチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾアート (2 . 8 g 、 9 . 3 9 m m o l) を含むイソプロピルアルコール (4 5 m L) 溶液に、 NCS (1 . 5 1 g 、 1 1 . 2 8 m m o l) を分割して添加し、得られた混合物を、1 6 時間撹拌しながら還流した。混合物を RT に冷却し、残渣を、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 2 0) によって精製して、所望の生成物 (8 6 0 m g 、 収率 2 7 %) を得た。

1 - (4 - (6 - クロロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 5 9 7 】

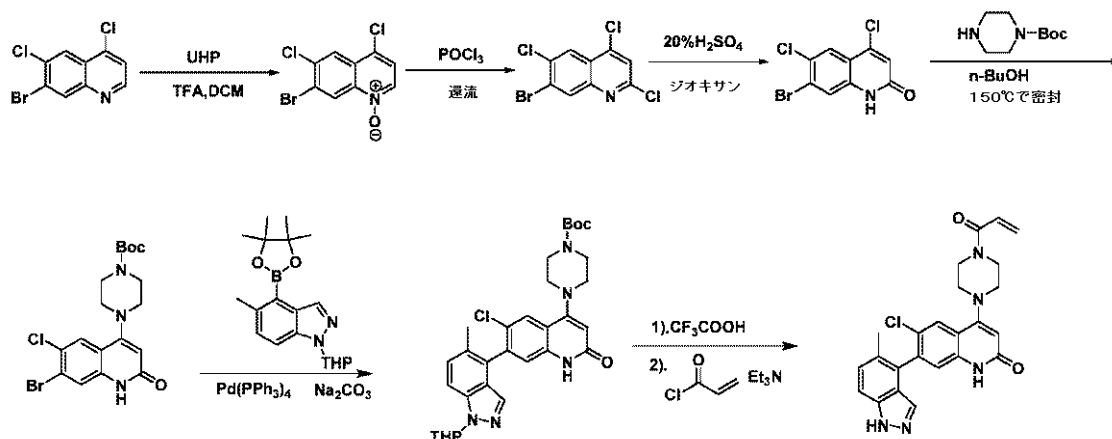
表題化合物を、実施例 3 0 に記載の手順にしたがってメチル 6 - アミノ - 4 - ブロモ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゾアートから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 10.29 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 6.17-6.12 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.74-5.70 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.46 (m, 2H). ESI-MS m/z : 481.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 0 5 9 8 】

実施例 4 4

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オンの合成

【化 1 2 9】



10

実施例 44 は、一般的合成方法 A B による例示的調製を提供する。

7 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロキノリン N - オキシド

【 0 5 9 9 】

アルゴン下の 7 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロキノリン (5 0 0 m g 、 1 . 8 2 m m o l) を含む DC の攪拌溶液に、UHP (3 5 9 m g 、 3 . 8 2 m m o l) を添加した。混合物を 0 に冷却し、TFA (4 1 5 m g 、 3 . 6 4 m m o l) を添加した。得られた混合物を RT で 1 6 時間攪拌した。混合物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (4 5 0 m g 、 収率 8 5 %) を得た。ESI - MS m/z : 292 . 3 [M + H] ⁺ .

20

7 - プロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロキノリン

【 0 6 0 0 】

7 - プロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロキノリン N - オキシド (4 5 0 m g 、 1 . 5 5 m m o l) を含む POCl_3 (2 0 m L) の混合物を、1 時間攪拌しながら還流した。混合物を濃縮乾固し、残渣を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 5) によって精製して、所望の生成物 (4 0 0 m g 、 収率 8 4 %) を固体として得た。ESI - MS m/z : 310 . 1 [M + H] ⁺ .

30

7 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロキノリン - 2 (1 H) - オン

【 0 6 0 1 】

7 - プロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロキノリン (4 0 0 m g 、 1 . 2 9 m m o l) を含む 2 0 % H_2SO_4 (1 0 m L) およびジオキサン (1 0 m L) の混合物を 1 4 0 で 8 時間攪拌した。混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物 (2 5 0 m g 、 収率 6 6 %) を固体として得た。ESI - MS m/z : 292 . 1 [M + H] ⁺ .

tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

【 0 6 0 2 】

7 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロキノリン - 2 (1 H) - オン (2 5 0 m g 、 0 . 8 5 6 m m o l) および tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (7 9 6 m g 、 4 . 2 8 m m o l) を含む n - BuOH (1 0 m L) の混合物を、封管中にて 1 5 0 で 2 4 時間攪拌した。混合物を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / MeOH = 3 0 : 1) によって精製して、所望の生成物 (1 8 0 m g 、 収率 4 7 %) を固体として得た。ESI - MS m/z : 442 . 1 [M + H] ⁺ .

50

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン

【 0 6 0 3 】

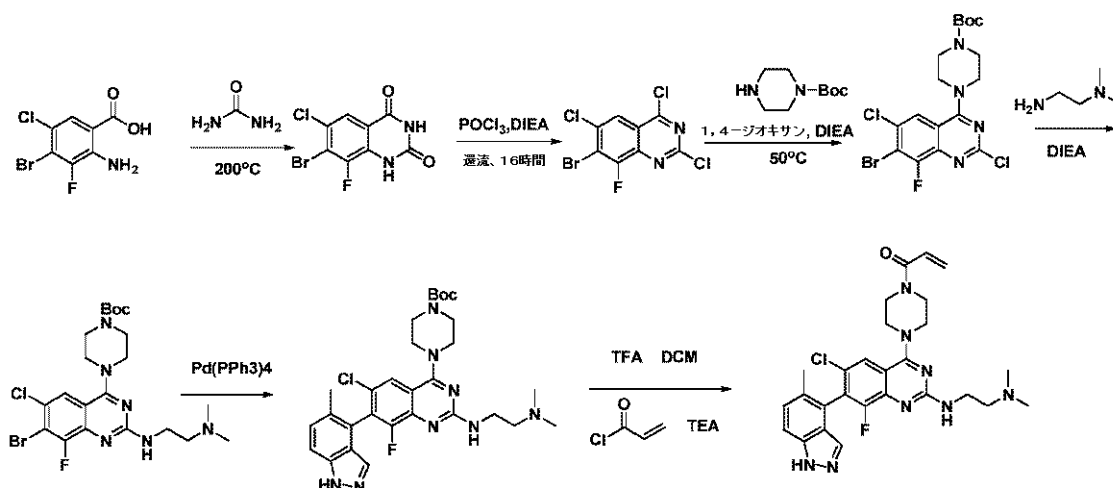
表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって *tert* - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソキノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 13.15 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.90-6.84 (dd, J = 12.0, 16.4 Hz, 1H), 6.20-6.15 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.77-5.74 (dd, J = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.17(s, 3H). ESI-MS m/z : 450.2 [M+H]⁺

