

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-523640

(P2023-523640A)

(43)公表日 令和5年6月6日(2023.6.6)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 417/04 (2006.01)	C 0 7 D 417/04	C S P 4 C 0 6 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3 4 C 0 6 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	

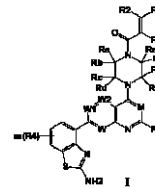
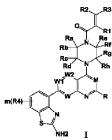
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全88頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-566468(P2022-566468)	(71)出願人	520153556
(86)(22)出願日	令和2年11月10日(2020.11.10)		シャンハイ リンジーン バイオファーマ
(85)翻訳文提出日	令和4年11月4日(2022.11.4)		カンパニー リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/127861		中華人民共和国 2 0 1 2 1 0 シャンハイ
(87)国際公開番号	WO2021/218110		プトン ニュー エリア、チャイナ(
(87)国際公開日	令和3年11月4日(2021.11.4)		シャンハイ)パイロット フリー
(31)優先権主張番号	202010358615.7		ード ゾーン、ツァイルン ロード
(32)優先日	令和2年4月29日(2020.4.29)		パー 1 0 3、ビルディング 2、ルーム
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		3 0 7 - 3 1 6
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(71)出願人	522424016
	最終頁に続く		シャンハイ・リンジーン・セラピューテ
			イクス・カンパニー・リミテッド
			中華人民共和国、2 0 1 2 0 3・シャン
			ハイ、ブードン・ニュー・エリア、チャ
			イナ(シャンハイ)パイロット・フリー
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その調製方法及び使用

(57)【要約】

一般式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ、その調製方法及び K R A S G 1 2 C 阻害剤としての使用を提供する。

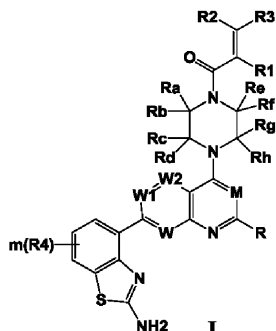


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグであって、

【化 1】



10

ここで、M は、N 又は CR₅ であり、

M が N である場合、R は、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、Q₁ - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O -、Q₂ - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' -、NR' R'' - (€ C₄ アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - (€ C₄ アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₃ -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、

20

M が CR₅ である場合、R は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、Q₄ - (€ C₄ アルキレン) - O -、Q₅ - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' -、NR' R'' - (€ C₄ アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - (€ C₄ アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₆ -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、

30

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 及び Q₆ は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、又は 1 つ又は複数の R_q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

40

R_q は、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R₅ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールであり、

R'、R'' は、独立に、水素、€ C₆ アルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 1

50

2員ヘテロシクロアルキル、5～12員アリーール又はヘテロアリーールであり、

R₁は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、

R₂、R₃は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x-であり、

R_{2a}とR_{2b}は、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₆アルキルであり、xは0～5から選ばれるいずれかの整数であり、前記アルキルは、さらに、重水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアミノ/シクロアミンで置換されてもよく、又は、

R_{2a}とR_{2b}は一緒になって、C₁～C₆アルキルで置換された5～10員窒素含有ヘテロシクロアルキルを形成し、

R₄は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆アルキル-O-であり、

mは、独立に、0～4から選ばれる整数であり、

W、W₁、W₂は、独立に、CR₆又はNであり、

R₆は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-O-、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルキル-O-、ヒドロキシ置換C₁～C₆アルキル、シアノ置換C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、3～8員シクロアルキル又は3～8員ヘテロシクロアルキルであり、

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_hは、独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-O-、C₁～C₆ハロアルキル、シアノ置換C₁～C₆アルキルであり、又は

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g及びR_hは2つずつ3～8員飽和又は部分不飽和環系を形成し、又は

R_gとR_hのうちのいずれかは、Mとともに、結合している基と一緒にC_yを形成し、C_yは、3～10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は1つ又は複数のR_pで置換された3～10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R_pは、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₄アルキルであり、又は、2つのR_pが同1つC上にある場合、一緒になって=Oを形成し、

前記のいずれか基上の1つ又は複数の水素原子は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ又はシクロアミノ、シアノ、ニトロ、スルホン又はスルホキシド基、C₁～C₈アルキル、3～8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈アルキルアミノ、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、アシル又はスルホニル、尿素又はスルホニル尿素、5～8員アリーール又はヘテロアリーールからなる群から選ばれるR_r置換基で置換されてもよく、又は、2つのR_rは、同一C上にある場合、一緒になって=Oを形成し、

前記ヘテロアリーールは、N、O、P及びSからなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、

前記ヘテロシクロアルキルは、N、O、P及びSからなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、

前記環系はスピロ環、架橋環、縮合環、融合環飽和又は部分不飽和環系を含むことを特徴とする

前記一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリーール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項2】

MがNである場合、Rはハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-O-、C₁～C₆アルキルアミン基、NR'R''-(εC₄アルキレン)-

10

20

30

40

50

O -、NR' R'' - CO - (EC₄アルキレン) - NR' -、Q₁ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - O -、Q₂ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₃ -、例えば、ハロゲン、NR' R'' - (EC₄アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - (EC₄アルキレン) - NR' -、Q₁ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - O -、Q₂ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₃ - であり、及び/又は、

MがCR₅である場合、Rは水素、ハロゲン、シアノ、アミノ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルキル - O -、C₁ ~ C₆アルキルアミン基、NR' R'' - (EC₄アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - (EC₄アルキレン) - NR' -、Q₄ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - O -、Q₅ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₆ -、例えば、水素、ハロゲン、NR' R'' - (EC₄アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - (C₁ ~ C₄アルキレン) - NR' -、Q₄ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - O -、Q₅ - (C₁ ~ C₄アルキレン) - NR' -、NR' R'' - Q₆ - であり、及び/又は、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は、独立に、1つ又は複数のR_qで置換された3 ~ 7員ヘテロシクロアルキルであり、

及び/又は、R_qは、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄アルキルであり、

及び/又は、R₅は、独立に、シアノであり、

及び/又は、R'、R''は、独立に、水素、₁EC₆アルキルであり、

及び/又は、R₁は水素、ハロゲン、シアノ、又はC₁ ~ C₆アルキル、例えば、水素、ハロゲンであり、

及び/又は、R₂、R₃は、独立に、水素、C₁ ~ C₆アルキル、ハロゲン、例えば、水素であり、

及び/又は、R₄はハロゲン、例えば、フッ素であり、

及び/又は、mは0、1、2、例えば、1であり、

及び/又は、Wは、独立に、CR₆であり、例えば、R₆はハロゲンであり、

及び/又は、W₁は、独立に、CR₆であり、例えば、R₆は水素であり、

及び/又は、W₂は、独立に、CR₆であり、例えば、R₆はハロゲンであり、

及び/又は、R₆は水素、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルキル - O -、ヒドロキシ置換C₁ ~ C₆アルキル、シアノ置換C₁ ~ C₆アルキル、3 ~ 8員シクロアルキル、C₂ ~ C₆アルケニル、C₂ ~ C₆アルキニル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル - O -、例えば、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₄アルキル、C₁ ~ C₄ハロアルキル - O - であり、

及び/又は、R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_hは、独立に、水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆アルキル、シアノ置換C₁ ~ C₆アルキル、ヒドロキシ置換C₁ ~ C₆アルキル、例えば、水素、C₁ ~ C₆アルキル、シアノ置換C₁ ~ C₆アルキルであり、

及び/又は、C_yは3 ~ 10員の部分不飽和環系、又は1つ又は複数のR_pで置換された3 ~ 10員の部分不飽和環系、例えば、1つ又は複数のR_pで置換された5 ~ 6員の部分不飽和環系であり、

及び/又は、R_pは、独立に、C₁ ~ C₄アルキルであり、又は、2つのR_pが同一C上にある場合、一緒になって=Oを形成することを特徴とする

請求項1に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項3】

Rがハロゲン、C₁ ~ C₆ハロアルキルである場合、前記ハロゲン、C₁ ~ C₆ハロアルキルにおけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素であり、

及び/又は、RがC₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルキル - S -、C₁ ~ C₆アルキル - SO -、C₁ ~ C₆アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ハロアルキル、C₁ ~ C₆アルキル - O -、C₁ ~ C₆アルキル - NR' R'' - である場合、前記EC₆アルキル、C₁ ~ C₆アルキル - S -、C₁ ~ C₆アルキル - SO -、C₁ ~ C₆アルキル - SO₂ -

、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O -、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - NR' R''
- における $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル又は*t*-ブチル、例えば、メチルであり、

及び/又は、RがQ1 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - O -、Q2 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' -、Q4 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - O -、Q5 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' -、NR' R'' -1(~ C_4 アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' - である場合、前記Q1 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - O -、Q2 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' -、Q4 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - O -、Q5 - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' -、NR' R'' -1(~ C_4 アルキレン) - O -、NR' R'' - CO - ($C_1 \sim C_4$ アルキレン) - NR' - における $C_1 \sim C_4$ アルキレンは、独立に、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)CH₂-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、例えば、メチレンであり、

10

及び/又は、Q1、Q2、Q3、Q4、Q5及びQ6が、独立に、3~7員ヘテロシクロアルキル又は1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルである場合、前記3~7員ヘテロシクロアルキル、1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルにおける3~7員ヘテロシクロアルキルは4~6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロ原子はN、O及びSから選ばれ、ヘテロ原子の個数は1、2又は3であり、例えば、4~5員ヘテロシクロアルキルにおいて、ヘテロ原子はNから選ばれ、ヘテロ原子の個数は1であり、また、例えば、

20

【化2】



さらに、例えば、

【化3】



30

又は

【化4】



であり、

及び/又は、R_qが独立にハロゲンである場合、前記ハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素であり、

40

及び/又は、R_qが独立に $C_1 \sim C_4$ アルキルである場合、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、独立に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル又は*t*-ブチル、また例えば、メチルであり、

及び/又は、R'、R''が独立に C_6 アルキルである場合、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル又は*t*-ブチル、例えば、メチルであり、

及び/又は、R1、R2、R3、R4、R5が独立にハロゲンである場合、前記ハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素であり、

及び/又は、R1、R2、R3、R4、R5が独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - SO- である場合、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキ

50

ル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - SO_2 - 及び $C_1 \sim C_6$ アルキル - SO - における $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル又は t -ブチル、また例えば、メチルであり、

及び/又は、 R_6 が独立に $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O -、ヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル - O - である場合、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O -、ヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル - O - における $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル又は t -ブチル、また例えば、メチルであり、

10

及び/又は、 R_6 が独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル - O - である場合、前記ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル - O - におけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素であり、

及び/又は、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h が独立に、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである場合、前記ハロゲン及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルにおけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素であり、

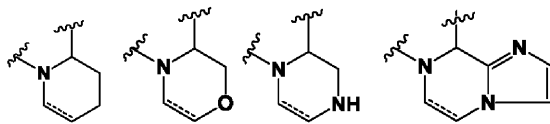
及び/又は、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h が、独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O -、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル及びシアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルにおける $C_1 \sim C_6$ アルキルは、独立に、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル又は t -ブチル、例えば、メチルであり、

20

及び/又は、 C_y が3~8員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は1つ又は複数の R_p で置換された3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系である場合、前記 C_y は、3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、及び1つ又は複数の R_p で置換された3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系における3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系は、5~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和複素環基であり、ヘテロ原子は N 、 O 及び S から選ばれ、ヘテロ原子の個数は1、2又は3であり、例えば、

30

【化5】



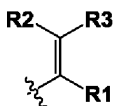
であることを特徴とする

請求項1に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

40

【請求項4】

【化6】



は

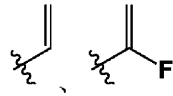
50

【化 7】



例えば、

【化 8】

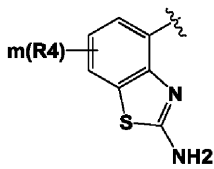


10

であり、

及び / 又は、

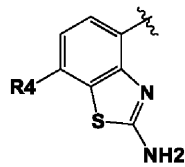
【化 9】



20

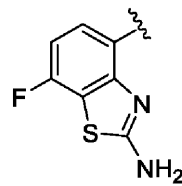
は

【化 10】



例えば、

【化 11】

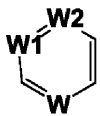


30

であり、

及び / 又は、

【化 12】

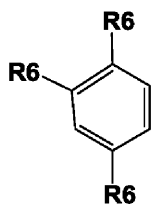


40

は

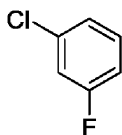
50

【化 1 3】



例えば、

【化 1 4】

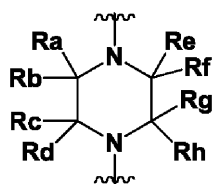


10

であり、

及び / 又は、

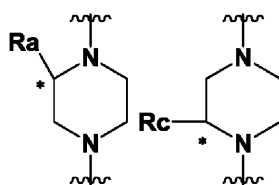
【化 1 5】



20

は

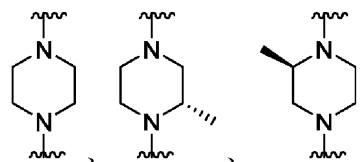
【化 1 6】



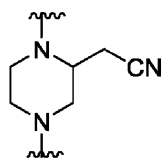
30

例えば

【化 1 7】



40

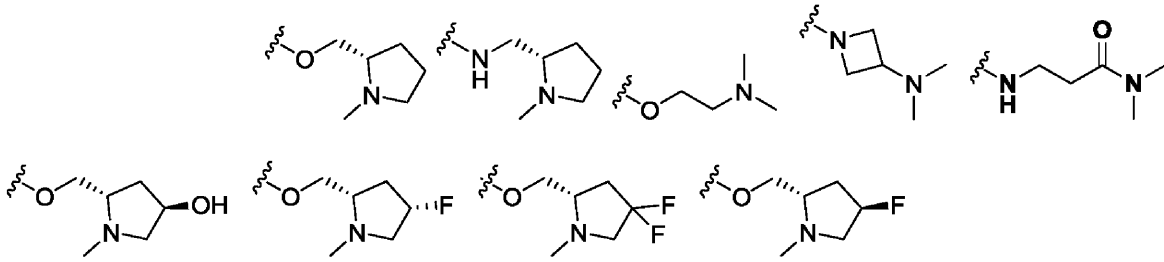


であり、

及び / 又は、 R は、水素、塩素、

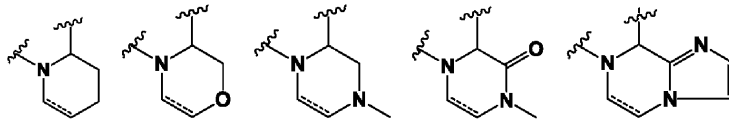
50

【化 1 8】



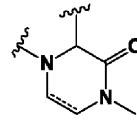
であり、
及び / 又は、C y は、
【化 1 9】

10



から選ばれ、例えば、
【化 2 0】

20



であることを特徴とする

請求項 1 に記載の一般式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項 5】

式中、

30

M が N である場合、R は、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ、

M が CR₅ である場合、R は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ、

40

R₅ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 50

員アリール又は5～12員ヘテロアリールから選ばれ、R'、R''は、独立に、水素、C₁～C₆アルキル、3～12員シクロアルキル、3～12員ヘテロシクロアルキル、5～12員アリール又はヘテロアリールから選ばれ、

R₁は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、又はC₁～C₆ハロアルキルから選ばれ、R₂、R₃は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x-から選ばれ、又は、R₉とR₁₀は、一緒になって、C₁～C₆アルキルで置換された5～10員窒素含有ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、R_{2a}とR_{2b}は、それぞれ独立に、水素又はC₁～C₆アルキルから選ばれ、xは0～5から選ばれるいずれかの整数であり、

10

R₄は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキル-SO₂-、C₁～C₆アルキル-SO-、又はC₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆アルコキシ等から選ばれ、mは、独立に、0～4から選ばれる整数であり、

W、W₁、W₂は、独立に、CR₆又はNから選ばれ、R₆は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、3～8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル等から選ばれ、

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_hは、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、アルコキシ、ハロアルキル等から選ばれ、又はR_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g及びR_hは2つずつ3～8員飽和又は部分不飽和環系を形成し、又はR_gとR_hのうちのいずれかはMとともに3～8員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系を形成し、

20

前記のいずれか基上の1つ又は複数の水素原子は、限定されないが、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ又はシクロアミノ、シアノ、ニトロ、スルホン又はスルホキシド基、C₁～C₈アルキル、3～8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アシル又はスルホニル、尿素又はスルホニル尿素、5～8員アリール又はヘテロアリールからなる群から選ばれる置換基で置換されてもよく、ここで、前記ヘテロアリールは、N、O、P又はSからなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロシクロアルキルは、N、O、P又はSからなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、前記環系はスピロ環、架橋環、縮合環、融合環等飽和又は部分不飽和環系を含むことを特徴とする

30

請求項1に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

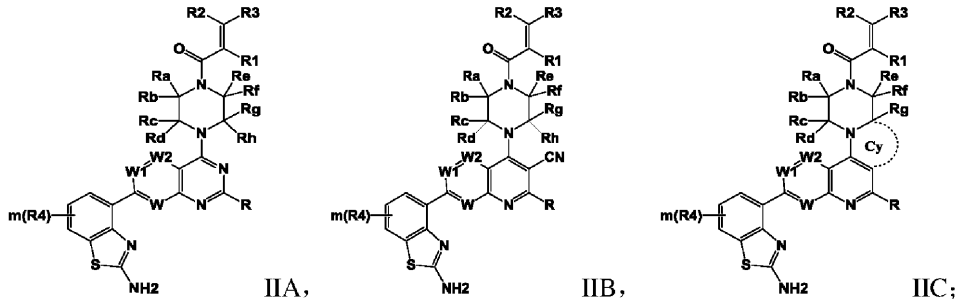
【請求項6】

前記一般式Iの前記化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグは、一般式IIA、IIB又はIICに示される化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ

40

であり：

【化 2 1】



10

ここで、Cy、R、R1、R2、R3、R4、m、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、W、W1、W2は、請求項1～4のいずれか1項に定義される通りであることを特徴とする

請求項1又は5に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項7】

R1は、好ましくは水素、フッ素、メチル、シアノ等から選ばれ、R2、R3は、それぞれ独立に、好ましくは水素、メチル、フッ素等から選ばれ、R4は、好ましくは1つ又は複数のフッ素から選ばれ、mは好ましくは0、1、2から選ばれ、

20

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rhはそれぞれ、独立に、好ましくは水素、フッ素、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル等から選ばれ、

Wは、好ましくは、N、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe、C-OCH₂CHF₂、C-OCH₂CF₃等から選ばれ、W2は、独立に、好ましくはN又はCH、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe等から選ばれ、W1は、独立に、-CH、-C-ハロゲン、-C-シアノ、-C-シクロプロピル、-C-C1-C4アルキル、-C-C1-C4アルコキシ、-C-C2-C4アルケニル、-C-C2-C4アルキニル、-C-C1-C4のアルコキシ、-C-C1-C4ハロアルキル、-C-C1-C4ハロアルコキシ等から選ばれ、Rは、好ましくはハロゲン、シアノ、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルアミン基、C₁～C₆アルキルアミノアルキレンエーテル、C₁～C₆アルキルアミノアルキレンアミノ、3～10員シクロアルキルアルキレンエーテル、3～10員ヘテロシクロアルキルアルキレンエーテル等から選ばれることを特徴とする

30

請求項6に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項8】

前記一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物は以下のスキーム1、スキーム2、スキーム3、スキーム4であり、

40

スキーム1、

MがNである場合、Rはハロゲン、NR'R''-(ϵ C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(ϵ C₄アルキレン)-NR'-、Q1-(C₁～C₄アルキレン)-O-、Q2-(C₁～C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-Q3-であり、

MがCR₅である場合、Rは水素、ハロゲン、NR'R''-(ϵ C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(ϵ C₄アルキレン)-NR'-、Q4-(C₁～C₄アルキレン)-O-、Q5-(C₁～C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-Q6-であり、

Q1、Q2、Q3、Q4、Q5及びQ6は、独立に、3～7員ヘテロシクロアルキル又は1つ又は複数のR_qで置換された3～7員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複

50

数ある場合、同一又は異なり、

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R '、R ' ' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

R 1 は、水素、ハロゲンであり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 1 は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 2 は、CH であり、

10

R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち残りは水素であり、

又は、R g と R h のうちのいずれかは、M とともに、結合している基と一緒にって C y を形成し、C y は、3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は 1 つ又は複数の R p で置換された 3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、

R p は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキルであり、又は、2 つの R p は、同一 C 上にある場合、一緒になって = O を形成し、

20

スキーム 2、

M が N である場合、R はハロゲン、NR ' R ' ' - (∈ C₄ アルキレン) - O -、NR ' R ' ' - CO - (∈ C₄ アルキレン) - NR ' -、Q 1 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O -、Q 2 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR ' -、NR ' R ' ' - Q 3 - であり、

M が CR 5 である場合、R は水素、ハロゲン、NR ' R ' ' - (∈ C₄ アルキレン) - O -、NR ' R ' ' - CO - (∈ C₄ アルキレン) - NR ' -、Q 4 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O -、Q 5 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR ' -、NR ' R ' ' - Q 6 - であり、

Q 1、Q 2、Q 3、Q 4、Q 5 及び Q 6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

30

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R '、R ' ' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

R 1 は、水素、ハロゲンであり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 1 は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 2 は、CH であり、

40

M が N である場合、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチル、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、

M が CR 5 である場合、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、

又は、R g と R h のうちのいずれかは、M とともに、結合している基と一緒にって C y を形成し、C y は、3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は 1 つ又は複

50

数の R_p で置換された 3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、

R_p は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、又は、2 つの R_p は、同一 C 上にある場合、一緒になって = O を形成し、

スキーム 3、

M が N である場合、 R は、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q_1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - Q_3 -$ であり、

M が CR_5 である場合、 R は、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q_4 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q_5 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q_6 -$ であり、

Q_1 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 及び Q_6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R_q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R_q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_5 は、独立に、シアノであり、

R' 、 R'' は、独立に、水素、 $\in C_6$ アルキルであり、

M が N である場合、 R_1 は、水素であり、 M が CR_5 である場合、 R_1 は、水素、ハロゲンであり、

R_2 、 R_3 は、独立に、水素であり、

R_4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、 C (ハロゲン) であり、

W_1 は、独立に、 C (ハロゲン) であり、

W_2 は、 CH であり、

M が N である場合、 R_c 、 R_d 、 R_g 、 R_h のうち、いずれかは水素、メチルであり、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h のうち、残りは水素であり、

M が CR_5 である場合、 R_a 、 R_b 、 R_e 、 R_f のうち、いずれかは水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h のうち、残りは水素であり、又は、 R_c 、 R_d 、 R_g 、 R_h のうち、いずれかは水素、メチルであり、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h のうち、残りは水素であり、

スキーム 4、

M が N である場合、 R は、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q_1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q_2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q_3 -$ であり、

M が CR_5 である場合、 R は水素、 $Q_4 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q_5 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - Q_6 -$ であり、

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 、 Q_5 及び Q_6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R_q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R_q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R_5 は、独立に、シアノであり、

R' 、 R'' は、独立に、水素、 $\in C_6$ アルキルであり、

R_1 は、水素であり、

R_2 、 R_3 は、独立に、水素であり、

R_4 はハロゲン、例えば、 F であり、

m は 0、1、2、例えば、1 であり、

W は、独立に、 C (ハロゲン)、例えば、 $C(F)$ であり、

W_1 は、独立に、 C (ハロゲン)、例えば、 $C(Cl)$ であり、

W_2 は、 CH であり、

M が N である場合、 R_c 、 R_d 、 R_g 、 R_h のうち、いずれかは水素、メチルであり、

R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R hのうち、残りは水素であり、

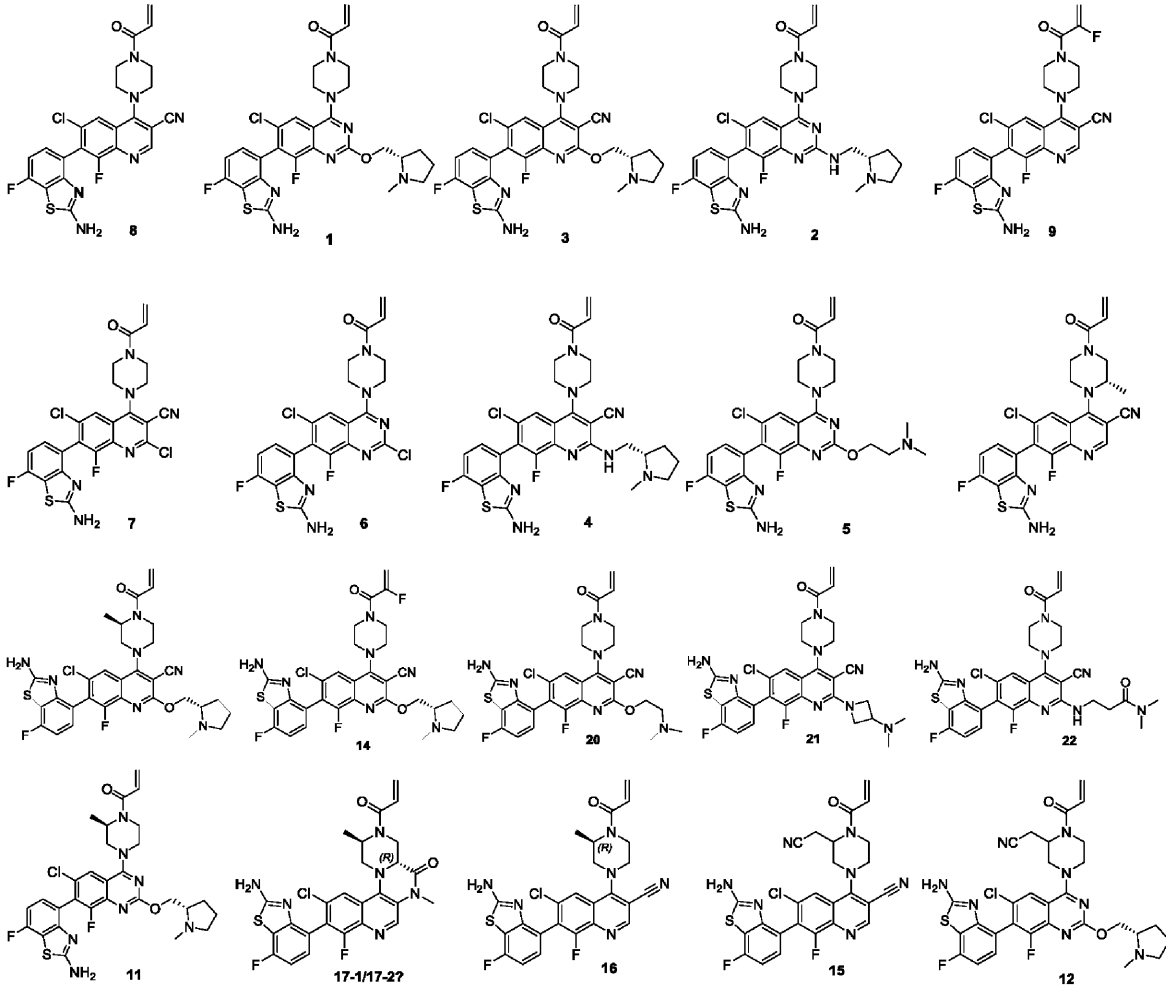
MがCR5である場合、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R hは水素であることを特徴とする

