

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7454572号
(P7454572)

(45)発行日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(24)登録日 令和6年3月13日(2024.3.13)

(51)国際特許分類	F I	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z
請求項の数 35 (全227頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-526552(P2021-526552)	(73)特許権者	500049716 アムジェン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1 3 2 0 , サウザンド オークス , ワン ア ムジェン センター ドライブ
(86)(22)出願日	令和1年11月18日(2019.11.18)	(74)代理人	110001173 弁理士法人川口国際特許事務所
(65)公表番号	特表2022-507527(P2022-507527 A)	(72)発明者	シン , ヨンスク アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オーク ス、ワン・アムジェン・センター・ドラ イブ、リーガル・デパートメント・パテ ント・オペレーションズ・エム・エス・ 2 8 - 5 - エイ
(43)公表日	令和4年1月18日(2022.1.18)	(72)発明者	シー , ビクター・ジェイ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/062051		最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2020/106640		
(87)国際公開日	令和2年5月28日(2020.5.28)		
審査請求日	令和4年10月31日(2022.10.31)		
(31)優先権主張番号	62/769,497		
(32)優先日	平成30年11月19日(2018.11.19)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

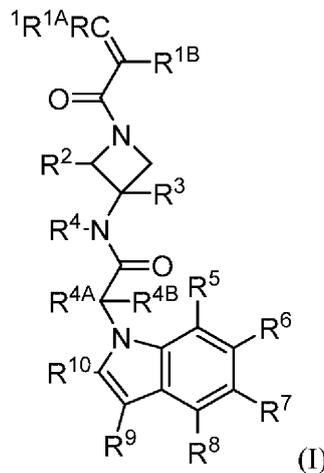
(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 C 阻害剤及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



[式中、

R¹、R^{1A}及びR^{1B}は、独立して、H、-C₁~6アルキル、-C₁~6アルキレン-O

H、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキレン-NR¹⁰R¹¹であり；

R²は、独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R³は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-6}$ アルキル-OHであり；

R⁴は、独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^{4A}は、独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；又は

R⁴及びR^{4A}は、それらが結合する原子と共に、6~12員アリーール若しくはヘテロアリーール、3~8員の単環式若しくは二環式シクロアルキル、5~12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3~8員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、前記ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

R^{4B}は、独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R⁵は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-6}$ アルキル-CNであり；

R⁶は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、6~12員アリーール、5~12員ヘテロアリーール、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5~12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、前記ヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

R⁷は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、6~12員アリーール、5~12員ヘテロアリーール、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5~12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、前記ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

R⁸は、独立して、H、ハロ又は $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R⁹は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{1-6} アルキル、ハロ、 $-O$ -ハロ C_{1-6} アルキル、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-C(=O)-NR^aR^b、 $-NR^aR^b$ 、 $-(NR^aR^bR^c)_n$ 、 $-OSO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-O-SiR^aR^bR^c$ 、 $-SiR^aR^bR^c$ 、 $-O-(3\sim 12\text{員シクロアルキル})$ 、 $-O-(3\sim 12\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、 $-C(=O)-6\sim 12\text{員アリーール}$ 、 $-C(=O)-5\sim 12\text{員ヘテロアリーール}$ 、 $-C(=O)-3\sim 12\text{員シクロアルケニル}$ 、 $-C(=O)-3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式シクロアルキル}$ 、 $-C(=O)-3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C(=O)-5\sim 12\text{員スピロシクロアルキル}$ 、 $-C(=O)-5\sim 12\text{員スピロヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-C(=O)-6\sim 12\text{員アリーール}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-C(=O)-5\sim 12\text{員ヘテロアリーール}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-C(=O)-3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式シクロアルキル}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-C(=O)-3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル}$ 、 $-C_{1-6}\text{アルキル}-C(=O)-5\sim 12\text{員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル}$ 、

10

20

30

40

50

- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 5 ~ 12 員スピロヘテロシクロアルキル基、6 ~ 12 員アリーール、5 ~ 12 員ヘテロアリーール、3 ~ 12 員シクロアルケニル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、前記ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；なおさらに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基を含むR⁹基上の、2つの隣接する炭素原子、又は隣接する炭素原子と隣接する窒素原子は、非置換であるか、若しくは1、2若しくは3個のR¹¹基で置換された5 ~ 6員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル環を共に形成してもよく；

R¹⁰は、独立して、H、ハロ、-OH、-NH-C₁~8アルキル、-N(C₁~8アルキル)₂、-NH-C₀~3アルキレン-C₆~14アリーール、-NH-C₀~3アルキレン-C₂~14ヘテロアリーール、-NH-C₀~3アルキレン-C₃~14シクロアルキル、-NH-C₀~3アルキレン-C₂~14ヘテロシクロアルキル、シアノ、C₁~6アルキレン-アミン、-C₁~6アルキル、-C(=O)NR^aR^b、-C(=O)OR^a、-C₀~3アルキレン-C₃~14シクロアルキル、-C₀~3アルキレン-C₆~14アリーール、-C₀~3アルキレン-C₃~14ヘテロアリーール、-C₀~3アルキレン-C₃~14シクロアルキル、-C₀~3アルキレン-C₂~14ヘテロシクロアルキル、-C₁~6アルコキシ、-O-C₀~3アルキレン-C₆~14アリーール、-O-C₀~3アルキレン-C₃~14ヘテロアリーール、-O-C₀~3アルキレン-C₃~14シクロアルキル、-O-C₀~3アルキレン-C₂~14ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-(3~10員ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)-6~12員アリーール、-C(=O)-5~12員ヘテロアリーール、-C(=O)-3~12員シクロアルケニル、-C(=O)-3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、-C(=O)-3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-5~12員二環式スピロシクロアルキル、-C(=O)-5~12員スピロヘテロシクロアルキル、6~12員アリーール、5~12員ヘテロアリーール、3~12員シクロアルケニル、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、5~12員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5~12員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基であり、ここで前記ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合する原子と共に、6~12員アリーール、5~12員ヘテロアリーール、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基から選択される環を形成し、ここで、前記ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキル基はO、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、R⁹及びR¹⁰が前記環を形成する場合、前記環は非置換であるか、又は1、2若しくは3個のR¹¹基で置換されており；さらに、前記環がシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基である場合、前記環は、C=O基をさらに含んでもよく；

R¹¹は、独立して、H、-OH、ハロ、シアノ、-C₁~6アルキル、-C₁~6ハロアルキル、-C₁~6アルキル-OH、-C₂~C₆アルケニル、-C₂~C₆アルキニル、-(CH₂CH₂O)_nR^a、-CSR^a、-CS(=O)R^a、-SR^a、-SOR^a、

10

20

30

40

50

$-OSO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-O-R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ ； $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-CH(=O)$ 、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{3\sim 14}$ シクロアルキル、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{2\sim 14}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{6\sim 14}$ アリーール、 $-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{3\sim 14}$ ヘテロアリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン-アミン、 $-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-O-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{6\sim 14}$ アリーール、 $-O-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{3\sim 14}$ ヘテロアリーール、 $-O-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{3\sim 14}$ シクロアルキル、 $-O-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{2\sim 14}$ ヘテロシクロアルキル、 $-NH-C_{1\sim 8}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 8}アルキル)_2$ 、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{6\sim 14}$ アリーール、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{2\sim 14}$ ヘテロアリーール、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{3\sim 14}$ シクロアルキル、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン- $C_{2\sim 14}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン-アミン- $C(=O)-(3\sim 10員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $-C(=O)-6\sim 12員アリーール$ 、 $-C(=O)-5\sim 12員ヘテロアリーール$ 、 $-C(=O)-3\sim 12員シクロアルケニル$ 、 $-C(=O)-3\sim 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル$ 、 $-C(=O)-3\sim 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル$ 、 $-C(=O)-5\sim 12員二環式スピロシクロアルキル$ 、 $-C(=O)-5\sim 12員スピロヘテロシクロアルキル$ 、 $6\sim 12員アリーール$ 、 $5\sim 12員ヘテロアリーール$ 、 $3\sim 12員シクロアルケニル$ 、 $3\sim 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル若しくは3\sim 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基$ 、 $5\sim 12員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル又は5\sim 12員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで前記ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；$

ここで、前記R⁴、R^{4A}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹置換基のいずれかの前記ヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、及びヘテロシクロアルキル基は、C=O基を含んでもよく、さらに、前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、前記R¹、R²、R³、R⁴、R^{4A}、R^{4B}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹置換基のいずれかの前記-C_{1~6}アルキル、-C_{2~6}アルケニル、-C_{2~6}アルキニル及び前記-OC_{1~6}アルキルは非置換であるか、又はOH、-OC_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、ハロ、-O-ハロC_{1~6}アルキル、-CN、-NR^aR^b、 $-(NR^aR^b)_n$ 、 $-OSO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-O-SiR^aR^bR^c$ 、 $-SiR^aR^bR^c$ 、 $-O-(3\sim 10員ヘテロシクロアルキル)$ 、 $6\sim 12員アリーール若しくはヘテロアリーール$ 、 $3\sim 12員シクロアルケニル$ 、 $3\sim 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル$ 、 $3\sim 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル又は5\sim 12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基から独立して選択される1、2又は3個のR¹²置換基で置換されており、ここで前記ヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに前記スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；$

ここで、前記R⁴、R^{4A}、R^{4B}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²置換基のいずれかの前記アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は非置換であっても、OH、ハロ

、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-OH、 $-C_{1-6}$ アルキル-O- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-O$ -ハロ C_{1-6} アルキル、 $-SO_2R^c$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- NR^cR^d 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル-6~12員アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-5~12員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-3~12員シクロアルケニル、 $-C_{1-6}$ アルキル-3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、6~12員アリール、5~12員ヘテロアリール、3~12員シクロアルケニル、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、5~12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-5~12$ 員二環式スピロシクロアルキル、 $-C(=O)-5~12$ 員スピロヘテロシクロアルキル基から独立して選択される1、2、3若しくは4個の R^{13} 置換基で置換されていてもよく、ここで R^{13} の前記ヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^{13} の前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに前記ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基はS=O又は SO_2 を含んでもよく； R^{13} の前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基は非置換であってよく、又は1、2若しくは3個の R^a 置換基で置換されていてもよく；

10

20

ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、独立して、水素、OH、O、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル(ハロ) $_n$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $NR^{14}R^{14}$ 、フェニル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)OH$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)-NH-C_{1-6}$ アルキル-6~12員アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル- $C(=O)-NH-6~12$ 員アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-3~12員シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-3~12員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-6~12員アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-5~12員ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-3~12員シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-3~12員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-6~12員アリール、 $-C_{1-6}$ アルキル-O-5~12員ヘテロアリール、6~12員アリール、5~12員ヘテロアリール、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、又は5~12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基又は R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の前記 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基の前記ヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の前記 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基の前記ヘテロシクロアルキル基は二重結合を含んでもよく、さらに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の前記シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の前記 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基の前記ヘテロシクロアルキル基はC=O基を含有してもよく；且つ

30

40

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の前記アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基、若しくは R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の前記 $-C_{1-6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基の前記ヘテロシクロアルキル基は非置換であってよく、1、2、3、若しくは4個の R^{14} 置換基で置換されていてもよく、ここで各 R^{14} は、H、OH、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、-

50

CN、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(八口) $_n$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ 八口アルキル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル若しくは $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-3\sim 12$ 員シクロアルキル、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリアル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-6\sim 12$ 員アリアル又は $-6\sim 12$ 員アリアルから独立して選択され；

ここで、 n は0、1、2又は3である]

の構造を有する化合物、又は

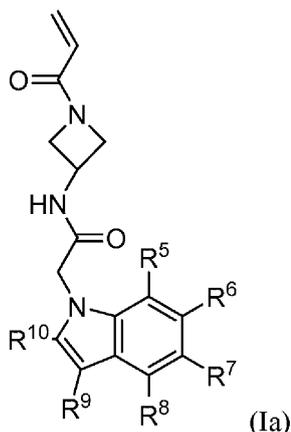
その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、前記その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくは前記そのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

式(Ia)

【化2】



20

の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又は

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、前記その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくは前記そのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩。

30

【請求項3】

R^1 は、Hである、又は、 R^{1A} は、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^2 は、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^3 は、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^4 は、H又は $-CH_3$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^{4A} は、Hである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

R^4 及び R^{4A} は、それらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環を形成する、請求項1に記載の化合物。

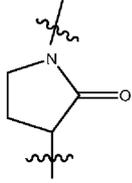
40

【請求項9】

R^4 及び R^{4A} は、それらが結合する原子と共に、

50

【化 3】



を形成する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{4B} は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^5 は、H 又は $-CH_3$ である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^6 は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 は、ハロである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^7 は、Cl 又は Br である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^8 は、 $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

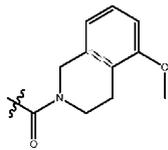
【請求項 16】

R^8 は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^9 は、

【化 4】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{10} は、 $-CH_3$ 又は $-CH_2CH_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^{10} は、 $-CH_2-$ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

式

10

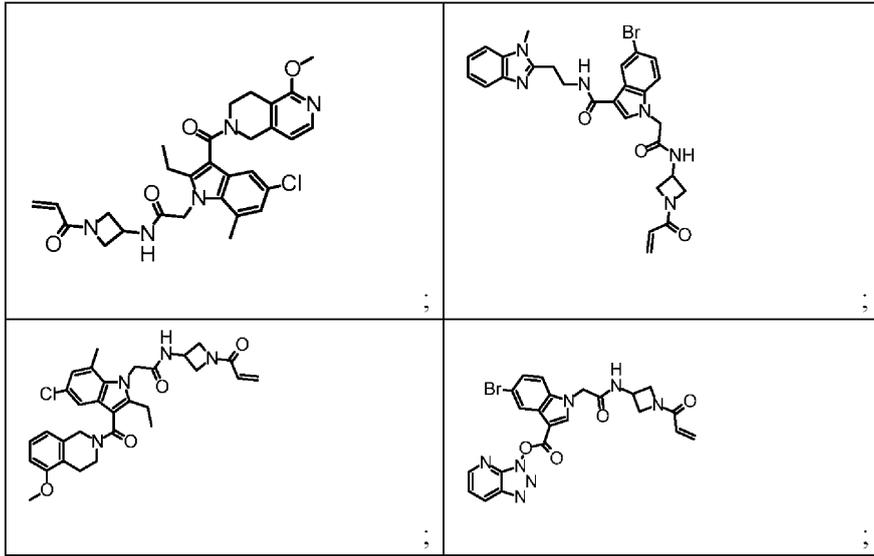
20

30

40

50

【化 5】



10

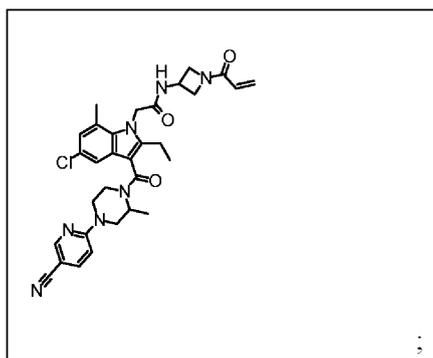
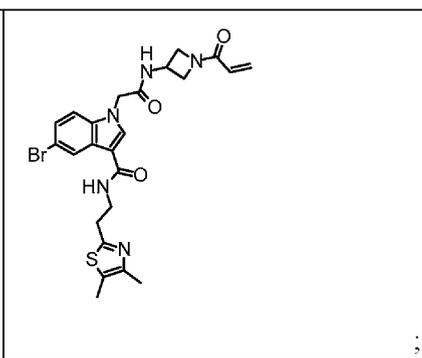
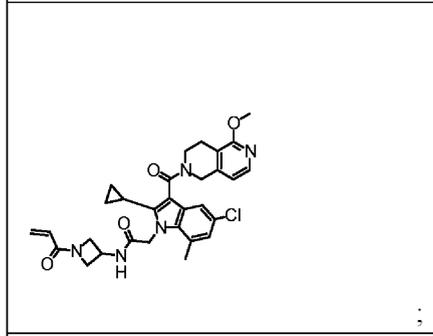
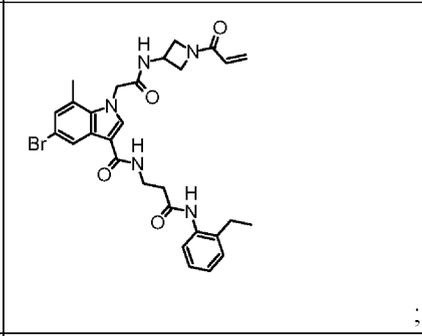
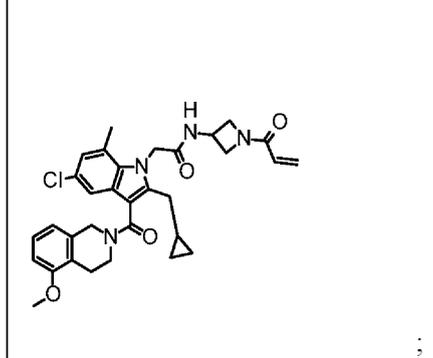
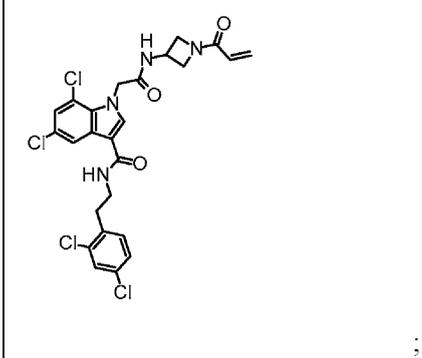
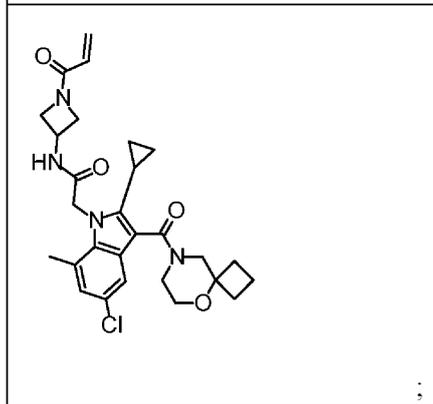
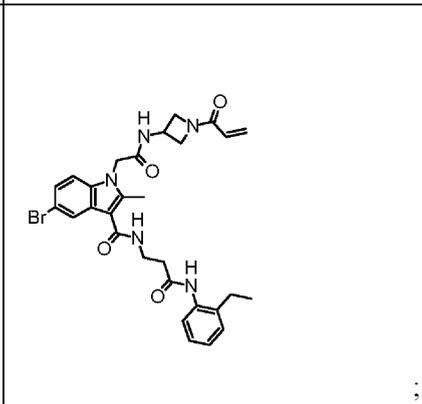
20

30

40

50

【化 6】

10

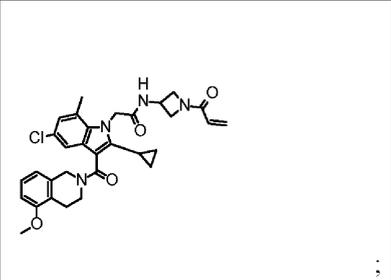
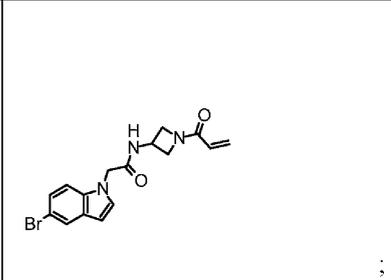
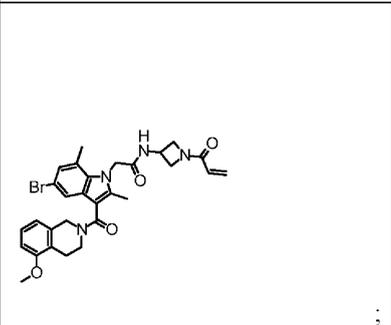
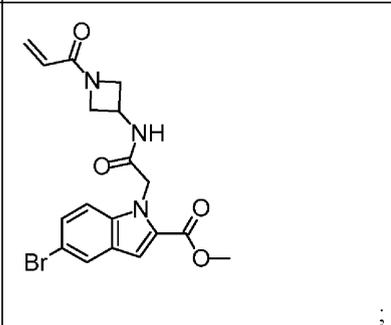
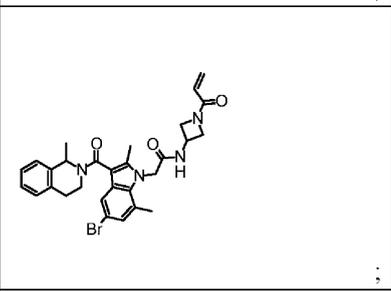
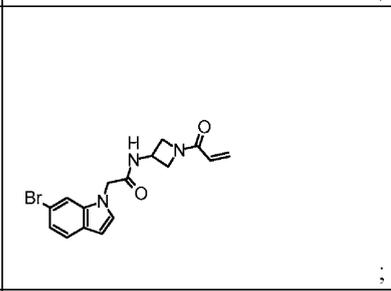
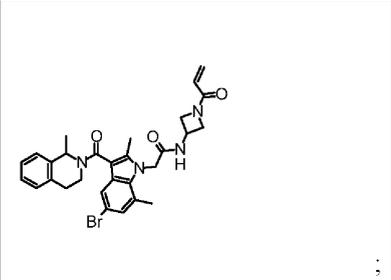
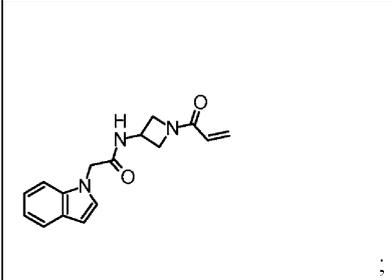
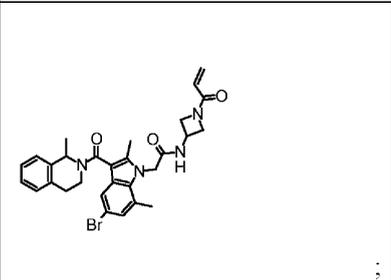
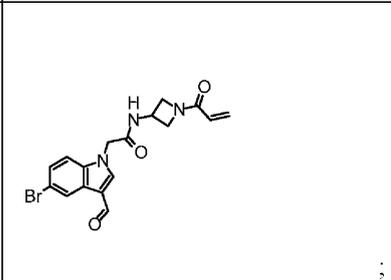
20

30

40

50

【化 7】

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

10

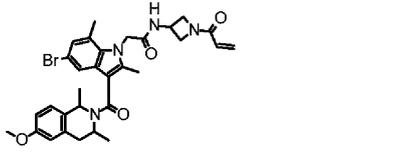
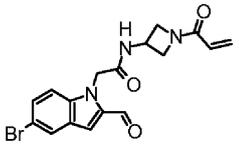
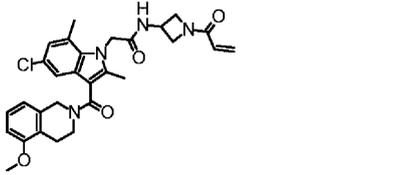
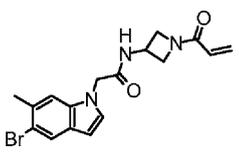
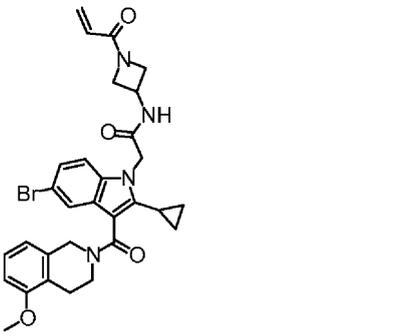
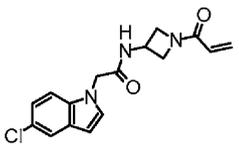
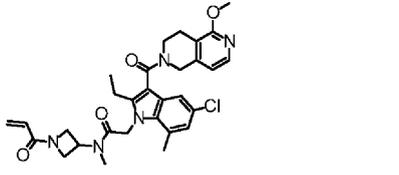
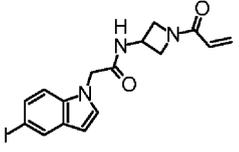
20

30

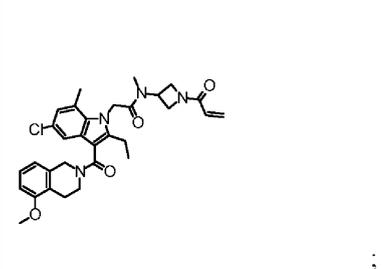
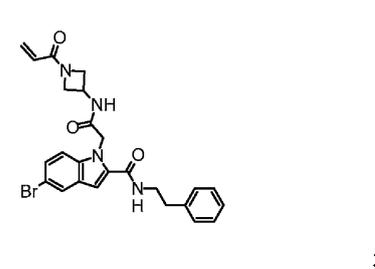
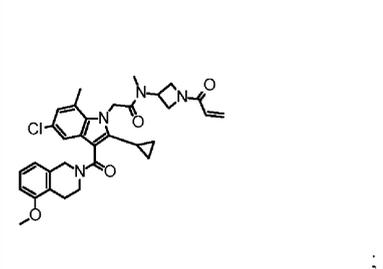
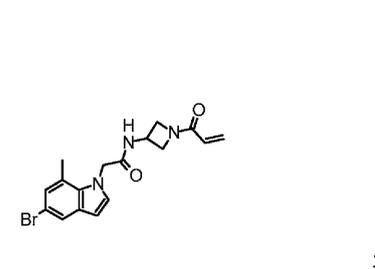
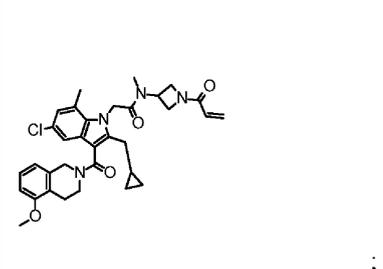
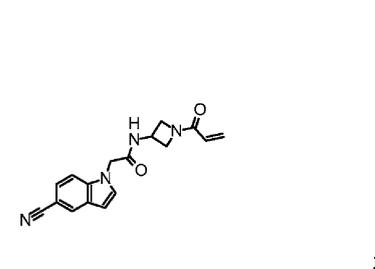
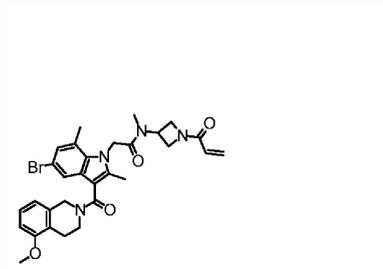
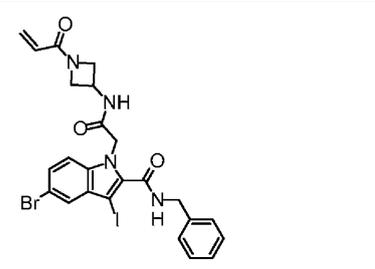
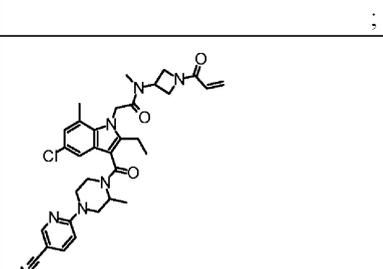
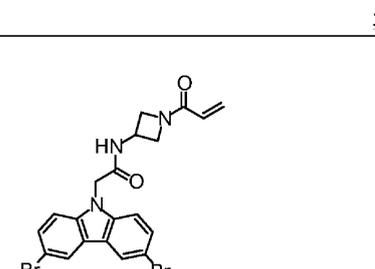
40

50

【化 8】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 9】

10

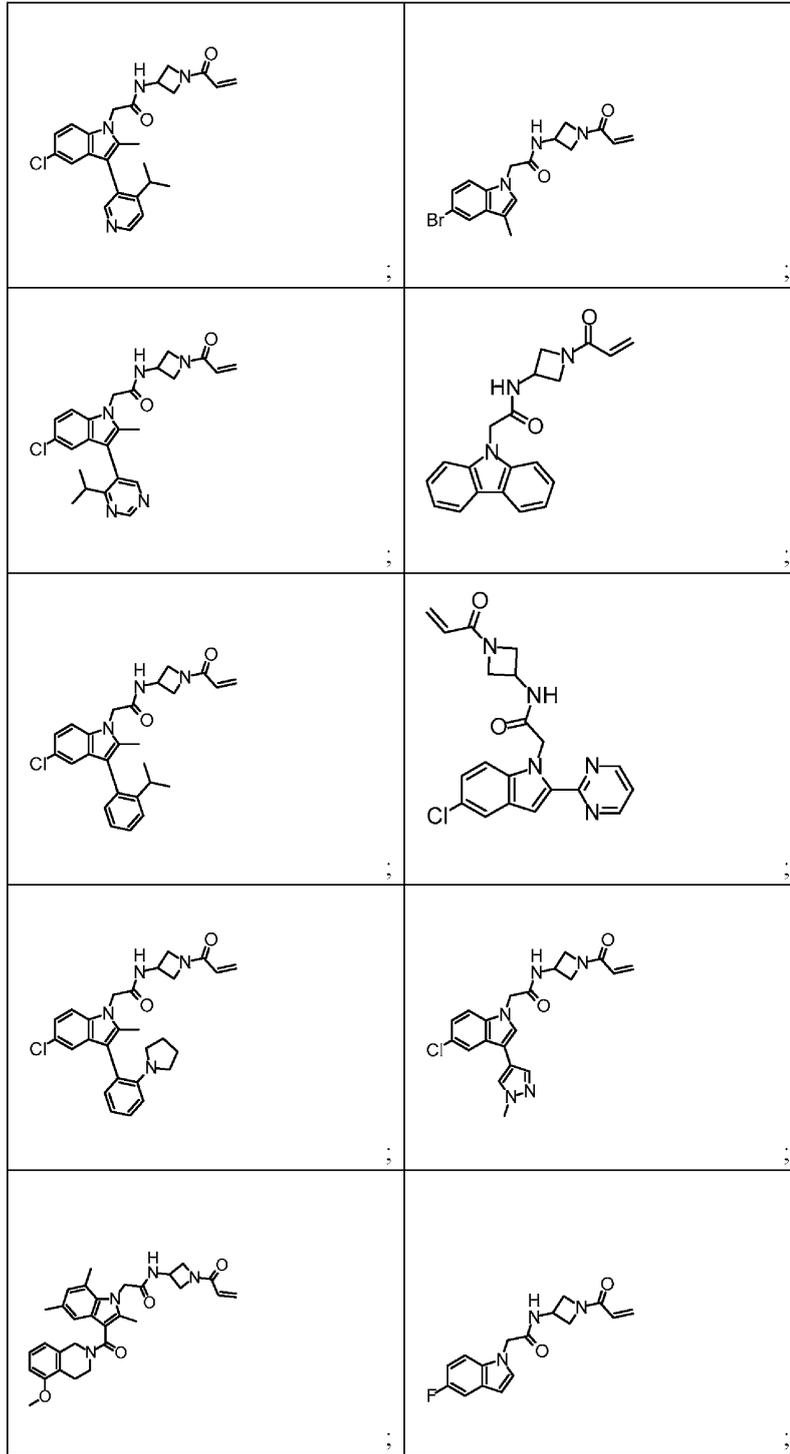
20

30

40

50

【化 1 0】



10

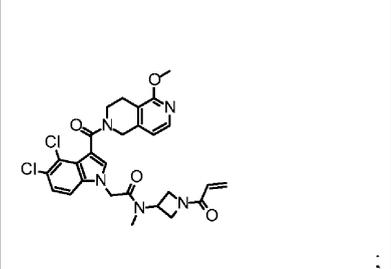
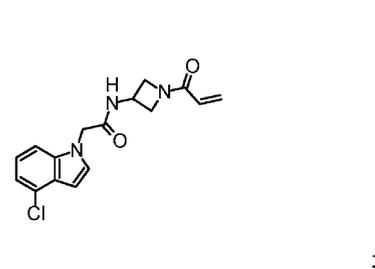
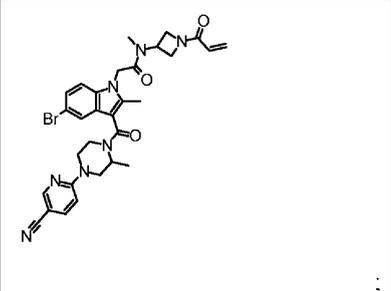
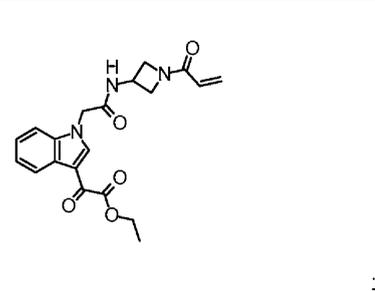
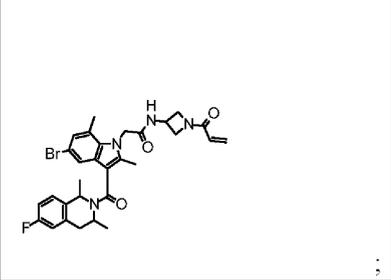
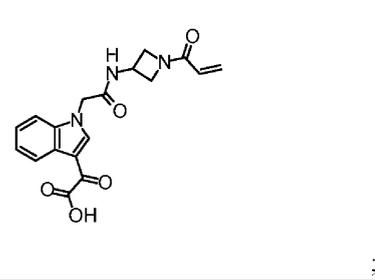
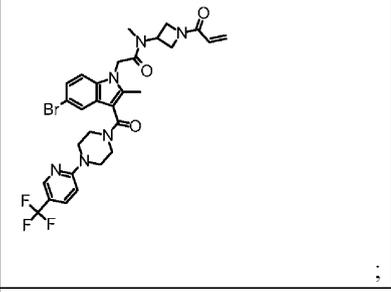
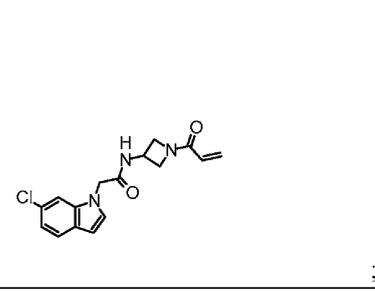
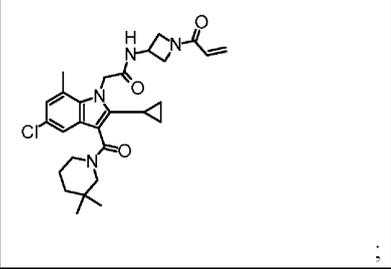
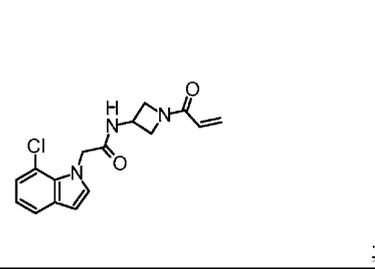
20

30

40

50

【化 1 1】

10

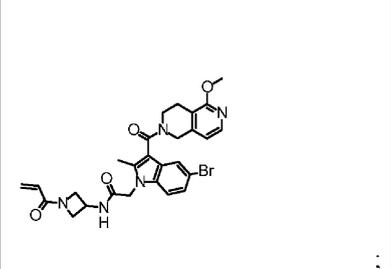
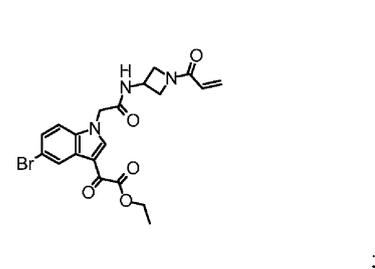
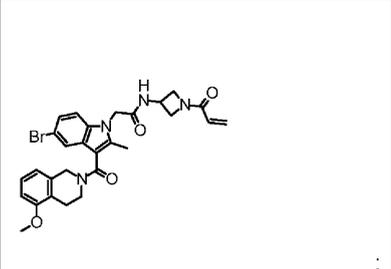
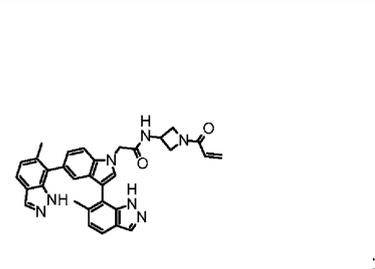
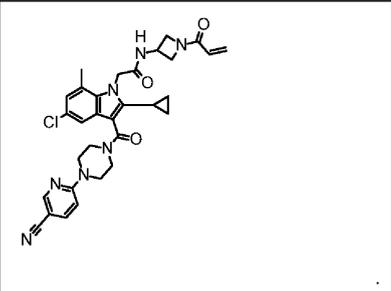
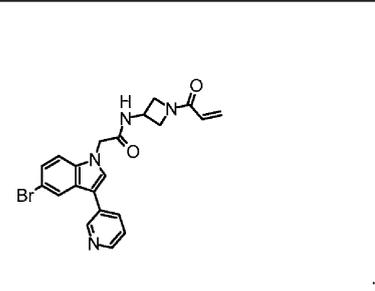
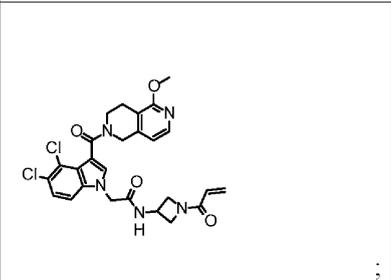
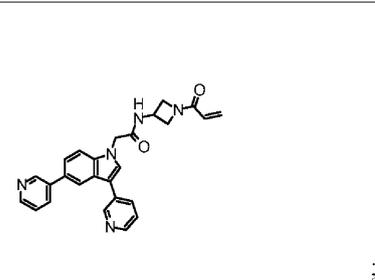
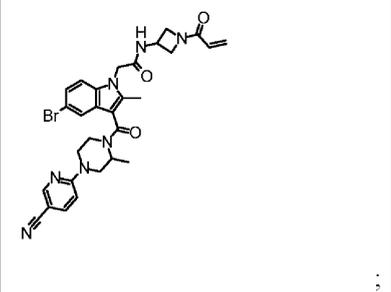
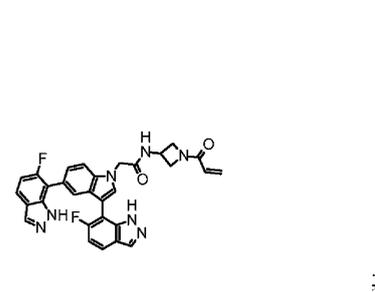
20

30

40

50

【化 1 2】

10

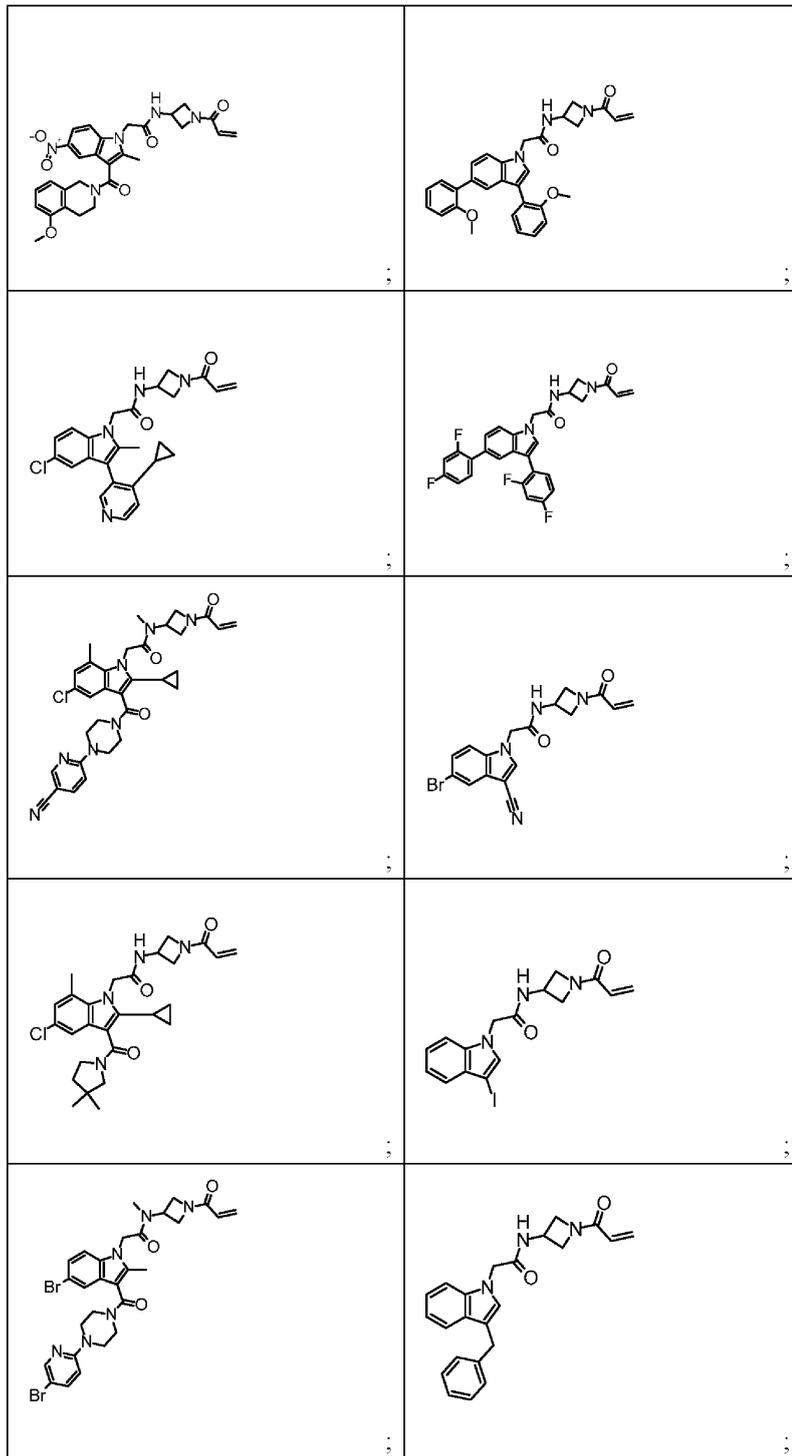
20

30

40

50

【化 1 3】



10

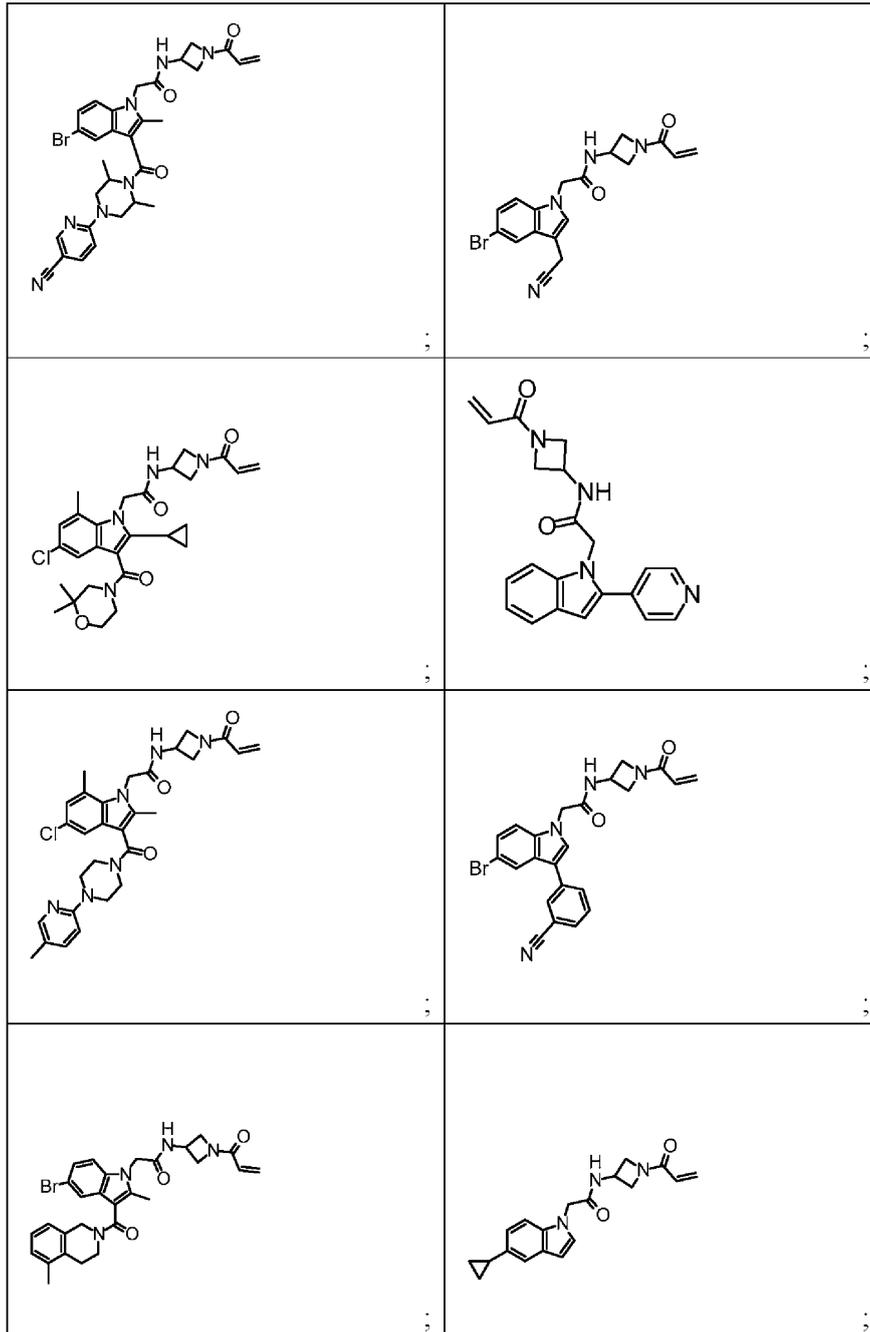
20

30

40

50

【化 1 4】



10

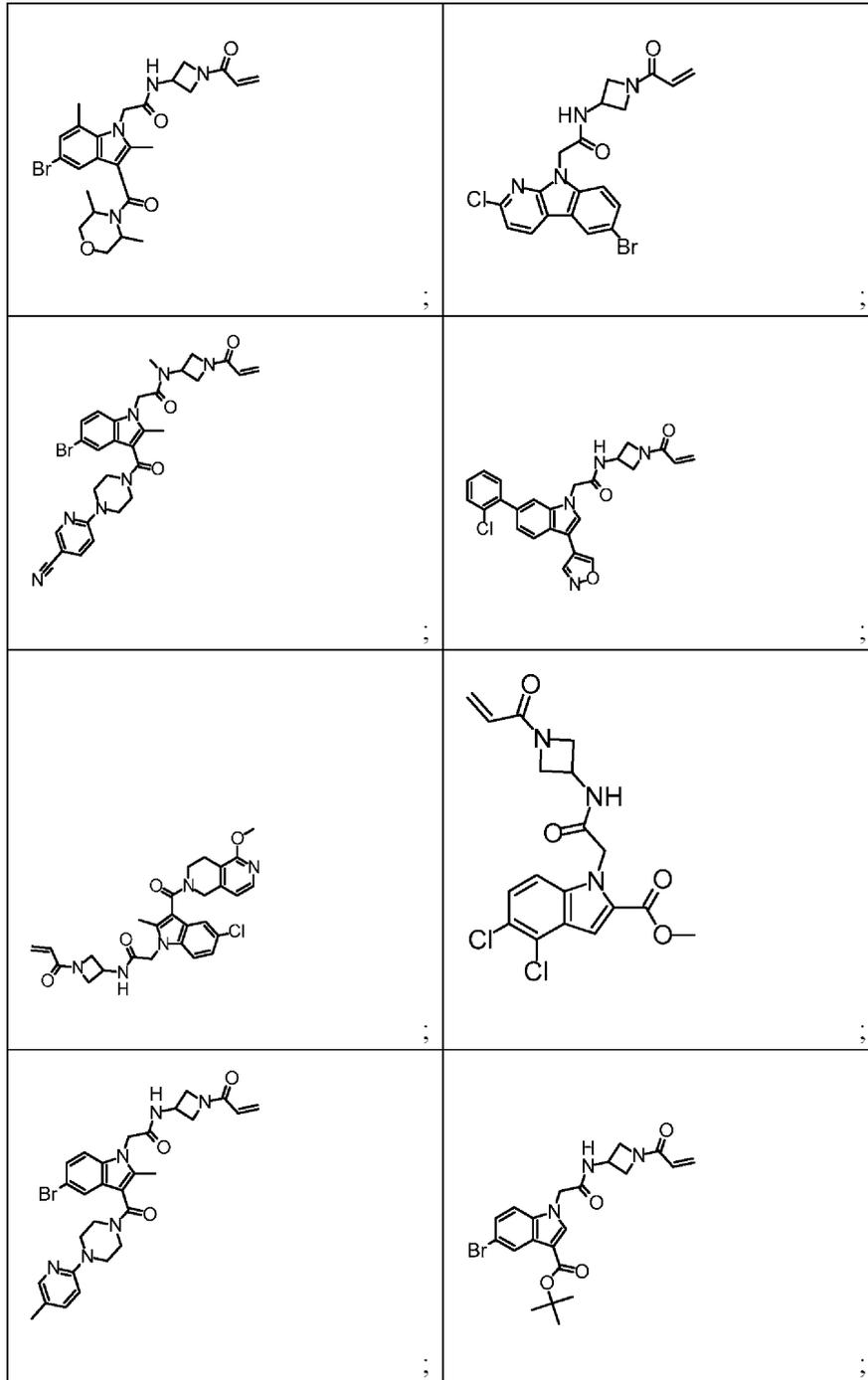
20

30

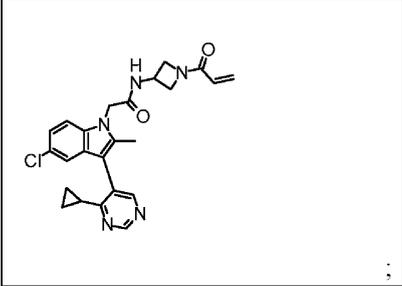
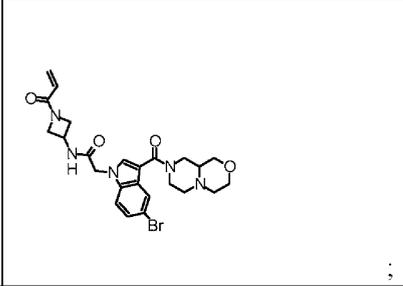
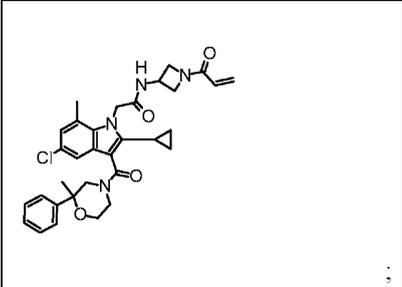
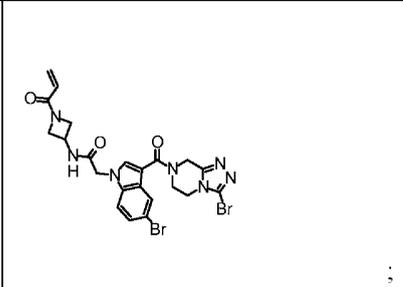
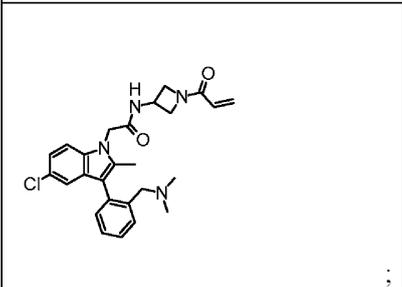
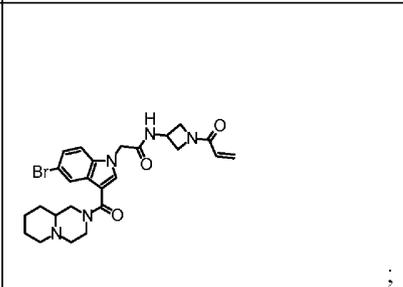
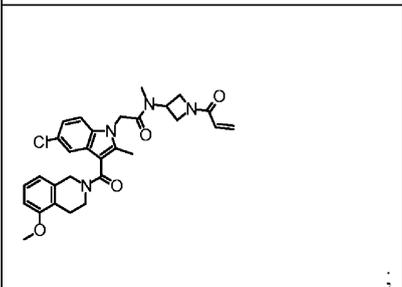
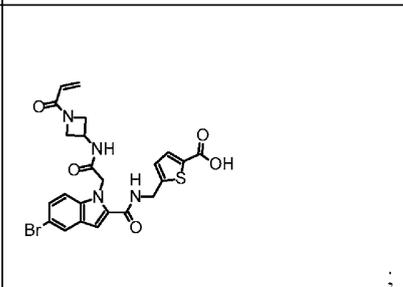
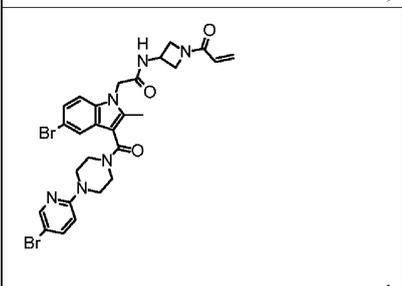
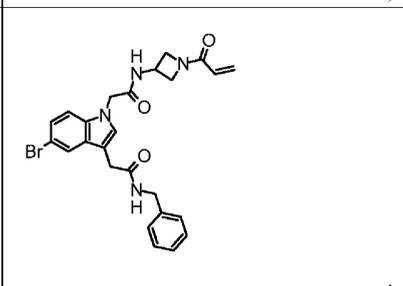
40

50

【化 1 5】



【化 1 6】

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

10

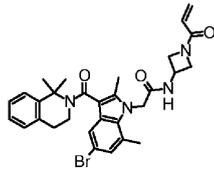
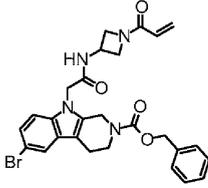
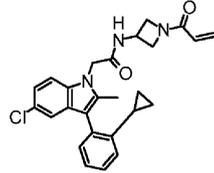
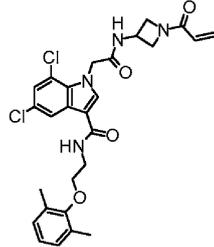
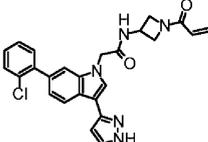
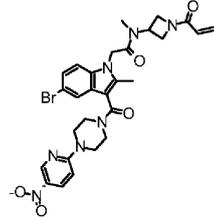
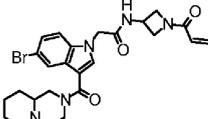
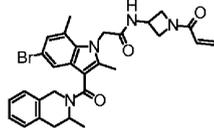
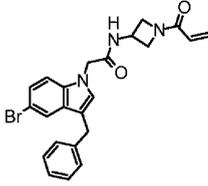
20

30

40

50

【化 17】

 ;	 ;
 ;	
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

10

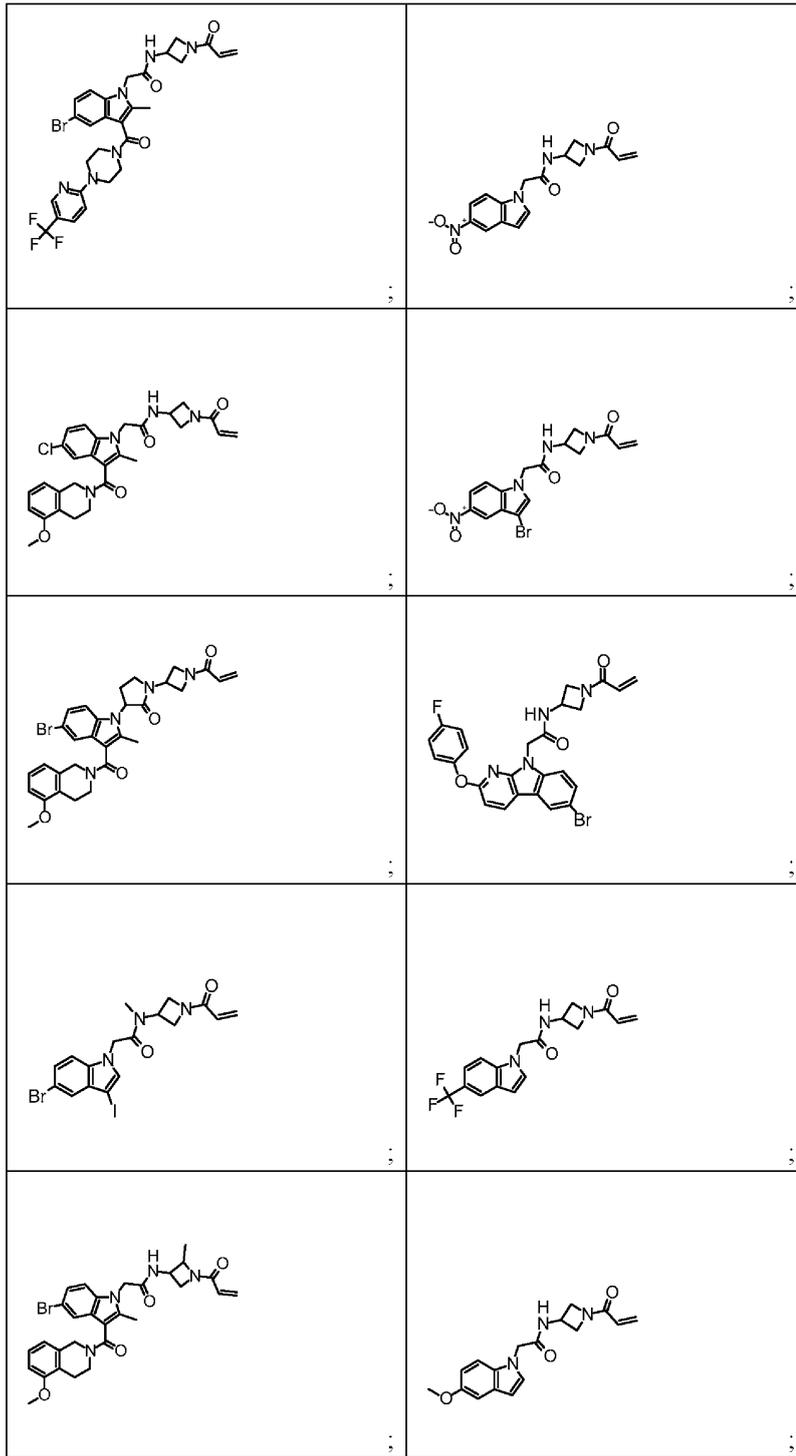
20

30

40

50

【化 1 8】



10

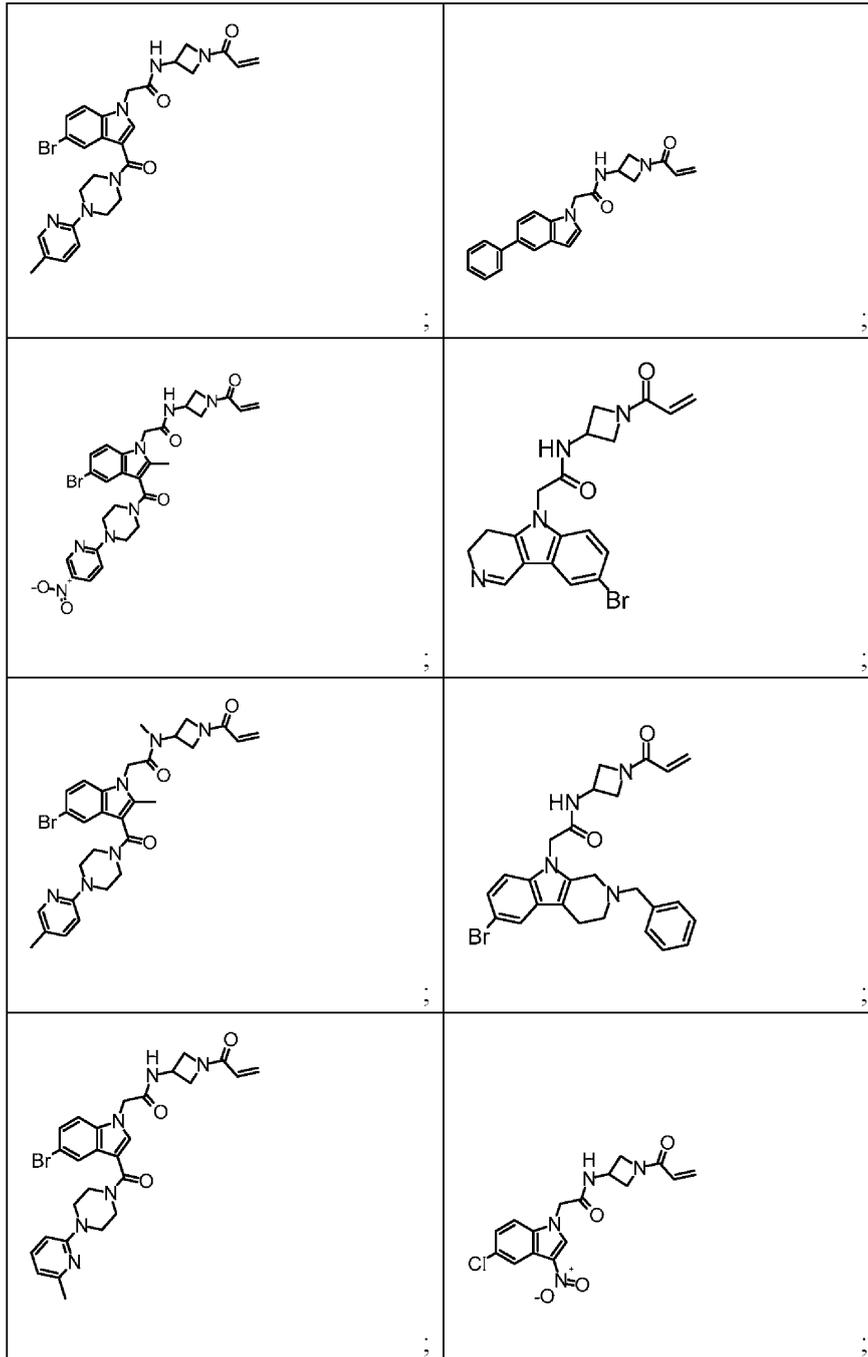
20

30

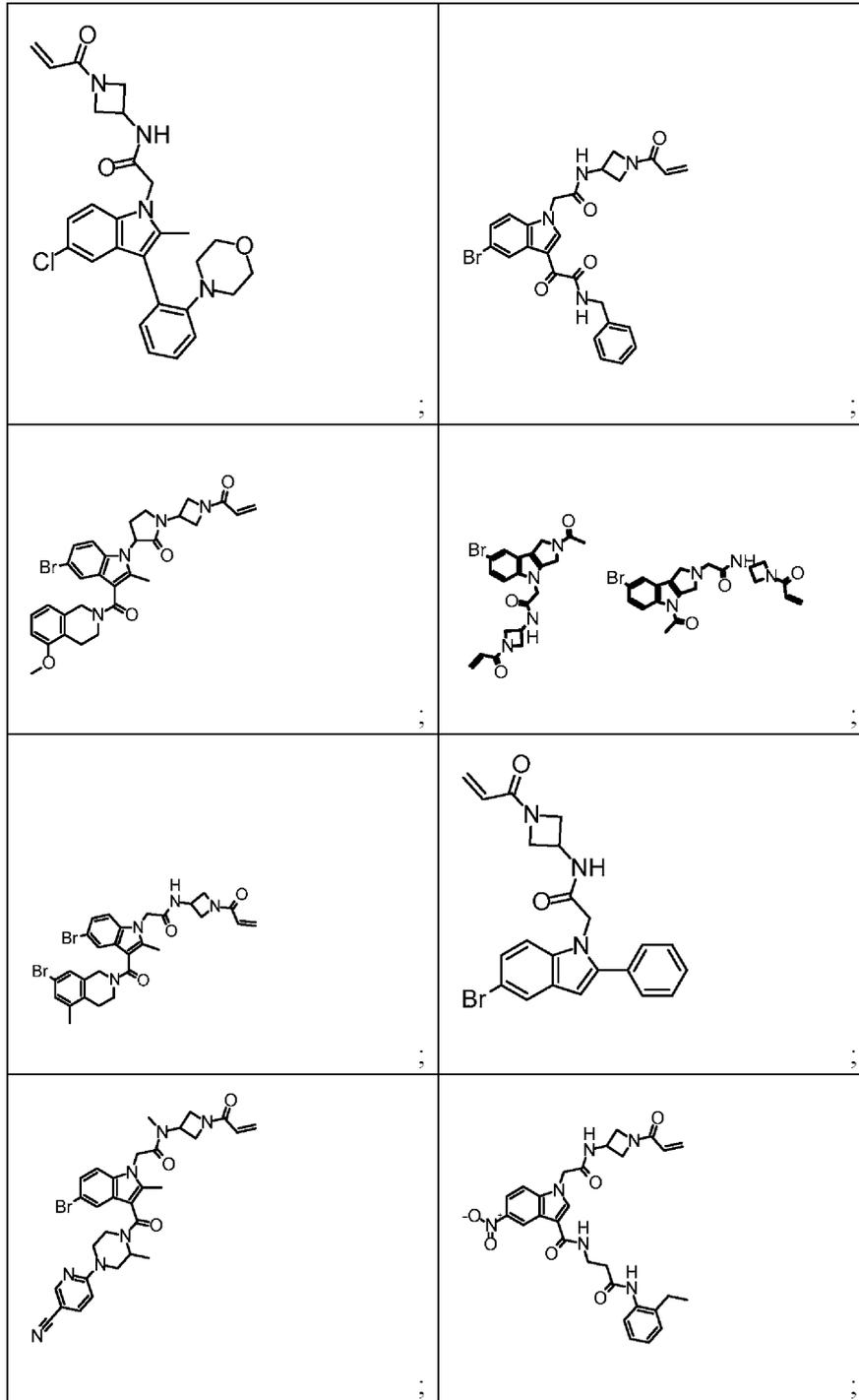
40

50

【化 19】



【化 2 0】



10

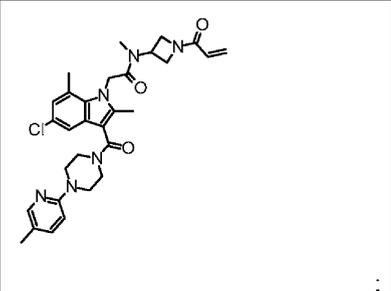
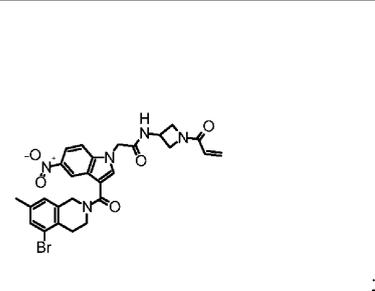
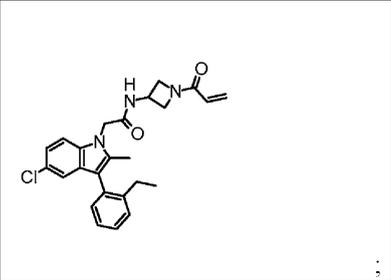
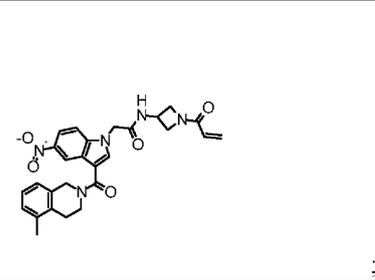
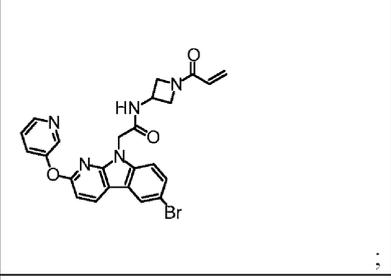
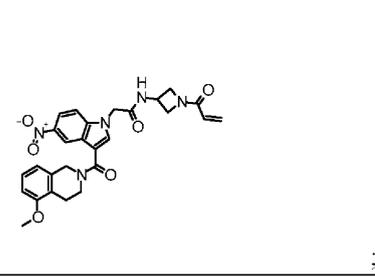
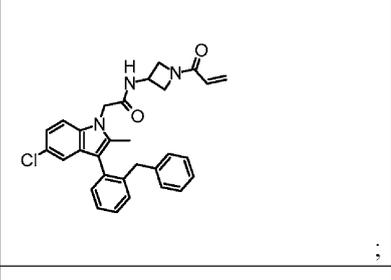
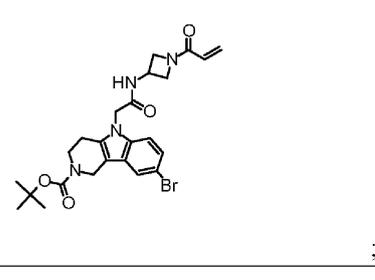
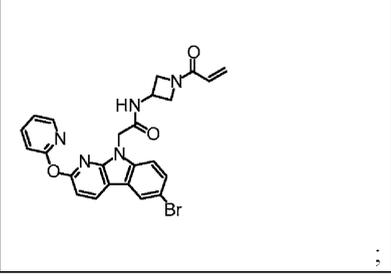
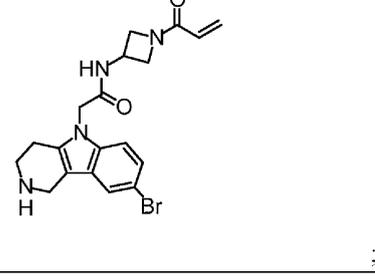
20