【 0 6 0 4 】

実施例 4 5

1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【 化 1 3 0 】



実施例 4 4 は、一般的合成方法 A C による例示的調製を提供する。

7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【 0 6 0 5 】

メチル 2 - アミノ - 4 - プロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸 (10 . 0 g、39 . 9 mmol) および尿素 (12 g、199 . 6 mmol) の混合物を 200 で 3 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、酢酸エチルでトリチュレートし、乾燥させて、粗生成物 (13 g) を褐色固体として得た。

7 - プロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロ - 8 - フルオロキナゾリン

【 0 6 0 6 】

7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (13 g、44 . 5 mmol) を含む POCl₃ (200 mL) および DIPEA (20 mL) の混合物を、16 時間撹拌しながら還流した。混合物を RT に冷却し、真空中で濃縮して POCl₃ を除去した。残渣を、シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (5 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製し、次いで、HCl (1 M) によって洗浄して生成物 (10 . 4 g、収率 74 %) を黄色固体として得た。

4 - (7 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【 0 6 0 7 】

RT の 7 - プロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロ - 8 - フルオロキナゾリン (10 . 4 g、

33.3 mmol) および DIEA (29 mL、167 mmol) を含む 1, 4 - ジオキサン (100 mL) 溶液に、tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (6.2 g、33.3 mmol) を添加した。得られた混合物を、50 で 20 分間撹拌した。混合物を RT に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (MeOH / ジクロロメタン = 1 : 200) によって精製して、所望の生成物 (6 g、収率 40%) を黄色固体として得た。ESI - MS m/z : 447.2 [M + H]⁺.

tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) - 7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

10

【0608】
tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 2, 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、0.63 mmol) を含むプロパン - 2 - オール (10 mL) の撹拌溶液に、DIEA (243 mg、1.88 mmol) および N¹, N¹ - ジメチルエタン - 1, 2 - ジアミン (166 mg、1.88 mmol) を添加し、得られた混合物を 95 で一晩撹拌した。混合物を RT に冷却し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (1 - 5% MeOH / ジクロロメタン (dichloromethane)) によって精製して、所望の生成物 (230 mg、収率 69%) を白色固体として得た。ESI - MS m/z : 531.3 [M + H]⁺.

20

1 - (4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - エン - 1 - オン

【0609】

表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 3 工程で tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 6.96-7.32 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 2.2, 16.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 2.1, 10.3 Hz, 1H), 3.72-3.84 (m, 8H), 3.45 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 9H). ESI-MS m/z: 537.4 [M + H]⁺

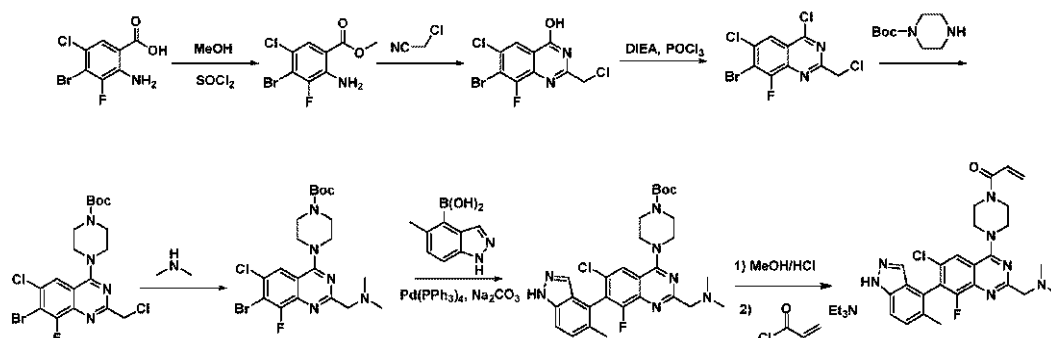
30

【0610】

実施例 46

1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化131】



40

実施例 46 は、一般的合成方法 A D による例示的調製を提供する。

50

メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロベンゾアート

【 0 6 1 1 】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロ安息香酸 (1 . 0 g、3 . 7 4 6 mmol) を含む CH_3OH (3 0 mL) の混合物に、 SOCl_2 (4 . 4 5 7 g、3 7 . 4 6 mmol) を滴下し、得られた混合物を 1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 1 0) によって精製して、生成物を桃色固体として得た (8 4 8 mg、収率 8 1 %)。

7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - オール

10

【 0 6 1 2 】

メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 3 - フルオロベンゾアート (5 0 0 mg、1 . 7 7 9 mmol) および 2 - クロロアセトニトリル (6 6 7 mg、8 . 8 9 5 mmol) を含むジオキサン (3 0 mL) の混合物に、 HCl ガスを RT で 1 時間バブリングし、得られた混合物を 8 0 で 1 6 時間撹拌した。混合物を RT に冷却し、次いで、 Et_2O (2 0 mL) を添加した。1 時間の撹拌後、混合物を濾過し、白色固体を回収した。白色固体を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を白色固体として得た (6 0 5 mg、収率 1 0 4 %)。

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン

20

【 0 6 1 3 】

7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - オール (3 0 0 mg、0 . 9 2 5 mmol) および DIEA (3 mL) を含む POCl_3 (3 0 mL) の混合物を 1 3 0 で 1 6 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、トルエンで共沸した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 6) によって精製して、生成物を橙色固体として得た (3 2 0 mg、収率 1 0 0 %)。

tert - ブチル - 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 6 1 4 】

30

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン (3 2 0 mg、0 . 9 3 6 mmol) および tert - ブチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (2 6 0 mg、1 . 3 9 7 mmol) を含む $i\text{-PrOH}$ (3 0 mL) の混合物を 7 5 で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 : 4) によって精製して、生成物を黄色固体として得た (4 2 2 mg、収率 9 2 %)。ESI - MS m/z : 4 9 5 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

tert - ブチル - 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

40

【 0 6 1 5 】

7 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (クロロメチル) - 8 - フルオロキナゾリン (4 2 2 mg、0 . 8 5 7 mmol) およびジメチルアミン (2 . 0 M の THF 溶液、4 . 7 mL) の混合物を 8 0 で 1 6 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / MeOH = 3 0 : 1) によって精製して、生成物を高粘度橙色オイルとして得た (4 3 7 mg、収率 1 0 0 %)。ESI - MS m/z : 5 0 4 . 2 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