請求項1に記載の一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項9】

前記化合物は下記構造を有することを特徴とする請求項1又は5に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【化22】



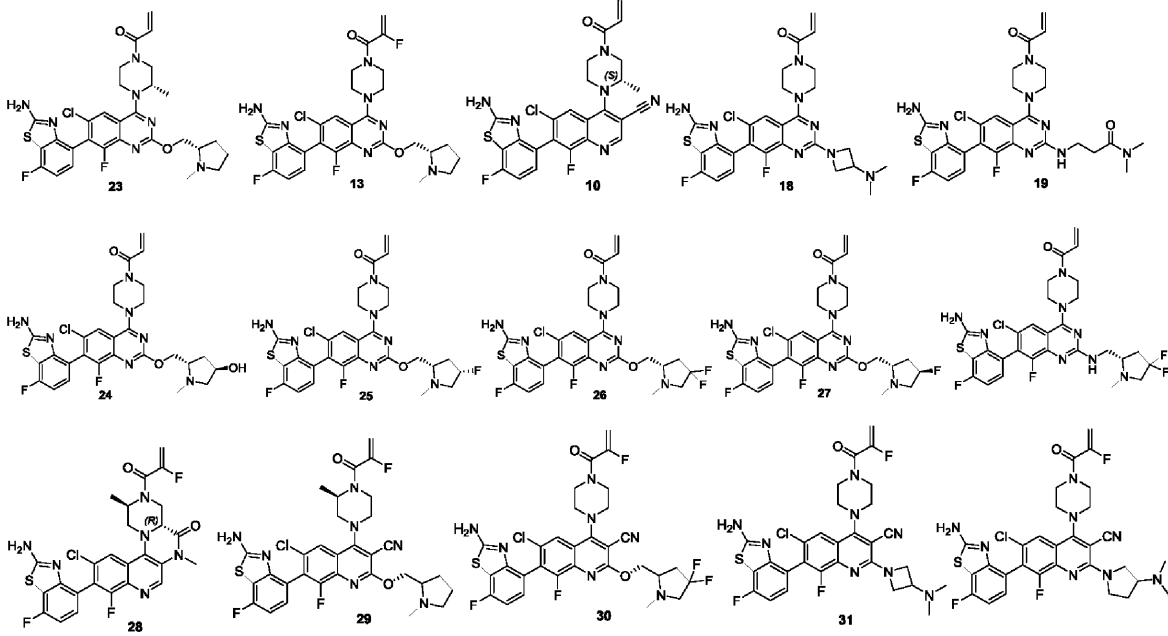
10

20

30

40

50



10

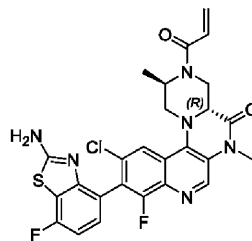
20

【請求項 10】

前記化合物は、

分取クロマトグラフィー分割、クロマトグラフィーカラム：Sunfire C18 4.6 * 150 mm、5 μM、溶出勾配時間：13 min、移動相：A：0.1%ギ酸 / 水、B：0.1%ギ酸 / アセトニトリル、流速：40 mL / min、波長：254 nm という条件下で保留時間が 8.476 min の化合物

【化 23】

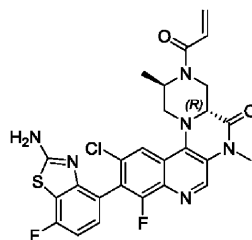


30

であり、

分取クロマトグラフィー分割、クロマトグラフィーカラム：Sunfire C18 4.6 * 150 mm、5 μM、溶出勾配時間：13 min、移動相：A：0.1%ギ酸 / 水、B：0.1%ギ酸 / アセトニトリル、流速：40 mL / min、波長：254 nm という条件下で保留時間が 8.469 min の化合物

【化 24】



40

であることを特徴とする

請求項 1 又は 5 に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジ

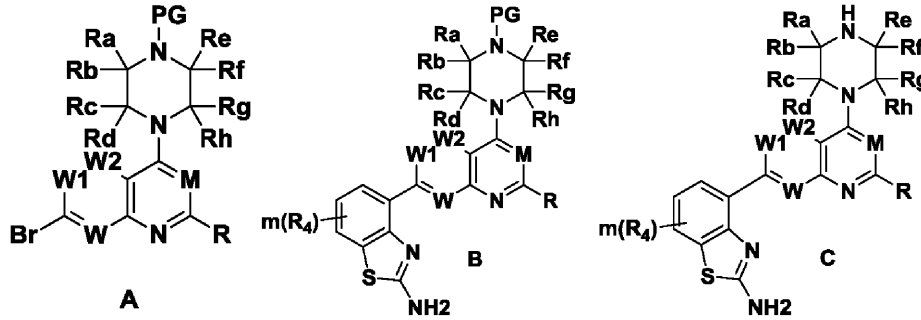
50

アステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグ。

【請求項 1 1】

式 A、B、C に示される化合物であって、

【化 2 5】

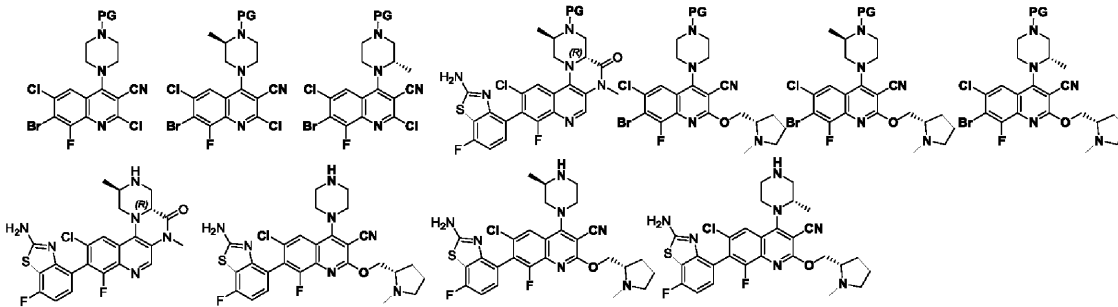


10

ここで、R、R₄、m、R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、W、W₁、W₂、M は請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に定義した通りであり、

例えば、前記式 A、B、C に示される化合物は、それぞれ以下の化合物から選ばれる。

【化 2 6】



20

【請求項 1 2】

医薬組成物であって、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグの有効量と、薬学的に許容される担体と、を含む、前記医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグの、R_{as} 突然変異タンパク質阻害剤又は医薬品の調製における使用であって、

前記 R_{as} 突然変異タンパク質は、K R A S G 1 2 C であってよく、

前記医薬品は、R_{as} 突然変異タンパク質の活性又は発現量に関連する疾患を治療する医薬品、又は腫瘍治療薬であってよく、

前記腫瘍は、独立に、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、胃癌、腸癌、胆管癌、脳癌、白血病、リンパ癌、線維腫、肉腫、基底細胞癌、グリオーマ、腎癌、黒色腫、骨癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、膵臓癌から選ばれる、前記使用。

40

【請求項 1 4】

R_{as} 突然変異タンパク質活性又は発現量に関連する疾患又は腫瘍の予防及び / 又は治療方法であって、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系

50

化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグの治療有効量を患者に投与することを含み、

前記腫瘍は、独立に、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、胃癌、腸癌、胆管癌、脳癌、白血病、リンパ癌、線維腫、肉腫、基底細胞癌、グリオーマ、腎癌、黒色腫、骨癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、膵臓癌から選ばれる、前記方法。

【請求項 15】

R a s 突然変異タンパク質活性又は発現量に関連する疾患又は腫瘍を予防及び / 又は治療をするための医薬品であって、

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグを含む、前記医薬品。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本願は、出願日が 2020 / 4 / 29 の中国特許出願 202010358615 . 7 の優先権を主張している。本願は上記中国特許出願の全文を引用する。

【技術分野】

【0002】

本発明は医薬化学の分野に属し、具体的には、ベンゾチアゾリルピアリール系化合物、R a s 突然変異タンパク質阻害活性を有する化合物、その調製方法及び使用に関する。

【背景技術】

【0003】

R A S はヒトの腫瘍で初めて同定された発癌性遺伝子であり、2 種類のマウス肉腫ウイルスで最初に発見された。R A S 遺伝子ファミリーには H r a s、K r a s、N r a s の 3 つのメンバーがある。ヒト腫瘍では、K r a s 突然変異は最もよく見られ、約 85 % を占める。以前の研究によると、K r a s 突然変異が発癌するのは、第 12 番目のコドンがミスセンス突然変異を起こし、K r a s タンパク質の構造を変化させ、それを活性化したままにしているからである。R a s はシグナル伝達において主に遺伝子転写を制御するキナーゼを活性化することにより、細胞分化と増殖を調節する役割を果たし、腫瘍細胞の生存、増殖、移動、転移や血管新生と密に関連している。統計によれば、肺腺癌の 11 ~ 16 % の病歴に K r a s ^{G12C} 突然変異が認められ、膵癌、結腸直腸癌、卵巣癌、胆管癌の一部でも K r a s 突然変異によるものがある。しかし、K r a s の発癌遺伝子が初めて発見されてから 30 数年が過ぎ、E G F R、B C L などのよく見られる原癌遺伝子の標的薬物はすでに数世代を経たが、K r a s に対する標的薬物はずっと研究開発に成功しなかった。従来、K R a s 経路突然変異型腫瘍に対する標的薬物は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤と R a f - M E K 経路阻害剤に集中していたが、効果はほとんどなかった。近年、K R a s の特定遺伝子突然変異に対する阻害剤の研究開発はホットスポットになり、例えば、K R a s ^{G12C} 阻害剤 A M G 5 1 0、M R T X 1 2 5 7 など、一部の阻害剤は徐々に前臨床試験から臨床研究に入り、そして、初期臨床実験で一定の治療効果を示した。世界の最初の K R A S ^{G12C} 阻害剤である A M G 5 1 0 の最初の臨床データが、2019年6月に開催された米国臨床腫瘍学会で、ついに正式に発表され、この臨床研究において、アムジェン社の薬物である A M G 5 1 0 は、K R a s 突然変異を持つ非小細胞肺癌と結腸直腸癌患者のほとんどの腫瘍の成長を阻止できることが示された。そのため、特異性が高く、薬剤形成性が優れている K R a s の特定突然変異遺伝子に対する標的薬物の発見と探索は産業界の主要なホットスポットとなっている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

10

20

30

40

50

本発明が解決しようとする技術的課題は、従来技術ではKRAS^{G12C}阻害剤が不足するという問題を解決するために、ベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その調製方法及び使用を提供することである。本発明によるベンゾチアゾリルピアリール系化合物は新たなKRAS^{G12C}阻害剤であり、優れた阻害活性を示し、腫瘍細胞に対して良好な阻害活性を有し、薬剤形成性が優れており、医薬品として開発が期待できる。

【課題を解決するための手段】

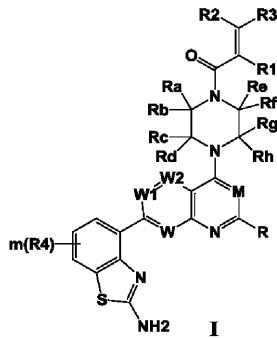
【0005】

本発明は下記技術案によって上記技術的課題を解決する。

【0006】

本発明は、一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグを提供し、

【化1】



ここで、Mは、N又はCR₅であり、

MがNである場合、Rは、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-S-、C₁~C₆アルキル-SO-、C₁~C₆アルキル-SO₂-、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆アルキル-NR'R''-、3~12員シクロアルキル、3~12員ヘテロシクロアルキル、3~12員シクロアルキル-O-、3~12員シクロアルキル-NR'R''-、3~12員ヘテロシクロアルキル-O-、3~12員ヘテロシクロアルキル-NR'R''-Q₁-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₂-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-(C₁~C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-Q₃-、5~12員アリール又は5~12員ヘテロアリールであり、

MがCR₅である場合、Rは、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-S-、C₁~C₆アルキル-SO-、C₁~C₆アルキル-SO₂-、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆アルキル-NR'R''-、3~12員シクロアルキル、3~12員ヘテロシクロアルキル、3~12員シクロアルキル-O-、3~12員シクロアルキル-NR'R''-、3~12員ヘテロシクロアルキル-O-、3~12員ヘテロシクロアルキル-NR'R''-Q₄-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₅-(C₁~C₄アルキレン)-NR'R''-、NR'R''-(C₁~C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-Q₆-、5~12員アリール又は5~12員ヘテロアリールであり、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は、独立に、3~7員ヘテロシクロアルキル又は1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R_qは、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C₁~C₄アルキルであり、

R₅は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁~C₆

アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-S-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-NR'R''-、3~12員シクロアルキル、3~12員ヘテロシクロアルキル、3~12員シクロアルキル-O-、3~12員シクロアルキル-NR'R''-、3~12員ヘテロシクロアルキル-O-、3~12員ヘテロシクロアルキル-NR'R''-、5~12員アリアル又は5~12員ヘテロアリアルであり、

R'、R''は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、3~12員シクロアルキル、3~12員ヘテロシクロアルキル、5~12員アリアル又はヘテロアリアルであり、

R1は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO-、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、 10

R2、R3は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO-、N(R_{2a})(R_{2b})-(CH₂)_x-であり、

R_{2a}とR_{2b}は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、xは0~5から選ばれるいずれかの整数であり、前記アルキルは、さらに重水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアミノ/シクロアミンで置換されてもよく、又は、

R_{2a}とR_{2b}は一緒になって、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された5~10員の窒素含有ヘテロシクロアルキルを形成し、

R4は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-であり、 20

mは、独立に、0~4から選ばれる整数であり、

W、W1、W2は、独立に、CR6又はNであり、

R6は、独立に、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル-O-、ヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、3~8員シクロアルキル又は3~8員ヘテロシクロアルキルであり、

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rhは、独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、又は、 30

Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg及びRhは2つずつ3~8員飽和又は部分不飽和環系を形成し、又は

RgとRhのうちのいずれかはMとともに、結合している基と一緒にになってCyを形成してもよく、Cyは、3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は1つ又は複数のRpで置換された3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

Rpは、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、又は、2つのRpは、同一C上にある場合、一緒になって=Oを形成し、

前記のいずれか基上の1つ又は複数の水素原子は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ又はシクロアミノ、シアノ、ニトロ、スルホン又はスルホキシド基、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、3~8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、アシル又はスルホニル、尿素又はスルホニル尿素、5~8員アリアル又はヘテロアリアルからなる群から選ばれるRr置換基で置換されてもよく、又は、2つのRrは、同一C上にある場合、一緒になって=Oを形成し、 40

前記ヘテロアリアルは、N、O、P及びSからなる群からから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み、

前記ヘテロシクロアルキルはN、O、P及びSからなる群から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み、

前記環系はスピロ環、架橋環、縮合環、融合環飽和又は部分不飽和環系を含む。 50

【0007】

本発明のいくつかの好ましい実施形態では、前記の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリアル系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグのいくつかの基は以下のように定義され、言及されていない基は本願のいずれかの形態に記載の通りである（以下、「本発明の特定の形態では」と略称）。

【0008】

本発明の特定形態では、

M が N である場合、R はハロゲン（例えば、塩素）、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン基、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q3 -$ 、

例えば、ハロゲン（例えば、塩素）、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q3 -$ 、

また例えば、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q3 -$ 、

さらに例えば、R は、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q2 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q3 -$ 、

またさらに、例えば、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q1 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - Q3 -$ である。

【0009】

本発明の特定形態では、

M が CR_5 である場合、R は水素、ハロゲン（例えば、塩素）、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-O-、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミン基、 $NR'R'' - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q4 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q5 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q6 -$ 、

例えば、水素、ハロゲン（例えば、塩素）、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q4 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q5 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q6 -$ 、

また例えば、 $NR'R'' - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $NR'R'' - CO - (\in C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $Q4 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - O -$ 、 $Q5 - (C_1 \sim C_4 \text{ アルキレン}) - NR' -$ 、 $NR'R'' - Q6 -$ である。

【0010】

本発明の特定形態では、

$Q1$ 、 $Q2$ 、 $Q3$ 、 $Q4$ 、 $Q5$ 及び $Q6$ は、独立に、1つ又は複数の R_q で置換された 3～7員ヘテロシクロアルキル、

例えば、1つ又は複数の R_q で置換された 4～5員ヘテロシクロアルキルであり、また例えば、前記ヘテロシクロアルキルは1つの N を含む。

【0011】

本発明の特定形態では、

R_q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0012】

本発明の特定形態では、

R_5 は、独立に、シアノである。

【0013】

本発明の特定形態では、

R' 、 R'' は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0014】

本発明の特定形態では、

R_1 は水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル）、例えば、水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、また例えば、水素である。

【0015】

本発明の特定形態では、

R_2 、 R_3 は、独立に、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、フッ素）、例えば、水素である。

【0016】

本発明の特定形態では、

R_4 はハロゲン、例えば、フッ素である。

【0017】

本発明の特定形態では、

m は 0、1、2、例えば、1 である。

【0018】

本発明の特定形態では、

W は、独立に、 CR_6 であり、例えば、 R_6 はハロゲン（例えば、塩素、フッ素）である。

【0019】

本発明の特定形態では、

W_1 は、独立に、 CR_6 であり、例えば、 R_6 は水素である。

【0020】

本発明の特定形態では、

W_2 は、独立に、 CR_6 であり、例えば、 R_6 はハロゲン（例えば、塩素、フッ素）である。

【0021】

本発明の特定形態では、

R_6 は水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル - O - （例えば、メチル - O - ）、ヒドロキシ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、シアノ置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、シアノメチル）、3 ~ 8 員シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル - O - （例えば、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）、

例えば、水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル - O - （例えば、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）、

また例えば、水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）である。

【0022】

本発明の特定形態では、

W は、 CR_6 又は N であり、 R_6 はハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル - O - （例えば、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）であり、

例えば、 W は N 、 $C(F)$ 、 $C(Cl)$ 、 $C(Me)$ 、 $C(OMe)$ 、 $C(OCH_2CHF_2)$ 、 $C(OCH_2CF_3)$ 、また例えば、 $C(F)$ である。

【0023】

本発明の特定形態では、

W_2 は、 CR_6 又は N であり、 R_6 は、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_1 \sim C_4$ アルキル - O - （例えば、メチル - O - ）で

10

20

30

40

50

あり、

例えば、W 2 は、N 又は C H、C (F)、C (C l)、C (M e)、C (O M e)、また例えば、C H である。

【 0 0 2 4 】

本発明の特定形態では、

W 1 は C R 6 であり、R 6 は水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、シアノ、C₁ ~ C₄ アルキル（例えば、メチル）、C₁ ~ C₄ アルキル - O - （例えば、メチル - O - ）、ヒドロキシ置換 C₁ ~ C₄ アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₄ アルキル（例えば、シアノメチル）、3 ~ 8 員シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、C₂ ~ C₄ アルケニル、C₂ ~ C₄ アルキニル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル、C₁ ~ C₄ ハロアルキル - O - （例えば、- O C H₂ C H F₂、- O C H₂ C F₃）であり、

10

例えば、W 1 は、C H、C（ハロゲン）、C（シアノ）、~ C（シクロプロピル）、C（C₁ ~ C₄ アルキル）、C（C₁ ~ C₄ アルキル - O - ）、C（C₂ ~ C₄ アルケニル）、C（C₂ ~ C₄ アルキニル）、C（C₁ ~ C₄ ハロアルキル）、C（C₁ ~ C₄ ハロアルキル - O - ）、また例えば、C（C l）である。

【 0 0 2 5 】

本発明の特定形態では、

R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h は、独立に、水素、ハロゲン（例えば、塩素、フッ素）、C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、シアノメチル）、ヒドロキシ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル）、

20

例えば、水素、C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、シアノメチル）である。

【 0 0 2 6 】

本発明の特定形態では、

R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素であり、他方は水素、C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、シアノメチル）である。

【 0 0 2 7 】

30

本発明の特定形態では、

R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素であり、他方は水素、C₁ ~ C₆ アルキルである。

【 0 0 2 8 】

本発明の特定形態では、

R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、シアノメチル）であり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、

例えば、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル）、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、シアノメチル）であり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、

40

R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素である。

【 0 0 2 9 】

本発明の特定形態では、

C y は 3 ~ 10 員の部分不飽和環系、又は 1 つ又は複数の R p で置換された 3 ~ 10 員の部分不飽和環系であり、前記環系は単環又は縮合環、融合環飽和又は部分不飽和環系であってもよく、

例えば、1 つ又は複数の R p で置換された 5 ~ 6 員の部分不飽和環系であり、前記環系

50

は単環、又は融合環部分不飽和環系である。

【0030】

本発明の特定形態では、

R_pは、独立に、C₁~C₄アルキル(例えば、メチル)であり、又は、2つのR_pは、同一C上にある場合、一緒になって=Oを形成する。

【0031】

本発明の特定形態では、

Rがハロゲン、C₁~C₆ハロアルキルである場合、前記ハロゲン、C₁~C₆ハロアルキルにおけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素である。

10

【0032】

本発明の特定形態では、

RがC₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-S-、C₁~C₆アルキル-SO-、C₁~C₆アルキル-SO₂-、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆アルキル-NR'R''-である場合、前記C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-S-、C₁~C₆アルキル-SO-、C₁~C₆アルキル-SO₂-、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆アルキル-NR'R''-におけるC₁~C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル)は、独立に、C₁~C₄アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル又はt-ブチル)、また例えば、メチルである。

20

【0033】

本発明の特定形態では、

RがQ₁-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₂-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、Q₄-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₅-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-(C₁~C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-である場合、前記Q₁-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₂-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、Q₄-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₅-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'R''-(C₁~C₄アルキレン)-O-、NR'R''-CO-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-におけるC₁~C₄アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、プロピレン又はブテン)は、独立に、メチレン(-CH₂-)、1,2-エチレン(-CH₂CH₂-)、2,2-ジメチレン(-CH(CH₃)-)、2-メチルプロピレン(-CH(CH₃)CH₂-)、イソプロピレン(-C(CH₃)₂-)、1,3-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-ブテン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、また例えば、メチレンである。

30

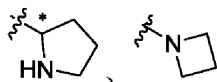
【0034】

本発明の特定形態では、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆が、独立に、3~7員ヘテロシクロアルキル又は1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルである場合、前記3~7員ヘテロシクロアルキル、1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルにおける3~7員ヘテロシクロアルキルは4~6員ヘテロシクロアルキルであり、ヘテロ原子はN、O及びSから選ばれ、ヘテロ原子の個数は1、2又は3であり、例えば、4~5員ヘテロシクロアルキルにおいて、ヘテロ原子はNから選ばれ、ヘテロ原子の個数は1であり、また例えば、

40

【化2】



またさらに、例えば、

50

【化 3】



又は

【化 4】



10

である。

【0035】

本発明の特定形態では、

R_q が独立にハロゲンである場合、前記ハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素である。

【0036】

本発明の特定形態では、

R_q が独立に C₁ ~ C₄ アルキルである場合、前記 C₁ ~ C₄ アルキルは、独立に、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル又は t - ブチル、また例えば、メチルである。

20

【0037】

本発明の特定形態では、

R'、R'' が独立に C₆ アルキルである場合、前記 C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル）は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキル、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル又は t - ブチル、また例えば、メチルである。

【0038】

本発明の特定形態では、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ が独立にハロゲンである場合、前記ハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素である。

30

【0039】

本発明の特定形態では、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ が、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO - である場合、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ - 及び C₁ ~ C₆ アルキル - SO - における C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル）は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキル、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル又は t - ブチル、また例えば、メチルである。

【0040】

本発明の特定形態では、

R₆ が独立に C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、ヒドロキシ置換 C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル - O - である場合、前記 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、ヒドロキシ置換 C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル及び C₁ ~ C₆ ハロアルキル - O - における C₁ ~ C₆ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル）は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキル、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、s - ブチル又は t - ブチル、また例えば、メチルである。

40

【0041】

50

本発明の特定形態では、

R₆が独立にハロゲン、C₁~C₆ハロアルキル、C₁~C₆ハロアルキル-O-である場合、前記ハロゲン、C₁~C₆ハロアルキル及びC₁~C₆ハロアルキル-O-におけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素である。

【0042】

本発明の特定形態では、

R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_hが、独立に、ハロゲン、C₁~C₆ハロアルキルである場合、前記ハロゲン及びC₁~C₆ハロアルキルにおけるハロゲンは、独立に、フッ素、塩素、臭素、例えば、フッ素、塩素である。

【0043】

本発明の特定形態では、

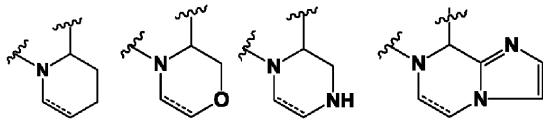
R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、R_hが独立に、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆ハロアルキル、シアノ置換C₁~C₆アルキルである場合、前記C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルキル-O-、C₁~C₆ハロアルキル及びシアノ置換C₁~C₆アルキルにおけるC₁~C₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル)は、独立に、C₁~C₄アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル又はt-ブチル、また例えば、メチルである。

【0044】

本発明の特定形態では、

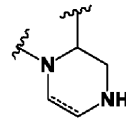
C_yが3~8員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は1つ又は複数のR_pで置換された3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系である場合、前記C_yは、3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系と1つ又は複数のR_pで置換された3~10員飽和であり、部分不飽和若しくは不飽和環系における3~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系は6~10員飽和、部分不飽和若しくは不飽和複素環基であり、ヘテロ原子はN、O及びSから選ばれ、ヘテロ原子の個数は1、2又は3であり、例えば、

【化5】



また例えば、

【化6】



である。

【0045】

本発明の特定形態では、

MがNである場合、Rはハロゲン、NR'₁R'₂-(εC₄アルキレン)-O-、NR'₁R'₂-CO-(εC₄アルキレン)-NR'-、Q₁-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₂-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'₁R'₂-Q₃-であり、

MがCR₅である場合、Rは水素、ハロゲン、NR'₁R'₂-(εC₄アルキレン)-O-、NR'₁R'₂-CO-(εC₄アルキレン)-NR'-、Q₄-(C₁~C₄アルキレン)-O-、Q₅-(C₁~C₄アルキレン)-NR'-、NR'₁R'₂-Q₆-であり、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅及びQ₆は、独立に、3~7員ヘテロシクロアルキル又は1つ又は複数のR_qで置換された3~7員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複

10

20

30

40

50

数ある場合、同一又は異なり、

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R '、R ' ' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

R 1 は、水素、ハロゲンであり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 1 は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 2 は、CH であり、

10

R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、

R g と R h のうちのいずれかは M とともに、結合している基と一緒に C y を形成し、C y は、3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は 1 つ又は複数の R p で置換された 3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、