30

40

50

【化 2 1】

 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>

10

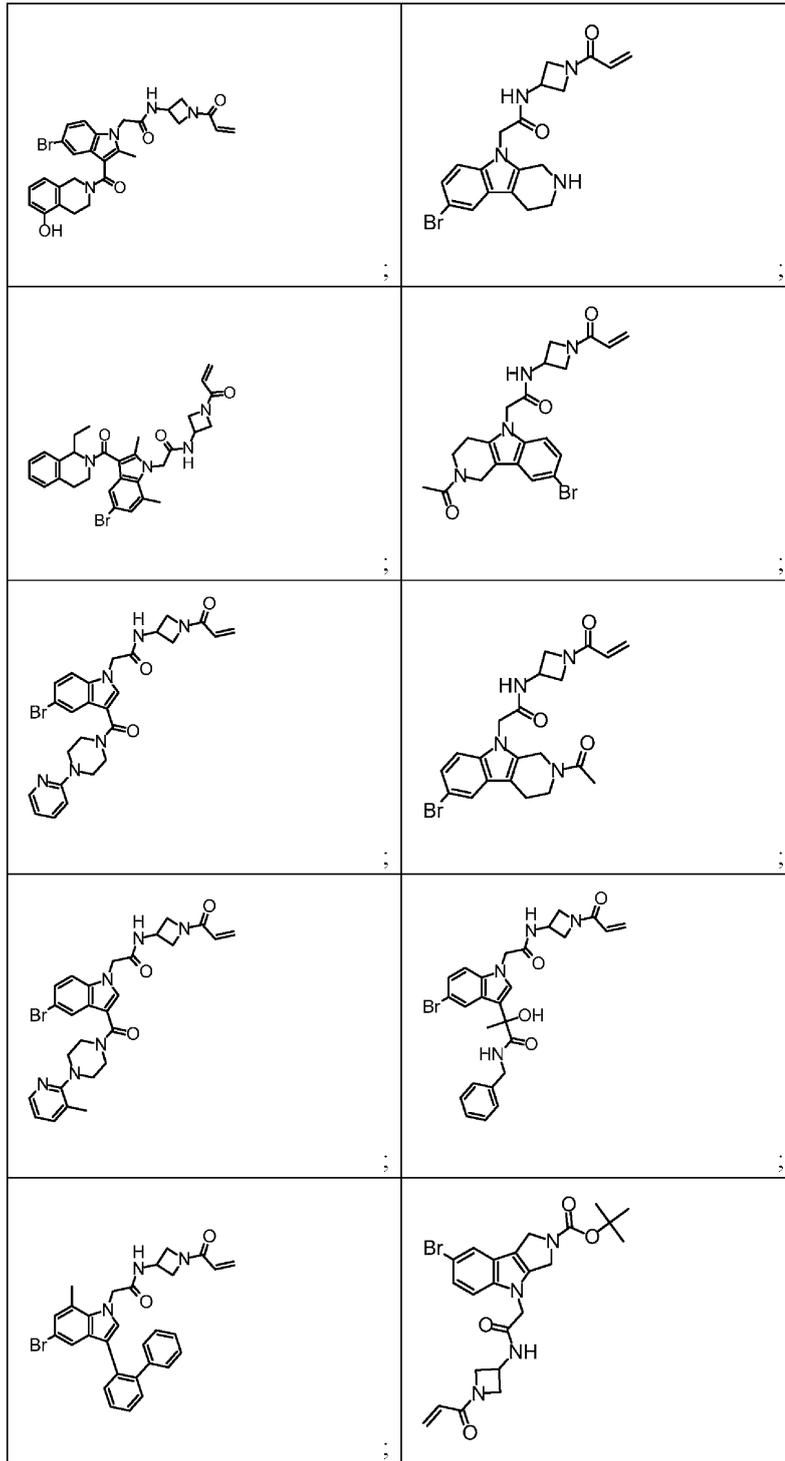
20

30

40

50

【化 2 2】



10

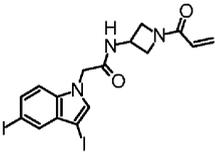
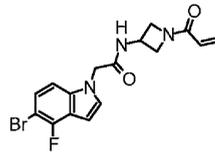
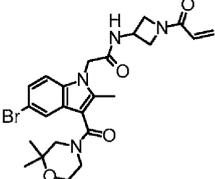
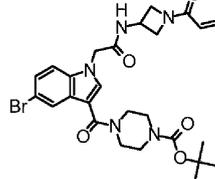
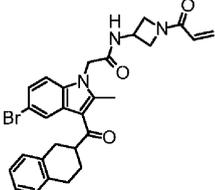
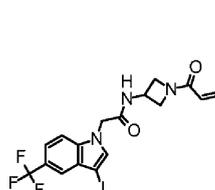
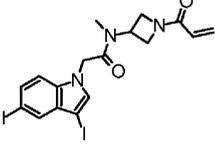
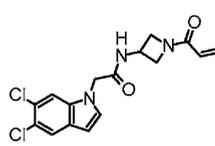
20

30

40

50

【化 2 3】

10

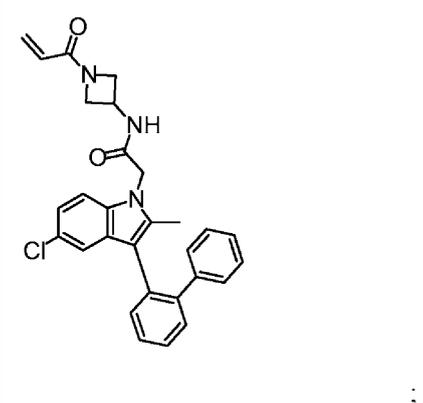
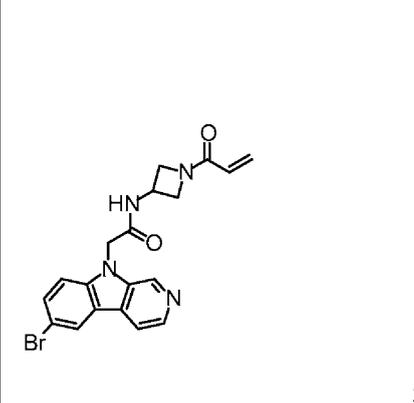
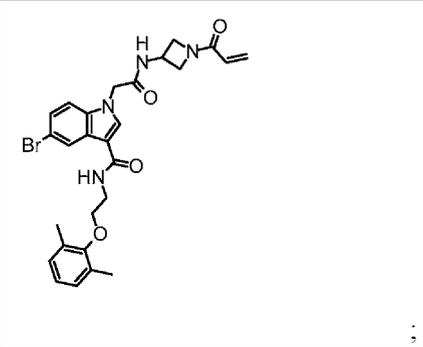
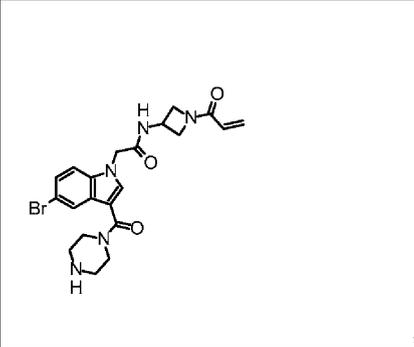
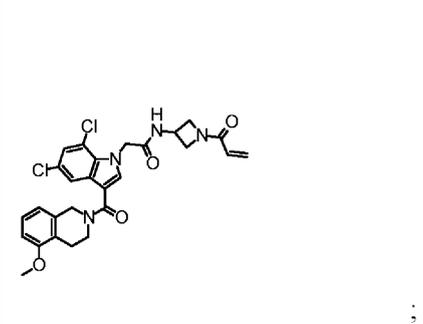
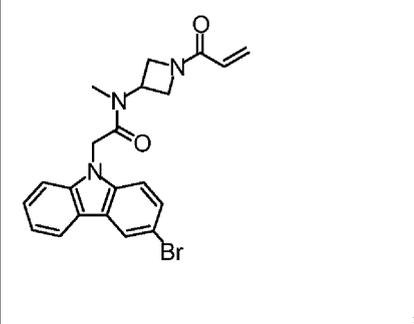
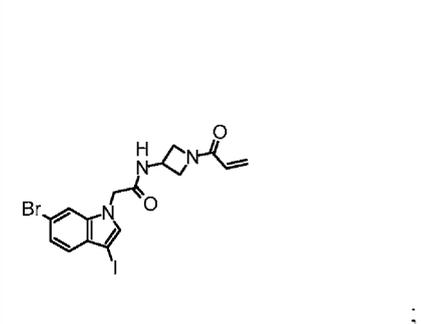
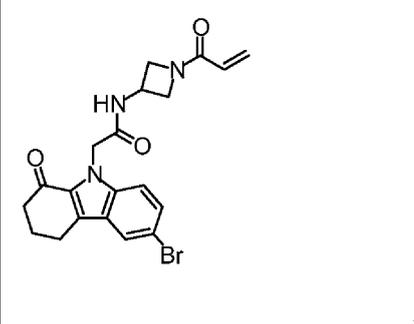
20

30

40

50

【化 2 4】

 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>

10

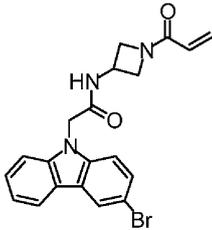
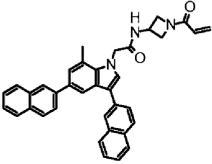
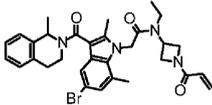
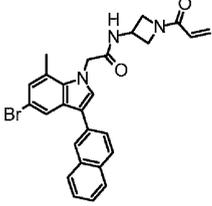
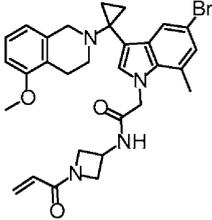
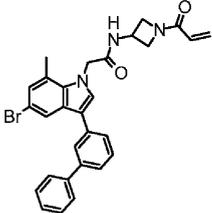
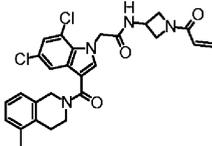
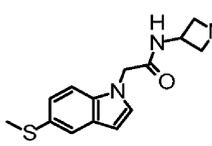
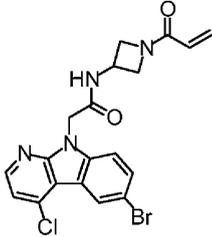
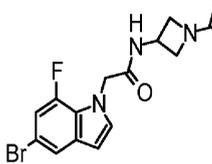
20

30

40

50

【化 2 5】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 2 6】

10

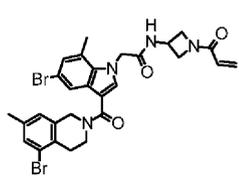
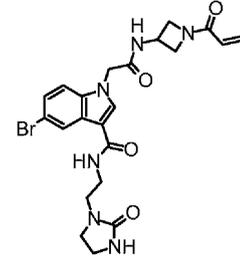
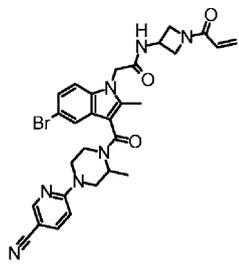
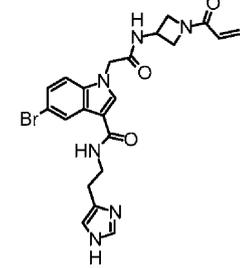
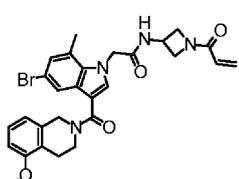
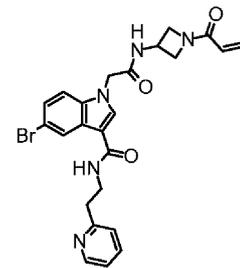
20

30

40

50

【化 2 7】

10

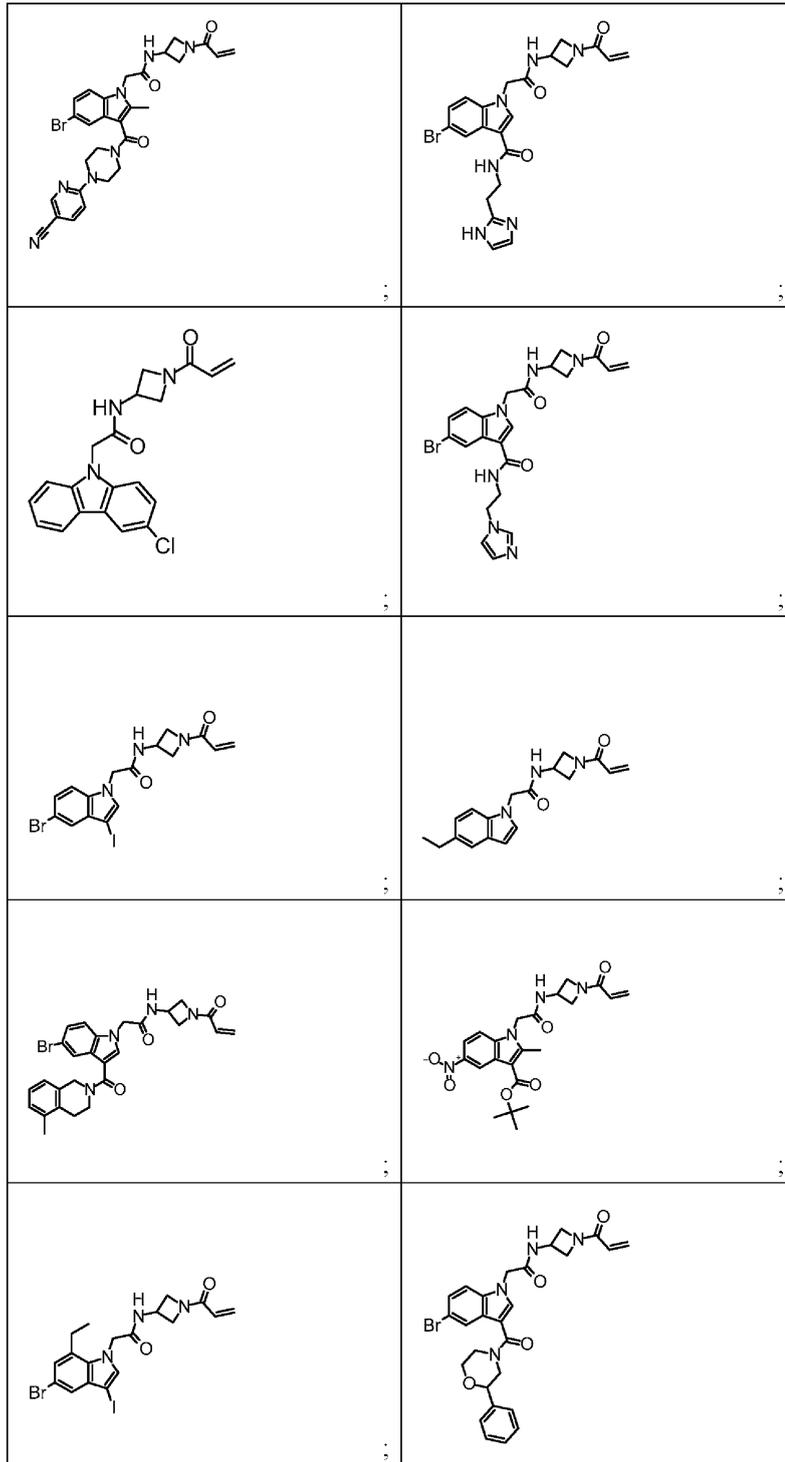
20

30

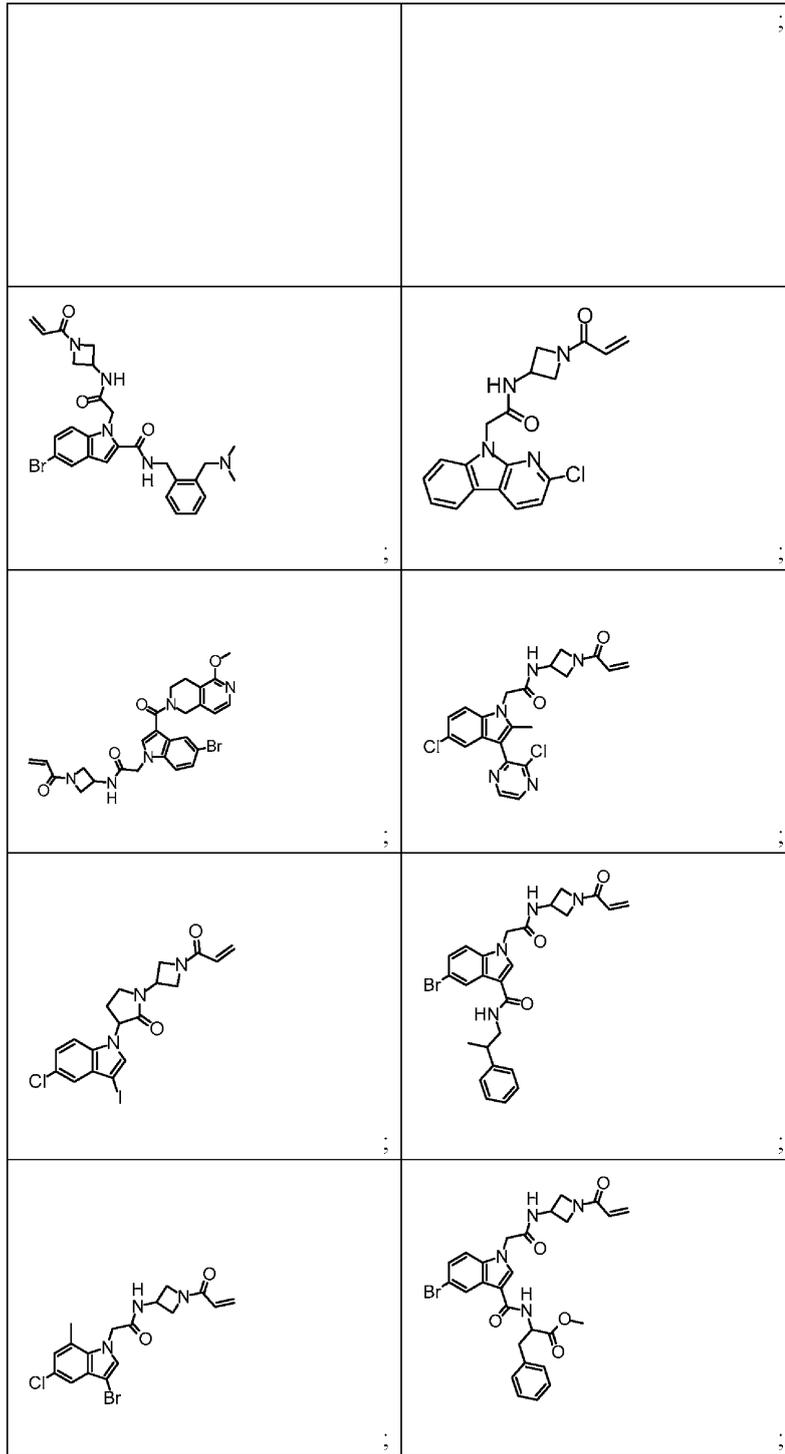
40

50

【化 2 8】



【化 2 9】



10

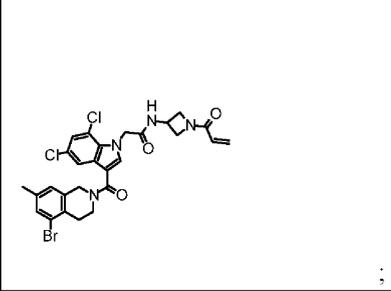
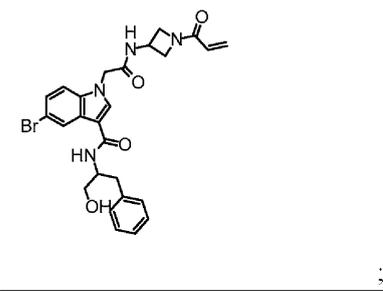
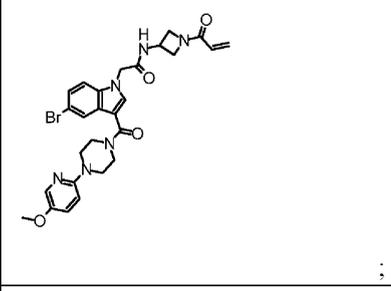
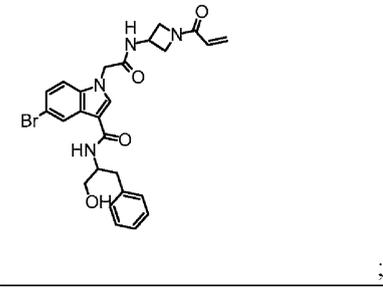
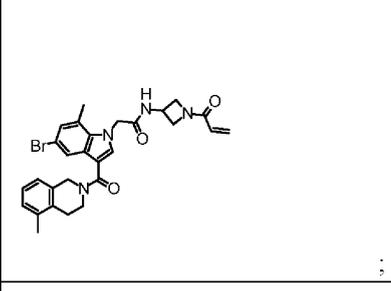
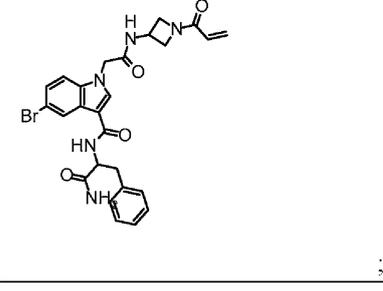
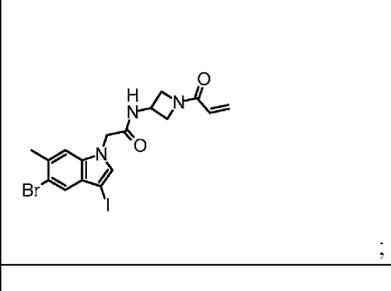
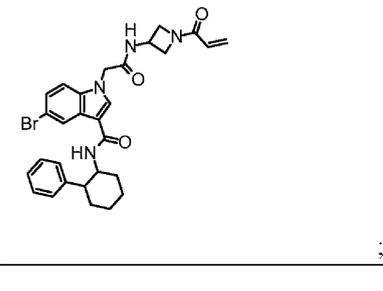
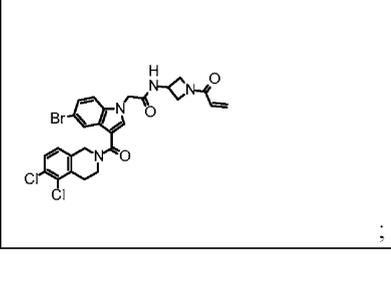
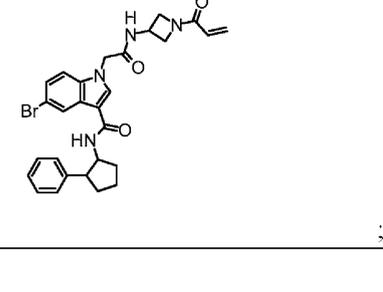
20

30

40

50

【化 3 0】

10

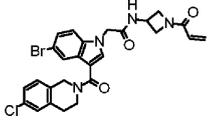
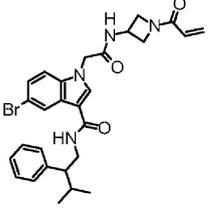
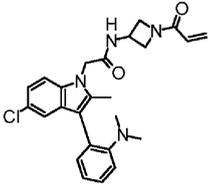
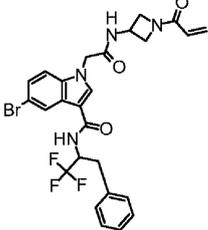
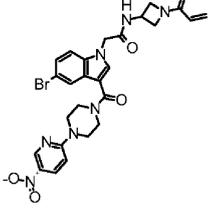
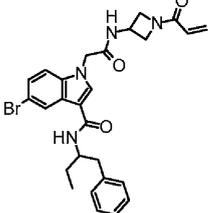
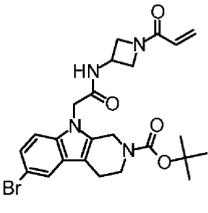
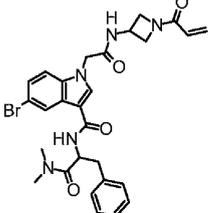
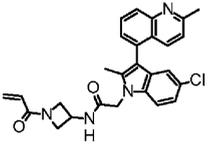
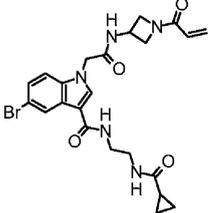
20

30

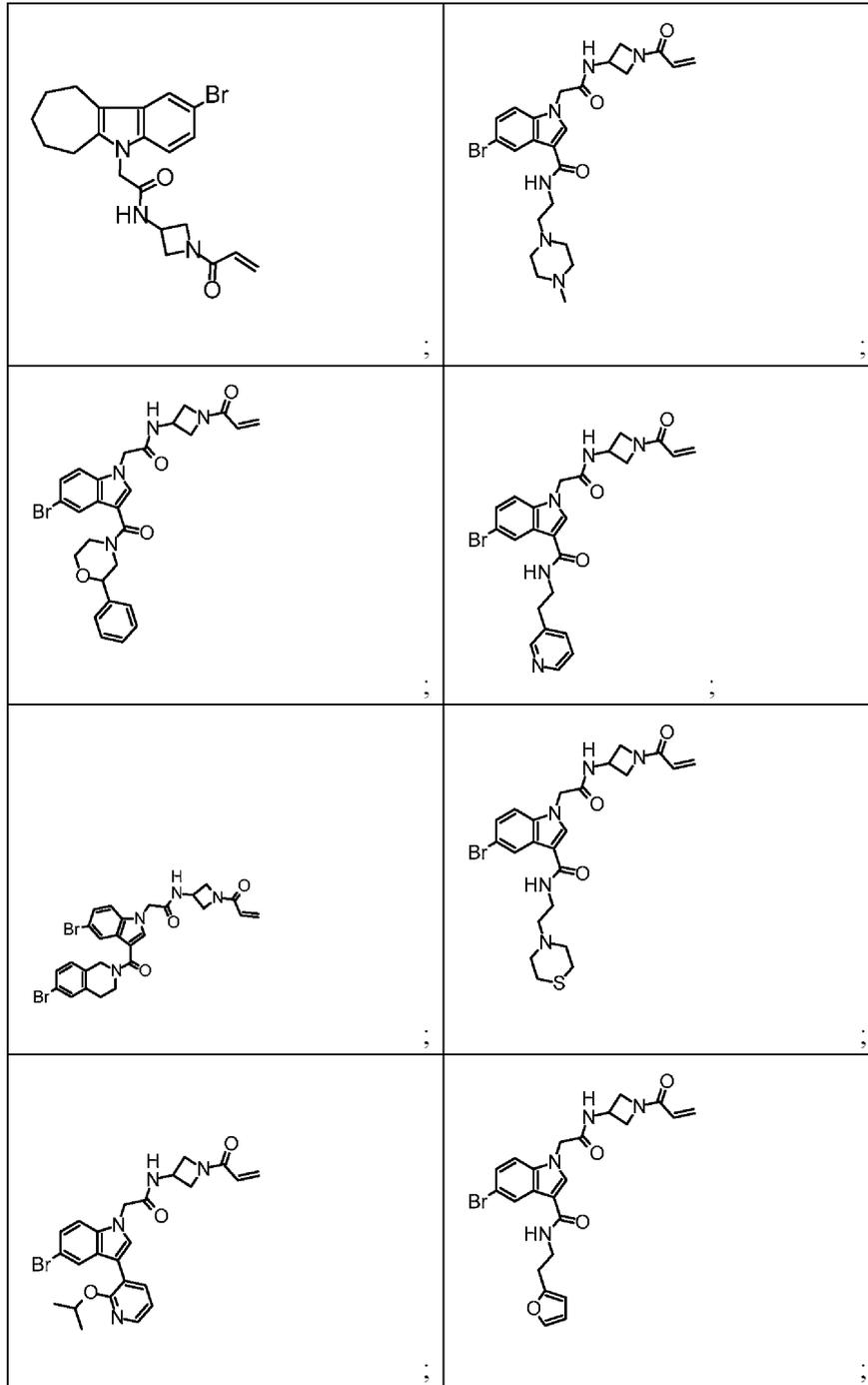
40

50

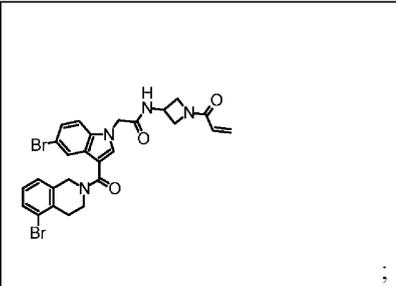
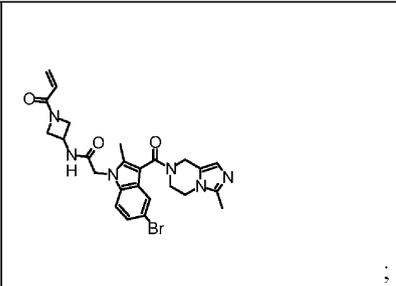
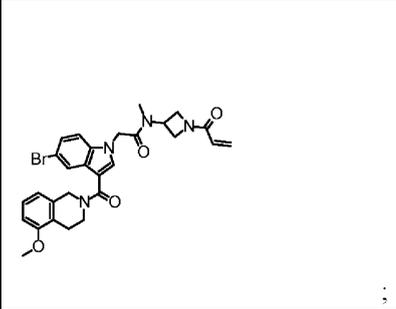
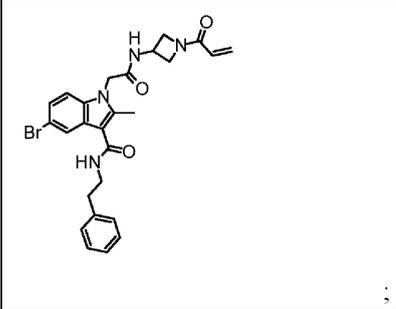
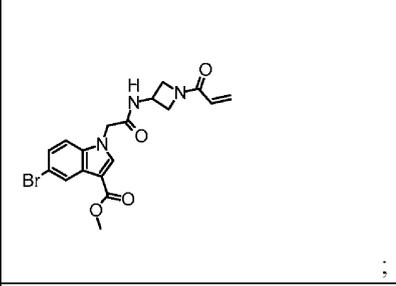
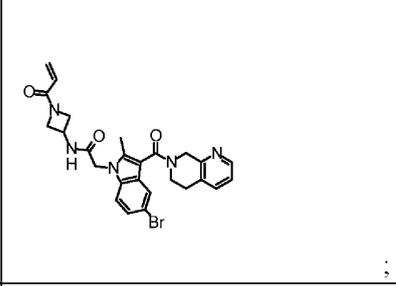
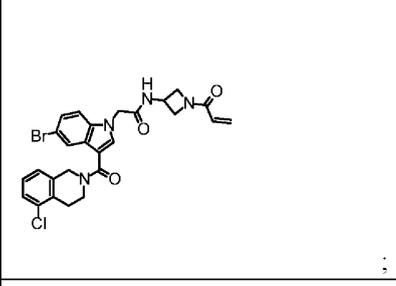
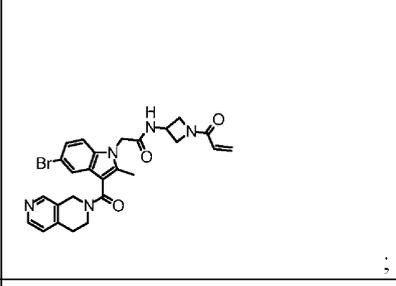
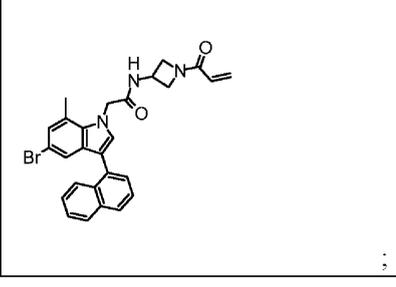
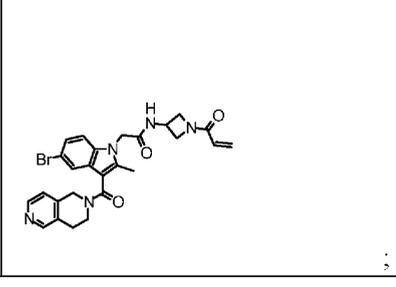
【化 3 1】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 3 2】



【化 3 3】

10

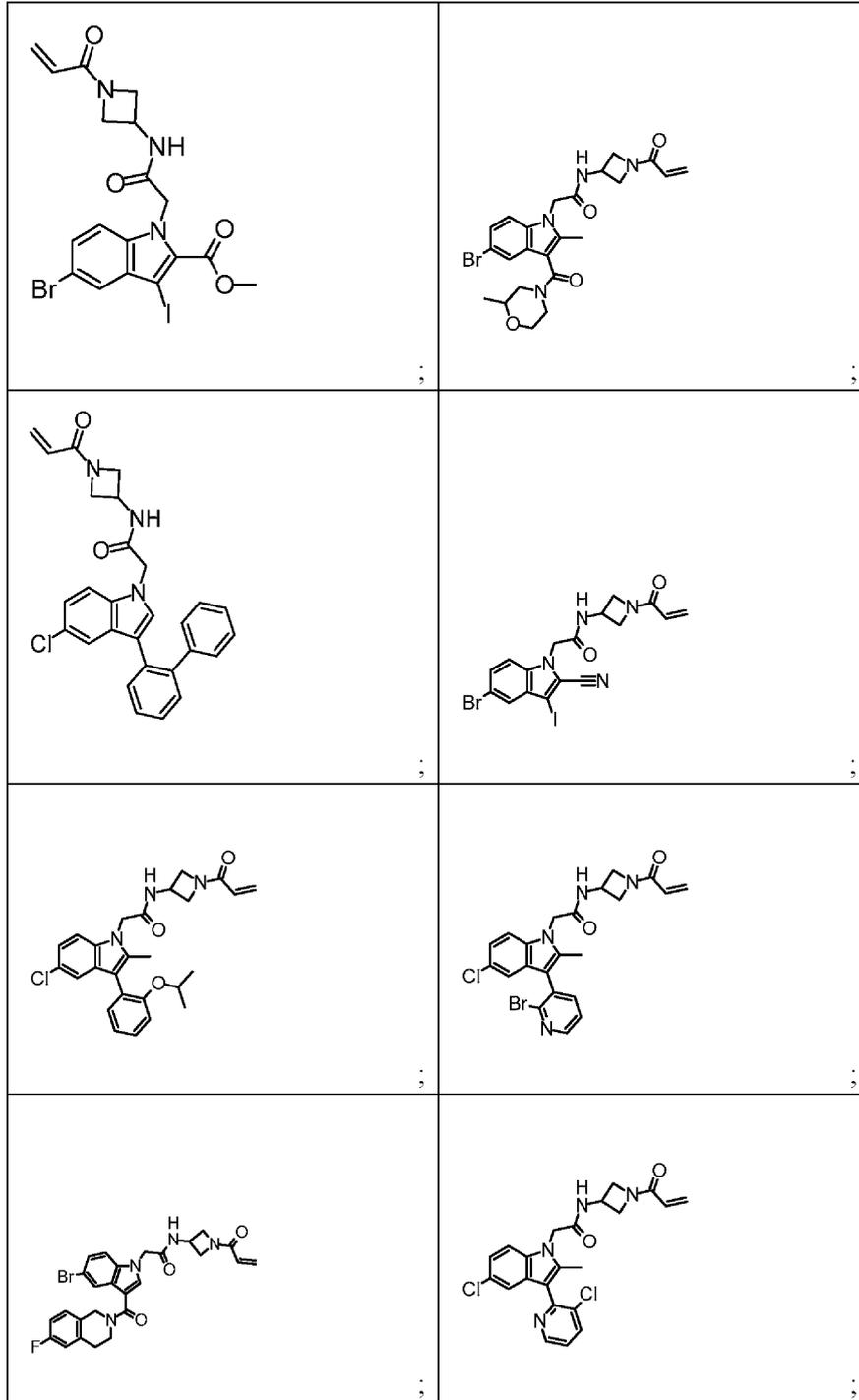
20

30

40

50

【化 3 4】



10

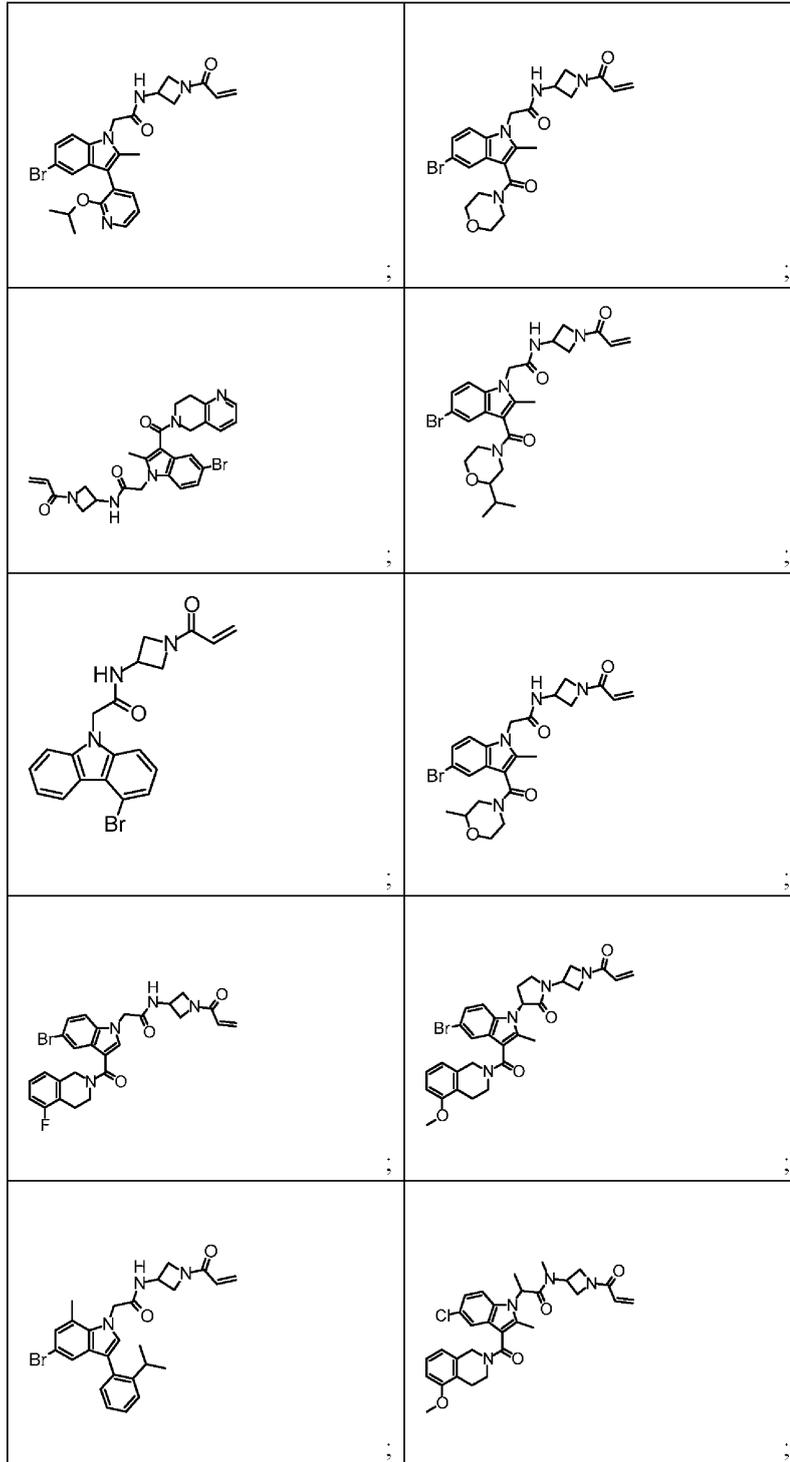
20

30

40

50

【化 3 5】



10

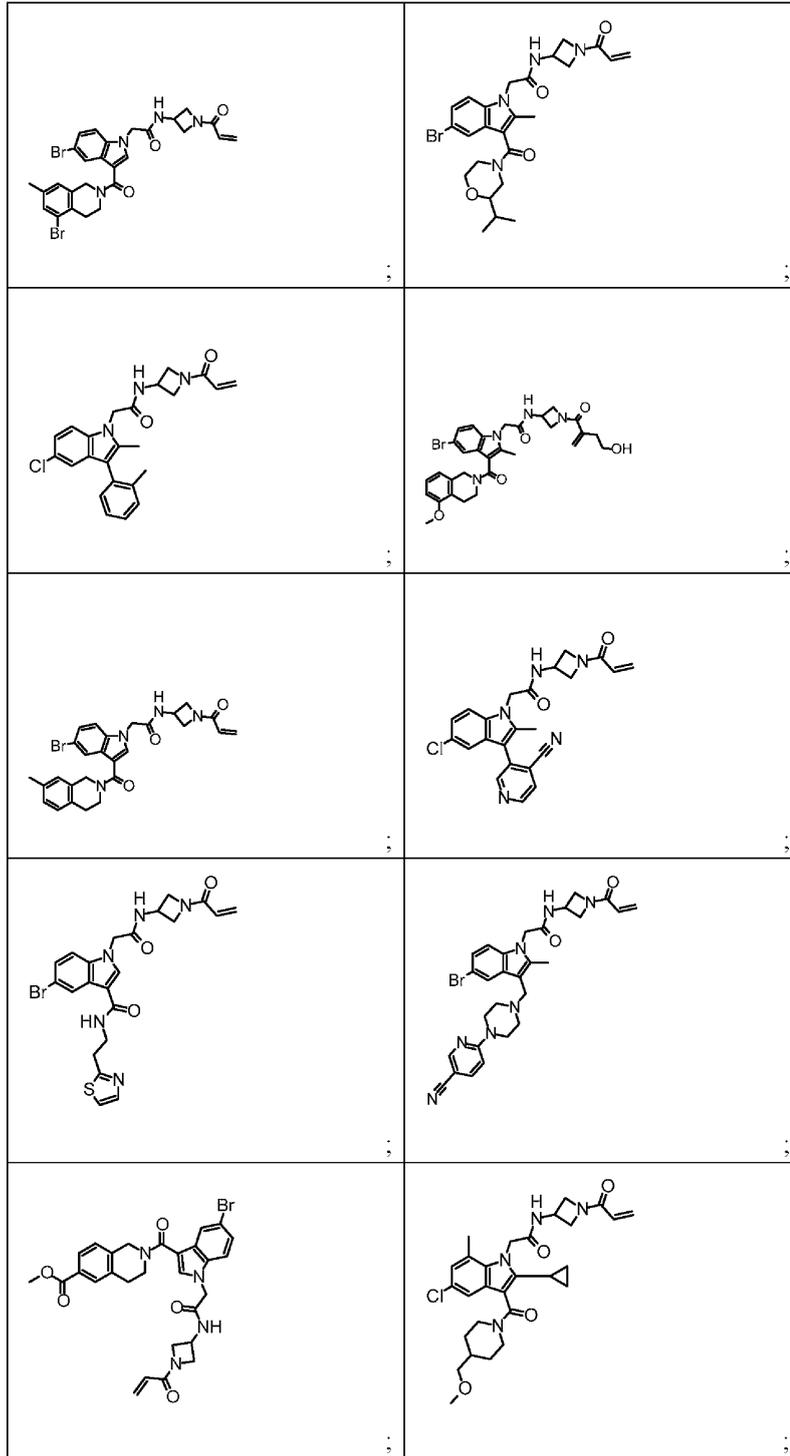
20

30

40

50

【化 3 6】



10

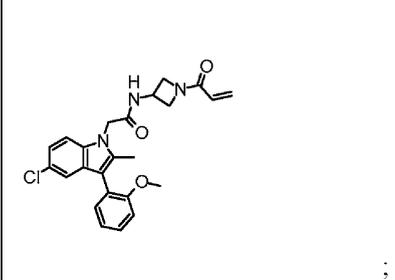
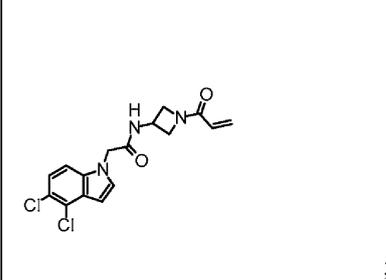
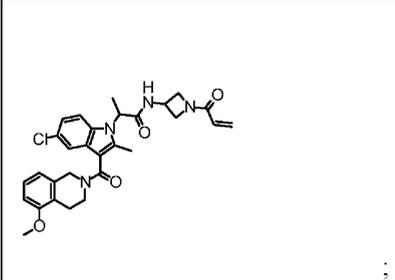
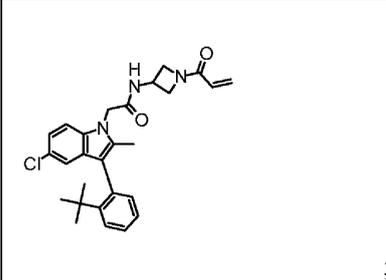
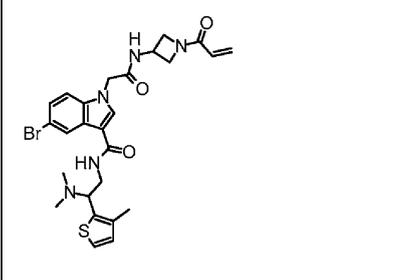
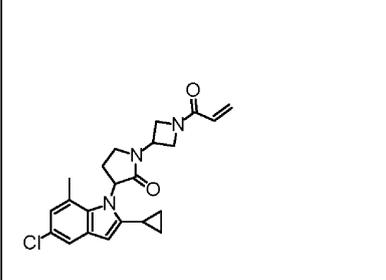
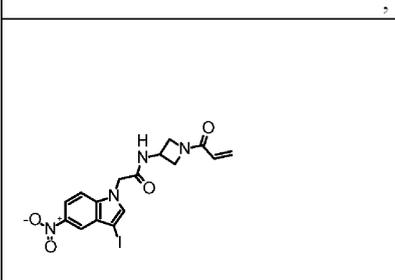
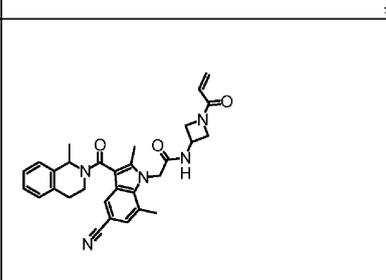
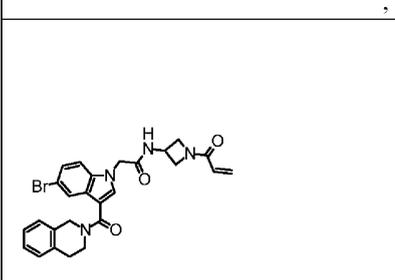
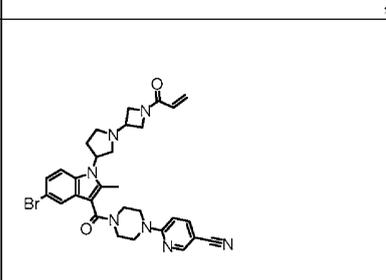
20

30

40

50

【化 3 7】

10

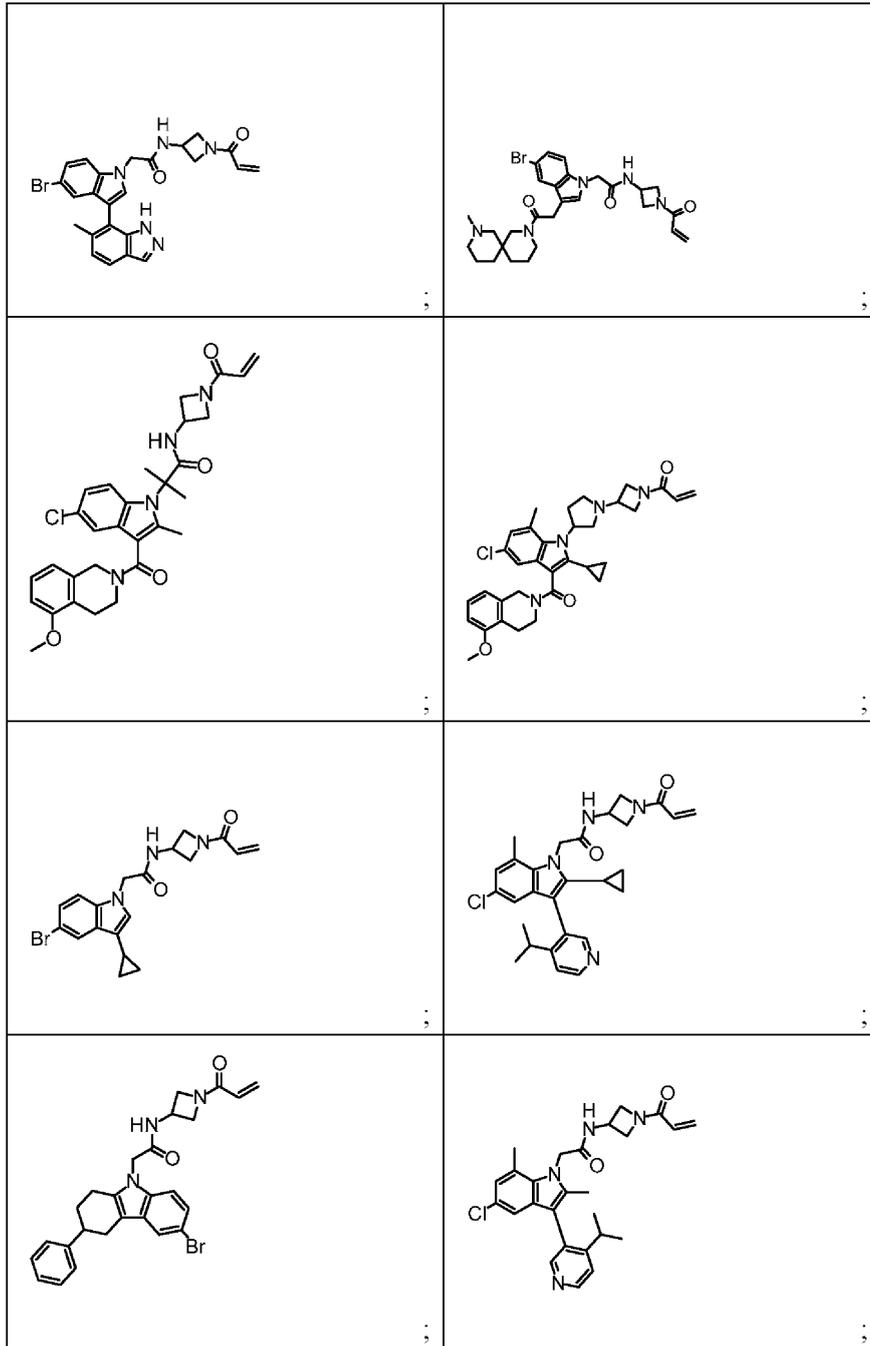
20

30

40

50

【化 3 8】



10

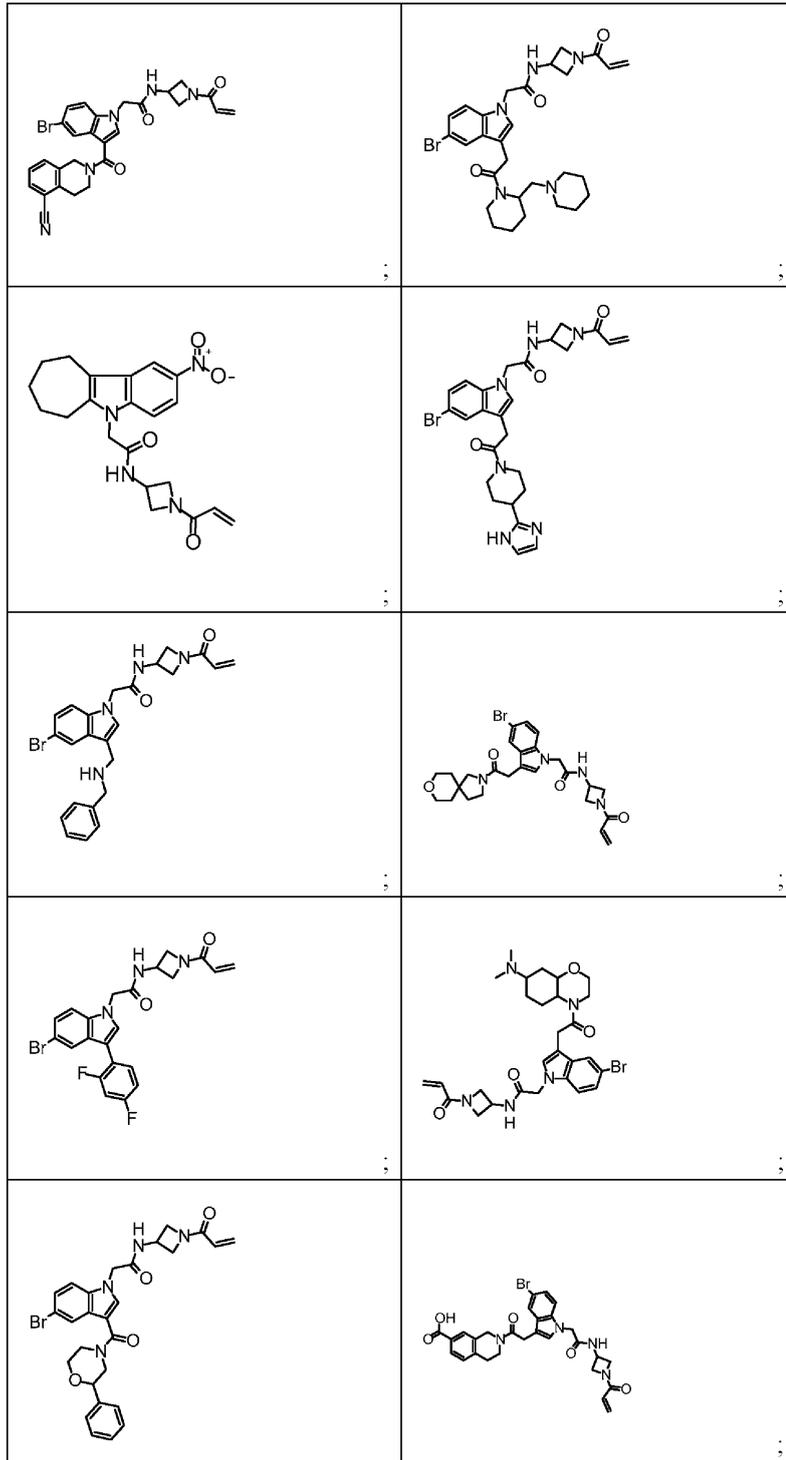
20

30

40

50

【化 3 9】



10

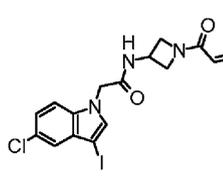
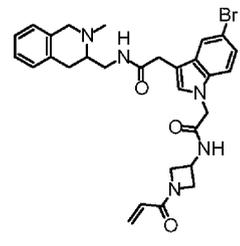
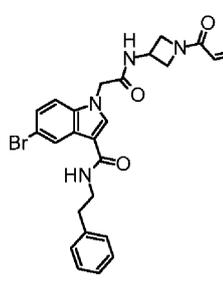
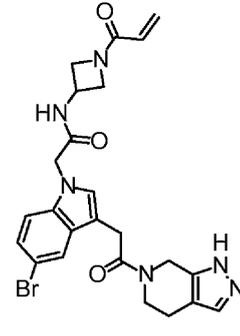
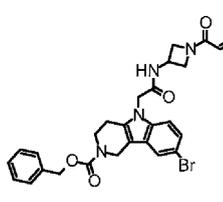
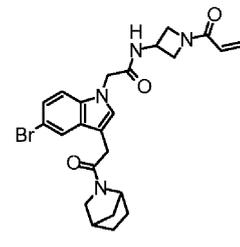
20

30

40

50

【化 4 0】

;	;
	
	
	

10

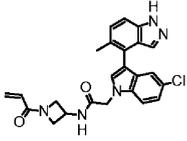
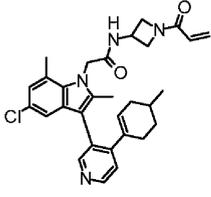
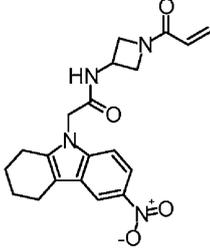
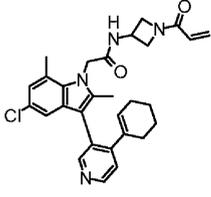
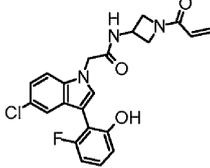
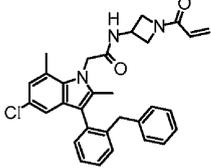
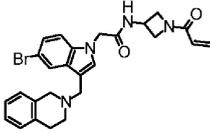
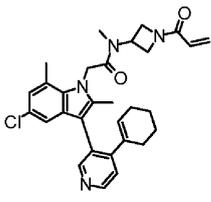
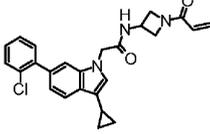
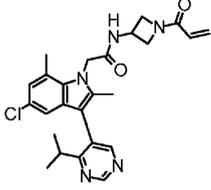
20

30

40

50

【化 4 1】

10

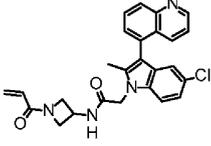
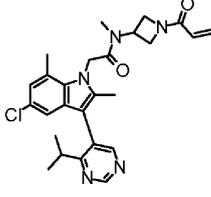
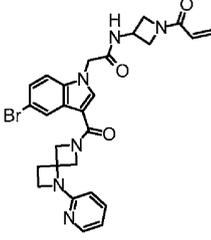
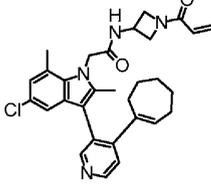
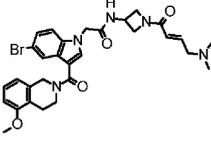
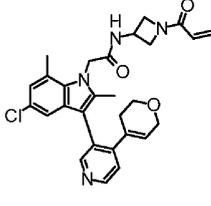
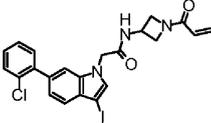
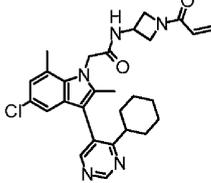
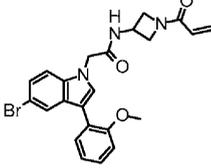
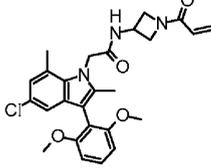
20

30

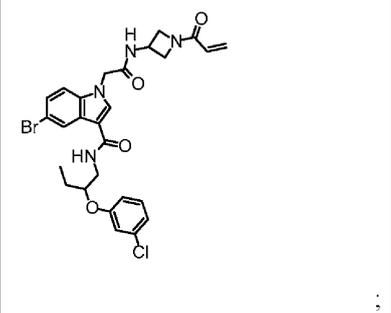
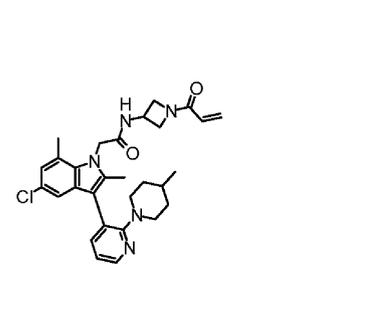
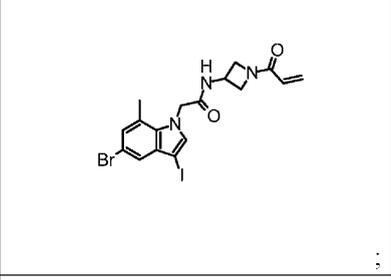
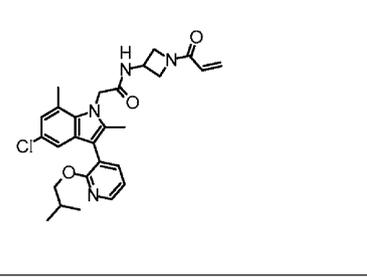
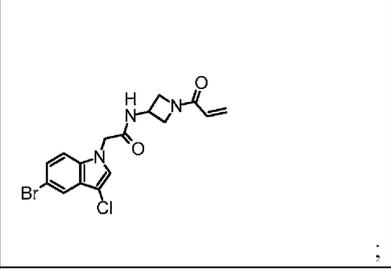
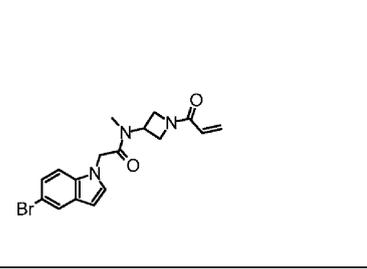
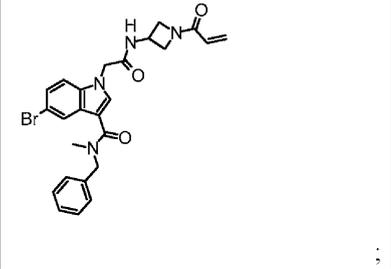
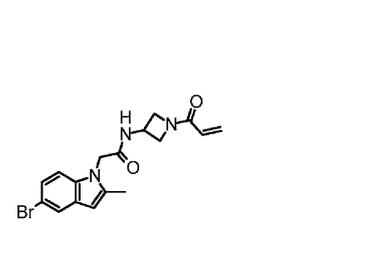
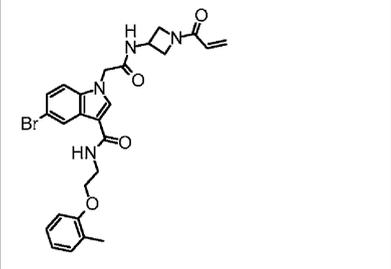
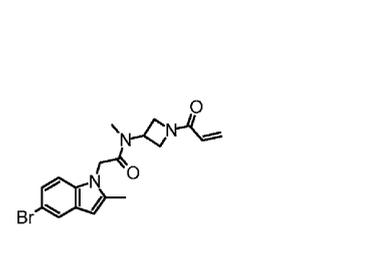
40

50

【化 4 2】

		10
		
		20
		30
		40

【化 4 3】

		:	:
		:	:
		:	:
		:	:
		:	:

10

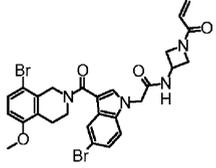
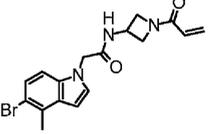
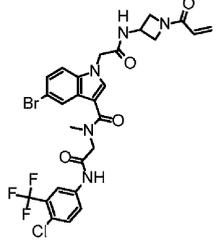
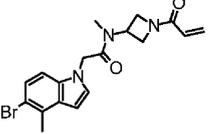
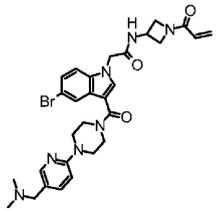
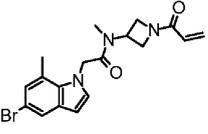
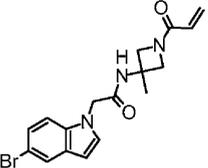
20