1 - (4 - (6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イ

50

ル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン

【 0 6 1 6 】

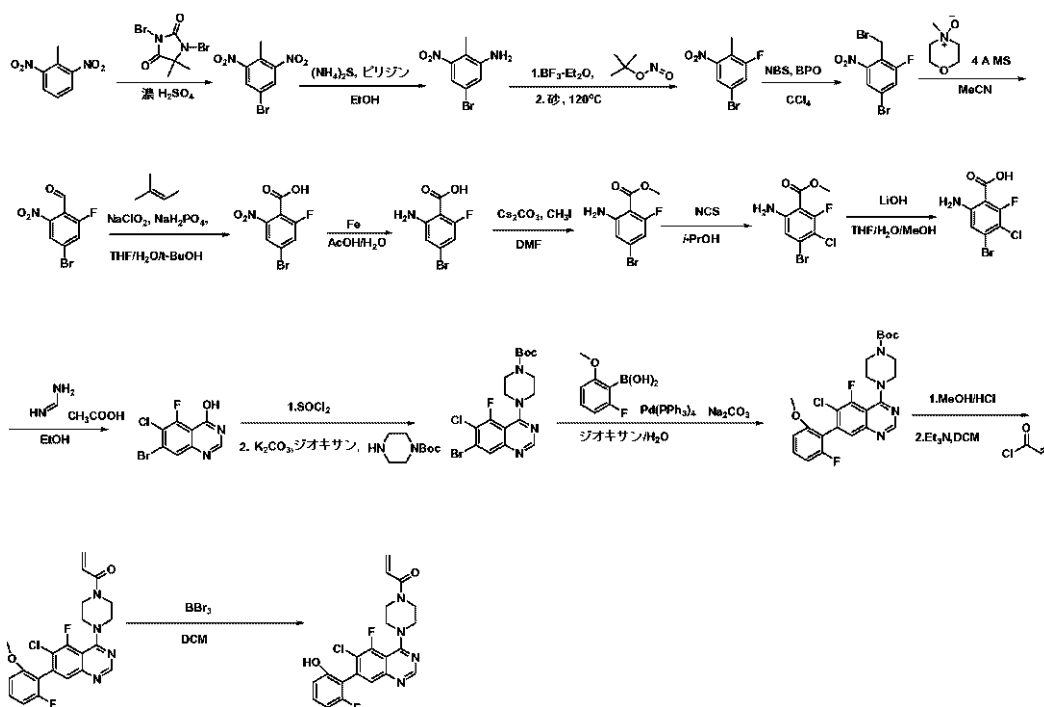
表題化合物を、実施例 2 に記載の手順にしたがって 3 工程で *tert* - ブチル - 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートから調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 13.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.88 (dd, *J*₁ = 10.4 Hz, *J*₂ = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 17.2 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J*₁ = 2.4 Hz, *J*₂ = 10.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.05 (m, 8H), 2.82 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). ESI-MS *m/z*: 508.2[M + H]⁺

10

【 0 6 1 7 】

実施例 4 7

1 - (4 - (6 - クロロ - 5 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オンの合成
【化 1 3 2】



20

30

実施例 4 7 は、一般的合成方法 A E による例示的調製を提供する。

5 - プロモ - 2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロベンゼン

【 0 6 1 8 】

2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロベンゼン (1 0 g 、 5 4 . 9 1 m m o l) を含む濃硫酸 (1 5 0 m L) 溶液に、 1 , 3 - ジプロモ - 5 , 5 - ジメチルイミダゾリジン - 2 , 4 - ジオン (9 . 4 2 g 、 3 2 . 9 4 m m o l) を添加し、得られた混合物を R T で 2 時間攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、 1 0 分間攪拌し、次いで、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、水、飽和 N a H C O ₃ 溶液、およびブラインで洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮して粗生成物 (1 5 g) を得た。

40

5 - プロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロアニリン

【 0 6 1 9 】

5 - プロモ - 2 - メチル - 1 , 3 - ジニトロベンゼン (1 1 . 2 g 、 4 2 . 9 1 m m o l) およびピリジン (1 5 . 6 g 、 1 9 7 . 4 7 m m o l) を含む E t O H (2 3 0 m L) の混合物に、 (N H ₄) ₂ S (3 9 g 、 2 2 % 水溶液) を、 1 時間にわたって滴下した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、 0 で 1 0 分間攪拌した。固体を濾過によって回収し、水でリンスし、真空下で乾燥させて 1 0 . 5 g の粗生成物を得た。

50

5 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゼン

【0620】

- 10 の5 - ブロモ - 2 - メチル - 3 - ニトロアニリン (9.5 g、41.12 mmol) および $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8.7 g、61.67 mmol) を含む THF (30 mL) およびジクロロメタン (60 mL) の混合物に、亜硝酸 tert - ブチル (5.1 g、49.34 mmol) を滴下し、得られた混合物を 0 で 1.5 時間撹拌した。混合物をジクロロメタン (200 mL) で希釈し、5 分間撹拌した。固体を濾過によって回収し、真空中で乾燥させた。粗生成物を砂と混合し、120 に 40 分間加熱した。混合物を RT に冷却し、次いで、ジクロロメタンでリンスした。有機層を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル) によって精製して、生成物を得た (3.6 g、収率 37.5%)。

10

5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 1 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン

【0621】

5 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゼン (11.2 g、47.86 mmol) および BPO (1.2 g、4.79 mmol) を含む CCl_4 (150 mL) 溶液に、NBS (10.2 g、57.43 mmol) を添加し、得られた混合物を、アルゴン下にて撹拌しながら 18 時間還流した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル) によって精製して、生成物を得た (11.7 g、収率 78%)。

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロベンズアルデヒド

20

【0622】

RT の 5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 1 - フルオロ - 3 - ニトロベンゼン (10 g、41.28 mmol) および 4 モレキュラーシーブ (25 g) を含む MeCN (120 mL) の混合物に、N - メチルモルホリン N - オキシド (9.2 g、82.14 mmol) を添加し、得られた混合物をアルゴン下で 1.5 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を H_2O 、1N HCl、およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物 (6.82 g、67%) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ安息香酸

【0623】

- 5 の 4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロベンズアルデヒド (4 g、16.13 mmol) を含む THF - H_2O - t - BuOH の溶液に、 NaClO_2 (5.83 g、64.51 mmol) および NaH_2PO_4 (7.74 g、64.51 mmol) を添加後、2 - メチルプト - 2 - エン (7.92 g、112.91 mmol) 液滴を添加した。混合物を 0 で 1.5 時間撹拌し、真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、2N HCl で pH 4 ~ 5 に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物 (4.8 g) を得た。これを次の工程で直接使用した。

30

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸

【0624】

4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ安息香酸 (4.8 g、18.18 mmol) を含む AcOH (40 mL) および H_2O (20 mL) の溶液に、Fe (5.1 g、90.9 mmol) を添加し、得られた混合物を RT で 2 時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物 (2.75 g) を得た。これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