R p は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキルであり、又は、2 つの R p は、同一 C 上にある場合、一緒になって = O を形成する。

20

【0046】

本発明の特定形態では、

M が N である場合、R はハロゲン、NR ' R ' ' - (∈ C₄ アルキレン) - O -、NR ' R ' ' - CO - (∈ C₄ アルキレン) - NR ' -、Q 1 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O -、Q 2 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR ' -、NR ' R ' ' - Q 3 - であり、

M が CR 5 である場合、R は水素、ハロゲン、NR ' R ' ' - (∈ C₄ アルキレン) - O -、NR ' R ' ' - CO - (∈ C₄ アルキレン) - NR ' -、Q 4 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O -、Q 5 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR ' -、NR ' R ' ' - Q 6 - であり、

Q 1、Q 2、Q 3、Q 4、Q 5 及び Q 6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

30

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R '、R ' ' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

R 1 は、水素、ハロゲンであり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 1 は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 2 は、CH であり、

40

M が N である場合、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキル、シアノ置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、

M が CR 5 である場合、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、

50

R g と R h のうちのいずれかは M とともに、結合している基と一緒に C y を形成し、C y は、3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系、又は 1 つ又は複数の R p で置換された 3 ~ 10 員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系であり、

R p は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキルであり、又は、2 つの R p は、同一 C 上にある場合、一緒になって = O を形成する。

【0047】

本発明の特定形態では、

M が N である場合、R は、NR' R'' - (∈ C₄ アルキレン) - O - 、Q 1 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O - 、NR' R'' - Q 3 - であり、

M が CR₅ である場合、R は、NR' R'' - (∈ C₄ アルキレン) - O - 、NR' R'' - CO - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' - 、Q 4 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O - 、Q 5 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' - 、NR' R'' - Q 6 - であり、

Q 1、Q 3、Q 4、Q 5 及び Q 6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R'、R'' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

M が N である場合、R 1 は、水素であり、M が CR₅ である場合、R 1 は、水素、ハロゲンであり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 は、ハロゲンであり、

m は、0、1、2 であり、

W は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 1 は、独立に、C (ハロゲン) であり、

W 2 は、CH であり、

M が N である場合、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、

M が CR₅ である場合、R a、R b、R e、R f のうち、いずれかは水素、C₁ ~ C₆ アルキルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素であり、又は、R c、R d、R g、R h のうち、いずれかは水素、メチルであり、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R h のうち、残りは水素である。

【0048】

本発明の特定形態では、

M が N である場合、R は、NR' R'' - (∈ C₄ アルキレン) - O - 、Q 1 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O - 、Q 2 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' - 、NR' R'' - Q 3 - であり、

M が CR₅ である場合、R は水素、Q 4 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - O - 、Q 5 - (C₁ ~ C₄ アルキレン) - NR' - 、NR' R'' - CO -₁ (∈ C₄ アルキレン) - NR' - 、NR' R'' - (∈ C₄ アルキレン) - O - 、NR' R'' - Q 6 - であり、

Q 1、Q 2、Q 3、Q 4、Q 5 及び Q 6 は、独立に、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル又は 1 つ又は複数の R q で置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、置換基は、複数ある場合、同一又は異なり、

R q は、独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R 5 は、独立に、シアノであり、

R'、R'' は、独立に、水素、₁ ∈ C₆ アルキルであり、

R 1 は、水素であり、

R 2、R 3 は、独立に、水素であり、

R 4 はハロゲン、例えば、F であり、

m は 0、1、2、例えば、1 であり、

20

30

40

50

Wは、独立に、C（ハロゲン）、例えば、C（F）であり、

W1は、独立に、C（ハロゲン）、例えば、C（Cl）であり、

W2は、CHであり、

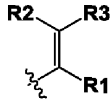
MがNである場合、Rc、Rd、Rg、Rhのうち、いずれかは水素、メチルであり、
Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rhのうち、残りは水素であり、

MがCR5である場合、Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf、Rg、Rhは水素である。

【0049】

本発明の特定形態では、

【化7】



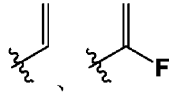
は

【化8】



例えば、

【化9】

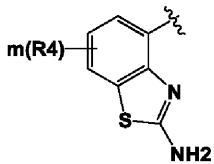


である。

【0050】

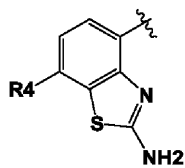
本発明の特定形態では、

【化10】



は

【化11】



例えば、

10

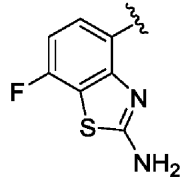
20

30

40

50

【化 1 2】



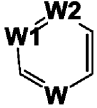
である。

【 0 0 5 1】

本発明の特定形態では、

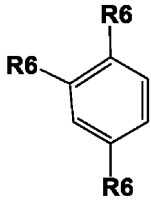
10

【化 1 3】



は

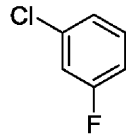
【化 1 4】



20

例えば、

【化 1 5】



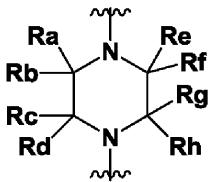
30

である。

【 0 0 5 2】

本発明の特定形態では、

【化 1 6】

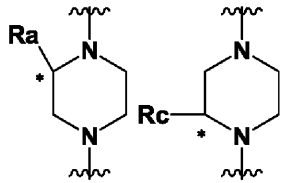


40

は

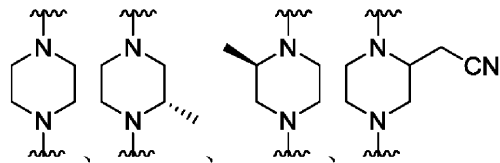
50

【化 1 7】



例えば

【化 1 8】



10

であり、

「*」付き炭素原子はキラル炭素原子である場合 S 立体配置、R 立体配置又はこれらの混合物である。

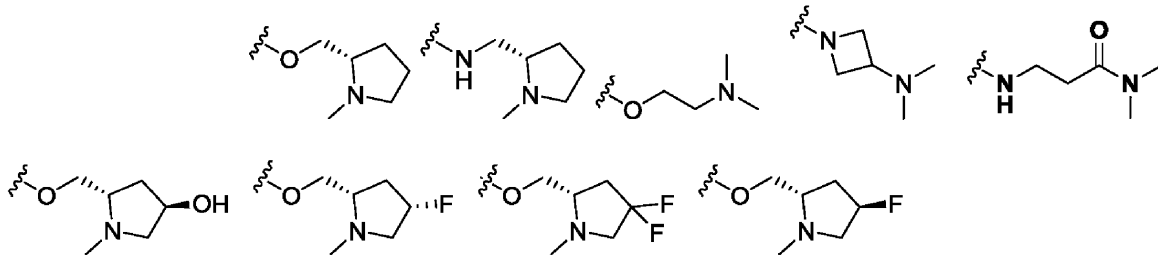
【0053】

本発明の特定形態では、

R は、水素、塩素、

20

【化 1 9】



30

であり、

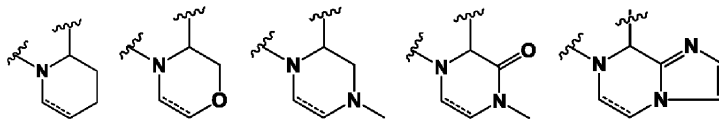
「*」付き炭素原子はキラル炭素原子である場合 S 立体配置、R 立体配置又はこれらの混合物である。

【0054】

本発明の特定形態では、

C y は、

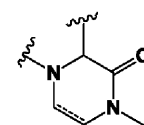
【化 2 0】



40

から選ばれ、例えば、

【化 2 1】



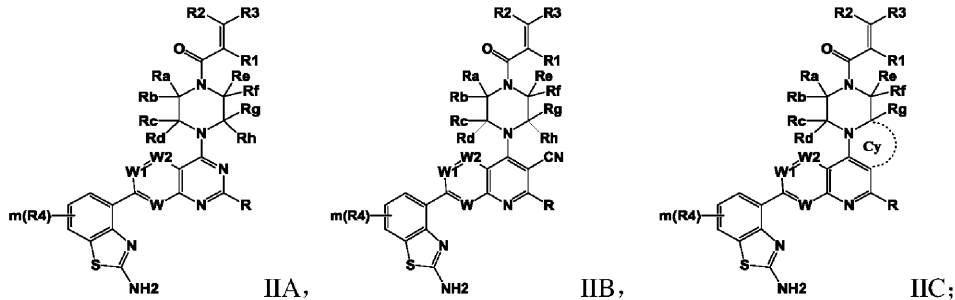
である。

【0055】

50

本発明の特定形態では、前記一般式 (I) の前記化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグは、一般式 I I A、I I B又はI I Cに示される化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグであり：

【化 2 2】



10

ここで、C y、R、R 1、R 2、R 3、R 4、m、R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、W、W 1、W 2 は本明細に定義される通りである。

【0056】

本発明の特定形態では、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物であ

20

って、

ここで、

M が N である場合、R は、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ、

M が CR₅ である場合、R は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ、

30

R₅ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - S -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - O -、C₁ ~ C₆ アルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル - O -、3 ~ 12 員シクロアルキル - NR' R'' -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - O -、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル - NR' R'' -、5 ~ 12 員アリール又は 5 ~ 12 員ヘテロアリールから選ばれ、R'、R'' は、独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、3 ~ 12 員シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、5 ~ 12 員アリール又はヘテロアリールから選ばれ、

30

R₁ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、又は C₁ ~ C₆ ハロアルキルから選ばれ、R₂、R₃ は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキル - SO₂ -、C₁ ~ C₆ アルキル - SO -、N(R_{2a})(R_{2b}) - (CH₂)_x - から選ばれ、又は、R₉ と R₁₀ は一緒になって C₁ ~ C₆ アルキルで置

40

50

換された5～10員の窒素含有ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 R_{2a} と R_{2b} は、それぞれ独立に、水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルから選ばれ、 x は0～5から選ばれるいずれかの整数であり、

R_4 は、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO₂-、 $C_1 \sim C_6$ アルキル-SO-、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシなどから選ばれ、 m は、独立に、0～4から選ばれる整数であり、

W 、 W_1 、 W_2 は、独立に、 CR_6 又は N から選ばれ、 R_6 は、独立に、 H 、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルケニル、アルキニル、3～8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキルなどから選ばれ、

R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 R_h は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシ、ハロアルキルなどから選ばれ、又は R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 及び R_h は2つずつ3～8員飽和又は部分不飽和環系を形成し、又は R_g と R_h のうちのいずれかは M とともに3～8員飽和、部分不飽和若しくは不飽和環系を形成してもよい。

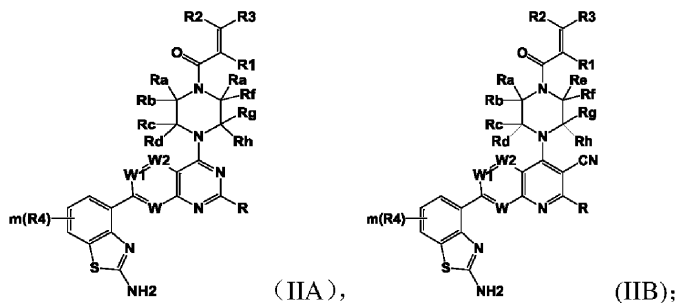
【0057】

上記のいずれかの基上の1つ又は複数の水素原子は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ又はシクロアミノ、シアノ、ニトロ、スルホン又はスルホキシド基、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、3～8員シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_8$ アルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、アシル又はスルホニル、尿素又はスルホニル尿素、5～8員アリアル又はヘテロアリアルを含むが、これらに限定されない群から選ばれる置換基で置換されてもよく、ここで、前記ヘテロアリアルは、 N 、 O 、 P 又は S からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、前記ヘテロシクロアルキルは N 、 O 、 P 又は S からなる群から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含み、前記環系はスピロ環、架橋環、縮合環、融合環等飽和又は部分不飽和環系を含む。

【0058】

更なる実施形態では、一般式(I)を有する前記化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグは、好ましくは、一般式(IIA)、(IIB)に示される化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグであり：

【化23】



ここで、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f 、 R_g 、 W 、 W_1 、 W_2 は以上で定義される通りである。

【0059】

より更なる好ましい形態では、一般式(1)を有する前記化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回轉異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグであって、

R_1 は、好ましくは水素、フッ素、メチル、シアノ等から選ばれ、 R_2 、 R_3 は、それぞれ独立に、好ましくは水素、メチル、フッ素等から選ばれ、 R_4 は、好ましくは1つ又は複数のフッ素から選ばれ、 m は、好ましくは0、1、2から選ばれ、

10

20

30

40

50

R a、R b、R c、R d、R e、R f、R g、R hは、それぞれ独立に、好ましくは水素、フッ素、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、シアノメチル等から選ばれ、

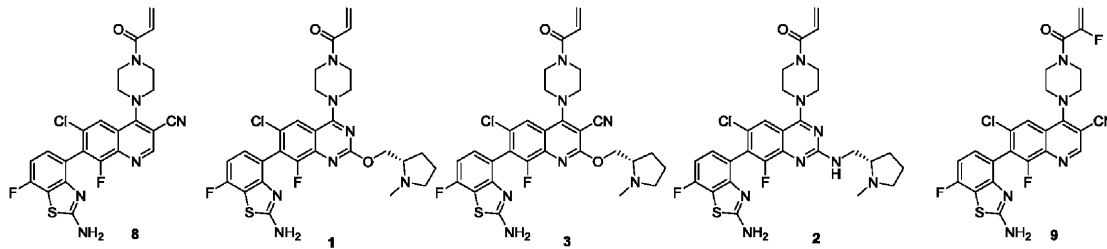
Wは、好ましくはN、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe、C-OCH₂CHF₂、C-OCH₂CF₃等から選ばれ、W₂は、独立に、好ましくはN又はCH、C-F、C-Cl、C-Me、C-OMe等から選ばれ、W₁は、独立に、-CH、-C-ハロゲン、-C-シアノ、-C-シクロプロピル、-C-C₁-C₄アルキル、-C-C₁-C₄アルコキシ、-C-C₂-C₄アルケニル、-C-C₂-C₄アルキニル、-C-C₁-C₄のアルコキシ、-C-C₁-C₄ハロアルキル、-C-C₁-C₄ハロアルコキシ等から選ばれ、Rは、好ましくはハロゲン、シアノ、アミノ、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、C₁~C₆アルキルアミン基、C₁~C₆アルキルアミノアルキレンエーテル、C₁~C₆アルキルアミノアルキレンアミノ、3~10員シクロアルキルアルキレンエーテル、3~10員ヘテロシクロアルキルアルキレンエーテル等から選ばれることを特徴とする。

10

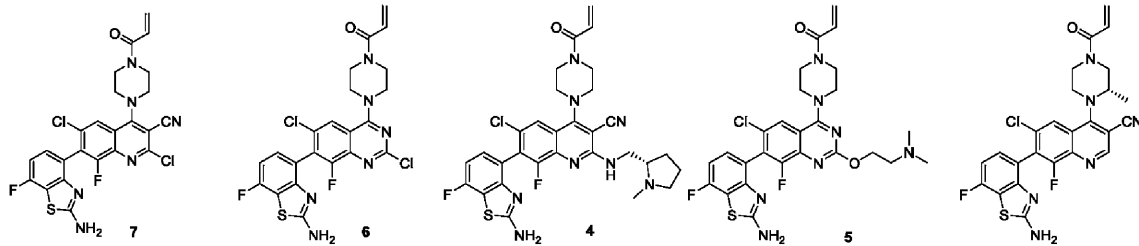
【0060】

本発明の特定形態では、前記の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物は以下の構造である。

【化24】



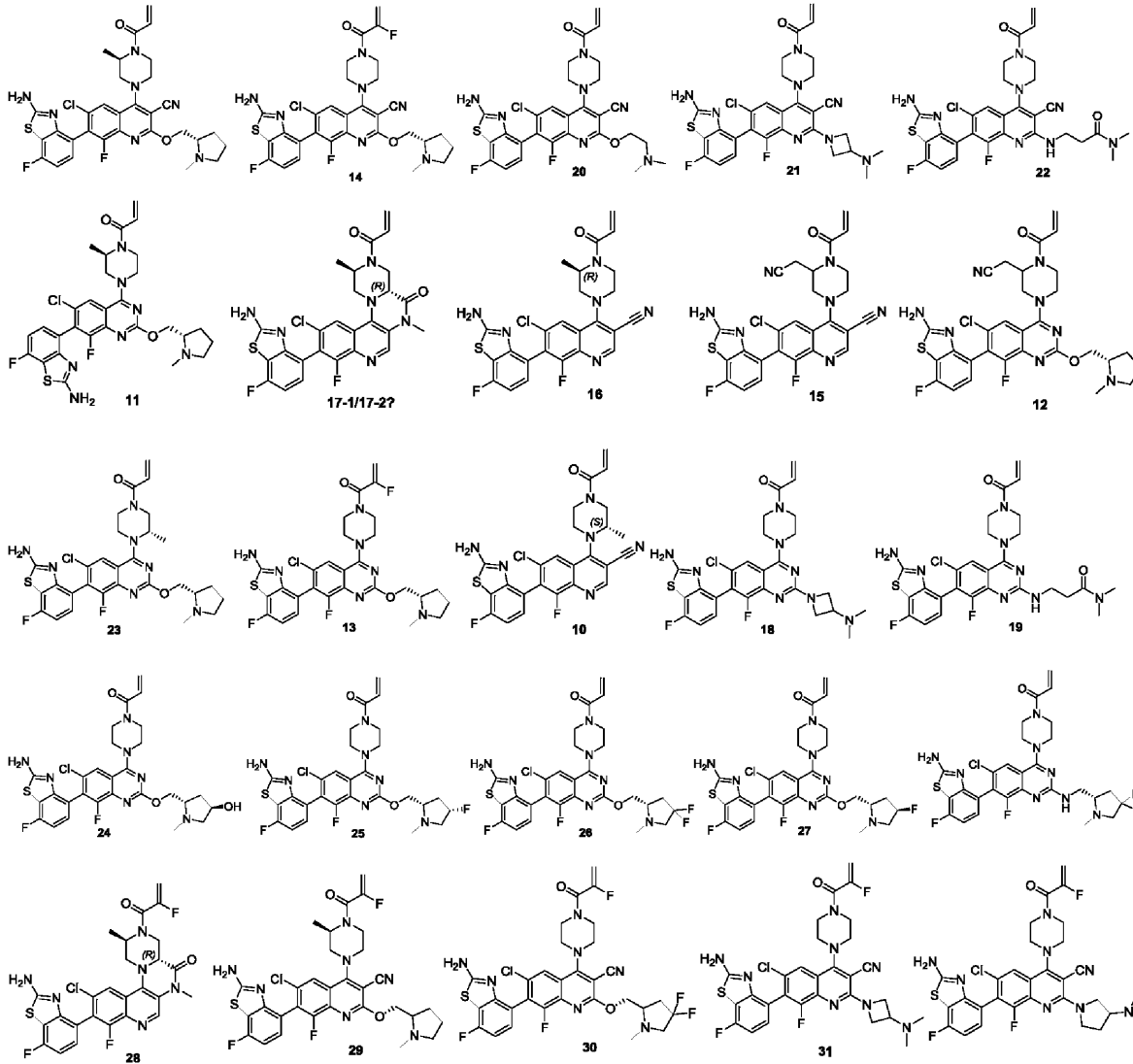
20



30

40

50



10

20

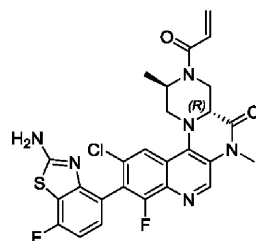
30

【 0 0 6 1 】

本発明の特定形態では、前記の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物は以下の化合物であり：

分取クロマトグラフィー分割、クロマトグラフィーカラム：Sunfire C18 4.6 * 150 mm, 5 μM, 溶出勾配時間：13 min、移動相：A：0.1%ギ酸 / 水、B：0.1%ギ酸 / アセトニトリル、流速：40 mL / min、波長：254 nm という条件下で保留時間 8.476 min の化合物、

【 化 2 5 】



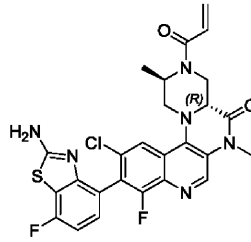
40

分取クロマトグラフィー分割、クロマトグラフィーカラム：Sunfire C18 4.6 * 150 mm, 5 μM、溶出勾配時間：13 min、移動相：A：0.1%ギ酸 / 水、B：0.1%ギ酸 / アセトニトリル、流速：40 mL / min、波長：254 nm と

50

いう条件下で保留時間 8 . 4 6 9 m i n の化合物。

【化 2 6】



10

【0062】

このことから、本明細書全体を通して、当業者は、前記の式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグ中の前記基及びその置換基を選択することで、一般式 I に示されるような安定なベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグを提供することができ、これらは本発明の実施例に記載された化合物を含むがこれに限定されない化合物を提供する。

20

【0063】

本発明の前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグは、化学分野で公知の方法と同様の方法を含む方法によって合成することができ、そのステップ及び条件は、当該分野の類似の反応のステップ及び条件を参照することができ、特に、本明細書の説明に従って合成することができる。出発原料は通常、Aldrich等の商業的なソースからのものであり、又は当業者に周知の方法 (SciFinder、Reaxys のオンラインデータベースから得られる) を用いて容易に調製することができる。

【0064】

本発明では、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグは、調製された前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグを用いて、当該分野の従来の方法を利用して、末梢修飾を行うことにより、式 I に示される他のベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグを得る。

30

【0065】

一般に、本発明の化合物は、更なる説明がない限り、本発明に記載された方法によって、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体を調製することができ、ここで、置換基の定義は式 I に示される。以下の反応スキーム及び実施例は、本発明の内容をさらに例示するために使用される。

40

【0066】

本発明はまた、ステップ a ~ c を含む前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物の調製方法を提供し：

a) 一般式 (A) の化合物とアリールボロン酸又はアリールボロン酸エステル又はアリール金属試薬 (Ar-M) とを遷移金属触媒カップリング反応により中間体 (B) に転化し、

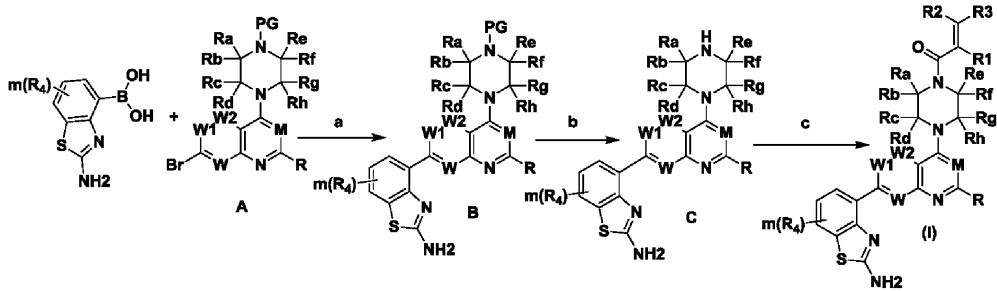
b) 一般式 (B) の化合物を通常の官能基を介して保護基 P G を除去し、一般式 (C)

50

の化合物を得、

c) 一般式 (C) の化合物とアクリル酸又はアクリロイルクロリドとを適当な条件下で縮合反応させて一般式 (I) を生成する。

【化 27】



10

前記各基は、上記のように定義される。

【0067】

好ましくは、前記ステップ a)、b)、c) は、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、エチレングリコール、エチレングリコールメチルエーテル、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジオキサソラン、又はそれらの組成物からなる群から選ばれる溶媒中で行われる。

20

【0068】

好ましくは、前記遷移金属触媒は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($Pd_2(dba)_3$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($Pd(PPh)_3$)、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、ジクロロジ(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリフルオロ酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン酢酸パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]二塩化パラジウム、ビス(トリ-*o*-フェニルメチルホスフィン)二塩化パラジウム、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンジクロロパラジウム、又はそれらの組成物からなる群から選ばれ、前記触媒配位子は、トリ-*t*-ブチルホスフィン、トリ-*t*-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート、トリ-*n*-ブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ-*p*-フェニルメチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ-*o*-フェニルメチルホスフィン、又はそれらの組成物からなる群から選ばれる。

30

【0069】

好ましくは、前記縮合剤の組み合わせは、DCC(ビスクロヘキシルカルボジイミド)、DIC(ジイソプロピルカルボジイミド)、CDI(カルボニルジイミダゾール)、EDCI(1-エチル-3-(3-ジメチルプロピルアミン)カルボジイミド)、HOAt(1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール)、HOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、BOP(BOP縮合剤)、PyBOP(ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム)、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩)、TBTU(O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)又はそれらの組成物からなる群から選ばれる。

40

【0070】

好ましくは、前記無機塩基は、水素化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、カリウム*t*-ブトキシド、ナトリウム*t*-ブトキシド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、又はそれらの組成物からなる群から選ばれ、前記有機塩基は、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシク

50

ロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、ヘキサメチルジシリルリチウム、ヘキサメチルジシリルナトリウム、ジメチルピリジン又はそれらの組成物からなる群から選ばれる。

【 0 0 7 1 】

好ましくは、前記酸は、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸又はそれらの組成物からなる群から選ばれる。

【 0 0 7 2 】

好ましくは、前記還元剤は、鉄粉、亜鉛粉、塩化第一スズ、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、水素ガス等からなる群から選ばれる。

10

【 0 0 7 3 】

式 I に示される化合物を調製するために必要な原料又は試薬は、市販されているか、又は当業者に知られている合成方法により調製されてもよい。以下の実験部分に記載の方法により、遊離塩基又はその酸付加塩である本発明の化合物を調製することができる。薬学的に許容される塩という用語は、本明細書で定義される薬学的に許容される塩を指し、母体化合物の全ての薬学的活性を有する。薬学的に許容される塩は、有機塩基の適切な有機溶媒中に対応する酸を加えて、従来の方法に従って処理することにより調製することができる。

【 0 0 7 4 】

塩形成の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩形成、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、乳酸、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、ムコン酸、2 - ナフトスルホン酸、プロピオン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸、トリメチル酢酸などの有機酸との塩形成が含まれる。

20

【 0 0 7 5 】

式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグは、1つ又は複数のキラル炭素原子を有していてもよく、従って、純粋なエナンチオマー、ラセミ体、又は混合異性体のような光学純度異性体を単離してもよい。キラル結晶化塩のような純粋な単一異性体は、当業者の分離方法により得ることができるか、又はキラル分取カラムを用いて分離することにより得ることができる。