30

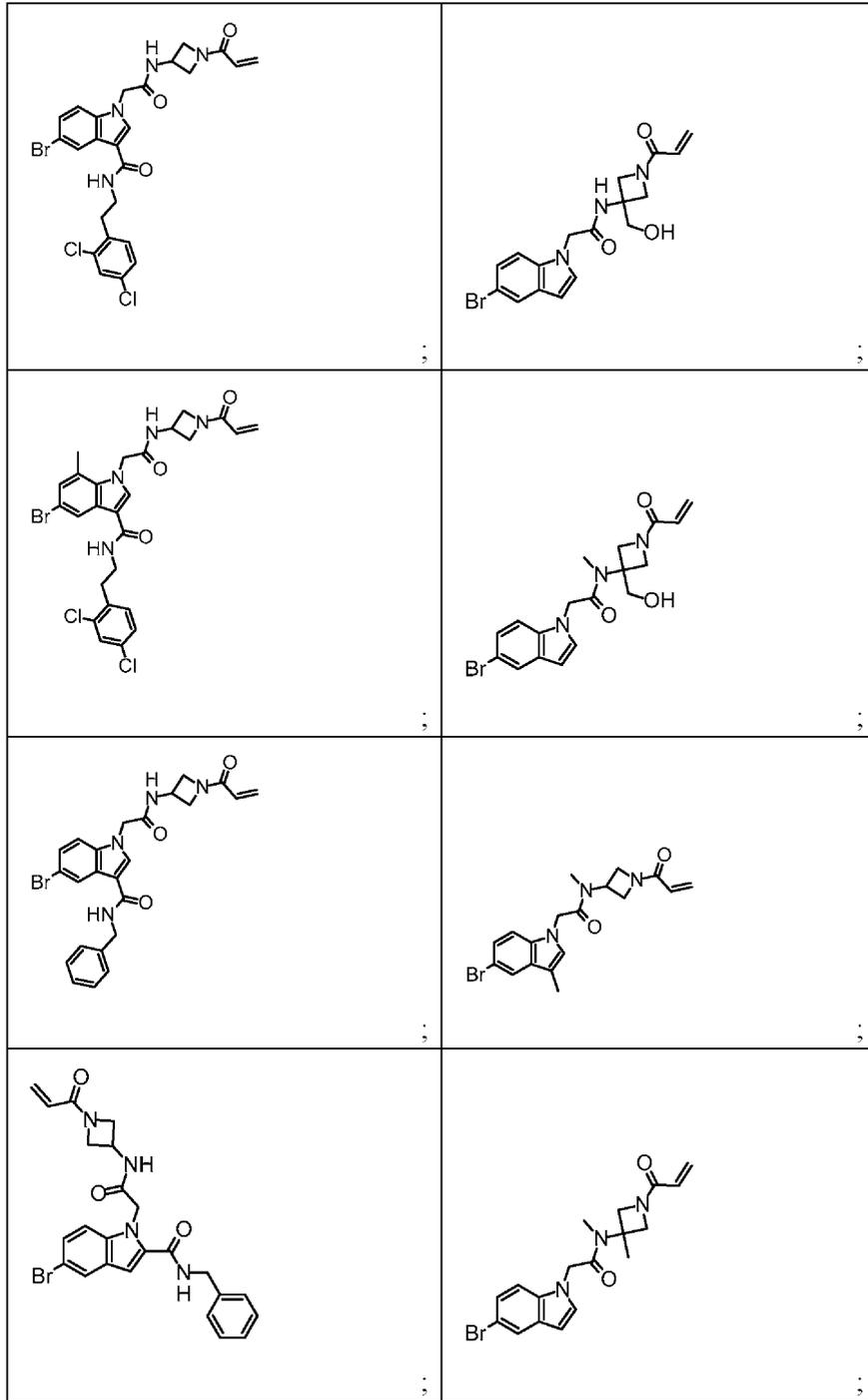
40

50

【化 4 4】

		10
		20
		30
		40

【化 4 5】



10

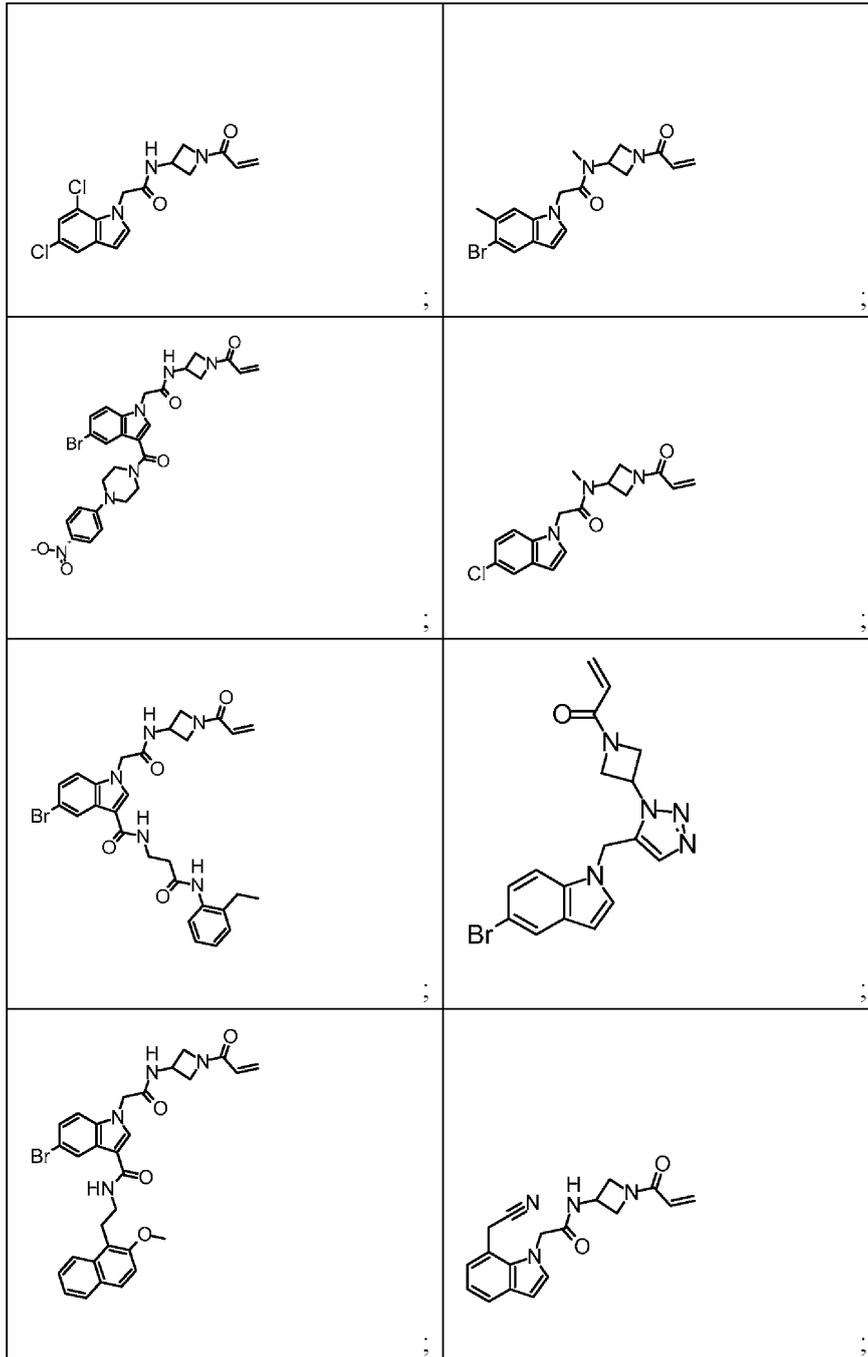
20

30

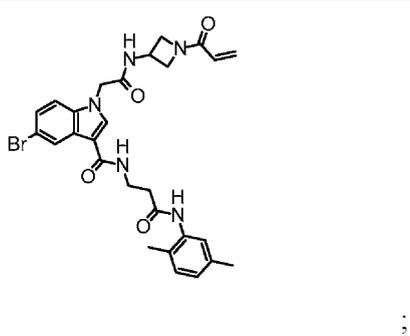
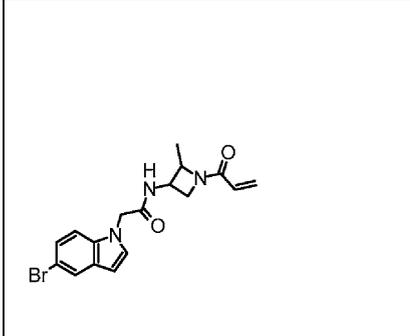
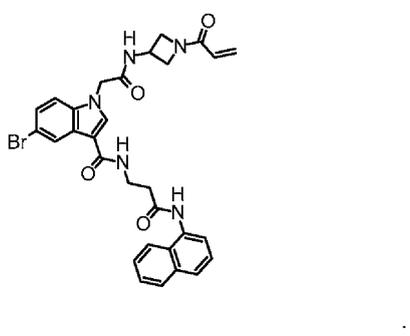
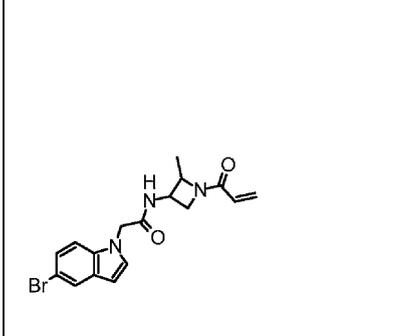
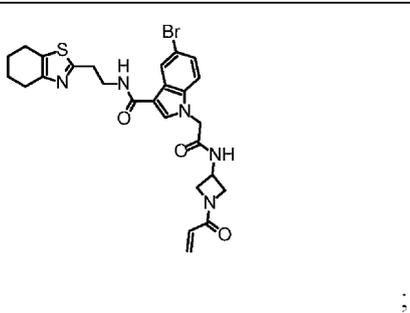
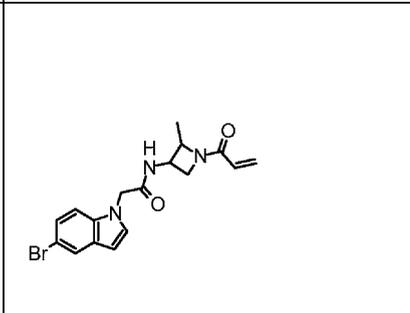
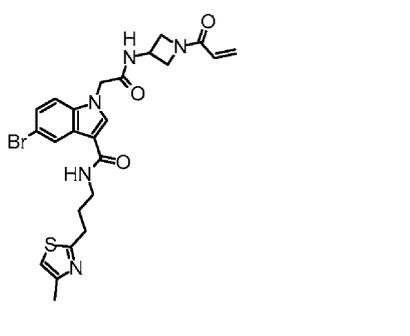
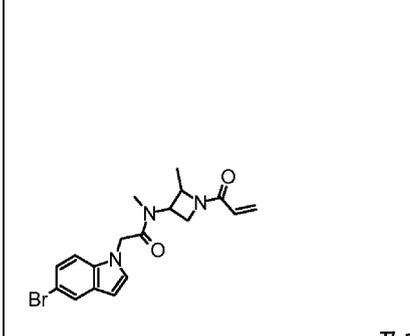
40

50

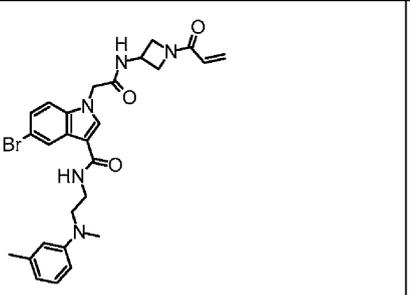
【化 4 6】



【化 4 7】

		10
		20
		30
		及び

【化 4 8】

	
---	--

10

20

30

40

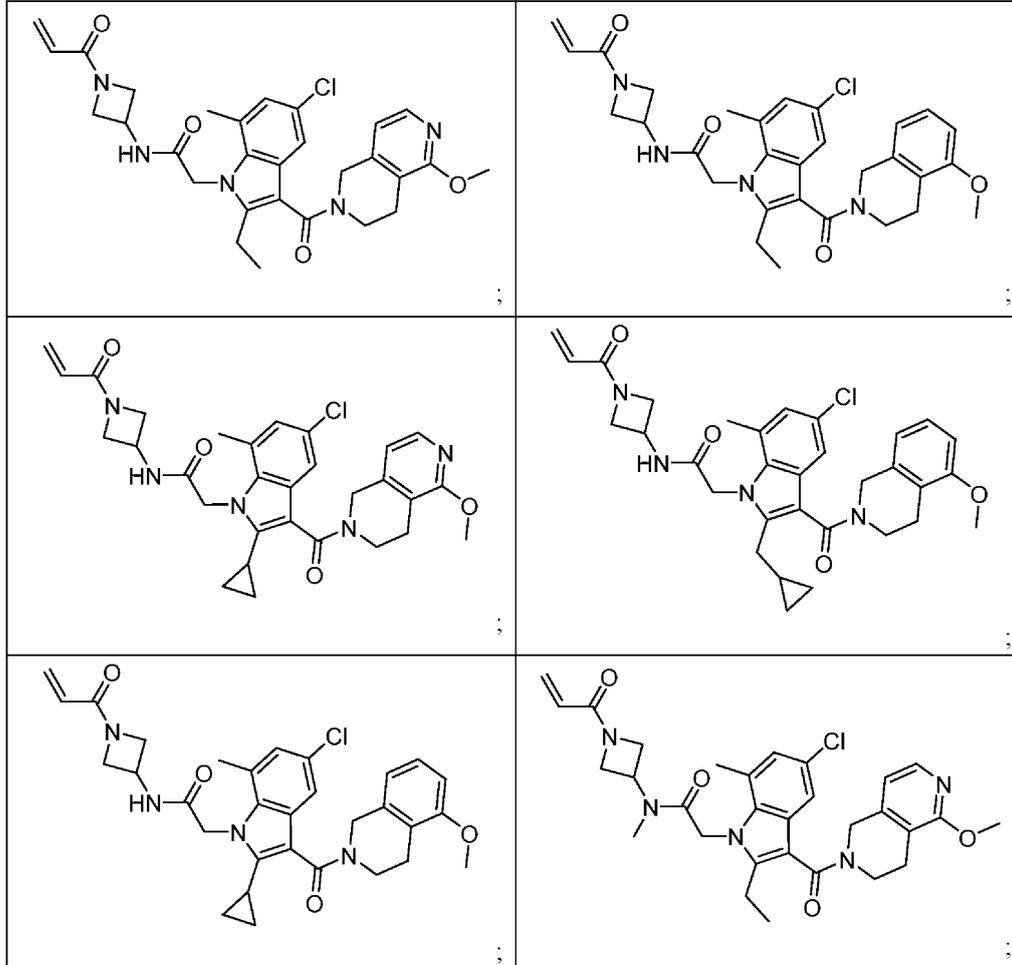
50

から選択される化合物、又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、前記その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくは前記そのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

式

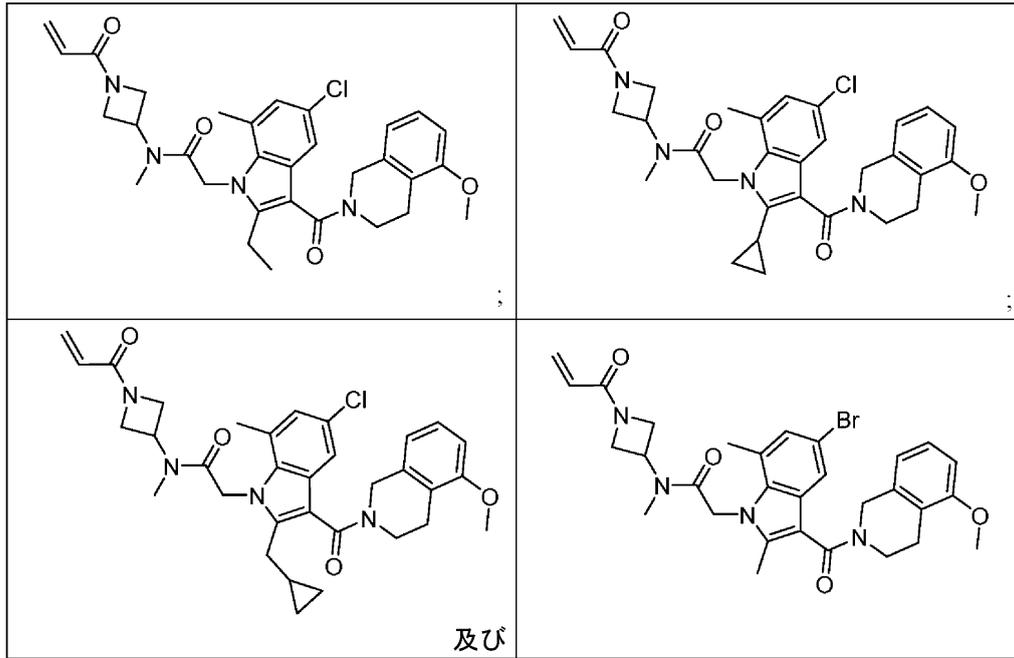
【化 4 9】



40

50

【化 5 0】



10

20

から選択される化合物、又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、前記その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくは前記そのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

請求項 1、2 0 及び 2 1 のいずれか一項に記載の化合物並びに薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

細胞中で K R A S G 1 2 C を阻害するインビトロ方法であって、前記細胞を、請求項 1、2 0 及び 2 1 のいずれか一項に記載の化合物と接触させることを含む方法。

【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物を含む、がんを治療するための医薬組成物。

30

【請求項 2 5】

がんが、非小細胞肺がん、小腸がん、虫垂がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、膵がん、皮膚がん、胃がん、鼻腔がん、又は胆管がんである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

がんが、非小細胞肺がんである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

がんが、結腸直腸がんである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

がんが、膵がんである、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 9】

がんが、K R A S G 1 2 C 変異によって媒介される、請求項 2 4 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

がんを治療するための医薬を製造するための、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 1】

がんが、非小細胞肺がん、小腸がん、虫垂がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、膵がん、皮膚がん、胃がん、鼻腔がん、又は胆管がんである、請求項 3 0 に記載の使用。

50

【請求項 3 2】

がんが、非小細胞肺癌である、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 3】

がんが、結腸直腸がんである、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 4】

がんが、膵がんである、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 5】

がんが、K R A S G 1 2 C 変異を有する、請求項 3 0 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、K R A S G 1 2 C タンパク質を阻害する化合物；その化合物を使用して癌などの疾患又は状態を治療する方法；及びその化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

K R A S 遺伝子の変異は、膵癌、肺腺癌、結腸直腸癌、胆嚢癌、甲状腺癌及び胆管癌においてよく見られる。K R A S 変異は、N S C L C の患者の約 2 5 % でも観察され、いくつかの研究は、K R A S 変異が N S C L C の患者の負の予後因子であることを示している。最近、V - K i - r a s 2 K i r s t e n ラット肉腫ウイルスの癌遺伝子相同体 (K R A S) 変異は、結腸直腸癌における上皮増殖因子受容体 (E G F R) 標的治療に対する耐性を付与することが見出されており、したがって、K R A S の変異状態は、T K I 治療の処方前に重要な情報を提供することができる。総合すると、膵癌、肺腺癌又は結腸直腸癌を有する患者、特に K R A S 変異を特徴とするこのような癌を有すると診断された患者及び化学療法後に進行した患者を含む患者のための新しい医学的処置の必要性が存在する。

20

【0 0 0 3】

本明細書に開示される化合物は、薬学的に許容される塩の形態であり得る。提供される化合物は、本明細書に開示される化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤に製剤化され得る。

【0 0 0 4】

30

細胞中で K R A S G 1 2 C を阻害する方法であって、細胞を、本明細書に開示される化合物又は組成物と接触させることを含む方法も提供される。さらに、対象における癌を治療する方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に開示される化合物又は組成物を投与することを含む方法が提供される。一部の実施形態では、癌は、肺癌、膵癌又は結腸直腸癌である。

【発明の概要】

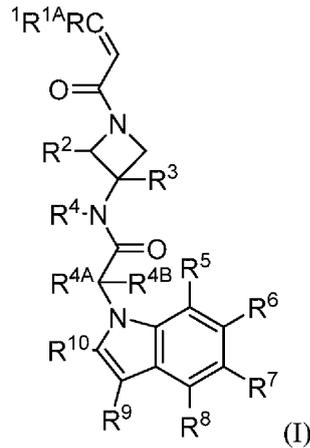
【課題を解決するための手段】

【0 0 0 5】

本発明の一態様では、本発明は、式 (I)

40

【化 1】



10

[式中、

R^1 及び R^{1A} は、独立して、H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン-OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキレン-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、又は $C_{1\sim 6}$ アルキレン- $NR^{10}R^{11}$ であり；

R^2 は、独立して、H又は $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、又は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-OHであり；

20

R^4 は、独立して、H又は $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^{4A} は、独立して、H又は $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^4 及び R^{4A} は、それらが結合する原子と共に、6～12員アリーール若しくはヘテロアリーール、3～8員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5～12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3～8員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキル基はO、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

30

R^{4B} は、独立して、H又は $-C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^5 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、又は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-CNであり；

R^6 は、独立して、H、ハロ若しくは $-C_{1\sim 6}$ アルキル、6～12員アリーール、5～12員ヘテロアリーール、3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5～12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

40

R^7 は、独立して、H、ハロ若しくは $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_4$ 、6～12員アリーール、5～12員ヘテロアリーール、3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5～12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリーール及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

50

R⁸ は、独立して、H、ハロ又は - C₁ ~ 6 アルキルであり；

R⁹ は、独立して、H、OH、- C₁ ~ 6 アルキル、- O C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 6 アルキル - O - C₁ ~ 6 アルキル、ハロ、- O - ハロ C₁ ~ 6 アルキル、- CN、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - NR^a R^b、- NR^a R^b、- (NR^a R^b R^c)_n、- OSO₂ R^a、- SO₂ R^a、- (CH₂CH₂O)_nCH₃、- (=O)、- C(=O)、- C(=O) R^a、- OC(=O) R^a、- C(=O) OR^a、- C(=O) C(=O) OR^a、- C(=O) NR^a R^b、- O - Si R^a R^b R^c、- Si R^a R^b R^c、- O - (3 ~ 12 員シクロアルキル)、- O - (3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル)、- C(=O) - 6 ~ 12 員アリール、- C(=O) - 5 ~ 12 員ヘテロアリール、- C(=O) - 3 ~ 12 員シクロアルケニル、- C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、- C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、- C(=O) - 5 ~ 12 員スピロシクロアルキル、- C(=O) - 5 ~ 12 員スピロヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 6 ~ 12 員アリール、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 5 ~ 12 員ヘテロアリール、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、- C₁ ~ 6 アルキル - C(=O) - 5 ~ 12 員スピロヘテロシクロアルキル基、6 ~ 12 員アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、3 ~ 12 員シクロアルケニル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；なおさらに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基を含むR⁹基上の、2つの隣接する炭素原子、又は隣接する炭素原子と隣接する窒素原子は、非置換であるか、若しくは1、2若しくは3個のR¹¹基で置換された5 ~ 6員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル環を共に形成してもよく；

R¹⁰ は、独立して、H、OH、ハロ、- NH - C₁ ~ 8 アルキル、- N(C₁ ~ 8 アルキル)₂、- NH - C₀ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 14 アリール、- NH - C₀ ~ 3 アルキレン - C₂ ~ 14 ヘテロアリール、- NH - C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 シクロアルキル、- NH - C₀ ~ 3 アルキレン - C₂ ~ 14 ヘテロシクロアルキル、シアノ若しくはC₁ ~ 6 アルキレン - アミン、- C₁ ~ 6 アルキル、- C(=O) NR^a R^b、- C(=O) OR^a、- C(=O)、- C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 シクロアルキル、- C₀ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 14 アリール、- C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 ヘテロアリール、- C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 シクロアルキル、- C₀ ~ 3 アルキレン - C₂ ~ 14 ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ 6 アルコキシ、- O - C₀ ~ 3 アルキレン - C₆ ~ 14 アリール、- O - C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 ヘテロアリール、- O - C₀ ~ 3 アルキレン - C₃ ~ 14 シクロアルキル、- O - C₀ ~ 3 アルキレン - C₂ ~ 14 ヘテロシクロアルキル、- C(=O) - (3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、- C(=O) - 6 ~ 12 員アリール、- C(=O) - 5 ~ 12 員ヘテロアリール、- C(=O) - 3 ~ 12 員シクロアルケニル、- C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、- C(=O) - 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、- C(=O) - 5 ~ 12 員二環式スピロシクロアルキル、- C(=O) - 5 ~ 12 員スピロヘテロシクロアルキル、6 ~ 12 員アリール、5 ~ 12 員ヘテロアリール、3 ~ 12 員シクロアルケニル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5 ~ 12 員単環式若しくは二環

10

20

30

40

50

式スピロヘテロシクロアルキル基であり、ここでヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合する原子と共に、6~12員アリール、5~12員ヘテロアリール、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基から選択される環を形成し、ここで、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル基はO、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、R⁹及びR¹⁰が環を形成する場合、環は非置換であるか、又は1、2若しくは3個のR¹¹基で置換されており；さらに、環がシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基である場合、環は、C=O基をさらにも含んでもよい；

R¹¹は、独立して、H、-OH、ハロ、シアノ、-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}ハロアルキル、-C_{1~6}アルキル-OH、-C_{2~6}アルケニル、-C_{2~6}アルキニル、-(CH₂CH₂O)_nR^a、-CSR^a、-CS(=O)R^a、-SR^a、-SOR^a、-OSO₂R^a、-SO₂R^a、-(CH₂CH₂O)_nCH₃、-(=O)、-C(=O)、-O-R^a、-C(=O)R^a、-(CH₂)_n-NR^aR^b、-NR^aR^b；-C(=O)NR^aR^b、-C(=O)OR^a、-CH(=O)、-C_{0~3}アルキレン-C_{3~14}シクロアルキル、-C_{0~3}アルキレン-C_{2~14}ヘテロシクロアルキル、-C_{0~3}アルキレン-C_{6~14}アリール、-C_{0~3}アルキレン-C_{3~14}ヘテロアリール、-C_{1~6}アルキレン-アミン、-C_{1~6}アルコキシ、-O-C_{0~3}アルキレン-C_{6~14}アリール、-O-C_{0~3}アルキレン-C_{3~14}ヘテロアリール、-O-C_{0~3}アルキレン-C_{3~14}シクロアルキル、-O-C_{0~3}アルキレン-C_{2~14}ヘテロシクロアルキル、-NH-C_{1~8}アルキル、-N(C_{1~8}アルキル)₂、-NH-C_{0~3}アルキレン-C_{6~14}アリール、-NH-C_{0~3}アルキレン-C_{2~14}ヘテロアリール、-NH-C_{0~3}アルキレン-C_{3~14}シクロアルキル、-NH-C_{0~3}アルキレン-C_{2~14}ヘテロシクロアルキル、-C_{1~6}アルキレン-アミン-C(=O)-(3~10員ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)-6~12員アリール、-C(=O)-5~12員ヘテロアリール、-C(=O)-3~12員シクロアルケニル、-C(=O)-3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、-C(=O)-3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-5~12員二環式スピロシクロアルキル、-C(=O)-5~12員スピロヘテロシクロアルキル、6~12員アリール、5~12員ヘテロアリール、3~12員シクロアルケニル、3~12員単環式若しくは二環式シクロアルキル若しくは3~12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、5~12員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル又は5~12員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここでヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、R⁴、R^{4A}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹置換基のいずれかのヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、ここでシクロアルキル、スピロシクロアルキル、及びヘテロシクロアルキル基は、C=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}、R^{4B}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹置換基のいずれかの-C_{1~6}アルキル、-C_{2~6}アルケニル、-C_{2~6}アルキニル及び-O-C_{1~6}アルキルは非置換であるか、又はOH、-O-C_{1~6}アルキル、-C_{1~6}アルキル-O-C_{1~6}アルキル、ハロ、-O-ハロC_{1~6}アルキル、-CN、

10

20

30

40

50

$-NR^aR^b$ 、 $-(NR^aR^bR^c)_n$ 、 $-OSO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-(=O)$ 、 $-C(=O)$ 、
 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、
 $-O-SiR^aR^bR^c$ 、 $-SiR^aR^bR^c$ 、 $-O-(3\sim 10\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、
 $6\sim 12\text{員アリーール若しくはヘテロアリーール}$ 、 $3\sim 12\text{員シクロアルケニル}$ 、 $3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式シクロアルキル}$ 、 $3\sim 12\text{員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル}$ 又は $5\sim 12\text{員スピロシクロアルキル}$ 若しくは $スピロヘテロシクロアルキル$ 基から独立して選択される1、2又は3個の R^{12} 置換基で置換されており、ここでヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；
 ここで、 R^4 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 置換基のいずれかのアリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は非置換であっても、OH、ハ口、 $-NR^cR^d$ 、 $-OR^a$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O-C_{1~6}アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハ口アルキル、 $-O$ -ハ口 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-SO_2R^c$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- NR^cR^d 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^c$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $6\sim 12$ 員アリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $5\sim 12$ 員ヘテロアリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $3\sim 12$ 員シクロアルケニル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 12$ 員アリーール、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリーール、 $3\sim 12$ 員シクロアルケニル、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 12$ 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員二環式スピロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員スピロヘテロシクロアルキル基から独立して選択される1、2、3若しくは4個の R^{13} 置換基で置換されていてもよく、ここで R^{13} のヘテロアリーール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^{13} のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく； R^{13} のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基は非置換であってもよく、又は1、2若しくは3個の R^a 置換基で置換されていてもよく；
 ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、独立して、水素、OH、O、シアノ、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(ハ口)_n、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR^{14}R^{14}$ 、フェニル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C(=O)OH$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C(=O)-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C(=O)-NH-C_{1\sim 6}$ アルキル- $6\sim 12$ 員アリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $C(=O)-NH-6\sim 12$ 員アリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $3\sim 12$ 員シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $3\sim 12$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $6\sim 12$ 員アリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $5\sim 12$ 員ヘテロアリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $3\sim 12$ 員シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $3\sim 12$ 員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $6\sim 12$ 員アリーール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $5\sim 12$ 員ヘテロアリーール、 $6\sim 12$ 員アリーール、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリーール、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、又は $5\sim 12$ 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d ヘテロアリーール基、ヘテロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基又は R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の $-C_{1\sim 6}$ アル

キル - ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d - C_{1-6} アルキル - ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は二重結合を含んでもよく、さらに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の - C_{1-6} アルキル - ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基はC = O基を含有してもよく；且つ

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基、若しくは R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の - C_{1-6} アルキル - ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は非置換であっても、1、2、3、若しくは4個の R^{1-4} 置換基で置換されているてもよく；ここで各 R^{1-4} は、H、OH、ハロ、 - C_{1-6} アルキル、 - CN、 - C_{1-6} アルキル(ハロ) $_n$ 、 - N(CH₃)₂、 - C(O)NH₂、 - C(O)N(CH₃)₂、 - C_{1-6} ハロアルキル、 - C(=O)CH₃、 - C(=O)OH、 - C(=O)OCH₃、 - O - C_{1-6} アルキル若しくは - C_{1-6} アルキル - O - C_{1-6} アルキル、 - C_{1-6} アルキル - N(CH₃)₂、 - C(=O) - 3 ~ 12員シクロアルキル、5 ~ 12員ヘテロアリール、 - C_{1-6} アルキル - 6 ~ 12員アリール又は - 6 ~ 12員アリールから独立して選択される；

ここで、nは0、1、2又は3である]

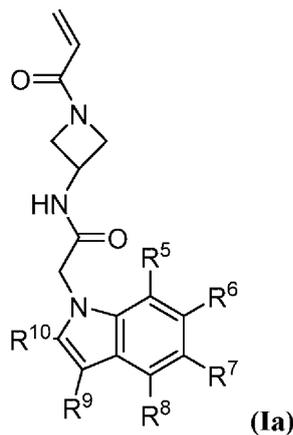
の構造を有する化合物、又は

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【0006】

本発明の別の態様では、本発明は、式(Ia)

【化2】



の構造を有する化合物、又は、

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0007】

本発明の一態様は、下記の実施形態に記載されているように、種々の化合物、立体異性体、アトロプ異性体、薬学的に許容される塩、立体異性体の薬学的に許容される塩及びアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【0008】

本発明の別の態様は、いずれかの実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体若しくは希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0009】

本発明の別の態様は、癌を治療する方法を提供する。そのような方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の、いずれかの実施形態の化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。そのような一部の方法において、癌は、血液の悪性腫瘍である。そのような一部の方法において、癌は、乳癌、結腸直腸癌、皮膚癌、黒色腫、卵巣癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄腫、多発性骨髄腫、白血病及び急性骨髄性白血病からなる群から選択される。そのような他の一部の方法において、癌は、多発性骨髄腫である。そのような他の一部の方法において、癌は、急性骨髄性白血病である。そのような他の一部の方法において、癌は、非ホジキンリンパ腫である。別の態様では、本方法は、それを必要とする患者に治療有効量の追加の薬学的に活性化化合物を投与することをさらに含む。例えば、いくつかのそのような方法において、追加の薬学的に活性化化合物は、カルフィルゾミブである。他の場合では、追加の薬学的に活性化化合物は、ベネトクラクスである。さらに他のそのような方法において、追加の薬学的に活性化化合物は、シタラピンである。さらに他のそのような方法において、追加の薬学的に活性化化合物は、ダラツムマブである。さらに他のそのような方法において、追加の薬学的に活性化化合物は、M C 1 - 1 阻害剤である。さらに他のそのような方法において、M C 1 - 1 阻害剤は、A M G - 1 7 6 である。さらに他のそのような方法において、追加の薬学的に活性化化合物は、I M i D である。

10

【 0 0 1 0 】

他に定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。方法及び材料は、本開示での使用のために本明細書に記載されており；当技術分野で公知の、他の好適な方法及び材料も使用することができる。材料、方法、及び実施例は、例示的であるに過ぎず、限定的であることを意図しない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースへの登録、及び他の参考文献は、それらの全体を参照により本明細書に組み込まれる。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先されるであろう。

20

【 0 0 1 1 】

本開示のその他の特徴及び長所は、下記の詳細な説明及び図面並びに特許請求項から明白であろう。

【 発明を実施するための形態 】**【 0 0 1 2 】**

定義

略語：本明細書では、下記の略語を使用し得る。

【 0 0 1 3 】

30

40

50

【表 1】

AcOH	酢酸
aq 又は aq.	水性の
BOC 又は Boc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
DCM	ジクロロメタン
DIPEA 又はヒューニツヒ塩基	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf, DPPF 又は dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
eq 又は eq. 又は equiv.	当量
ESI 又は ES	エレクトロスプレイイオン化
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h 又は hr	時間
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPr	イソプロピル
iPr ₂ NEt 又は DIPEA	<i>N</i> -エチルジイソプロピルアミン(ヒューニツヒ塩基)
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラジド
KOAc	酢酸カリウム
LC MS, LCMS, LC-MS 又は LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LHMDS 又は LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
m/z	電荷で除した質量
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
NaHMDS	ナトリウムヘキサメチルジシラジド

10

20

30

40

【 0 0 1 4 】

50

【表 2】

NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -ブチルリチウム
NCS	<i>N</i> -クロロスクシンイミド
NMR	核磁気共鳴
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM, Pd(dppf)Cl ₂	ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)複合体
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PR 又は PG 又は Prot. 基	保護基
rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー
RT 又は rt 又は r.t.	室温
sat. 又は sat'd	飽和した
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
TEA 又は Et ₃ N	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
UV	紫外線

10

20

【0015】

本発明の説明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」という用語及び類似の指示対象の使用は、別段の指示がない限り、単数及び複数の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記載は、本明細書中に別段の指示がない限り、その範囲内に入る別個の各値に個別に言及する簡潔な方法としての役割を果たすことを意図しているに過ぎず、別個の各値は、あたかも個別に本明細書に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書で提供されるあらゆる例又は例示的表現（例えば、「など」）の使用は、本発明をよりよく説明することを意図し、別段の主張がない限り、本発明の範囲に対する限定ではない。本明細書のいかなる表現も、特許請求されていない要素を本発明の実施に不可欠のものとして示していると解釈されるべきではない。

30

【0016】

本明細書で使用する場合、「アルキル」という用語は、直鎖状及び分枝状のC₁~C₈炭化水素基を指し、以下に限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2,2-ジメチルプロピル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル及び2-エチルブチルを含む。C_m~*n*という用語は、アルキル基が「*m*」~「*n*」個の炭素原子を有することを意味する。「アルキレン」という用語は、置換基を有するアルキル基を指す。アルキル（例えば、メチル）又はアルキレン（例えば、-CH₂-）基は、独立して選択される、例えばハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、アルコキシ、ニトロ、シアノ、アルキルアミノ、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、-NC、アミノ、-CO₂H、-CO₂C₁~C₆アルキル、-OCOC₁~C₆アルキル、C₃~C₁₀シクロアルキル、C₃~C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₅~C₁₀アリール及びC₅~C₁₀ヘテロアリールの

40

50

1つ又は複数、典型的には1～3つで置換することができる。「ハロアルキル」という用語は、特に、アルキル基の少なくとも1つの、例えば1～6つの、又は全ての水素がハロ原子で置換されているアルキル基を指す。

【0017】

「アルケニル」及び「アルキニル」という用語は、それぞれ二重結合又は三重結合をさらに含むアルキル基を示す。

【0018】

本明細書で使用する場合、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ及びヨードを指す。「アルコキシ」という用語は、-ORと定義され、Rは、アルキルである。

【0019】

本明細書で使用する場合、「アミノ」又は「アミン」という用語は、互換的に-NR₂基を指し、各Rは、例えば、H又は置換基である。一部の実施形態では、アミノ基は、さらに置換されて、アンモニウムイオン、例えばNR₃⁺を形成する。アンモニウム部分は、特に「アミノ」又は「アミン」の定義に含まれる。置換基は、例えば、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アミド又はカルボキシレートであり得る。R基は、例えば、ハロ、シアノ、アルケニル、アルキニル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、尿素、カルボニル、カルボキシレート、アミン及びアミドから選択される1つ又は複数、例えば1～4の基でさらに置換され得る。「アミド(amide)」又は「アミド(amido)」基は、アミン又はアミノ基に類似の基を互換的に指すが、C(O)、例えば-C(O)NR₂をさらに含む。いくつかの考えられるアミノ基又はアミド基(いくつかは、任意選択のアルキレン基、例えばアルキレン-アミノ又はアルキレン-アミドを有す)は、CH₂NH₂、CH(CH₃)NH₂、CH(CH₃)₂NH₂、CH₂CH₂NH₂、CH₂CH₂N(CH₃)₂、CH₂NHCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)N(CH₃)₂、CH₂C(O)NHphenyl、CH₂NHC(O)CH₃、CH₂NHCH₂CH₂OH、CH₂NHCH₂CO₂H、CH₂NH(CH₃)CH₂CO₂CH₃、CH₂NHCH₂CH₂OCH₃、CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OCH₃、CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)N(CH₃)₂、CH₂NH(CH₃)CH₂C(O)NHCH₃、CH₂CH₂CCH₃、CH₂NMe₂、CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂OH、CH₂NH(CH₃)CH₂CH₂F、CH₂N⁺(CH₃)₃、CH₂NHCH₂CHF₂、CH₂NHCH₂CH₃、

10

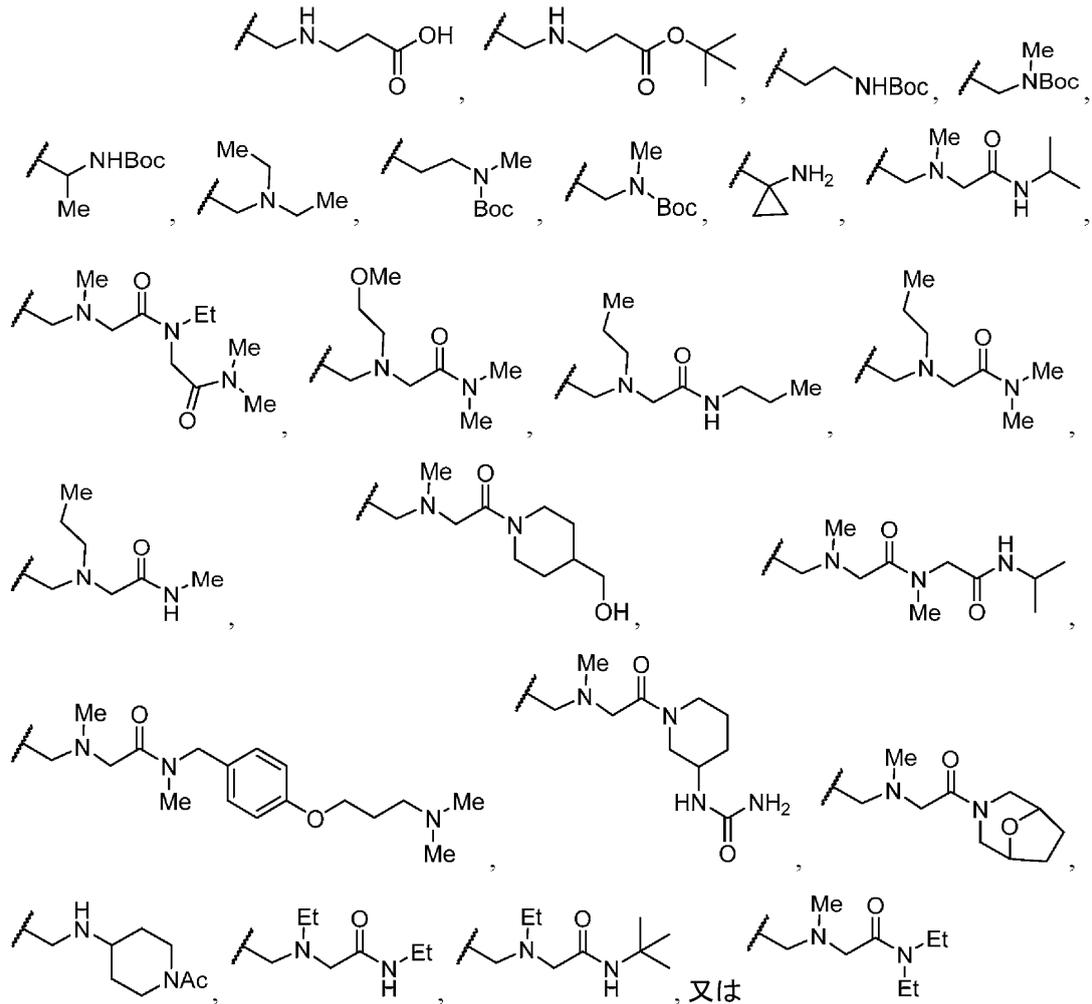
20

30

40

50

【化3】



10

20

を含む。

30

【0020】

本明細書で使用する場合、「アリール」という用語は、 $C_6 \sim 14$ 単環式若しくは多環式の芳香族基、好ましくは $C_6 \sim 10$ 単環式若しくは二環式の芳香族基又は $C_{10} \sim 14$ 多環式芳香族基を指す。アリール基の例としては、以下に限定されないが、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ピフェニル及びテルフェニルが挙げられる。アリールは、また、 $C_{10} \sim 14$ 二環式及び三環式の炭素の環を指し、1つの環は芳香族であり、他は飽和、部分的不飽和又は芳香族であり、環の1つはヘテロシクロアルキル環であってよい。例としては、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、又はテトラヒドロナフチル（テトラリニル）が挙げられるが、これらに限定されない。別段の指示がない限り、アリール基は、非置換であっても、例えばハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OCOC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_5 \sim C_{10}$ アリール、及び $-C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリールから独立して選択される1個以上、特に1~4個の基で置換されていてもよい。

40

【0021】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、単環式又は多環式の非芳香族炭素環式環を指し、多環式環は、縮合、架橋しているか又はスピロであり得る。炭素環式環は、3~10個の炭素環原子を有することができる。考えられる炭素環式環として

50

は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びシクロノニルが挙げられる。

【0022】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、合計で3個以上（例えば、3～12、4～10、4～8又は5～7個）の原子を含有し、その1～5個（例えば、1、2、3、4又は5個）の原子は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される、単環式又は多環式の（例えば、二環式の）、飽和又は部分的に不飽和の環系を意味する。多環式ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル環が分子の残りの部分に結合しているものである。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ジヒドロピロリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロピリジニル、オキサシクロヘプチル、ジオキサシクロヘプチル、チアシクロヘプチル及びジアザシクロヘプチルが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基はまた、ヘテロシクロアルキル環が、シクロアルキル環、ヘテロシクロアルキル環、アリール環、又はヘテロアリール環であり得る別の環に縮合している基を含む。例としては1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 7-ナフチリジン、デカヒドロイソキノリン、及びオクタヒドロ-1H-2, 2, 6-ナフチリジンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0023】

別段の指示がない限り、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基は、非置換であっても、1個以上、特に1～4個の基で置換されていてもよい。一部の考えられる置換基としては、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OCOC_{1-8}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール及び C_{5-10} ヘテロアリールが挙げられる。

20

【0024】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、1～3個の芳香環を含有し、芳香環のうちの少なくとも1個は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1～4個（例えば、1、2、3又は4個）のヘテロ原子を含有する、単環式又は多環式の環系（例えば、二環式）を指す。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、5～20、5～15、5～10又は5～7個の原子を有する。ヘテロアリールは、また、1つの環が芳香族であり、他の環が飽和、部分的に不飽和又は芳香族である、 C_{9-14} 二環式の環及び三環式の環を指す。ヘテロアリール基の例としては、以下に限定されないが、フラニル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、テトラゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フロピリジル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インドリジニル、インドリル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロピリジル、キノリニル、キノキサリニル、キアゾリニル、チアジアゾロピリミジル及びチエノピリジルが挙げられる。別段の指示がない限り、ヘテロアリール基は、非置換であっても、1個以上、特に1～4個又は1個若しくは2個の置換基で置換されていてもよい。考えられる置換基としては、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、アミノ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ アルキル、 $-OCOC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール及び C_{5-10} ヘテロアリールが挙げられる。

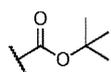
30

40

【0025】

50

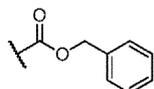
本明細書で使用する場合、B o c という用語は、
【化 4】



の構造を指す。

【0026】

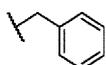
本明細書で使用する場合、C b z という用語は、
【化 5】



の構造を指す。

【0027】

本明細書で使用する場合、B n という用語は、
【化 6】



の構造を指す。

【0028】

本明細書で使用する場合、トリフルオロアセトアミドという用語は、
【化 7】



の構造を指す。

【0029】

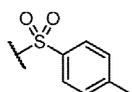
本明細書で使用する場合、トリチルという用語は、
【化 8】



の構造を指す。

【0030】

本明細書で使用する場合、トシルという用語は、
【化 9】



の構造を指す。

【0031】

本明細書で使用する場合、T r o c という用語は、

10

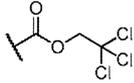
20

30

40

50

【化 1 0】

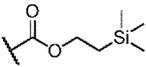


の構造を指す。

【0 0 3 2】

本明細書で使用する場合、T e o c という用語は、

【化 1 1】

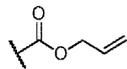


の構造を指す。

【0 0 3 3】

本明細書で使用する場合、A l l o c という用語は、

【化 1 2】

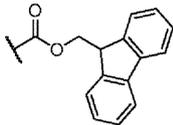


の構造を指す。

【0 0 3 4】

本明細書で使用する場合、F m o c という用語は、

【化 1 3】



の構造を指す。

【0 0 3 5】

本開示の化合物

本明細書に開示される化合物は、本明細書に開示される化合物の1つ又は複数の原子が、同じ原子番号を有するが、通常、天然に見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置換されている、全ての薬学的に許容される同位体標識化合物を含む。開示される化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I及び¹²⁵Iが含まれる。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用部位若しくは作用様式又は薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を同定することにより、化合物の有効性の決定又は測定を促進するのに有用であろう。本開示の特定の同位体標識化合物、例えば放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び/又は基質の組織内分布の試験に有用である。放射性同位体のトリチウム、即ち³H及び炭素-14、即ち¹⁴Cは、取り込みの容易さ及び検出手段の準備ができているという点から、この目的に特に有用である。

【0 0 3 6】

重水素、即ち²Hなどのより重い同位体で置換すると、代謝安定性が高まることから生じる一定の治療上の利点(例えば、インピボ半減期の延長又は必要投与量の減少)を得ることができ、このため、一部の状況ではこの置換が好ましい。

【0 0 3 7】

10

20

30

40

50

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N のような陽電子放出同位体での置換は、基質の受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮像法（PET）試験において有用であり得る。構造（I）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術により、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、下記の調製及び実施例に記載されているものと類似の方法により調製することができる。

【0038】

本明細書に開示される同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術により、又は以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、付帯の実施例及びスキームに記載されているものと類似の方法により調製することができる。

【0039】

本明細書に開示される化合物のあるものは、光学異性体及び配座異性体（又はコンフォーマー）を含む立体異性体（即ち原子の空間的配置のみが異なる異性体）として存在し得る。本明細書に開示される化合物は、両方が純粋な個々の立体異性体調製物及びそれぞれを多く含む調製物、並びに両方がそのような立体異性体のラセミ混合物、並びに当業者に公知の方法に従って分離され得る個々のジアステレオマー及びエナンチオマーとして、全ての立体異性体を含む。さらに、本明細書に開示される化合物は、それらの化合物の全ての互変異性型を含む。

本明細書に開示される化合物のあるものは、分子の他の部分との立体相互作用の結果として、分子中の単結合の周りの回転が妨げられるか、又は非常に遅くされる場合に生じる、配座立体異性体であるアトロプ異性体として存在し得る。本明細書に開示される化合物は、両方が純粋な個々のアトロプ異性体調製物、それぞれを多く含む調製物又はそれぞれの不特定混合物として全てのアトロプ異性体を含む。単結合の周りの回転障壁が十分に高く、且つ立体配座間の相互変換が十分に遅い場合、異性体種の分離及び単離が可能である場合がある。

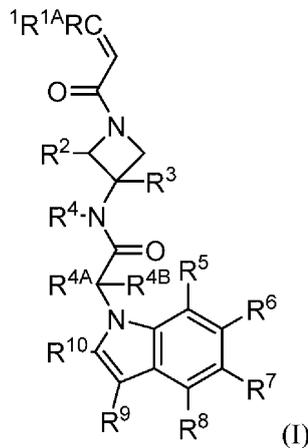
【0040】

実施形態

実施形態 1

本発明の一実施形態では、本発明は、式（I）

【化14】



[ここで

R^1 及び $\text{R}^{1\text{A}}$ は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキレン- OH 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキレン- $\text{O}-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、又は $\text{C}_{1\sim 6}$ アルキレン- $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり；

R^2 は、独立して、 H 又は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R^3 は独立して、 H 、 $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル、又は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキル- OH であり；

R^4 は、独立して、 H 又は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

$\text{R}^{4\text{A}}$ は、独立して、 H 又は $-\text{C}_{1\sim 6}$ アルキルであり；

R⁴ 及び R^{4A} は、それらが結合する原子と共に、6 ~ 12 員アリアル若しくはヘテロアリアル、3 ~ 8 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5 ~ 12 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は 3 ~ 8 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキル基は O、N 又は S から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は C = O 基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S = O 又は SO₂ を含んでもよく；

R^{4B} は、独立して、H 又は -C₁₋₆ アルキルであり；

R⁵ は、独立して、H、ハロ、-C₁₋₆ アルキル、又は -C₁₋₆ アルキル-CN であり；

10

R⁶ は、独立して、H、ハロ若しくは -C₁₋₆ アルキル、6 ~ 12 員アリアル、5 ~ 12 員ヘテロアリアル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5 ~ 12 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリアル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N 又は S から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は C = O 基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S = O 又は SO₂ を含んでもよく；

R⁷ は、独立して、H、ハロ若しくは -C₁₋₆ アルキル、-O-C₁₋₆ アルキル、-S-C₁₋₆ アルキル、-NO₂、-CN、-CF₃、6 ~ 12 員アリアル、5 ~ 12 員ヘテロアリアル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5 ~ 12 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリアル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N 又は S から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は C = O 基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S = O 又は SO₂ を含んでもよく；

20

R⁸ は、独立して、H、ハロ又は -C₁₋₆ アルキルであり；

R⁹ は、独立して、H、OH、-C₁₋₆ アルキル、-OC₁₋₆ アルキル、-C₁₋₆ アルキル-O-C₁₋₆ アルキル、ハロ、-O-ハロC₁₋₆ アルキル、-CN、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-NR^aR^b、-NR^aR^b、-(NR^aR^b)_n、-OSO₂R^a、-SO₂R^a、-(CH₂CH₂O)_nCH₃、-(=O)、-C(=O)、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)C(=O)OR^a、-C(=O)NR^aR^b、-O-SiR^aR^bR^c、-SiR^aR^bR^c、-O-(3 ~ 12 員シクロアルキル)、-O-(3 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)-6 ~ 12 員アリアル、-C(=O)-5 ~ 12 員ヘテロアリアル、-C(=O)-3 ~ 12 員シクロアルケニル、-C(=O)-3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、-C(=O)-3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-5 ~ 12 員スピロシクロアルキル、-C(=O)-5 ~ 12 員スピロヘテロシクロアルキル、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-6 ~ 12 員アリアル、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-5 ~ 12 員ヘテロアリアル、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、-C₁₋₆ アルキル-C(=O)-5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、6 ~ 12 員アリアル、5 ~ 12 員ヘテロアリアル、3 ~ 12 員シクロアルケニル、3 ~ 12 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは 3 ~ 12 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は 5 ~ 12 員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキ

30

40

50

ル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；なおさらに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基を含むR⁹基上の、2つの隣接する炭素原子、又は隣接する炭素原子と隣接する窒素原子は、非置換であるか、若しくは1、2若しくは3個のR¹¹基で置換された5～6員、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル環を共に形成してもよく；

R¹⁰は、独立して、H、ハロ、-NH-C₁～₈アルキル、-N(C₁～₈アルキル)₂、-NH-C₀～₃アルキレン-C₆～₁₄アリール、-NH-C₀～₃アルキレン-C₂～₁₄ヘテロアリール、-NH-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄シクロアルキル、-NH-C₀～₃アルキレン-C₂～₁₄ヘテロシクロアルキル、シアノ若しくはC₁～₆アルキレン-アミン、-C₁～₆アルキル、-C(=O)NR^aR^b、-C(=O)OR^a、-C(=O)、-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄シクロアルキル、-C₀～₃アルキレン-C₆～₁₄アリール、-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄ヘテロアリール、-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄シクロアルキル、-C₀～₃アルキレン-C₂～₁₄ヘテロシクロアルキル、-C₁～₆アルコキシ、-O-C₀～₃アルキレン-C₆～₁₄アリール、-O-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄ヘテロアリール、-O-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄シクロアルキル、-O-C₀～₃アルキレン-C₂～₁₄ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-(3～10員ヘテロシクロアルキル)、-C(=O)-6～12員アリール、-C(=O)-5～12員ヘテロアリール、-C(=O)-3～12員シクロアルケニル、-C(=O)-3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、-C(=O)-3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、-C(=O)-5～12員二環式スピロシクロアルキル、-C(=O)-5～12員スピロヘテロシクロアルキル、6～12員アリール、5～12員ヘテロアリール、3～12員シクロアルケニル、3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、5～12員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5～12員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基であり、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

或いは、R⁹及びR¹⁰は、それらが結合する原子と共に、6～12員アリール、5～12員ヘテロアリール、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基から選択される環を形成し、ここで、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル基はO、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、R⁹及びR¹⁰が環を形成する場合、環は非置換か、又は1、2若しくは3個のR¹¹基で置換されており；さらに、環がシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基である場合、環は、C=O基をさらに含んでもよく；

R¹¹は、独立して、H、-OH、ハロ、シアノ、-C₁～₆アルキル、-C₁～₆ハロアルキル、-C₁～₆アルキル-OH、-C₂～₆アルケニル、-C₂～₆アルキニル、-(CH₂CH₂O)_nR^a、-CSR^a、-CS(=O)R^a、-SR^a、-SOR^a、-OSO₂R^a、-SO₂R^a、-(CH₂CH₂O)_nCH₃、-(=O)、-C(=O)、-O-R^a、-C(=O)R^a、-(CH₂)_n-NR^aR^b、-NR^aR^b；-C(=O)NR^aR^b、-C(=O)OR^a、-CH(=O)、-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄シクロアルキル、-C₀～₃アルキレン-C₂～₁₄ヘテロシクロアルキル、-C₀～₃アルキレン-C₆～₁₄アリール、-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄ヘテロアリール、-C₁～₆アルキレン-アミン、-C₁～₆アルコキシ、-O-C₀～₃アルキレン-C₆～₁₄アリール、-O-C₀～₃アルキレン-C₃～₁₄ヘテロアリール、-O-C₀～₃アルキ

10

20

30

40

50

レン - C₃ ~ 1₄シクロアルキル、 - O - C₀ ~ 3アルキレン - C₂ ~ 1₄ヘテロシクロアルキル、 - NH - C₁ ~ 8アルキル、 - N (C₁ ~ 8アルキル)₂、 - NH - C₀ ~ 3アルキレン - C₆ ~ 1₄アリール、 - NH - C₀ ~ 3アルキレン - C₂ ~ 1₄ヘテロアリール、 - NH - C₀ ~ 3アルキレン - C₃ ~ 1₄シクロアルキル、 - NH - C₀ ~ 3アルキレン - C₂ ~ 1₄ヘテロシクロアルキル、 - C₁ ~ 6アルキレン - アミン - C (= O) - (3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル)、 - C (= O) - 6 ~ 12員アリール、 - C (= O) - 5 ~ 12員ヘテロアリール、 - C (= O) - 3 ~ 12員シクロアルケニル、 - C (= O) - 3 ~ 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 - C (= O) - 3 ~ 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 - C (= O) - 5 ~ 12員二環式スピロシクロアルキル、 - C (= O) - 5 ~ 12員スピロヘテロシクロアルキル、 6 ~ 12員アリール、 5 ~ 12員ヘテロアリール、 3 ~ 12員シクロアルケニル、 3 ~ 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは3 ~ 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、 5 ~ 12員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は5 ~ 12員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、R⁴、R^{4A}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹置換基のいずれかのヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、ここでシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、C=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、R¹、R²、R³、R⁴、R^{4a}、R^{4B}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹置換基のいずれかの - C₁ ~ 6アルキル、 - C₂ ~ 6アルケニル、 - C₂ ~ 6アルキニル及び - OC₁ ~ 6アルキルは、非置換であるか、又はOH、 - OC₁ ~ 6アルキル、 - C₁ ~ 6アルキル - O - C₁ ~ 6アルキル、ハロ、 - O - ハロC₁ ~ 6アルキル、 - CN、 - NR^aR^b、 - (NR^aR^bR^c)_n、 - OSO₂R^a、 - SO₂R^a、 - (CH₂CH₂O)_nCH₃、 - (=O)、 - C (=O)、

- C (=O)R^a、 - OC (=O)R^a、 - C (=O)OR^a、 - C (=O)NR^aR^b、 - O - SiR^aR^bR^c、 - SiR^aR^bR^c、 - O - (3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル)、 6 ~ 12員アリール若しくはヘテロアリール、 3 ~ 12員シクロアルケニル、 3 ~ 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 3 ~ 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル又は5 ~ 12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基から独立して選択される1、2又は3個のR¹²置換基で置換されており、ここでヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；

ここで、R⁴、R^{4A}、R^{4B}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²置換基のいずれかのアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は非置換であっても、OH、ハロ、 - NR^cR^d、 - OR^a、 - C₁ ~ 6アルキル、 - OC₁ ~ 6アルキル、 - C₁ ~ 6アルキル - OH、 - C₁ ~ 6アルキル - O - C₁ ~ 6アルキル、C₁ ~ 6ハロアルキル、 - O - ハロC₁ ~ 6アルキル、 - SO₂R^c、 - CN、 - C₁ ~ 6アルキル - NR^cR^d、 - C (=O)NR^cR^d、 - C (=O)R^c、 - OC (=O)R^a、 - C (=O)OR^c、 - C₁ ~ 6アルキル - 6 ~ 12員アリール、 - C₁ ~ 6アルキル - 5 ~ 12員ヘテロアリール、 - C₁ ~ 6アルキル - 3 ~ 12員シクロアルケニル、 - C₁ ~ 6アルキル - 3 ~ 12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 - C₁ ~ 6アルキル - 3 ~ 12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、6～12員アリール、5～12員ヘテロアリール、3～12員シクロアルケニル、3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、5～12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員二環式スピロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員スピロヘテロシクロアルキル基から独立して選択される1、2、3若しくは4個の R^{13} 置換基で置換されていてもよく、ここで R^{13} のヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^{13} のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく； R^{13} のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基は非置換であってよく、又は1、2若しくは3個の R^a 置換基で置換されていてもよく；

10

ここで、各 R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d は、独立して、水素、OH、O、シアノ、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(ハ口)_n、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $NR^{14}R^{14}$ 、フェニル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-C(=O)OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-C(=O)-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-C(=O)-NH- $C_{1\sim 6}$ アルキル-6～12員アリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-C(=O)-NH-6～12員アリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-3～12員シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-3～12員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-6～12員アリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O-3～12員シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O-3～12員ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O-6～12員アリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O-5～12員ヘテロアリール、6～12員アリール、5～12員ヘテロアリール、3～12員単環式若しくは二環式シクロアルキル、3～12員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、又は5～12員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基であり、ここで R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d のヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル基、又は R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の $-C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の $-C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は、二重結合を含んでもよく、さらに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のシクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基並びに R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d - $C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基はC=O基を含有してもよく；且つ

20

30

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d のアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、スピロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基、若しくは R^a 、 R^b 、 R^c 及び R^d の $-C_{1\sim 6}$ アルキル-ヘテロシクロアルキル基のヘテロシクロアルキル基は非置換であっても、1、2、3、若しくは4個の R^{14} 置換基で置換されていてもよく；ここで各 R^{14} は、H、OH、ハ口、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル(ハ口)_n、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_{1\sim 6}$ ハ口アルキル、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル又は $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル- $N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-3\sim 12$ 員シクロアルキル、5～12員ヘテロアリール、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-6～12員アリール又は-6～12員アリールから独立して選択され；

40

ここで、nは0、1、2又は3である]

を有する化合物、又は

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬

50

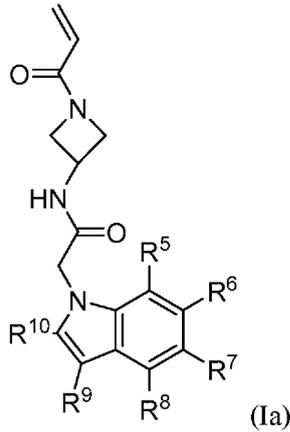
学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0041】

実施形態2

本発明の別の態様では、本発明は、式(Ia)

【化15】



10

の構造を有する化合物、又は

その立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩を含む。

20

【0042】

実施形態3

本発明の別の実施形態では、 R^1 及び R^{1A} は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン-OH、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- C_{1-6} アルキル、又は C_{1-6} アルキレン- $NR^{10}R^{11}$ である。

【0043】

実施形態4

本発明の別の実施形態では、 R^1 は、Hである。

【0044】

30

実施形態5

本発明の別の実施形態では、 R^{1A} は、Hである。

【0045】

実施形態6

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、独立して、H又は $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0046】

実施形態7

本発明の別の実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0047】

実施形態8

本発明の別の実施形態では、 R_3 は、 $-C_{1-6}$ アリールである。

【0048】

実施形態9

本発明の別の実施形態では、 R^3 は、Hである。

【0049】

実施形態10

本発明の別の実施形態では、 R^4 は、H又は $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0050】

実施形態11

本発明の別の実施形態では、 R^4 は、Hである。

50

【 0 0 5 1 】

実施形態 1 2

本発明の別の実施形態では、 R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキルである。

【 0 0 5 2 】

実施形態 1 3

本発明の別の実施形態では、 R^4 は、 $-CH_3$ である。

【 0 0 5 3 】

実施形態 1 4

本発明の別の実施形態では、 R^{4A} は、独立して、 H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである。

【 0 0 5 4 】

実施形態 1 5

本発明の別の実施形態では、 R^{4A} は、 H である。

【 0 0 5 5 】

実施形態 1 6

本発明の別の実施形態では、 R^4 及び R^{4A} は、それらが結合する原子と共に、6 ~ 12 員アリール若しくはヘテロアリール、3 ~ 8 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、5 ~ 12 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は 3 ~ 8 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基を形成し、ここで、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル基は O 、 N 又は S から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は $C=O$ 基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、 $S=O$ 又は SO_2 を含んでもよい。

【 0 0 5 6 】

実施形態 1 7

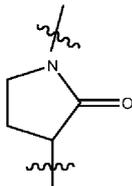
本発明の別の実施形態では、 R^4 及び R^{4A} はそれらが結合する原子と共に、ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【 0 0 5 7 】

実施形態 1 8

本発明の別の実施形態では、 R^4 及び R^{4A} はそれらが結合する原子と共に、

【 化 1 6 】



を形成する。

【 0 0 5 8 】

実施形態 1 9

本発明の別の実施形態では、 R^{4B} は、 $-C_{1-6}$ アリールである。

【 0 0 5 9 】

実施形態 2 0

本発明の別の実施形態では、 R^{4B} は、 H である。

【 0 0 6 0 】

実施形態 2 1

本発明の別の実施形態では、 R^5 は、 H である。

【 0 0 6 1 】

実施形態 2 2

本発明の別の実施形態では、 R^5 は、 $-CH_3$ である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

実施形態 2 3

本発明の別の実施形態では、 R^6 は、独立して、H、ハロ若しくは $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $6\sim 12$ 員アリール、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリール、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $5\sim 12$ 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリール、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよい。

10

【 0 0 6 3 】

実施形態 2 4

本発明の別の実施形態では、 R^6 は、Hである。

【 0 0 6 4 】

実施形態 2 5

本発明の別の実施形態では、 R^7 は独立して、H、ハロ若しくは $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $6\sim 12$ 員アリール、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリール、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $5\sim 12$ 員スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル、又は $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、S=O又はSO₂を含んでもよい。

20

【 0 0 6 5 】

実施形態 2 6

本発明の別の実施形態では、 R^7 は、ハロである。

【 0 0 6 6 】

実施形態 2 7

本発明の別の実施形態では、 R^7 は、Clである。

30

【 0 0 6 7 】

実施形態 2 8

本発明の別の実施形態では、 R^7 は、Brである。

【 0 0 6 8 】

実施形態 2 9

本発明の別の実施形態では、 R^8 は、 $-C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【 0 0 6 9 】

実施形態 3 0

本発明の別の実施形態では、 R^8 は、Hである。

【 0 0 7 0 】

実施形態 3 1

本発明の別の実施形態では、 R^9 は、独立して、H、OH、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-O- $C_{1\sim 6}$ アルキル、ハロ、 $-O$ -ハロ $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル-C(=O)-NR^aR^b、 $-NR^aR^b$ 、 $-(NR^aR^bR^c)_n$ 、 $-OSO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、 $-(=O)$ 、 $-C(=O)$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-O-SiR^aR^bR^c$ 、 $-SiR^aR^bR^c$ 、 $-O-(3\sim 12$ 員シクロアルキル)、 $-O-(3\sim 12$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(=O)-6\sim 12$ 員アリール、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員ヘテロアリール、 $-C(=O)-3\sim 12$ 員シクロアルケニル、 $-C(=O)-3\sim 12$ 員単環式若しく