40

メチル 2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロベンゾアート

【0625】

2 - アミノ - 4 - ブロモ - 6 - フルオロ安息香酸 (2.75 g、11.75 mmol) を含む DMF (40 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (5.74 g、17.63 mmol) を

50

添加し、得られた混合物をRTで40分間撹拌した。この混合物に、 CH_3I (1.75 g、12.33 mmol) を滴下し、得られた混合物をRTで16時間撹拌した。混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 15) によって精製して、所望の生成物 (2.32 g、収率80%) を黄色固体として得た。

メチル6-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロベンゾアート

【0626】

RTのメチル2-アミノ-4-ブロモ-6-フルオロベンゾアート (3.8 g、15.48 mmol) を含むイソプロピルアルコール (45 mL) 溶液に、 NCs (2.2 g、16.25 mmol) を分割して添加し、得られた混合物を、4時間撹拌しながら還流した。混合物を真空中で濃縮し、残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル = 1 : 30) によって精製して、所望の生成物を得た (1.68 g、収率38%)。

10

6-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸

【0627】

メチル6-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロベンゾアート (200 mg、0.71 mmol) を含むTHF (5 mL)、 H_2O (2 mL)、およびMeOH (1 mL) の混合物の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (297 mg、7.08 mmol) を添加した。得られた混合物をRTで2時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を水で希釈し、2N HCl でpH4~5に酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の生成物を得た (189 mg、収率100%)。

20

1-(4-(6-クロロ-5-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン

【0628】

表題化合物を、実施例30に記載の手順にしたがって6-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロ安息香酸から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 10.22 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 3H), 6.19-6.14 (dd, $J = 2.0, 16.8$ Hz, 1H), 5.75-5.72 (dd, $J = 2.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.78-3.70 (m, 8H). ESI-MS m/z : 431.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

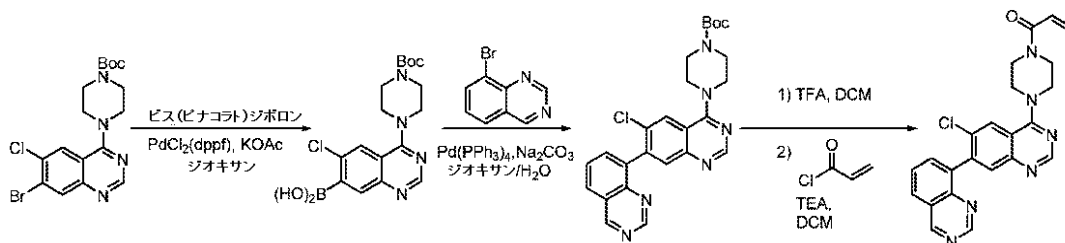
30

【0629】

実施例48

1-(4-(6-クロロ-7,8'-ビキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンの合成

【化133】



40

【0630】

実施例48は、一般的合成方法AFによる例示的調製を提供する。

(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロキナゾリン-7-イル)ボロン酸

tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-クロロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (1.45 g、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.02 g、2.3当量)、および酢酸カリウム (1.66 g、5.0当量) を含むジオキサ

50

ンの混合物を、窒素ガスで脱気した。PdCl₂(dppf)(306mg、0.11当量)の添加後、反応混合物を、窒素ガスで再度脱気した。得られた混合物を120℃で2時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物を収率43%で得た。

tert-ブチル4-(6-クロロ-[7,8'-ピキナゾリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0631】

封管中の(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロキナゾリン-7-イル)ボロン酸(108mg、1.0当量)を含むジオキサン(4mL)溶液に、8-プロモキナゾリン(79mg、1.3当量)、PdCl₂(dppf)(26mg、0.1当量)およびNa₂CO₃水溶液(1M、2mL)を添加した。得られた混合物を、マイクロ波反応器中にて120℃で5分間撹拌した。冷却後、冷却物を濾過し、EtOAcと水との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を次の工程で直接使用した。

1-(4-(6-クロロ-[7,8'-ピキナゾリン]-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オン-1-オン

【0632】

TFA(1mL)を、上記で得たtert-ブチル4-(6-クロロ-[7,8'-ピキナゾリン]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(131mg、1.0当量)を含むDCM(10mL)に添加した。反応混合物をRTで1時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。

【0633】

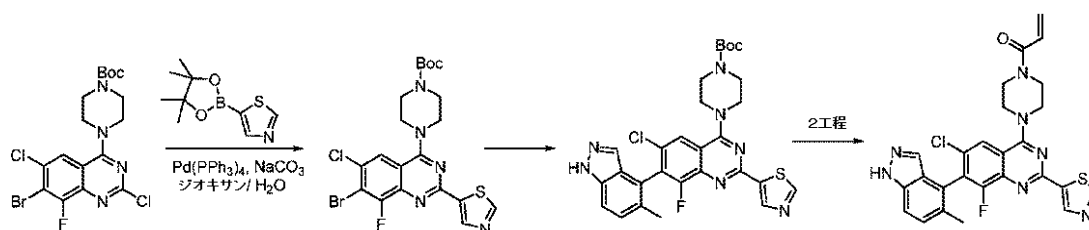
上記で得た粗化合物を含むEt₃N(0.5mL、13.0当量)およびジクロロメタン(10mL)の溶液に、塩化アクリロイル(0.062mL、2.8当量)を添加し、得られた混合物をRTで1.5時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮してDCMを除去した。残渣をEtOAcに溶解した。これを水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。カラム精製後、所望の生成物を、(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロキナゾリン-7-イル)ボロン酸から3工程にて収率44%で得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 9.73 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.700 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 8, 1.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 7, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.891 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 8H). ESI-MS m/z: 431.1 [M + H]⁺

【0634】

実施例49

1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-(チアゾール-5-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オン-1-オンの合成

【化134】



実施例49は、一般的合成方法AGによる例示的調製を提供する。

10

20

30

40

50

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート

【 0 6 3 5 】

5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - チアゾール (6 7 m g 、 1 . 1 当量) およびテトラキス (1 5 8 m g 、 0 . 5 当量) を、封管中の tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロ キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (1 3 3 m g 、 1 . 0 当量) を含むジオキサン (6 m L) および Na_2CO_3 水溶液 (1 M 、 3 m L) に添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器中にて 1 2 0 で 1 5 分間撹拌した。冷却後、この混合物中に (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) ボロン酸 (2 6 7 m g 、 5 . 1 当量) 、テトラキス (1 6 4 m g 、 0 , 5 当量) 、 4 m L のジオキサン、および 2 m L の Na_2CO_3 水溶液 (1 M) を添加した。得られた混合物を、マイクロ波反応器中にて 1 2 0 で 4 5 分間撹拌した。冷却後、冷却物を濾過し、EtOAc と水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 1 0 : 1) によって精製して、所望の生成物 (8 8 m g 、 収率 5 5 %) を固体として得た。ESI - MS m/z : 5 8 0 [M + H] ⁺ .