30

【 0 0 7 6 】

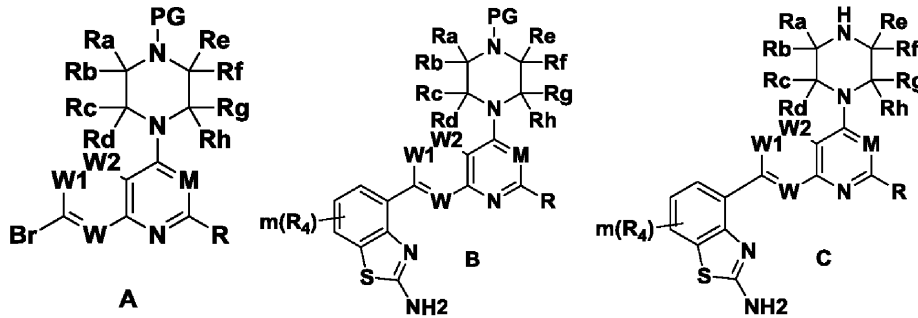
本特許の前記合成経路で使用される化学物質は、溶媒、試薬、触媒、及び保護基、脱保護基を含み、保護基は t - ブトキシカルボニル (B o c) を含む。上記方法は、本明細書に具体的に記載されたステップの前又は後に、目的化合物を得るために適切な保護基を付加又は除去するステップをさらに含んでもよい。また、様々な合成ステップは、最終的な目的生成物を得るために交互に又は順次に行われてもよい。

【 0 0 7 7 】

本発明はまた、式 A、B、C に示される化合物を提供し：

40

【化 2 8】



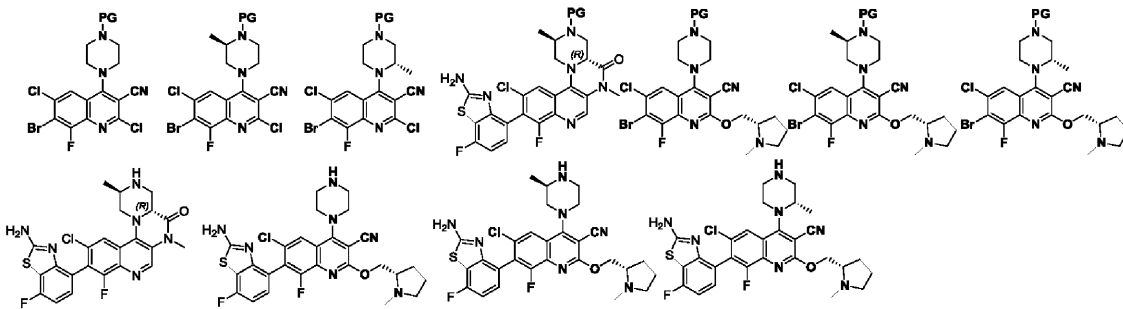
10

ここで、R、R₄、m、R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_f、R_g、W、W₁、W₂、Mは本明細書で定義した通りである。

【0078】

本発明の特定形態では、前記式A、式B、式Cに示される化合物は、それぞれ次の化合物から選ばれる。

【化 2 9】



20

【0079】

本発明の別の目的は、腫瘍を治療又は予防する医薬品及びその組成物を提供することである。上記の目的を実現する技術案は以下のとおりである。

30

【0080】

本発明は、式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの有効量と、(1種又は複数種の)薬学的に許容される担体(薬学的補助物質)とを含む医薬組成物を提供する。例えば、このような医薬組成物は、式Iに示される別のベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグを1種又は複数種含んでもよい。前記医薬組成物では、前記式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの使用量は、治療有効量であり得る。

40

【0081】

本発明は、上記一般式Iに示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体又はプロドラッグと薬学的に許容される担体とからなる腫瘍を治療する医薬組成物を提供する。

【0082】

本発明の別の目的は、上記化合物の使用を提供することである。上記の目的を実現する技術案は以下のとおりである。

【0083】

50

本発明はまた、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの、R a s (又は r a s 又は R A S) 突然変異タンパク質阻害剤の調製における使用を提供し、前記使用では、前記 R a s 突然変異タンパク質は、K R A S^{G12C} (又は K R a s^{G12C} 又は K r a s^{G12C}) であってもよく、前記 R a s 突然変異タンパク質阻害剤は、哺乳動物の生体内でも、生体外でも使用することができ、主に実験的用途として使用され、例えば、標準サンプル又は対照サンプルとしての比較に用いられること、又は当分野の従来の方法に従って、R a s 突然変異タンパク質の阻害効果を迅速に検出するためのキットを作成することができる。

【0084】

10

本発明はまた、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの、医薬品の調製における使用を提供し、前記医薬品は、R a s 突然変異タンパク質の活性又は発現量に関連する疾患を治療する医薬品であってもよく、又は、前記医薬品は腫瘍治療薬であってもよい。前記 R a s 突然変異タンパク質は、K R A S^{G12C} であってもよい。前記腫瘍は、独立に、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、胃癌、腸癌、胆管癌、脳癌、白血病、リンパ癌、線維腫、肉腫、基底細胞癌、グリオーマ、腎癌、黒色腫、骨癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、膵臓癌などから選択されてもよい。

【0085】

20

本発明の別の態様は、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの治療有効用量を患者に投与することを含む、R a s 突然変異タンパク質の活性又は発現量に関連する疾患を予防及び/又は治療する方法に関する。

【0086】

本発明の別の態様は、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグの治療有効用量を患者に投与することを含む、腫瘍の予防及び/又は治療方法に関する。

30

【0087】

本発明の別の態様は、前記式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグを含む、R a s 突然変異タンパク質の活性又は発現量に関連する疾患又は腫瘍を予防及び/又は治療する医薬品に関する。

【0088】

前記一般式 I に示されるベンゾチアゾリルピアリール系化合物、その薬学的に許容される塩、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、回転異性体、溶媒和物、多形体、又はプロドラッグは、R a s 突然変異タンパク質の活性又は発現量に関連する疾患、特に腫瘍を治療する医薬品の調製に用いられる。前記腫瘍は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、胃癌、腸癌、胆管癌、脳癌、白血病、リンパ癌、線維腫、肉腫、基底細胞癌、グリオーマ、腎癌、黒色腫、骨癌、甲状腺癌、鼻咽頭癌、膵臓癌等から選ばれてもよい。

40

【0089】

本発明に係る一般式 I の構造を特徴とする化合物は、種々の腫瘍細胞を阻害することができ、特に K R a s^{G12C} 突然変異タンパク質のシグナル経路の異常に関連する腫瘍を効率的に殺滅することができ、全く新しい作用機序の治療薬である。

【0090】

前記薬学的補助物質は、医薬品調製の分野で広く採用されているものであってもよい。補助物質は、主に、安全で安定かつ機能的な医薬組成物を提供するために使用され、また

50

、被験体が投与を受けた後に活性成分を所望の速度で溶出させるか、又は被験体が組成物を受けた後に活性成分の効果的な吸収を促進する方法を提供することができる。前記薬学的補助物質は、不活性な充填剤であってもよく、該組成物全体のpHを安定化するか、組成物の活性成分の分解を防止するなどの何らかの機能を提供することができる。前記薬学的補助物質は、バインダ、懸濁助剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、接着剤、崩壊剤、潤滑剤、粘着防止剤、流動助剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収遅延剤、溶解阻害剤、増強剤、吸着剤、緩衝剤、キレート剤、防腐剤、着色剤、矯味剤や甘味剤のうちの1種又は複数種を含んでもよい。

【0091】

薬学的に許容される補助物質として有用な物質には、イオン交換剤、アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質例えば、ヒト血清タンパク質、緩衝物質例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリコン、マグネシウム三ケイ酸塩、ポリビニルピロリドン、ポリアクリル酸エステル、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、ラノリン、糖例えば、乳糖、ブドウ糖やショ糖、でんぷん例えば、コーンスターチやジャガイモスターチ、セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースや酢酸セルロース、ガム粉、麦芽、ゼラチン、タルク、補助材料例えば、カカオ豆脂や坐剤用ワックス、油例えば、落花生油、綿実油、紅花油、麻油、オリーブ油、コーン油や大豆油、ジオール化合物例えば、プロピレングリコールやポリエチレングリコール、エステル類例えば、エチルオレイン酸エステルやエチルラウリン酸エステル、寒天、緩衝剤例えば、水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウム、アルギン酸、熱源のない水、等張塩、リンガー溶液、エタノール、リン酸緩衝液、及び他の非毒性の適切な潤滑剤例えば、ラウリン硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウム、着色剤、放出剤、コーティング材、甘味材、矯味剤や香料、防腐剤や抗酸化剤が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0092】

本発明の医薬組成物は、開示されている内容に従って、当業者に知られている任意の方法を使用して調製することができる。例えば、従来混合、溶解、造粒、乳化、微細化、カプセル化、包埋又は凍結乾燥プロセスが挙げられる。

【0093】

本発明の化合物の医薬剤形は、速放性、制御放出性、徐放性、又は標的薬物放出系の形態で提供することができる。例えば、一般的な剤形は、溶液及び懸濁液、(マイクロ)エマルジョン、軟膏、ゲル及びパッチ、リボソーム、錠剤、糖衣錠剤、ソフトシェル又はハードシェルカプセル、坐剤、ビーズ、インプラント、非晶質又は結晶性粉末、エアゾール及び凍結乾燥製剤である。使用する投与経路によっては、注射器や針、吸入器、ポンプ、注射ペン、薬剤塗布器や専用ボトル(Special flask)など、医薬品を投薬又は投与するために特別な装置が必要になる場合がある。医薬剤形は、しばしば、医薬品、賦形剤、及び容器/密封システムから構成される。医薬品の調製、安定性、投与及び安全性を改善又は促進するために、1種又は複数種の賦形剤(不活性成分とも呼ばれる)を本発明の化合物に添加することができる。したがって、医薬品に添加される賦形剤の種類は、医薬品の物理的及び化学的特性、投与経路及び調製ステップなどの種々の要因に依存することができる。その分野には、薬学的賦形剤が存在し、様々な薬局方に記載されているものを含む。米国薬局方(U.S. Pharmacopeia、USP)、日本薬局方(Japanese Pharmacopoeia、JP)、欧州薬局方(European Pharmacopoeia、EP)、英国薬局方(British pharmacopoeia、BP)、米国食品医薬品管理局(the U.S. Food and Drug Administration、www.fda.gov)、医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research、CEDR)の出版物、例え

10

20

30

40

50

ば、『非活性成分ガイド』(Inactive Ingredient Guide, 1996)、AshとAshが作成した『医薬品添加剤ハンドブック』(連合情報資源社、Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.)を参照する。

【0094】

本発明の化合物の医薬剤形は、従来の混合、ふるい分け、溶解、熔解、造粒、糖衣錠剤の調製、打錠、懸濁、押出、噴霧乾燥、粉碎、乳化、(ナノ/ミクロンスケール)カプセル化、包理、又は凍結乾燥プロセスなど、当業者に知られているいずれかの方法によって調製することができる。上記のように、本発明の組成物は、医薬用途のための製剤への活性分子の加工を促進する1種又は複数種の生理学的に許容される不活性成分を含んでもよい。

10

【0095】

本発明の医薬組成物は、局所的又は全身的投与、例えば、直腸又は経口投与のような腸内投与、又は哺乳動物(特にヒト)への非経口投与に用いられ、本発明に係る化合物、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体のような薬学的に許容される賦形剤とともに活性成分として治療有効量で含む。活性成分の治療有効量は上記した通りであり、哺乳動物の種類、体重、年齢、個体状態、個体の薬物動態パラメータ、治療すべき疾患、及び投与方法に依存しており、本発明の化合物は、経口薬のような腸内投与のために、複数の広範な剤形に配合することができる。

【0096】

前記医薬組成物及び剤形は、活性成分として、本発明の化合物の1種又は複数種、その立体異性体、又はその薬学的に許容される1種又は複数種の塩を含んでもよい。薬学的に許容される担体は、固体又は液体であり得る。固体の形態の製剤には、散剤、錠剤、丸剤、錠剤、カプセル剤、キャシェイ剤、坐剤及び分散性顆粒剤が含まれる。固体担体は、希釈剤、矯味剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、バインダ、防腐剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル化材料としての1種又は複数種の物質であってもよい。散剤において、担体は、通常、細粒化された活性成分との混合物である細粒化された固体である。錠剤において、活性成分は、通常、必要な接着能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状及び大きさに圧縮される。好適な担体としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、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、低融点ワックス、ココアバター等が含まれるが、これらに限定されない。活性化合物の製剤は、担体としてのカプセル化材料を含むことで、カプセルを提供することもでき、カプセルには、担体を有するか又は有しない活性成分が、それに結合された担体によって包囲されている。

20

30

【0097】

経口投与に適した他の形態は、エマルション、シロップ剤、エリキシル剤、水溶液、水性懸濁液、又は使用直前に液体形態に変換されることを意図した固形形態の製剤を含む液体形態の製剤を含む。エマルションは、プロピレングリコール水溶液などの溶液中で調製してもよく、レシチン、脱水ソルビタンモノオレイン酸エステル、アラビアガムなどの乳化剤を含有してもよい。水溶液は、活性成分を水に溶解させ、適当な着色剤、香料、安定化剤及び増粘剤を添加することにより調製することができる。水性懸濁液は、天然又は合成のガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、その他の一般的な懸濁剤等のバインダを用いて、微粒子の活性成分を水に分散させることにより調製することができる。固形形態の製剤は、溶液剤、懸濁剤及びエマルジョンを含み、活性成分に加えて、着色剤、香料、安定化剤、緩衝剤、人工甘味剤及び天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含んでもよい。

40

【0098】

直腸投与のための例示的な組み合わせは、例えば、常温では固体であるが直腸腔内で溶けて及び/又は溶解させて医薬品を放出する、カカオバター、合成グリセリド又はポリエチレングリコールなどの適切な非刺激性賦形剤を含むことができる坐剤を含む。

50

【0099】

本発明の化合物はまた、例えば、静脈内、動脈内、骨内、筋内、大脳内、脳外、滑膜内、胸骨内、鞘内、病巣内、頭蓋内、腫瘍内、皮内及び皮下注射又は輸注のように、吸入式、注射又は輸液によって、腸外に投与してもよい。

【0100】

したがって、本発明の医薬組成物は、非経口投与の場合、例えば、無菌の水性又は油性懸濁液として、無菌の注射可能又は輸注可能な注射剤製剤の形態とすることができる。この懸濁液は、当業者に知られている技術に従って、適切な分散剤又は湿潤剤（例えば、トウエン80）及び懸濁剤を使用して調製することができる。無菌の注射可能又は輸注可能な製剤はまた、無毒の胃腸外に許容される希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能又は輸注可能な溶液又は懸濁液であってもよい。本発明の医薬組成物は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。本発明の医薬組成物において使用することができる許容可能な媒体及び溶媒の他の例としては、マンニトール、水、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれるが、これらに限定されない。さらに、無菌不揮発性油は通常溶媒又は懸濁媒体として使用される。この目的のために、合成グリセリンモノエステル又はグリセリンジエステルを含む任意の温和な不揮発性油を使用することができる。オレイン酸及びグリセリド誘導体のような脂肪酸は、注射剤を調製するために使用することができる。また、オリーブ油又はヒマシ油のような天然の薬学的に許容される油、特にそのポリオキシエチル化された形態も同様に使用することができる。これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤を含有していてもよい。胃腸外で使用するための溶液はまた、適切な安定化剤を含んでもよく、必要に応じて緩衝物質を含んでもよい。適切な安定化剤は、硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸、クエン酸、及びそれらの塩、EDTAナトリウム塩の単独又は組み合わせなどの抗酸化剤を含む。胃腸外溶液は、塩化ベンザルコニウム、p-ヒドロキシ安息香酸又はp-ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロブタノールなどの防腐剤を含んでもよい。

10

20

【0101】

吸入又は鼻腔投与の場合、適切な医薬製剤は顆粒、エアロゾル、粉末、ミスト又は小滴、例えば、直径約10µm以下の平均サイズを有するものである。例えば、ベンジルアルコール又は他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン及び/又は当分野で知られている他の可溶化剤又は分散剤を使用して、溶液の形態で吸入用組成物を食塩水中で調製することができる。

30

【0102】

本発明の医薬組成物は、皮膚又は粘膜に局所的に投与することもできる。局所適用の場合、医薬組成物は、例えば、ローション、ゲル、ペースト、チンキ剤、経皮貼付剤、経粘膜送達用ゲルであってもよい。

【0103】

前記医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解された活性成分を含む適切な軟膏剤で調製することができる。本発明の化合物を局所的に投与するための担体は、鉱物油、液状石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水を含むが、これらに限定されない。或いは、医薬組成物は、担体中に懸濁又は溶解させた活性化合物を含む適切なローション又はエマルジョンに配合してもよい。適切な担体としては、鉱物油、脱水ソルビタンモノステアリン酸エステル、ポリソルベート60、セチルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が含まれるが、これらに限定されない。本発明の医薬組成物はまた、直腸坐剤製剤又は適切な注腸剤として下部腸管に局所的に投与してもよい。適切な薬学的賦形剤（例えば担体）及び医薬剤形の調製方法は、医薬剤形分野の標準参考教科書（Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company）に記載されている。

40

【0104】

なお、本発明の範囲内では、本発明の上記した技術的特徴と以下（例えば、実施例）に

50

具体的に説明する技術的特徴とは、新規又は好ましい技術的態様を構成するように組み合わせることができる。紙幅に限られるので、ここで一々繰り返して説明しない。

【0105】

用語

別段の定義がない限り、本明細書の全ての科学・技術用語は、請求項の主題の属する当業者が通常理解する意味と同じ意味を有する。特に断らない限り、本明細書全文において引用された全ての特許、特許出願、公開資料は、引用によって全体として本明細書に組み込まれる。

【0106】

なお、前述の要約及び以下の詳細化は、例示的であり、本発明の主題を限定するものではなく、説明のためにのみ使用される。本願において、別段の具体的な記載がない限り、単数の使用には複数も含まれる。注意すべきものとして、本明細書及び特許請求の範囲で使用される単数形は、別段の明確な説明がない限り、対象物の複数形を含む。また、注意すべきものとして、使用される「又は」、「若しくは」は、特に断らない限り、「及び/又は」を表すために使用される。さらに、使用される「含む」という用語及び他の形態、例えば、「含む」、「包含」、及び「含有」は限定的ではない。

10

【0107】

標準化された学術語の定義は、(Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New Yorkを含む)などの参考文献を参照することができる。特に断らない限り、質量分析法、NMR法、IR法及びUV/VIS分光法、薬理学的な方法など、当該分野の技術範囲内の従来の方が採用される。特定の定義が示されていない限り、分析化学、有機合成化学、医薬及び医薬化学に関する明細書において本明細書に採用される用語は、当該分野に知られているものである。標準技術は、化学合成、化学分析、医薬品の調製、製剤化及び送達、ならびに患者の治療に使用され得る。例えば、反応及び精製は、キットのメーカーの取扱書を利用して、又は当該分野に周知の方法や本発明の説明に従って実施することができる。上記した技術及び方法は、通常、本明細書で参照及び議論されている複数の概略的及びより具体的な文献における説明に従って、当該分野によく知られている従来の方から従って実施されてもよい。本明細書において、基及びその置換基は、安定な構造部分及び化合物を提供するために当業者によって選択され得る。

20

30

【0108】

該置換基は、従来から右に表記された化学式で記載されている場合には、構造式を右から左に表記したときに得られる化学的に等価な置換基も同様に含まれる。例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と同等である。

【0109】

本明細書で使用されている章の見出しは、記事を整理する目的でのみ使用されており、前記主題を限定するものとして解釈されるべきではない。特許、特許出願、記事、書籍、取扱説明書及び論文を含むがこれらに限定されない、本願に引用された全ての文献又は文献の一部は、引用によって本明細書に組み込まれる。

40

【0110】

本明細書で定義されているいくつかの化学基の前には、その基中に存在する炭素原子の総数が簡略化された記号で示されている。例えば、C₁~6アルキル、C₁~C₆アルキル、C₁~₆アルキル又はC₁~C₆アルキルとは、下記で定義される炭素数1~6のアルキルのことである。簡約記号中の炭素原子の総数は、その基の置換基中に存在し得る炭素を含まない。

【0111】

本明細書で定義されているいくつかの化学基の前には、その基中に存在する炭素原子の総数が簡略化された記号で示されている。例えば、C₁~C₆アルキルとは、下記で定義される炭素数計1、2、3、4、5又は6のアルキルのことである。簡約記号中の炭素原

50

子の総数は、その基の置換基中に存在し得る炭素を含まない。

【0112】

本明細書では、0～4、1～4、1～3等の置換基について定義された数値範囲は当該範囲内の整数を意味し、例えば、1～6は1、2、3、4、5、6である。

【0113】

本発明の各部において、置換基の連結が記載される。この構造が連結基を必要とすることが明らかな場合には、その基について列挙されたマーカッシュ変数は連結基として理解されるべきである。例えば、この構造が連結基を必要とし、この変数のマーカッシュ基の定義に「アルキル」又は「アリール」が挙げられている場合、この「アルキル」又は「アリール」はそれぞれ連結するアルキレン又はアリーレンを表すことが理解されるべきである。

10

【0114】

いくつかの具体的な構造において、アルキルが連結基として明確に表されている場合、そのアルキルは連結するアルキレンを表し、例えば、「ハロ-C₁～C₆アルキル」のC₁～C₆アルキルはC₁～C₆アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブテン、ペンチレン、イソプロピレン、イソブテン、第2級ブテン、第3級ブテン、イソペンチレン、2-メチルブテン、1-メチルブテン、1-エチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、ネオペンチレン、又は1,1-ジメチルプロピレンなど）として理解されるべきである。

【0115】

上記に加えて、本願の明細書及び特許請求の範囲において使用される場合、以下の用語は、特に明記されていない限り、以下に示す意味を有する。

20

【0116】

用語「包含」は、本発明に指定された内容を含むが、他の態様の内容を排除するものではないというオープンな表現である。

【0117】

「置換された」という用語は、特定の原子の価数が正常であり、置換された化合物が安定である限り、特定の原子上の任意の1つ又は複数の水素原子が重水素及び水素のバリエーションを含む置換基で置換されたことを意味する。

【0118】

一般に、「置換された」という用語は、与えられた構造中の1つ又は複数の水素原子が特定の置換基で置換されていることを意味する。さらに、この基が1つ又は複数の置換基で置換されている場合、前記置換基同士は互いに独立している、すなわち、前記1つ又は複数の置換基は互いに異なっていてもよいし、同一であってもよい。他の態様が示さない限り、1つの置換基は、置換対象基のそれぞれの置換可能な位置で置換されてもよい。与えられた構造式中の複数の位置のみが特定の基から選ばれる1つ又は複数の置換基で置換され得る場合、置換基はそれぞれの位置において同一又は異なって置換されてもよい。

30

【0119】

本明細書の各部において、本発明で開示された化合物の置換基は、基の種類又は範囲に応じて開示されている。特に、本発明は、これらの基の種類及び範囲の各メンバーのそれぞれの独立した二次的組み合わせを含む。例えば、「C₁～C₆アルキル」又は「C₁～C₆アルキル」という用語は、特に独立に開示されたメチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル及びC₆アルキルを指し、「C₁～C₄アルキル」とは、特に独立に開示されたメチル、エチル、C₃アルキル（すなわち、n-プロピルとイソプロピルを含むプロピル）、C₄アルキル（すなわち、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル及びt-ブチルを含むブチル）を指す。

40

【0120】

本願において、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素をいう。「ヒドロキシ」とは、-OH基をいう。「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ(-OH)で置換された、以下で定義されるアルキルをいう。「カルボニル」とは、-C(=O)

50

- 基をいう。「ニトロ」は $-NO_2$ をいう。「シアノ」とは、 $-CN$ をいう。「アミノ」は $-NH_2$ をいう。「置換アミノ」とは、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルアミド、アラルキルアミノ、ヘテロアラルキルアミノなど、以下で定義されるアルキル、アルキルカルボニル、アラルキル、ヘテロアラルキルの1つ又は2つによって置換されたアミノをいう。「カルボキシル」とは、 $-COOH$ をいう。「アシル」とは、 $-C(=O)H$ 基をいう。「スルホン」とは、 $-S(=O)_2$ - 基をいう。「スルホキシド」とは、 $-S(=O)$ - 基をいう。「スルホニル」とは、 $-S(=O)_2H$ 基をいう。「尿素」とは、 $-NH-C(=O)-NH_2$ をいう。「スルホニル尿素」とは、 $-S(=O)_2-NH-C(=O)-NH_2$ 基をいう。「アルコキシ」とは、下記で定義されるアルキル $-O$ - 基をいう。

10

【0121】

本願において、基又は他の基（例えば、ハロゲン置換アルキルなどの基で使用される）の一部として、「アルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、不飽和結合を含まず、例えば、1～12個（好ましくは1～8個、より好ましくは1～6個）の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に連結された直鎖又は分岐状の炭化水素鎖基を意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、2-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、 n -ヘキシル、ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0122】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、母体アルカンの同一又は2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去して誘導される2つの1価基中心を有する、前記炭素数（通常は1～6）の飽和、分岐、直鎖又は環状の炭化水素基を意味する。代表的なアルキレンは、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン { 1, 2 - エチレン ($-CH_2CH_2-$)、2, 2 - ジメチレン ($-CH(CH_3)_2-$) を含む }、プロピレン { 2 - メチルプロピレン ($-CH(CH_3)CH_2-$)、イソプロピレン ($-C(CH_3)_2-$)、1, 3 - プロピレン ($-CH_2CH_2CH_2-$) を含む }、ブテン { 1, 4 - ブテン ($-CH_2CH=CHCH_2-$) を含む } を含むが、これらに限定されない。

【0123】

本願において、基又は他の基の一部として、「アルケニル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含み、例えば、2～14個（好ましくは2～10個、より好ましくは2～6個）の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に連結された直鎖又は分岐状の炭化水素鎖基を意味し、例えば、ビニル、プロペニル、アリル、ブタ-1-エニル、ブタ-2-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニルなどであるが、これらに限定されない。

30

【0124】

本願において、基又は他の基の一部として、「アルキニル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなり、少なくとも1つの三重結合及び任意の1つ又は複数の二重結合を含み、例えば、2～14個（好ましくは2～10個、より好ましくは2～6個）の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に連結された直鎖又は分岐状の炭化水素鎖基を意味する。例えば、エチニル、プロピ-1-ニル、ブト-1-ニル、ペンタ-1-エン-4-イニルなどであるが、これらに限定されない。

40

【0125】

本願において、基又は他の基の一部として、「シクロアルキル」という用語は、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式又は多環式炭化水素基を意味し、これは、縮合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含むことができ、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子、より好ましくは3～8個の炭素原子を有し、飽和又は不飽和であり、任意の適切な炭素原子を介して単結合によって分子の残りの部分に連結することができる。本明細書に特に明記されていない限り、シクロアルキル中の炭素原子は、任意に酸化されてもよい。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル

50

、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1H-インデニル、2,3-ジヒドロインデニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフチル、8,9-ジヒドロ-7H-ベンゾシクロヘプテン-6-イル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテニル、5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-ベンゾシクロオクテニル、フルオレニル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.2]オクテニル、ビシクロ[3.2.1]オクテニル、アダマンチル、オクタヒドロ-4,7-メチレン-1H-インデニル及びオクタヒドロ-2,5-メチレン-ペンタレニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0126】