40

50

は二環式シクロアルキル、 $-C(=O)-3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員スピロシクロアルキル、 $-C(=O)-5\sim 12$ 員スピロヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-6\sim 12$ 員アリアル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-5\sim 12$ 員ヘテロアリアル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-5\sim 12$ 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル $-C(=O)-5\sim 12$ 員スピロヘテロシクロアルキル基、 $6\sim 12$ 員アリアル、 $5\sim 12$ 員ヘテロアリアル、 $3\sim 12$ 員シクロアルケニル、 $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは $3\sim 12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル基、 $5\sim 12$ 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は $5\sim 12$ 員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基から選択され、ここで、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらに、スピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよく；なおさらに、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、スピロシクロアルキル、若しくはスピロヘテロシクロアルキル基を含むR⁹基上の、2つの隣接する炭素原子、又は隣接する炭素原子と隣接する窒素原子は、非置換であるか、若しくは1、2若しくは3個のR¹¹基で置換された5～6員シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、スピロシクロアルキル若しくはスピロヘテロシクロアルキル環を共に形成してもよい。

10

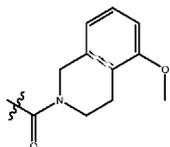
20

【0071】

実施形態32

本発明の別の実施形態では、R⁹は、

【化17】



30

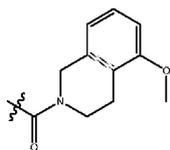
である。

【0072】

実施形態33

本発明の別の実施形態では、R⁹は、

【化18】



40

である。

【0073】

実施形態34

本発明の別の実施形態では、R¹⁰は、独立して、H、ハロ、OH、 $-NH-C_{1\sim 8}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 8}$ アルキル)₂、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン $-C_{6\sim 14}$ アリアル、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン $-C_{2\sim 14}$ ヘテロアリアル、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン $-C_{3\sim 14}$ シクロアルキル、 $-NH-C_{0\sim 3}$ アルキレン $-C_{2\sim 14}$ ヘテロシクロアルキル、シアノ、若しくは $C_{1\sim 6}$ アルキレン $-$ アミン、 $-C_{1\sim 6}$ アルキル、 $-C(=O)NR^a$

50

R^b 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)$ 、 $-C_{0-3}$ アルキレン- C_{3-14} シクロアルキル、 $-C_{0-3}$ アルキレン- C_{6-14} アリール、 $-C_{0-3}$ アルキレン- C_{3-14} ヘテロアリール、 $-C_{0-3}$ アルキレン- C_{3-14} シクロアルキル、 $-C_{0-3}$ アルキレン- C_{2-14} ヘテロシクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-O-C_{0-3}$ アルキレン- C_{6-14} アリール、 $-O-C_{0-3}$ アルキレン- C_{3-14} ヘテロアリール、 $-O-C_{0-3}$ アルキレン- C_{3-14} シクロアルキル、 $-O-C_{0-3}$ アルキレン- C_{2-14} ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-(3-10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-C(=O)-6-12$ 員アリール、 $-C(=O)-5-12$ 員ヘテロアリール、 $-C(=O)-3-12$ 員シクロアルケニル、 $-C(=O)-3-12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、 $-C(=O)-3-12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $-C(=O)-5-12$ 員二環式スピロシクロアルキル、 $-C(=O)-5-12$ 員スピロヘテロシクロアルキル、 $6-12$ 員アリール、 $5-12$ 員ヘテロアリール、 $3-12$ 員シクロアルケニル、 $3-12$ 員単環式若しくは二環式シクロアルキル、若しくは $3-12$ 員単環式若しくは二環式ヘテロシクロアルキル、 $5-12$ 員単環式若しくは二環式スピロシクロアルキル、又は $5-12$ 員単環式若しくは二環式スピロヘテロシクロアルキル基であり、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びスピロヘテロシクロアルキル基は、O、N又はSから独立に選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、シクロアルキル、スピロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はC=O基を含んでもよく、さらにスピロヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基はS=O又はSO₂を含んでもよい。

10

【0074】

20

実施形態35

本発明の別の実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_3$ である。

【0075】

実施形態36

本発明の別の実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0076】

実施形態37

本発明の別の実施形態では、 R^{10} は、 C_{0-3} アルキレン-シクロアルキルである。

【0077】

実施形態38

本発明の別の実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2-C_{0-3}$ アルキレン-シクロアルキルである。

30

【0078】

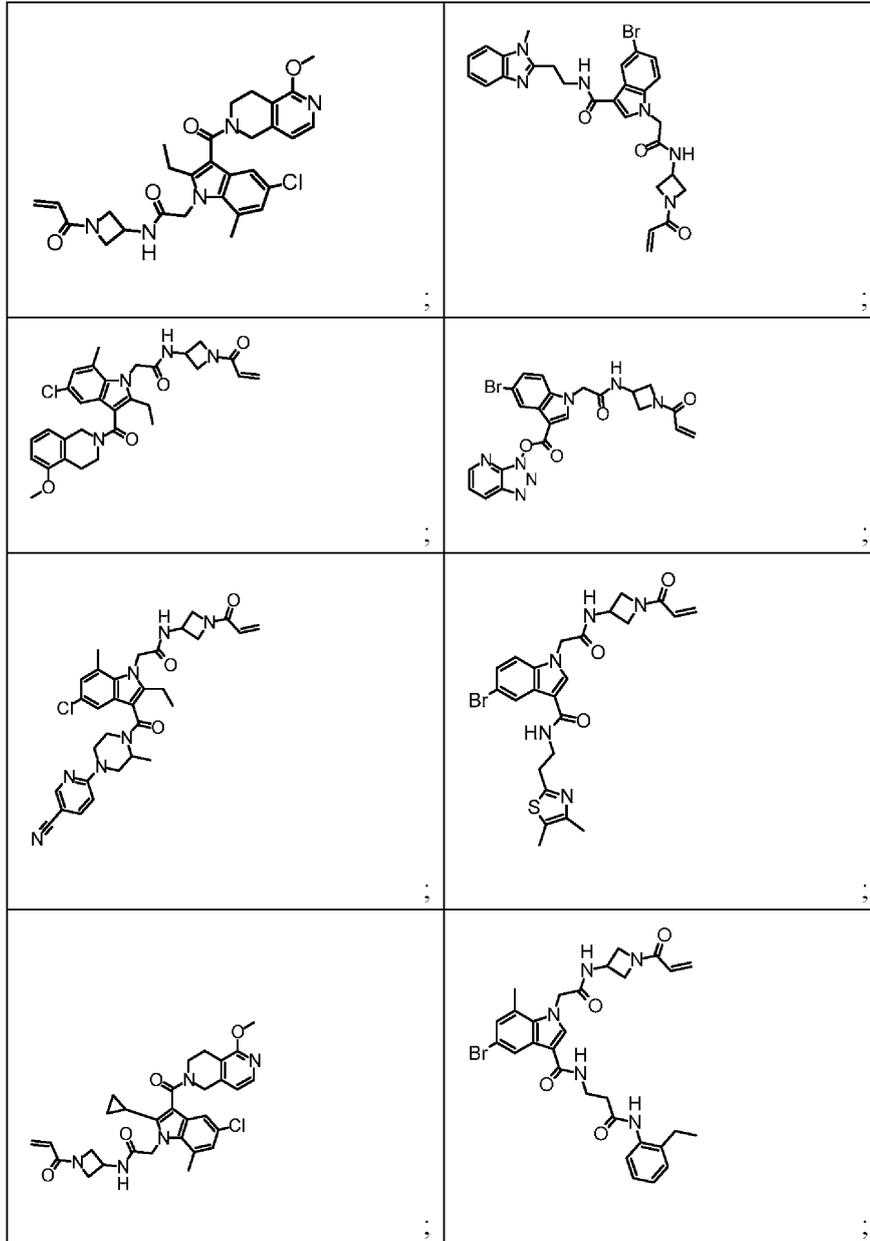
実施形態39

本発明の別の実施形態では、本化合物は以下の表中の式

40

50

【化 1 9】



10

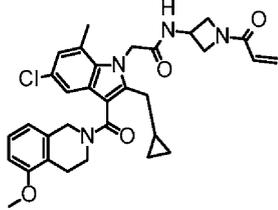
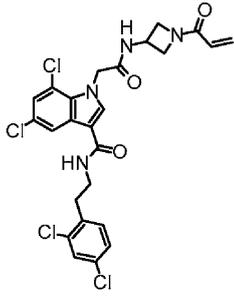
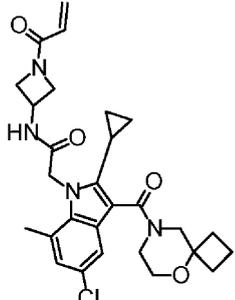
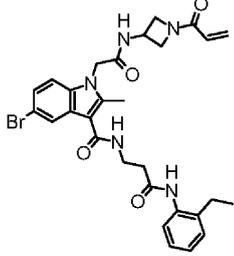
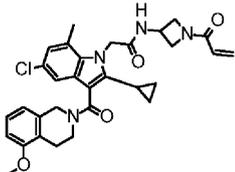
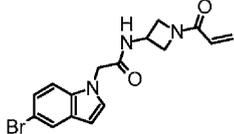
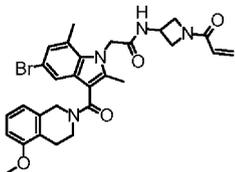
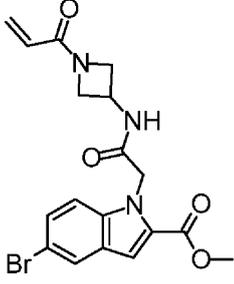
20

30

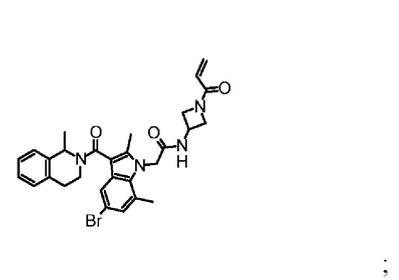
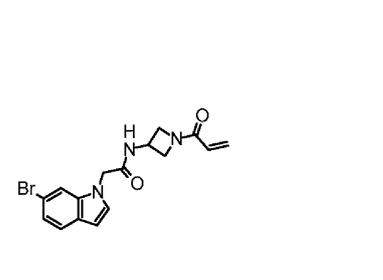
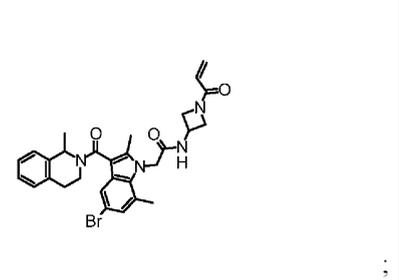
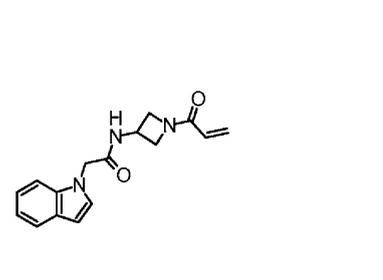
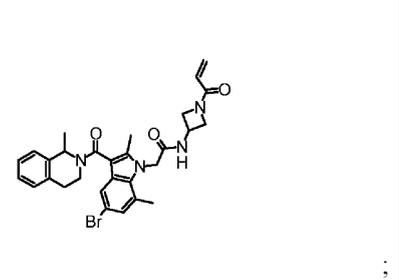
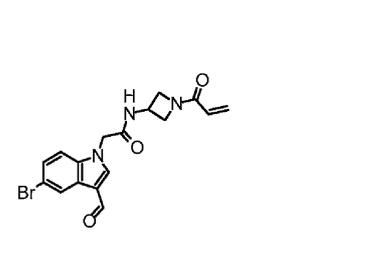
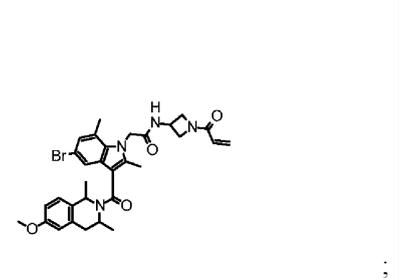
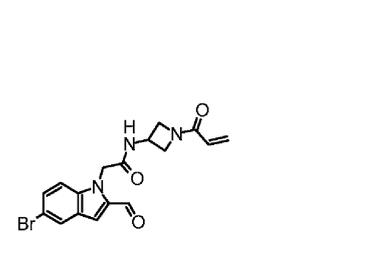
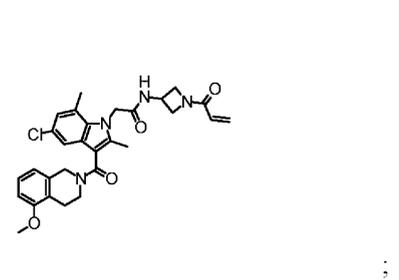
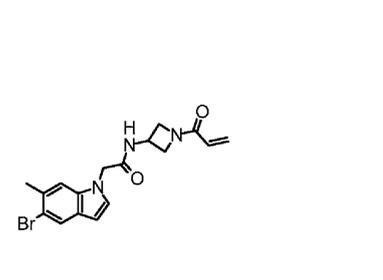
40

50

【化 2 0】

		10
		20
		30
		40

【化 2 1】

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

10

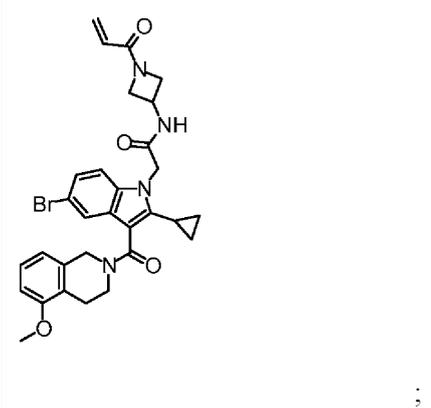
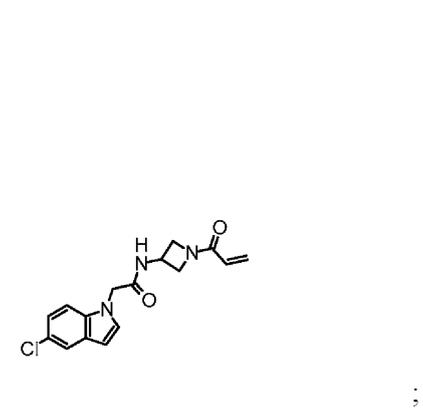
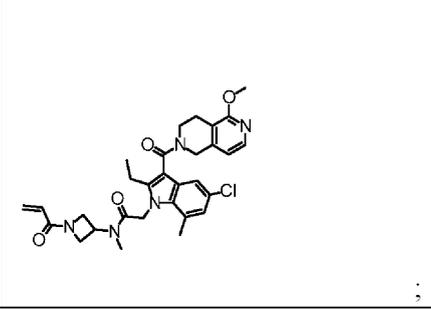
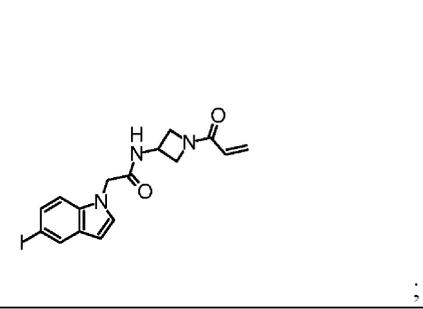
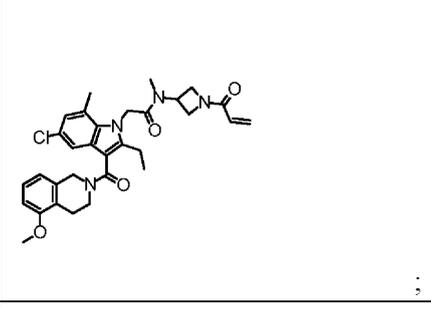
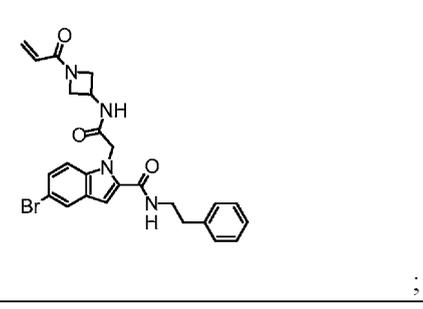
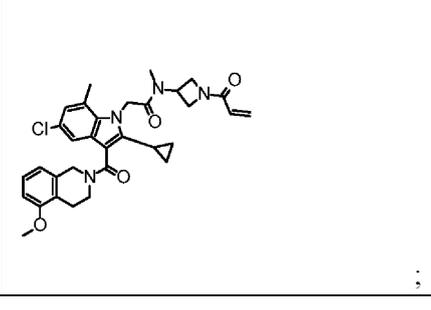
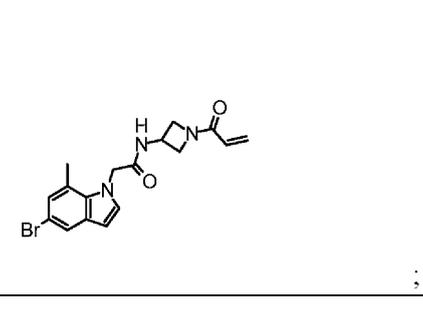
20

30

40

50

【化 2 2】

 <p>;</p>	 <p>;</p>	10
 <p>;</p>	 <p>;</p>	20
 <p>;</p>	 <p>;</p>	30
 <p>;</p>	 <p>;</p>	40

10

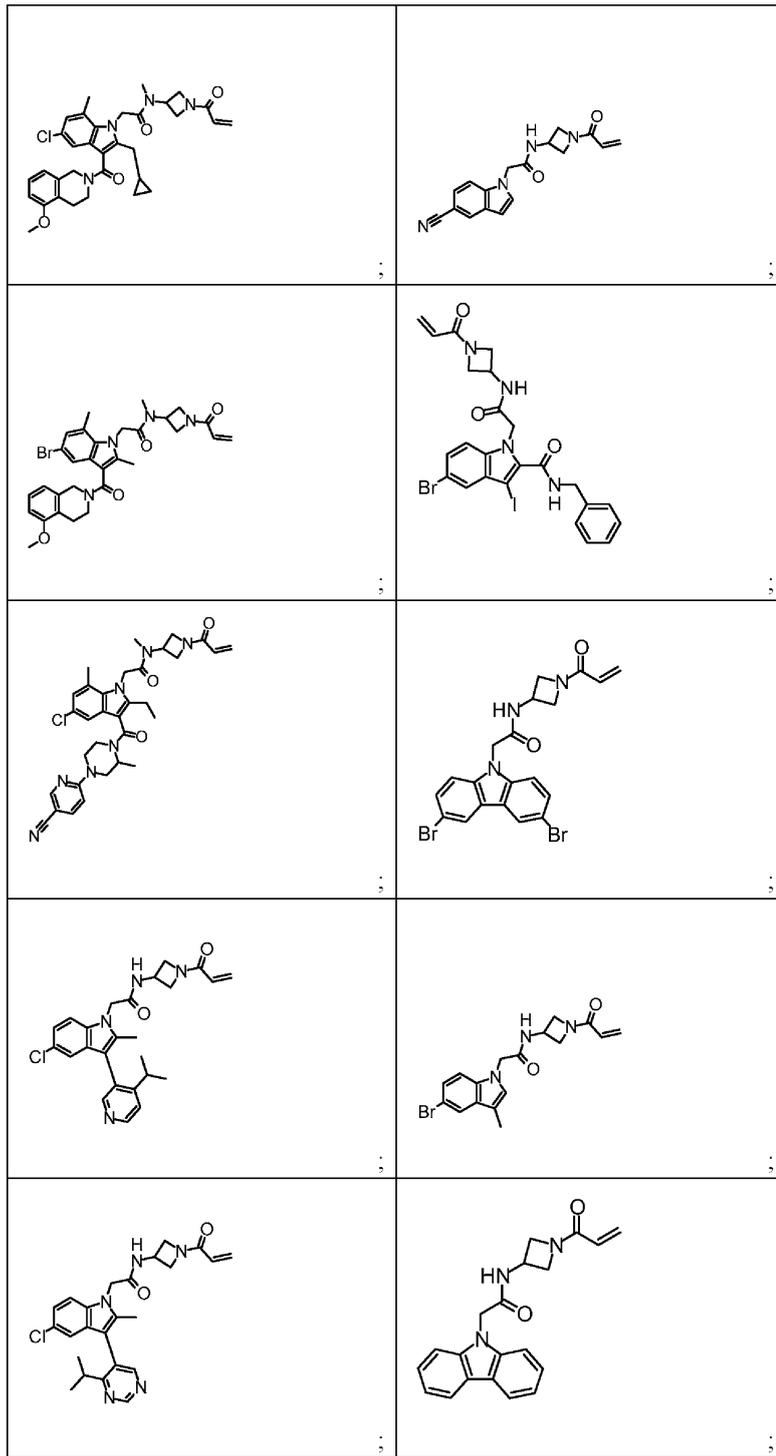
20

30

40

50

【化 2 3】



10

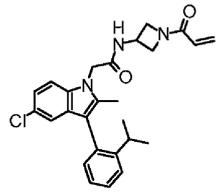
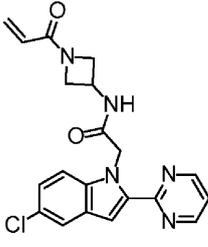
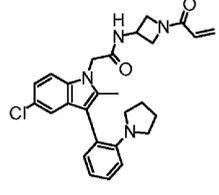
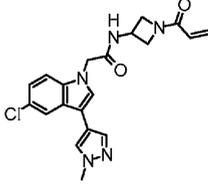
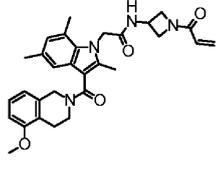
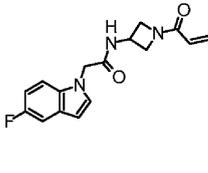
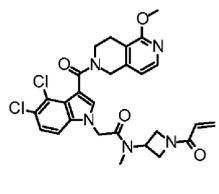
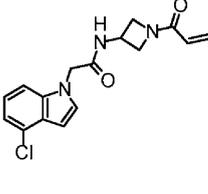
20

30

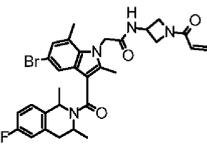
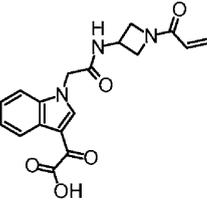
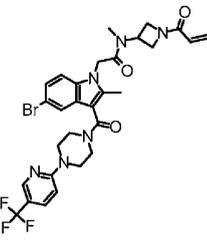
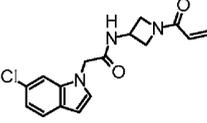
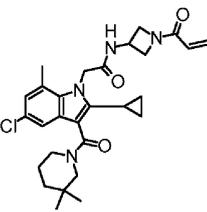
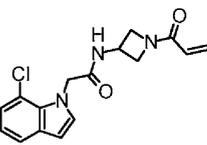
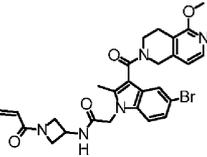
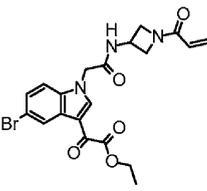
40

50

【化 2 4】

		10
		20
		30
		40

【化 2 5】

		10
		
		30
		

10

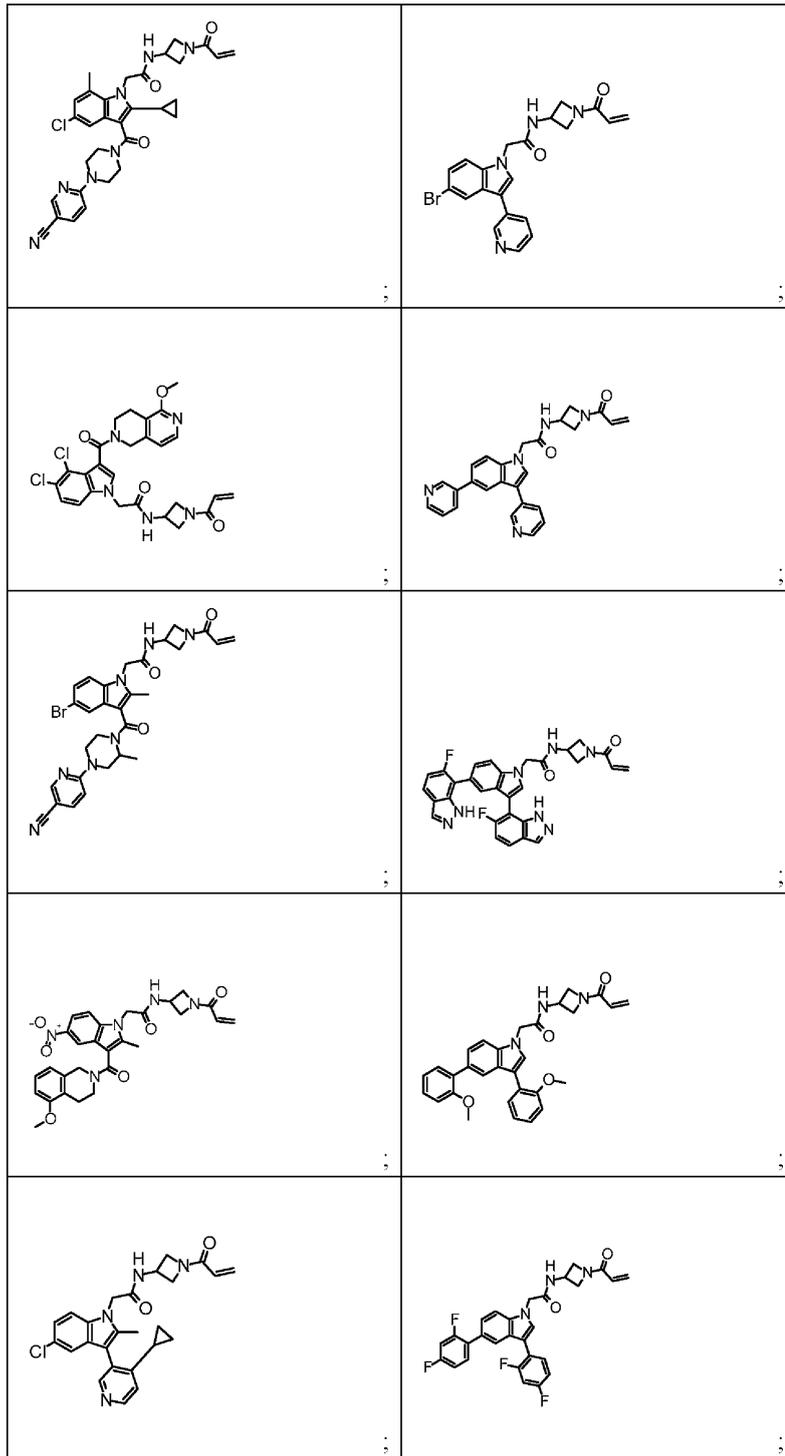
20

30

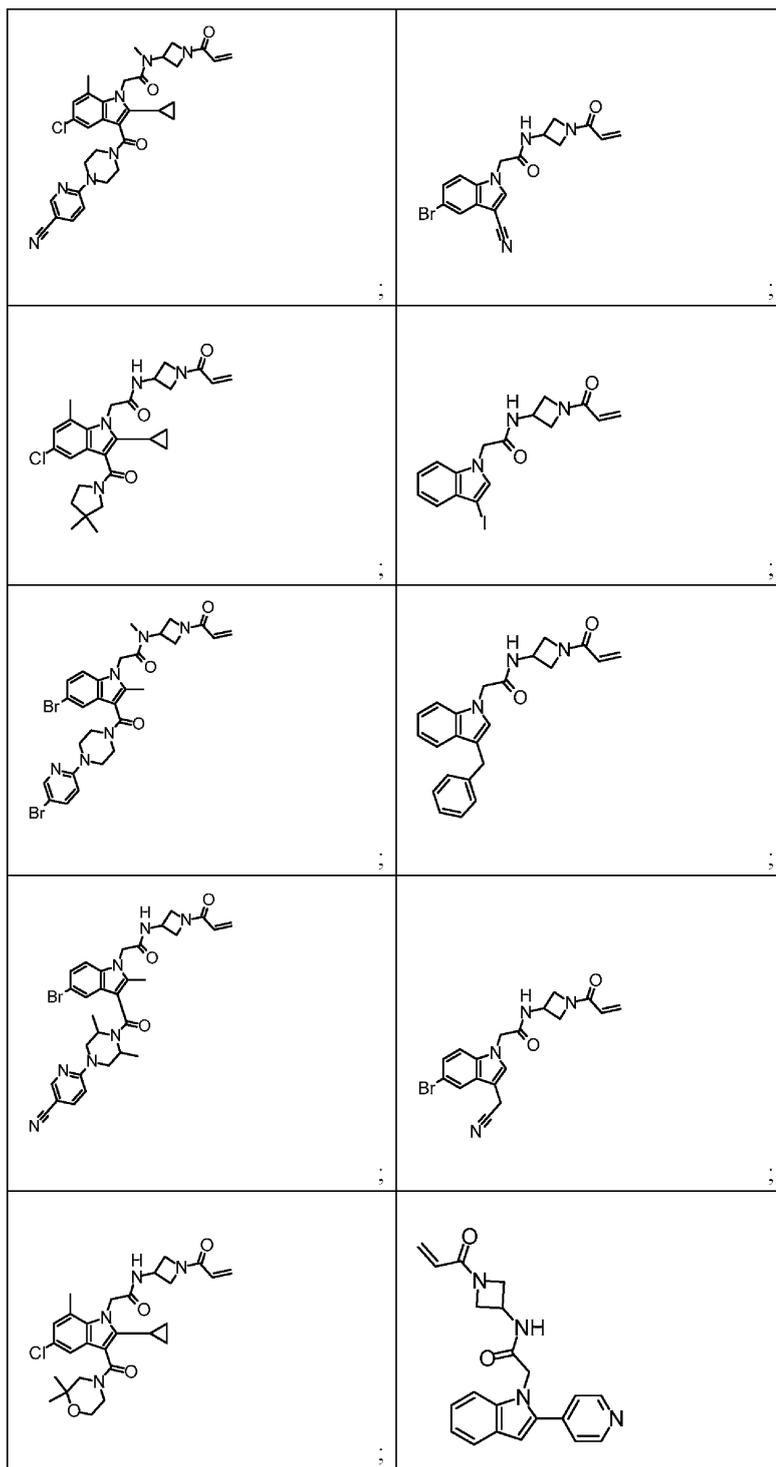
40

50

【化 2 6】



【化 2 7】



10

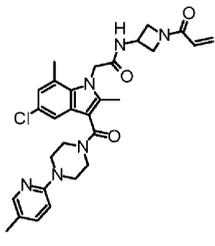
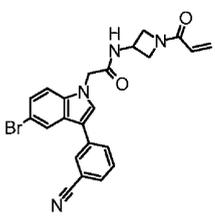
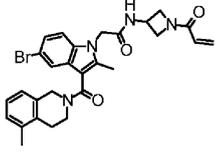
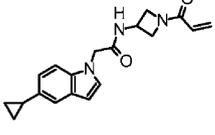
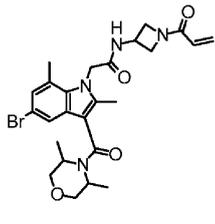
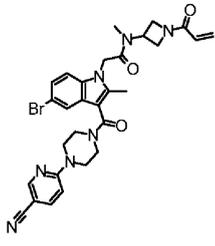
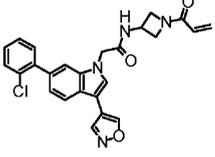
20

30

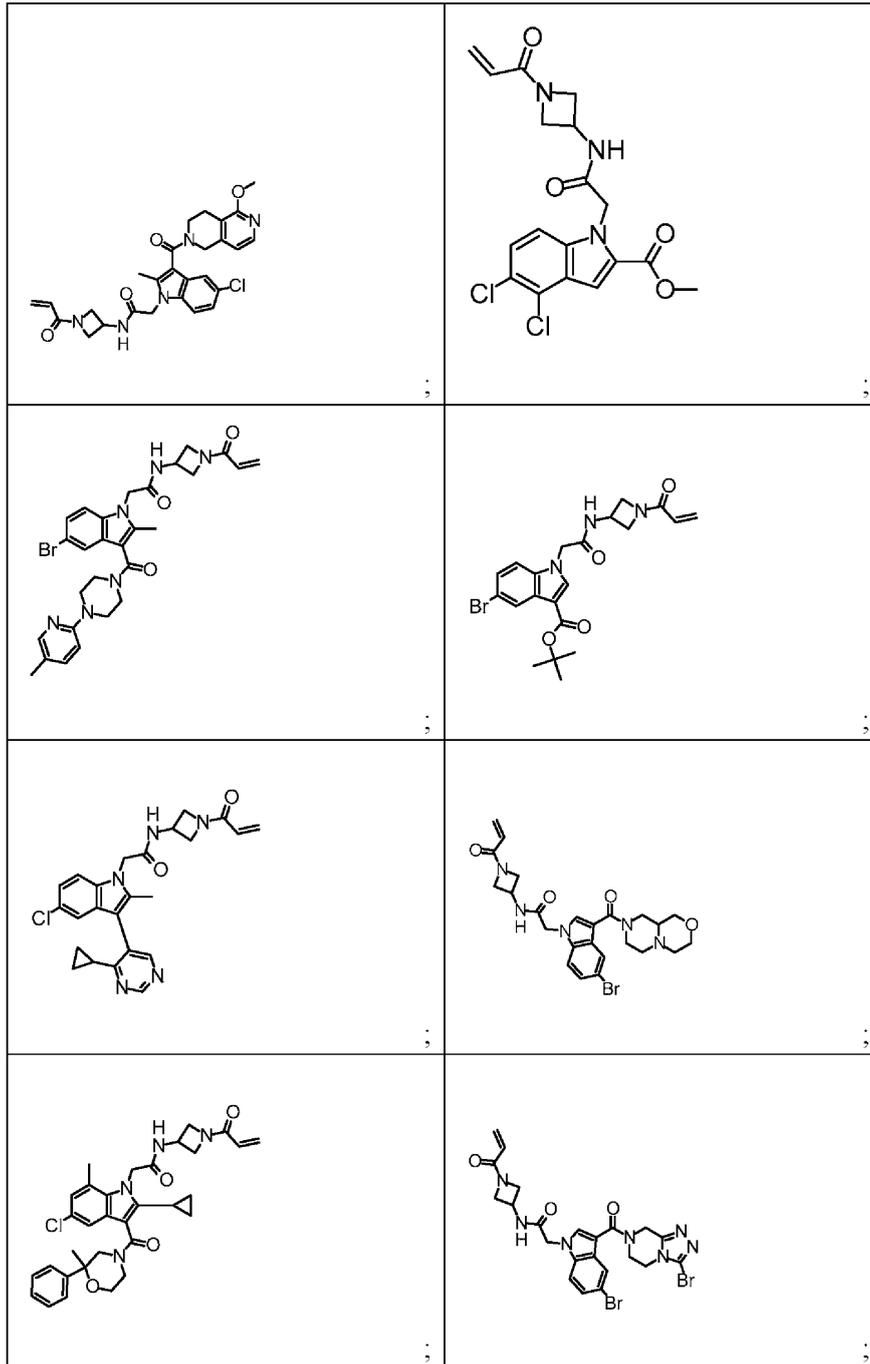
40

50

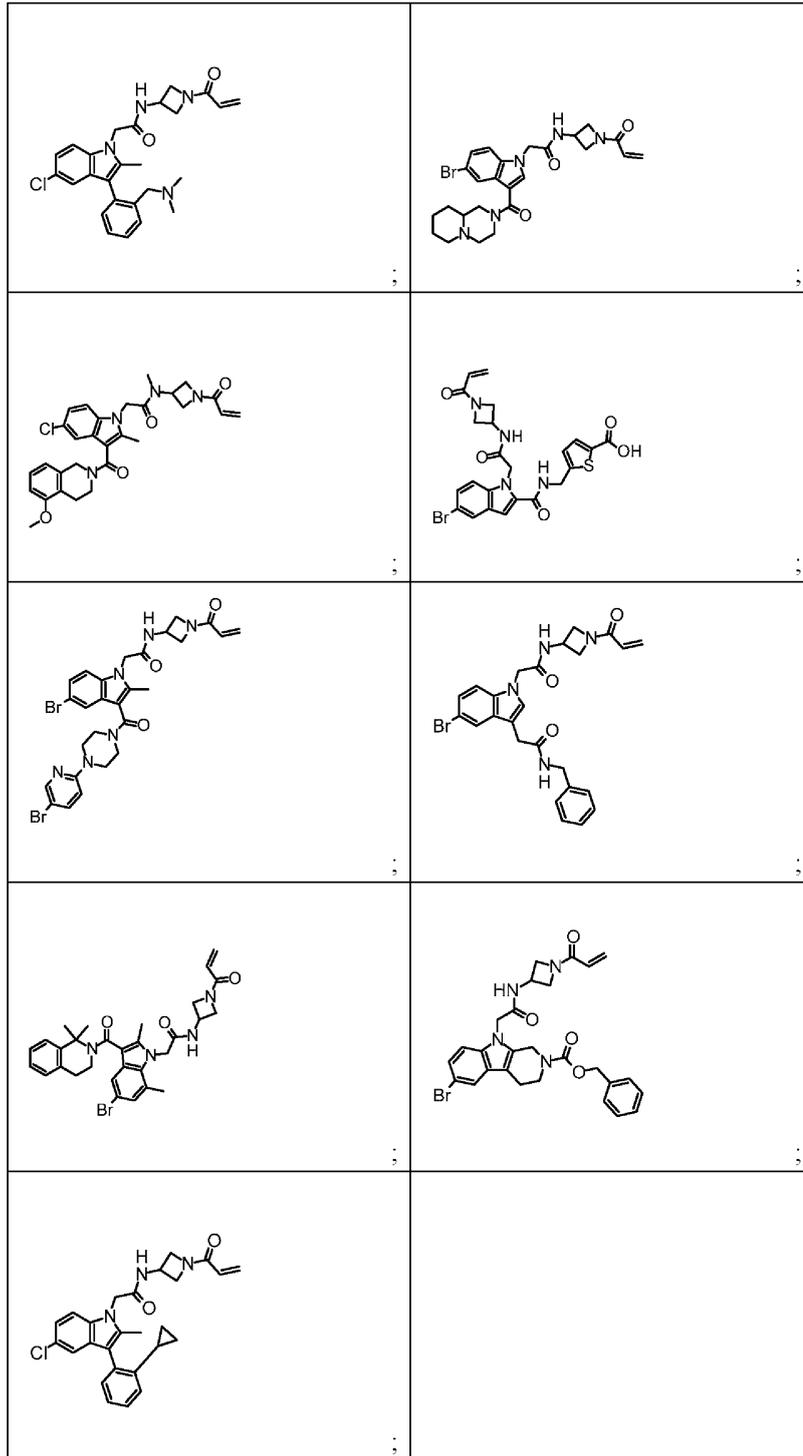
【化 2 8】

		10
		20
		30
		40

【化 2 9】



【化 3 0】



10

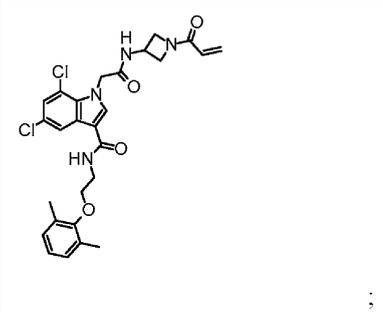
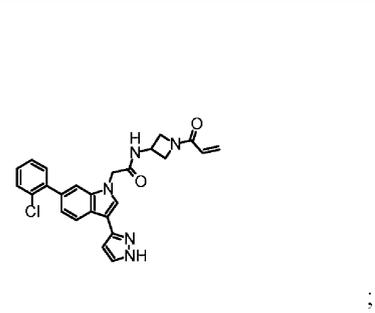
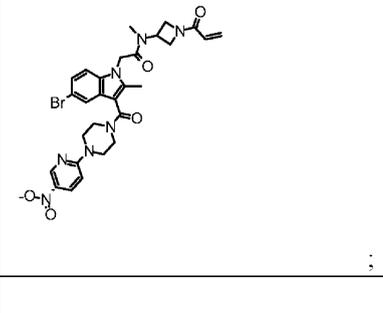
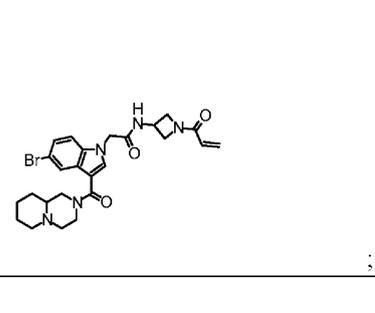
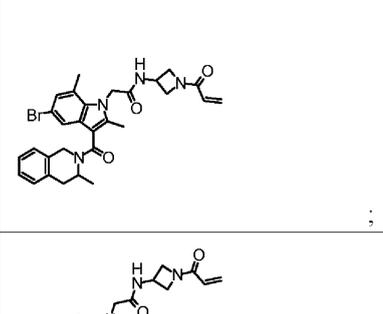
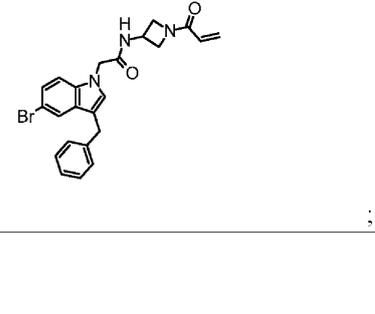
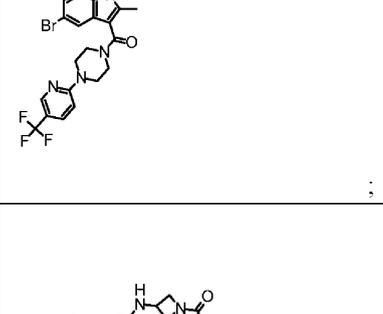
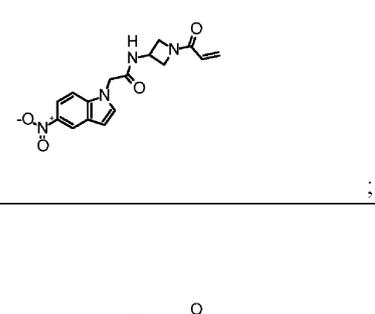
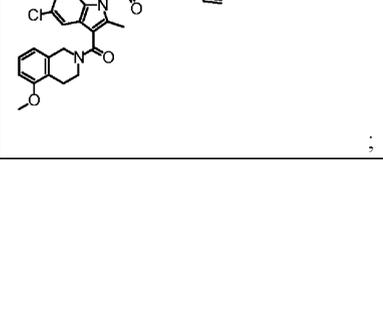
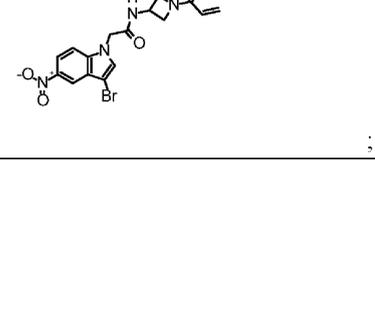
20

30

40

50

【化 3 1】

10

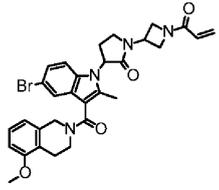
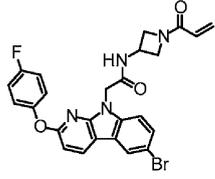
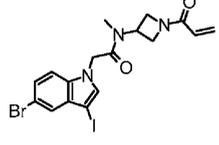
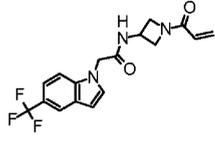
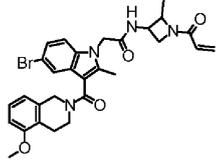
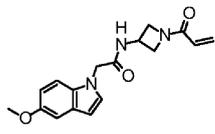
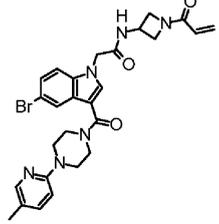
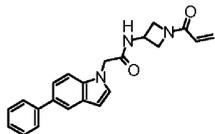
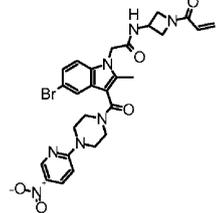
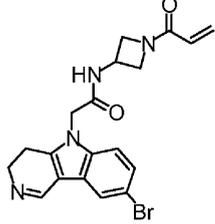
20

30

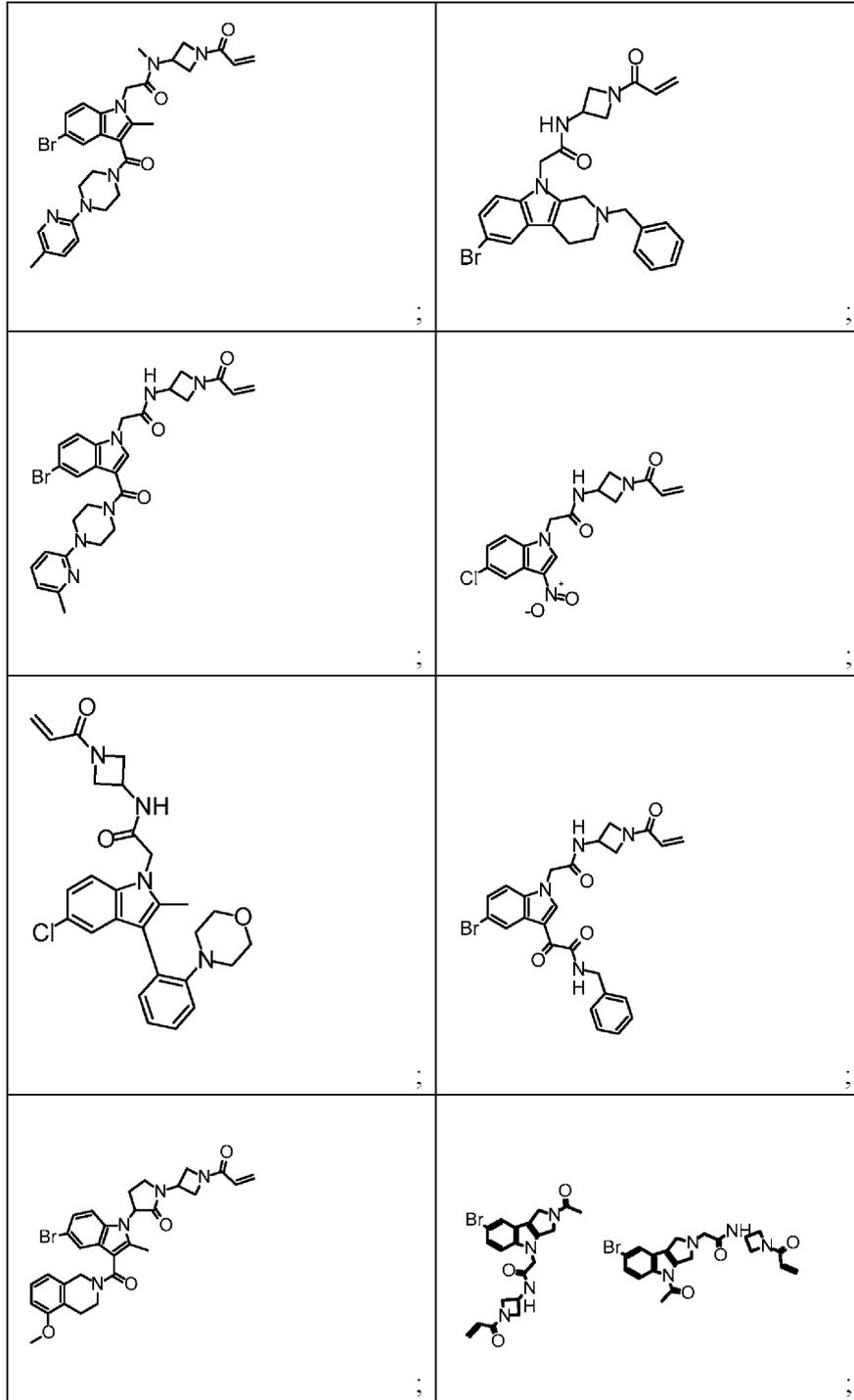
40

50

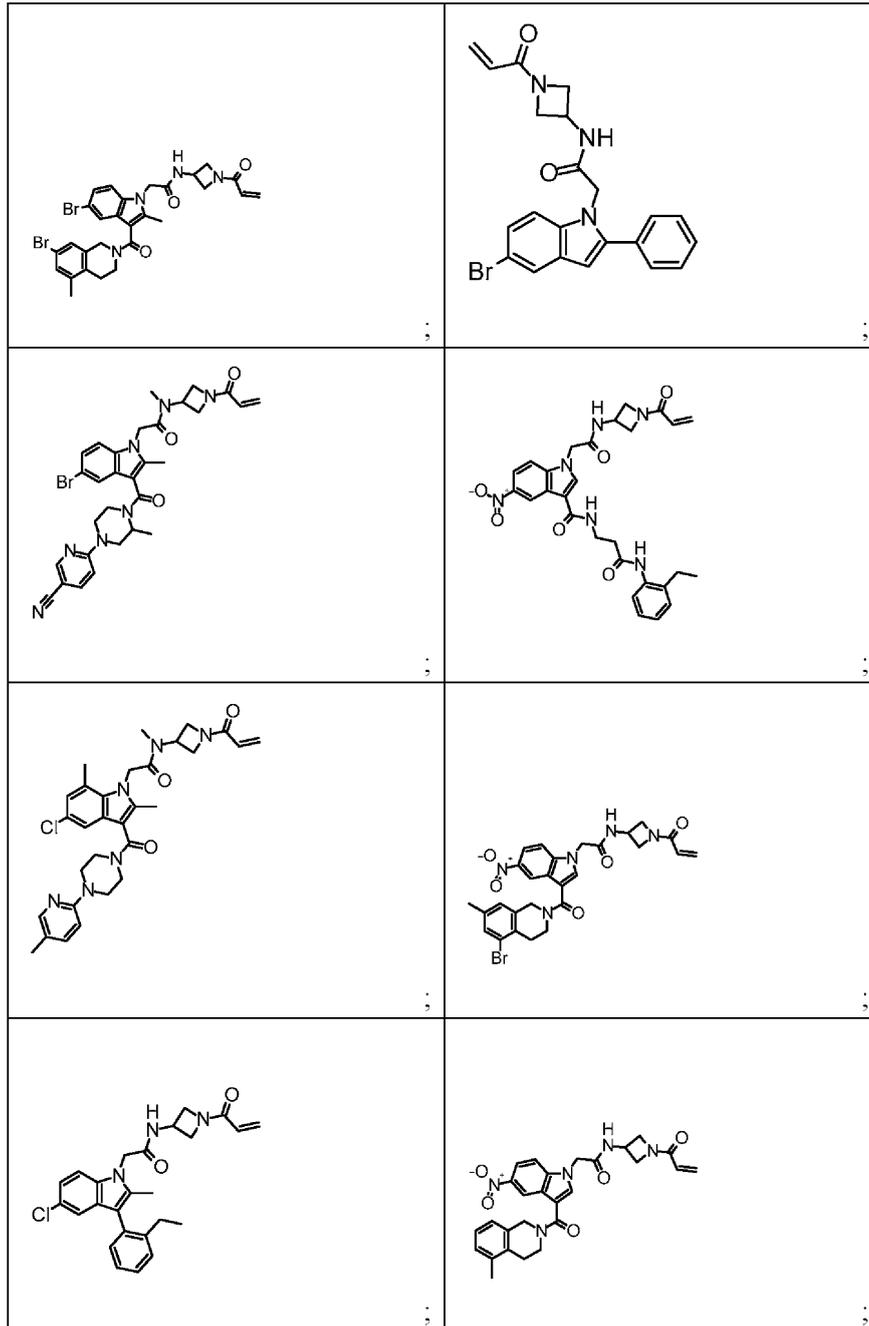
【化 3 2】

		10
		20
		30
		40
		50

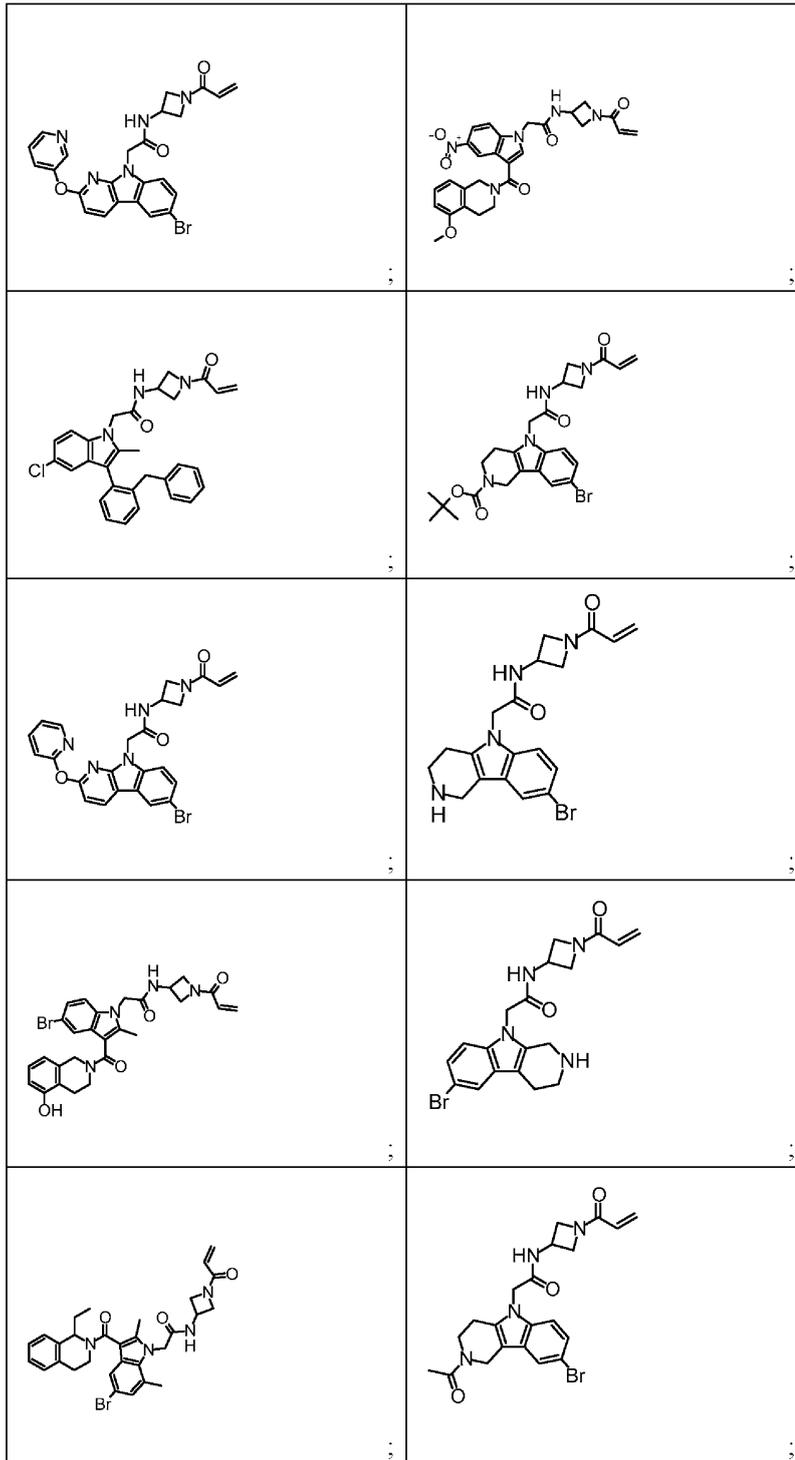
【化 3 3】



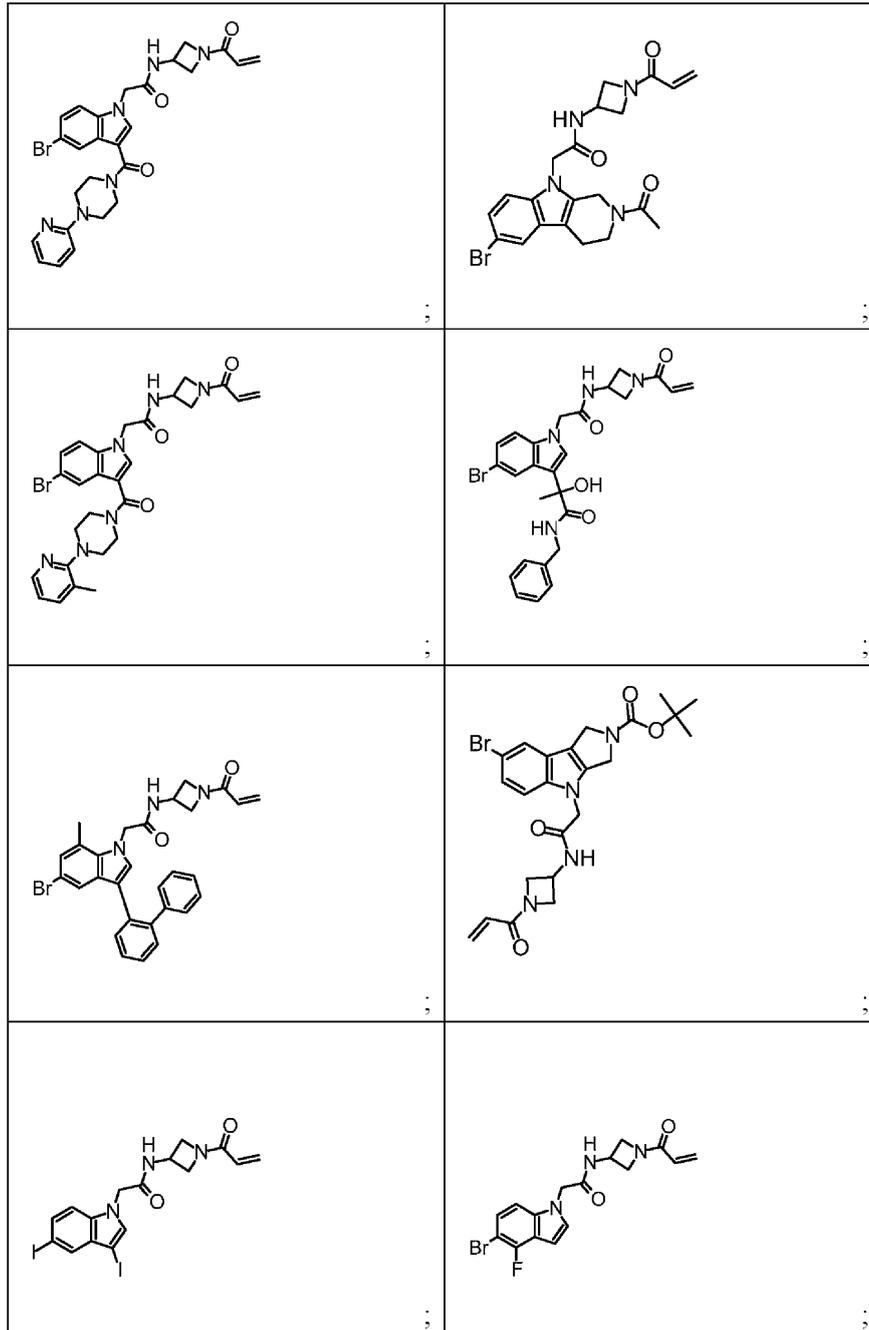
【化 3 4】



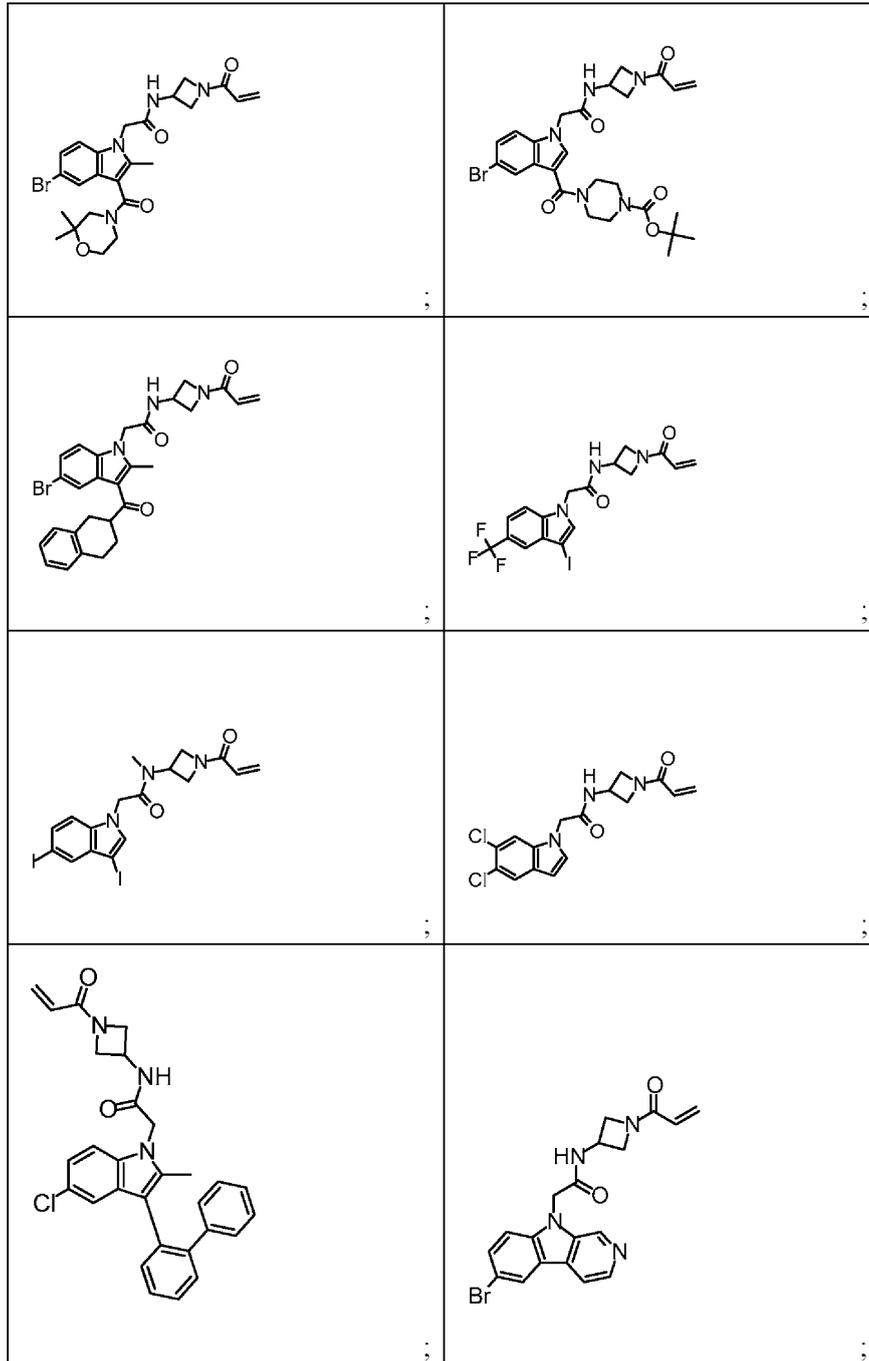
【化 3 5】



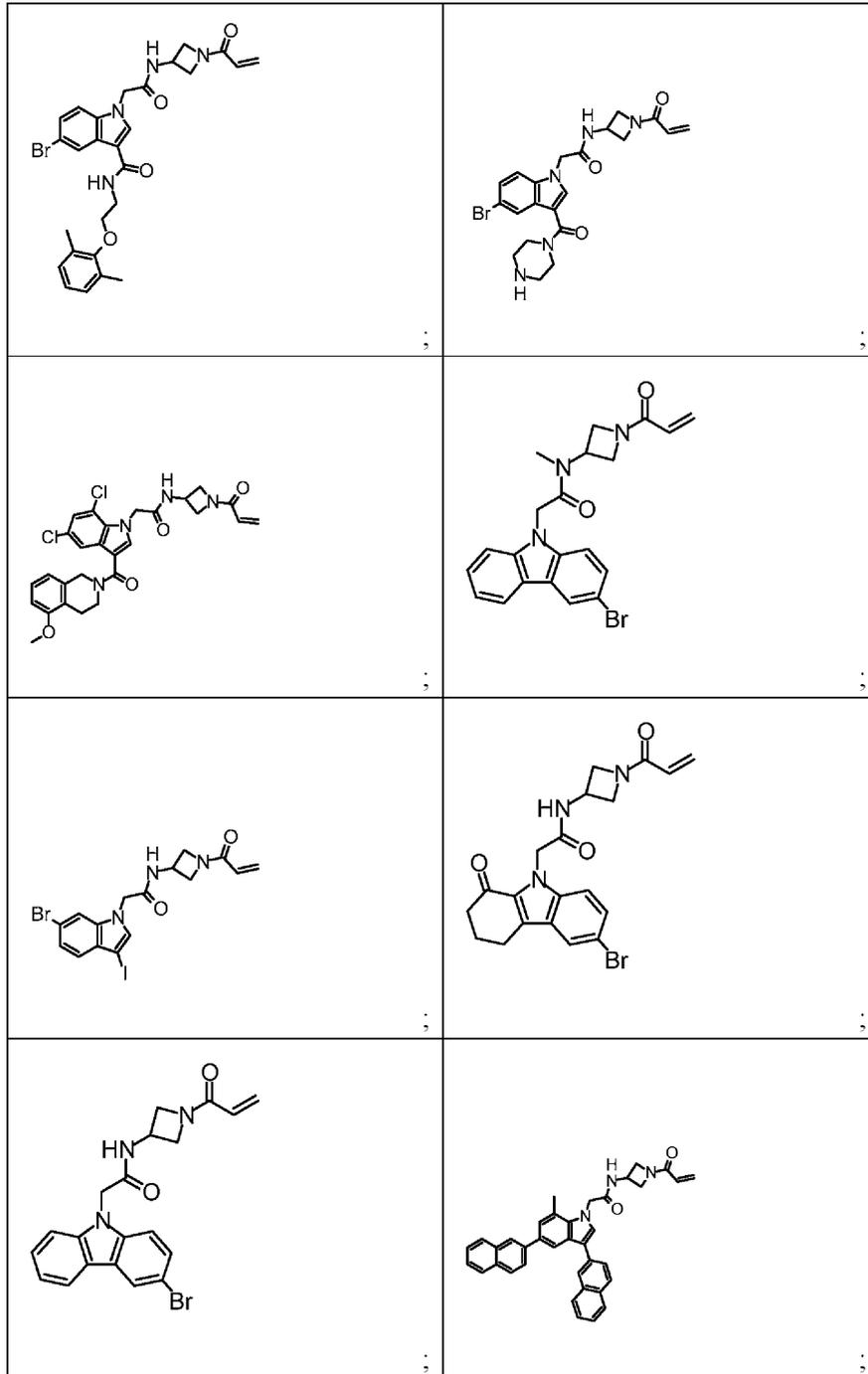
【化 3 6】



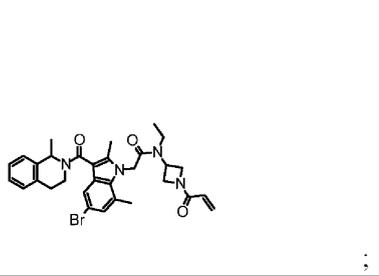
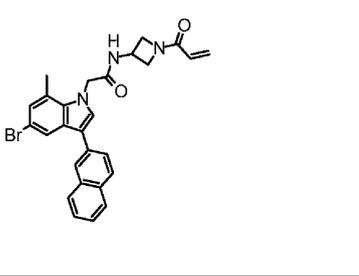
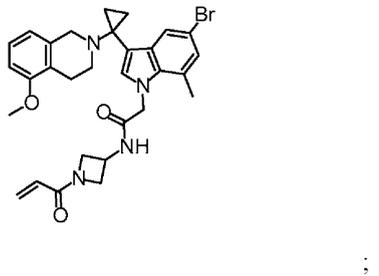
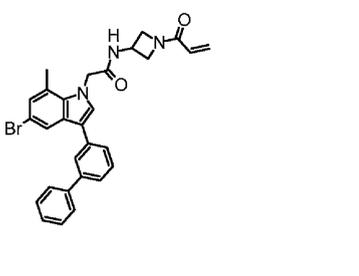
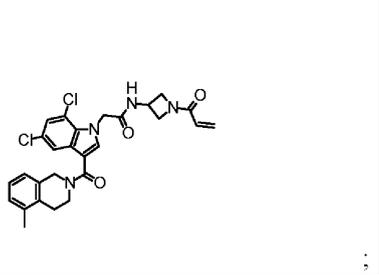
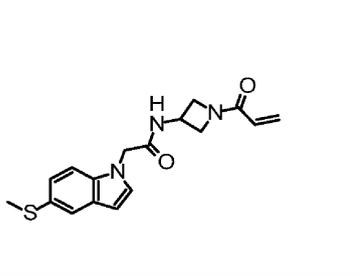
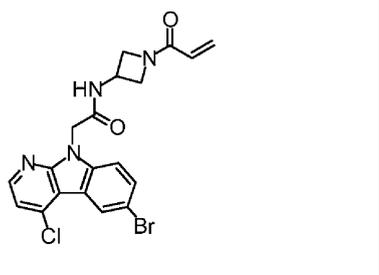
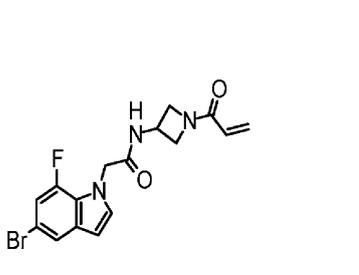
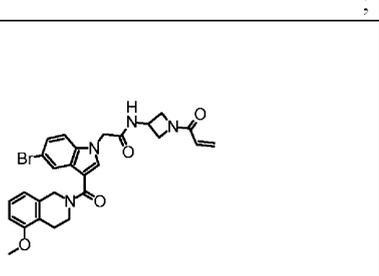
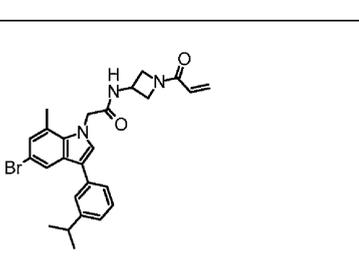
【化 3 7】