10

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オン

20

【 0 6 3 6 】

表題化合物を、実施例 4 6 に記載の手順にしたがって 2 工程で tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - (チアゾール - 5 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートから調製した。¹H NMR (500MHz , DMSO-*d*₆) : 13.19 (s , 1H) , 9.22 (s , 1H) , 8.70 (s , 1H) , 8.12 (s , 1H) , 7.60 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 7.59 (s , 1H) , 7.41 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 6.84 (dd , J = 17 , 10.5 Hz , 1H) , 6.18 (dd , J = 17 , 2.5 Hz , 1H) , 5.76 (dd , J = 10.5 , 2.5Hz , 1H) , 4.06-3.82 (m , 8H) , 2.18 (s , 3H) . ESI-MS m/z : 534.1 [M + H] ⁺

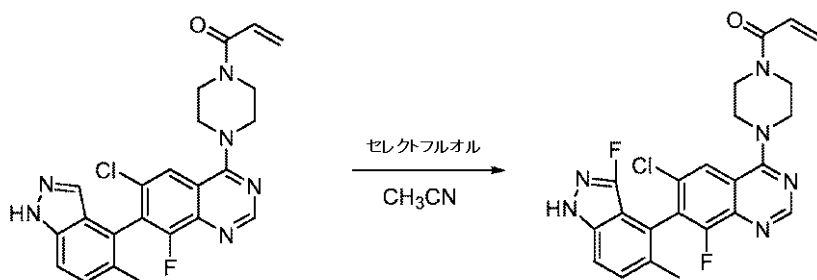
30

【 0 6 3 7 】

実施例 5 0

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オンの合成

【 化 1 3 5 】



40

実施例 5 0 は、一般的合成方法 A H による例示的調製を提供する。

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - フルオロ - 5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロピル - 2 - エン - 1 - オン

【 0 6 3 8 】

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4

50

-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン(45.1mg、0.1mmol)およびセレクトフルオル(53mg、0.15mmol)を含むアセトニトリル(5mL)の混合物を120で2時間撹拌した。混合物をRTに冷却し、DCMと水との間で分配した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、Isolera One (MeOH/DCM=0-5%)によるシリカゲルのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物を得た(4.4mg)。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : ^1H NMR (CDCl_3): 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.75-4.01 (m, 8H), 2.24 (s, 1H). ESI-MS m/z : 469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

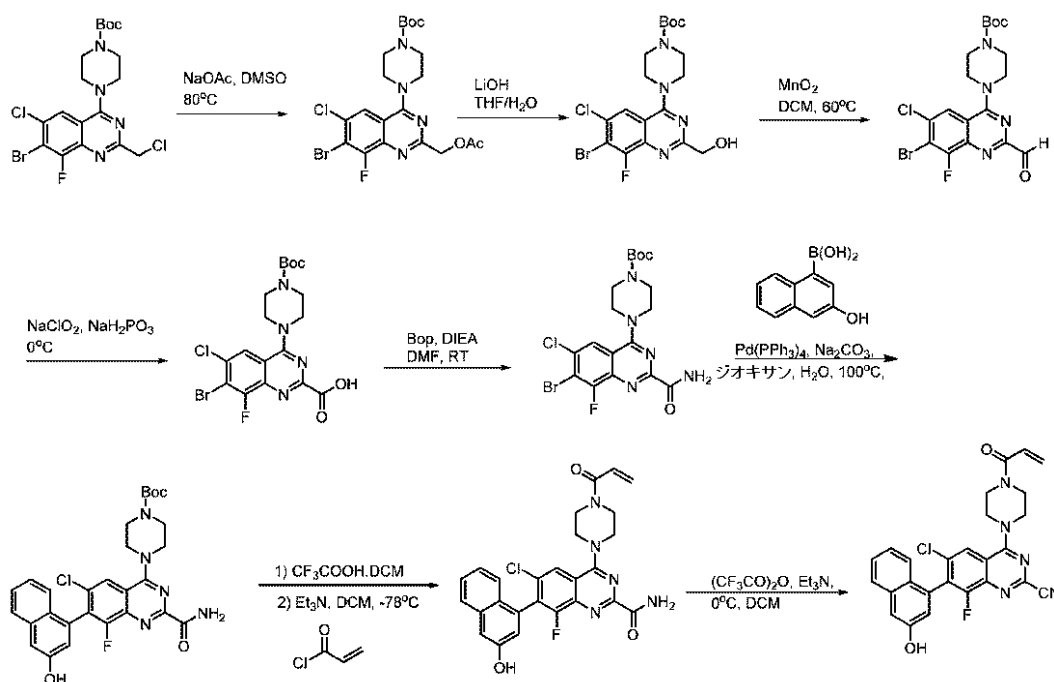
10

【0639】

実施例51

4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-カルボニトリルの合成

【化136】



20

30

tert-ブチル4-(2-(アセトキシメチル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0640】

tert-ブチル4-(7-ブromo-6-クロロ-2-(クロロメチル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(288mg、0.59mmol)を含むDMSO(10mL)の混合物に、NaOAc(143mg、1.75mmol)を添加し、得られた混合物を80で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/石油エーテル=1:2)によって精製して、生成物を得た(306mg、収率100%)。ESI-MS m/z : 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

tert-ブチル4-(7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート

【0641】

tert-ブチル4-(2-(アセトキシメチル)-7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート(306mg、0.59mmol)、LiOH·H₂O(99mg、2.64mmol)を含むTHF(30m

50

L) および H_2O (10 mL) の混合物を RT で 1 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を得た (286 mg、収率 100%)。ESI-MS m/z : 477.2 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-ホルミルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0642】

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (286 mg、0.60 mmol) および MnO_2 (523 mg、6.01 mmol) を含むジクロロメタン (30 mL) の混合物を 60 で 16 時間撹拌した。混合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/石油エーテル = 1:1) によって精製して、生成物を橙色固体として得た (212 mg、収率 74.5%)。ESI-MS m/z : 505.2 [M+H]⁺.