本願において、基又は他の基の一部として、「複素環基」という用語は、2~14個の炭素原子と、窒素、リン、酸素及び硫黄から選ばれる1~6個のヘテロ原子とからなる安定な3~20員非芳香族環式基を意味する。本明細書において特に明記されていない限り、複素環基は、単環、二環、三環、又はそれ以上の環の環系であってもよく、縮合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含むことができ、その複素環基中の窒素、炭素又は硫黄原子は、任意に酸化されてもよく、窒素原子は任意に4級化されていてもよく、複素環基は、部分的又は完全に飽和していてもよい。複素環基は炭素原子又はヘテロ原子を介して、単結合によって分子の残りの部分に連結することができる。縮合環を含む複素環基のうち、1つ又は複数の環は、分子の残りの部分との連結点为非芳香族環原子である場合に、以下で定義されるアリール又はヘテロアリールであってもよい。本発明の目的に関しては、複素環基は、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む安定な4員~11員の非芳香族単環、二環、架橋環又はスピロ環基であることが好ましく、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む安定な4員~8員の非芳香族単環、二環、架橋環又はスピロ環基であることがより好ましい。複素環基の例としては、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジル、チオモルホリニル、2,7-ジアザ-スピロ[3.5]ノナン-7-イル、2-オキサ-6-アザ-スピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、アゼチジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、テトラヒドロフリル、オキサジニル、ジオキシシクロペンチル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジル、キノラジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ジヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ピロリジニル、ピラゾリジル、フタルイミノ基などが含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0127】

本願において、基又は他の基の一部として、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、2~14個の炭素原子と、窒素、リン、酸素及び硫黄から選ばれる1~6個のヘテロ原子とからなる安定な3~20員飽和環状基を意味する。本明細書において特に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは、単環式(「単環式ヘテロシクロアルキル」)であってもよく、縮合、架橋、又はスピロの環系(例えば二環式(「二環式ヘテロシクロアルキル」))を含むことができる二環式、三環式又はそれ以上の環系であってもよい。ヘテロシクロアルキルの二環の環系は、1つ又は2つの環に1つ又は複数のヘテロ原子を含むことができ、飽和している。本発明の目的に関しては、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む安定な4員~12員の飽和単環、二環、架橋環又はスピロ環系であることが好ましく、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む安定な4員~7員の飽和単環、二環、架橋環又はスピロ環系であることがより好ましい。特に、前記4~7員ヘテロシクロアルキルは、3個、4個、5個又は6個の炭素原子と、1個又は2個の上記ヘテロ原子又はヘテロ原子を含む基とを含んでいてもよく、ただし、環原子の総数が7以下である。より具体的には、前記ヘテロシクロア

40

50

ルキルは、3個、4個、5個の炭素原子と、1、2個上記ヘテロ原子又はヘテロ原子を含む基とを含み、ただし、環原子の総数が6以下(「4~6員ヘテロシクロアルキル」)である。

【0128】

本願において、基又は他の基の一部として、「アリール」という用語は、6~18個の炭素原子(好ましくは6~10個の炭素原子)を有する共役炭化水素環式基を意味する。本発明の目的に関しては、アリールは、単環、二環、三環又はそれ以上の環系であってもよく、芳香環上の原子を介して単結合によって分子の残りの部分に連結される場合、上記で定義されたシクロアルキル又は複素環基と縮合していてもよい。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントレニル、フルオレニル、2,3-ジヒドロ-1H-イソインドリル、2-ベンゾオキサゾリル、2H-1,4-ベンゾオキサジニル-3(4H)-オン-7-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0129】

本願において、「アリールアルキル」という用語は、上記で定義されたアリールで置換された上記で定義されたアルキルを意味する。

【0130】

本願において、基又は他の基の一部として、「ヘテロアリール」という用語は、1~15個の炭素原子(好ましくは1~10個の炭素原子)と、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~6個のヘテロ原子とを環内に有する5~16員の共役環系基を意味する。本明細書において特に明記されていない限り、ヘテロアリールは、単環、二環、三環又はそれ以上の環の環系であってもよく、芳香環上の原子を介して単結合によって分子の残りの部分に連結される場合、上記で定義されたシクロアルキル又はヘテロ環基と縮合してもよい。ヘテロアリール中の窒素、炭素又は硫黄原子は、任意に酸化されてもよく、窒素原子は、任意により4級化されていてもよい。本発明の目的に関しては、ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~5個のヘテロ原子を含む安定な5~12員芳香族基であることが好ましく、窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む安定な5~10員芳香族基、又は窒素、酸素及び硫黄から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む5~6員芳香族基であることがより好ましい。ヘテロアリールの例としては、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、インドリル、フリル、ピロリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、インダジニル、イソインドリル、インダゾリル、イソインダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、ジアザナフチル、ナフチリジニル、キノキサニル、プテリジニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントレジニル、フェナントレジニル、アクリジニル、フェナジニル、イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、トリアゾリル、シンノリニル、キナゾリニル、フェニルチオ基、インドリジニル、オルトフェナントレニル、イソオキサゾリル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チエニル、ナフトピリジル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-c]ピリミジン、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-a]ピリジン、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、イミダゾ[1,2-a]ピラジンなどが含まれるが、これに限定されない。

20

30

40

【0131】

本願において、「ヘテロアリールアルキル」という用語は、上記で定義されたヘテロアリールで置換された上記で定義されたアルキルを意味する。

【0132】

本発明で使用される「1つ」などの単数形は、別段の規定がない限り、複数形を含むことが理解されるべきである。さらに、「含む」という用語は、オープンな限定であり、クローズ式のものではなく、すなわち、本発明に示された内容を含むが、他の態様の内容を排除するものではない。

50

【0133】

特に断らない限り、本発明は質量分析、元素分析の従来の方法を採用しており、各ステップ及び条件は当該分野の従来操作ステップ及び条件を参照すればよい。

【0134】

別段の指定がない限り、本発明は、分析化学、有機合成化学及び光学の標準的な名称並びに標準的な実験室段階及び技術を採用する。化学合成、化学分析、発光デバイスの性能検出に標準技術が使われる場合もある。

【0135】

また、なお、他の方法で明示的に指摘されない限り、本発明に採用された表現「...独立に」は、広義に理解されるべきであり、記載された個々の個体が相互に独立しており、独立に同一又は異なる特定の基であってもよい。より詳細には、「...独立に」という表現は、同一の記号間で表現される特定の選択肢が、異なる基において相互に影響を及ぼさないことを意味することができるし、同じ記号間で表現された特定の選択肢が同じ基において互いに影響を及ぼさないことを示すこともできる。

10

【0136】

当業者が理解するように、当該分野における使用習慣によれば、本願に記載の基の構造式に使用される「

【化30】



20

」は、当該基がこの部位を介して化合物の他の断片、基に連結することを意味する。

【0137】

本願においても、「任意」又は「任意により」は、後に説明されるイベント又は状態が発生する可能性があるし、発生しない可能性があり、この説明は、イベント又は状態が発生する場合と発生しない場合の両方を含むことを意味する。例えば、「任意により置換されてもよいアリアル」は、アリアルが置換されているか又は置換されていないかを表し、この説明は、置換されたアリアルと置換されていないアリアル両方を含む。

30

【0138】

本明細書で使用される「部分」、「構造部分」、「化学部分」、「基」、「化学基」という用語は、分子内の特定の断片又は官能基を意味する。化学部分は、通常、分子に埋め込まれた、又は付加された化学的実体であると考えられる。

【0139】

「立体異性体」とは、同じ原子からなり、同じ結合で結合しているが、異なる3次元構造を持つ化合物のことである。本発明は、種々の立体異性体及びそれらの混合物を包含する。

【0140】

本発明の化合物がエチレン性二重結合を含む場合、特に断らない限り、本発明の化合物は、E-及びZ-幾何異性体を含むことを意図する。

40

【0141】

「互変異性体」とは、プロトンが分子の1つの原子から同じ分子の別の原子に移動してできる異性体のことである。本発明の化合物の全ての互変異性体も本発明の範囲内に含まれる。

【0142】

本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩は、1つ又は複数のキラル炭素原子を含んでいてもよく、したがって、エナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性体を生成してもよい。各キラル炭素原子は、立体化学に基づいて(R)-又は(S)-と定義されてもよい。本発明は、全ての可能な異性体、並びにそのラセミ体及び光学的に純粋な形態を含むように意図されている。本発明の化合物の調製方法は、ラセミ体、ジアステ

50

レオマー又はエナンチオマーを原料又は中間体として選択することができる。光学活性な異性体は、キラルシソトロン又はキラル試薬を使用して調製することができ、又は、例えば、結晶化及びキラルクロマトグラフィーなどの従来技術の方法を使用して分割することができる。

【0143】

個々の異性体を調製/分離するための従来技術は、適切な光学的に純粋な前駆体のキラル合成、又は例えば、キラル高速液体クロマトグラフィーを用いてラセミ体（又は塩又は誘導体のラセミ体）を分割することを含み、例えば、Gerald Gubitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, Vol. 243, 2004*; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem. 3:341-63, 2010*; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY 5. sup. TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991, 809-816*; Heller, *Acc. Chem. Res. 1990, 23, 128*を参照することができる。

10

【0144】

本願において、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩を含む。

20

【0145】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、他の副作用なしに遊離塩基の生物学的有効性を保持することができる無機酸又は有機酸との塩をいう。無機酸塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。有機酸塩には、ギ酸塩、酢酸塩、2,2-ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ウンデシレン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、セバシン酸塩、アジピン酸塩、グルタル酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、桂皮酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、グルタミン酸塩、ピログルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、4-アミノサリチル酸塩、ナフタレンジスルホン酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。これらの塩は、当業者が公知の方法で調製することができる。

30

【0146】

「薬学的に許容される塩基付加塩」とは、他の副作用なしに遊離酸の生物学的有効性を保持することができる無機塩基又は有機塩基との塩をいう。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、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、及びマグネシウム塩である。有機塩基由来の塩には、第一級アミン類、第二級アミン類、第三級アミン類、置換されたアミン類が含まれるが、これらに限定されず、置換されたアミン類は、天然の置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂、例えば、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、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルエタノールアミン、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、ピ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、プロカイオン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルコサミン、テオブロミン、プリン、ペペラジン、ペペリジン、N-エチルペペリジン、ポリアミン樹脂などを含むが、これらに限定されない。好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチ

40

50

ルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ピシクロヘキシルアミン、コリン、カフェインを含む。これらの塩は、当業者が公知の方法で調製することができる。

【0147】

「多形体」とは、固体状態において、2種以上の異なる分子配列の存在により生じる、本発明の特定の化合物の異なる固体結晶相をいう。本発明のいくつかの化合物は、複数の結晶形を有することができ、本発明は、様々な結晶形及びそれらの混合物を含むことを意図する。

【0148】

通常、結晶化作用は、本発明の化合物の溶媒和物を生成する。本発明で使用される用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物の1つ又は複数の分子と1つ又は複数の溶媒分子とを含む集合体を意味する。溶媒は水であってもよく、この場合の溶媒和物は水和物である。また、溶媒は有機溶媒であってもよい。従って、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、倍半水和物、三水和物、四水和物等の水和物、及び対応する溶媒和形態で存在することができる。本発明の化合物は、真の溶媒和物を形成することができるが、場合によっては、固定ではない水のみを保持することも、また、水に固定ではない溶媒を部分的に加えた混合物を保持することもできる。本発明の化合物は、溶媒中で反応してもよいし、溶媒中から沈殿析出又は結晶化してもよい。本発明の化合物の溶媒和物も本発明の範囲内に含まれる。

10

【0149】

本発明はまた、上記化合物のプロドラッグを含む。本願において、「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で又は溶媒による分解により、本発明の生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を意味する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、本発明の化合物の薬学的に許容される代謝前駆体を意味する。プロドラッグは、これを必要とする個体に投与されたときに、活性を有さないが、インビボで本発明の活性化合物に転化されることができる。プロドラッグは、通常、インビボで迅速に転化され、本発明の母体化合物を生成し、これは、例えば、血液中で加水分解することによって達成される。プロドラッグ化合物は、通常、哺乳動物の生体内での溶解性、組織適合性、又は徐放性の利点を提供する。プロドラッグは、既知のアミノ保護基及びカルボキシル保護基を含む。プロドラッグの具体的な調製方法は *Saulnier, M. G., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 4, 1985-1990; Greenwald, R. B., et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 475* を参照することができる。

20

30

【0150】

本願において、「医薬組成物」とは、本発明の化合物と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物（例えば、ヒト）に送達するために当該分野に一般的に受け入れられている媒体との製剤を意味する。この媒体は、薬学的に許容される担体を含む。医薬組成物は、生体への投与を促進し、活性成分の吸収を容易にし、さらに生物学的活性を発揮することを目的とする。

【0151】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、本発明の化合物の生物学的活性又は性質（例えば、担体又は希釈剤）に影響を及ぼさず、かつ比較的無毒である物質、すなわち、好ましくない生物学的反応を引き起こすことなく、又は組成物に含まれる任意の成分と好ましくない方法で相互作用することなく、個体に適用することができる物質を意味する。

40

【0152】

本願において、「薬学的に許容される担体」とは、関連する政府当局によってヒト又は家畜への使用を許容する任意のアジュバント、担体、賦形剤、助流剤、甘味増強剤、希釈剤、防腐剤、染料/着色剤、矯味剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁助剤、安定化剤、等張剤、溶媒又は乳化剤を含むが、これらに限定されない。

【0153】

50

本発明の前記「腫瘍」は、「細胞増殖異常関連疾患」等には、白血病、胃腸間質腫、組織細胞性リンパ腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、膵臓癌、肺扁平上皮癌、肺腺癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、皮膚癌、上皮細胞癌、子宮頸癌、卵巣癌、腸癌、鼻咽頭癌、脳癌、骨癌、食道癌、メラノーマ、腎臓癌、口腔癌などの疾患を含むが、これらに限定されない。

【0154】

本明細書で使用される「予防的」、「予防」及び「防止」という用語は、疾患又は障害の発生又は悪化を減少させる可能性を含む。

【0155】

本明細書で使用される用語「治療」及び他の同様の類義語は、以下の意味を含む。

【0156】

(i) 特に疾患または障害に罹患しやすい哺乳動物であって、疾患または障害に罹患していると診断されていない場合には、哺乳動物における疾患又は障害の発生を予防すること、

(ii) 疾患又は障害の阻害、即ちその発育を阻害すること、

(iii) 疾患又は障害を緩和すること、即ち、この疾患又は障害状の状態を消退させること、又は

(iv) 該疾患又は障害に起因する症状を軽減すること。

【0157】

本明細書で使用される「有効量」、「治療有効量」、又は「薬学的有効量」という用語は、投与後に治療対象の疾患又は障害の1つ又は複数の症状をある程度緩和するのに十分な少なくとも1つの薬剤又は化合物の量を意味する。その結果は、徴候、症状、又は病因の減少及び/又は緩和、又は生物系の他の所望の変化であり得る。例えば、治療のための「有効量」は、本明細書に開示された化合物を含む組成物の、臨床的に有意な症状緩和効果を提供するために必要な量である。任意の個体症例に適した有効量は、用量増加試験などの技術を用いて決定することができる。

【0158】

本明細書で使用される「服用」、「投薬」、「投与」などの用語は、生物学的作用を行う所望の部位に化合物又は組成物を送達することを可能にする方法を意味する。これらの方法は、経口的経路、経十二指腸経路、胃腸外注射（静脈内、皮下、腹膜内、筋内、動脈内注射又は輸注を含む）、局所投与、及び経直腸投与を含むが、これらに限定されない。当業者にとって、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Paが周知である。好ましい実施形態では、本明細書に記載の化合物及び組成物は経口投与される。

【0159】

本明細書で使用される「医薬組み合わせ」、「医薬併用」、「併用」、「他の治療の投与」、「他の治療剤の投与」などの用語は、複数の活性成分を混合又は組み合わせで得られる医薬治療を意味し、活性成分の固定化及び非固定化の組み合わせを含む。「固定化組み合わせ」という用語は、本明細書に記載された少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの相乗的薬剤を、単一の固体又は単一の剤形の形態で患者に同時に投与することを意味する。「不定の組み合わせ」という用語は、本明細書に記載された少なくとも1つの化合物及び少なくとも1つの相乗的薬剤を、別個の実体の形で患者に同時に投与すること、併用すること、又は可変の間隔時間で順次投与することを意味する。これらは、例えば、3種以上の活性成分を投与するカクテル療法にも適用される。

【0160】

当業者はまた、以下の方法において、中間体化合物官能基が、適切な保護基によって保護される必要があることを理解する。このような官能基は、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基及びカルボン酸を含む。適切なヒドロキシ保護基は、トリアルキシルシリル又はジア

10

20

30

40

50

リアルキルシリル（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又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジル等を含む。適切なアミノ、アミジノ基及びグアニジニルの保護基としては、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。適切なメルカプト保護基としては、 $-C(O)-R''$ （式中、「 R'' 」はアルキル、アリール又はアラルキルを表す）、*p*-メトキシベンジル、トリフェニルメチルなどが含まれる。適切なカルボキシル保護基としては、アルキル、アリール又はアラルキルエステル類が含まれる。

【0161】

保護基は、当業者に知られており、本明細書に記載されているような標準技術に基づいて導入され、除去されてもよい。保護基の使用はGreene, T. W. 与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wileyに詳述されている。保護基は重合体樹脂であってもよい。

【0162】

当業者の常識に反しない限り、上記の各好適な条件は、任意に組み合わせて、本発明の各好適な例を得ることができる。

【0163】

本発明に使用される試薬及び原料は、いずれも市販されている。

【0164】

本発明の積極的な進歩効果は、KRAS^{G12C}阻害剤として有用なベンゾチアゾリルピアリアル系化合物を提供することであり、これは、抗腫瘍薬の調製、腫瘍の予防及び/又は治療に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0165】

発明者は、長期にわたる鋭意研究を経て、式Iに示される構造を有する新規ベンゾチアゾリルピアリアル系化合物を調製し、この化合物が優れたKRAS^{G12C}タンパク質阻害活性を有し、前記化合物は、KRAS^{G12C}タンパク質に対して極めて低い濃度（100 nM未満まで低いことがある）特異的阻害作用を発生させ、KRAS^{G12C}に関連する細胞増殖と下流シグナルpERK阻害活性は非常に優れており、このため、KRAS^{G12C}突然変異や発現量の異常によって引き起こされる腫瘍などの関連疾患の治療に有用であることを発見した。発明者は上記の知見に基づいて本発明を完成した。

【0166】

以下、本発明を実施例によってさらに説明するが、本発明をこの実施例の範囲に限定するものではない。以下の実施例において具体的な条件が明記されていない実験方法は、通常の方法と条件に基づいて、又は商品の取扱書に基づいて選択する。以下の実施例に具体的な条件が明記されていない実験方法は、通常、通常の方法に従ったものであり、又はメーカーが提案した条件に従ったものである。「パーセンテージ」と「部数」は、特に断らない限り、重量パーセンテージと重量部数である。

【0167】

中間体の調製方法1：キノリン/キナゾリン系化合物の合成

特許WO2019110751A1、WO2019014402A1及びWO201367597A1の合成経路と方法を参照して、キノリン/キナゾリン系中間体化合物1A~1Dを調製した。

【表 1】

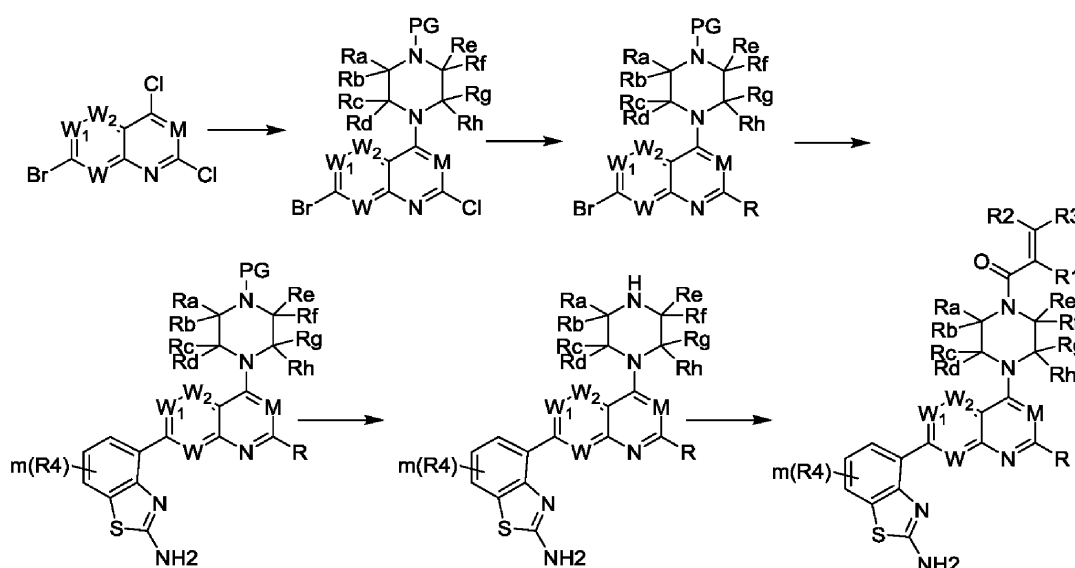
番号	構造	LC-MS	番号	構造	LC-MS
1A		329.1/331.1	1B		353.1/355.1
1C		295.2/297.2	1D		319.1/321.1

10

【0168】

実施例の汎用調製方法 3

【化 3 1】



20

30

ステップ 1：キノリン系中間体（1 eq.）をテトラフルオロフランに溶解させ、D I P E A（1.6 eq.）とピペラジン系中間体（1.5 eq.）を順次加え、窒素ガス保護下で、60 に加熱して12時間撹拌した。T L Cにより監視した結果、反応が完全に行われると、室温に冷却し、減圧濃縮し、残留物に水とジクロロメタンを加えて相分離して、水相をジクロロメタンで3回抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して目的生成物を得て、核磁気及び質量分析によって構造を確認した。

【0169】

ステップ 2：上記ステップ 1の生成物（1 eq.）を適切な溶媒に溶解させ、窒素ガス保護下で、アルコール、アミンなどの原料を加え、加熱して12時間撹拌した。T L Cにより監視した結果、反応が完全に行われると、室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液に注入し、固体を析出させ、濾過して、濾過ケーキを真空乾燥し、目的生成物を得て、核磁気及び質量分析によって構造を確認した。

40

【0170】

ステップ 3：上記ステップ 2の生成物（1 eq.）を無水ジオキサン/水（4/1）の混合溶媒に溶解させ、ベンゾチアゾリルホウ酸又はホウ酸ピナコールエステル（2 eq.）、無水炭酸カリウム粉末（2.5 eq.）及び P d（d p p f）C l₂（0.1 eq.）を順次加え、窒素ガス保護下で、2時間加熱還流した。T L Cにより監視した結果、反応が完全に行われると、室温に冷却し、減圧濃縮し、残留物をジクロロメタンで希釈し、

50

飽和塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製して目的生成物を得て、核磁気及び質量分析によって構造を確認した。

【0171】

ステップ4：上記ステップ3の生成物(1 eq.)をメタノールに溶解させ、4 M HClメタノール溶液(20 eq.)を加え、室温で3時間攪拌してBoc保護基を除去し、又は水素雰囲気下で用パラジウム炭素触媒によりCbz保護基を除去した。TLCにより監視した結果、反応が完全に行われると、減圧濃縮し、残留物を次のステップの反応にそのまま用いた。

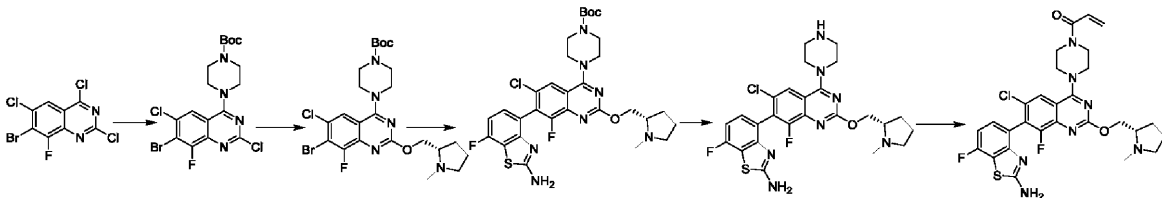
【0172】

ステップ5：前のステップの残留物をジクロロメタンに溶解させ、0 でDIPEA(3 eq.)と塩化アクリロイル(1 eq.)を順次加え、0.5時間攪拌し、液用飽和塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で反応を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、目的化合物を得て、核磁気及び質量分析によって構造を確認した。

【0173】

実施例1：1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-yl)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリン-2-イル)メトキシ)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

【化32】



ステップ1：7-ブromo-8-フルオロ-2,4,6-トリクロロキナゾリン(984 mg、3 mmol)、DIPEA(580 mg、4.5 mmol)、N-Boc-ピペラジン(558 mg、3 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(15 mL)に溶解させ、Ar保護下、60 に昇温して20時間反応させた。TLCにより監視した結果、原料が完全に反応されると、反応液を室温に冷却し、水(20 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL x 2)で抽出し、有機相を合わせて、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機相を濃縮させ、カラムクロマトグラフィーにより精製し、t-ブチル-4-(7-ブromo-2,6-クロロジクロロ-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(白色固体、836 mg)を得た。ESI-MS m/z: 479.1/481.1 [M+H]⁺。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) : 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【0174】

ステップ2：室温で、化合物t-ブチル4-(7-ブromo-2,6-クロロジクロロ-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(316 mg、0.62 mmol)のジメチルスルホキシド(DMSO)(10 mL)溶液に原料(S)-(1-メチルピロリン-2-イル)メタノール(163 mg、1.24 mmol)とフッ化カリウム(KF)(290 mg、4.96 mmol)を加えた。アルゴンガス保護下で、反応混合物を120 で16時間攪拌し、反応終了後、混合物を氷水に注入した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウム(Na₂SO₄)で乾燥し、減圧濃縮し、高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー法により精製し、t-ブチル(S)-4-(7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 2 - イル)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 (180 mg、白色固体)を得た。ESI-MS m/z : 558.1 / 560.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.09 (s, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), 1.43 (s, 9H)。

【0175】

ステップ3: 室温で、t-ブチル(S)-4-(7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)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 (112 mg、0.2 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (12 mL / 4 mL) 溶液にフッ素置換ベンゾチアゾリルホウ酸原料 (178 mg、0.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (24 mg、0.02 mmol) 及び炭酸ナトリウム粉末 (Na₂CO₃) (108 mg、1 mmol) を加え、アルゴンガス保護下で、反応混合物を100 °Cで一晩攪拌した。反応終了後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機相を洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して、減圧濃縮し、高速シリカゲルカラムクロマトグラフィー法により精製し、t-ブチル-4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-yl)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 (86 mg、黄色固体)を得た。ESI-MS m/z : 646.2 / 648.2 [M+H]⁺。

10

【0176】

ステップ4: 氷浴で冷却しながら、攪拌中のt-ブチル-4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)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 (83 mg、0.13 mmol) のジクロロメタン(DCM) (6 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸エチルで抽出し、(CF₃COOH、TFA) (3 mL) を加え、反応液を室温に昇温して2 h攪拌した。反応終了後、混合物を減圧濃縮し、残留物をさらに精製せずに次のステップに用いた。