【化 3 8】



【化 3 9】

		:	:
		:	:
		:	:
		:	:
		:	:

10

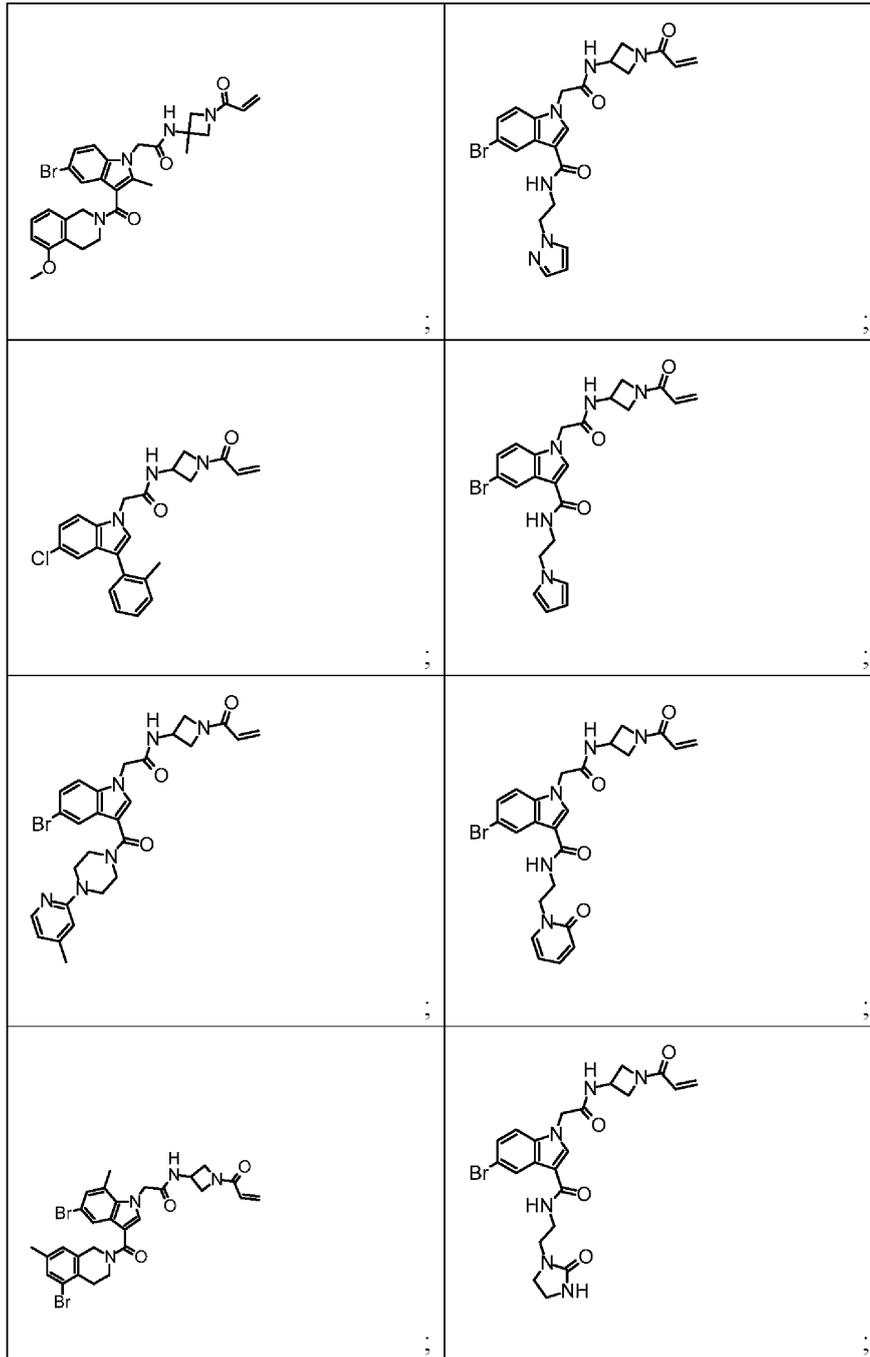
20

30

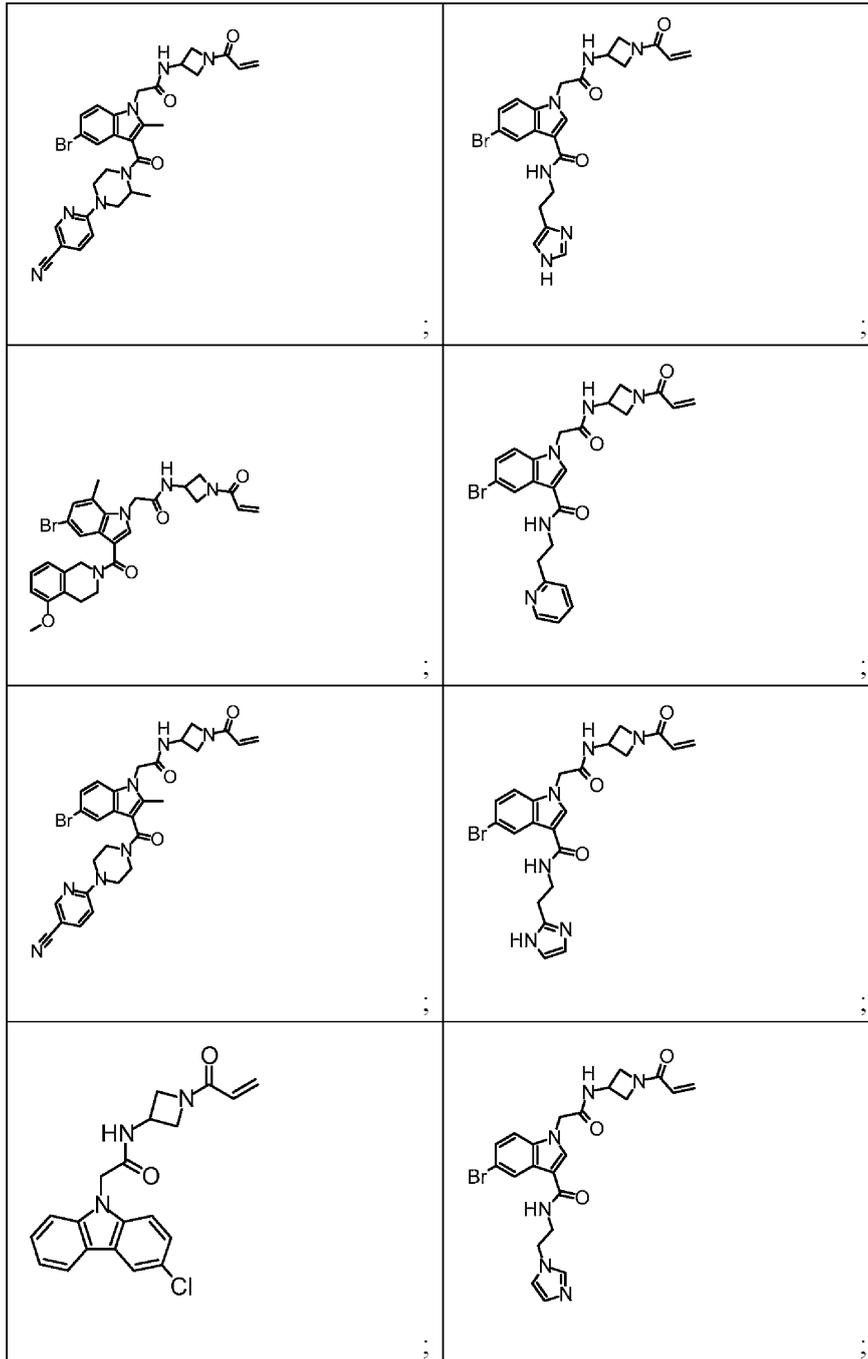
40

50

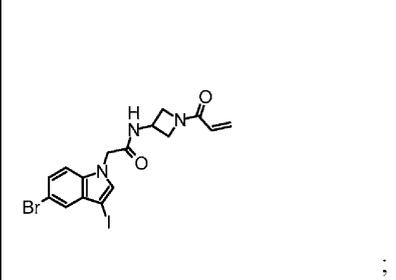
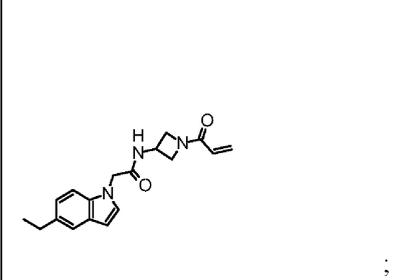
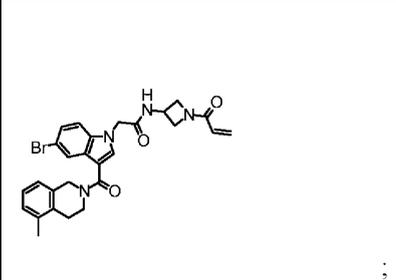
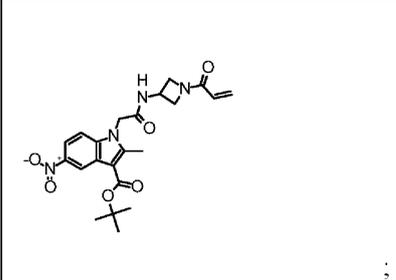
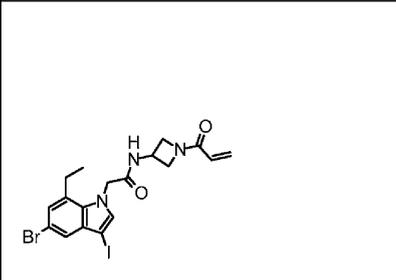
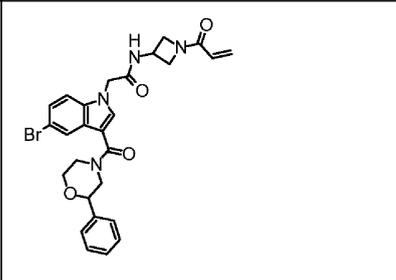
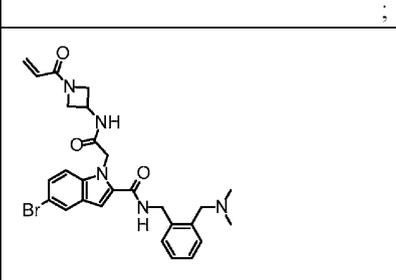
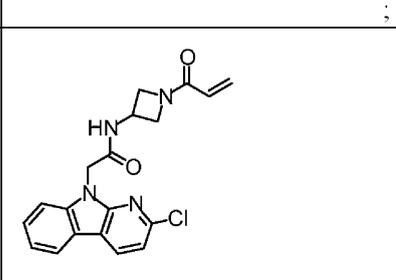
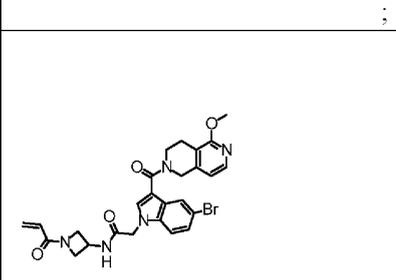
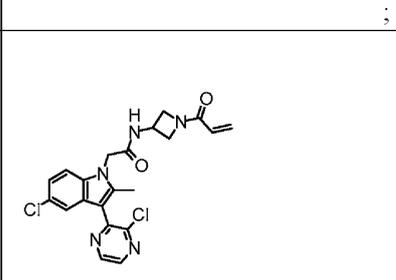
【化 4 0】



【化 4 1】



【化 4 2】

10

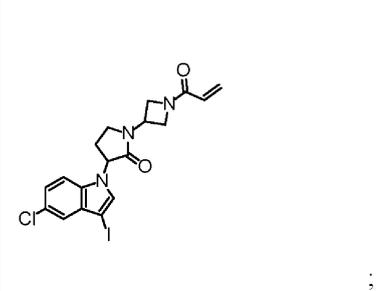
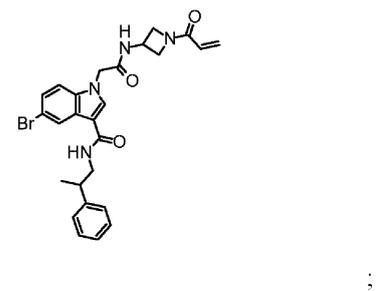
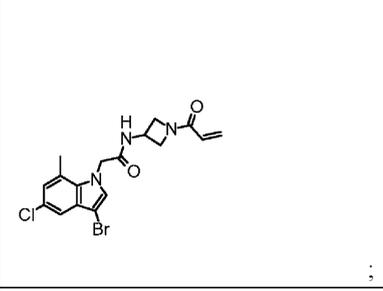
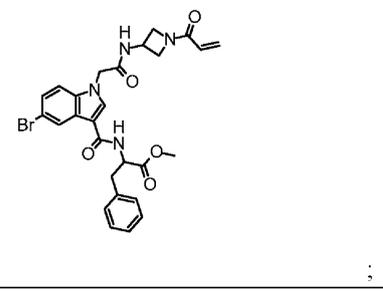
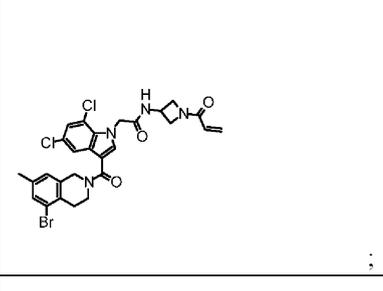
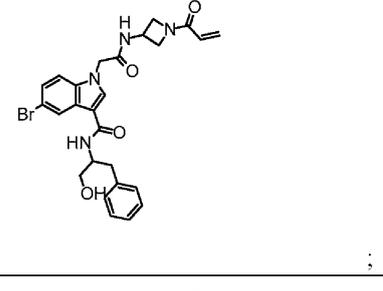
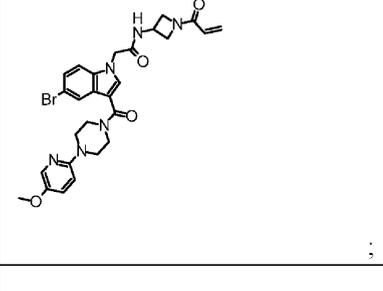
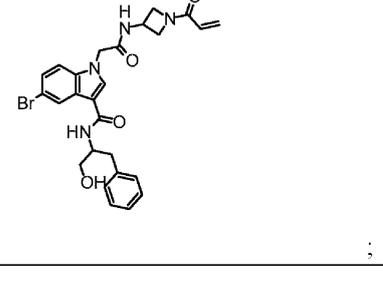
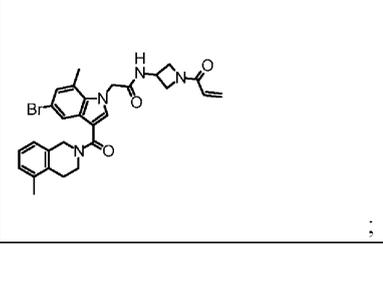
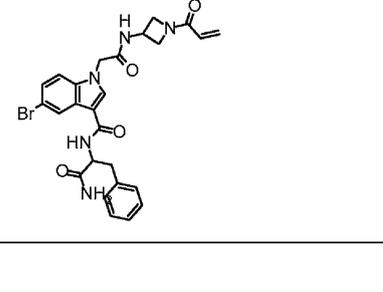
20

30

40

50

【化 4 3】

10

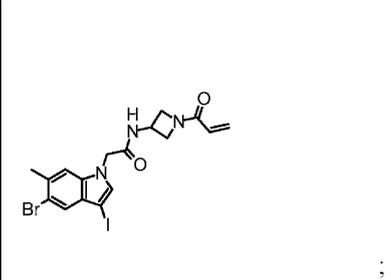
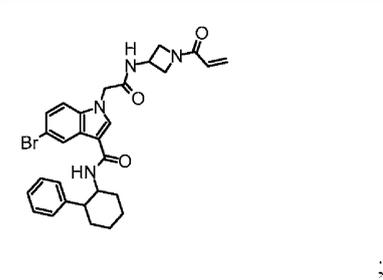
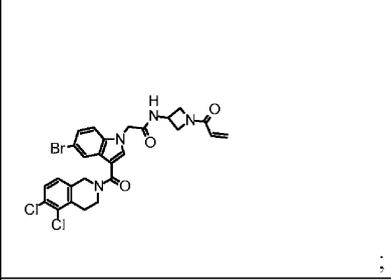
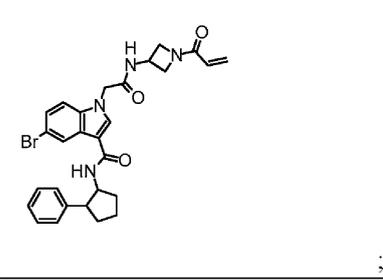
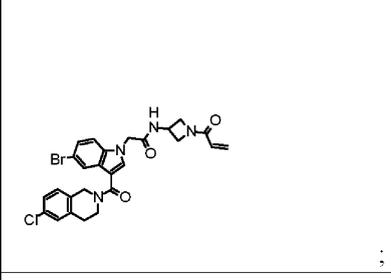
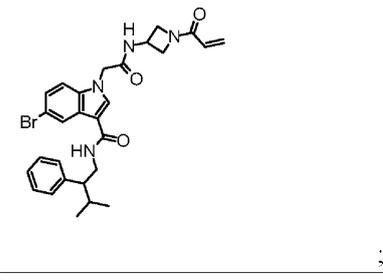
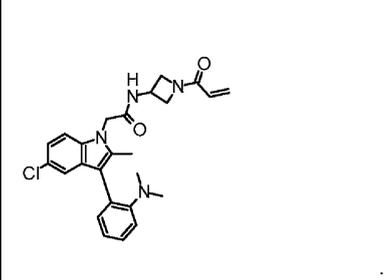
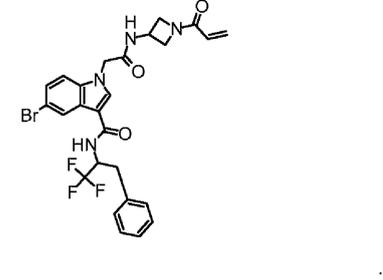
20

30

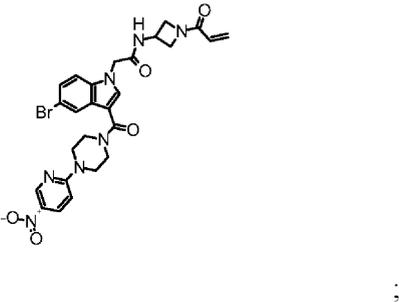
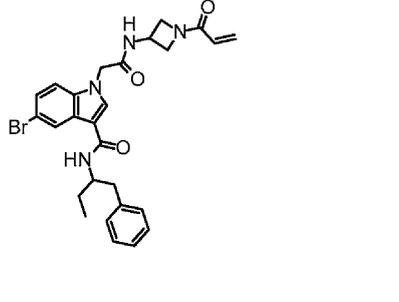
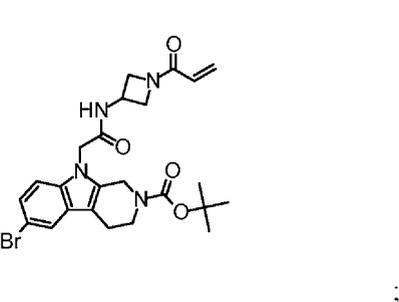
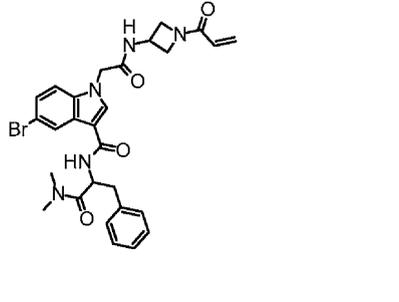
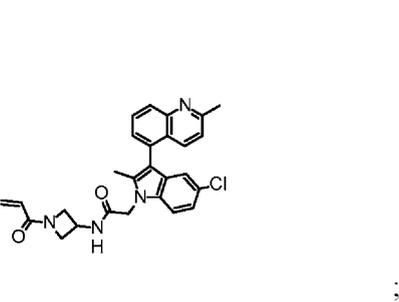
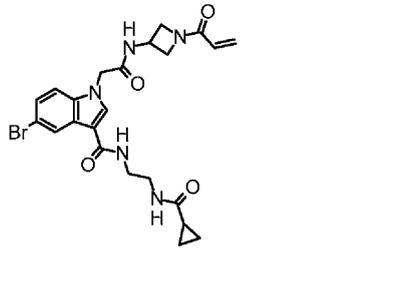
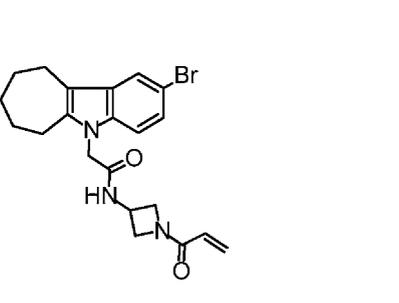
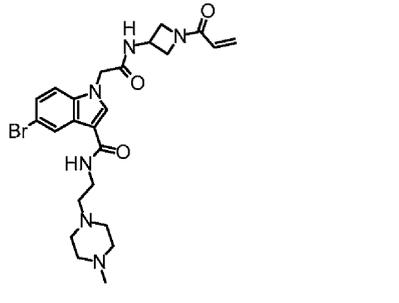
40

50

【化 4 4】

		10
		20
		30
		40

【化 4 5】

 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>
 <p>;</p>	 <p>;</p>

10

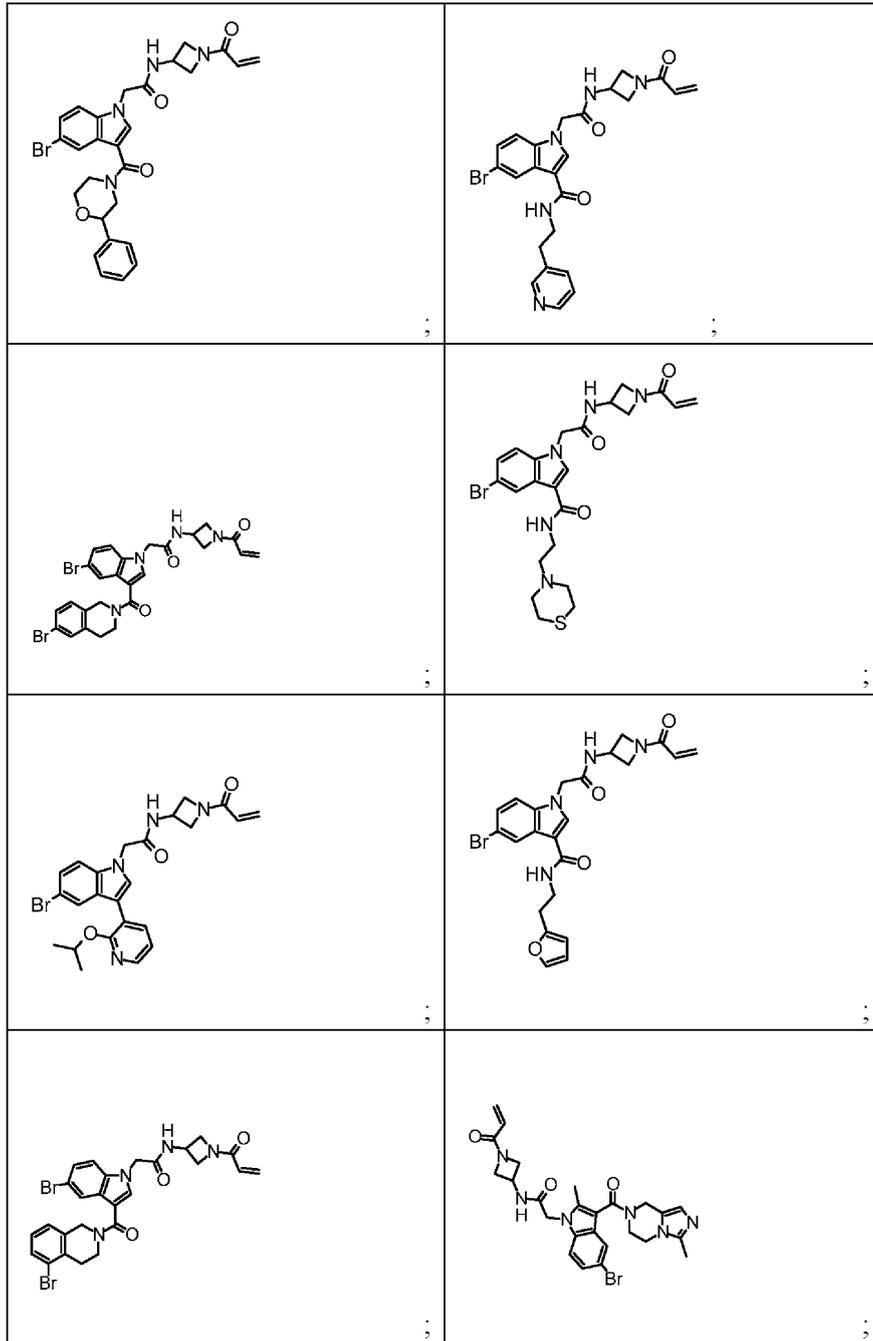
20

30

40

50

【化 4 6】



10

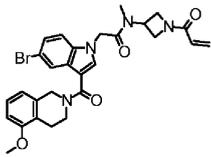
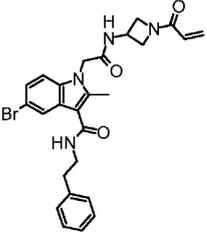
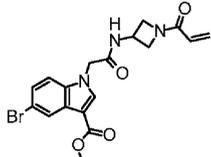
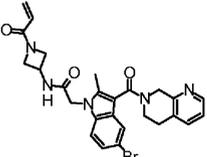
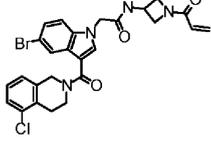
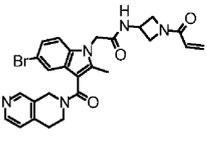
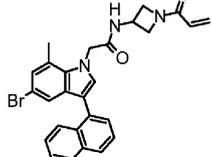
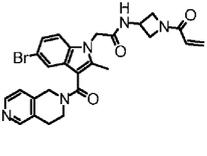
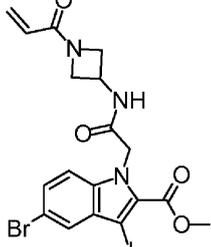
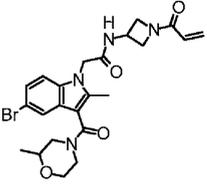
20

30

40

50

【化 4 7】

		:	:
		:	:
		:	:
		:	:
		:	:

10

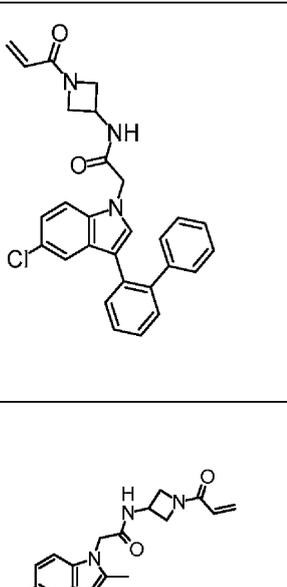
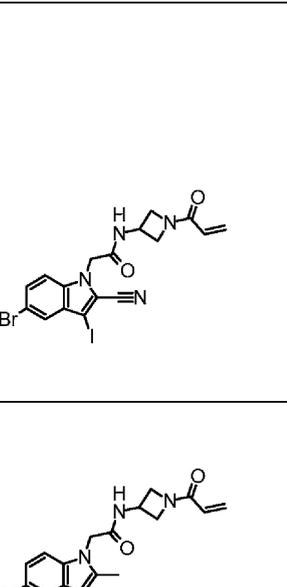
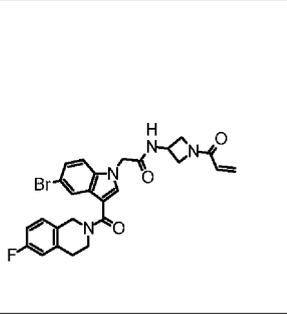
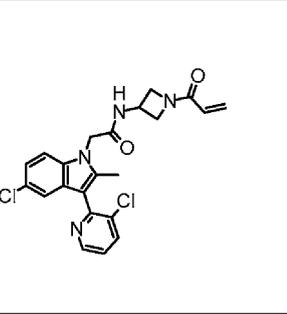
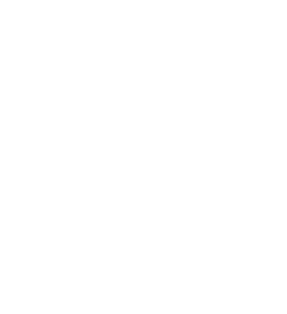
20

30

40

50

【化 4 8】

;	;
	
;	;
	
;	;
	

10

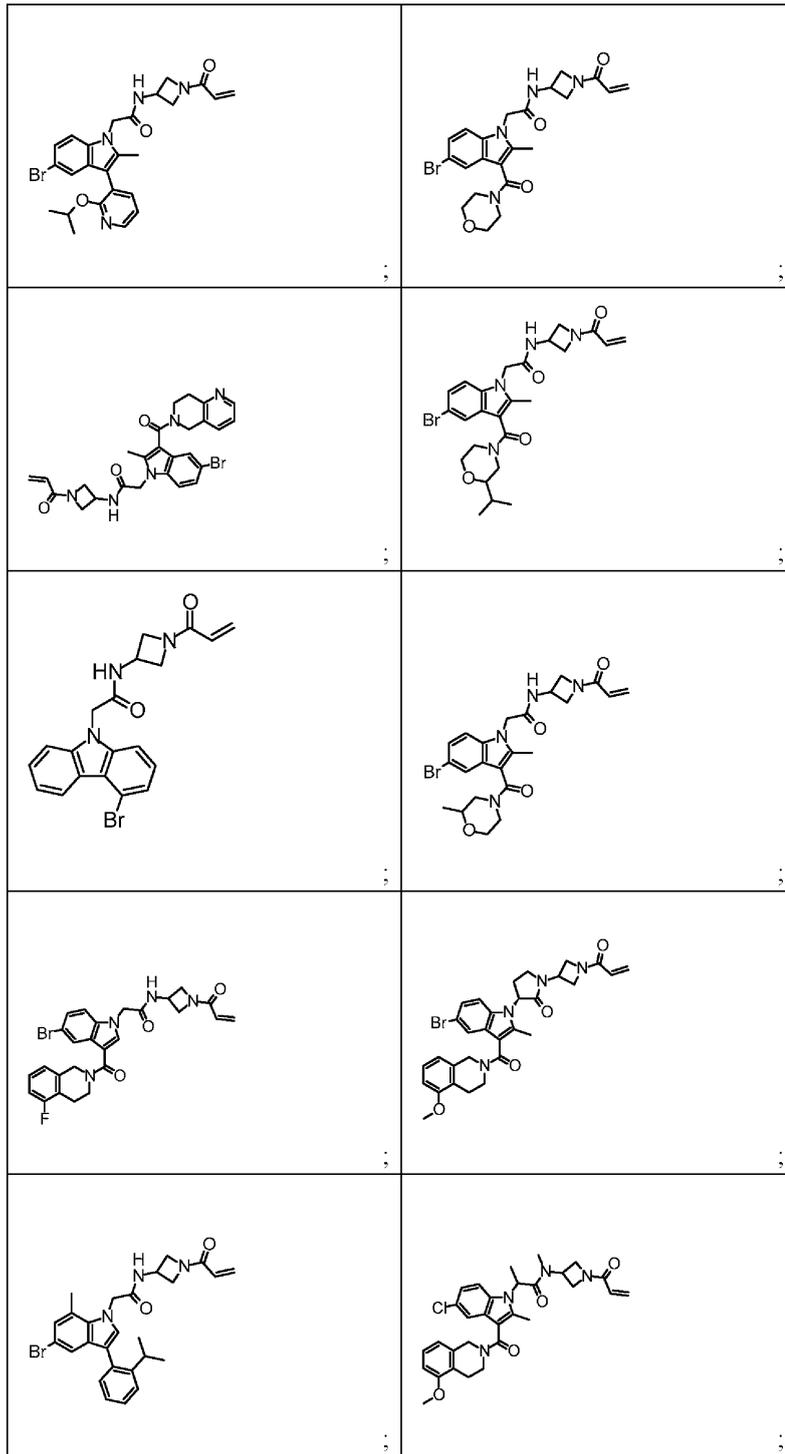
20

30

40

50

【化 4 9】



10

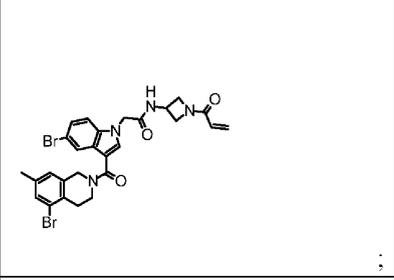
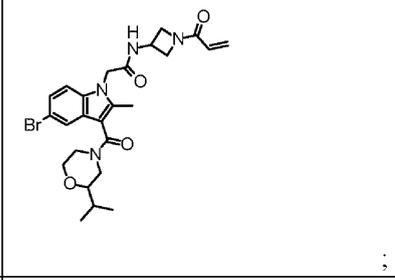
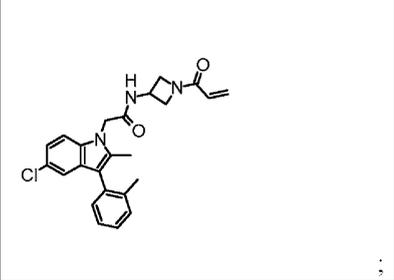
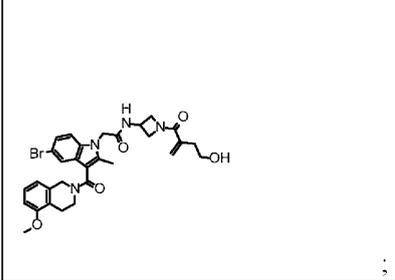
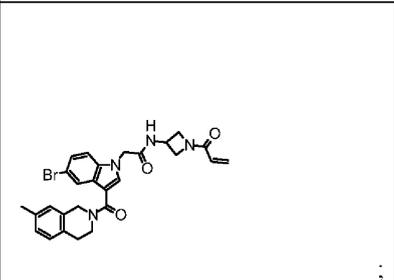
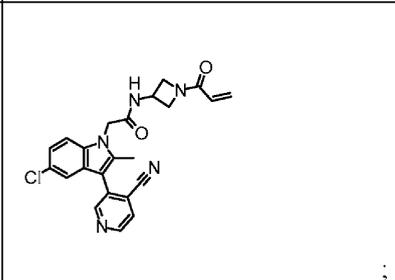
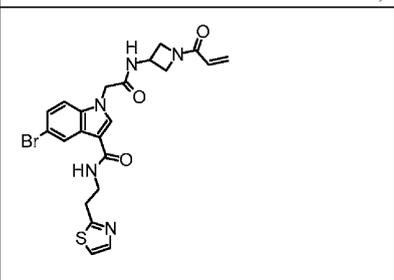
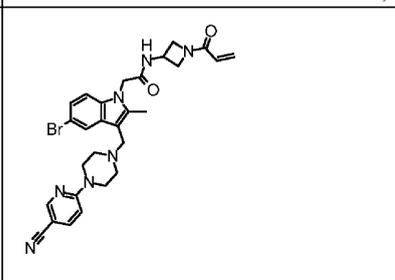
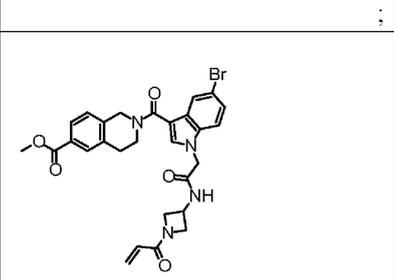
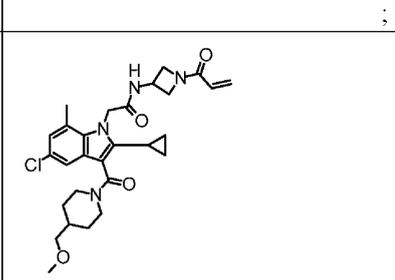
20

30

40

50

【化 5 0】

10

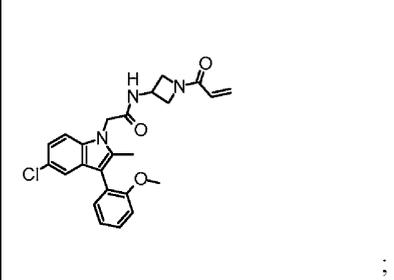
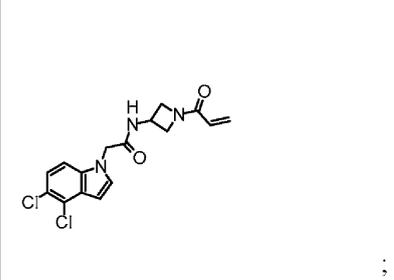
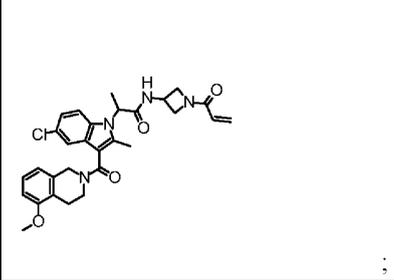
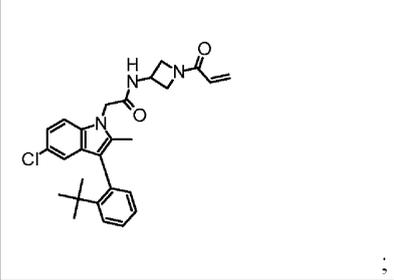
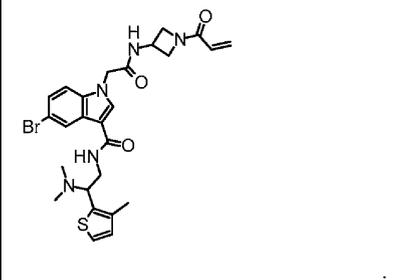
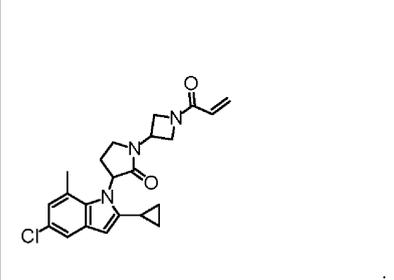
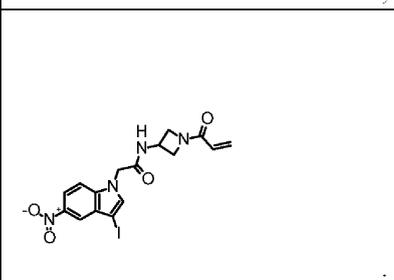
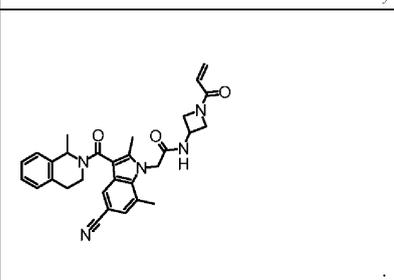
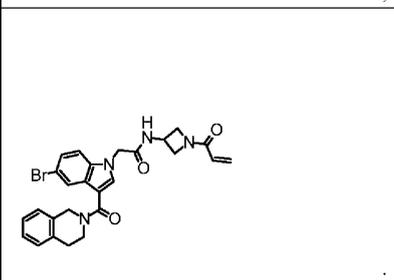
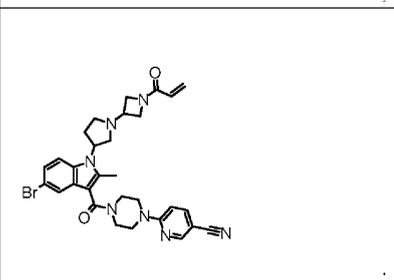
20

30

40

50

【化 5 1】

10

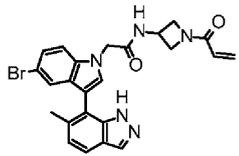
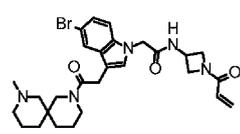
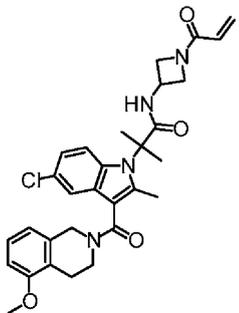
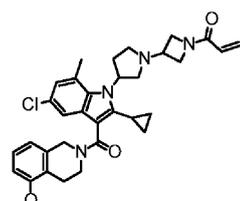
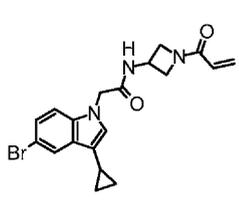
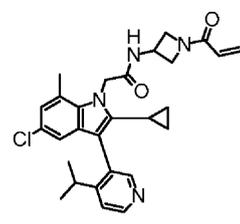
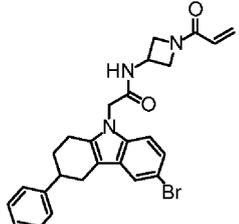
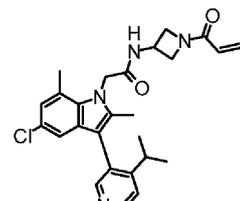
20

30

40

50

【化 5 2】

		;	;
		;	;
		;	;
		;	;

10

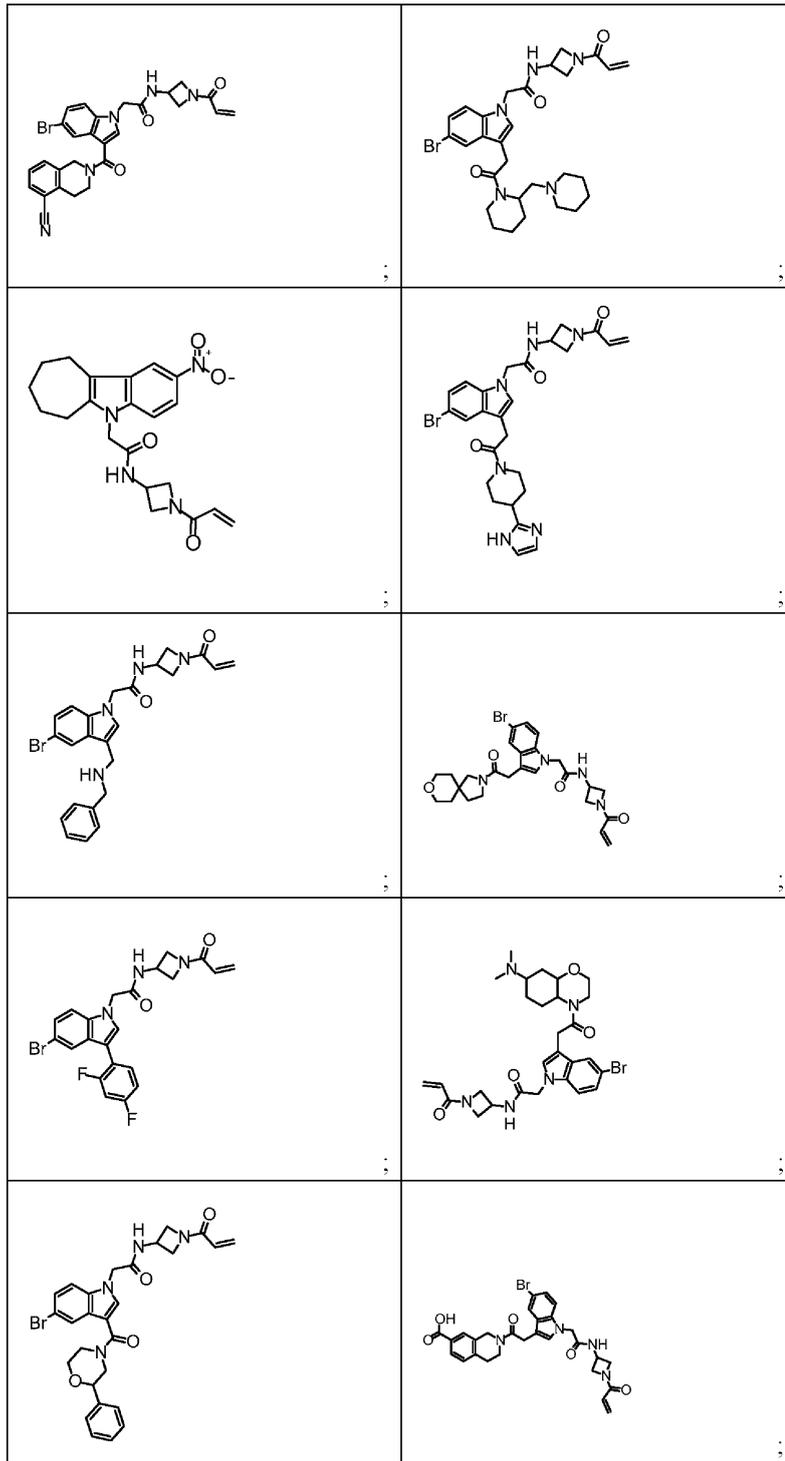
20

30

40

50

【化 5 3】



10

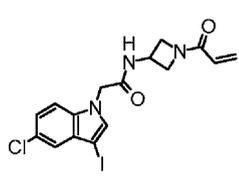
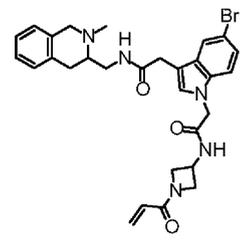
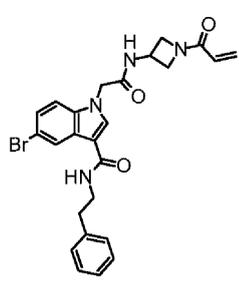
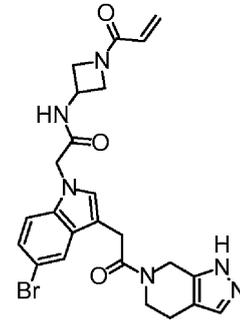
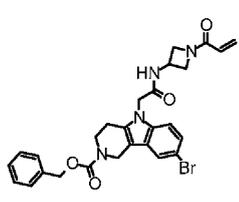
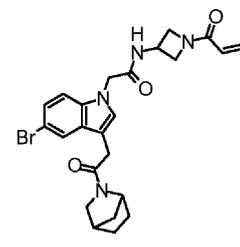
20

30

40

50

【化 5 4】

10

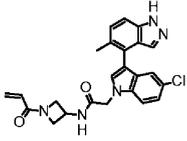
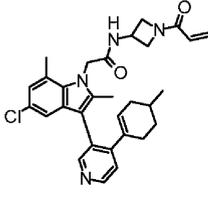
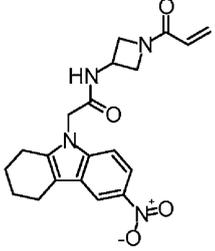
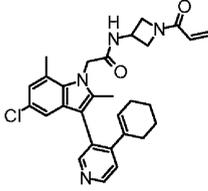
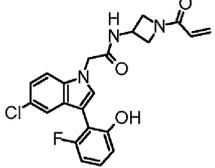
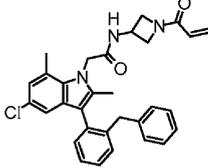
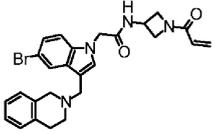
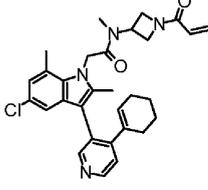
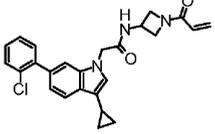
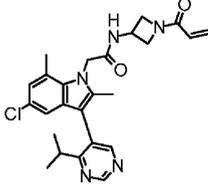
20

30

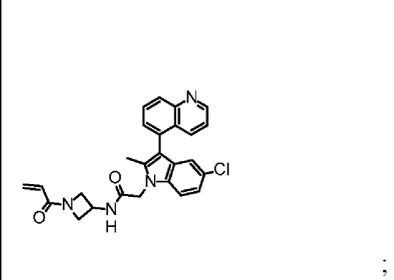
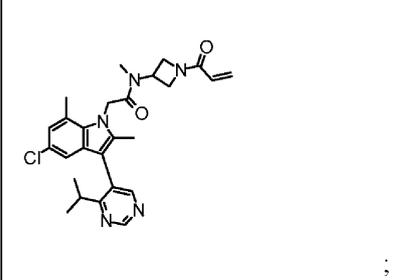
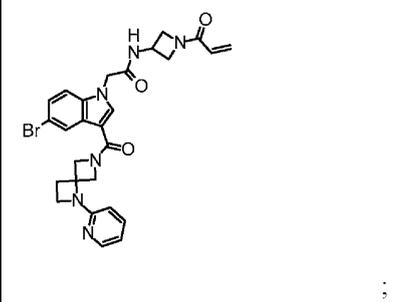
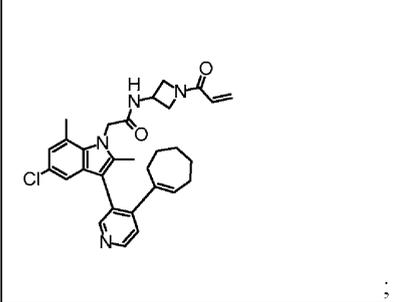
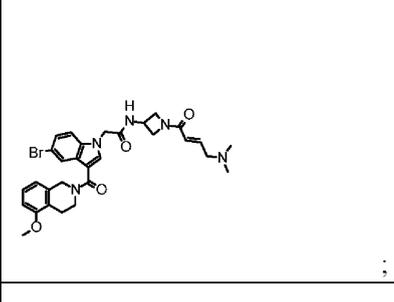
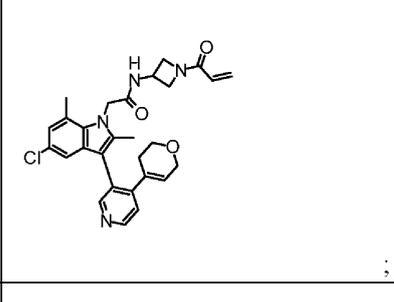
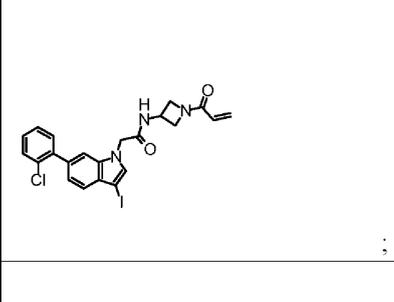
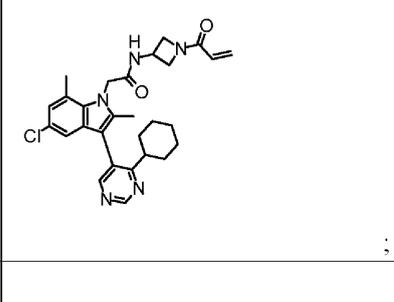
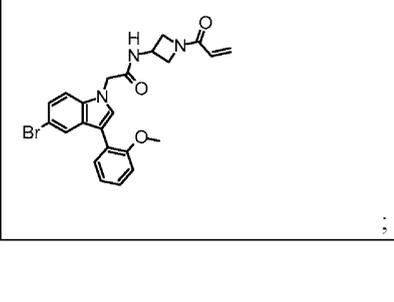
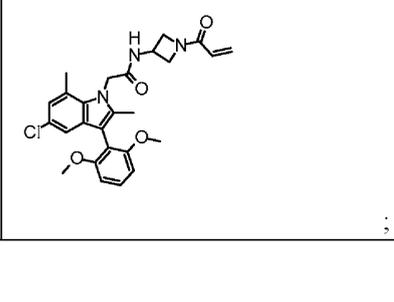
40

50

【化 5 5】

		10
		20
		30
		40
		50

【化 5 6】

10

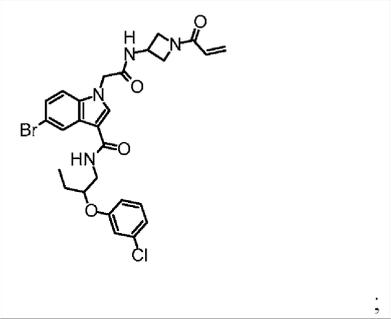
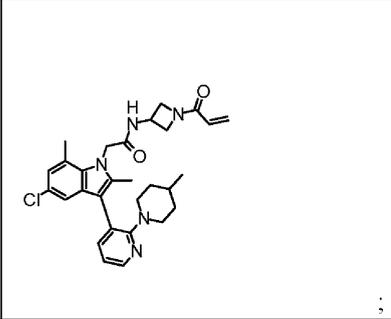
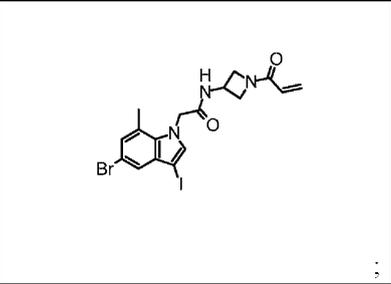
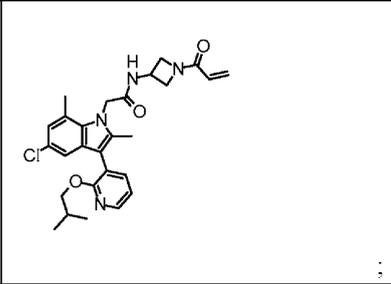
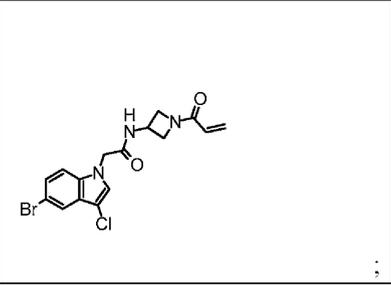
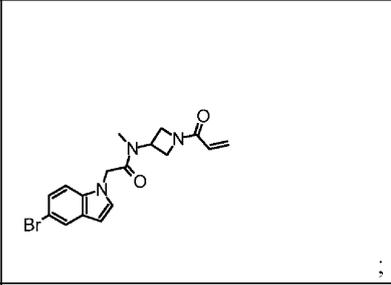
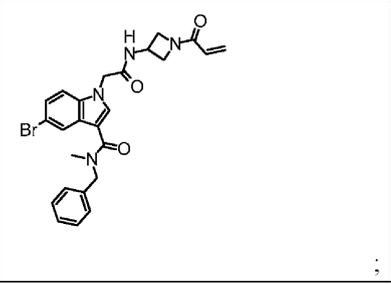
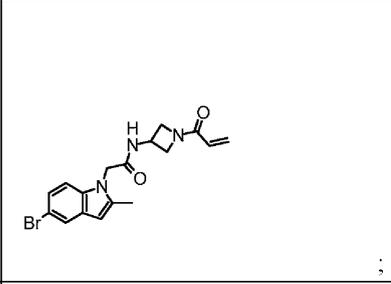
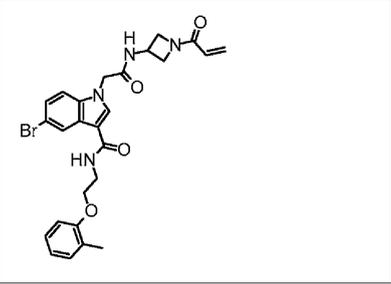
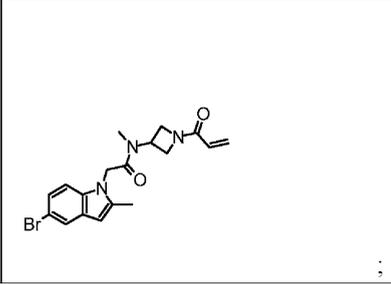
20

30

40

50

【化 5 7】

		:	:
		:	:
		:	:
		:	:
		:	:

10

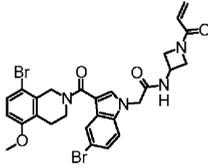
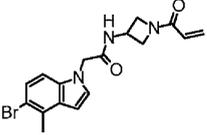
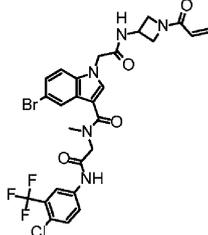
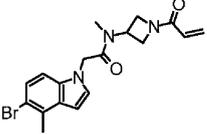
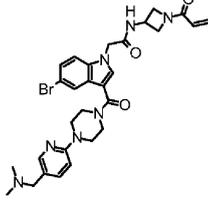
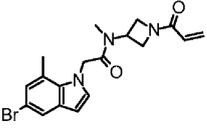
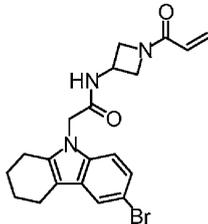
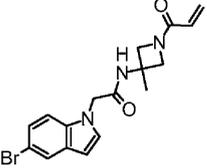
20

30

40

50

【化 5 8】

10

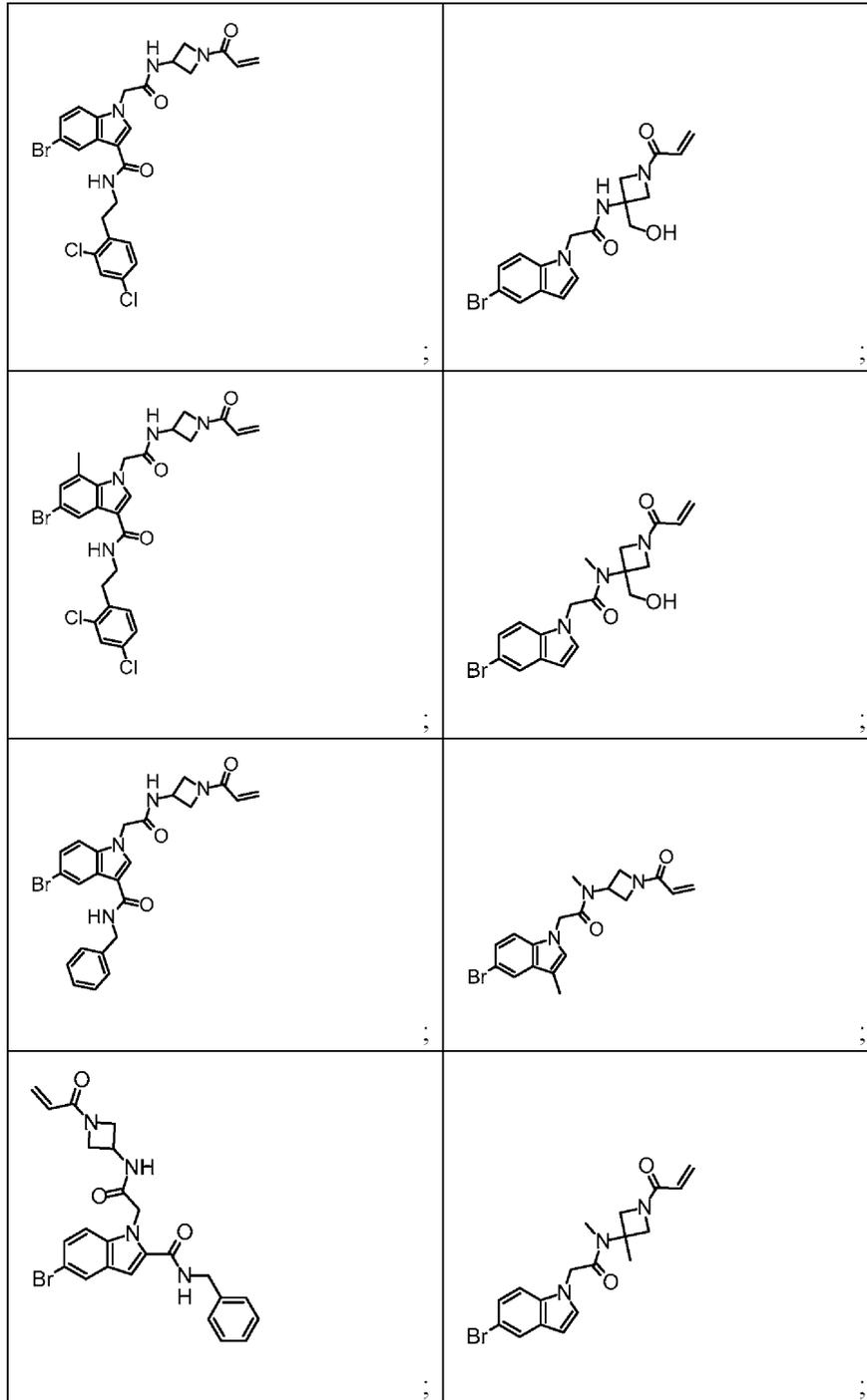
20

30

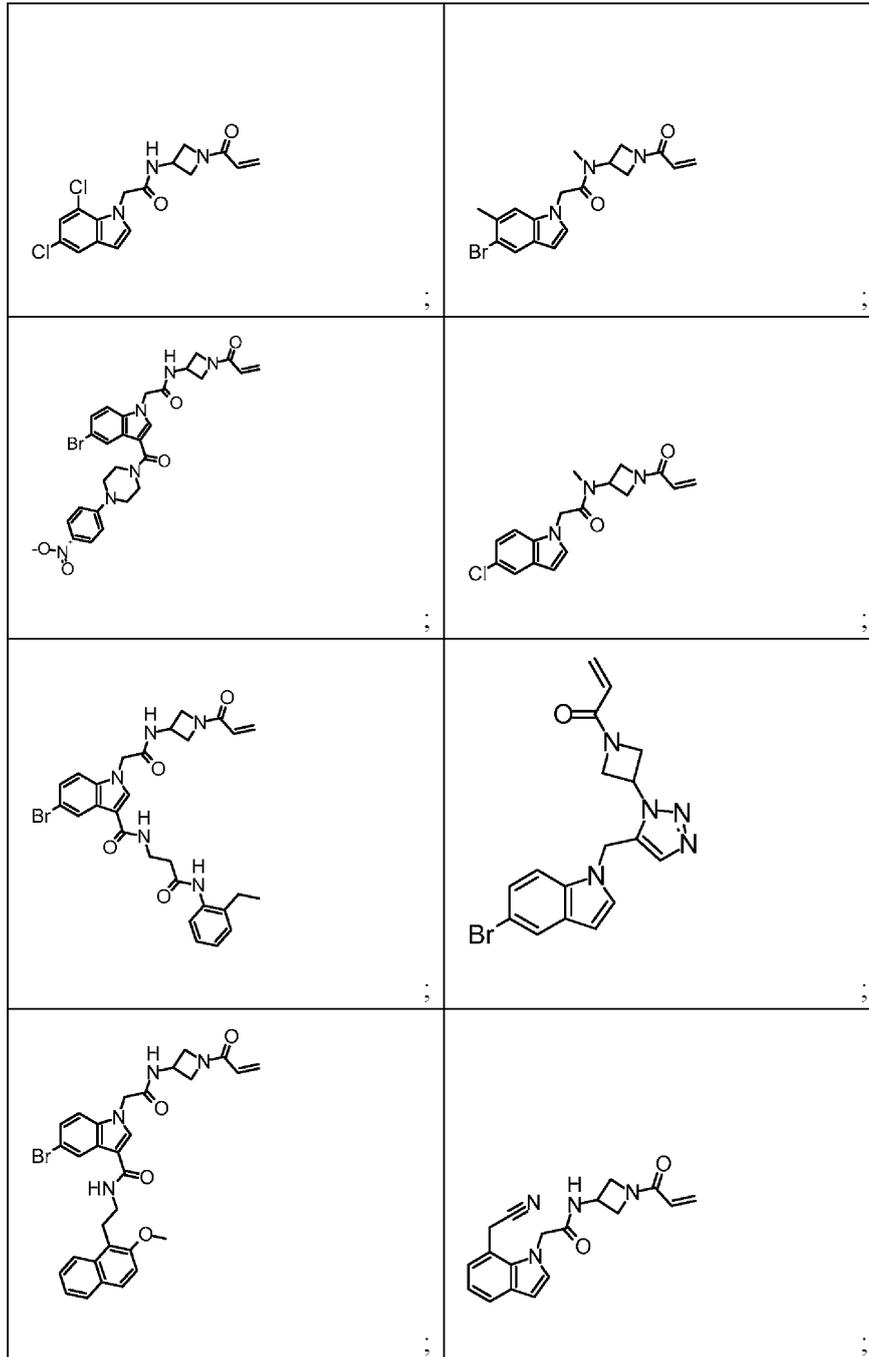
40

50

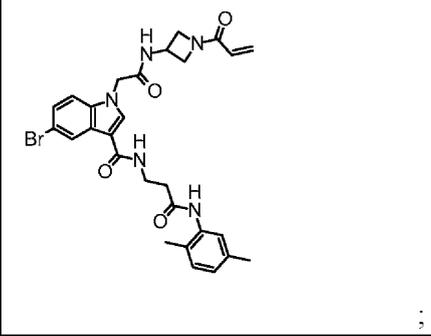
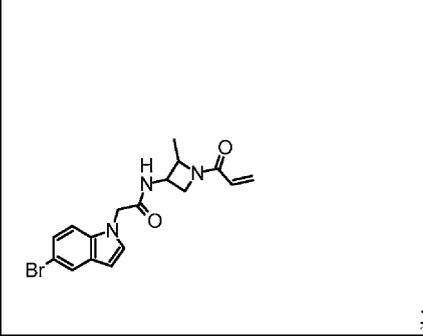
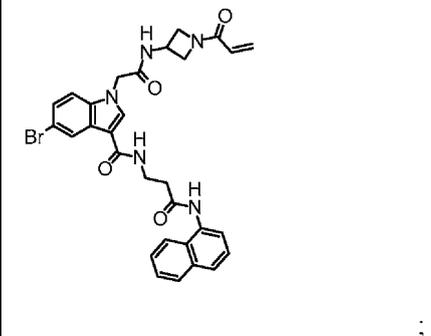
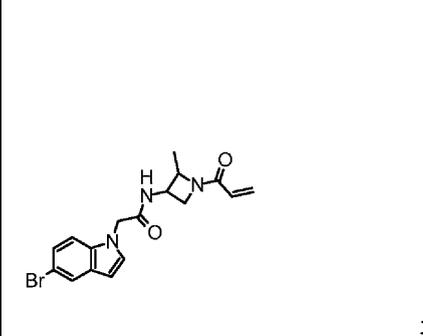
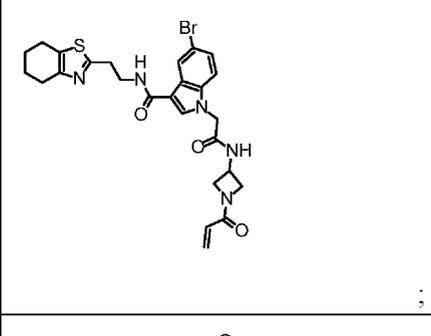
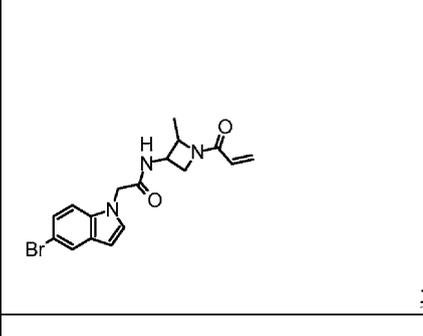
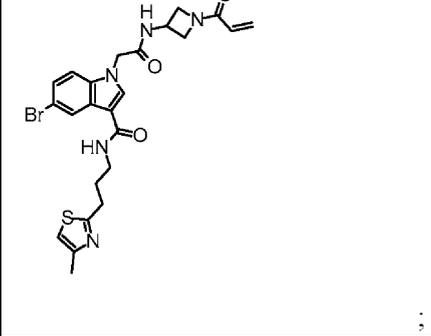
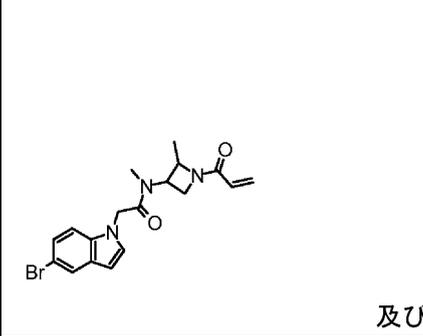
【化 5 9】