7-ブロモ-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2-カルボン酸

【0643】

0 の tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-ホルミルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (212 mg、0.45 mmol) を含む THF (10 mL)、t-BuOH (10 mL)、DCM (5 mL)、および H_2O (10 mL) の混合物に、 NaH_2PO_4 (215 mg、1.79 mmol) および $NaClO_2$ (162 mg、1.79 mmol) を添加し、得られた混合物を 0 で 1 時間撹拌した。この混合物に、2-メチルプロ-2-エン (219 mg、3.13 mmol) を添加し、1 時間撹拌し続けた。混合物を真空中で濃縮し、残渣を 1M HCl (30 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を黄色固体 (257 mg) として得た。これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。ESI-MS m/z : 489.1 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-2-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0644】

RT の 7-ブロモ-4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2-カルボン酸 (257 mg、0.53 mmol)、 NH_4Cl (112 mg、2.10 mmol)、BOP (464 mg、1.05 mmol) を含む DMF (10 mL) の混合物に、DIEA (271 mg、2.10 mmol) を含む DCM (5 mL) を滴下した。混合物を 1 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/MeOH = 40:1) によって精製して、生成物を黄色固体として得た (163 mg、収率 63.5%)。ESI-MS m/z : 490.1 [M+H]⁺.

tert-ブチル 4-(2-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0645】

tert-ブチル 4-(7-ブロモ-2-カルバモイル-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.16 mmol)、(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)ボロン酸 (34 mg、0.18 mmol)、 Na_2CO_3 (86 mg、0.82 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (19 mg、0.016 mmol) を含むジオキサン (15 mL) および H_2O (5 mL) の混合物を 100 で 16 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を飽和 Na

10

20

30

40

50

HCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / MeOH = 30 : 1）によって精製して、生成物を黄色固体として得た（35 mg、収率 40.2%）。ESI-MS m/z : 552.2 [M+H]⁺.

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - カルボキサミド

【0646】

tert - ブチル - 4 - (2 - カルバモイル - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (35 mg, 0.066 mmol) を含むジクロロメタン (10 mL) および CF₃COOH (2 mL) の混合物を、RT で 0.5 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン (20 mL) および Et₃N (32 mg, 0.317 mmol) に溶解した。混合物を -78 で撹拌し、塩化アクリロイル (5.4 mg, 0.063 mmol) を含むジクロロメタン (0.8 mL) を滴下した。混合物を -78 で 5 分間撹拌し、飽和 NaHCO₃ で反応停止させた。混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / MeOH = 40 : 1 15 : 1）によって精製して、生成物を白色固体として得た（33 mg）。ESI-MS m/z : 506.2 [M+H]⁺.

4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - カルボニトリル

【0647】

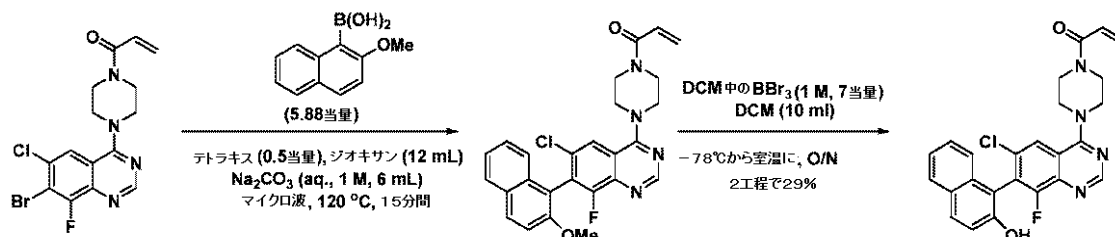
RT の 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - カルボキサミド (33 mg, 0.065 mmol) および Et₃N (33 mg, 0.326 mmol) を含むジクロロメタン (20 mL) の撹拌混合物に、(CF₃CO)₂O (68 mg, 0.326 mmol) を添加し、得られた混合物を 0.5 時間撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ で反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィ（ジクロロメタン / MeOH = 40 : 1）によって精製して、生成物を白色固体として得た（6 mg、収率 18.8%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 10.11 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.48-7.10 (m, 5H), 6.86 (dd, J = 10.4 Hz, J = 16.8 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.0 Hz, J = 16.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 2.4 Hz, J = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.89 (m, 4H). ESI-MS m/z: 488.2 [M+H]⁺.

【0648】

実施例 5 2

1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オンの合成

【化 137】



1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - メトキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロプ - 2 - エン - 1 - オン

【0649】

(2-メトキシナフタレン-1-イル)ボロン酸(904 mg、98%、5.88当量)およびテトラキス(431 mg、0.5当量)を、封管中の1-(4-(7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロp-2-エン-1-オン(297 mg、1.0当量)を含む1,4-ジオキサン(12 mL)およびNa₂CO₃水溶液(1 M、6 mL)の混合物に添加した。反応混合物を、マイクロ波反応器中で120℃で15分間加熱した。冷却後、ろ過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を次の工程で直接使用した。

1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロp-2-エン-1-オン

10

【0650】

-78℃の上記で得た1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-メトキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロp-2-エン-1-オンを含むジクロロメタン(10 mL)溶液に、BBr₃を含むDCM(1 M、4.7 mL、7当量)を滴下し、得られた混合物を-78℃から室温まで一晩撹拌した。0

にて飽和NaHCO₃水溶液で反応停止させた。混合物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィ(MeOH/DCM=1-10%)によって精製して、所望の生成物(100 mg、2工程で収率29%)を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) : 9.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3 H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 17, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.96-3.79 (m, 8H). ESI-MS m/z: 463.1 [M + H]⁺

20

【0651】

実施例53

化合物の生化学アッセイ

試験化合物を、10 mMのDMSO原液(Fisherカタログ番号BP-231-100)として調製した。KRAS G12C 1-169(hisタグ化タンパク質、GDP負荷)を、緩衝液(20 mM Hepes、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂)で2 μmに希釈した。化合物を、以下のように活性について試験した。

30

【0652】

化合物を、96ウェル保存プレート中でDMSOにて50×最終試験濃度に希釈した。化合物原液を、使用前にボルテックスし、任意の沈殿の兆候を注意深く観察した。以下のように希釈した。

・最終化合物濃度を100 μMにするために、化合物を5000 μM(5 μlの10 mM化合物原液+5 μlのDMSO)に希釈し、ピペティングによって十分に混合した。

・最終化合物濃度を30 μMにするために、化合物を1500 μM(3 μlの10 mM化合物原液+17 μlのDMSO)に希釈し、ピペティングによって十分に混合した。

40

・最終化合物濃度を10 μMにするために、化合物を500 μM(2 μlの10 mM化合物原液+38 μlのDMSO)に希釈し、ピペティングによって十分に混合した。

49 μlのタンパク質原液を、96-ウェルPCRプレート(Fisherカタログ番号1423027)の各ウェルに添加した。1 μlの50×希釈化合物を、12-チャンネルピペッターを使用してPCRプレート中の適切なウェルに添加した。反応物を、200 μl多チャンネルピペッターを使用したピペットの上下操作によって慎重且つ完全に混合した。プレートを、アルミニウムプレートシールで十分に密封し、貯蔵室にて室温で30分間、2時間、または24時間保存した。次いで、5 μlの2%ギ酸(Fisherカタログ番号A117)のDI H₂O溶液を各ウェルに添加後、ピペットを使用して混合した。次いで、プレートをアルミニウムシールで再度密封し、下記のように分析するまでドライ