20

【0177】

ステップ5: 攪拌中の4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミノ (65 mg) のDCM (10 mL) 溶液にトリエチレンアミン(Et₃N) (66 mg、0.66 mmol) を加え、0 °Cに冷却して、塩化アクリロイル (18.1 mg、0.144 mmol) を加えた。反応混合物を室温にゆっくりと昇温し、LC-MSにより監視した結果反応が完全に行われると、飽和炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃) (10 mL) でクエンチングし、酢酸エチルで抽出し、水洗して、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し、逆層分取クロマトグラフィー法により精製し、1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)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 (13 mg、黄色粉末)を得た。ESI-MS m/z : 600.1 / 602.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 7.95 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.81 (d, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 8H), 3.10 (s, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (d, 1H), 2.25-1.64 (m, 4H)。

30

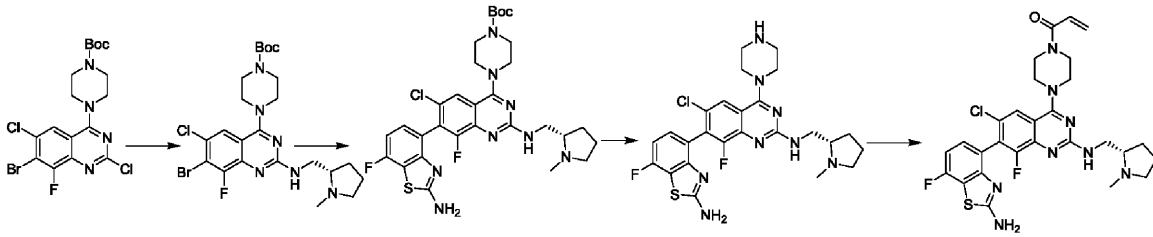
40

【0178】

実施例2: 1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン

50

- 1 - オン
【化 3 3】



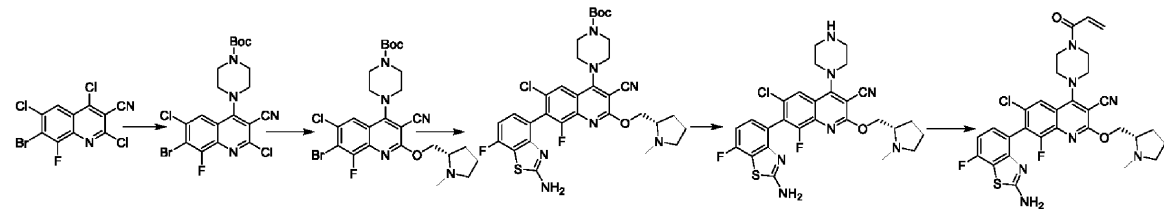
10

(S) - 1 - メチルピロリジンメチルアミンを原料として、実施例 1 と同様な方法によって実施例化合物 2 (浅黄色固体、12 mg) を得た。ESI - MS m/z : 599.1 / 601.1 [M + H]⁺。

【0179】

実施例 3 : 4 - (4 - ピペラジンアクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリン - 2 - イル)メトキシ)キノリン - 3 - シアン化メチル

【化 3 4】



20

中間体 1 B を原料として、実施例 1 と同様な方法によって実施例 3 (白色固体、13 mg) を調製した。ESI - MS m/z : 624.1 / 626.1 [M + H]⁺。¹H - NMR (400 MHz, MeOD - d₄): 7.96 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.74 - 4.88 (m, 1H), 4.48 - 4.54 (m, 1H), 3.96 - 3.98 (m, 4H), 3.72 - 3.78 (m, 4H), 3.29 - 3.34 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.78 (m, 1H), 2.19 - 2.26 (m, 1H), 1.85 - 2.00 (m, 3H)。

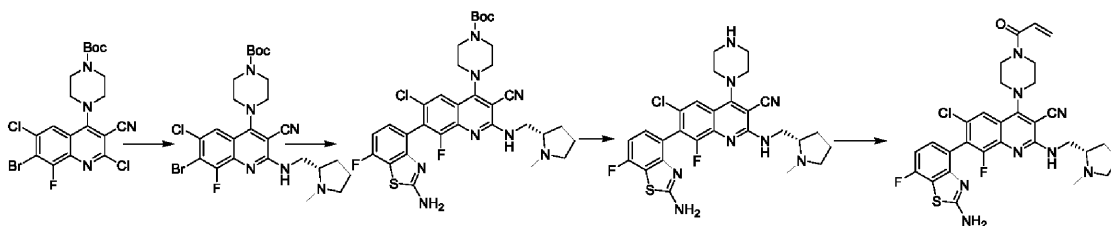
30

【0180】

実施例 4 : 4 - (4 - ピペラジンアクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ[d]チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリン - 2 - イル)メチル)アミノ)キノリン - 3 - シアン化メチル

40

【化 3 5】



実施例 3 と同様な方法によって実施例化合物 4 (浅黄色固体、5 mg) を調製した。E

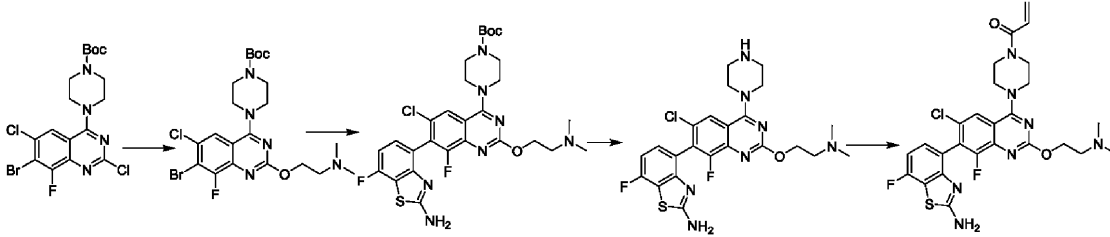
50

S I - M S m/z : 623.1 / 625.1 [M + H]⁺.

【0181】

実施例5：1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-ジクロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロキノリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化36】



10

実施例3と同様な方法によって実施例化合物4(浅黄色固体、10mg)を調製した。

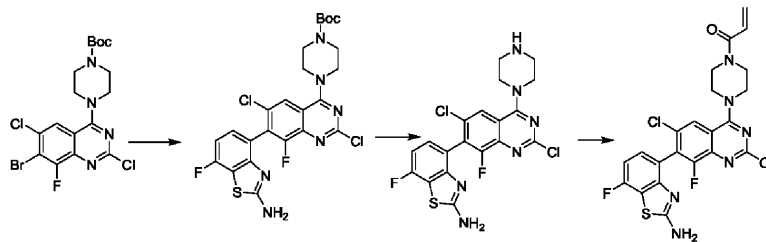
E S I - M S m/z : 574.2 / 576.1 [M + H]⁺. ¹H - N M R (400 MHz, CD₃OD) : 8.05 (d, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 4H), 3.97 - 3.90 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H).

20

【0182】

実施例6：1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-2,6-ジクロロ-8-フルオロキノナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【化37】



30

実施例3と同様な方法によって実施例化合物4(浅黄色固体、23mg)を調製した。

E S I - M S m/z : 521.2 / 523.1 [M + H]⁺. ¹H - N M R (400 MHz, DMSO-d₆) : 8.15 (s, 1H), 7.94 (bs, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.71 - 6.83 (m, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.62 - 3.73 (m, 4H), 3.31 - 3.48 (m, 4H).

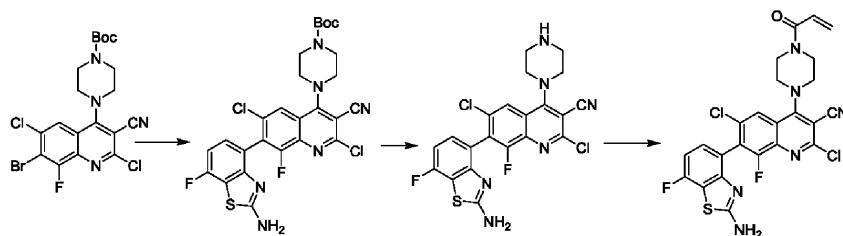
40

【0183】

実施例7：4-(4-ピペラジンアクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-2,6-ジクロロ-8-フルオロキノキノリン-3-シアン化メチル

50

【化 3 8】

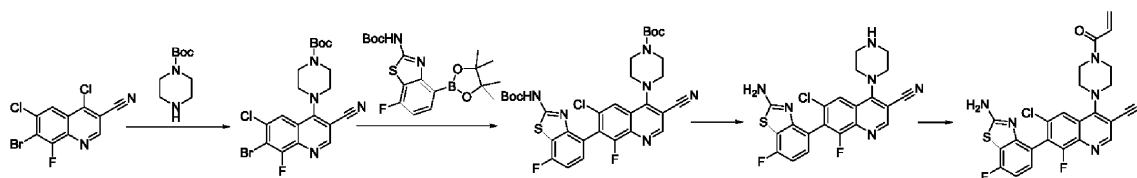


実施例 3 と同様な方法によって実施例化合物 4 (浅黄色固体、8 mg) を調製した。E 10
 S I - M S m/z : 545.2 / 547.1 [M+H]⁺. ¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16 (s, 1H), 7.93 (bs, 2H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.83 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.64 (m, 4H), 3.33 (t, J = 5.4 Hz, 4H)。

【0184】

実施例 8: 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル 20

【化 3 9】



ステップ 1: キノリン原料 (209 mg、0.65 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた後、N - Boc ピペラジン (133.6 mg、0.72 mmol) 及び DIPEA (252.7 mg、1.96 mmol) を加え、16 h 攪拌し、水 100 mL に注入し、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけて、t - ブチル - 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - シアノ - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (黄色固体、249 mg) を得た。LC - MS [M+H]⁺: m/z 471.0 / 473.0. ¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.67 (d, 4H), 3.62 (d, 4H), 1.45 (s, 9H)。

【0185】

ステップ 2: 前のステップで得られた中間体 (50 mg、0.11 mmol) 及びホウ酸エステル (54.8 mg、0.14 mmol) をジオキサン / 水 (1.5 mL / 0.45 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、1, 1' - ジ - t - ブチルホスフィノフェロセン二塩化パラジウム (7 mg、0.011 mmol) 及びリン酸カリウム (K₃PO₄) (34 mg、0.16 mmol) を加え、90 で 2 h 反応させ、水 100 mL に注入し、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、赤褐色固体粗製品 (45 mg) を得て、そのまま次のステップに用いた。LC - MS [M+H]⁺: m/z 657.2 / 659.2。

【0186】

ステップ 3: 前のステップの粗製品 (45 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させた後、TFA (1 mL) を加え、室温で 3 h 攪拌して、濃縮し、TFA を除去し、黄色 50

固体 (3 5 m g) を得て、そのまま次のステップに用いた。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 4 5 7 . 0 / 4 5 9 . 0 。

【 0 1 8 7 】

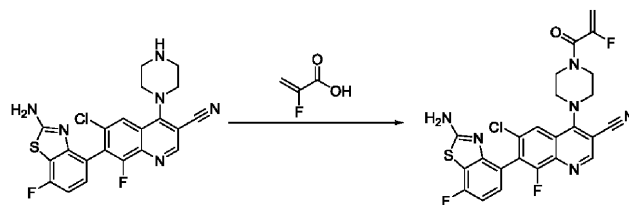
ステップ 4 : 前のステップの黄色粗製品化合物 (3 5 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) を T H F / H ₂ O (4 m L / 2 m L) に溶解させた後、K ₃ P O ₄ (6 5 4 m g 、 0 . 1 5 4 m m o l) を加え、0 に降温し、塩化アクリロイル (6 . 9 5 m g 、 0 . 0 7 7 m m o l) を滴下し、1 h 攪拌して、水 2 0 m L に注入し、酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、液相分取クロマトグラフィーにより分離精製し、実施例 8 (白色固体、2 1 m g) を得た。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 5 1 1 . 1 / 5 1 3 . 1 。¹H NMR (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) : 8 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 2 8 (d d , 1 H) , 7 . 1 2 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 8 7 (d d , 1 H) , 6 . 3 0 (d d , 1 H) , 5 . 8 3 (d d , 1 H) , 4 . 0 9 - 3 . 9 2 (m , 4 H) , 3 . 8 6 (s , 4 H) 。

10

【 0 1 8 8 】

実施例 9 : 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - シアン化メチル

【 化 4 0 】



20

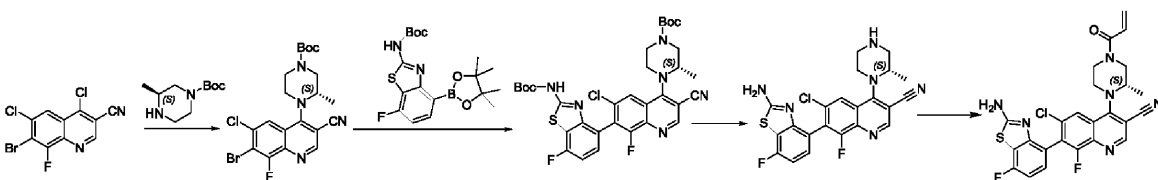
化合物 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - シアン化メチル (1 7 . 3 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を D M F (2 m L) に溶解させた後、フルオロアクリル酸 (3 . 4 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) 、 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩 (H A T U) (1 8 . 8 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) (2 4 . 5 1 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を順次加え、室温で 1 h 攪拌して、水 2 0 m L に注入し、酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、分離して実施例 9 の化合物 (灰色固体、2 . 8 m g) を得た。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 5 2 9 . 0 / 5 3 1 . 0 。¹H - NMR (4 0 0 M H z , M e O D - d ₄) : 8 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 2 7 (d d , 1 H) , 7 . 0 3 (t , 1 H) , 5 . 3 8 - 5 . 2 6 (m , 2 H) , 3 . 9 7 (d , 4 H) , 3 . 8 6 (d , 4 H) 。

30

【 0 1 8 9 】

実施例 1 0 : 4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル

【 化 4 1 】



50

ステップ1：7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキノリン-3-シアン化メチル(100mg、0.3mmol)をDMF(20mL)に溶解させ、t-ブチル(S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(66.0mg、0.33mmol)、DIEA(116.1mg、0.9mmol)を加え、室温で一晩反応し、検出の結果反応が終了すると、DMFを回転蒸発させ、酢酸エチル(30mL)を加えて溶解させ、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチルの体積比：PE/EA=10/1)により分離して、t-ブチル(S)-4-(7-ブロモ-6-クロロ-3-シアノ-8-フルオロキノリン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(白色固体、100mg)を得た。LC-MS[M+H]⁺： m/z 484.8.

【0190】

10

ステップ2：前のステップで得られた化合物(50.0mg、0.1mmol)、ベンゾチアゾールホウ酸エステル(54.0mg、0.13mmol)をジオキサン/H₂O(30mL/10mL)に溶解させ、リン酸カリウム(32.1mg、0.15mmol)を加え、1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン二塩化パラジウム(Pd(dtbpf)Cl₂)(7.0mg、0.01mmol)を加え、窒素ガス保護下で、90℃で4h反応させ、降温して直接攪拌し、カラムクロマトグラフィー(PE/EA=3/1)により分離して、t-ブチル(3S)-4-(7-(2-(t-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-3-シアノ-8-フルオロキノリン-4-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(白色固体、40.0mg)を得た。LC-MS[M+H]⁺： m/z 670.9.

20

【0191】

ステップ3：前のステップで得られた化合物(40.0mg、0.06mmol)をDCM(5mL)に溶解させ、TFA(1mL)を加え、室温で一晩攪拌し、LCMS検出によれば反応系が完成すると、回転蒸発させ、黄色粗製品固体(40.0mg)を得た。LC-MS[M+H]⁺： m/z 471.1.

【0192】

ステップ4：前のステップの黄色粗製品(40mg、0.09mmol)をTHF/水(6mL/2mL)に溶解させ、K₃PO₄(38.0mg、0.18mmol)及び塩化アクリロイル(10.0mg、0.099mmol)を順次加え、室温で1時間攪拌した。水10mLを加え、EAで抽出し、MgSO₄乾燥、濾過して、回転蒸発させ、分離してて実施例10化合物(黄色固体、10.0mg)を得た。LC-MS[M+H]⁺： m/z 525.2/527.2。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：(8.90(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.27-7.29(m, 1H), 7.07-7.12(m, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 6.16-6.21(m, 1H), 5.73-5.77(m, 1H), 4.02-4.06(m, 4H), 3.81-3.99(m, 3H), 1.26(d, 3H)。

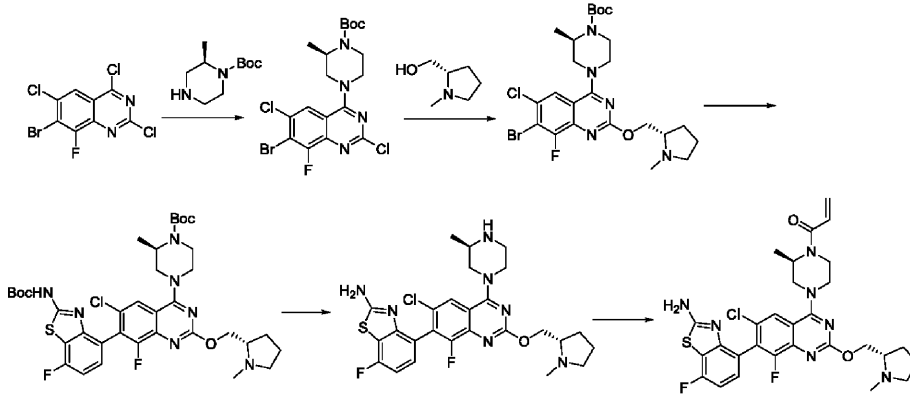
30

【0193】

実施例11：1-(2R)-4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン

40

【化 4 2】



10

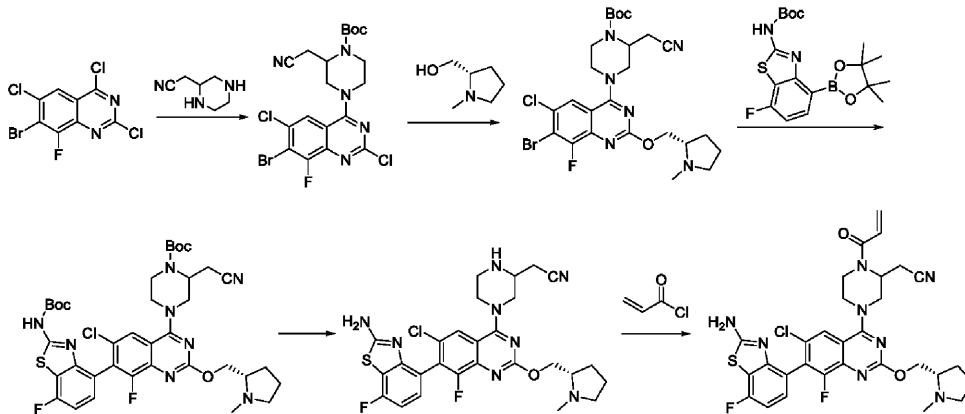
実施例 3 の合成方法を参照して実施例 11 (白色固体、6.5 mg) を調製した。LC-MS [M+H]⁺: m/z 614.1 / 616.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.04 (s, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 6.76 - 6.83 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.89 - 4.94 (m, 1H), 4.46 - 4.67 (m, 2.5H), 4.01 - 4.4 (m, 2H), 3.81 - 3.98 (m, 2.5H), 3.64 - 3.75 (m, 3H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 3H), 1.34 (d, 3H)。

20

【0194】

実施例 12: 2-(1-アクリロイル-4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル

【化 4 3】



30

40

ステップ 1: ジクロロキナゾリン原料 (200 mg、0.61 mmol)、2-ピペラジンアセトニトリル (76 mg、0.61 mmol)、DIEA (236 mg、1.83 mmol) を DMF (3 mL) に溶解させた。窒素ガス保護下で、室温で一晩反応した。その後、Boc₂O (266 mg、1.22 mmol) を滴下し、室温で 3 h 反応させた。水 20 mL に注入し、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE:EA = 3:1) により分離して、緑色油状物 (208 mg) を得た。

【0195】

ステップ 2: 前のステップで得られた油状物 (430 mg、0.83 mmol)、(S

50

) - (1 - メチルピロリン - 2 - イル)メタノール (287 mg、2.50 mmol)、DIEA (645 mg、5.00 mmol) を N - メチルピロリドン (NMP) (5 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、50 で3日間反応させた。水20 mLを加えて希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) により分離して、淡黄色油状物 (101 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 597.1.

【0196】

ステップ3 : 前のステップの油状物 (95 mg、0.16 mmol) 及びベンゾチアゾールホウ酸エステル (63 mg、0.20 mmol) をジオキサン / 水 (3 mL / 1 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、1, 1' - ジ - t - ブチルホスフィノフェロセン二塩化パラジウム (13 mg、0.02 mmol) 及び K₃PO₄ (50 mg、0.24 mmol) を加え、90 で3h反応させ、水100 mLに注入し、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) にかき、黄色油状物 (50 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 785.2.

【0197】

ステップ4 : 前のステップの油状物 (50 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させた後、TFA (1.5 mL) を加え、室温で1h攪拌して、濃縮し、TFAを除去し、黄色固体 (37 mg) を得て、次のステップの反応にそのまま用いた。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 585.1.

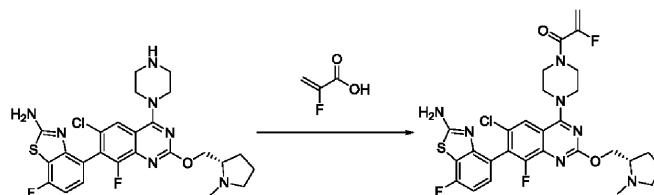
【0198】

ステップ5 : 前のステップの黄色固体 (37 mg、0.06 mmol) を THF / H₂O (4 mL / 2 mL) に溶解させた後、K₃PO₄ (50 mg、0.24 mmol) を加え、0 に降温し、塩化アクリロイル (4 mg、0.05 mmol) を滴下し、1h攪拌して、水20 mLに注入し、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、逆層クロマトグラフィーにより実施例12 (淡黄色固体、3.3 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 639.1 / 641.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.05 (s, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.80 - 6.79 (m, 1H), 6.33 - 6.29 (m, 1H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.48 (m, 5H), 4.35 - 3.69 (m, 6H), 3.16 - 2.98 (m, 5H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.03 (m, 3H).

【0199】

実施例13 : 1 - ((3S) - 4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ)キナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化44】



4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリン - 2 - イル)メトキシ) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (24 mg、0.045 mmol) を DMF (1.5 mL) に溶解させた後、フルオロアクリル酸 (6.1 mg、0.067 mmol)、HATU (26 mg、0.067 mmol)、DIEA (17 mg、0.14 mmol) を順次

50

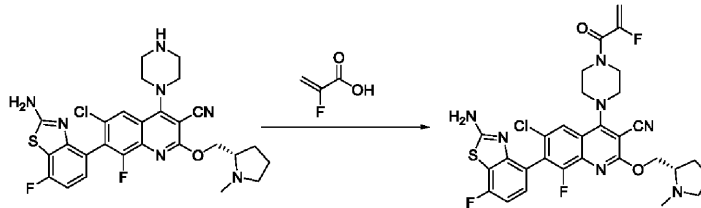
加え、室温で1 h 攪拌して、水20 mLに注入し、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、分取クロマトグラフィーにより分離して(酸法)、実施例13(白色固体、11.6 mg)を得た。LC-MS [M+H]⁺: m/z 618.1 / 620.2。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.02 (s, 1H), 7.21 - 7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 5.36 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 4.91 - 4.92 (m, 1H), 4.62 - 4.67 (m, 1H), 4.06 - 4.11 (m, 4H), 3.89 - 3.94 (m, 5H), 3.71 - 3.75 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 3H)。

10

【0200】

実施例14: 7-(2-アミノ-7-フルオロフルオロベンゼン[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-4-(4-(2-フルオロアクリロイル)ピペラジン-1-イル)-2-((S)-1-メチルピロリン-2-イル)メトキシキノリン-3-シアン化メチル

【化45】



20

7-(2-アミノ-7-フルオロフルオロベンゼン[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリン-2-イル)メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-シアン化メチル(26 mg、0.045 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解させた後、フルオロアクリル酸(6.1 mg、0.067 mmol)、HATU(26 mg、0.067 mmol)、DIEA(17 mg、0.14 mmol)を順次加え、室温で1 h 攪拌して、水20 mLに注入し、酢酸エチル(20 mL × 3)で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、分取クロマトグラフィーにより分離して(酸法)、実施例14(白色固体、12.1 mg)を得た。LC-MS [M+H]⁺: m/z 642.1 / 644.1。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 1H), 5.36 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 4.91 - 4.92 (m, 1H), 4.62 - 4.67 (m, 1H), 4.06 - 4.11 (m, 4H), 3.89 - 3.94 (m, 5H), 3.71 - 3.75 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.36 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.22 (m, 3H)。

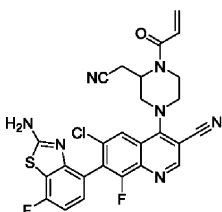
30

【0201】

40

実施例15: 4-(4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-シアン化メチル

【化46】



50

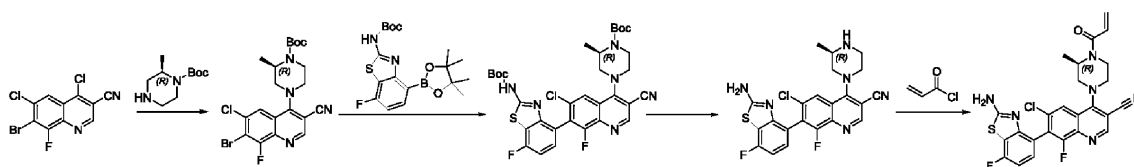
シアノメチレンピペラジン化合物を原料として、実施例 10 と同様な合成方法によって、実施例化合物 4 - (4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチレン) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル (黄色固体、14.0 mg) を調製した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 550.0 / 552.0。¹H - NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : (8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 6.31 - 6.35 (m, 1H), 5.85 - 5.89 (m, 1H), 5.23 - 5.32 (m, 0.5H), 4.08 - 4.91 (m, 0.5H), 3.90 - 4.31 (m, 4H), 3.47 - 3.51 (m, 2H), 3.22 - 3.29 (m, 1H), 3.13 - 3.18 (m, 1H)。

10

【 0 2 0 2 】

実施例 16 : 4 - ((R) - 4 - アクリロイル - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル

【 化 4 7 】



20

ステップ 1 : クロロキノリン原料 (100.0 mg、0.3 mmol) を無水 DMF (20 mL) に溶解させ、ピペラジン原料 (66.0 mg、0.33 mmol)、DIEA (116.1 mg、0.9 mmol) を加え、室温で一晩反応し、検出の結果反応が終了すると、DMF を回転蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 10 / 1) により分離して、*t*-ブチル (R) - 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 3 - シアノ - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (白色固体、96.0 mg) を得た。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 485.0。

30

【 0 2 0 3 】

ステップ 2 : 前のステップの白色固体 (50.0 mg、0.1 mmol)、ベンゾチアゾールホウ酸エステル (54.0 mg、0.13 mmol) をジオキサン / H₂O (30 mL / 10 mL) に溶解させ、リン酸カリウム (32.1 mg、0.15 mmol) を加え、Pd (t b d p f) Cl₂ (7.0 mg、0.01 mmol) を加え、窒素ガス保護下で、90 °C で 4 h 反応させ、室温に降温して直接攪拌し、カラムクロマトグラフィー (PE / EA = 3 / 1) により分離して、*t*-ブチル (2 R) - 4 - (7 - (2 - ((*t*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 3 - シアノ - 8 - フルオロキノリン - 4 - イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (白色固体、50.0 mg) を得た。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 671.1。

40

【 0 2 0 4 】

ステップ 3 : 前のステップの化合物 (50.0 mg、0.07 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、TFA (1 mL) を加え、室温で一晩攪拌し、LCMS 検出によれば反応系が完成すると、回転蒸発させ、黄色固体粗製品を得て、そのまま次のステップに用いた。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 471.0。

【 0 2 0 5 】

ステップ 4 : 前のステップの粗製品化合物 (50 mg、0.1 mmol) を THF / 水 (6 mL / 2 mL) に溶解させ、K₃PO₄ (43.0 mg、0.2 mmol) 及び塩化アクリロイル (10.0 mg、0.11 mmol) を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。

50

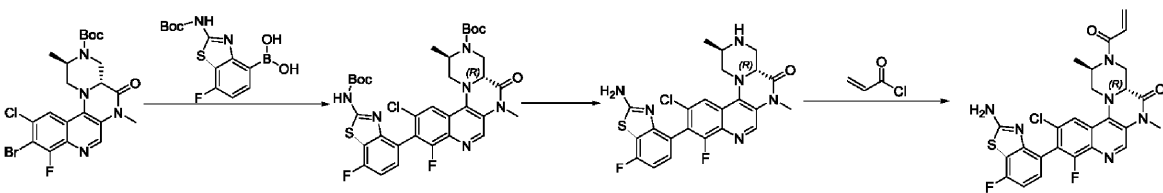
水 10 mL を加え、E A で抽出し、M g S O₄ で乾燥し、濾過して、回転蒸発させ、分離して 4 - ((R) - 4 - アクリロイル - 3 - メチルピラジン - 1 - メチル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル (黄色固体、17.0 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z . 525.0 / 527.0。¹H - NMR (400 MHz , MeOD - d₄) : (8.87 (s , 1H) , 8.19 (d , 1H) , 7.27 - 7.31 (m , 1H) , 7.05 (dd , 1H) , 6.35 - 6.90 (m , 1H) , 6.05 - 6.29 (m , 1H) , 5.82 - 5.89 (m , 1H) , 3.73 - 4.30 (m , 7H) , 1.20 (s , 3H)) .