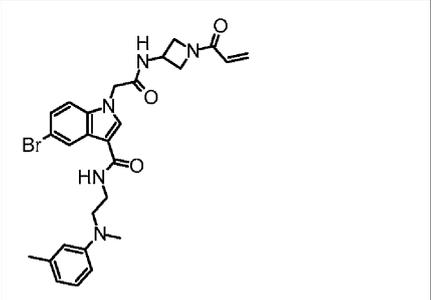
【化 6 0】



【化 6 1】

		10
		20
		30
		及び

【化 6 2】

		40
---	--	----

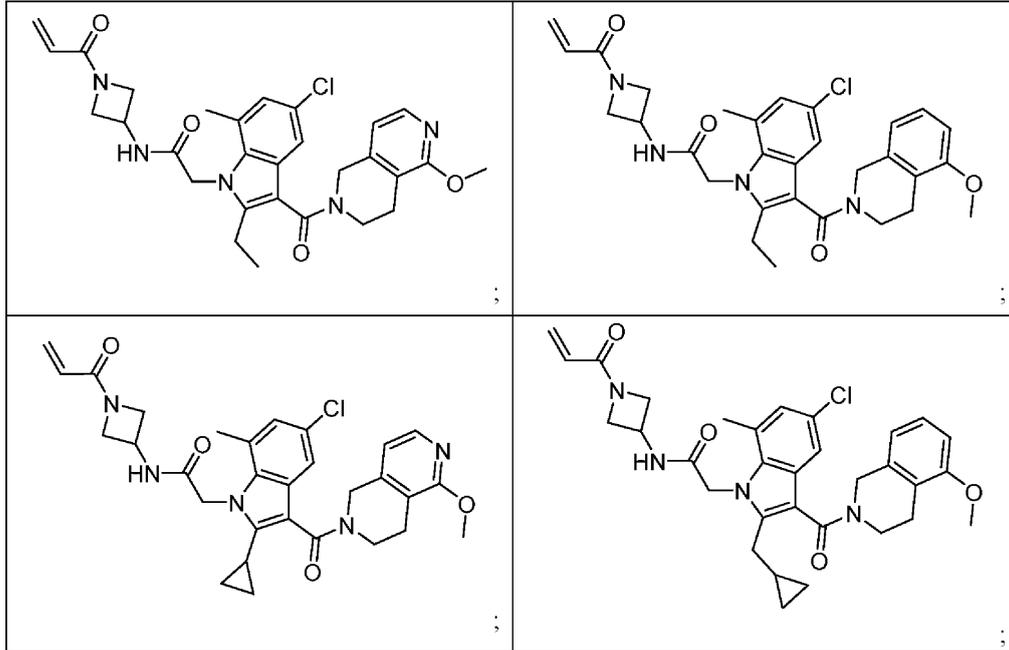
又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩から選択される構造を有する。

【 0 0 7 9 】

実施形態 4 0

本発明の別の実施形態では、本化合物は以下の式

【 化 6 3 】

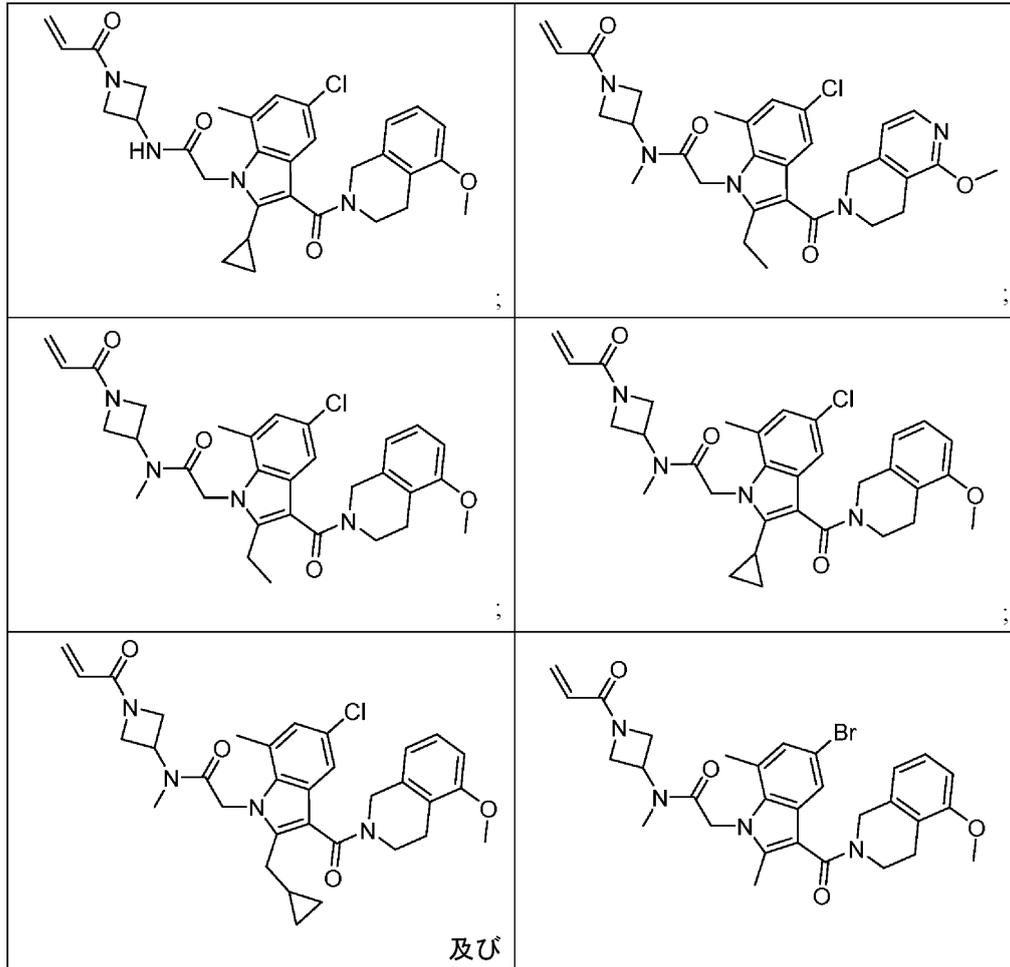


30

40

50

【化 6 4】



10

20

又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩から選択される構造を有する。

30

【 0 0 8 0 】

実施形態 4 1

本発明の別の実施形態では、本化合物は薬学的に許容される塩の形態の、実施形態 1 ~ 4 0 のいずれか 1 つである。

【 0 0 8 1 】

実施形態 4 2

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、実施形態 1 ~ 4 1 のいずれか 1 つの化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬製剤である。

【 0 0 8 2 】

実施形態 4 3

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、細胞中の K R A S G 1 2 C を阻害する方法であって、細胞を実施形態 1 ~ 4 2 のいずれか 1 つの化合物と接触させることを含む方法である。

40

【 0 0 8 3 】

実施形態 4 4

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、対象の癌を治療する方法であって、実施形態 1 ~ 4 2 のいずれか 1 つの化合物の治療有効量を対象に投与することを含む方法である。

【 0 0 8 4 】

50

実施形態 4 5

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が肺癌、膵癌又は結腸直腸癌である、実施形態 4 4 の方法である。

【 0 0 8 5 】

実施形態 4 6

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が肺癌である、実施形態 4 5 の方法である。

【 0 0 8 6 】

実施形態 4 7

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が膵癌である、実施形態 4 5 の方法である。

【 0 0 8 7 】

実施形態 4 8

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が結腸直腸癌である、実施形態 4 5 の方法である。

【 0 0 8 8 】

実施形態 4 9

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、それを必要とする患者に、治療有効量の、追加の薬学的に活性な化合物を投与することをさらに含む、実施形態 4 4 の方法である。

【 0 0 8 9 】

実施形態 5 0

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物がカルフィルゾミブである、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 0 】

実施形態 5 1

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物がベネトクラクスである、実施形態 4 9 に記載の方法である。

【 0 0 9 1 】

実施形態 5 2

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物がシタラビンである、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 2 】

実施形態 5 3

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物が M C 1 - 1 阻害剤である、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 3 】

実施形態 5 4

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物が A M G - 1 7 6 である、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 4 】

実施形態 5 5

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物がダラツムマブである、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 5 】

実施形態 5 6

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性な化合物が I M i D である、実施形態 4 9 の方法である。

【 0 0 9 6 】

実施形態 5 7

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、対象における癌を治療するための、実施

10

20

30

40

50

形態 1 ~ 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物の使用である。

【 0 0 9 7 】

実施形態 5 8

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌を治療するための医薬品の調製物中の、実施形態 1 ~ 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物である。

【 0 0 9 8 】

実施形態 5 9

本発明の別の実施形態において、実施形態は、癌が血液悪性腫瘍である、実施形態 5 8 に記載の化合物である。

【 0 0 9 9 】

実施形態 6 0

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が子宮内膜癌、虫垂癌、小腸癌又は結腸直腸癌である、実施形態 4 4 の方法である。

【 0 1 0 0 】

実施形態 6 1

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、肺癌が非小細胞肺癌である、実施形態 4 6 の方法である。

【 0 1 0 1 】

実施形態 6 2

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が子宮内膜癌である、実施形態 4 4 の方法である。

【 0 1 0 2 】

実施形態 6 3

癌は虫垂癌である、実施形態 4 4 の方法。

【 0 1 0 3 】

実施形態 6 4

癌は小腸癌である、実施形態 4 4 の方法。

【 0 1 0 4 】

実施形態 6 5

癌は K R A S G 1 2 C 変異癌である、実施形態 4 4 の方法。

【 0 1 0 5 】

実施形態 6 6

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、それを必要とする患者に、治療有効量の追加の薬学的に活性化化合物を投与することをさらに含む、実施形態 4 4 の方法である。

【 0 1 0 6 】

実施形態 6 7

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性化化合物が抗 P D - 1 剤である、実施形態 6 6 の方法である。

【 0 1 0 7 】

実施形態 6 8

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、抗 P D - 1 剤が B M S - 9 3 6 5 5 9 である、実施形態 6 7 の方法である。

【 0 1 0 8 】

実施形態 6 9

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、抗 P D - 1 アンタゴニストが M K - 3 4 7 5 である、実施形態 6 7 の方法である。

【 0 1 0 9 】

実施形態 7 0

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、追加の薬学的に活性化化合物が M E K 阻害剤である、実施形態 6 6 の方法である。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 0 】

実施形態 7 1

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、対象の癌を治療するための、実施形態 1 に記載の化合物の使用である。

【 0 1 1 1 】

実施形態 7 2

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌を治療するための医薬品の調製物中の、実施形態 1 に記載の化合物である。

【 0 1 1 2 】

実施形態 7 3

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌を治療するためのキットであって、：実施形態 1 の化合物、又はその立体異性体、そのアトロプ異性体、その薬学的に許容される塩、その立体異性体の薬学的に許容される塩、若しくはそのアトロプ異性体の薬学的に許容される塩及び追加の薬学的に活性な化合物を含むキットである。

10

【 0 1 1 3 】

実施形態 7 4

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、肺癌が非小細胞肺癌である、実施形態 7 3 のキットである。

【 0 1 1 4 】

実施形態 7 5

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が結腸直腸癌である、実施形態 7 3 のキットである。

20

【 0 1 1 5 】

実施形態 7 6

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が膵癌である、実施形態 7 3 のキットである。

【 0 1 1 6 】

実施形態 7 7

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が子宮内膜癌である、実施形態 7 3 のキットである。

30

【 0 1 1 7 】

実施形態 7 8

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が虫垂癌である、実施形態 7 3 のキットである。

【 0 1 1 8 】

実施形態 7 9

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が小腸癌である、実施形態 7 3 のキットである。

【 0 1 1 9 】

実施形態 8 0

本発明の別の実施形態では、その実施形態は、癌が K R A S G 1 2 C 変異癌である、実施形態 7 3 のキットである。

40

【 0 1 2 0 】

医薬組成物、投与及び投与経路

さらに、本明細書では、例えば、希釈剤又は担体等の薬学的に許容される賦形剤と共に、本明細書に開示した化合物を含む医薬組成物も提供する。本発明での使用に好適な化合物及び医薬組成物としては、化合物がその意図された目的を達成するのに有効な量で投与できるものが挙げられる。化合物の投与は、以下により詳細に記載される。

【 0 1 2 1 】

好適な医薬製剤は、投与経路及び所望の投与量に応じて当業者によって決定することが

50

できる。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Easton, Pennsylvania, 1990)を参照されたい。製剤は、投与された薬剤の物理的状態、安定性、インピボ放出速度及びインピボ排出速度に影響を及ぼし得る。投与経路に依存して、体重、体表面積又は器官サイズに従って好適な用量を算出することができる。適切な処置用量を決定するために必要な算出のさらなる精密化は、特に、本明細書に開示される投与量情報及びアッセイ並びに動物又はヒトの臨床試験で入手可能な薬物動態データに照らして、必要以上の実験を行うことなく当業者によって日常的に行われる。

【0122】

「薬学的に許容される」又は「薬理的に許容される」という語句は、動物又はヒトに投与される場合、有害反応、アレルギー反応又は他の不利な反応を生じさせない分子の実体及び組成物を指す。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤並びに等張化剤及び吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質のためのそのような賦形剤の使用は、当技術分野において周知である。任意の従来の媒体又は作用剤が治療組成物と不適合でなければ、治療組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分も組成物に組み入れることができる。例示的な実施形態では、製剤には、コーンシロップ固形剤、高オレインベニバナ油、ヤシ油、ダイズ油、L-ロイシン、リン酸三カルシウム、L-チロシン、L-プロリン、L-リシン酢酸塩、DATEM（乳化剤）、L-グルタミン、L-バリン、リン酸二カリウム、L-イソロイシン、L-アルギニン、L-アラニン、グリシン、L-アスパラギン-水合物、L-セリン、クエン酸カリウム、L-トレオニン、クエン酸ナトリウム、塩化マグネシウム、L-ヒスチジン、L-メチオニン、アスコルビン酸、炭酸カルシウム、L-グルタミン酸、L-シスチン二塩酸塩、L-トリプトファン、L-アスパラギン酸、塩化コリン、タウリン、m-イノシトール、硫酸第一鉄、パルミチン酸アスコルビル、硫酸亜鉛、L-カルニチン、アルファ-トコフェリルアセテート、塩化ナトリウム、ナイアシンアミド、トコフェロール混合物、パントテン酸カルシウム、硫酸銅、チアミン塩化物塩酸塩、パルミチン酸ビタミンA、硫酸マンガン、リポフラビン、ピリドキシン塩酸塩、葉酸、ベータ-カロテン、ヨウ化カリウム、フィロキノン、ピオチン、セレン酸ナトリウム、塩化クロム、モリブデン酸ナトリウム、ビタミンD3及びシアノコバラミンを含めることができる。

【0123】

この化合物は、薬学的に許容される塩として医薬組成物中に存在することができる。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、例えば、塩基付加塩及び酸付加塩を含む。

【0124】

薬学的に許容される塩基付加塩は、金属又はアミン、例えばアルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミンと共に形成され得る。化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される陽イオンと共に調製することもできる。好適な薬学的に許容される陽イオンは、当業者に周知であり、アルカリ、アルカリ土類、アンモニウム及び第四級アンモニウムの陽イオンを含む。炭酸塩又は炭酸水素塩も可能である。陽イオンとして使用される金属の例は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、アンモニウム、カルシウム又は鉄等である。好適なアミンの例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン及びプロカインが挙げられる。

【0125】

薬学的に許容される酸付加塩には、無機酸塩又は有機酸塩が含まれる。好適な酸塩の例としては、塩酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、サリチル酸塩、硝酸塩、リン酸塩が挙げられる。他の好適な薬学的に許容される塩は、当業者に周知であり、例えばギ酸、酢酸

10

20

30

40

50

、クエン酸、シュウ酸、酒石酸若しくはマンデル酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸又はリン酸を含み；有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ酸若しくはホスホ酸若しくはN-置換スルファミン酸、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸(TFA)、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、シュウ酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、エンボン酸、ニコチン酸又はイソニコチン酸との塩；及びアミノ酸、例えば天然のタンパク質の合成に関与する20のアルファアミノ酸、例えばグルタミン酸又はアスパラギン酸との塩並びにまたフェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン1,2-ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-メチルベンゼンスルホン酸、ナフタレン2-スルホン酸、ナフタレン1,5-ジスルホン酸、2-若しくは3-ホスホグリセリン酸、グルコース6-リン酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸(シクラメートの形成を伴う)との塩又はアスコルビン酸などの他の酸有機化合物との塩が挙げられる。

【0126】

本明細書に開示される化合物を含有する医薬組成物は、従来の方式で、例えば従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠形成、水簸、乳化、カプセル化、封入又は凍結乾燥の各プロセスによって製造することができる。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。

【0127】

経口投与では、好適な組成物は、本明細書に開示される化合物を、当技術分野において周知の担体などの薬学的に許容される賦形剤と組み合わせることによって容易に製剤化することができる。そのような賦形剤及び担体は、治療される患者による経口摂取のために、本化合物が錠剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤及び懸濁液剤などとして製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、本明細書に開示される化合物を固体賦形剤と共に添加すること、任意選択により、得られた混合物を粉砕すること、錠剤又は糖衣錠のコアを得るために、必要に応じて好適な助剤を加えた後、顆粒混合物を処理することにより得ることができる。好適な賦形剤としては、例えば、充填剤及びセルロース調製物が挙げられる。必要に応じて崩壊剤を加えることができる。薬学的に許容される成分は、様々なタイプの製剤についてよく知られており、例えば結合剤(例えば、天然又は合成のポリマー)、滑沢剤、界面活性剤、甘味剤及び香味剤、コーティング材料、保存剤、染料、増粘剤、補助剤、抗菌剤、抗酸化剤並びに様々な製剤タイプのための担体であり得る。

【0128】

本明細書に開示される化合物の治療有効量が経口投与される場合、組成物は、典型的には、固体製剤(例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤又はトローチ剤)又は液体製剤(例えば、水性懸濁液剤、溶液剤、エリキシル剤又はシロップ剤)の形態である。

【0129】

錠剤形態で投与される場合、組成物は、ゼラチン若しくは補助剤などの機能性固体及び/又は固体担体をさらに含有することができる。錠剤、カプセル剤及び散剤は、約1~約95%の化合物、好ましくは約15~約90%の化合物を含有することができる。

【0130】

液体形態又は懸濁形態で投与される場合、水、石油又は動物起源若しくは植物起源の油などの機能性液体及び/又は液体担体を加えることができる。液体形態の組成物は、生理食塩水、糖アルコール溶液、デキストロース若しくは他の糖類溶液又はグリコールをさらに含有することができる。液体形態又は懸濁形態で投与される場合、組成物は、約0.5~約90重量%の、本明細書に開示される化合物、好ましくは約1~約50%の、本明細書に開示される化合物を含有することができる。考えられる一実施形態では、液体担体は、非水性又は実質的に非水性である。液体形態での投与では、組成物は、投与の直前に溶解又は懸濁させるための迅速溶解性固体製剤として供給され得る。

【0131】

10

20

30

40

50

本明細書に開示される化合物の治療有効量が静脈内、皮膚又は皮下の注射によって投与される場合、組成物は、パイロジェン不含の、非経口的に許容される水溶液の形態である。pH、等張性及び安定性を十分に考慮したこのような非経口的に許容される溶液の調製は、当技術分野の技術の範囲内である。静脈内、皮膚又は皮下の注射のための好ましい組成物は、典型的には、本明細書に開示される化合物に加えて等張ビヒクルを含有する。そのような組成物は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中における、遊離塩基又は薬理的に許容される塩の溶液として投与するために調製することができる。グリセロール中、液体ポリエチレングリコール中及びそれらの混合物中並びに油中において分散液を調製することもできる。通常の保存及び使用の条件下において、微生物の増殖を予防するために、これらの調製物は、任意選択により保存剤を含有することができる。

10

【0132】

注射用組成物には、滅菌の水溶液、懸濁液又は分散液及び滅菌の注射のための溶液、懸濁液又は分散液を即時調製するための滅菌の粉末を含めることができる。全ての実施形態において、この形態は、滅菌でなければならず、且つ容易な注射針通過性が存在する程度の流体でなければならない。この形態は、製造及び保管の条件下で安定していなければならない。任意選択により保存料を含めることにより、細菌及び真菌などの微生物の汚染作用に対する抵抗性がなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物及び植物油を含有する溶媒又は分散媒であり得る。考えられる一実施形態では、担体は、非水性又は実質的に非水性である。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング剤の使用、分散液の実施形態において必要とされる化合物の粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸及びチメロサルなどによって実現することができる。多くの実施形態において、等張化剤、例えば糖又は塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の持続的吸収は、吸収を遅延する作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを組成物中に使用することによって実現することができる。

20

【0133】

滅菌の注射液は、必要に応じて上で列挙した種々の他の成分と共に活性化化合物を必要量で適切な溶媒に組み入れ、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、基本の分散媒体及び上で列挙した成分からの所望の他の成分を含有する滅菌のビヒクルに、滅菌した様々な活性成分を組み入れることによって調製される。滅菌の注射液を調製するための滅菌の粉末の実施形態では、好ましい調製方法は、活性成分に任意の追加の所望の成分を加えた粉末が、予め滅菌濾過したその溶液から得られる、真空乾燥技術及び凍結乾燥技術である。

30

【0134】

徐放性又は持続放出性製剤も、消化管内の体液と接触する活性化化合物の制御放出を実現し、血漿中の活性化化合物の実質的に一定で有効なレベルを提供するために調製することができる。例えば、放出は、溶解、拡散及びイオン交換の1つ又は複数によって制御することができる。さらに、徐放性の手法は、消化管内の可飽和経路又は制限経路を介した吸収を増強し得る。例えば、化合物は、この目的のために、生分解性ポリマー、水溶性ポリマー又は両方の混合物と、任意選択により好適な界面活性剤とのポリマーマトリックス中に埋め込むことができる。この場合、埋め込みとは、ポリマーのマトリックス中に微小粒子を組み込むことを意味することができる。制御放出製剤は、既知の分散液又はエマルジョンのコーティング技術により、分散微小粒子又は乳化微小滴のカプセル化によっても得られる。

40

【0135】

吸入による投与では、本発明の化合物は、好適な噴射剤を使用して、加圧バック又はネブライザーからのエアゾールスプレー提供の形態で簡便に送達される。加圧エアゾールの

50

実施形態では、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定することができる。吸入器又は注入器で使用するための例えばゼラチンのカプセル及びカートリッジは、化合物と、ラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように製剤化することができる。

【0136】

本明細書で開示される化合物は、注射による（例えば、ポータス注射又は持続注入による）非経口投与のために製剤化することができる。注射用製剤は、保存料を添加した単剤形（例えば、アンプル又は多用量容器）で提供することができる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルジョンのような形態をとることができ、懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤などの製剤化剤を含有することができる。

10

【0137】

非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態の化合物の水溶液が含まれる。さらに、化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製することができる。好適な親油性の溶媒又はビヒクルには、脂肪油又は合成脂肪酸エステルが含まれる。水性注射懸濁液は、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有することができる。任意選択により、懸濁液は、好適な安定化剤又は化合物の溶解度を増加させ、高濃度の溶液の調製を可能にする作用剤を含有することもできる。代わりに、本組成物は、使用前に好適なビヒクル（例えば、滅菌のピロジェン不含の水）で構成するための粉末形態であり得る。

【0138】

本明細書で開示される化合物は、坐剤又は停留浣腸剤（例えば、従来の坐剤基剤を含有する）などの直腸用組成物に製剤化することもできる。前述の製剤に加えて、化合物は、デポ調製物として製剤化することもできる。このような長時間作用の製剤は、注入（例えば、皮下又は筋肉内）によって又は筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、好適なポリマー材料若しくは疎水性材料（例えば、許容される油中エマルジョンとして）又はイオン交換樹脂と共に製剤化することができるか、或いはやや溶けにくい誘導体、例えばやや溶けにくい塩として製剤化することができる。

20

【0139】

特に、本明細書に開示される化合物は、デンプン若しくはラクトースなどの賦形剤を含有する錠剤の形態で、カプセル剤若しくはオビュール剤（ovule）で（単独か、若しくは賦形剤と混合して）、又は香味剤若しくは着色剤を含有するエリキシル剤若しくは懸濁液剤の形態で、経口、口腔又は舌下で投与することができる。そのような液体調製物は、懸濁化剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて調製することができる。化合物は、非経口的に、例えば静脈内、筋肉内、皮下又は冠内に注射することもできる。非経口投与では、化合物は、溶液を血液と等張にするために、他の物質、例えば塩、マンニトールなどの糖アルコール又はグルコースを含有することができる滅菌水溶液の形態で最良に使用される。

30

【0140】

獣医学的使用では、本明細書に開示される化合物は、通常の獣医学診療に従い、好適に許容される製剤として投与される。獣医は、特定の動物に最も適切な投与計画及び投与経路を容易に決定することができる。

40

【0141】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物を単独で使用するか、又はKRAS関連の疾患の治療のために従来使用される別の薬剤若しくは介入と併用する、KRAS関連の障害の治療に必要な全ての構成成分をキットにパッケージ化することができる。具体的には、本発明は、疾患の治療介入で使用するための、パッケージ化された医薬品のセットを含むキットであって、本明細書で開示される化合物並びに前記医薬品の送達可能な形態を調製するための緩衝液及び他の構成要素、及び/又はそうした医薬品を送達するためのデバイス、及び/又は併用療法において本明細書で開示される化合物と共に使用される任意の作用剤、及び/又は医薬品と共にパッケージ化された、疾患治療のための説明書を含むキットを提供する。説明書は、印刷された紙又はコンピュータ可読の磁気若しくは光

50

学媒体などの任意の有形的表現媒体に固定され得るか、又はインターネットを介してアクセス可能なワールドワイドウェブのページなどのリモートコンピュータのデータソースを参照する説明書であり得る。

【 0 1 4 2 】

「治療有効量」とは、治療される対象の現在の症状の進行を処置若しくは予防するか又は現在の症状を軽減するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、特に本明細書で提供される詳細な開示に照らして十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、「治療有効用量」とは、所望の効果を実現する化合物の量を指す。例えば、好ましい一実施形態では、本明細書に開示される化合物の治療有効量は、K R A S 活性を、対照と比較して少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、
10
少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%又は少なくとも90%減少させる。

【 0 1 4 3 】

投与される化合物の量は、治療される対象、対象の年齢、健康、性別及び体重、併用治療（存在する場合）の種類、苦痛の重症度、所望の効果の性質、治療の様式及び頻度並びに処方医師の判断に依存し得る。投与の頻度は、動脈血酸素圧に対する薬力学的効果にも依存し得る。しかしながら、最も好ましい投与量は、必要以上の実験を行うことなく当業者によって理解され、決定できるように、個々の対象に合わせて調整することができる。
20
これは、通常、標準用量の調節（例えば、患者が軽量体重である場合の用量の低減）を含む。

【 0 1 4 4 】

個々のニーズは、様々であるが、化合物の有効量の最適範囲の決定は、当技術分野の技術の範囲内である。本明細書で特定される病態及び障害の根治的又は予防的処置におけるヒトへの投与では、例えば、本発明の化合物の典型的な投与量は、約0.05 mg / kg / 日～約50 mg / kg / 日、例えば少なくとも0.05 mg / kg、少なくとも0.08 mg / kg、少なくとも0.1 mg / kg、少なくとも0.2 mg / kg、少なくとも0.3 mg / kg、少なくとも0.4 mg / kg 又は少なくとも0.5 mg / kg 及び好ましくは50 mg / kg 以下、40 mg / kg 以下、30 mg / kg 以下、20 mg / kg
30
以下又は10 mg / kg 以下であり得、これは、例えば、約2.5 mg / 日（0.5 mg / kg × 5 kg）～約5000 mg / 日（50 mg / kg × 100 kg）であり得る。例えば、本化合物の投与量は、約0.1 mg / kg / 日～約50 mg / kg / 日、約0.05 mg / kg / 日～約10 mg / kg / 日、約0.05 mg / kg / 日～約5 mg / kg / 日、約0.05 mg / kg / 日～約3 mg / kg / 日、約0.07 mg / kg / 日～約3 mg / kg / 日、約0.09 mg / kg / 日～約3 mg / kg / 日、約0.05 mg / kg / 日～約0.1 mg / kg / 日、約0.1 mg / kg / 日～約1 mg / kg / 日、約1 mg / kg / 日～約10 mg / kg / 日、約1 mg / kg / 日～約5 mg / kg / 日、約1 mg / kg / 日～約3 mg / kg / 日、約3 mg / 日～約500 mg / 日、約5 mg / 日～約250 mg / 日、約10 mg / 日～約100 mg / 日、約3 mg / 日～約10
40
mg / 日又は約100 mg / 日～約250 mg / 日であり得る。このような用量は、単回用量で投与され得るか又は複数回用量に分割され得る。

【 0 1 4 5 】

K R A S G 1 2 C 阻害剤を使用する方法

本開示は、R A S 媒介性細胞シグナル伝達を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書に開示される1つ又は複数の化合物と接触させることを含む方法を提供する。R A S 媒介性シグナル伝達の阻害は、当技術分野において公知の多様な方法によって評価し、実証することができる。非限定的な例としては、(a) R A S の G T P アーゼ活性の減少；(b) G T P 結合親和性の減少若しくは G D P 結合親和性の増加；(c) G T P の K o f f の増加若しくは G D P の K o f f の減少；(d) p M E K、p E R K 若しくは p
50

A K Tのレベルの減少など、R A S経路下流のシグナル伝達分子のレベルの減少；及び/又は(e) R a fを含むが、これに限定されない下流のシグナル伝達分子へのR A S複合体の結合の減少を示すことが挙げられる。上記の1つ又は複数を決定するために、キット及び市販のアッセイを利用することができる。

【0146】

本開示は、G 1 2 C K R A S、H R A S又はN R A Sの変異の影響で生じる病態(例えば、癌)を含むが、これに限定されない疾患状態を治療するために本開示の化合物又は医薬組成物を使用する方法も提供する。

【0147】

一部の実施形態では、癌を治療する方法が提供され、この方法は、有効量の、本明細書に開示される化合物を含む前述の医薬組成物のいずれかを、それを必要とする対象に投与するステップを含む。一部の実施形態では、癌は、K R A S、H R A S又はN R A S G 1 2 Cの変異によって媒介される。様々な実施形態において、癌は、膵癌、結腸直腸癌又は肺癌である。一部の実施形態では、癌は、胆嚢癌、甲状腺癌及び胆管癌である。

10

【0148】

一部の実施形態では、本開示は、障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法を提供し、前記方法は、対象がK R A S、H R A S又はN R A S G 1 2 Cの変異を有しているかどうかを決定することを含み、対象がK R A S、H R A S又はN R A S G 1 2 Cの変異を有していると決定された場合、対象に、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効用量を投与することを含む。

20

【0149】

開示される化合物は、足場非依存性の細胞増殖を阻害し、したがって腫瘍転移を阻害する可能性を有する。したがって、別の実施形態では、本開示は、腫瘍転移を阻害する方法を提供し、この方法は、有効量の、本明細書に開示される化合物を投与することを含む。

【0150】

K R A S、H R A S又はN R A S G 1 2 Cの変異は、血液悪性腫瘍(例えば、血液、骨髄及び/又はリンパ節を冒す癌)でも確認されている。したがって、特定の実施形態は、血液悪性腫瘍の治療を必要とする患者への、開示される化合物(例えば、医薬組成物の形態で)の投与を対象とする。そのような悪性腫瘍には、白血病及びリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物は、急性リンパ性白血病(A L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、慢性リンパ性白血病(C L L)、小リンパ球性リンパ腫(S L L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、急性単球性白血病(A M o L)及び/又は他の白血病などの疾患の治療に使用することができる。他の実施形態では、化合物は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫の全てのサブタイプなどのリンパ腫の治療に有用である。様々な実施形態では、化合物は、多発性骨髄腫、マンテル細胞リンパ腫及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症などの形質細胞悪性腫瘍の治療に有用である。

30

【0151】

腫瘍又は癌がG 1 2 C K R A S、H R A S又はN R A Sの変異を含むかどうかの決定は、K R A S、H R A S又はN R A Sタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することにより、K R A S、H R A S又はN R A Sタンパク質のアミノ酸配列を評価することにより、又は推定K R A S、H R A S又はN R A Sの変異体タンパク質の特性を評価することにより行うことができる。野生型ヒトK R A S、H R A S又はN R A Sの配列は、当技術分野において公知である(例えば、受託番号N P 2 0 3 5 2 4)。

40

【0152】

K R A S、H R A S又はN R A Sのヌクレオチド配列における変異を検出する方法は、当業者に公知である。これらの方法としては、以下に限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応-制限酵素断片長多型(P C R - R F L P)アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応-一本鎖高次構造多型(P C R - S S C P)アッセイ、リアルタイムP C Rアッセイ、P C Rシーケンシング、変異体アレル特異的P C R増幅(M A S A)アッセイ、直接シーケンシング、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、

50

ハイブリダイゼーションアッセイ、TaqManアッセイ、SNP遺伝子型判定アッセイ、高解像度融解アッセイ及びマイクロアレイ分析が挙げられる。一部の実施形態では、試料は、リアルタイムPCRにより、G12C KRAS、HRAS又はNRASの変異について評価される。リアルタイムPCRでは、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの変異に特異的な蛍光プローブが使用される。変異が存在すると、プローブが結合し、蛍光が検出される。一部の実施形態では、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの変異は、KRAS、HRAS又はNRASの遺伝子中の特定の領域（例えば、エクソン2及び/又はエクソン3）の直接シーケンシング法を使用して同定される。この手法は、配列決定された領域において起こり得る変異を全て同定する。

【0153】

KRAS、HRAS又はNRASタンパク質における変異を検出する方法は、当業者に公知である。これらの方法は、変異体タンパク質に特異的な結合剤（例えば、抗体）、タンパク質の電気泳動及びウエスタンブロット並びにペプチドの直接シーケンシングを使用する、KRAS、HRAS又はNRASの変異体の検出を含むが、これらに限定されない。

【0154】

腫瘍又は癌がG12C KRAS、HRAS又はNRASの変異を含むかどうかを決定する方法には、様々な試料を使用することができる。一部の実施形態では、試料は、腫瘍又は癌を有する対象から採取される。一部の実施形態では、試料は、新鮮な腫瘍/癌試料である。一部の実施形態では、試料は、冷凍された腫瘍/癌試料である。一部の実施形態では、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋試料である。一部の実施形態では、試料は、循環腫瘍細胞（CTC）試料である。一部の実施形態では、試料を処理して細胞溶解物にする。一部の実施形態では、試料を処理してDNA又はRNAにする。

【0155】

本開示は、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に、治療有効量の、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法にも関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期の癌、小児副腎皮質癌、AIDS関連癌（例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫）、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管癌（DCIS）、CNS癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇及び口腔癌、肝臓癌、上皮内小葉癌（LCIS）、肺癌、リンパ腫、潜在的原発性の転移性頸部扁平上皮癌、正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、悪性の骨線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔癌、中咽頭癌、卵巣癌、膵癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、胃（胃）癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、絨毛性腫瘍、小児の異常癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、又はウイルス誘発癌などの癌に罹患した対象の治療に関する。いくつかの実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄、又は前立腺（例えば、良性前立腺肥大（BPH））などの非癌性過剰増殖性障害の治療に関する。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 6 】

一部の実施形態では、治療の方法は、肺癌を治療することを対象とし、この方法は、有効量の、上記の化合物（又はそれを含む医薬組成物）のいずれかを、それを必要とする対象に投与することを含む。特定の実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、例えば腺癌、扁平上皮細胞肺癌又は大細胞肺癌である。一部の実施形態では、肺癌は、小細胞肺癌である。開示される化合物で治療可能な他の肺癌には、以下に限定されないが、腺腫瘍、カルチノイド腫瘍及び未分化癌が含まれる。

【 0 1 5 7 】

本開示は、G12C変異型KRAS、HRAS又はNRASタンパク質の活性を調節する方法であって、有効量の、本開示の化合物とそのタンパク質を接触させることにより調節する方法をさらに提供する。調節により、タンパク質の活性を阻害又は活性化することができる。一部の実施形態では、本開示は、G12C変異型KRAS、HRAS又はNRASタンパク質を、有効量の、溶液にした本開示の化合物と接触させることにより、タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、目的のタンパク質を発現する細胞、組織又は器官を接触させることにより、G12C変異型KRAS、HRAS又はNRASタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、齧歯動物及び哺乳動物（例えば、ヒト）を含むが、これらに限定されない対象に、有効量の、本開示の化合物を投与することにより、対象のタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。一部の実施形態では、調節のパーセンテージは、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%を超える。一部の実施形態では、阻害のパーセンテージは、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%を超える。

【 0 1 5 8 】

一部の実施形態では、本開示は、細胞中でのKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記細胞中で阻害するのに十分な量の本開示の化合物と前記細胞とを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、組織中でのKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記組織中で阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記組織とを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、器官内でのKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記器官内で阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記器官とを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、動物内でのKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記動物内で阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記動物とを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、哺乳動物内でのKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記哺乳動物内で阻害するのに十分な量の、本開示の化合物と前記哺乳動物とを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。一部の実施形態では、本開示は、ヒトの体内におけるKRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性の阻害方法であって、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性を前記ヒトの体内で阻害するのに十分な量の、本開示の化合物と前記ヒトとを接触させることによる活性の阻害方法を提供する。本開示は、KRAS、HRAS又はNRAS G12Cの活性によって媒介される疾患を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象の疾患を治療する方法を提供する。

【 0 1 5 9 】

併用療法

本開示は、他の経路を調節することが知られている薬剤若しくは同じ経路の他の構成成分又はさらに標的酵素が重複するセットが本開示の化合物若しくはその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩と併用される、併用療法の方法も提供する。一態様において、そのような治療には、相乗的又は相加的な治療効果をもたらすための、本開示の1つ又は複数の化合物と、化学療法剤、治療抗体及び放射線治療との併用が含まれるが、これらに限定されない。

【0160】

現在、多くの化学療法薬が当技術分野で知られており、本開示の化合物と併用することができる。一部の実施形態では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤及び抗アンドロゲン剤からなる群から選択される。非限定的な例は、化学療法剤、細胞毒性剤並びにGleevec（登録商標）（イマチニブメシル酸塩）、Kyprolis（登録商標）（カルフィルゾミブ）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ビカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）、Venclexta（商標）（ベネトクラクス）及びAdriamycin（商標）、（ドキシソルピシン）などの非ペプチド小分子さらには化学療法剤のホストである。化学療法薬の非限定的な例には、チオテパ及びシクロホスファミド（Cytosan（商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、及びウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチルオロメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロシクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムピシン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの抗生物質；メトトレキサート及び5 - フルオロウラシル（5 - FU）などの代謝拮抗剤；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレナル；フロリン酸などの葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2 - エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK；ラゾキサソ；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2'' - トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトプロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン；アラピノシド（「Ara - C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサソ、例えば、パクリタキセル及びドセタキセル；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタピン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸又は誘導体が含まれる。

10

20

30

40

50

【0161】

また、好適な化学療法細胞コンディショナーとして含まれるのは、腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するために作用する、例えばタモキシフェン、(Nolvadex (商標))、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4(5)-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY 117018、オナプリストン及びトレミフェン(フェアストン)を含む抗エストロゲンなどの抗ホルモン剤；並びにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ルプロリド及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン；クロラムブシル；ゲムシタピン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどのプラチナ類似体；ピンブラスチン；プラチナ；エトポシド(VP-16)；イホスファミド；ミトマイシン C；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ピノレルピン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11(CPT-11)；トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000；ジフルオロメチルオルニチン(DMFO)である。

10

【0162】

必要に応じて、本開示の化合物又は医薬組成物は、Herceptin(登録商標)、Avastin(登録商標)、Erbix(登録商標)、Rituxan(登録商標)、Taxol(登録商標)、Arimidex(登録商標)、Taxotere(登録商標)、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アダカツマブ、17-N-アリアルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22免疫毒素、抗腫瘍、抗腫瘍性ハーブ、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、BI BW 2992、ピリコダール、プロスタリシン、プリオスタチン、プチオニンスルホキシミン、CBV(化学療法)、カリクリン、細胞サイクル非特異的抗腫瘍剤、ジクロロ酢酸、ジスコオーダーモリド、エルサミトルシン、エノシタピン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、フォスフェスロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメクソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダル、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ルルトテカン、マフォスファミド、ミトゾロミド、ナフォキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、PAC-1、ポーポー、ピクスントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、SN-38、サリノスポラミドA、サバシタピン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフル-ウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス(2-クロロエチル)アミン、トロキサシタピン、ウラムスティン、ヴァディメザン、ピンフルニン、ZD6126又はゾスキダルなどの一般的に処方される抗癌薬と組み合わせて使用することができる。

20

30

【0163】

本開示は、哺乳動物の異常な細胞成長を阻害するために又は過剰増殖性障害を治療するために、放射線療法と組み合わせて、本明細書で提供する化合物又は医薬組成物を使用する方法にさらに関する。放射線療法を施す手法は、当技術分野において知られており、これらの手法は、本明細書に記載の併用療法で使用することができる。この併用療法における本開示の化合物の投与は、本明細書に記載しているように決定することができる。

40

【0164】

放射線療法は、体外照射療法、体内照射療法、インプラント放射線照射、定位放射線手術、全身放射線療法、放射線療法及び永続的又は一時的な組織内小線源治療を含むが、これらに限定されないいくつかの方法の1つ又は方法の1つの組合せによって施すことができる。「小線源治療」という用語は、本明細書で使用する場合、腫瘍若しくは他の増殖性組織疾患部位又はその付近で体内に挿入された、空間的に閉じ込められた放射性物質によって送達される放射線療法を指す。この用語は、放射性同位元素(例えば、At-211

50

、I - 131、I - 125、Y - 90、Re - 186、Re - 188、Sm - 153、Bi - 212、P - 32及びLuの放射性同位元素)への曝露を含むことが意図されているが、これらに限定されない。本開示の細胞調節剤として使用するための好適な放射線源は、固体及び液体の両方を含む。非限定的な例として、放射線源は、固体源としてのI - 125、I - 131、Yb - 169、Ir - 192、固体源としてのI - 125などの放射性核種又は光子、ベータ粒子、ガンマ線若しくは他の治療線を放出する他の放射性核種であり得る。放射性物質は、放射性核種の任意の溶液、例えばI - 125若しくはI - 131の溶液から作製される流体であり得るか、又は放射性流体は、Au - 198、Y - 90などの固体放射性核種の微小粒子を含む好適な流体のスラリーを使用して製造され得る。さらに、放射性核種は、ゲル又は放射性的マイクロスフィアとして具体化することができる。

10

【0165】

本開示の化合物又は医薬組成物は、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤又はオートファジー阻害剤から選択される1つ又は複数の物質の一定量と併用することができる。

【0166】

MMP - 2 (マトリックス - メタロプロテイナーゼ2) 阻害剤、MMP - 9 (マトリックス - メタロプロテイナーゼ9) 阻害剤、及びCOX - 11 (シクロオキシゲナーゼ11) 阻害剤などの抗血管新生薬は、本開示の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と併用することができる。抗血管新生薬には、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI - 779)、エベロリムス(RAD001)、ソラフェニブ、スニチニブ、及びベバシズマブが含まれる。有用なCOX - II阻害剤の例としては、アレコキシブ、バルデコキシブ及びロフェコキシブが挙げられる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、国際公開第96/33172号パンフレット、同第96/27583号パンフレット、欧州特許出願公開第0818442号明細書、同第1004578号明細書、国際公開第98/07697号パンフレット、同第98/03516号パンフレット、同第98/34918号パンフレット、同第98/34915号パンフレット、同第98/33768号パンフレット、同第98/30566号パンフレット、欧州特許出願公開第606046号明細書、同第931788号明細書、国際公開第90/05719号パンフレット、同第99/52910号パンフレット、同第99/52889号パンフレット、同第99/29667号パンフレット、同第1999007675号パンフレット、欧州特許出願公開第1786785号明細書、同第1181017号明細書、米国特許出願公開第20090012085号明細書、米国特許第5863949号明細書、米国特許第5861510号明細書及び欧州特許出願公開第0780386号明細書に記載されており、これらの全ては、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。好ましいMMP - 2及びMMP - 9阻害剤は、MMP - 1を阻害する活性を殆ど又は全く有していないものである。より好ましくは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ(即ち、MMP - 1、MMP - 3、MMP - 4、MMP - 5、MMP - 6、MMP - 7、MMP - 8、MMP - 10、MMP - 11、MMP - 12及びMMP - 13)と比べてMMP - 2及び/又はMMP - 9を選択的に阻害するものである。本開示において有用なMMP阻害剤の一部の特定の例は、AG - 3340、RO32 - 3555及びRS13 - 0830である。

20

30

40

【0167】

本発明の化合物は、アセマンナン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルピシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、ANCER、アンセスチン、ARGLABIN、亜ヒ酸、BAM002(Novelos)、ベキサロテン、ピカルタミド、プロクスウリジン、カペシタピン、セルモロイキン、セトロレリクス、クラドリピン、クロトリマゾール、シタラピンオクホスファート、DA3030(Dong - A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトクス、デスロレリン、デクスラゾキサソ、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキシソル

50

ピシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジク
 ロフェナク、インターフェロンアルファ、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、トレチノイ
 ン、エデルフォシン、エドレコロマブ、エフォルニチン、エミテフル、エピルピシン、エ
 ポエチンベータ、エトポシドリン酸塩、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾー
 ル、フィルグラスチム、フィナスチリド、フルダラビンリン酸エステル、フォルメスタン
 、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタピン、ゲムツズマブゾガミシン、ギメラシル
 /オテラシル/テガフルの組合せ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛
 性ゴナドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸、イダルピシン
 、(イミキモド、インターフェロンアルファ、天然インターフェロンアルファ、インター
 フェロンアルファ - 2、インターフェロンアルファ - 2 a、インターフェロンアルファ - 2 b、
 インターフェロンアルファ - N1、インターフェロンアルファ - n3、インターフ
 ェロンアルファコン - 1、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ - 1 a、
 インターフェロンベータ - 1 b、インターフェロンガンマ、天然インターフェロンガンマ -
 1 a、インターフェロンガンマ - 1 b、インターロイキン - 1 ベータ、イオベンゲアン、
 イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、LC9018(ヤクルト)、レフルノミ
 ド、レノグラスティム、レンチナン硫酸塩、レトロゾール、ロイコサイトアルファインタ
 ーフェロン、リユープロレリン、レバミソール+フルオロウラシル、リアロゾール、ロバ
 プラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプ
 ラミド、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマツチ二本鎖RNA、
 ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスティム、ナファレリン
 、ナロキソン+ペンタゾシン、ナルトグラスティム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカ
 ピン、新規赤血球生成促進タンパク質、NSC 631570オクトレオチド、オブレレ
 ベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロロン酸、ペグアスパラ
 ガーゼ、ペグインターフェロンアルファ - 2 b、ペントサンポリサルフェートナトリウム
 、ペントスタチン、ピシバニル、ピラルピシン、ウサギアンチチモサイトポリクローナル
 抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ - 2 a、ポルフィマーナトリウ
 ム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリエンボディメント、レニウム Re 1
 86エチドロネート、RIIレチナミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム(15
 3 Sm)レキシドロナム、サルグラモチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン
 、ストロンチウム - 89塩化物、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモ
 ボルフィン、テモゾロミド、テニボシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チ
 マルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ - ヨウ
 素131、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメト
 レキサート、トリプトレリン、天然型腫瘍壊死因子アルファ、ウベニメクス膀胱癌ワクチ
 ン、丸山ワクチン、黒色腫ライセートワクチン、バルルピシン、ベルテボルフィン、ビノ
 レルピン、VIRULIZIN、ジノスタチンスティマラマー又はゾレドロロン酸; アパレ
 リクス; AE941(Aeterna)、アンバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオ
 チド、bc1-2(Genta)、APC8015(Dendreon)、セツキシマブ
 、デシタピン、デクスアミノグルテチミド、ジアジクオン、EL532(Elan)、E
 M800(Endorecherche)、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレ
 チニド、フィルグラスチムSD01(Amgen)、フルベストラント、ガロシタピン、
 ガストリン17イムノゲン、HLA-B7遺伝子治療(Vical)、顆粒球マクロファ
 ージコロニー刺激因子、ヒスタミン二塩酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イロマスタ
 ット、IM862(Cytran)、インターロイキン2、イプロキシフェン、LDI2
 00(Milkhaus)、レリジスチム、リンツズマブ、CA125MAb(Biom
 ira)、癌MAb(日本薬品開発株式会社)、HER-2及びFcMAb(Medare
 rex)、イディオティピック105AD7MAb(CRC Technology)、
 イディオティピックCEA MAb(Trilex)、LYM-1-ヨウ素131MAb
 (Techniclone)、多型性上皮ムチンイットリウム90MAb(Antisoma
 ma)、マリマスタット、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX

10

20

30

40

50

6 (Galderma)、ネララピン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグピソマント、ペメトレキセド、ポルフィロマイシン、プリノマスタット、RL 0903 (Shire)、ルビテカン、サトラブラチン、フェニル酢酸ナトリウム、スパルホス酸、SR L 172 (SR Pharma)、SU 5416 (SUGEN)、TA 077 (Tanabe)、テトラチオモリブデート、タリプラスチン、トロンボポエチン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、癌ワクチン (Biomira)、メラノーマワクチン (New York University)、メラノーマワクチン (Sloan Kettering Institute)、メラノーマ腫瘍崩壊物ワクチン (New York Medical College)、ウイルス性メラノーマ細胞溶解液ワクチン (Royal Newcastle Hospital) 又はバルスポダールなどの他の抗癌薬との併用療法でも使用され得る。

10

【0168】

本発明の化合物はさらに、VEGFR阻害剤と共に使用され得る。以下の特許及び特許出願に記載の他の化合物は、併用療法において使用することができる：米国特許第6,258,812号明細書、米国特許出願公開第2003/0105091号明細書、国際公開第01/37820号パンフレット、米国特許第6,235,764号明細書、国際公開第01/32651号パンフレット、米国特許第6,630,500号明細書、米国特許第6,515,004号明細書、米国特許第6,713,485号明細書、米国特許第5,521,184号明細書、米国特許第5,770,599号明細書、米国特許第5,747,498号明細書、国際公開第02/68406号パンフレット、国際公開第02/66470号パンフレット、国際公開第02/55501号パンフレット、国際公開第04/05279号パンフレット、国際公開第04/07481号パンフレット、国際公開第04/07458号パンフレット、国際公開第04/09784号パンフレット、国際公開第02/59110号パンフレット、国際公開第99/45009号パンフレット、国際公開第00/59509号パンフレット、国際公開第99/61422号パンフレット、米国特許第5,990,141号明細書、国際公開第00/12089号パンフレット及び国際公開第00/02871号パンフレット。

20

【0169】

一部の実施形態では、併用は、本発明の組成物を少なくとも1つの抗血管新生剤と組み合わせる。薬剤は、インビトロで合成により調製された化学組成物、抗体、抗原結合領域、放射性核種並びにそれらの組合せ及び抱合体を含むが、これらに限定されない。薬剤は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリック調節剤、毒素であり得るか、又はより一般的には、その標的を阻害若しくは刺激（例えば、受容体又は酵素を活性化又は阻害）するように作用し、それにより細胞死を促進するか若しくは細胞増殖を停止させ得る。

30

【0170】

例示的な抗血管新生剤には、ERBITUX (商標) (IMC-C225)、KDR (キナーゼドメイン受容体) 阻害剤 (例えば、キナーゼドメイン受容体に特異的に結合する抗体及び抗原結合領域)、AVASTIN (商標) 又はVEGF-TRAP (商標) などの抗VEGF剤 (例えば、VEGF若しくは可溶性VEGF受容体若しくはそのリガンド結合領域に特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、及び抗VEGF受容体薬 (例えば、それに特異的に結合する、抗体又は抗原結合領域)、Vectibix (パニツムマブ)、IRESSA (商標) (ゲフィチニブ)、TARCEVA (商標) (エルロチニブ) などのEGFR阻害剤 (例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、抗Ang1及び抗Ang2剤 (例えば、それらに、若しくはそれらの受容体、例えば、Tie2/Tekに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域)、並びに抗Tie2キナーゼ阻害剤 (例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域) が含まれる。本発明の医薬組成物は、特異的に結合し、増殖因子の活性を阻害する1つ又は複数の薬剤 (例えば、抗体、抗原結合領域又は可溶性受容体)、例えば受容体「c-met」に特異的に結合する、肝細胞増殖因子 (HGF、分散因子としても知られる) のアンタゴニスト及び抗体又は抗原結合領域などを含むこともできる。

40

50

【0171】

他の抗血管新生剤には、Campath、IL-8、B-FGF、Tekアンタゴニスト（Cerettiら、米国特許出願公開第2003/0162712号明細書；米国特許第6,413,932号明細書）、抗TWEAK剤（例えば、特異的に結合する抗体若しくは抗原結合領域、又は可溶性TWEAKレセプターアンタゴニスト；Wiley、米国特許第6,727,225号明細書を参照されたい）、インテグリンのそのリガンドへの結合に拮抗するADAMジスインテグリンドメイン（Fanslowら、米国特許出願公開第2002/0042368号明細書）、特異的に結合する抗ephレセプター及び/若しくは抗エフリン抗体又は抗原結合領域（米国特許第5,981,245号明細書；同第5,728,813号明細書；同第5,969,110号明細書；同第6,596,852号明細書；同第6,232,447号明細書；同第6,057,124号明細書、及びそれらの特許ファミリーのメンバー）、及び抗PDGF-BBアンタゴニスト（例えば、特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）、並びにPDGF-BBリガンドに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域、及びPDGFRキナーゼ阻害剤（例えば、それに特異的に結合する抗体又は抗原結合領域）が含まれる。

10

【0172】

さらなる抗血管新生剤/抗腫瘍剤には、SD-7784（Pfizer、USA）；シレンギチド、（Merck KGaA、Germany、EPO 770622）；ペガブタニブ八ナトリウム、（Gilead Sciences、USA）；アルファスタチン（Alphastatin）、（BioActa、UK）；M-PGA、（Celgene、USA、米国特許第5712291号明細書）；イロマスタット、（Arriva、USA、米国特許第5892112号明細書）；エマキサニブ（emaxanib）、（Pfizer、USA、米国特許第5792783号明細書）；バタラニブ、（Novartis、Switzerland）；2-メトキシエストラジオール、（Entremed、名称をCASI Pharmaceuticalsに変更、USA）；TLC ELL-12、（かつてのElan、Ireland）；酢酸アネコルタブ、（Alcon、USA）；アルファ-D148 Mab、（Amgen、USA）；CEP-7055、（Cephalon、USA）；抗Vn Mab、（Crucell、Netherlands）DAC：抗血管新生剤、（ConjuChem、Canada）；アンジオシジン（Angiocidin）、（InKine Pharmaceutical、USA）；KM-2550、（Kyowa Hakko、日本）；SU-0879、（Pfizer、USA）；CGP-79787、（Novartis、Switzerland、欧州特許第970070号明細書）；ARGENT technology、（Ariad、USA）；YIGSR-Stealth、（Johnson & Johnson、USA）；フィブリノゲンE断片、（BioActa、UK）；血管新生阻害薬、（Trigen、UK）；TBC-1635、（Encysive Pharmaceuticals、USA）；SC-236、（Pfizer、USA）；ABT-567、（Abbott、USA）；メタスタチン、（Entremed、USA）；血管新生阻害薬、（Tripep、Sweden）；マスピン、（Sosei、日本）；2-メトキシエストラジオール、（Oncology Sciences Corporation、USA）；ER-68203-00、（IVAX、USA）；ベネフィン、（Lane Labs、USA）；Tz-93、（株式会社ツムラ、日本）；TAN-1120、（武田薬品工業株式会社、日本）；FR-111142、（藤沢薬品工業株式会社、日本、JP02233610）；血小板因子4、（RepliGen、USA、欧州特許第407122号明細書）；血管内皮増殖因子アンタゴニスト、（Borean、Denmark）；ペバシズマブ（pINN）、（Genentech、USA）；血管新生阻害薬、（SUGEN、USA）；XL 784、（Exelixis、USA）；XL 647、（Exelixis、USA）；MAb、アルファ5ベータ3インテグリン、第2世代、（Applied Molecular Evolution、USA及びMedImmune、USA）；遺伝子療法、網膜症、（Oxford Biomedica、UK）；エンザスタ

20

30

40

50

ウリン塩酸塩 (USAN)、(Lilly, USA); CEP 7055、(Cephalon, USA及びSanofi-Synthelabo, France); BC1、(Genoa Institute of Cancer Research, Italy); 血管新生阻害薬、(Alchemia, Australia); VEGFアンタゴニスト、(Regeneron, USA); rBPI 21及びBPI由来抗血管新生剤、(XOMA, USA); PI 88、(Progen, Australia); シレンギチド(pINN)、(Merck KGaA, Germany; Munich Technical University, Germany, Scripps Clinic and Research Foundation, USA); セツキシマブ(INN)、(Aventis, France); AVE 8062、(味の素株式会社、日本); AS 1404、(Cancer Research Laboratory, New Zealand); SG 292、(Telios, USA); エンドスタチン、(Boston Childrens Hospital, USA); ATN 161、(Attenuon, USA); アンジオスタチン、(Boston Childrens Hospital, USA); 2-メトキシエストラジオール、(Boston Childrens Hospital, USA); ZD 6474、(AstraZeneca, UK); ZD 6126、(Angiogene Pharmaceuticals, UK); PPI 2458、(Praecis, USA); AZD 9935、(AstraZeneca, UK); AZD 2171、(AstraZeneca, UK); パタラニブ(pINN)、(Novartis, Switzerland及びSchering AG, Germany); 組織因子経路阻害剤、(EntreMed, USA); ペガブタニブ(Pinn)、(Gilead Sciences, USA); キサントリゾール、(Yonsei University, South Korea); 遺伝子に基づくワクチン、VEGF-2、(Scripps Clinic and Research Foundation, USA); SPV5.2、(Supratek, Canada); SDX 103、(University of California at San Diego, USA); PX 478、(ProlX, USA); メタスタチン、(EntreMed, USA); トロポニンI、(Harvard University, USA); SU 6668、(SUGEN, USA); OXI 4503、(OXIGENE, USA); o-グアニジン、(Dimensional Pharmaceuticals, USA); モツポラミンC、(British Columbia University, Canada); CDP 791、(Celltech Group, UK); アチプリモド(pINN)、(GlaxoSmithKline, UK); E 7820、(エーザイ株式会社、日本); CYC 381、(Harvard University, USA); AE 941、(Aeterna, Canada); ワクチン、血管新生、(EntreMed, USA); ウロキナーゼプラスミノーゲン活性化剤阻害薬、(Dendreon, USA); オグルファニド(pINN)、(Melmotte, USA); HIF-1アルファ阻害薬、(Xenova, UK); CEP 5214、(Cephalon, USA); BAY RES 2622、(Bayer, Germany); アンギオシジン、(InKine, USA); A6、(Angstrom, USA); KR 31372、(Korea Research Institute of Chemical Technology, South Korea); GW 2286、(GlaxoSmithKline, UK); EHT 0101、(ExonHit, France); CP 868596、(Pfizer, USA); CP 564959、(OSI, USA); CP 547632、(Pfizer, USA); 786034、(GlaxoSmithKline, UK); KRN 633、(麒麟麦酒株式会社、日本); 薬物送達系、眼内、2-メトキシエストラジオール、(EntreMed, USA); アンジネックス、(Maastricht University, Netherlands、及びMinnesota University, USA); ABT 510、(Abbott, USA); AAL 993、(Novartis, Switzerland); VEGI、(ProteomT

ech、USA) ; 腫瘍壊死因子 - アルファ阻害薬、(National Institute on Aging、USA) ; SU 11248、(Pfizer、USA及びSUGEN USA) ; ABT 518、(Abbott、USA) ; YH16、(Yantai Rongchang、China) ; S-3APG、(Boston Childrens Hospital、USA及びEntreMed、USA) ; MAb、KDR、(ImClone Systems、USA) ; MAb、アルファ5ベータ1、(Protein Design、USA) ; KDRキナーゼ阻害薬、(Celltech Group、UK及びJohnson & Johnson、USA) ; GFB 116、(South Florida University、USA及びYale University、USA) ; CS 706、(Sankyo、日本) ; コンプレタスタチンA4プロド
10
ロドラッグ、(Arizona State University、USA) ; コンドロイチナーゼAC、(IBEX、Canada) ; BAY RES 2690、(Bayer、Germany) ; AGM 1470、(Harvard University、USA、武田薬品工業株式会社、日本、及びTAP、USA) ; AG 13925、(Agoron、現Pfizer、USA) ; テトラチオモリブデン酸塩、(University of Michigan、USA) ; GCS 100、(Wayne State University、USA) CV 247、(Ivy Medical、UK) ; CKD 732、(Chong Kun Dang、South Korea) ; MAb、血管内皮増殖因子、(Xenova、UK) ; イルソグラジン(INN)、(日本新薬株式会社、日本) ; RG 13577、(Aventis、France) ; WX 360、(Wilex、Germany) ; スクアラミン(pINN)、(Genaera、USA) ; RPI 4610、(Sirna、USA) ; 癌療法、(Marinova、Australia) ; ヘパラナーゼ阻害薬、(Insight、Israel) ; KL 3106、(Kolon、South Korea) ; ホノキオール、(Emory University、USA) ; ZK CDK、(Schering AG、Germany) ; ZK Angio、(Schering AG、Germany) ; ZK 229561、(Novartis、Switzerland、及びSchering AG、Germany) ; XMP 300、(XOMA、USA) ; VGA 1102、(Taisho、日本) ; VEGF受容体調節剤、(Pharmacopeia、USA) ; VE-カドヘリン-2アンタゴニスト、(ImClone Systems、USA) ; パソスタチン、
20
30
(National Institutes of Health、USA) ; ワクチン、Flk-1、(ImClone Systems、USA) ; TZ 93、(株式会社ツムラ、日本) ; タムスタチン、(Beth Israel Hospital、USA) ; 切断可溶性FLT1(血管内皮増殖因子受容体1)、(Merck & Co、USA) ; Tie-2リガンド、(Regeneron、USA) ; 及び、トロンボスポンジン1阻害薬、(Allegheny Health、Education and Research Foundation、USA) が含まれる。