50

アイス上で保存した。

【0653】

上記アッセイを、以下の手順にしたがった質量分析によって分析した。

【0654】

MS装置を、正極性、分解能2GHz、および低質量(1700)モードに設定し、30分間平衡化する。次いで、装置を較正し、収集モードに切り替え、適切な方法をロードする。

【0655】

さらに30分間の較正後、ブランクバッチ(すなわち、緩衝液)で運転して、装置が適切に操作されていることを確認する。サンプルを37で10分間解凍し、短時間遠心分離し、ベンチトップに移す。ウェルA1およびH12を1uLの500uM内部標準ペプチドでスパイクし、プレートを2000xgで5分間遠心分離した。次いで、方法を実施し、各ウェルの質量を記録する。

【0656】

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ペーストし、分析からエクスポートする。内部標準の質量もエクスポートする。50ppmでのデータを荷電状態+19について抽出し、内部標準スパイクを使用してウェルA1の同一性を割り当て、積算する。ピークデータをTOFリストとしてエクスポートし、上記工程を荷電状態+20、21、22、23、24、および25についてそれぞれ反復する。

他のin vitro分析を以下に示す。

細胞成長の阻害:

【0657】

本発明の化合物がRAS媒介細胞成長を阻害する能力を、以下のように評価し、実証する。野生型RASまたは変異RASを発現する細胞を、白色透明底96ウェルプレート中に5,000細胞/ウェルの密度でプレートする。細胞を、プレート後約2時間付着させ、本明細書中に開示の化合物を添加する。一定時間後(例えば、24時間、48時間、または72時間の細胞成長後)、細胞増殖を、製造者の説明書にしたがってCell Titer Glo試薬(Promega)を使用して総ATP含有量を測定することによって決定した。増殖EC50を、100μMからハーフログ間隔で減少する8点の化合物用量応答の分析によって決定する。

RAS媒介シグナル伝達の阻害:

【0658】

本明細書中に開示の化合物がRAS媒介シグナル伝達を阻害する能力を、以下のように評価し、実証する。野生型RASまたは変異RAS(G12C、G12V、またはG12Aなど)を発現する細胞を、本発明の化合物を用いるか、用いずに(コントロール細胞)処置する。1つまたはそれを超える本発明の化合物によるRASシグナル伝達の阻害を、コントロール細胞と比較した場合の1つまたはそれを超える本発明の化合物で処置した細胞におけるリン酸化MEKの定常状態レベルおよび/またはRaf結合の減少によって実証する。

RAS媒介シグナル伝達の阻害:

【0659】

本明細書中に開示の化合物がRAS媒介シグナル伝達を阻害する能力を、以下のように評価し、実証する。野生型RASまたは変異RAS(G12C、G12V、またはG12Aなど)を発現する細胞を、本発明の化合物を用いるか、用いずに(コントロール細胞)処置する。1つまたはそれを超える本発明の化合物によるRASシグナル伝達の阻害を、コントロール細胞と比較した場合の1つまたはそれを超える本発明の化合物で処置した細胞におけるG12C変異RASタンパク質への化合物の結合率によって実証する。

RAS媒介シグナル伝達の阻害:

【0660】

本明細書中に開示の化合物がRAS媒介シグナル伝達を阻害する能力を、以下のように

10

20

30

40

50

評価し、実証する。野生型 R A S または変異 R A S (G 1 2 C、G 1 2 V、または G 1 2 A など) を発現する細胞を、本発明の化合物を用いるか、用いずに (コントロール細胞) 処置する。1 つまたはそれを超える本発明の化合物による R A S シグナル伝達の阻害を、コントロール細胞と比較した場合の 1 つまたはそれを超える本発明の化合物で処置した細胞における R A S 複合体の下流シグナル伝達分子 (例えば、R a f) への結合の減少によって実証する。

【 0 6 6 1 】

表 1 中の各化合物を、上記方法にしたがって試験し、少なくとも約 5 % の範囲で K R A S G 1 2 C に共有結合することが見出された (すなわち、ウェル中に存在す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することが見出された)。

【表 2 - 1】

表 2
 代表的な化合物の活性 *

番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率
1	+++	2	+	3	+	4	++++
5	+++	6	+++	7	++++	8	++
9	+++	10	++	11	++++	12	+
13	++	14	++	15	+++	16	++
17	+	18	++	19	++	20	+
21	+++	22	+	23	++	24	+
25	++	26	++	27	++	28	+
29	+	30	+	31	+	32	+
33	++	34	+++	35	+	36	+
37	++	38	++	39	+	40	+++
41	+	42	+++	43	+++	44	+++
45	+	46	++++	47	++++	48	++++
49	++++	50	+	51	++++	52	++++
53	++++	54	++	55	++++	56	++++
57	+	58	+++	59	++++	60	+
61	+	62	+	63	+	64	++
65	+	66	++++	67	+++	68	+
69	+	70	+++	71	+	72	++
73	++	74	+++	75	+	76	+
77	+++	78	+	79	+	80	+
81	+++	82	+	83	++	84	++
85	+++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+	91	++	92	+
93	+	94	++	95	++	96	+
97	++	98	+	99	+++	100	+++
101	+++	102	+++	103	++	104	+++
105	+	106	++++	107	++++	108	++
109	++++	110	+++	111	+++	112	+++
113	+++	114	+++	115	+++	116	++
117	+++	118	+++	119	+++	120	+++
121	++++	122	++	123	++++	124	+++
125	++++	126	++++	127	++++	128	+++

10

20

30

40

【表 2 - 2】

番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率
129	+	130	+	131	+	132	+++
133	++	134	++	135	+	136	++
137	+	138	++++	139	++++	140	+++
141	+	142	+	143	+++	144	+
145	++++	146	++++	147	++	148	+++
149	+	150	++++	151	+	152	+++
153	++++	154	++	155	++	156	++
157	+	158	++++	159	+++	160	+
161	++	162	+	163	+	164	+
165	N/A	166	+	167	+	168	++
169	+++	170	+	171	+++	172	+++
173	++++	174	++	175	+++	176	+++
177	+	178	+	179	+	180	+
181	+	182	+++	183	+++	184	++++
185	++	186	+++	187	+++	188	+++
189	++	190	+	191	+++	192	++
193	++	194	++++	195	++++	196	++++
197	++	198	++++	199	N/A	200	++
201	+++	202	+++	203	++++	204	+++
205	+	206	+++	207	++++	208	++++
209	++++	210	++++	211	+	212	++++
213	++	214	+	215	++	216	+
217	+++	218	+++	219	+	220	+++
221	++	222	+++	223	+	224	+++
225	++	226	+	227	++++	228	+
229	++	230	+	231	+++	232	+
233	+++	234	++++	235	+++	236	+++
237	++++	238	+++	239	+++	240	+++
241	+	242	++++	243	++++	244	+
245	+	246	++++	247	+++	248	N/A
249	+	250	++	251	++++	252	++++
253	++++	254	+++	255	+++	256	+++
257	++++	258	++	259	+++	260	++
261	+	262	+	263	+	264	++
265	+	266	+++	267	+	268	+++