【 0206 】

10

実施例 17 : (2 R , 4 a R) - 3 - アクリロイル - 10 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 11 - クロロ - 9 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチル - 2 , 3 , 4 , 4 a - テトラヒドロ - 1 H - ピラジン [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジン [2 , 3 - c] キノリン - 5 (6 H) - オン

【 化 48 】



20

ステップ 1 : t - ブチル (2 R , 4 a R) - 10 - ブロモ - 11 - クロロ - 9 - フルオロ - 2 , 6 - ジメチル - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 4 a , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 3 H - ピラジン [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジン [2 , 3 - c] キノリン - 3 - カルボキシレート (35 mg、0.068 mmol) 及びベンゾチアゾリルホウ酸 (32 mg、0.10 mmol) をジオキサン / 水 (3 mL / 1 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、K₃PO₄ (22 mg、0.10 mmol)、Pd (dtbpf) Cl₂ (4.5 mg、0.0068 mmol) を順次加え、その後、90 に加熱して一晩反応させ、回転蒸発させ、そのまま逆相柱に通して黄色粗製品 (36 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 701.6。

30

【 0207 】

ステップ 2 : 前のステップで得られた粗製品 (36 mg、0.051 mmol) を DCM (1.5 mL) に溶解させ、TFA (0.5 mL) を加え、窒素ガス保護下で、室温で 2 時間攪拌し、回転蒸発させ、黄色粗製品 (26 mg) を得た。LC - MS [M + H]⁺ : m / z 501.6。

【 0208 】

ステップ 3 : 前のステップで得られた粗製品 (26 mg、0.051 mmol) を THF / 水 (3 / 3 mL) に溶解させ、K₃PO₄ (33 mg、0.15 mmol) 及び塩化アクリロイル (5.6 mg、0.062 mmol) を順次加え、窒素ガス保護下で、室温で 2 時間攪拌した。水 10 mL を加え、E A で抽出し、硫酸マグネシウム (M g S O₄) で乾燥し、濾過して、回転蒸発させ、分取クロマトグラフィーにより分離して、実施例 17 - 1 (黄色固体、8.8 mg) 及び実施例 17 - 2 (黄色固体、9.7 mg) を得た。

40

【 0209 】

実施例 17 - 1 : LC - MS [M + H]⁺ : m / z . 555.1 / 557.1 , RT : 8.476 min (Column : Sunfire C18 4.6 * 150 mm , 5 μM , 13 min , 0.1% 酸 / 水) 。¹H - NMR (400 MHz , MeOD - d₄) : (8.84 (s , 1H) , 8.15 (s , 1H) , 7.26 - 7.33 (m , 1H) , 7.02 - 7.14 (m , 2H) , 6.24 - 6.26 (m , 1H) , 5.78 - 5.80 (m , 1H) , 4.80 - 4.83 (m , 1H) , 4.05 - 4.11 (m , 1H) , 3.903

50

. 9 8 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 1.59 (d, 3 H)。

【0210】

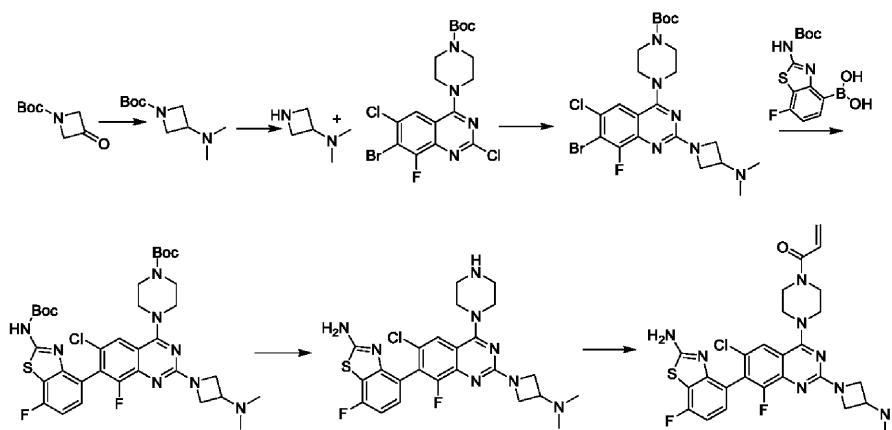
実施例 17 - 2 : LC - MS [M+H]⁺ : m/z . 555.1 / 557.1 , RT : 8.469 min (Column : Sunfire C18 4.6 * 150 mm, 5 μM, 13 min, 0.1% ギ酸 / 水)。¹H - NMR (400 MHz, MeOD - d₄) : (8.84 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 7.02 - 7.14 (m, 2 H), 6.24 - 6.26 (m, 1 H), 5.79 - 5.83 (m, 1 H), 4.80 - 4.83 (m, 2 H), 4.06 - 4.11 (m, 2 H), 3.92 - 3.96 (m, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 1.59 (d, 3 H)。

10

【0211】

実施例 18 : 1 - (4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

【化 49】



20

ステップ 1 : t - ブチル - 3 - オキサゼチジン - 1 - カルボキシレート (1.0 g、5.8 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (947 mg、11.7 mmol)、パラジウム / 炭素 (Pd / C) (0.4 g) を氷酢酸 / メタノール (AcOH / MeOH) (1 mL / 8 mL) に溶解させた。水素ガス雰囲気中、室温で一晩反応した。濾過して、濃縮し、酢酸エチル (50 mL) を加えて抽出し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) 及び飽和食塩水 (30 mL) で順次洗浄し、乾燥し、濃縮し、黄色油状物 (1.1 g) を得て、次のステップに用いた。LC - MS [M+H]⁺ : m/z 201.5。

30

【0212】

ステップ 2 : 前のステップの黄色油状物 (1.1 g、5.5 mmol) を DCM (8 mL) に溶解させた。TFA (2 mL) をゆっくりと滴下し、室温で 1 h 反応させた。濃縮して、黄色油状物 (610 mg) を得て、次のステップに用いた。LC - MS [M+H]⁺ : m/z 101.6。

40

【0213】

ステップ 3 : 前のステップの油状物 (200 mg、0.4 mmol)、t - ブチル - 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 (82 mg、0.8 mmol)、DIEA (325 mg、2.5 mmol) を DMF (3 mL) に溶解させ、さらに、窒素ガス保護下で、室温で 1 日間反応させた。水 (30 mL) を加えて希釈し、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (EA) により濃緑色固体 (102 mg) を得た。LC - MS [M+H]⁺ : m/z 543.1。

【0214】

50

ステップ4：前のステップの固体（90 mg、0.16 mmol）及びベンゾチアゾールホウ酸化合物（83 mg、0.21 mmol）をジオキサン/水（6 mL / 2 mL）に溶解させ、窒素ガス保護下で、1, 1'-ジ-t-ブチルホスフィノフェロセン二塩化パラジウム（13 mg、0.02 mmol）及び K_3PO_4 （53 mg、0.25 mmol）を加え、90 で3 h 反応させ、水100 mLに注入し、酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（DCM : MeOH = 10 : 1）により黄色油状物（100 mg）を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 731.1。

【0215】

ステップ5：前のステップの油状物（100 mg）をジクロロメタン（5 mL）に溶解させた後、TFA（1.5 mL）を加え、室温で1 h 攪拌して、濃縮し、TFAを除去し、黄色固体（72 mg）を得て、そのまま次のステップに用いた。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 531.1。

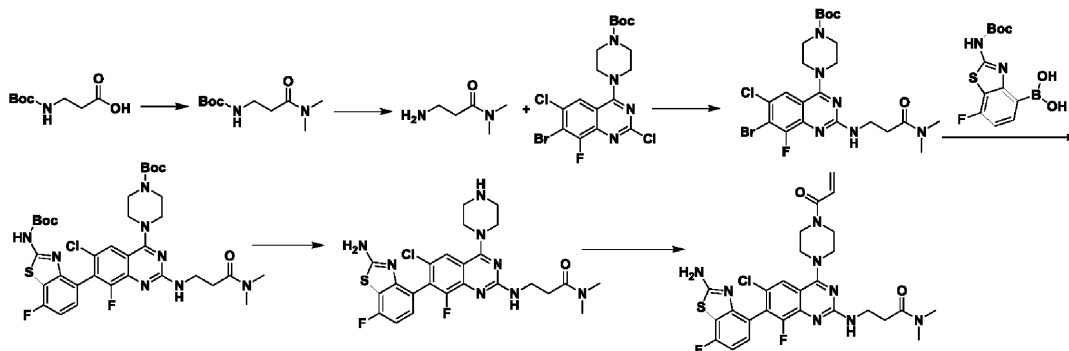
【0216】

ステップ6：前のステップの固体（72 mg、0.14 mmol）、アクリル酸（13 mg、0.17 mmol）、HATU（79 mg、0.20 mmol）、DIEA（52 mg、0.41 mmol）をDMF（2 mL）に溶解させ、室温で1 h 反応させ、逆層クロマトグラフィーにより目的化合物（黄色固体、11 mg）を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 585.0。1H NMR（400 MHz, CD₃OD）：
8.02 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.83 (dd, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 4H), 3.95 - 3.88 (m, 4H), 2.96 (s, 6H)。

【0217】

実施例19：3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロピオンアミド

【化50】



ステップ1：原料としてt-ブトキシカルボニル-アミノプロピオン酸エステル（1.0 g、5.3 mmol）、ジメチルアミン塩酸塩（428 mg、5.4 mmol）、HATU（3.1 g、7.9 mmol）、DIEA（2.1 g、15.9 mmol）をDMF（8 mL）に溶解させた。窒素ガス保護下で、室温で一晩反応した。水（30 mL）を加えて希釈し、酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出し、有機相を水（30 mL）で逆洗し、飽和食塩水（30 mL）で洗浄し、で乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（PE : EA = 1 : 2）により茶色油状物（1.0 g）を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 217.5。

【0218】

ステップ2：前のステップの油状物（1.0 g、4.6 mmol）をDCM（8 mL）

に溶解させた。TFA (2 mL) をゆっくりと滴下し、室温で1 h 反応させた。濃縮して黄色油状物 (530 mg) を得て、次のステップに用いた。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 117.6。

【0219】

ステップ3 : 前のステップの黄色油状物 (200 mg、0.4 mmol)、t-ブチル-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 (98 mg、0.8 mmol)、DIEA (325 mg、2.5 mmol) をDMF (3 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、室温で1日間反応させた。水 (30 mL) を加えて希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 2) により淡黄色固体 (180 mg) を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 558.9。

10

【0220】

ステップ4 : 前のステップの固体 (90 mg、0.16 mmol) 及びベンゾチアゾールホウ酸 (83 mg、0.21 mmol) をジオキサン/水 (6 mL / 2 mL) に溶解させ、窒素ガス保護下で、1,1'-ジ-t-ブチルホスフィノフェロセン二塩化パラジウム (13 mg、0.02 mmol) 及びK₃PO₄ (53 mg、0.25 mmol) を加え、90 °C で3 h 反応させ、水100 mL に注入し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄して、乾燥し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) により、黄色油状物 (120 mg) を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 747.1。

20

【0221】

ステップ5 : 前のステップの油状物 (120 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させた後、TFA (1.5 mL) を加え、室温で1 h 攪拌して、濃縮し、TFA を除去し、黄色固体 (88 mg) を得て、そのまま次のステップに用いた。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 547.0。

【0222】

ステップ6 : 前のステップの黄色固体 (88 mg、0.16 mmol)、アクリル酸 (15 mg、0.21 mmol)、HATU (93 mg、0.24 mmol)、DIEA (62 mg、0.48 mmol) をDMF (2 mL) に溶解させ、室温で1 h 反応させ、逆層クロマトグラフィーにより目的化合物 (黄色固体、7.6 mg) を得た。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 601.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : 8.06 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.02 - 3.84 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.80 - 2.77 (m, 2H)。

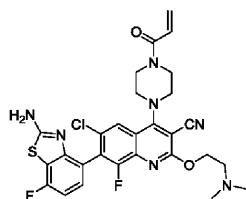
30

【0223】

実施例20 : 4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-8-フルオロキノリン-3-シアン化メチル

40

【化51】



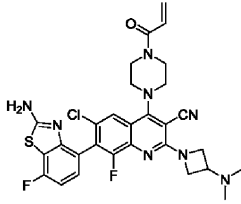
中間体1Bを原料として、実施例3の方法を参照して実施例20を合成した。LC-MS [M+H]⁺ : m/z 598.2 / 600.2。

50

【 0 2 2 4 】

実施例 21 : 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 8 - フルオロキノリン - 3 - シアン化メチル

【 化 5 2 】



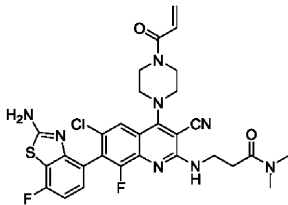
10

中間体 1 B を原料として、実施例 18 の方法を参照して実施例 20 を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 609 . 2 / 611 . 2。

【 0 2 2 5 】

実施例 22 : 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 3 - シアノ - 8 - フルオロキノリン - 2 - イル) アミノ) - N , N - ジメチルプロピオンアミド

【 化 5 3 】



20

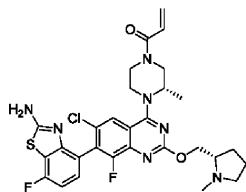
中間体 1 B を原料として、実施例 19 の方法を参照して実施例 20 を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 625 . 1 / 627 . 1。

【 0 2 2 6 】

実施例 23 : 1 - ((3 S) - 4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

30

【 化 5 4 】



40

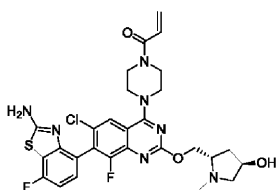
実施例 11 の方法を参照して実施例 23 を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 614 . 1 / 616 . 1。¹H - NMR (400 MHz , CD₃OD) 7 . 92 (d , 1 H) , 7 . 25 - 7 . 21 (m , 1 H) , 7 . 03 - 6 . 98 (m , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 77 (m , 1 H) , 6 . 32 - 6 . 28 (m , 1 H) , 5 . 83 (d , 1 H) , 4 . 98 - 4 . 89 (m , 2 H) , 4 . 66 - 4 . 61 (m , 1 H) , 4 . 54 - 4 . 32 (m , 2 H) , 4 . 22 - 4 . 01 (m , 1 H) , 3 . 91 - 3 . 61 (m , 4 H) , 3 . 24 - 3 . 12 (m , 2 H) , 3 . 08 (s , 3 H) , 2 . 44 - 2 . 35 (m , 1 H) , 2 . 25 - 2 . 03 (m , 3 H) , 1 . 45 - 1 . 39 (m , 3 H)。

【 0 2 2 7 】

50

実施例 24 : 1 - (4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゼン [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) 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

【化 5 5】



10

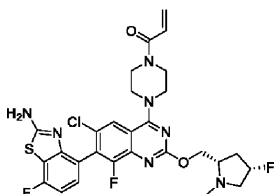
実施例 11 の方法を参照して実施例 24 (白色固体、12.1 mg) を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 616.1。¹H NMR (400 MHz, MeO D - d ₄) : 7.95 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 - 6.86 (m, 1H), 6.28 (dd, J = 2.0, 16.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 2.0, 10.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.61 (m, 2H), 4.35 - 4.39 (m, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 8H), 3.39 - 3.43 (m, 1H), 3.17 - 3.22 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37 - 2.42 (m, 1H), 2.00 - 2.04 (m, 1H)。

20

【0228】

実施例 25 : 1 - (4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゼン [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((2 S , 4 S) - 4 - フルオロ - 1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) 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

【化 5 6】



30

実施例 11 の方法を参照して実施例 25 (白色固体、13.5 mg) を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 618.0。¹H NMR (400 MHz, MeO D - d ₄) : 7.94 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.81 (dd, 1H), 5.06 - 5.23 (m, 1H), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 8H), 3.24 - 3.31 (m, 1H), 2.82 - 2.86 (m, 1H), 2.43 - 2.62 (m, 5H), 1.89 - 2.04 (m, 1H)。

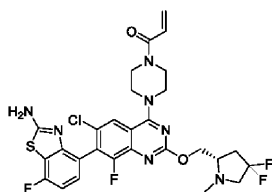
40

【0229】

実施例 26 : 1 - (4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゼン [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (((S) - 4,4 - ニフルオロ - 1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) - 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

50

【化 5 7】



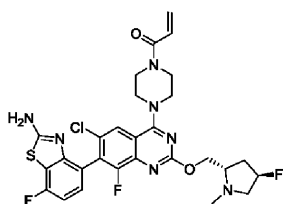
実施例 11 の方法を参照して実施例 26 (白色固体、6.3 mg) を合成した。LC-MS [M+H]⁺: m/z 636.0。

10

【0230】

実施例 27: 1-(4-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゼン[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリン-2-イル)メトキシ)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

【化 5 8】



20

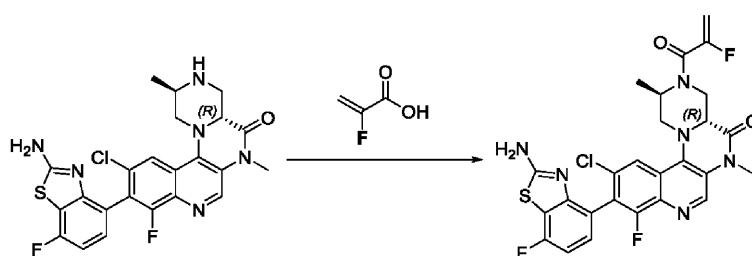
実施例 11 の方法を参照して実施例 27 (白色固体、12.3 mg) を合成した。LC-MS [M+H]⁺: m/z 618.1。

【0231】

実施例 28: (2R,4aR)-10-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-11-クロロ-9-フルオロ-3-(2-フルオロアクリロイル)-2,6-ジメチル-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-ピラジン[1',2':4,5]ピラジン[2,3-c]キノリン-5(6H)-オン

30

【化 5 9】



(2R,4aR)-10-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-11-クロロ-9-フルオロ-2,6-ジメチル-2,3,4,4a-テトラヒドロ-1H-ピラジン[1',2':4,5]ピラジン[2,3-c]キノリン-5(6H)-オン及びフルオロアクリル酸を原料として、実施例 17 と同様な経路合成を採用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、実施例 28 (白色固体、8.2 mg) を得た。LC-MS [M+H]⁺: m/z 573.2 / 575.2。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): (8.84 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.02-7.14 (m, 2H), 5.81-5.83 (m, 1H), 4.80-4.82 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 1.59 (

40

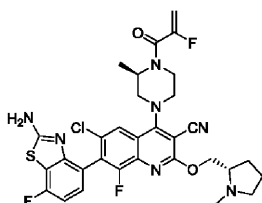
50

d, 3 H)。

【0232】

実施例 29 : 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - ((R) - 4 - (2 - フルオロアクリロイル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) キノリン - 3 - シアン化メチル

【化60】



10

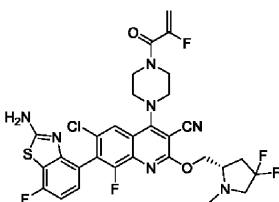
実施例 13 の方法を参照して実施例 29 (白色固体、10.0 mg) を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 656.3。

【0233】

実施例 30 : 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - ((4,4 - ニフルオロ - 1 - メチルピロリン - 2 - イル) メトキシ) - 8 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - シアン化メチル

20

【化61】



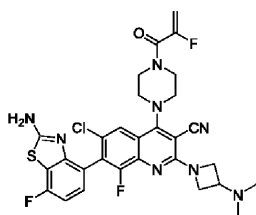
実施例 13 の方法を参照して実施例 30 (白色固体、6.3 mg) を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 678.1。

30

【0234】

実施例 31 : 7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 6 - クロロ - 2 - (3 - (ジメチルアミノ) アゼチジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 4 - (4 - (2 - フルオロアクリロイル) ピペラジン - 1 - イル) キノリン - 3 - シアン化メチル

【化62】



40

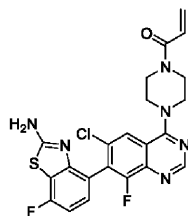
実施例 18 の方法を参照して実施例 31 (白色固体、9.7 mg) を合成した。LC - MS [M + H] ⁺ : m / z 627.1。

【0235】

対照化合物 1 : 1 - (4 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - 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 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン

50

【化 6 3】



特許文献 WO 2020081282 の実施例 1 の方法を参照して対照化合物 1 を合成した。LC-MS [M+H]⁺: m/z 487.0 / 489.0。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.74 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.27 - 7.30 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 16.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 1.6 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 1.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.39 (m, 4H), 3.95 - 3.99 (m, 4H)。

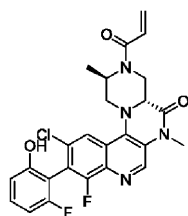
10

【0236】

対照化合物 2 : (2R, 4aR) - 3 - アクリロイル - 11 - クロロ - 9 - フルオロ - 10 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2, 6 - ジメチル - 2, 3, 4, 4a - テトラヒドロ - 1H - ピラジン [1', 2' : 4, 5] ピラジン [2, 3 - c] キノリン - 5 (6H) - オン

20

【化 6 4】



特許文献 WO 2019110751A1 の実施例 21 及び 22 の方法を参照して、対照化合物 2 - 1 及び 2 - 2 を合成した。対照化合物 2 - 1 : LC-MS [M+H]⁺: m/z 499.1 / 501.1、RT: 5.466 min (クロマトグラフィーカラム: Sunfire C18 4.6 * 150 mm, 5 μM, 溶出勾配時間: 13 min、移動相: A: 0.1% ギ酸 / 水、B: 0.1% ギ酸 / アセトニトリル)、波長: 254 nm。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): 8.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.71 - 6.77 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80 - 4.83 (m, 1H), 3.90 - 3.99 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.15 - 3.19 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

30

40

【0237】

対照化合物 2 - 2 : LC-MS [M+H]⁺: m/z 499.1 / 501.1、RT: 5.851 min (クロマトグラフィーカラム: Sunfire C18 4.6 * 150 mm, 5 μM, 溶出勾配時間: 13 min、移動相: A: 0.1% ギ酸 / 水、B: 0.1% ギ酸 / アセトニトリル)、波長: 254 nm。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): d 8.84 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 4.80 - 4.85 (m, 1H), 3.9

50

0 - 3.97 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.34 - 3.37 (m, 1H), 3.10 - 3.14 (m, 1H), 1.59 (d, 3H)。

【0238】

試験例1 K r a s^{G12C}機能の分析

C i s B i oのK R A S^{G12C}/S O S 1キットを用いて、B i n d i n g a s s a yの方法を利用して、S O S 1とK R A S^{G12C}の間のタンパク質 - タンパク質相互作用を阻害する化合物の効能を試験し、結果をI C₅₀値で表す。

【0239】

試験方法：(1)被験化合物の試験濃度を1000nMとし、384ウェルプレートで200倍の終濃度に希釈した100%DMSO溶液の3倍希釈化合物を10個の濃度とした。分液器E c h o 550を用いてターゲットプレート384 well plateに200倍の終濃度の化合物50nLを移した。陰性対照ウェルと陽性対照ウェルにそれぞれ50nLの100%DMSOを加えた。(2)D i l u e n t b u f f e rを用いて4倍の終濃度のT a g 1 S O S 1溶液を調製した。(3)384ウェルプレートに4倍の終濃度のT a g 1 S O S 1溶液2.5μLを加えた。(4)D i l u e n t b u f f e rを用いて4倍の終濃度のT a g 2 K R A S^{G12C}溶液を調製した。(5)化合物ウェルと陽性対照ウェルにそれぞれ4倍の終濃度のT a g 2 K R A S^{G12C}溶液2.5μLを加え、陰性対照ウェルにd i l u e n t b u f f e r 2.5μLを加えた。(6)384ウェルプレートを1000rpmで30秒遠心分離して、振とう混合後、室温で15minインキュベートした。(7)D e t e c t i o n b u f f e rを用いて1倍の終濃度のA n t i T a g 1 T B 3 + 溶液と1倍の終濃度のA n t i T a g 2 X L 6 6 5 溶液を調製し、両溶液を均一に混合した後、各ウェルに混合溶液5μLを加えた。(8)384ウェルプレートを1000rpmで30秒遠心分離して、振とう混合後、室温で120分間インキュベートした。(9)E n v i s i o nマイクロプレートリーダーでE m 6 6 5 / 6 2 0を読み取った。(10)データを分析し、式