【0173】

オートファジー阻害剤としては、以下に限定されないが、クロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン(Plaquenil(商標))、バフィロマイシンA1、
40
5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド(AICAR)、オカダ酸、2A型又は1型のタンパク質ホスファターゼを阻害するオートファジー抑制藻類毒素、cAMPの類似体並びにcAMPレベルを上昇させる、アデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド及びピンブラスチンなどの薬物が挙げられる。加えて、ATG5(オートファジーに関与する)を含むが、これに限定されない、タンパク質の発現を阻害するアンチセンス又はsiRNAも使用され得る。

【0174】

癌の治療に使用することができ、本発明の1つ又は複数の化合物と併用することができるさらなる薬学的に活性な化合物/薬剤には、エポエチンアルファ；ダルベポエチンアルファ；パニツムマブ；ペグフィルグラスチム；パリフェルミン；フィルグラスチム；デノ
50

スマブ；アンセスチム；AMG102；AMG176；AMG386；AMG479；AMG655；AMG745；AMG951；及びAMG706又はそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0175】

特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、化学療法剤と併用して投与される。適切な化学療法剤は、ピンカアルカロイド（例えば、ピンブラスチン、ピンクリスチン、及びピノレルピン）などの天然産物、パクリタキセル、エビジポドフィロトキシン（例えば、エトポシド及びテニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン（アクチノマイシン D）、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、及びイダルピシン）、アントラサイクリン、ミトキサントロン、プレオマイシン、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン、酵素（例えば、L-アスパラギンを全身的に代謝し、自身のアスパラギンを合成する能力を有さない細胞から奪い去るL-アスパラギナーゼ）、抗血小板剤、ナイトロジェンマスタード（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、及び類似体、メルファラン並びにクロラムブシル）などの抗増殖性/抗有糸分裂性アルキル化剤、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えば、ヘキサメチルメラミン及びチオテパ）、CDK阻害剤（例えば、セリシクリブ、UCN-01、P1446A-05、PD-0332991、ジナシクリブ、P27-00、AT-7519、RGB286638及びSCH727965）、アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン）、ニトロソウレア（例えば、カルムスチン（BCNU）及び類似体、並びにストレプトゾシン）、トラゼン-ダカルバジン（DTIC）、葉酸類似体（例えば、メトトレキサート）などの抗増殖性/抗有糸分裂性代謝拮抗剤、ピリミジン類似体（例えば、フルオロウラシル、フロクスウリジン、及びシタラビン）、プリン類似体及び関連阻害剤（例えば、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、及び2-クロロデオキシアデノシン）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、エキセメスタン、及びレトロゾール）、及び白金配位錯体（例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）、プロカルバジン、ヒドロキシ尿素、ミトタン、アミノグルテチミド、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤（例えば、トリコスタチン、酪酸ナトリウム、アピシダン、スベロイルアニリドヒドロキサム酸アピシダン、ポリノスタット、LBH589、ロミデプシン、ACY-1215、及びパノビノスタット）、mTOR阻害剤（例えば、テムシロリムス、エベロリムス、リダホロリムス、及びシロリムス）、KSP（Eg5）阻害剤（例えば、Array520）、DNA結合剤（例えば、ザリプシス）、PI3Kデルタ阻害剤（例えば、GS-1101及びTGR-1202）、PI3Kデルタ及びガンマ阻害剤（例えば、CAL-130）、マルチキナーゼ阻害剤（例えば、TG02及びソラフェニブ）、ホルモン（例えば、エストロゲン）及び黄体ホルモン放出ホルモン（LHRH）アゴニスト（例えば、ゴセレリン、ロイプロリド及びトリプトレリン）などのホルモンアゴニスト、BAFF中和抗体（例えば、LY2127399）、IKK阻害剤、p38MAPK阻害剤、抗IL-6（例えば、CNTO328）、テロメラーゼ阻害剤（例えば、GRN163L）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、MLN8237）、細胞表面モノクローナル抗体（例えば、抗CD38（HUMAX-CD38）、抗CS1（例えば、エロツズマブ）、HSP90阻害剤（例えば、17AAG及びKOS953）、P13K/Akt阻害剤（例えば、ペリフォシン）、Akt阻害剤（例えば、GSK-2141795）、PKC阻害薬（例えば、エンザスタウリン）、FTI（例えば、Zarnestra（商標））、抗CD138（例えば、BT062）、Torc1/2特異的キナーゼ阻害剤（例えば、INK128）、キナーゼ阻害剤（例えば、GS-1101）、ER/UPR標的剤（例えば、MKC-3946）、cFMS阻害剤（例えば、ARRY-382）、JAK1/2阻害剤（例えば、CYT387）、PARP阻害剤（例えば、オラパリブ及びベリパリブ（ABT-888））、BCL-2アンタゴニストを含み得る。他の化学療法剤は、メクロレタミン、カンプトテシン、イホスファミド、タモキシフェン、ラロキシフェン、ゲムシタピン、ナベルピン、ソラフェニブ、又は上記の任意のアナログ若しくは誘導変異体を含み得る。

【0176】

10

20

30

40

50

本発明の化合物はまた、当業者によく知られている放射線療法、ホルモン療法、手術及び免疫療法と組み合わせて使用され得る。

【0177】

特定の実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物はステロイドと併用して投与される。好適なステロイドは、以下に限定されないが、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エノキサロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ホルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、ヒドロコルチゾン、エタポン酸ロテプレドノール、マジプレドン、メドリソン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フランカルボン酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、プレドニゾロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキサロン、チキサコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド並びにそれらの塩及び/又は誘導体を含み得る。特定の実施形態では、本発明の化合物は、悪心を治療する追加の薬学的に活性な薬剤と併用することもできる。悪心を治療するために使用することができる薬剤の例としては、ドロナビノール；グラニセトロン；メトクロプラミド；オンダンセトロン；及びプロクロルペラジン；又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0178】

本発明の化合物は、RAS-RAF-ERK又はPI3K-AKT-TORシグナル伝達経路を中断させるか又は阻害する追加の薬学的に活性な化合物と組み合わせても使用され得る。他のそのような組合せにおいて、追加の薬学的に活性な化合物は、PD-1及びPD-L1アンタゴニストである。本開示の化合物又は医薬組成物は、EGFR阻害剤、MEK阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、TOR阻害剤、Mcl-1阻害剤、BCL-2阻害剤、SHP2阻害剤、プロテアソーム阻害剤並びにモノクローナル抗体、免疫調節イミド(IMiD)、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LAG1及び抗OX40剤を含む免疫療法、GITRアゴニスト、CAR-T細胞並びにBiTEから選択されるある量の1つ以上の物質と組み合わせても使用され得る。

【0179】

EGFR阻害剤としては、小分子アンタゴニスト、抗体阻害剤、又は特異的アンチセンスヌクレオチド若しくはsiRNAが挙げられるが、これらに限定されない。EGFRの有用な抗体阻害剤としては、セツキシマブ(Erbibix)、パニツムマブ(Vectibix)、ザルツムマブ、ニモツズマブ、及びマツズマブが挙げられる。EGFRの小分子アンタゴニストとしては、ゲフィチニブ、エルロチニブ(Tarceva)、及び最近ではラパチニブ(TykerB)が挙げられる。例えば、Yan L, et al., Pharmacogenetics and Pharmacogenomics In Oncology Therapeutic Antibody Development, BioTechniques 2005; 39(4): 565-8、及びPaez J G, et al., EGFR Mutations In Lung Cancer Correlation With Clinical Response To Gefitinib Therapy, Science 2004; 304(5676): 1497-500を参照されたい。

【0180】

小分子EGFR阻害剤の非限定的な例としては、以下の特許公報に記載されているいず

れかのEGFR阻害剤、並びに前記EGFR阻害剤の薬学的に許容される全ての塩及び溶媒和物が挙げられる：1992年12月30日に公開された欧州特許出願公開第520722号明細書；1993年10月20日に公開された欧州特許出願公開第566226号明細書；1996年10月31日に公開された国際公開第96/33980号パンフレット；1998年5月5日に発行された米国特許第5,747,498号明細書；1996年10月3日に公開された国際公開第96/30347号パンフレット；1997年8月6日に公開された欧州特許出願公開第787772号明細書；1997年8月21日に公開された国際公開第97/30034号パンフレット；1997年8月21日に公開された国際公開第97/30044号パンフレット；1997年10月23日に公開された国際公開第97/38994号パンフレット；1997年12月31日に公開された国際公開第97/49688号パンフレット；1998年4月22日に公開された欧州特許出願公開第837063号明細書；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02434号パンフレット；1997年10月23日に公開された国際公開第97/38983号パンフレット；1995年7月27日に公開された国際公開第95/19774号パンフレット；1995年7月27日に公開された国際公開第95/19970号パンフレット；1997年4月17日に公開された国際公開第97/13771号パンフレット；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02437号パンフレット；1998年1月22日に公開された国際公開第98/02438号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32881号パンフレット；1998年1月29日に公開された独国特許出願公開第19629652号明細書；1998年8月6日に公開された国際公開第98/33798号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32880号パンフレット；1997年9月12日に公開された国際公開第97/32880号パンフレット；1995年11月15日に公開された欧州特許出願公開第682027号明細書；1997年1月23日に公開された国際公開第97/02266号パンフレット；1997年7月31日に公開された国際公開第97/27199号パンフレット；1998年2月26日に公開された国際公開第98/07726号パンフレット；1997年9月25日に公開された国際公開第97/34895号パンフレット；1996年10月10日に公開された国際公開第96/31510号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14449号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14450号パンフレット；1998年4月9日に公開された国際公開第98/14451号パンフレット；1995年4月13日に公開された国際公開第95/09847号パンフレット；1997年5月29日に公開された国際公開第97/19065号パンフレット；1998年4月30日に公開された国際公開第98/17662号パンフレット；1998年8月4日に発行された米国特許第5,789,427号明細書；1997年7月22日に発行された米国特許第5,650,415号明細書；1997年8月12日に発行された米国特許第5,656,643号明細書；1999年7月15日に公開された国際公開第99/35146号パンフレット；1999年7月15日に公開された国際公開第99/35132号パンフレット；1999年2月18日に公開された国際公開第99/07701号パンフレット；及び1992年11月26日に公開された国際公開第92/20642号パンフレット。小分子EGFR阻害剤のさらなる非限定的な例には、Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8(12): 1599-1625に記載のEGFR阻害剤のいずれかが含まれる。

【0181】

抗体系EGFR阻害剤には、その天然のリガンドによりEGFR活性化を部分的に又は完全に遮断することができる任意の抗EGFR抗体又は抗体フラグメントが含まれる。抗体系EGFR阻害剤の非限定的な例としては、Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer 67: 247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77: 639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1: 1311-1318; H

10

20

30

40

50

uang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15: 59 (8) : 1935 - 40; 及び Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59: 1236 - 1243 に記載されているものが挙げられる。したがって、EGFR 阻害剤は、モノクローナル抗体 Mab E7.6.3 (Yang, 1999、前掲)、若しくは Mab C225 (ATCC アクセション番号 HB-8508)、又はその結合特異性を有する抗体若しくは抗体フラグメントであり得る。

【0182】

MEK 阻害剤には、CI-1040、AZD6244、PD318088、PD98059、PD334581、RDEA119、ARRY-142886、ARRY-438162 及び PD-325901 が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0183】

PI3K 阻害剤には、ワートマンニン、国際公開第 06/044453 号パンフレットに記載の 17-ヒドロキシワートマンニン類似体、4-[2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン (GDC 0941 としても知られ、国際公開第 09/036,082 号パンフレット及び国際公開第 09/055,730 号パンフレットに記載がある)、2-メチル-2-[4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル]プロピオニトリル (BEZ 235 又は NVP-BEZ 235 としても知られ、国際公開第 06/122806 号パンフレットに記載がある)、(S)-1-(4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン (国際公開第 2008/070740 号パンフレットに記載がある)、LY294002 (Axon Medchem から入手可能である 2-(4-モルホリニル)-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-4-オン)、PI 103 ヒドロクロリド (Axon Medchem から入手可能である 3-[4-(4-モルホリニルピリド-[3',2':4,5]フロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]フェノールヒドロクロリド)、PIK 75 (Axon Medchem から入手可能である N'-[(1E)-(6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチレン]-N,2-ジメチル-5-ニトロベンゼンスルホノ-ヒドラジドヒドロクロリド)、PIK 90 (Axon Medchem から入手可能である N-(7,8-ジメトキシ-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナゾリン-5-イル)-ニコチンアミド)、GDC-0941 ビスマシレート (Axon Medchem から入手可能である 2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-4-モルホリン-4-イル-チエノ[3,2-d]ピリミジンビスメシレート)、AS-252424 (Axon Medchem から入手可能である 5-[1-[5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-フラン-2-イル]-メト-(Z)-イリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン) 及び TGX-221 (Axon Medchem から入手可能である 7-メチル-2-(4-モルホリニル)-9-[1-(フェニルアミノ)エチル]-4H-ピリド-[1,2-a]ピリミジン-4-オン)、XL-765 及び XL-147 が含まれるが、これらに限定されない。他の PI3K 阻害剤には、デメトキシピリジン、ペリフォシン、CAL101、PX-866、BEZ235、SF1126、INK1117、IPI-145、BKM120、XL147、XL765、パロミド529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、PI-103、GNE-477、CUDC-907、及び AEZS-136 が含まれる。

20

30

40

【0184】

AKT 阻害剤としては、Akt-1-1 (Akt1 を阻害する) (Barnett et al. (2005) Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1, 2 (Akt1 及び 2 を阻害する) (Barnett et al. (2005

50

) Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399 - 408); API - 59CJ - Ome (例えば、Jin et al. (2004) Br. J. Cancer 91, 1808 - 12); 1 - H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジニル化合物 (例えば、国際公開第05011700号パンフレット); インドール - 3 - カルピノール及びその誘導体 (例えば、米国特許第6, 656, 963号明細書; Sarkar and Li (2004) J Nutr. 134 (12 Suppl), 3493S - 3498S); ペリフォシン (例えば、Aktの膜局在化を妨げる; Dasmahapatra et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10 (15), 5242 - 52, 2004); ホスファチジルイノシトールエステル脂質類似体 (例えば、Gills and Dennis (2004) Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787 - 97); 及びトリシリピン (TCN又はAPI - 2又はNCI、識別子: NSC 154020; Yang et al. (2004) Cancer Res. 64: 4394 - 9) が挙げられるが、これに限定されない。

【0185】

TOR阻害剤には、AP - 23573、CCI - 779、エベロリムス、RAD - 001、ラパマイシン、テムシロリムス、ATP競合TORC1/TORC2阻害剤 (PI - 103、PP242、PP30及びTorin1を含む) が含まれるが、これらに限定されない。FKBP12エンハンサー中の他のTOR阻害剤; ラパマイシン及びその誘導体は以下を含む: CCI - 779 (テムシロリムス)、RAD001 (エベロリムス; 国際公開第9409010号パンフレット) 及びAP23573; 例えば、国際公開第98/02441号パンフレット及び国際公開第01/14387号パンフレットに開示されているラパログ、例えば、AP23573、AP23464、又はAP23841; 40 - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシン、40 - [3 - ヒドロキシ (ヒドロキシメチル) メチルプロパノエート] - ラパマイシン (CC1779とも呼ばれる)、40 - エピ - (テトラゾリル) - ラパマイシン (ABT578とも呼ばれる)、32 - デオキソラパマイシン、16 - ペンチニルオキシ - 32 (S) - ジヒドロラパマイシン、及び国際公開第05005434号パンフレットに開示されている他の誘導体; 米国特許第5, 258, 389号明細書、国際公開第94/090101号パンフレット、国際公開第92/05179号パンフレット、米国特許第5, 118, 677号明細書、米国特許第5, 118, 678号明細書、米国特許第5, 100, 883号明細書、米国特許第5, 151, 413号明細書、米国特許第5, 120, 842号明細書、国際公開第93/111130号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第94/02485号パンフレット、国際公開第95/14023号パンフレット、国際公開第94/02136号パンフレット、国際公開第95/16691号パンフレット、国際公開第96/41807号パンフレット、及び米国特許第5, 256, 790号明細書に開示されている誘導体; リン含有ラパマイシン誘導体 (例えば、国際公開第05016252号パンフレット); 4H - 1 - ベンゾピラン - 4 - オン誘導体 (例えば米国仮特許出願第60/528, 340号明細書)。

【0186】

MCL - 1阻害剤としては、AMG - 176、MIK665及びS63845が挙げられるが、これらに限定されない。骨髓性細胞白血病 - 1 (MCL - 1) タンパク質は、B細胞リンパ腫 - 2 (BCL - 2) タンパク質ファミリーの重要な抗アポトーシスメンバーの1つである。MCL - 1の過剰発現は、伝統的な化学療法だけでなく、ABT - 263などのBCL - 2阻害剤を含む標的治療に対する、腫瘍の進行及び耐性に密接に関連してきた。

【0187】

SHP阻害剤としては、SHP099が挙げられるが、これに限定されない。

【0188】

プロテアソーム阻害剤としては、Kyprolis (登録商標) (カルフィルゾミブ)、Velcade (登録商標) (ボルテゾミブ) 及びオプロゾミブが挙げられるが、これ

10

20

30

40

50

らに限定されない。

【0189】

免疫療法としては、抗PD-1剤、抗PDL-1剤、抗CTLA-4剤、抗LAG1剤及び抗OX40剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

モノクローナル抗体としては、以下に限定されないが、Darzalex（登録商標）（ダラツムマブ）、Herceptin（登録商標）（トラスツズマブ）、Avastin（登録商標）（ベバシズマブ）、Rituxan（登録商標）（リツキシマブ）、Lucentis（登録商標）（ラニビズマブ）及びEylea（登録商標）（アフリベルセプト）が挙げられる。

10

【0191】

免疫調節イミド薬剤（IMiD）は、イミド基を含有する免疫調節性薬剤（免疫応答を調整する薬剤）のクラスである。IMiDクラスは、サリドマイド及びそのアナログ（レナリドミド、ポマリドミド、及びアプレミラスト）を含む。

【0192】

例示的な抗PD-1抗体及びそれらの使用方法は、Goldberg et al., Blood 110(1):186-192(2007)、Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761(2007)及びKorman et al., 国際出願第PCT/JP2006/309606号明細書（国際公開第2006/121168 A1号パンフレット）に記載されており、これらのそれぞれは、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。含まれるもの：Yervoy（商標）（イピリムマブ）又はトレメリムマブ（CTLA-4に対する）、ガリキシマブ（B7.1に対する）、BMS-936558（PD-1に対する）、MK-3475（ペムプロリズマブ）（PD-1に対する）、AMG404（PD-1に対する）、AMP224（B7DCに対する）、BMS-936559（B7-H1に対する）、MPDL3280A（B7-H1に対する）、MEDI-570（ICOSに対する）、AMG557（B7H2に対する）、MGA271（B7H3に対する）、IMP321（LAG-3に対する）、BMS-663513（CD137に対する）、PF-05082566（CD137に対する）、CDX-1127（CD27に対する）、抗OX40（Providence Health Services）、huMAbOX40L（OX40Lに対する）、アタシセプト（TAC1に対する）、CP-870893（CD40に対する）、ルカツムマブ（CD40に対する）、ダセツズマブ（CD40に対する）、ム口モナブ-CD3（CD3に対する）、イピルムマブ（CTLA-4に対する）。免疫療法は、遺伝子操作されたT細胞（例えば、CAR-T細胞）及び二重特異性抗体（例えば、BiTE）も含む。

20

30

【0193】

GITRアゴニストとしては、米国特許第6,111,090 box.c号明細書、欧州特許第090505B1号明細書、米国特許第8,586,023号明細書、国際公開第2010/003118号パンフレット及び同第2011/090754号パンフレットに記載のGITR融合タンパク質又は例えば米国特許第7,025,962号明細書、欧州特許第1947183B1号明細書、米国特許第7,812,135号明細書、米国特許第8,388,967号明細書、米国特許第8,591,886号明細書、欧州特許第1866339号明細書、国際公開第2011/028683号パンフレット、同第2013/039954号パンフレット、同第2005/007190号パンフレット、同第2007/133822号パンフレット、同第2005/055808号パンフレット、同第99/40196号パンフレット、同第2001/03720号パンフレット、同第99/20758号パンフレット、同第2006/083289号パンフレット、同第2005/115451号パンフレット、米国特許第7,618,632号明細書及び国際公開第2011/051726号パンフレットに記載の抗GITR抗体など、GITR融合タンパク質及び抗GITR抗体（例えば、二価の抗GITR抗体）が挙げられるが、

40

50

これらに限定されない。

【0194】

本明細書に記載の化合物は、治療される病態に依存して、本明細書に開示される薬剤又は他の好適な薬剤と併用することができる。したがって、一部の実施形態では、本開示の1つ又は複数の化合物は、上記の他の薬剤と併用投与されることになる。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第2の薬剤と同時に又は別々に投与される。この併用投与には、同一剤形中の2種の薬剤の同時投与、別々の剤形での同時投与及び別々の投与を含めることができる。即ち、本明細書に記載の化合物及び上記の薬剤のいずれかを同一剤形と一緒に製剤化し、同時に投与することができる。代わりに、本開示の化合物及び上記の薬剤のいずれかを同時に投与することが可能であり、その場合、両方の薬剤が別々の製剤中に存在する。別の選択肢では、本開示の化合物を投与し、その後、上記の薬剤のいずれかを投与するか又はその逆も可能である。別々の投与プロトコルの一部の実施形態では、本開示の化合物及び上記の薬剤のいずれかは、数分空けて、又は数時間空けて、又は数日空けて投与される。

10

【0195】

本発明の一態様は、別々に投与され得る薬学的に活性な化合物を併用して疾患/病態を治療することを企図しているため、本発明は、別々の医薬組成物をキットの形態に組み合わせることにさらに関する。キットは、別々の2つの医薬組成物：本発明の化合物及び第2の医薬化合物を含む。キットは、別々の組成物を含有するための、分割されたボトル又は分割された金属箔の包みなどの容器を含む。容器のさらなる例としては、シリンジ、箱及びバッグが挙げられる。一部の実施形態では、キットは、別々の構成成分を使用するための説明書を含む。キットの形態は、別々の構成成分が異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与されることが好ましい場合、異なる投与間隔で投与される場合又は併用の個々の構成成分の用量設定が、処方する医療専門家によって所望される場合に特に有利である。

20

【実施例】

【0196】

開示化合物の合成

本明細書に開示される化合物は、多くの特定の方法によって合成することができる。特定の合成経路及び下記の包括的スキームの概要を示す実施例は、通常の技能を有する合成化学者に指針を提供することが意図されており、その合成化学者は、溶媒、濃度、試薬、保護基、合成工程の順序、時間及び温度などが、十分に当業者の技能及び判断の範囲内において必要に応じて変更できることを容易に理解するであろう。

30

【0197】

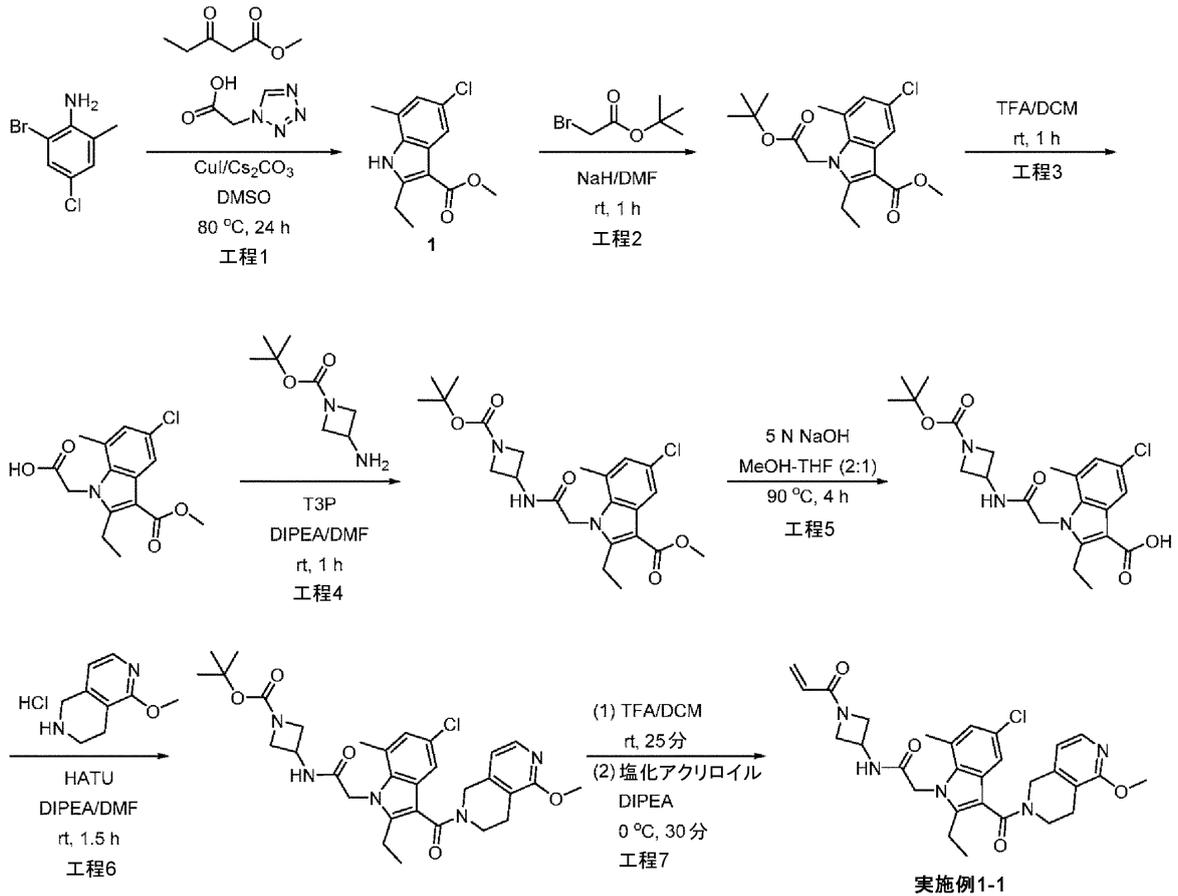
セクション1 - 一般的手順

方法1

実施例1 - 1 : 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - ((5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ナフチルリジン - 2 (1H) - イル) カルボニル) - 7 - メチル - 1H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (2 - プロペノイル) - 3 - アゼチジニル) アセトアミド

40

【化 6 5】



工程 1 : メチル 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート。炭酸セシウム (8 . 8 7 g , 2 7 . 2 m m o l) 、 2 - (1 H - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラアゾール - 1 - イル) 酢酸 (A p o l l o S c i e n t i f i c L t d 、 0 . 3 5 g , 2 . 7 2 m m o l) 、 ヨウ化銅 (I) (0 . 2 6 g , 1 . 3 6 m m o l) 及び 2 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - メチルアニリン (3 . 0 0 g , 1 3 . 6 m m o l) を 5 0 m L のバイアルに秤量した。固体をアルゴンでパージし、DMSO (1 5 m L) 及びメチル 3 - オキシペンタノエート (6 . 8 3 m L , 5 4 . 4 m m o l) で処理し、バイアルを密封し、80 に 2 4 h 加熱した。反応混合物を r t にまで冷却し、水で処理し、E t O A c で抽出し、塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 : 0 ~ 4 0 % E t O A c / ヘプタン) により精製し、淡黄色結晶性固体としてメチル 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (2 . 3 9 g , 9 . 5 0 m m o l 、 収率 7 0 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 1 1 . 8 2 (1 H , b r s) , 7 . 7 2 (1 H , s) , 6 . 9 9 (1 H , s) , 3 . 8 2 (3 H , s) , 3 . 0 9 (2 H , q , J = 7 . 5 H z) , 2 . 4 6 - 2 . 4 7 (3 H , m) , 1 . 2 6 (3 H , t , J = 7 . 5 H z) . m / z (E S I , + v e イオン) : 2 5 2 . 1 (M + H) ⁺ .

30

40

【 0 1 9 8】

工程 2 : メチル 1 - (2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート。N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 中のメチル 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (1 . 0 2 g , 4 . 0 5 m m o l) を少量ずつ水酸化ナトリウム (鉱油中 6 0 重量 % , 0 . 3 2 g , 8 . 1 0 m m o l) で処理し、r t で 1 5 分間攪拌し、次に t e r t - ブチルプロモアセテート (1 . 0 0 m L , 6 . 0 8 m m o l)

50

をゆっくりと滴下し、*rt*で1 h 攪拌した。反応混合物を塩水で処理し、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤：0～40% EtOAc / ヘプタン）により精製して、メチル1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (1.20 g、3.28 mmol、収率81%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 7.87 (d, J = 1.45 Hz, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.10 - 3.19 (m, 2H), 2.54 - 2.62 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (t, J = 7.46 Hz, 3H). m/z (ESI, +veイオン): 366.2 (M+H)⁺.

10

【0199】

工程3：2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (メトキシカルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸TFA塩。DCM (5 mL) 中のメチル1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (1.20 g、3.28 mmol) をTFA (2.5 mL、32.4 mmol) で処理し、*rt*で1 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (メトキシカルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸TFA塩を白色固体として得た。粗物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 7.86 - 7.89 (m, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (q, J = 7.39 Hz, 2H), 2.58 - 2.64 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7.46 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO - d₆) ppm -74.53 (3 F, s). m/z (ESI, +veイオン): 310.1 (M+H)⁺.

20

【0200】

工程4：メチル1 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート。N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (メトキシカルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) 酢酸TFA塩 (1.39 g、3.28 mmol) をジイソプロピルエチルアミン (2.3 mL、13.1 mmol) 及び1 - Boc - 3 - アミノアゼチジン (Advanced ChemBlocks Inc., Burlingame, CA, USA, 0.62 mL、3.61 mmol) で処理し、攪拌溶液をT3P (EtOAc中50重量%、3.91 mL、6.56 mmol) で処理した。次いで、反応混合物を*rt*で1 h 攪拌し、次いで、塩水で処理し、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離剤：0～70% EtOAc / ヘプタン）により精製し、メチル1 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (1.01 g、2.18 mmol、収率66%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 9.06 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.95 (1H, s), 7.08 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.32 - 4.56 (m, 1H), 4.17 (2H, br t, J = 7.9 Hz), 3.94 (3H, s), 3.72 - 3.88 (2H, m), 3.13 - 3.20 (2H, m), 2.66 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.16 - 1.31 (3H, m). m/z (ESI, +veイオン): 486.2 (M+Na)⁺.

30

40

【0201】

工程5：1 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸。メチル1 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ア

50

ゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (1 . 0 1 g、 2 . 1 8 m m o l) の M e O H (2 0 m L) 及び T H F (1 0 m L) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム (6 . 5 4 m L、 3 2 . 7 m m o l) を加えた。次に、得られた混合物を 9 0 ° で 4 h 加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、氷浴中で 0 ° に冷却し、 2 . 5 N 塩酸 (約 1 4 m L、 3 5 m m o l) でゆっくり処理した。得られた白色懸濁液を濾過によって回収し、粗 1 - (2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (7 7 1 m g、 1 . 7 1 m m o l、 収率 7 9 %) をオフホワイト色の固体として得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。 m / z (E S I , + v e イオン) : 4 7 2 . 1 (M + N a) + .

10

【 0 2 0 2 】

工程 6 : t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート。 1 - (2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 5 - クロロ - 2 - エチル - 7 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (2 5 0 m g、 0 . 5 6 m m o l) 及び 5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチルリジン塩酸塩 (1 2 3 m g、 0 . 6 1 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 5 m L) 及び D I P E A (0 . 4 9 m L、 2 . 7 8 m m o l)、続いて H A T U (2 6 4 m g、 0 . 7 0 m m o l) で一度に処理した。反応混合物を r t で 1 . 5 h 攪拌し、次いで、反応混合物を s a t ' d N a H C O ₃ で処理し、 E t O A c で抽出し、塩水で洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 4 0 % [D C M 中の 2 0 % M e O H] / D C M) により精製し、 t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 2 7 m g、 0 . 3 8 m m o l、 収率 6 8 %) を白色固体として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) p p m 8 . 9 3 (1 H , d , J = 7 . 0 H z) , 7 . 9 0 - 7 . 9 7 (1 H , m) , 7 . 1 6 (1 H , b r s) , 6 . 9 2 (1 H , s) , 6 . 7 0 - 6 . 8 4 (1 H , m) , 4 . 9 9 (2 H , s) , 4 . 5 6 - 4 . 7 8 (2 H , m) , 4 . 3 9 - 4 . 5 0 (1 H , m) , 4 . 0 8 (2 H , b r t , J = 7 . 9 H z) , 3 . 8 7 (3 H , s) , 3 . 6 2 - 3 . 7 9 (3 H , m) , 2 . 6 2 - 2 . 7 5 (5 H , m) , 2 . 5 8 (3 H , s) , 1 . 3 8 (9 H , s) , 1 . 0 4 (3 H , b r t , J = 7 . 4 H z) . m / z (E S I , + v e イオン) : 4 9 6 . 2 (M - 1 0 0) + .

20

30

【 0 2 0 3 】

工程 7 : N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド。 D C M (3 m L) 中の t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 2 6 m g、 0 . 3 8 m m o l) を T F A (1 m L) で処理し、 r t で 2 5 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、この粗反応混合物を D C M (3 m L) で処理し、氷浴中で冷却し、次いで D I P E A (0 . 3 3 m L、 1 . 9 0 m m o l) 及び塩化アクリロイル (0 . 0 4 6 m L、 0 . 5 7 m m o l) で処理し、 0 ° で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を s a t ' d N a H C O ₃ で処理し、反応混合物を D C M で抽出し、 M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 5 0 % [D C M 中 2 0 % M e O H] / D C M) により精製し、 N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 ,

40

50

3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジン-2-カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(118mg、0.22ミリモル、収率57%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 8.98(1H, br d, J=6.4Hz), 7.93(1H, br d, J=4.8Hz), 7.16(1H, br s), 6.92(1H, s), 6.76(1H, br s), 6.32(1H, dd, J=17.1, 10.3Hz), 6.10(1H, br d, J=17.0Hz), 5.67(1H, br d, J=10.4Hz), 5.01(2H, s), 4.66(2H, br s), 4.45-4.58(2H, m), 4.14-4.23(1H, m), 4.02(1H, br d, J=3.3Hz), 3.87(3H, s), 3.74-3.84(2H, m), 3.69(1H, br s), 2.60-2.76(4H, m), 2.58(3H, s), 1.04(3H, br t, J=7.4Hz). m/z(ESI, +veイオン): 550.3(M+H)⁺.

【0204】

【表3】

表1: 化合物1-2から1-7は、上記、方法1の工程1~7に記載の手順に従って下記のように調製した:

実施例番号	化学構造	名称	方法の変更点	試薬
1-2		2-(5-クロロ-2-エチル-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程6で5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を使用	5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(J&W Pharmlab)
1-3		2-(5-クロロ-3-(((2R)-4-(5-シアノ-2-ピリジニル)-2-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-エチル-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程6で(R)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリルを使用	(R)-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ニコチノニトリル(Ark Pharm, Inc.)

【0205】

10

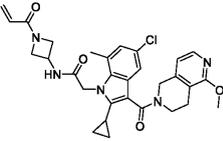
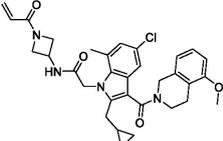
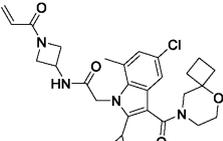
20

30

40

50

【表 4】

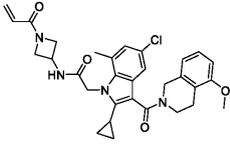
1-4		2-(5-クロロ-2-シクロプロピル)-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 1 でメチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエートを使用	メチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート (Accela)	10
1-5		2-(5-クロロ-2-(シクロプロピルメチル)-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 1 でエチル 4-シクロプロピル-3-オキソプロパノエートを、工程 6 で 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を使用	エチル 4-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート (Life Chemicals) 及び 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (J&W Pharmed)	20
1-6		2-(5-クロロ-2-シクロプロピル)-7-メチル-3-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 1 でメチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエートを、工程 6 で 5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン及び TBTU を使用	メチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート (Accela) 及び 5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン (FSSI)	30

40

【 0 2 0 6 】

50

【表 5】

1-7		2-(5-クロロ-2-シクロプロピル-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 1 でメチル 3-シクロプロピル-3-オキシプロパノエートを使用し、工程 6 で 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を使用	メチル 3-シクロプロピル-3-オキシプロパノエート (Accela) 及び 5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (J&W Pharmlab)
-----	---	--	---	--

10

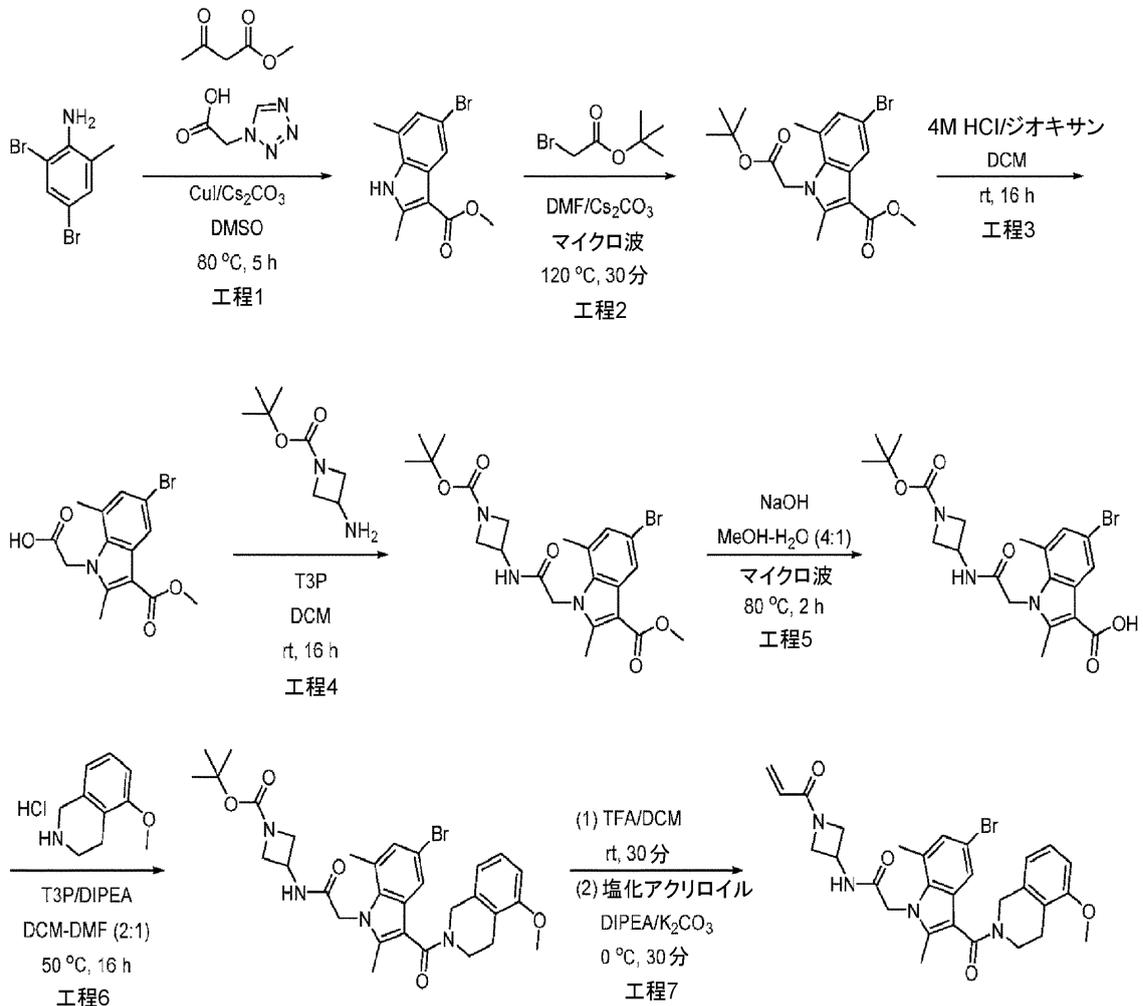
【 0 2 0 7 】

方法 2

実施例 2 - 1 : 2 - (5 - ブロモ - 3 - ((5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - イソキノリニル) カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (2 - プロペノイル) - 3 - アゼチジニル) アセトアミド

20

【 化 6 6 】



30

40

50

工程1：メチル5-ブロモ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート。実施例1、工程1の条件を用いて、2,4ジブロモ-6-メチルアニリン(Oakwood Products, Inc., Estill, NC, USA, 4.50 mL、16.98 mmol)を用いて実施し、メチル5-ブロモ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(2.91 g、10.3 mmol、61%収率)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : 11.88 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.81, (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); m/z (ESI, +veイオン) : 282.0, 284.0 (M+H)⁺.

【0208】

工程2：メチル5-ブロモ-1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート。N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中のメチル5-ブロモ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(500 mg、1.77 mmol)の溶液に、炭酸セシウム(1.16 g、3.54 mmol)及びtert-ブチルプロモアセテート(0.58 mL、3.54 mmol)を加えた。次いで、得られた混合物を120 °Cで30分間マイクロ波照射に供した。混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: 0%~100% EtOAc/ヘプタン)により精製し、メチル5-ブロモ-1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレートを黄色固体として得、これを次の工程で使用した。m/z (ESI, +veイオン) : 396.0, 398.0 (M+H)⁺.

【0209】

工程3：2-(5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-1-イル)酢酸。メチル5-ブロモ-1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(702 mg、1.77 mmol)のDCM(4 mL)溶液に塩酸(ジオキサン中4.0 N、4.43 mL、17.71 mmol)を加えた。添加後、混合物をrtで16 h 攪拌した。次に混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤: 0%~100% EtOAc/ヘプタン)により精製して、2-(5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-1-イル)酢酸(599 mg、1.76 mmol、99%収率)の黄色固体を得た。m/z (ESI, +veイオン) : 340.0, 342.0 (M+H)⁺.

【0210】

工程4：メチル5-ブロモ-1-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート。氷浴中0 °Cの2-(5-ブロモ-3-(メトキシカルボニル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-1-イル)酢酸(599 mg、1.76 mmol)及びtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(607 mg、3.52 mmol)の溶液に、DMF(3.14 mL、5.28 mmol)中50重量%のプロピルホスホン酸無水物溶液を加えた。次いで、添加後、混合物を0 °Cで5分間、rtで16 h 攪拌した。次いで、DMF(5 mL)、DMF(1.4 mL)中50重量%のプロピルホスホン酸無水物溶液及びtert-ブチル3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート(607 mg、3.52 mmol)を添加したところ、混合物は透明になった。次に、得られた混合物をrtで4 h 攪拌した。次いで、混合物をsat'd NaHCO₃でクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 0%~10% MeOH/DCM)により精製し、メチル5-ブロモ-1-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)アミノ)-2-オキソエチル)-2,7-ジメ

10

20

30

40

50

チル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (8 7 1 m g 、 1 . 7 6 m m o l 、 収率 1 0 0 %) を淡黄色固体として得た。m / z (E S I , + v e イオン) : 5 1 6 . 0 , 5 1 8 . 0 (M + N a) ⁺ .

【 0 2 1 1 】

工程 5 : 5 - ブロモ - 1 - (2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸。メチル 5 - ブロモ - 1 - (2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボキシレート (8 5 1 m g 、 1 . 7 2 m m o l) のメタノール (2 0 m L) 及び水 (5 . 0 m L) 溶液に水酸化ナトリウム (1 . 3 8 g 、 3 4 . 4 m m o l) を加えた。得られた混合物を 8 0 ° で 2 h マイクロ波照射した。混合物を濃縮し、H₂O (4 0 m L) を加えた。次に、5 N の H C l 溶液を用いて、混合物を p H 2 に調整した。混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。次いで、混合物に D C M を添加したところ、白色沈殿物を観察した。混合物を濾過して白色固体を回収し、真空中で乾燥させて、5 - ブロモ - 1 - (2 - ((1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (5 4 0 m g 、 1 . 1 2 m m o l 、 6 5 % 収率) を白色固体として得た。¹H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 9 4 (b r d , J = 6 . 8 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (s , 1 H) , 7 . 0 6 (s , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 2 H) , 4 . 4 4 (b r d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (b r t , J = 7 . 8 H z , 2 H) , 3 . 6 6 - 3 . 7 3 (m , 2 H) , 2 . 6 2 (s , 3 H) , 2 . 5 6 (s , 3 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) . m / z (E S I , + v e イオン) : 5 0 2 . 1 , 5 0 4 . 0 (M + N a) ⁺ .

【 0 2 1 2 】

工程 6 : t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - ブロモ - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート。D C M (2 m L) 及び N , N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 中の 5 - ブロモ - 1 - (2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (1 0 4 m g , 0 . 2 2 m m o l) 溶液に、5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (J & W P h a r m l a b L L C . , 1 0 8 m g , 0 . 5 4 m m o l) 、 D M F (0 . 6 4 m L 、 1 . 0 8 m m o l) 中 5 0 重量 % のプロピルホスホン酸無水物溶液を加え、続いて D I P E A (0 . 1 9 m L 、 1 . 0 8 m m o l) を加えた。得られた混合物を 5 0 ° で 1 6 h 撪拌した。混合物を s a t ' d N a H C O₃ (3 0 m L) でクエンチし、E t O A c で抽出した。有機層を N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c / ヘプタン) により精製し、次の工程で使用する淡黄色固体として、t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - ブロモ - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレートを得た。m / z (E S I , + v e イオン) : 6 2 5 . 0 (M + H) ⁺ .

【 0 2 1 3 】

工程 7 : N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド。t e r t - ブチル 3 - (2 - (5 - ブロモ - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1 3 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0 . 6 1 m L 、 8 . 2 0 m m o l) を加えた。添加後、混合物を r t で 3 0 分間撪拌した。混合物を濃縮し、真空中で乾燥させた。残渣を D C M (4 m L

10

20

30

40

50

に溶解し、N₂下で - 78 に冷却した。次に、溶液に炭酸カリウム (0 . 5 2 m L、8 . 6 0 m m o l) を加え、続いて塩化アクリロイル (0 . 0 3 5 m L、0 . 4 3 m m o l) を加えた。添加後、混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。塩化アクリロイル (0 . 0 3 5 m L、0 . 4 3 0 m m o l) 及び D I P E A (0 . 1 9 m L、1 . 0 8 m m o l) を加えた。混合物を r t で 2 0 分間攪拌した。次に、H₂O を添加し、混合物を E t O A c で抽出した。有機層を回収し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 : 0 % ~ 1 5 % M e O H / D C M) により精製して、N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - ブロモ - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド (7 4 m g、0 . 1 3 m m o l、収率 5 9 %) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) 8 . 9 8 (b r d , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 1 5 (b r t , J = 7 . 4 H z , 1 H) , 7 . 0 3 (s , 1 H) , 6 . 8 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 5 8 - 6 . 7 8 (m , 1 H) , 6 . 3 2 (d d , J = 1 6 . 9 , 1 0 . 3 H z , 1 H) , 6 . 1 0 (d d , J = 1 6 . 8 , 2 . 0 H z , 1 H) , 5 . 6 7 (d d , J = 1 0 . 5 , 1 . 9 H z , 1 H) , 5 . 0 0 (s , 2 H) , 4 . 4 3 - 4 . 7 2 (m , 4 H) , 4 . 1 8 (b r t , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 9 8 - 4 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 8 7 (m , 6 H) , 2 . 6 7 (b r s , 2 H) , 2 . 5 7 (s , 3 H) , 2 . 2 9 (s , 3 H) . m / z (E S I , + v e イオン) : 5 7 9 . 0 , 5 8 1 . 2 (M + H) ⁺ .

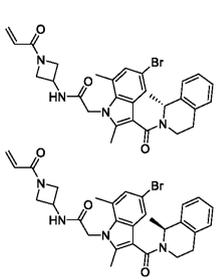
10

20

【 0 2 1 4 】

【 表 6 】

表 2: 化合物 2-2 から 2-3 は、上記、方法 2 の工程 1~7 に記載の手順に従って下記のように調製した:

実施例番号	化学構造	名称	方法の変更点	試薬
2-2		2-(5-ブロモ-2,7-ジメチル-3-(((1R)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド 2-(5-ブロモ-2,7-ジメチル-3-(((1S)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 6 で 1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を使用	1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (Enamine, Monmouth Junction, NJ, USA)

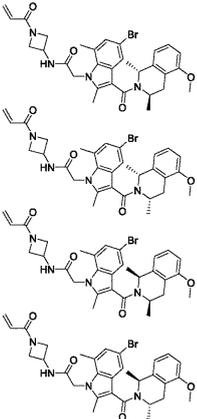
30

40

【 0 2 1 5 】

50

【表 7】

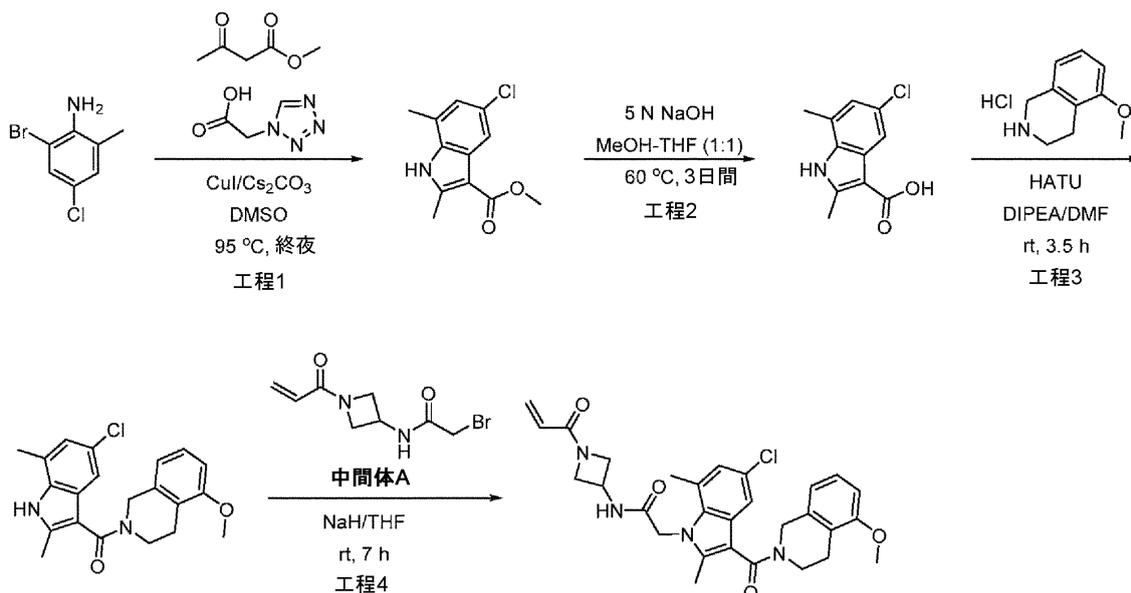
		2-(5-ブromo-3- (((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-6-メトキシ- 1,3-ジメチル-3,4- ジヒドロ-2(1 <i>H</i>)- イソキノリニル)カル ボニル)-2,7- ジメチル-1 <i>H</i> - インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2- プロペノイル)-3- アゼチジニル)アセト アミド]			10
2-3		2-(5-ブromo-3- (((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-6-メトキシ- 1,3-ジメチル-3,4- ジヒドロ-2(1 <i>H</i>)- イソキノリニル)カル ボニル)-2,7- ジメチル-1 <i>H</i> - インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2- プロペノイル)-3- アゼチジニル)アセト アミド]	工程 6 で 6- メトキシ-1,3- ジメチル- 1,2,3,4- テトラヒドロイソ キノリン塩酸塩 を使用	6-メトキシ-1,3- ジメチル- 1,2,3,4- テトラヒドロイソ キノリン塩酸塩 (FSSI)	20
		2-(5-ブromo-3- (((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-6-メトキシ- 1,3-ジメチル-3,4- ジヒドロ-2(1 <i>H</i>)- イソキノリニル)カル ボニル)-2,7- ジメチル-1 <i>H</i> - インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2- プロペノイル)-3- アゼチジニル)アセト アミド]			30
		2-(5-ブromo-3- (((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-6-メトキシ- 1,3-ジメチル-3,4- ジヒドロ-2(1 <i>H</i>)- イソキノリニル)カル ボニル)-2,7- ジメチル-1 <i>H</i> - インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2- プロペノイル)-3- アゼチジニル)アセト アミド]			40

【 0 2 1 6 】

方法 3

実施例 3 - 1 : 2 - (5 - クロロ - 3 - ((5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - イソキノリニル) カルボニル) - 2 , 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - *N* - (1 - (2 - プロペノイル) - 3 - アゼチジニル) アセトアミド

【化67】



10

工程1：メチル5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート。炭酸セシウム(1478mg、4.54mmol)、2-(1H-1,2,3,4-テトラアゾール-1-イル)酢酸(Apollo Scientific Ltd.、58.1mg、0.454mmol)、ヨウ化銅(I)(43.2mg、0.227mmol)及び2-ブromo-4-クロロ-6-メチルアニリン(Oakwood Products, Inc.、500mg、2.268mmol)の混合物をアルゴンでパージし、アセト酢酸メチルエステル(1.476mL、13.61mmol)で処理し、バイアルを密封し、95 に終夜加熱した。反応混合物を水で処理し、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤：0~60%EtOAc/ヘプタン)により精製し、メチル5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(279.6mg、1.176mmol、収率51.9%)をオフホワイト色のアモルファス固体として得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) ppm 8.21(1H, br s), 7.90(1H, s), 6.99(1H, s), 3.93(3H, s), 2.76(3H, s), 2.45(3H, s). m/z (ESI, +veイオン): 238.1 (M+H)⁺.

20

【0217】

工程2：5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸。MeOH(1.0mL)及びTHF(1.0mL)中のメチル5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボキシレート(128mg、0.54mmol)を5N水酸化ナトリウム(0.54mL、2.69mmol)で処理し、反応混合物を60 で3日間攪拌した。反応混合物を5N HCl(0.6mL)で処理し、EtOAc(25mL)で抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-カルボン酸(108mg、0.48mmol、収率89%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ppm 12.02(1H, s), 11.76(1H, br s), 7.73(1H, d, J = 1.8Hz), 6.95(1H, s), 2.64-2.66(3H, s), 2.36-2.46(3H, s). m/z (ESI, +veイオン): 224.0 (M+H)⁺.

30

40

【0218】

工程3：(5-クロロ-2,7-ジメチル-1H-インドール-3-イル)(5-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン。5-メトキシ-1

50

, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (J & W P h a r m l a b L L C . , 105 mg、0.53 mmol) 及び 5 - クロロ - 2, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸 (107 mg、0.48 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 及びヒューニツヒ塩基 (0.50 mL、2.87 mmol)、続いて H A T U (218 mg、0.57 mmol) で一度に処理した。次いで反応混合物を r t で 3.5 h 攪拌した。反応混合物を s a t ' d N a H C O ₃ 溶液で処理し、E t O A c (30 mL) で抽出し、塩水で洗浄し (2 × 20 mL)、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 : 0 ~ 100 % E t O A c / ヘプタン) により精製して、(5 - クロロ - 2, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) (5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン (71.3 mg、0.19 mmol、収率 40 %) を淡黄色タールとして得た。¹H NMR (400 MHz, C D C l ₃) ppm 8.10 (1 H, b r s), 7.14 (1 H, b r t, J = 7.6 Hz), 6.94 (1 H, s), 6.71 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.65 (1 H, b r s), 4.76 (2 H, b r s), 3.82 (3 H, s), 3.74 - 3.90 (3 H, m), 2.73 - 2.91 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.44 (3 H, s). m / z (E S I, + v e イオン) : 369.1 (M + H) ⁺. 【 0 2 1 9 】

10

工程 4 : N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 3 - (5 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド。THF (3 mL) 中の (5 - クロロ - 2, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 3 - イル) (5 - メトキシ - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル) メタノン (71 mg、0.19 mmol) を水素化ナトリウム (鉱油中 60 重量%、24 mg、0.62 mmol) で処理し、r t で 15 分間攪拌した。反応混合物を N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ブロモアセトアミド (中間体 A、138 mg、0.21 mmol) で一度に処理し、r t で 7 h 攪拌した。次いで、反応混合物を N a H C O ₃ の s a t ' d 溶液でクエンチし、E t O A c (30 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 50 % [D C M 中 20 % M e O H] / D C M) により精製し、N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 3 - (5 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - カルボニル) - 2, 7 - ジメチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド (9.2 mg、0.017 mmol、収率 9 %) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) ppm 8.98 (1 H, b r d, J = 6.7 Hz), 7.18 (1 H, s), 7.14 (1 H, b r t, J = 7.8 Hz), 6.91 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 - 6.74 (1 H, m), 6.32 (1 H, d d, J = 17.0, 10.4 Hz), 6.10 (1 H, d d, J = 16.9, 2.2 Hz), 5.67 (1 H, d d, J = 10.4, 2.2 Hz), 5.00 (2 H, s), 4.66 (2 H, b r s), 4.45 - 4.61 (2 H, m), 4.14 - 4.22 (1 H, m), 4.03 (1 H, b r d d, J = 7.7, 4.8 Hz), 3.75 - 3.82 (4 H, m), 3.57 - 3.75 (2 H, m), 2.62 - 2.73 (2 H, m), 2.54 - 2.61 (3 H, m), 2.29 (3 H, s). m / z (E S I, + v e イオン) : 535.3 (M + H) ⁺. 【 0 2 2 0 】

20

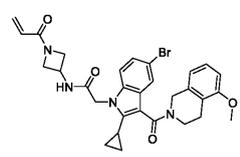
30

40

50

【表 8】

表 3: 化合物 3-2 は、上記、方法 3 の工程 1~4 に記載の手順に従って下記のように調製した:

実施例番号	化学構造	名称	方法の変更点	試薬
3-2		2-(5-ブromo-2-シクロプロピル-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 1 で 4-ブromo-2-ヨードアニリン及び <i>tert</i> -ブチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエートを使用し、工程 2 で TFA/DCM を使用	4-ブromo-2-ヨードアニリン (Sigma-Aldrich Corporation) 及び <i>tert</i> -ブチル 3-シクロプロピル-3-オキソプロパノエート (Enamine)

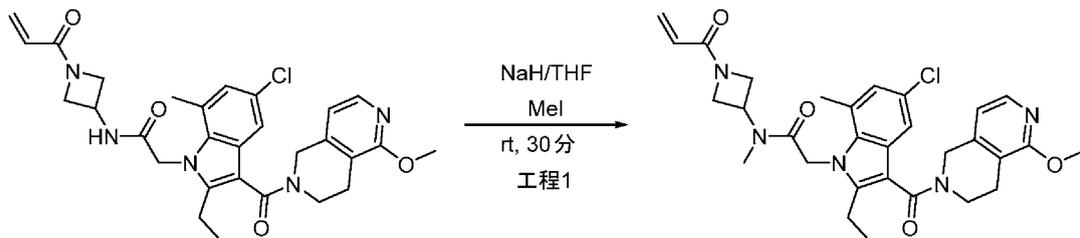
10

【 0 2 2 1】

方法 4

実施例 4 - 1 : 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - ((5 - メトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ナフチルリジン - 2 (1 H) - イル) カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチル - N - (1 - (2 - プロペノイル) - 3 - アゼチジニル) アセトアミド

【化 6 8】



実施例 1-1

20

工程 1 : N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド。THF (3 mL) 中の N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド (61 mg、0.11 mmol) を、rt でヨードメタン (0.035 mL、0.55 mmol) 及び水素化ナトリウム (鋇油中 60 重量%、5.8 mg、0.14 mmol) で処理し、rt で 30 分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、EtOAc (20 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 : 0 ~ 40% [DCM 中 20% MeOH] / DCM) により精製し、N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 2 - エチル - 3 - (5 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 2 , 6 - ナフチリジン - 2 - カルボニル) - 7 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - メチルアセトアミド (47.7 mg、0.085 mmol、収率 76%) を白色のアモルファス固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 7.93 (1H, b

30

40

50

r d, $J = 5.2 \text{ Hz}$), $7.15 (1\text{H}, \text{s})$, $6.90 (1\text{H}, \text{s})$, $6.77 (1\text{H}, \text{br s})$, $6.25 - 6.47 (1\text{H}, \text{m})$, $6.03 - 6.22 (1\text{H}, \text{m})$, $5.62 - 5.76 (2\text{H}, \text{m})$, $5.35 (1\text{H}, \text{br s})$, $5.28 (1\text{H}, \text{br s})$, $4.95 - 5.21 (2\text{H}, \text{m})$, $4.66 (2\text{H}, \text{br s})$, $4.50 - 4.62 (1\text{H}, \text{m})$, $4.36 - 4.50 (1\text{H}, \text{m})$, $4.30 (1\text{H}, \text{br d}, J = 9.1 \text{ Hz})$, $3.94 - 4.20 (3\text{H}, \text{m})$, $3.87 (3\text{H}, \text{s})$, $3.78 (1\text{H}, \text{br s})$, $3.53 - 3.74 (2\text{H}, \text{m})$, $2.68 - 2.76 (1\text{H}, \text{m})$, $2.61 - 2.66 (1\text{H}, \text{m})$, $2.34 - 2.46 (2\text{H}, \text{m})$, $2.22 - 2.32 (1\text{H}, \text{m})$, $1.01 (3\text{H}, \text{br t}, J = 7.4 \text{ Hz})$ 2つのロトマー (rotomer) を観察。m/z (ESI, +veイオン): $564.2 (M+H)^+$ 。
【0222】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 4: 化合物 4-2 から 4-6 は、上記、方法 4 に記載の手順に従って下記のように調製した:

実施例 番号	化学構造	名称	方法の 変更点	試薬
4-2		2-(5-クロロ-2-エチル-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	実施例 1-2 の生成物を使用	--
4-3		2-(5-クロロ-2-シクロプロピル-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	実施例 1-7 の生成物を使用	--
4-4		2-(5-クロロ-2-(シクロプロピルメチル)-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	実施例 1-5 の生成物を使用	--

10

20

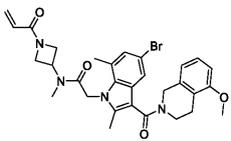
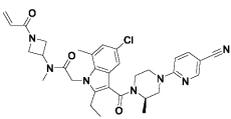
30

40

【 0 2 2 3 】

50

【表 10】

4-5		2-(5-ブromo-3-((5-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-2,7-ジメチル-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	実施例 2-1 の生成物を使用	--
4-6		2-(5-クロロ-3-((2R)-4-(5-シアノ-2-ピリジニル)-2-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-エチル-7-メチル-1H-インドール-1-イル)-N-メチル-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	実施例 1-3 の生成物を使用	--

10

20

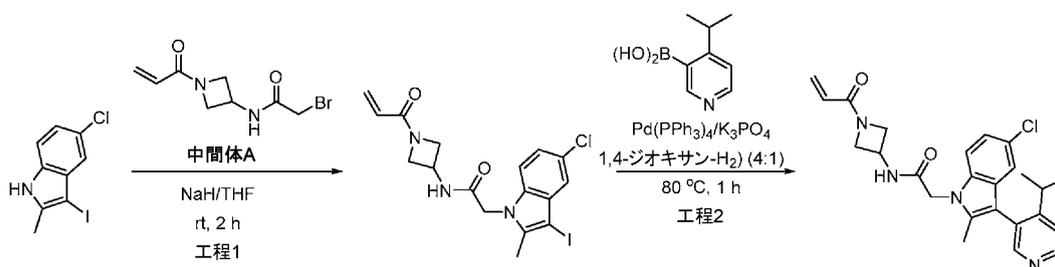
【0224】

方法 5

実施例 5 - 1 : 2 - (5 - クロロ - 2 - メチル - 3 - (4 - (2 - プロパニル) - 3 - ピリジニル) - 1 H - インドール - 1 - イル) - N - (1 - (2 - プロペノイル) - 3 - アゼチジニル) アセトアミド

30

【化 6 9】



40

工程 1 : N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - (5 - クロロ - 3 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセトアミド。5 - クロロ - 3 - ヨード - 2 - メチル - 1 H - インドール (2 . 0 g 、 6 . 8 6 m m o l 、 S i g m a - A l d r i c h C o r p o r a t i o n) の T H F (4 0 m L) 溶液を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 重量 % 、 0 . 8 2 g 、 2 0 . 6 m m o l) で処理し、 r t で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - ブロモアセトアミド (中間体 A 、 1 . 8 7 g 、 7 . 5 5 m m o l) で処理し、 r t で 2 h 攪拌した。次いで、反応混合物を N a H C O ₃ の s a t ' d 溶液でクエンチし、 E t O A c で抽

50

出し、塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：0～50%アセトン/ヘプタン）により精製し、N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（5-クロロ-3-ヨード-2-メチル-1H-インドール-1-イル）アセトアミド（1.85g、4.04mmol、収率59%）を褐色固体として得た。 1H NMR（400MHz, $CDCl_3$ ） ppm 7.43（d, $J=1.8$ Hz, 1H）, 7.22（dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H）, 7.09（d, $J=8.6$ Hz, 1H）, 6.26（dd, $J=17.0, 1.2$ Hz, 1H）, 6.01-6.11（m, 1H）, 5.84（br d, $J=6.7$ Hz, 1H）, 5.66（dd, $J=10.3, 1.3$ Hz, 1H）, 4.79（s, 2H）, 4.65-4.75（m, 1H）, 4.46（br t, $J=8.1$ Hz, 1H）, 4.31（br t, $J=9.6$ Hz, 1H）, 3.81-3.89（m, 1H）, 3.70（br dd, $J=5.5, 4.5$ Hz, 1H）, 2.48（s, 3H）。 m/z （ESI, +veイオン）：458.0（ $M+H$ ）⁺。

【0225】

工程2：2-（5-クロロ-2-メチル-3-（4-（2-プロパニル）-3-ピリジニル）-1H-インドール-1-イル）-N-（1-（2-プロペノイル）-3-アゼチジニル）アセトアミド。N-（1-アクリロイルアゼチジン-3-イル）-2-（5-クロロ-3-ヨード-2-メチル-1H-インドール-1-イル）アセトアミド（0.040g、0.087mmol）、4-（イソ-プロピル）ピリジン-3-ボロン酸（CombiPhos Catalysts、0.043g、0.26mmol）、リン酸カリウム（0.074g、0.350mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.020g、0.017mmol）、1,4-ジオキサン（0.5mL）、及び水（0.13mL）の混合物を80℃に1h加熱した。反応混合物をrtに冷却し、EtOAcと水との間で分配した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を一緒にして $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：DCM：EtOAc：MeOH=75%：22%：3%）により精製し、2-（5-クロロ-2-メチル-3-（4-（2-プロパニル）-3-ピリジニル）-1H-インドール-1-イル）-N-（1-（2-プロペノイル）-3-アゼチジニル）アセトアミド（0.005g、0.011mmol、収率13%）を白色固体として得た。 1H NMR（400MHz, $CDCl_3$ ） ppm 8.52-8.65（m, 1H）, 8.36（br s, 1H）, 7.37（br d, $J=3.1$ Hz, 1H）, 7.17-7.23（m, 3H）, 6.24（br dd, $J=16.7, 8.8$ Hz, 1H）, 5.95-6.13（m, 2H）, 5.66（br d, $J=10.6$ Hz, 1H）, 4.83（s, 2H）, 4.68-4.80（m, 1H）, 4.49（br t, $J=8.1$ Hz, 1H）, 4.35（br t, $J=8.3$ Hz, 1H）, 3.80-3.91（m, 1H）, 3.65-3.78（m, 1H）, 2.84（dt, $J=13.7, 7.0$ Hz, 1H）, 2.25（s, 3H）, 1.16（d, $J=6.8$ Hz, 3H）, 1.08（d, $J=7.0$ Hz, 3H）。 m/z （ESI, +veイオン）：451.2（ $M+H$ ）⁺。

【0226】

10

20

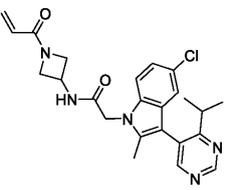
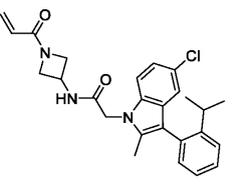
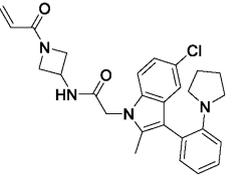
30

40

50

【表 1 1】

表 5: 化合物 5-2 から 5-4 は、上記、方法 5 の工程 1~2 に記載の手順に従って下記のように調製した:

実施例番号	化学構造	名称	方法の変更点	試薬
5-2		2-(5-クロロ-2-メチル-3-(4-(2-ピロリジン)-5-ピリミジニル)-1 <i>H</i> -インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 2 で(4-イソプロピル-5-ピリミジニル)ボロン酸を使用	(4-イソプロピル-5-ピリミジニル)ボロン酸 (Combi-Blocks Inc.)
5-3		2-(5-クロロ-2-メチル-3-(2-(2-プロパニル)フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 2 で 2-イソプロピルフェニルボロン酸を使用	2-イソプロピルフェニルボロン酸 (Alfa Aesar)
5-4		2-(5-クロロ-2-メチル-3-(2-(1-ピロリジニル)フェニル)-1 <i>H</i> -インドール-1-イル)- <i>N</i> -(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	工程 2 で(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ボロン酸を使用	(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)ボロン酸 (Sigma-Aldrich Corporation)

10

20

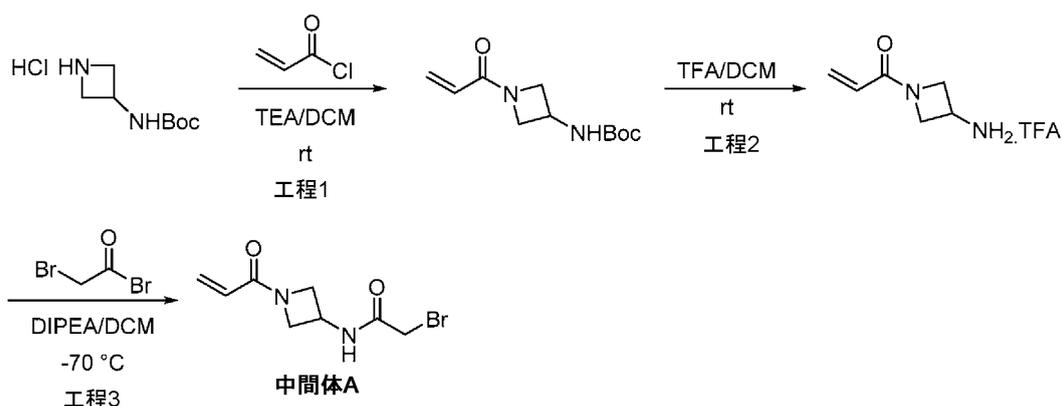
30

【 0 2 2 7】

中間体 A の合成

N - (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) - 2 - プロモアセトアミド。

【化 7 0】



40

工程 1 : tert - ブチル (1 - アクリロイルアゼチジン - 3 - イル) カルバメート。

50

DCM (1.35 L) 中の *tert*-ブチルアゼチジン-3-イルカルバメート塩酸塩 (Suzhou Siban Chemical Technology Co, Ltd., Suzhou, China, 135 g, 647 mmol) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、-10 で TEA (225 mL, 1.62 mol) を添加した。反応混合物を 10 分間攪拌した。塩化アクリロイル (63.1 mL, 776 mmol) を上記反応混合物にゆっくり加え、-10 で 1 h 攪拌した。反応混合物を水 (1.0 L) でクエンチし、DCM で抽出した。有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤: 0~70% EtOAc/ヘキサン) により精製して、*tert*-ブチル(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバメート (75 g, 収率 51%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.35 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 17.0, 10.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 5.03 (bs, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 3H), 4.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H). m/z (ESI, +veイオン): 227.2 (M+H)⁺.