10

20

30

40

【表 2 - 3】

番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率	番号	結合率
269	+++	270	+++	271	+++	272	++++
273	++++	274	++++	275	++	276	+
277	+	278	++	279	+++	280	+++
281	++	282	+++	283	++	284	++++
285	+++	286	+	287	++	288	++
289	+++	290	+++	291	++++	292	+
293	++++	294	++++	295	+	296	+
297	+	298	++	299	+	300	++
301	++	302	+++	303	++	304	++
305	++	306	++	307	++	308	+++
309	+++	310	++++	311	+++	312	++++
313	+++	314	++++	315	+	316	++
317	N/A	318	+	319	++	320	++
321	+	322	+++	323	+++	324	+
325	++	326	+	327	++	328	+
329	++	330	++	331	++	332	++
333	+	334	++++	335	++++	336	+++
337	+	338	++	339	++++	340	++++
341	++++	342	++++	343	+++	344	+++
345	++++	346	++++	347	++++	348	++++
349	+++	350	++++	351	++++	352	++++
353	++++	354	++++	355	++++	356	+++
357	++++	358	++++	359	++++	360	++++
361	++++	362	++	363	++++	364	++++
365	++++	366	++++	367	++++	368	++++
369	++++	370	+	371	++	372	+++
373	+++	374	+++	375	+++	376	N/A

10

20

30

【 0 6 6 2 】

* 化合物 1 ~ 4 7 の結合を 2 4 時間後に測定した；化合物 4 8 ~ 2 4 6 の結合を 2 時間後に測定した；化合物 2 4 7 ~ 3 7 5 の結合を 3 0 分後に測定した。N / A = 未決定の結果

40

+ は、5 % ~ 2 5 % の結合活性を示す。

+ + は、2 5 % 超から 5 0 % までの結合活性を示す。

+ + + は、5 0 % 超から 7 5 % までの結合活性を示す。

+ + + + は、7 5 % 超の結合活性を示す。

【 0 6 6 3 】

本明細書中で言及した全ての米国特許、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または添付の出願データシートは、本説明に矛盾しない範囲でその全体が本明細書中で参考として組み込まれる。

【 0 6 6 4 】

50

2013年10月10日出願の米国仮特許出願第61/889,460号、2014年8月7日出願の米国仮特許出願第62/034,619号、2014年9月18日出願の米国仮特許出願第62/052,366号、2014年10月9日出願のヨルダン特許出願番号289/2014号、および発明の名称が「KRAS G12Cのインヒビター」である2014年10月9日出願の台湾特許出願は、その全体が本明細書中で参考として組み込まれる。

【 0 6 6 5 】

前述から、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、本発明の精神および範囲を逸脱することなく種々の修正形態が可能であると認識されるであろう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲以外から制限されない。

10

【圖 1】

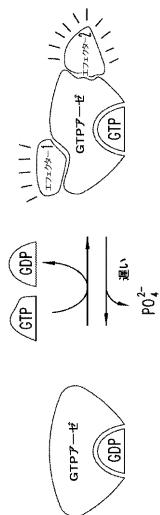


FIG. 1

【圖 2】

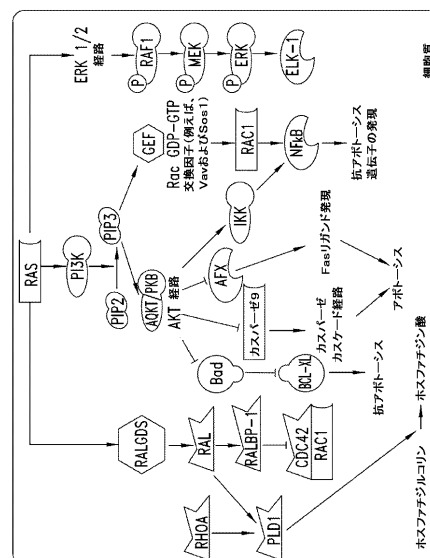


FIG. 2

【図 3】

遺伝子	腫瘍型	発症率(全腫瘍)
Bcr-Abl EGFR ALK B-Raf	90% CML	<1%
	10% NSCLC	<5%
	5% NSCLC	<1%
FLT3 PI3Kα	66% 白血病	<5%
	25% AML	<1%
	25% 乳癌; 25% 内皮; 15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% 腎臓; >40% 結腸	約 20%
	>20% 肺	

FIG. 3

フロントページの続き

(51) Int. Cl.			F I		
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	405/10	(2006.01)	C 0 7 D	405/10	
C 0 7 D	409/10	(2006.01)	C 0 7 D	409/10	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	417/10	(2006.01)	C 0 7 D	417/10	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 4 0
C 0 7 D	495/04	(2006.01)	C 0 7 D	495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K	31/502	(2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	

(31)優先権主張番号 62/052,366

(32)優先日 平成26年9月18日(2014.9.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 289/2014

(32)優先日 平成26年10月9日(2014.10.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
ヨルダン(JO)

(31)優先権主張番号 103135318

(32)優先日 平成26年10月9日(2014.10.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
台湾(TW)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 リー, リアンシェン

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, アロヨ デイル レーン
1 3 5 6 9

(72)発明者 フェン, ジュン

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 ウー, タオ

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

(72)発明者 レン, ピンダ

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, ヘブンリッジ ウェイ 5
5 3 4

(72)発明者 リウ, イー

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, バーロウズ ランディング
コーブ 4 8 4 1

(72)発明者 リウ, ユアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2, サン ディエゴ, カミノ リンド 3 8 7 1

(72)発明者 ロング, ユン オリバー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 7, サン ディエゴ, サンタ トマサ アベニュー

－ 1 0 7 6 3

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 特表2013-516422(JP,A)
特開2013-107855(JP,A)
特表2013-522249(JP,A)
国際公開第02/088107(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 215/46
A61K 31/502
A61K 31/517
A61P 35/00
A61P 35/02
A61P 35/04
C07D 215/54
C07D 217/22
C07D 237/28
C07D 239/94
C07D 401/04
C07D 403/04
C07D 405/10
C07D 409/10
C07D 413/04
C07D 417/10
C07D 487/04
C07D 495/04
CAplus/REGISTRY(STN)