【数1】

$$\text{Inhibition\%} = \frac{\text{Max signal} - \text{Compound signal}}{\text{Max signal} - \text{Min signal}} \times 100$$

30

により計算し、ここで、M i n s i g n a lは陰性対照ウェルの平均値、M a x s i g n a lは陽性対照ウェルの平均値である。用量効果曲線をフィッティングして、濃度のlog値をX軸、パーセンテージ阻害率をY軸とし、解析ソフトウェアGraphPad Prism 5のlog(inhibitor) vs. response Variable slopeを用いて用量効果曲線をフィッティングし、各化合物の酵素活性に対するI C₅₀を得た。フィッティング式は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{Log IC}_{50} X)^* \text{HillSlope}})$ である。

【0240】

結果：本発明の化合物の大部分はK R A S^{G12C}/S O S 1相互作用を有意に阻害し、阻害活性I C₅₀は500nM未満であり、一部の実施例のI C₅₀は100nM未満、さらに50nM未満である。結果は、表1に示すように、A < 50nM、50nM B < 200nM、200nM C < 1000nM、D > 1000nMであった。

40

【0241】

50

【表 2】

番号	IC ₅₀ /nM	番号	IC ₅₀ /nM	番号	IC ₅₀ /nM	番号	IC ₅₀ /nM
1	A	2	A	3	A	4	A
5	A	6	B	7	B	8	A
9	B	10	B	11	B	12	B
13	B	14	B	15	C	16	B
17-1/ 17-2	B/B	18	A	19	B	20	A
21	A	22	B	23	A	24	A
25	A	26	A	27	A	28	B
29	B	30	B	31	B		
比較化合物 1	B			比較化合物 2-1	B	比較化合物 2-2	D

10

20

【0242】

試験例 2：NCI-H358、MiaPaca-2 細胞増殖及び下流シグナルERKリン酸化能に対する本発明の化合物の影響の試験

30

試験方法 1 (2D)：NCI-H358 (肺癌) と MiaPaca-2 (膵臓癌) 細胞 (100 µL / ウェル、20000 個の細胞 / mL) をそれぞれ 96 ウェル培養プレートに接種し、10% のウシ胎児血清と 1% のペニシリン / ストレプトマイシンを補充した。0.5% ジメチルスルホキシドをブランクコントロールとして用い、開始濃度 10 µM、8 勾配 3 倍希釈した被験化合物溶液で細胞を処理し、5% CO₂ インキュベータで一定の時間 (5 ~ 7 日間) インキュベートした。インキュベート終了時に、各ウェルに MTT ストック溶液 (5 mg / mL) 10 µL を加えた。培養プレートを 37 °C で 4 時間インキュベートした後、培地を除去した。各ウェルにジメチルスルホキシド (100 µL) を加え、十分に振とうさせた。Thermo Scientific Varioskan Flash マルチモードリーダーで、ホルマザン生成物の吸光度を 570 nm で測定した。GraphPad Prism 6.0 ソフトウェアを使用して 3 パラメータ非線形回帰モデルへ用量反応データをフィッティングし、IC₅₀ 値を得た。

40

【0243】

結果：本発明による実施例化合物による NCI-H358 と MiaPaca-2 細胞増殖阻害活性については、IC₅₀ 値は全て 5000 nM 未満であり、一部の実施例化合物、例えば、実施例 1、3、5、8、10、11、13、16、18、20、21、25、29、31 は、NCI-H358 と MiaPaca-2 細胞増殖に対して阻害活性が顕著であり、IC₅₀ 値は 100 nM 未満であり、一部の実施例では、増殖阻害活性は 10 nM 未満であり、優れたインビトロ抗腫瘍作用を示している。表 (2) に示すように、本発明の実施例化合物による MiaPaca-2 細胞増殖阻害活性のデータのリストを示す。

50

【 0 2 4 4 】

【 表 3 】

実施例番号	IC ₅₀ / nM	実施例番号	IC ₅₀ / nM	実施例番号	IC ₅₀ / nM
1	5.5	2	13.2	3	< 0.3
4	1.1	5	2.3	6	35.0
7	23.1	8	13.8	9	362.0
10	57.2	11	31.0	12	19.3
13	12.1	14	0.90	15	390
16	22.3	17-1 / 17-2	24.8 / 23.1	18	0.67
19	28.0	20	1.3	21	0.89
22	0.93	比較化合物 1	2.6	比較化合物 2-1 / 2-2	96.4 / > 10000
23	1.2	24	< 1.0	25	< 1.0
26	< 1.0	27	< 1.0	28	63.2
29	< 1.0	30	< 1.0	31	< 1.0

10

20

30

【 0 2 4 5 】

試験方法 2 (3 D) : 対数成長期の腫瘍細胞を培養液で所定の濃度に希釈し、付着表面が極めて少ない 96 ウェルプレートに接種し、培養媒体を 80 μ L / ウェルとした。この細胞を湿度チャンバ内にて 37 の温度で一晩インキュベートした。翌日、プレートに連続希釈した被験化合物 (10 個濃度、3 倍希釈) を 20 μ L / ウェルに加え、インキュベータで 96 h インキュベートした。プレートを取り出して室温に置いた後、等体積の Cell Titer Glo (登録商標) 3 D 試薬を加えて 1 h インキュベートし、En Vision (商標) のプレートリーダーでシグナルを検出した。以下の式を使用して、シグナルをパーセンテージ阻害に変換し、すなわち、% 阻害 = $100 - [(\text{被験化合物シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) / (\text{中央値最大シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) \times 100]$ である。最大シグナルは阻害剤のないウェルのシグナル値であり、最小シグナルは細胞増殖を完全に阻害するのに十分な参照阻害剤を含むウェルのシグナル値であり、化合物の各濃度に対するパーセンテージ阻害率について 4 パラメータ非線形回帰曲線をフィッティングし、IC₅₀ を算出した。

40

【 0 2 4 6 】

結果 : 本発明による実施例化合物の NCI - H358 と MiaPaca - 2 細胞に対する増殖阻害活性については、IC₅₀ はいずれも 1000 nM 未満であり、一部の実施例、例えば、実施例 1、2、3、5、8、10、11、13、16、18、20、29、3

50

1 などでは、NCI - H358 と MiaPaca - 2 に対する細胞増殖阻害活性 IC₅₀ は 200 nM 未満であり、1、3、13、18 などの実施例では、IC₅₀ は 10 nM 未満である。

【0247】

試験方法3 (ERKリン酸化) : MiaPaca - 2 又は H358 細胞を 96 ウェルプレートに所定の濃度で接種し、37 °C、5% CO₂ の細胞インキュベータに置いて一晩培養し、翌日、プレートに連続希釈された被験化合物 (5 個濃度、3 倍希釈) を加え、24 h (MiaPaca - 2) 又は 3 h (H358) に作用させた後、プロテアーゼとホスファターゼ阻害剤を含む溶解液を加えて細胞を溶解させ、タンパク質を抽出し、western blot 法で p - ERK のレベルを検出した。

10

【0248】

結果 : 1、3、5、8、10、11、13、16、18、20、21、25、29、31 等の本発明の実施例化合物は、NCI - H358 と MiaPaca - 2 のリン酸化 ERK レベルを明らかに阻害し、IC₅₀ はいずれも 500 nM 未満であった。

【0249】

試験例3 : 実施例化合物の ADMET 試験

(1) 代謝安定性試験 : 系 150 µL 肝ミクロソーム (終濃度 0.5 mg/mL) を用いて代謝安定性についてインキュベートを行い、系は NADPH (終濃度 1 mM)、1 µM の被験化合物及び陽性対照ミダゾラム又は陰性対照アテノロールを含み、それぞれ 0 min、5 min、10 min 及び 30 min にチニダゾールを含むアセトニトリルで反応を停止し、10 min ボルテックスし、15000 rpm で 10 min 遠心分離して、50 µL の上清を取って 96 ウェルプレートに注入した。原薬剤の相対的減少量を測定することにより、化合物の代謝安定性を算出した。

20

【0250】

結果 : 本発明の実施例化合物は種々の属 (ラット、マウス、サル、ヒト) の肝ミクロソームに対する安定性が高く、半減期が 30 min 以上であり、例えば、実施例化合物 1、3、8、11、13、14、17 - 1、20、21、23 などである。

【0251】

30

40

50

【表 4】

実施例番号	肝ミクロソーム安定性 (T) _{1/2} /min)			
	ラット	マウス	サル	ヒト
1	155	249	163	403
3	147	99	47	403
8	40	34	60	262
11	48	110	104	403
13	45	95	184	221
14	121	403	403	48
17-1	403	44	64	131
20	36	35	52	113
21	37	166	57	202
23	28	241	47	68
対照化合物 1	31	32	31	44
対照化合物 2-1	41	47	42	54

10

20

【0252】

(2) 直接阻害試験 (DI試験) : 系を 100 μL ヒト肝ミクロソーム (終濃度 0.2 mg/mL) とし、直接阻害インキュベートを行い、系は NADPH (終濃度 1 mM)、10 μM 化合物、陽性阻害剤 cocktail (ケトコナゾール 10 μM、キニジン 10 μM、スルファジフェピラゾール 100 μM、 α -ナフトフラボン 10 μM、トラニルシプロミン 1000 μM)、陰性対照 (0.1% DMSO の BPS) と混合プローブ基質 (ミダゾラム 10 μM、テストステロン 100 μM、デキストロメトルファン 10 μM、ジクロフェナク 20 μM、フェナセチン 100 μM、メフェニトイン 100 μM) を含み、20 min インキュベートした後、反応を停止した。代謝物の相対生成量を測定することにより、酵素相対活性を算出した。

30

【0253】

結果 : 3、8、11、17-1、21 等の本発明の実施例化合物は、主要な代謝酵素亜型 (例えば、CYP1A2、2C8、2C19、3A4) に対して明らかな阻害を認めず、IC₅₀ は 10 μM を超えていた。

【0254】

(3) hERG 阻害試験 : 20 mM の化合物母液を DMSO で希釈し、20 mM の化合物母液 10 μL を DMSO 溶液 20 μL に加え、3 倍連続希釈して 6 つの DMSO 濃度とし、6 つの DMSO 濃度の化合物を 4 μL ずつ取り、396 μL の細胞外液に加え、100 倍希釈して 6 つの中間濃度とし、さらに、6 つの中間濃度の化合物を 80 μL ずつ取り、320 μL の細胞外液に加え、5 倍希釈して試験が必要な終濃度にし、最高試験濃度は 40 μM で、順に 40、13.3、4.4、1.48、0.494、0.165 μM の計 6 つの濃度であった。最終試験濃度の DMSO 含有量は 0.2% 以下であり、この濃度の DMSO は hERG カリウムチャンネルに影響を与えなかった。化合物は Bravo 装置によって希釈プロセスを完了する準備ができていた。化合物の hERG カリウムチャンネルへの電流図とタイミング図を読み取り、曲線をフィッティングして化合物の hERG への阻害曲線を作成した。

40

【0255】

50

結果：例えば、3、8、11、17-1、21などの本発明の実施例化合物はhERGカリウムチャンネルに対して明らかな阻害作用がなく、IC₅₀は20 μMを超えていた。

【0256】

試験例4：実施例化合物のマウス体内の薬物動態パラメーターの試験

S PFクラスのオスICRマウス6匹（上海西普爾 - 必凱実験動物）をそれぞれ2群に分け、被験化合物を適当な溶液又は懸濁液に調製し、1群は静脈内投与し、別の1群は経口投与した。頸静脈を穿刺して採血し、サンプルごとに約0.2 mL / 時間採取し、ヘパリンナトリウムで抗凝固を行い、採血時間は、投与前と投与後5、15及び30 min、1、2、4、6、8及び24 hとし、血液サンプル採取後、氷上に置き、血漿（遠心条件：8000回転/分、6分、2~8）を遠心分離して、分析までには、採取した血漿は-80 に保管された。血漿サンプルはLC-MS/MSを用いて分析した。医薬品の血中濃度データから、薬物動態計算ソフトWinNonlin 5.2非房室モデルを用いて被試品の薬物動態パラメータAUC_{0-t}、AUC_{0-∞}、MRT_{0-∞}、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}やV_d等のパラメータ及びその平均値と標準偏差を個別に計算した。さらに、バイオアベイラビリティ（F）は次式で計算された。所定下限値よりも小さい濃度のサンプルについては、薬物動態パラメータの計算を行う際には、C_{max}に到達する前にサンプリングされたサンプルは、ゼロ値で計算し、C_{max}に到達した後にサンプリングされたサンプルは、（BLQ）定量計算が不可である。

10

【0257】

【表5】

20

番号	i v (1 mg / k g)		
	曲線下面積及びAUC _{0~t} (nM. h)	クリアランス率Cl (mL / m i n / k g)	半減期T _{1/2} (h)
3	4095 ± 373	6.35 ± 0.67	6.5
8	2848 ± 363	11.53 ± 1.52	0.52
13	985 ± 42	26.59 ± 1.29	1.9
17-1	3315 ± 187	9.04 ± 0.50	1.1
21	1295 ± 70	21.62 ± 1.05	1.3
対照化合物1	1620 ± 188	21.16 ± 2.36	0.6

30

40

【0258】

結果：本発明の一部の実施例3、8、13、17-1、21のマウス体内における薬物動態特性は対照化合物1より明らかに優れている。例えば、実施例3、8、17-1のAUCは対照化合物1より明らかに増加し、実施例3、8、17-1のクリアランス率Clは、対照化合物1よりも著しく低下し、実施例3の生体内代謝半減期は、対照化合物1よりも著しく長かった。

【0259】

試験例5：Miapaca-2、NCI-H358腫瘍細胞のヌードマウス移植腫瘍成

50

長に対する実施例化合物の阻害の試験

成長最盛期の腫瘍組織を約 1.5 mm^3 に切断し、無菌条件下でヌードマウスの右側わきの皮下に接種した。ヌードマウス皮下移植腫瘍について直径をノギスで測定し、腫瘍の平均体積が約 130 mm^3 になると、動物を無作為に群分けした。実施例化合物（1% Tween 80を含む注射用水で所望の濃度にしておく）は、所定の用量で連続3週間毎日経口投与され、溶媒対照群は同じ量の溶媒が投与された。全実験に亘って、1週ごとに移植腫の直径を2回測定し、また、マウスの体重を計量した。腫瘍体積（TV: tumor volume）の計算式は、 $TV = 1/2 \times a \times b^2$ と表され、ここで、a、bはそれぞれ縦、横を表す。測定結果から腫瘍相対体積（RTV: relative tumor volume）を算出し、計算式 $RTV = V_t / V_0$ とした。ここで、 V_0 はケージ別に投与したときの測定値（ d_0 ）であり、 V_t は各測定における腫瘍の体積である。抗腫瘍活性の評価指標は、1) 腫瘍相対増殖率 T/C (%) であって、計算式は T/C (%) = $(TRTV / CRTV) \times 100\%$ であり、TRTV: 治療群RTV、CRTV: 陰性対照群RTVであり、2) 腫瘍体積増加阻害率 GI % であって、計算式は $GI\% = [1 - (TV_t - TV_0) / (CV_t - CT_0)] \times 100\%$ であり、 TV_t は治療群について毎回測定した腫瘍の体積である、 TV_0 は治療成分をケージ別に投与したときの腫瘍の体積であり、 CV_t は対照群について毎回測定した腫瘍の体積であり、 CV_0 は対照群にケージ別に投与したときの腫瘍の体積であり、3) 腫瘍重量阻害率であって、計算式は腫瘍阻害率% = $(W_c - W_t) / W_c \times 100\%$ であり、 W_c : 対照群腫瘍重量、 W_t : 治療群腫瘍重量である。

10

20

【0260】

結果：実施例3、8、17-1などの本発明の実施例化合物は、 10 mg/kg と 30 mg/kg の用量では、1日に1回合計21日間連続経口投与すると、腫瘍の成長を顕著に阻害する効果を示し、腫瘍阻害率はいずれも60%を上回った。実施例8では、 10 mg/kg の用量では、腫瘍阻害率は90%を超え、2週間投与することで腫瘍を消退させることができた。

【0261】

本発明において言及されている全ての文献は、各文献が個別に参照として引用されていると同程度に、本願において参照として引用されている。さらに、当業者は本発明の上記の内容に基づいて本発明に様々な変更や修正を加えることができ、これらの等価な形態も、本願に添付された特許請求の範囲によって定義される範囲にも含まれることが理解されるべきである。

30

40

50

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/127861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 417/14(2006.01)i; C07D 215/12(2006.01)i; C07D 215/02(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; C07D 277/62(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D;A61K;A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 凌达生物, 万惠新, 苯并噻唑, 唑啉, 唑啉啉, 吡啶, KRAS, G12C, 抑制, 肿瘤, 癌, +benzothiazole+, +piperazine, +quinazolin, +quinoline, tumor, cancer, inhibit+		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106488910 A (ARAXES PHARMA LLC) 08 March 2017 (2017-03-08) description, pages 7, 8, 40-108, 132, 133 and 138-141, and claims 1 and 4	1-9, 11-15
X	TW 201938561 A (ASTRAZENECA AB) 01 October 2019 (2019-10-01) description, paragraphs [0006], [0007], [0088], [0101], [0124], [0126] and [0270]	1-8, 10-15
A	WO 2020081282 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 23 April 2020 (2020-04-23) description, pages 2, 3, 7 and 9	1-15
A	CN 110869358 A (ARAXES PHARMA LLC) 06 March 2020 (2020-03-06) claims 1-45	1-15
A	CN 110036010 A (ARAXES PHARMA LLC) 19 July 2019 (2019-07-19) claims 1-63	1-15
PA	WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al.) 16 July 2020 (2020-07-16) description, pages 2-448	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 January 2021		Date of mailing of the international search report 10 February 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/127861

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.: **14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] The subject matter of claim 14 is a method for the treatment of a disease as described in PCT Rule 39.1(iv). This search report is made on the basis of the use of the said compounds and related products in drugs for the treatment of related diseases.

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/127861

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106488910	A	08 March 2017	SG	11201602662Y	A	30 May 2016
				EP	3636639	A1	15 April 2020
				AU	2014331794	B2	04 April 2019
				MX	2016004360	A	19 August 2016
				WO	2015054572	A1	16 April 2015
				ZA	201602245	B	25 September 2019
				JP	6559123	B2	14 August 2019
				NO	20160646	A1	19 April 2016
				EP	3055290	B1	02 October 2019
				PH	12016500538	B1	13 June 2016
				EA	033689	B1	18 November 2019
				CN	106488910	B	31 July 2020
				AU	2014331794	A1	21 April 2016
				EA	201690752	A1	29 July 2016
				NI	201600049	A	20 May 2016
				JP	2016532656	A	20 October 2016
				AU	2014331794	C1	12 September 2019
				CA	2926328	A1	16 April 2015
				BR	112016008016	A2	12 September 2017
				UA	119971	C2	10 September 2019
PH	12016500538	A1	13 June 2016				
EA	033689	B9	29 April 2020				
IL	244699	D0	21 April 2016				
KR	20160076519	A	30 June 2016				
EP	3055290	A1	17 August 2016				
TW	201938561	A	01 October 2019	WO	2019110751	A1	13 June 2019
				US	10597405	B2	24 March 2020
				US	2019177338	A1	13 June 2019
				UY	38001	A	31 May 2019
WO	2020081282	A1	23 April 2020	US	2020115375	A1	16 April 2020
CN	110869358	A	06 March 2020	CA	3063440	A1	29 November 2018
				BR	112019024674	A2	16 June 2020
				EP	3630745	A2	08 April 2020
				US	10745385	B2	18 August 2020
				TW	201900633	A	01 January 2019
				AU	2018271990	A1	12 December 2019
				WO	2018218070	A3	07 February 2019
				KR	20200010306	A	30 January 2020
				WO	2018218070	A2	29 November 2018
				US	2019062313	A1	28 February 2019
				JP	2020521742	A	27 July 2020
				CN	110036010	A	19 July 2019
US	2020062761	A1	27 February 2020				
US	10723738	B2	28 July 2020				
US	10280172	B2	07 May 2019				
EP	3519402	A1	07 August 2019				
JP	2019529484	A	17 October 2019				
WO	2018064510	A1	05 April 2018				
WO	2020146613	A1	16 July 2020	US	2020331911	A1	22 October 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/127861
A. 主题的分类		
C07D 417/14(2006.01)i; C07D 215/12(2006.01)i; C07D 215/02(2006.01)i; C07D 239/72(2006.01)i; C07D 277/62(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D;A61K;A61P		
包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))		
WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 凌达生物, 万惠新, 苯并噻唑, 喹啉, 喹啉啉, 哌嗪, KRAS, G12C, 抑制, 肿瘤, 癌, +benzothiazole+, +piperazine, +quinazolin, +quinoline, tumor, cancer, inhibit+		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 106488910 A (亚瑞克西斯制药公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 说明书第7-8, 40-108, 132-133, 138-141页, 权利要求1和4	1-9, 11-15
X	TW 201938561 A (ASTRAZENECA AB) 2019年 10月 1日 (2019 - 10 - 01) 说明书第[0006]-[0007], [0088], [0101], [0124], [0126], [0270]段	1-8, 10-15
A	WO 2020081282 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2020年 4月 23日 (2020 - 04 - 23) 说明书第2-3, 7, 9页	1-15
A	CN 110869358 A (亚瑞克西斯制药公司) 2020年 3月 6日 (2020 - 03 - 06) 权利要求1-45	1-15
A	CN 110036010 A (亚瑞克西斯制药公司) 2019年 7月 19日 (2019 - 07 - 19) 权利要求1-63	1-15
PA	WO 2020146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. 等) 2020年 7月 16日 (2020 - 07 - 16) 说明书第2-448页	1-15
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2021年 1月 22日		2021年 2月 10日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		郭晓赞
		电话号码 86-(10)-53962336

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/127861

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求14的主题属于PCT实施细则39.1(iv)所述的疾病的治疗方法。本检索报告是基于所述化合物及相关产品在治疗相关疾病的药物中的用途进行的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/127861

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106488910	A	2017年 3月 8日	SG	11201602662Y	A	2016年 5月 30日
				EP	3636639	A1	2020年 4月 15日
				AU	2014331794	B2	2019年 4月 4日
				MX	2016004360	A	2016年 8月 19日
				WO	2015054572	A1	2015年 4月 16日
				ZA	201602245	B	2019年 9月 25日
				JP	6559123	B2	2019年 8月 14日
				NO	20160646	A1	2016年 4月 19日
				EP	3055290	B1	2019年 10月 2日
				PH	12016500538	B1	2016年 6月 13日
				EA	033689	B1	2019年 11月 18日
				CN	106488910	B	2020年 7月 31日
				AU	2014331794	A1	2016年 4月 21日
				EA	201690752	A1	2016年 7月 29日
				NI	201600049	A	2016年 5月 20日
				JP	2016532656	A	2016年 10月 20日
				AU	2014331794	C1	2019年 9月 12日
				CA	2926328	A1	2015年 4月 16日
				BR	112016008016	A2	2017年 9月 12日
				UA	119971	C2	2019年 9月 10日
				PH	12016500538	A1	2016年 6月 13日
				EA	033689	B9	2020年 4月 29日
				IL	244699	DO	2016年 4月 21日
				KR	20160076519	A	2016年 6月 30日
				EP	3055290	A1	2016年 8月 17日
TW	201938561	A	2019年 10月 1日	WO	2019110751	A1	2019年 6月 13日
				US	10597405	B2	2020年 3月 24日
				US	2019177338	A1	2019年 6月 13日
				UY	38001	A	2019年 5月 31日
WO	2020081282	A1	2020年 4月 23日	US	2020115375	A1	2020年 4月 16日
CN	110869358	A	2020年 3月 6日	CA	3063440	A1	2018年 11月 29日
				BR	112019024674	A2	2020年 6月 16日
				EP	3630745	A2	2020年 4月 8日
				US	10745385	B2	2020年 8月 18日
				TW	201900633	A	2019年 1月 1日
				AU	2018271990	A1	2019年 12月 12日
				WO	2018218070	A3	2019年 2月 7日
				KR	20200010306	A	2020年 1月 30日
				WO	2018218070	A2	2018年 11月 29日
				US	2019062313	A1	2019年 2月 28日
				JP	2020521742	A	2020年 7月 27日
CN	110036010	A	2019年 7月 19日	US	2018155348	A1	2018年 6月 7日
				US	2020062761	A1	2020年 2月 27日
				US	10723738	B2	2020年 7月 28日
				US	10280172	B2	2019年 5月 7日
				EP	3519402	A1	2019年 8月 7日
				JP	2019529484	A	2019年 10月 17日
				WO	2018064510	A1	2018年 4月 5日
WO	2020146613	A1	2020年 7月 16日	US	2020331911	A1	2020年 10月 22日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/14	1 0 2
A 6 1 K 31/496(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

・トレード・ゾーン、リンガン・ニュー・ディストリクト、ツェンボ・ロード・ナンバー・1 8 8
1、ビルディング1 3、1 / エフ

(74)代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74)代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(74)代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(74)代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(74)代理人	100137213 弁理士 安藤 健司
(74)代理人	100143823 弁理士 市川 英彦
(74)代理人	100183519 弁理士 櫻田 芳恵
(74)代理人	100196483 弁理士 川崎 洋祐
(74)代理人	100160749 弁理士 飯野 陽一
(74)代理人	100160255 弁理士 市川 祐輔
(74)代理人	100172683 弁理士 綾 聡平
(74)代理人	100219265 弁理士 鈴木 崇大
(74)代理人	100146318 弁理士 岩瀬 吉和
(74)代理人	100127812 弁理士 城山 康文
(72)発明者	ワン, ハイシン 中華人民共和国、2 0 1 2 1 0・シャンハイ、プードン・ニュー・エリア、チャイナ(シャンハイ))パイロット・フリー・トレード・ゾーン、カイラン・ロード・ナンバー・1 0 3、ビルディング 2、ルーム3 0 7 3 1 6
(72)発明者	ツァ, チャンタオ

中華人民共和国、201210・シャanghai、プードン・ニュー・エリア、チャイナ（シャanghai）パイロット・フリー・トレード・ゾーン、カイルン・ロード・ナンバー・103、ビルディング2、ルーム307 316

(72)発明者 マ, ジンギ

中華人民共和国、201210・シャanghai、プードン・ニュー・エリア、チャイナ（シャanghai）パイロット・フリー・トレード・ゾーン、カイルン・ロード・ナンバー・103、ビルディング2、ルーム307 316

(72)発明者 シン, ジンカン

中華人民共和国、201210・シャanghai、プードン・ニュー・エリア、チャイナ（シャanghai）パイロット・フリー・トレード・ゾーン、カイルン・ロード・ナンバー・103、ビルディング2、ルーム307 316

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 CC62 DD14 DD31 EE01
4C065 AA01 AA05 AA18 BB10 CC06 DD04 EE03 JJ01 KK09 LL04
PP17
4C086 AA01 AA02 AA03 BC84 CB09 GA15 GA16 MA01 MA04 NA05
NA14 NA15 ZB26 ZB27