10

【0228】

工程 2: 1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート。*tert*-ブチル(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)カルバメート (44 g, 194 mmol, 1.0 equiv.) の DCM (660 mL) 溶液に、TFA (74.9 mL, 972 mmol) を rt で加え、24 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセテートを淡黄色油状物として得た。粗製材料をさらに精製することなく次の工程のために取り入れた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.34 (s, 3H), 6.34 (dd, J = 16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 3.89 (dd, J = 11.0, 4.7 Hz, 1H). m/z (ESI, +veイオン): 127.2 (M+H)⁺.

20

【0229】

工程 3: N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-プロモアセトアミド。1-(3-アミノアゼチジン-1-イル)プロブ-2-エン-1-オン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (60 g, 250 mmol) の DCM (1.5 L) 溶液に、DIPEA (109 mL, 625 mmol) を 0 でゆっくり加えた。反応混合物を -70 に冷却し、2-プロモアセチルプロミド (50.4 g, 250 mmol) を滴下した。反応混合物を同じ温度で 45 分間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、真空中で濃縮した。粗残渣を、水中 10~13% のアセトニトリルを使用する逆相精製によって精製し、N-(1-アクリロイルアゼチジン-3-イル)-2-プロモアセトアミド (9.0 g, 15% 収率) を淡褐色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.39 - 6.25 (m, 1H), 6.11 (dq, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dq, J = 10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 2H), 4.18 (ddd, J = 10.3, 6.6, 2.7 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.77 (dd, J = 10.2, 3.7 Hz, 1H). m/z (ESI, +veイオン): 247.1 (M+H)⁺.

30

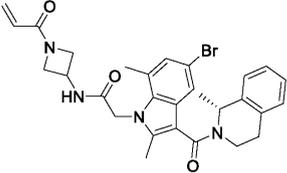
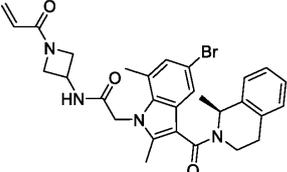
40

【0230】

50

【表 1 2】

表 6: 分離した化合物の例

実施例番号	化学構造	名称	ラセミ化合物に対する分離条件
2-2-1		2-(5-ブromo-2,7-ジメチル-3-(((1R)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	分取 Thar 200 SFC 法: カラム: 外径 (250 × 21 mm, 5 □) 移動相: 60:40 (A:B) A: 液体 CO2 B: メタノール (NH3) 流量: 50 g/min カラム/オープン温度: 周囲温度 230 nm BPR = 102 bar SN: AF201
2-2-2		2-(5-ブromo-2,7-ジメチル-3-(((1S)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル)カルボニル)-1H-インドール-1-イル)-N-(1-(2-プロペノイル)-3-アゼチジニル)アセトアミド	分取 Thar 200 SFC 法: カラム: 外径 (250 × 21 mm, 5 □ □) 移動相: 60:40 (A:B) A: 液体 CO2 B: メタノール (NH3) 流量: 50 g/min カラム/オープン温度: 周囲温度 230 nm BPR = 102 bar SN: AF201

10

20

30

【 0 2 3 1】

40

50

【表 1 3】

表 7: 分析データ

実施例番号	LCMS: (ESI, +ve イオン) m/z	NMR
1-1	550.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.98 (1 H, br d, <i>J</i> =6.4 Hz), 7.93 (1 H, br d, <i>J</i> =4.8 Hz), 7.16 (1 H, br s), 6.92 (1 H, s), 6.76 (1 H, br s), 6.32 (1 H, dd, <i>J</i> =17.1, 10.3 Hz), 6.10 (1 H, br d, <i>J</i> =17.0 Hz), 5.67 (1 H, br d, <i>J</i> =10.4 Hz), 5.01 (2 H, s), 4.66 (2 H, br s), 4.45 - 4.58 (2 H, m), 4.14 - 4.23 (1 H, m), 4.02 (1 H, br d, <i>J</i> =3.3 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.74 - 3.84 (2 H, m), 3.69 (1 H, br s), 2.60 - 2.76 (4 H, m), 2.58 (3 H, s), 1.04 (3 H, br t, <i>J</i> =7.4 Hz)
1-2	549.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.98 (1 H, br d, <i>J</i> =6.2 Hz), 7.09 - 7.22 (2 H, m), 6.92 (1 H, s), 6.82 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz), 6.68 (1 H, br s), 6.32 (1 H, dd, <i>J</i> =16.9, 10.3 Hz), 6.10 (1 H, dd, <i>J</i> =16.9, 2.2 Hz), 5.67 (1 H, dd, <i>J</i> =10.3, 2.2 Hz), 5.01 (2 H, s), 4.66 (2 H, br s), 4.36 - 4.62 (2 H, m), 4.11 - 4.23 (1 H, m), 4.02 (1 H, br dd, <i>J</i> =8.0, 4.0 Hz), 3.72 - 3.85 (4 H, m), 3.67 (1 H, br s), 2.64 - 2.73 (3 H, m), 2.54 - 2.64 (2 H, m), 2.58 (3 H, s), 1.04 (3 H, br t, <i>J</i> =7.5 Hz)
1-3	587.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.98 (br d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.86 (br d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1 H), 7.05 - 7.34 (m, 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 2 H), 6.32 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.10 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.67 (dd, <i>J</i> =10.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.94 - 5.08 (m, 2 H), 4.13 - 4.64 (m, 6 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 3.80 (br dd, <i>J</i> =10.2, 4.1 Hz, 2 H), 3.34 - 3.48 (m, 1 H), 3.09 - 3.26 (m, 1 H), 2.63 - 3.02 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 1.02 - 1.29 (m, 7 H)

10

20

30

40

【 0 2 3 2 】

50

【表 1 4】

1-4	562.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.91 - 9.04 (m, 1 H), 7.85 - 8.04 (m, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 6.90 - 6.99 (m, 1 H), 6.57 - 6.66 (m, 1 H), 6.28 - 6.38 (m, 1 H), 6.07 - 6.15 (m, 1 H), 5.65 - 5.72 (m, 1 H), 5.12 - 5.22 (m, 2 H), 4.80 - 4.90 (m, 1 H), 4.46 - 4.64 (m, 2 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 2 H), 3.85 - 3.92 (m, 3 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 2.69 - 2.77 (m, 1 H), 2.55 - 2.63 (m, 3 H), 1.98 - 2.02 (m, 1 H), 1.71 - 1.92 (m, 1 H), 0.84 - 0.98 (m, 2 H), 0.59 - 0.77 (m, 1 H), 0.44 - 0.57 (m, 1 H), 0.32 - 0.40 (m, 1 H)	10
1-5	575.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.89 (br d, <i>J</i> =6.6 Hz, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 2 H), 7.01 (br s, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.73 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 6.38 - 6.68 (m, 1 H), 6.24 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.2 Hz, 1 H), 6.02 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.59 (dd, <i>J</i> =10.4, 1.9 Hz, 1 H), 4.87 - 5.06 (m, 2 H), 4.51 - 4.65 (m, 1 H), 4.37 - 4.51 (m, 2 H), 4.05 - 4.16 (m, 1 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H), 3.65 - 3.77 (m, 4 H), 3.49 - 3.62 (m, 1 H), 3.23 (s, 4 H), 2.57 - 2.68 (m, 3 H), 2.50 (s, 3 H), 0.69 - 0.85 (m, 1 H), 0.06 - 0.28 (m, 1 H), -0.19 - 0.06 (m, 1 H)	20
1-6	525.2	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.17 - 7.29 (m, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.20 - 6.33 (m, 2 H), 5.73 (dd, <i>J</i> =8.9, 3.3 Hz, 1 H), 5.18 - 5.32 (m, 2 H), 4.63 - 4.72 (m, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.31 - 4.40 (m, 1 H), 3.87 - 4.20 (m, 3 H), 3.59 - 3.79 (m, 2 H), 3.40 - 3.57 (m, 3 H), 2.56 - 2.64 (m, 3 H), 1.58 - 2.21 (m, 7 H), 0.96 - 1.11 (m, 2 H), 0.74 - 0.89 (m, 1 H), 0.55 - 0.66 (m, 1 H)	30

【 0 2 3 3 】

40

50

【表 1 5】

1-7	561.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.90 - 9.03 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 6.93 (br s, 1 H), 6.78 - 6.91 (m, 1 H), 6.49 - 6.57 (m, 1 H), 6.28 - 6.38 (m, 1 H), 6.07 - 6.15 (m, 1 H), 5.65 - 5.72 (m, 1 H), 5.12 - 5.21 (m, 2 H), 4.80 - 4.87 (m, 1 H), 4.46 - 4.63 (m, 3 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 3.87 - 3.98 (m, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 3 H), 3.52 - 3.62 (m, 1 H), 2.71 - 2.81 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 3 H), 1.71 - 1.91 (m, 1 H), 0.81 - 0.96 (m, 2 H), 0.60 - 0.73 (m, 1 H), 0.44 - 0.57 (m, 1 H), 0.32 - 0.40 (m, 1 H)	10
2-1	579.0/581.2	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (br t, J=7.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58-6.78 (m, 1H), 6.32 (dd, J=16.9, 10.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J=10.5, 1.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.43-4.72 (m, 4H), 4.18 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.66- 3.87 (m, 6H), 2.67 (br s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)	20
2-2	563.2/565.1	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90-9.08 (m, 1H), 7.11-7.42 (m, 5H), 7.02 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 6.24-6.40 (m, 1H), 6.05-6.16 (m, 1H), 5.67 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 4.92-5.08 (m, 2H), 4.51 (br t, J=9.6 Hz, 2H), 4.12- 4.28 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.73-3.87 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 1H), 2.58 (d, J=2.5 Hz, 3H), 2.48-2.49 (m, 3H), 2.33 (s, 2H), 1.46 (br d, J=2.5 Hz, 2H), 1.15-1.33 (m, 3H)	30

【 0 2 3 4】

【表 1 6】

2-2-1	563.2/565.1	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.90-9.09 (m, 1H), 7.17 (br d, J=3.1 Hz, 5H), 7.02 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 6.32 (br dd, J=16.6, 10.4 Hz, 1H), 6.03-6.16 (m, 1H), 5.67 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 5.00 (br d, J=8.3 Hz, 2H), 4.43-4.60 (m, 2H), 4.13-4.27 (m, 1H), 4.03 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 3.73-3.88 (m, 1H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.63-2.94 (m, 2H), 2.57 (br s, 3H), 2.33 (br s, 3H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.25 (br s, 3H)	10
2-2-2	563.0/565.1	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 7.10-7.41 (m, 5H), 7.02 (br d, J=17.8 Hz, 1H), 6.24-6.41 (m, 1H), 6.04-6.15 (m, 1H), 5.67 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 4.92-5.06 (m, 2H), 4.44-4.62 (m, 2H), 4.13-4.25 (m, 1H), 4.03 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 3.70-3.86 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 1H), 2.65-2.89 (m, 2H), 2.58 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.34-1.59 (m, 3H), 1.17-1.33 (m, 2H)	20
2-3	606.8/608.8	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.07-7.37 (m, 2H), 7.02 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 6.68-6.86 (m, 2H), 6.24-6.42 (m, 1H), 6.01-6.18 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 4.96-5.05 (m, 2H), 4.45-4.62 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.76-3.86 (m, 1H), 3.74 (d, J=2.5 Hz, 3H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.59 (br s, 3H), 2.52-2.55 (m, 3H), 2.26-2.37 (m, 2H), 1.02-1.34 (m, 5H)	30

【 0 2 3 5 】

【表 1 7】

3-1	535.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.99 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.15 (br t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 6.60 - 6.79 (m, 1 H), 6.32 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.4 Hz, 1 H), 6.11 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.2 Hz, 1 H), 5.68 (dd, <i>J</i> =10.4, 2.2 Hz, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.62 - 4.74 (m, 2 H), 4.46 - 4.60 (m, 2 H), 4.15 - 4.24 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.66 - 3.86 (m, 6 H), 2.63 - 2.73 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 3 H)	10
3-2	591.2/593.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.90 - 9.04 (m, 1 H), 7.46 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.03 - 7.26 (m, 2 H), 6.79 - 6.86 (m, 1 H), 6.50 - 6.58 (m, 1 H), 6.28 - 6.37 (m, 1 H), 6.07 - 6.15 (m, 1 H), 5.68 (br d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1 H), 4.92 - 5.05 (m, 2 H), 4.53 - 4.64 (m, 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 1 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 3 H), 3.53 - 3.68 (m, 2 H), 2.71 - 2.83 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 2 H), 0.82 - 0.94 (m, 2 H), 0.48 - 0.76 (m, 3 H), 0.39 - 0.45 (m, 1 H)	20
4-1	564.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.93 (1 H, br d, <i>J</i> =5.2 Hz), 7.15 (1 H, s), 6.90 (1 H, s), 6.77 (1 H, br s), 6.25 - 6.47 (1 H, m), 6.03 - 6.22 (1 H, m), 5.62 - 5.76 (2 H, m), 5.35 (1 H, br s), 5.28 (1 H, br s), 4.95 - 5.21 (2 H, m), 4.66 (2 H, br s), 4.50 - 4.62 (1 H, m), 4.36 - 4.50 (1 H, m), 4.30 (1 H, br d, <i>J</i> =9.1 Hz), 3.94 - 4.20 (3 H, m), 3.87 (3 H, s), 3.78 (1 H, br s), 3.53 - 3.74 (2 H, m), 2.68 - 2.76 (1 H, m), 2.61 - 2.66 (1 H, m), 2.34 - 2.46 (2 H, m), 2.22 - 2.32 (1 H, m), 1.01 (3 H, br t, <i>J</i> =7.4 Hz) 2つのロトマー(rotomer)を観察	30

【0 2 3 6】

【表 1 8】

4-2	563.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.11 - 7.19 (m, 2 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 6.64 - 6.78 (m, 1 H), 6.28 - 6.43 (m, 1 H), 6.13 (td, <i>J</i> =16.4, 1.9 Hz, 1 H), 5.65 - 5.74 (m, 1 H), 5.25 - 5.39 (m, 2 H), 5.03 - 5.19 (m, 2 H), 4.53 - 4.72 (m, 2 H), 4.39 - 4.49 (m, 1 H), 4.22 - 4.36 (m, 1 H), 4.00 - 4.21 (m, 2 H), 3.75 - 3.83 (m, 3 H), 3.57 - 3.75 (m, 2 H), 3.21 (s, 2 H), 2.95 - 3.01 (m, 1 H), 2.60 - 2.76 (m, 4 H), 2.40 - 2.46 (m, 2 H), 0.95 - 1.07 (m, 3 H)	10
4-3	575.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.04 - 7.26 (m, 2 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.79 - 6.87 (m, 1 H), 6.46 - 6.57 (m, 1 H), 6.28 - 6.44 (m, 1 H), 6.07 - 6.19 (m, 1 H), 5.64 - 5.75 (m, 1 H), 5.38 - 5.54 (m, 2 H), 5.04 - 5.25 (m, 1 H), 4.76 - 4.91 (m, 1 H), 4.39 - 4.62 (m, 3 H), 4.27 - 4.36 (m, 1 H), 4.09 - 4.23 (m, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 3.71 - 3.89 (m, 4 H), 3.50 - 3.62 (m, 1 H), 3.19 - 3.26 (m, 2 H), 2.96 - 3.04 (m, 1 H), 2.72 - 2.82 (m, 1 H), 2.43 - 2.48 (m, 1 H), 1.68 - 1.90 (m, 2 H), 0.76 - 0.95 (m, 2 H), 0.55 - 0.71 (m, 1 H), 0.38 - 0.53 (m, 1 H), 0.23 - 0.34 (m, 1 H)	20
4-4	589.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 6.99 - 7.11 (m, 2 H), 6.81 (s, 1 H), 6.72 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 6.46 - 6.67 (m, 1 H), 6.18 - 6.34 (m, 1 H), 6.03 (td, <i>J</i> =16.6, 2.0 Hz, 1 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 5.19 - 5.35 (m, 2 H), 4.93 - 5.10 (m, 1 H), 4.43 - 4.67 (m, 2 H), 4.28 - 4.40 (m, 1 H), 4.16 - 4.24 (m, 1 H), 3.90 - 4.08 (m, 4 H), 3.62 - 3.73 (m, 3 H), 3.50 - 3.62 (m, 1 H), 3.11 (s, 2 H), 3.08 (d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2 H), 2.84 - 2.91 (m, 1 H), 2.48 - 2.67 (m, 3 H), 2.31 - 2.38 (m, 1 H), 0.65 - 0.80 (m, 1 H), 0.05 - 0.25 (m, 2 H), -0.21 - 0.05 (m, 2 H)	30

40

【 0 2 3 7 】

50

【表 19】

4-5	593.2/595.1	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.31 (br s, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.82 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.58-6.75 (m, 1H), 6.25-6.44 (m, 1H), 6.12 (br t, <i>J</i> =16.7 Hz, 1H), 5.61-5.78 (m, 1H), 5.24-5.39 (m, 2H), 5.00-5.19 (m, 1H), 4.40-4.75 (m, 3H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.98-4.07 (m, 1H), 3.64-3.84 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 2.67 (br s, 2H), 2.46 (br s, 3H), 2.23-2.27 (m, 3H)	10
4-6	602.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.49 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.04 - 7.32 (m, 1 H), 6.86 - 6.99 (m, 2 H), 6.26 - 6.43 (m, 1 H), 6.12 (td, <i>J</i> =16.7, 1.9 Hz, 1 H), 5.64 - 5.74 (m, 1 H), 5.25 - 5.40 (m, 2 H), 5.00 - 5.19 (m, 1 H), 3.65 - 4.65 (m, 9 H), 3.31 - 3.49 (m, 2 H), 2.62 - 3.27 (m, 7 H), 1.04 - 1.23 (m, 7 H)	20
5-1	451.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 8.52 - 8.65 (m, 1 H), 8.36 (br s, 1 H), 7.37 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 3 H), 6.24 (br dd, <i>J</i> =16.7, 8.8 Hz, 1 H), 5.95 - 6.13 (m, 2 H), 5.66 (br d, <i>J</i> =10.6 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 4.49 (br t, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 4.35 (br t, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H), 3.80 - 3.91 (m, 1 H), 3.65 - 3.78 (m, 1 H), 2.84 (dt, <i>J</i> =13.7, 7.0 Hz, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.16 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 1.08 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H)	30

【0238】

【表 2 0】

5-2	452.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 9.22 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.18 - 7.25 (m, 3 H), 6.01 - 6.27 (m, 3 H), 5.66 (br d, <i>J</i> =9.7 Hz, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 4.71 - 4.81 (m, 1 H), 4.50 (br d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 3.69 - 3.91 (m, 2 H), 2.98 (dt, <i>J</i> =13.4, 6.6 Hz, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.21 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H), 1.16 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3 H)	10
5-3	450.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 7.38 - 7.51 (m, 3 H), 7.13 - 7.26 (m, 4 H), 6.24 - 6.33 (m, 1 H), 6.03 - 6.13 (m, 1 H), 5.77 (br s, 1 H), 5.67 (dd, <i>J</i> =10.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 4.72 (br d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.48 (br t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 4.34 (br t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1 H), 3.82 (br d, <i>J</i> =5.3 Hz, 1 H), 3.68 (br d, <i>J</i> =1.6 Hz, 1 H), 2.82 (dt, <i>J</i> =13.7, 6.9 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.11 (dd, <i>J</i> =13.3, 6.8 Hz, 6 H)	20
5-4	477.2	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ ppm 7.48 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 7.12 - 7.22 (m, 3 H), 6.96 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 6.89 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 6.24 - 6.33 (m, 1 H), 6.03 - 6.13 (m, 1 H), 5.74 (br s, 1 H), 5.67 (dd, <i>J</i> =10.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.66 - 4.76 (m, 1 H), 4.47 (br t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 4.33 (br t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 1 H), 2.77 - 2.93 (m, 4 H), 2.24 (s, 3 H), 1.62 - 1.78 (m, 4 H)	30

【 0 2 3 9】

以下の化合物を、方法 1 ~ 5 に詳述したものと類似の方法によって調製した：

【 0 2 4 0】

【表 2 1】

表8: 質量データ

実施例 番号	化学構造	LRMS: m/z (ESI, +veイオン): (M+H) ⁺
6		515.2
7		556.1/558.2
8		617.9/619.8
9		594.8/596.8
10		647.0/649.1
11		511.2

【 0 2 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

12		566.0/568.1
13		565.0/567.2
14		586.2
15		542.2/544.1
16		603.8/605.7
17		532.1
18		449.0
19		600.2
20		497.2
21		659.0

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

50

【表 2 3】

22		617.9/619.8
23		513.2
24		549.2
25		549.2
26		530.8/ 532.8
27		604.1/606.0
28		522.0
29		579.0/581.0
30		450.2
31		575.2

10

20

30

40

【 0 2 4 3 】

50

【表 2 4】

32		465.2
33		535.1
34		644.9
35		577.1/ 579.2
36		448.2
37		543.2
38		624.0/626.2
39		563.2/ 565.1
40		633.0/635.0

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

50

【表 2 5】

41		521.2
42		591.1/593.2
43		501.8/503.9
44		579.0/581
45		565.1/567.0
46		610.1/612.0
47		593.2/595.1
48		565.1/567.0
49		493.3

10

20

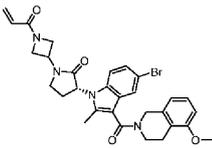
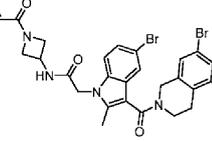
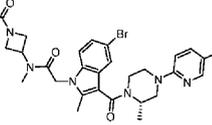
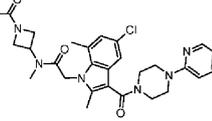
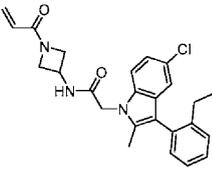
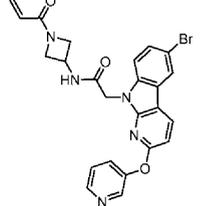
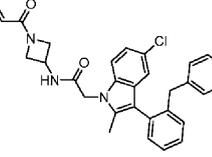
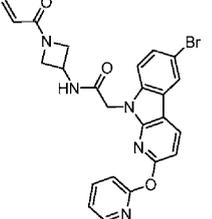
30

40

【 0 2 4 5 】

50

【表 2 6】

50		591.0/593.2
51		627.0
52		617.9/619.8
53		563.3
54		436.2
55		506.0/508.1
56		498.2
57		506.0/508.1

10

20

30

40

【 0 2 4 6 】

50

【表 2 7】

58		550.8/553.0
59		577.1/ 579.2
60		551.0/553.0
61		565.1/567.0
62		528.2/530.2
63		535.5
64		517.0
65		534.0
66		549.7

10

20

30

40

【 0 2 4 7 】

50

【表 2 8】

67		484.2
68		553.2
69		541.2
70		487.9/490.0
71		412.0/414.0
72		590.8/ 592.8
73		576.8/ 578.9
74		525.2

【 0 2 4 8 】

10

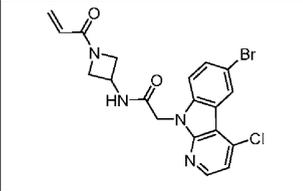
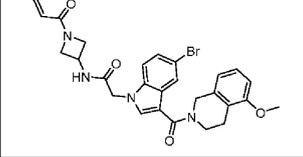
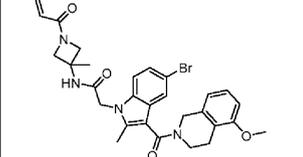
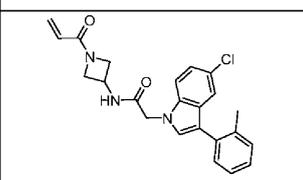
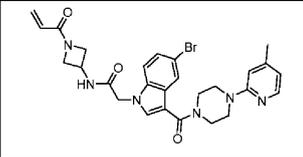
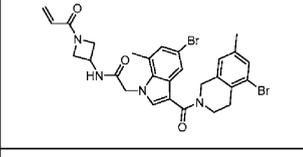
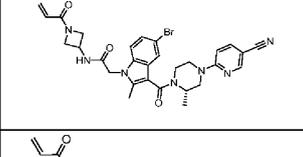
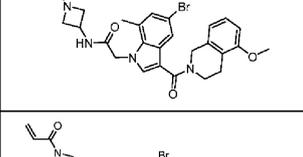
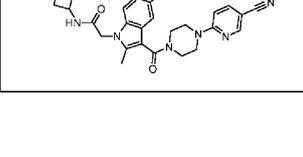
20

30

40

50

【表 2 9】

75		446.9/449.0
76		551.2
77		579.0
78		408.2
79		565.1/567.0
80		627.0
81		604.0/605.9
82		565.1
83		590.0/592.1

10

20

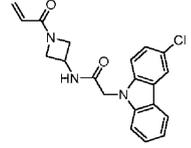
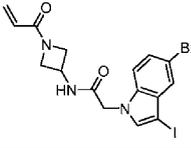
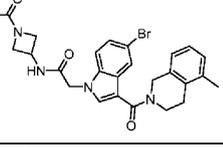
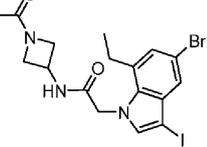
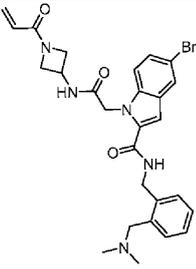
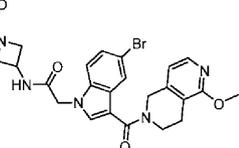
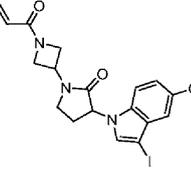
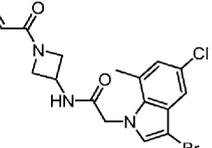
30

40

【 0 2 4 9 】

50

【表 3 0】

84		368.0
85		487.9/489.8
86		535.2
87		515.9/517.8
88		552.2
89		552.0/5540.0
90		470.0
91		410.0/411.8

10

20

30

40

【 0 2 5 0】

50

【表 3 1】

92		603.1
93		581.1/583.1
94		549.2
95		501.8/503.9
96		591.0
97		555.0/557.0
98		451.2
99		596.0/598.1
100		417.1 (des-Bocとして)

10

20

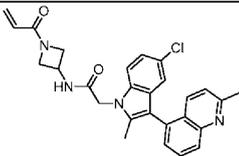
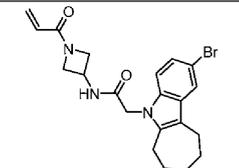
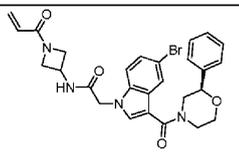
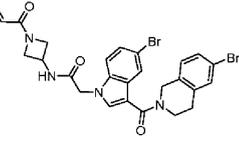
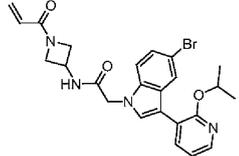
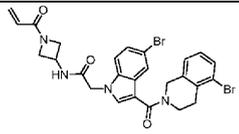
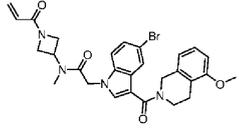
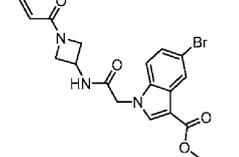
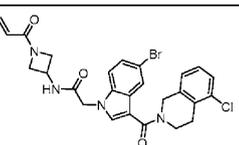
30

40

【 0 2 5 1 】

50

【表 3 2】

101		473.2
102		430.1/432.0
103		551.0/553.1
104		601.0
105		496.9/498.8
106		599.0
107		565.1/567.0
108		420.0
109		555.0

10

20

30

40

【 0 2 5 2 】

50

【表 3 3】

110		502.0/504.0
111		545.9
112		470.2
113		466.2
114		539.2/541.2
115		511.0/512.9
116		536.0
117		412.1
118		539.1/541.1

10

20

30

40

【 0 2 5 3 】

50

【表 3 4】

119		494.0/496.0
120		613.0
121		422.2
122		535.2
123		516.0
124		579.2
125		438.2
126		535.1
127		572.2
128		455.0

10

20

30

40

【 0 2 5 4 】

50

【表 3 5】

129		521.1/523.1
130		492.1/494.1
131		549.2
132		402.0/404.0
133		492.2
134		546.2/548.2
135		397.3
136		481.1
137		474.0/476.0

10

20

30

40

【 0 2 5 5 】

50

【表 3 6】

138		551.0/553.1
139		443.9
140		509.1
141		551.2
142		448.1
143		383.1
144		428.0
145		507.0/509.0
146		434.1

10

20

30

40

【 0 2 5 6 】

50

【表 3 7】

147		459.0
148		563.0/565.1
149		608.2/610.1
150		520.0
151		468.0/470.1
152		587.2
153		502.0
154		398.0
155		509.1

10

20

30

40

【 0 2 5 7 】

50

【表 3 8】

156		539.1
157		631.0
158		654.0
159		608.2/610.0
160		416.0/418.1
161		577.0
162		591.1
163		495.0
164		495.0
165		352.1

10

20

30

40

【 0 2 5 8 】

50

【表 3 9】

166		595.1
167		580.1
168		589.2
169		580.1
170		602.2
171		570.1
172		544.1
173		552.2
174		563.2
175		524.0/526.0

10

20

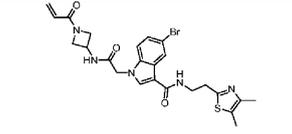
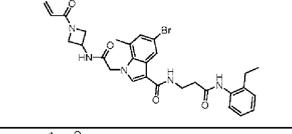
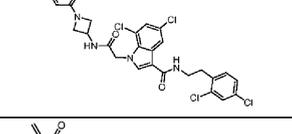
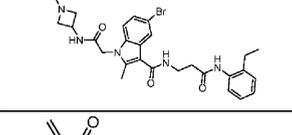
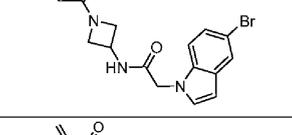
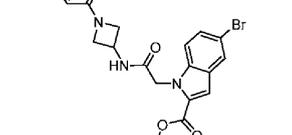
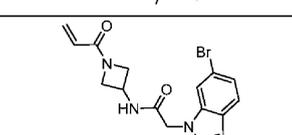
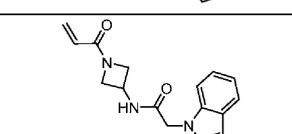
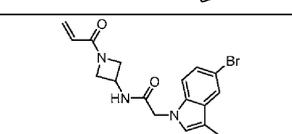
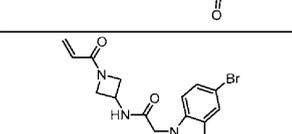
30

40

【 0 2 5 9 】

50

【表 4 0】

176		544.0
177		594.2
178		567.0
179		594.2
180		362.1
181		420.0
182		362.1
183		284.3
184		390.0
185		390.0

10

20

30

40

【 0 2 6 0】

50

【表 4 1】

186		376.1
187		318.2
188		410.0
189		509.1
190		376.1
191		309.0
192		621.0
193		491.9
194		376.0/377.9

10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

50

【表 4 2】

195		334.0
196		396.1
197		398.1
198		302.2
199		318.1
200		384.2
201		356.1
202		318.2
203		318.2

10

20

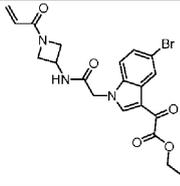
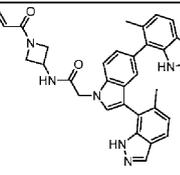
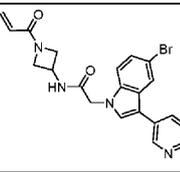
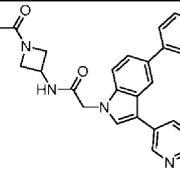
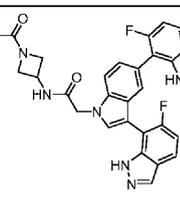
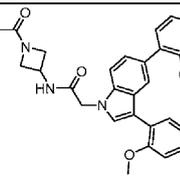
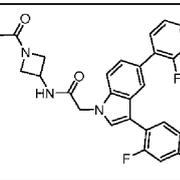
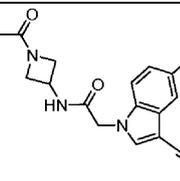
30

40

【 0 2 6 2 】

50

【表 4 3】

204		462.0
205		544.2
206		439.1/441.1
207		438.2
208		552.2
209		496.3
210		508.2
211		386.9

10

20

30

40

【 0 2 6 3 】

50

【表 4 4】

212		410.0
213		374.1
214		401.0/403.0
215		361.3
216		463.0/465.0
217		324.2
218		447.0/449.0
219		461.1
220		410.1

10

20

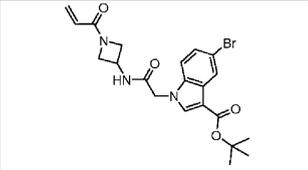
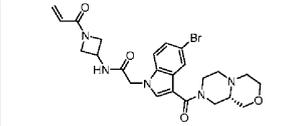
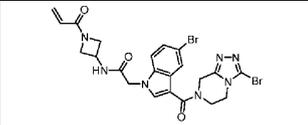
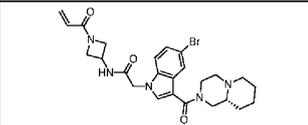
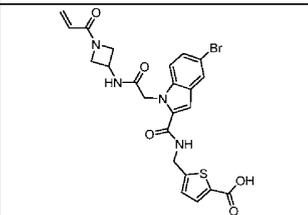
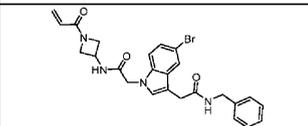
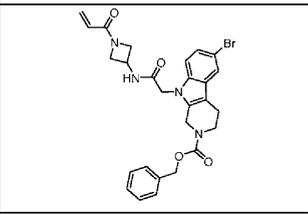
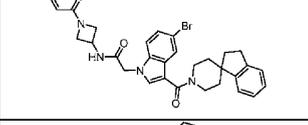
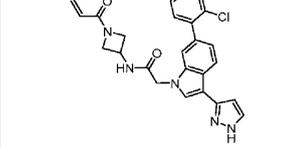
30

40

【 0 2 6 4 】

50

【表 4 5】

221		484.1/486.1 (M+Na) ⁺
222		530.0/532.1
223		590.2/592.0
224		528.0/530.2
225		545.0
226		509.1
227		551.2
228		575.0/577.0
229		460.1

10

20

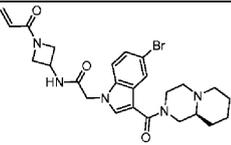
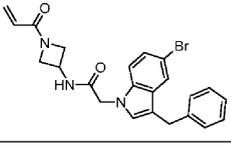
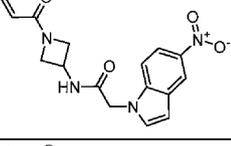
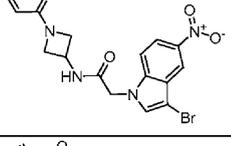
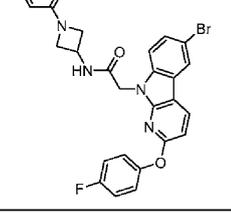
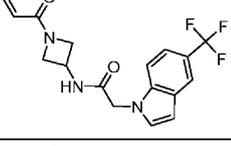
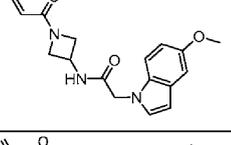
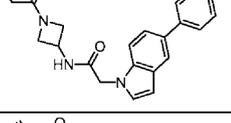
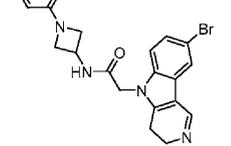
30

40

【 0 2 6 5 】

50

【表 4 6】

230		528.0/530.2
231		452.1/454.1
232		329.1
233		407.0
234		523.0/525.0
235		352.1
236		314.1
237		360.0
238		415.1

10

20

30

40

【 0 2 6 6 】

50

【表 4 7】

239		507.2
240		363.2
241		523.1
242		445.1
243		438.0
244		547.3
245		580.1
246		502.3

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

50

【表 4 8】

247		518.3
248		417.2 (des-Bocとして)
249		417.2
250		417.1
251		459.1
252		459.2
253		539.2
254		403.1 (des-Bocとして)

10

20

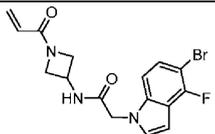
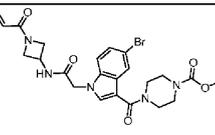
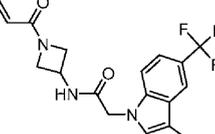
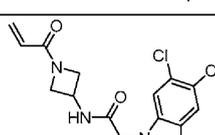
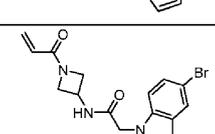
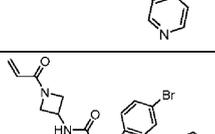
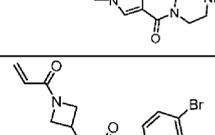
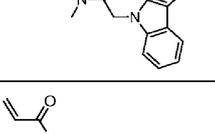
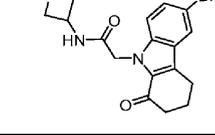
30

40

【 0 2 6 8 】

50

【表 4 9】

255		380.1
256		574.1/576.0
257		478.0
258		352.1
259		413.0/415.0
260		474.0/476.0
261		425.9/428.0
262		430.0
263		550.2

10

20

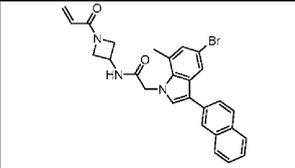
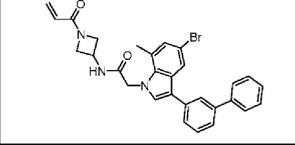
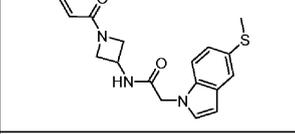
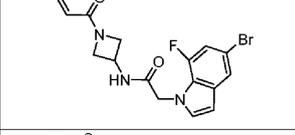
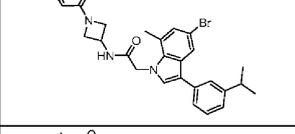
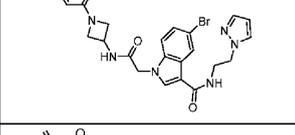
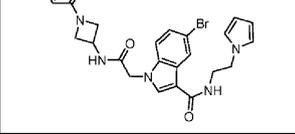
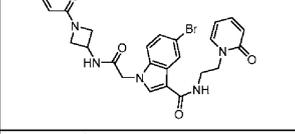
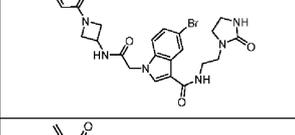
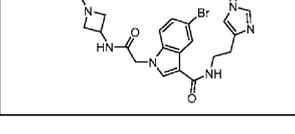
30

40

【 0 2 6 9 】

50

【表 5 0】

264		501.8/504.0
265		528.0/530.0
266		330.2
267		380.0/382.0
268		494.0/496.0
269		499.0
270		498.2
271		526.2
272		517.2
273		499.0

10

20

30

40

【 0 2 7 0】

50

【表 5 1】

274		510.2
275		499.2
276		499.2
277		312.2
278		465.2 (M+Na ⁺)
279		551.0/553.1
280		369.2
281		444.0
282		523.0

10

20

30

40

【 0 2 7 1 】

50

【表 5 2】

283		567.0
284		539.0
285		539.0
286		552.0
287		563.0/565.0
288		549.0/551.0
289		551.2/553.2
290		577.2/579.2
291		537.2/539.2

10

20

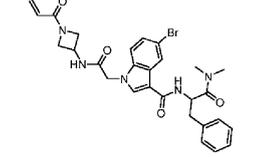
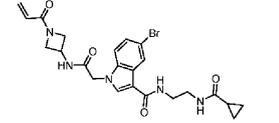
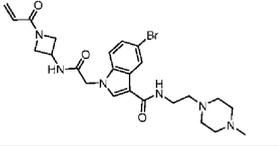
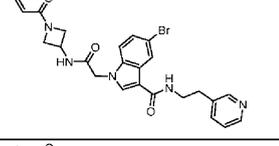
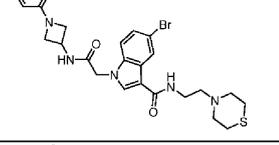
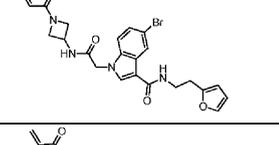
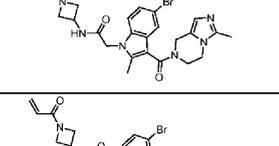
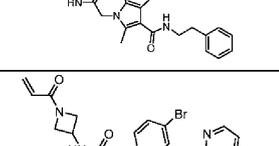
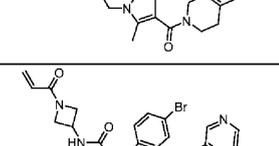
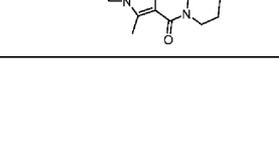
30

40

【 0 2 7 2 】

50

【表 5 3】

292		580.2/582.2
293		516.2/518.0
294		531.2/533.2
295		510.2/512.2
296		534.2/536.2
297		499.0/501.2
298		539.1/541.1
299		523.0/525.0
300		536.0/538.0
301		536.0/538.0

10

20

30

40

【 0 2 7 3 】

50

【表 5 4】

302		536.0/538.0
303		503.0/505.0
304		512.9/514.8
305		487.0/489.0
306		443.0/445.0
307		489.0/491.0
308		531.0/533.0
309		503.0/505.0
310		591.1/593.2
311		549.2

10

20

30

40

【 0 2 7 4 】

50

【表 5 5】

312		531.0/533.0
313		609.0/611.0
314		434.1
315		576.0/578.0
316		527.2
317		352.0
318		464.2
319		398.2
320		509.9
321		601.8/604.0

10

20

30

40

【 0 2 7 5 】

50

【表 5 6】

322		570.2
323		573.0
324		491.2
325		465.2
326		584.2
327		553.2
328		543.2
329		586.2
330		579.1
331		578.2

【 0 2 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

332		525.1
333		499.1
334		517.2
335		503.2
336		512.0
337		517.2
338		466.0
339		480.0
340		517.2

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

50

【表 5 8】

341		505.2
342		506.0
343		482.0
344		520.0
345		495.0
346		376.1/378.0
347		376.0
348		390.0/392.1
349		376.1/378.0

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 5 9】

350		390.0/392.1
351		390.0/392.0
352		376.1
353		392.0
354		406.1
355		390.0/392.0
356		390.0
357		390.0/392.1
358		332.1
359		386.1/388.1

10

20

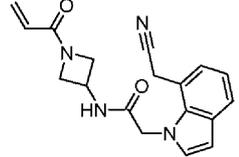
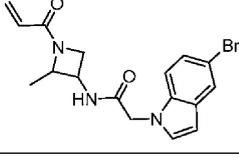
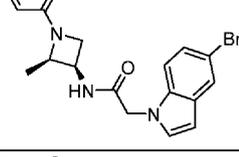
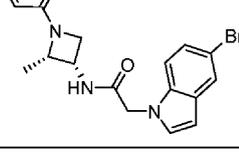
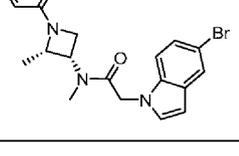
30

40

【 0 2 7 9 】

50

【表 6 0】

360		323.1
361		376.0
362		376.0
363		376.0
364		390.0

【0280】

生物学的分析

表 9 に記載の化合物に関して、以下のアッセイ条件を利用した：

【0281】

結合ヌクレオチド交換アッセイ：G12C 及び C118A アミノ酸置換並びに N 末端 His タグの両方を含有する精製された GDP 結合 KRAS タンパク質 (aa 1 ~ 169) を、アッセイ緩衝液 (25 mM HEPES pH 7.4、10 mM MgCl₂、及び 0.01% Triton X-100) 中において 5 分間、2 時間又は 20 時間、化合物用量反応滴定により事前にインキュベートした (表 15 を参照のこと)。化合物の事前のインキュベーションの後、精製された SOS タンパク質 (aa 564 ~ 1049) 及び GTP (Roche 10106399001) をアッセイウェルに加え、さらに 30 分間 (5 分間の化合物の事前のインキュベーション) 又は 1 時間 (2 時間の化合物の事前のインキュベーション) インキュベートした。SOS 媒介性ヌクレオチド交換の阻害の程度を決定するために、精製 GST タグ付き cRAF (aa 1 - 149)、ニッケルキレート AlphaLISA アクセプタービーズ (PerkinElmer AL108R)、及び AlphaScreen グルタチオンドナービーズ (PerkinElmer 6765302) をアッセイウェルに加え、10 分間インキュベートした。次いで、AlphaScreen (登録商標) 技術を使用して、アッセイプレート PerkinElmer EnVision Multilabel Reader で読み取り、4 パラメータロジスティックモデルを使用してデータを分析し、IC₅₀ 値を計算した。

【0282】

Phospho-ERK1/2 MSD アッセイ：MIA PaCa-2 (ATCC (登録商標) CRL-1420 (商標)) 細胞は、10% のウシ胎児血清 (ThermoFisher Scientific 16000044) 及び 1 x ペニシリン-ストレプトマイ

10

20

30

40

50

イシン - グルタミン (ThermoFisher Scientific 10378016) を含有する RPMI 1640 培地 (ThermoFisher Scientific 11875093) 中で、培養した。化合物処理の16時間前、MIA PaCa-2 細胞を 25,000 細胞/ウェルの密度で 96 ウェル細胞培養プレートに播種し、37、5%のCO₂でインキュベートした。化合物用量 - 反応滴定を増殖培地で希釈し、細胞培養プレートの適当なウェルに加え、続いて37、5%のCO₂で2又は4時間インキュベートした。化合物処理後、10 ng/mL の EGF (Roche 11376454001) で細胞を10分間刺激し、氷冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (Ca²⁺又はMg²⁺不含) (ThermoFisher Scientific 14190144) で洗浄し、続いてプロテアーゼ阻害剤 (Roche 4693132001) 及びホスファターゼ阻害剤 (Roche 4906837001) を含有する RIPA 緩衝液 (50 mM Tris-HCl pH 7.5、1% Igepal、0.5% デオキシコール酸ナトリウム、150 mM NaCl 及び 0.5% ドデシル硫酸ナトリウム) 中に溶解した。化合物処理した溶解物中の ERK1/2 のリン酸化を、ホスホ - ERK1/2 全細胞溶解物キット (Meso Scale Discovery K151DWD) を使用し、製造元のプロトコルに従ってアッセイした。アッセイプレートを Meso Scale Discovery Sector Imager 6000 で読み取り、4パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、IC₅₀ 値を算出した。

10

【0283】

【表61】

20

表9: 化合物の生化学的活性及び細胞活性

実施例 番号	結合交換 IC50 (5 min; □M)	結合交換 IC50 (2 h; □M)	結合交換 IC50 (20 h; □M)	pERK IC50 (4 h, MiaPaCa-2; □M)	pERK IC50 (4 h, A549; □M)
1-1	0.20	0.07	-	0.09	> 100.0
1-2	-	0.06	-	0.13	> 100.0
1-3	-	0.15	-	1.31	> 100.0
1-4	0.27	0.08	0.01	0.15	> 100.0
1-5	-	0.08	-	0.15	> 100.0
1-6	-	0.72	-	0.67	> 100.0
1-7	-	0.11	0.11	0.22	60.40
2-1	-	0.11	0.11	0.30	> 100.0
2-2	-	0.25	-	2.28	40.90
2-2-1	-	0.16	-	0.56	47.00
2-2-2	-	0.42	-	3.01	61.00
2-3	-	0.16	-	0.67	51.70
3-1	-	0.15	0.10	0.68	> 100.0
3-2	-	0.14	-	0.60	52.60
4-1	-	0.12	-	0.13	> 100.0
4-2	-	0.15	-	0.21	> 100.0
4-3	-	0.12	-	0.15	74.10
4-4	-	0.10	-	0.18	29.30

30

40

【0284】

50

【表 6 2】

4-5	-	0.09	-	0.27	> 100.0
4-6	-	0.13	-	0.73	86.20
5-1	-	0.78	-	1.32	> 100.0
5-2	-	1.05	-	1.49	> 100.0
5-3	4.11	0.63	0.22	2.06	> 33.3
5-4	-	0.38	-	5.49	> 100.0
6	-	0.34	-	1.12	> 100.0
7	-	0.45	-	1.33	-
8	-	0.22	-	1.56	> 100.0
9	-	0.20	-	1.56	41.60
10	-	0.82	-	1.58	43.40
11	-	0.66	-	1.60	36.40
12	-	0.51	0.17	1.65	> 100.0
13	-	0.30	0.11	1.68	> 100.0
14	-	0.58	-	1.70	> 100.0
15	-	0.22	-	1.79	> 100.0
16	-	0.33	-	1.79	> 100.0
17	-	1.22	0.30	1.83	> 100.0
18	-	0.97	-	1.85	> 100.0
19	-	0.61	-	1.87	> 100.0
20	-	1.27	-	1.94	> 100.0
21	-	0.49	0.10	1.95	27.30
22	-	0.19	-	2.02	> 100.0
23	-	0.95	-	2.35	> 100.0
24	-	2.44	0.62	2.44	> 100.0
25	-	0.54	0.09	2.47	> 100.0
26	-	1.59	-	2.48	> 33.3
27	-	0.77	0.24	2.50	> 100.0
28	-	0.59	0.18	2.63	> 100.0
29	-	2.47	0.53	2.66	> 100.0
30	-	2.32	-	2.68	> 100.0
31	-	1.18	-	2.70	> 100.0
32	202.00	6.05	-	2.73	> 100.0
33	-	0.21	0.13	2.80	> 100.0
34	-	1.18	0.17	3.06	> 100.0
35	-	0.29	-	3.06	55.70
36	-	0.71	0.20	3.31	> 33.3
37	-	1.09	0.17	3.33	> 100.0
38	-	0.76	0.22	3.33	> 100.0
39	-	0.33	-	3.35	60.30
40	-	2.08	-	3.42	44.60
41	-	0.37	0.12	3.55	> 100.0
42	-	0.97	0.28	3.78	> 33.3
43	36.60	4.65	0.44	3.82	> 33.3
44	-	3.94	0.95	3.88	> 100.0

10

20

30

40

【 0 2 8 5 】

50

【表 6 3】

45	-	5.18	1.07	3.96	> 100.0
46	-	1.65	0.36	4.08	> 100.0
47	-	1.21	0.30	4.16	> 100.0
48	-	5.31	1.05	4.56	> 33.3
49	-	0.72	-	4.67	7.68
50	-	0.66	-	4.81	> 33.3
51	-	0.75	0.18	4.82	> 100.0
52	-	0.53	-	4.83	> 100.0
53	-	0.85	0.18	5.00	> 100.0
54	4.37	0.65	0.20	5.88	> 33.3
55	-	0.95	0.23	5.93	> 100.0
56	4.77	0.88	-	6.17	> 100.0
57	-	0.99	0.14	6.81	> 100.0
58	-	0.28	0.11	6.81	> 33.3
59	-	0.81	-	6.84	45.90
60	-	7.07	0.96	6.94	> 100.0
61	-	7.94	1.59	7.06	> 33.3
62	-	1.18	0.25	7.06	> 33.3
63	> 250.0	2.79	0.45	7.57	> 100.0
64	-	2.57	0.54	7.74	> 100.0
65	-	2.91	-	7.99	3.47
66	19.50	2.41	0.10	8.48	> 33.3
67	3.90	0.83	0.24	8.80	> 100.0
68	-	2.58	0.56	8.81	> 100.0
69	-	0.19	0.13	9.39	> 100.0
70	-	8.96	1.70	9.94	> 100.0
71	-	3.51	0.52	10.60	> 100.0
72	-	3.25	-	10.60	63.40
73	-	2.06	-	10.60	28.30
74	-	0.22	0.17	11.10	> 100.0
75	-	3.73	0.43	11.30	> 100.0
76	-	0.64	0.17	11.40	> 100.0
77	-	2.14	0.48	11.59	10.20
78	33.10	5.49	1.20	11.70	> 100.0
79	-	8.97	1.38	11.80	> 100.0
80	-	0.33	0.15	12.20	25.70
81	-	1.03	-	12.50	> 100.0
82	-	0.17	0.13	12.80	> 100.0
83	-	1.22	0.23	13.60	> 100.0
84	-	3.12	0.63	13.90	61.00
85	23.60	3.84	0.49	13.99	> 100.0
86	-	0.68	0.17	14.12	> 100.0
87	-	4.81	0.91	14.70	> 100.0
88	-	3.26	0.72	14.90	> 100.0
89	-	1.32	0.28	14.90	> 100.0

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

【表 6 4】

90	61.10	4.30	0.48	16.00	> 100.0
91	-	3.18	0.37	16.30	> 100.0
92	-	0.39	0.18	16.50	> 100.0
93	-	4.29	0.57	16.50	> 100.0
94	-	0.21	0.13	16.60	> 100.0
95	-	5.79	1.09	16.70	> 100.0
96	-	1.68	0.31	17.40	30.50
97	-	2.00	0.57	17.90	-
98	-	1.12	-	18.20	13.20
99	-	1.88	0.33	18.90	> 100.0
100	-	5.46	0.64	19.38	> 33.3
101	-	1.11	-	20.30	56.80
102	-	4.90	0.90	21.20	> 100.0
103	-	3.36	0.70	21.60	> 100.0
104	-	2.32	0.66	21.70	14.60
105	-	6.45	-	22.00	11.30
106	-	0.63	0.18	22.20	44.70
107	-	0.59	0.18	23.10	> 100.0
108	-	22.00	3.55	23.50	> 100.0
109	-	1.29	0.31	23.90	21.30
110	-	4.39	1.20	24.90	42.10
111	-	1.98	0.35	25.40	> 100.0
112	3.95	2.36	0.71	25.90	> 100.0
113	-	0.90	-	26.20	> 100.0
114	-	1.37	0.31	28.00	> 100.0
115	-	2.78	-	28.10	> 100.0
116	-	3.35	0.66	28.50	> 100.0
117	-	2.05	0.43	29.60	> 100.0
118	-	2.12	0.51	30.00	> 100.0
119	-	1.71	0.39	30.60	> 100.0
120	-	1.02	0.28	30.80	28.40
121	12.40	1.57	0.42	31.20	> 100.0
122	-	0.69	0.17	31.40	> 100.0
123	-	7.91	1.70	32.40	> 100.0
124	-	1.17	0.26	32.90	> 100.0
125	-	2.75	-	33.60	> 100.0
126	11.20	1.54	0.11	33.90	48.40
127	-	2.98	0.66	34.30	> 100.0
128	> 250.0	7.24	1.18	35.60	> 100.0
129	-	1.27	0.19	36.50	> 100.0
130	-	4.49	1.02	37.00	50.10
131	-	5.54	1.04	37.00	50.60
132	-	9.52	1.71	37.90	> 100.0
133	-	7.06	1.33	37.90	> 100.0
134	-	1.88	0.42	38.00	> 100.0

10

20

30

40

【 0 2 8 7 】

50

【表 6 5】

135	-	4.25	0.63	38.70	> 100.0
136	-	9.85	1.91	39.60	36.60
137	-	6.90	1.13	40.40	16.50
138	-	6.37	0.89	40.50	> 100.0
139	> 250.0	4.15	0.52	40.60	> 100.0
140	-	4.26	0.68	41.20	> 100.0
141	-	7.25	1.51	42.40	19.30
142	-	3.71	0.83	44.10	> 100.0
143	-	4.53	0.85	44.90	> 100.0
144	-	3.84	0.75	46.80	> 100.0
145	-	5.70	1.12	46.90	50.90
146	-	3.80	0.74	47.10	74.20
147	-	2.60	0.52	49.60	> 100.0
148	-	3.02	0.47	50.20	> 100.0
149	-	3.60	0.68	50.70	> 100.0
150	-	2.92	0.59	50.80	> 100.0
151	-	4.33	0.92	51.20	14.60
152	-	1.80	0.47	51.60	68.80
153	-	1.58	0.26	51.80	> 100.0
154	56.20	5.12	0.86	52.10	> 100.0
155	-	6.63	0.78	52.70	> 100.0
156	-	2.55	0.44	53.40	> 100.0
157	-	3.04	-	53.60	42.50
158	-	0.44	0.16	53.90	> 100.0
159	-	2.29	0.53	57.40	> 100.0
160	-	4.95	1.07	58.30	> 100.0
161	-	0.99	0.23	79.50	> 100.0
162	-	0.76	0.26	81.50	> 100.0
163	-	14.20	1.91	> 100.0	> 100.0
164	-	10.70	1.11	> 100.0	> 100.0
165	-	13.20	2.65	> 100.0	> 100.0
166	-	1.21	0.28	> 100.0	> 100.0
167	-	1.08	0.26	> 100.0	> 100.0
168	-	2.28	0.51	> 100.0	> 100.0
169	-	2.96	0.68	> 100.0	> 100.0
170	-	3.00	0.65	> 100.0	> 100.0
171	-	4.64	1.05	> 100.0	> 100.0
172	-	4.27	0.93	> 100.0	> 100.0
173	-	2.94	0.67	> 100.0	> 100.0
174	-	7.69	1.65	> 100.0	> 100.0
175	-	3.55	0.69	> 100.0	> 100.0
176	-	2.80	0.60	> 100.0	> 100.0
177	-	0.43	0.17	> 100.0	> 100.0
178	-	0.63	0.22	> 100.0	> 100.0
179	-	8.83	1.11	> 100.0	> 100.0

10

20

30

40

【 0 2 8 8 】

50

【表 6 6】

180	201.00	> 250.0	5.50	-	-
181	-	> 250.0	6.47	-	-
182	-	> 250.0	> 250.0	-	-
183	-	> 250.0	> 250.0	-	-
184	-	32.50	4.41	-	-
185	-	> 250.0	15.90	-	-
186	> 250.0	26.60	4.47	-	-
187	> 250.0	> 250.0	7.27	-	-
188	-	22.20	3.71	-	-
189	-	15.60	1.62	-	-
190	193.00	16.00	1.76	-	-
191	-	> 250.0	> 250.0	-	-
192	-	107.00	61.70	-	-
193	-	> 250.0	0.39	-	-
194	151.00	30.10	2.23	-	-
195	-	> 250.0	33.50	-	-
196	-	45.60	6.09	-	-
197	-	24.50	5.51	-	-
198	-	> 250.0	> 250.0	-	-
199	-	> 250.0	21.60	-	-
200	-	> 250.0	> 250.0	-	-
201	-	> 250.0	> 250.0	-	-
202	-	> 250.0	> 250.0	-	-
203	-	> 250.0	> 250.0	-	-
204	-	22.00	5.85	-	-
205	-	80.50	11.40	-	-
206	-	14.10	2.84	-	-
207	-	164.00	18.20	-	-
208	-	20.50	13.00	-	-
209	-	14.10	3.01	-	-
210	-	> 250.0	10.90	-	-
211	-	22.90	5.20	-	-
212	> 250.0	27.40	6.80	-	-
213	-	31.10	5.09	-	-
214	-	33.80	4.48	-	-
215	-	> 250.0	> 250.0	-	-
216	-	12.90	3.00	-	-
217	-	> 250.0	> 125.0	-	-
218	-	> 250.0	> 250.0	-	-
219	-	> 250.0	2.87	-	-
220	-	12.20	1.89	-	-
221	-	26.30	6.52	-	-
222	-	36.50	6.41	-	-
223	-	16.10	2.64	-	-
224	-	16.60	2.83	-	-

10

20

30

40

【 0 2 8 9 】

【表 6 7】

225	-	> 250.0	19.80	-	-
226	-	8.23	1.66	-	-
227	-	12.30	2.61	-	-
228	-	14.60	4.65	-	-
229	-	18.90	5.40	-	-
230	-	23.20	4.25	-	-
231	-	10.30	2.05	-	-
232	-	> 250.0	94.10	-	-
233	> 250.0	11.40	1.58	-	-
234	-	> 250.0	0.32	-	-
235	-	> 250.0	5.45	-	-
236	-	> 250.0	> 250.0	-	-
237	-	> 250.0	> 250.0	-	-
238	-	73.10	9.89	-	-
239	-	> 250.0	44.00	-	-
240	-	13.10	1.33	-	-
241	-	> 15.6	1.78	-	-
242	-	> 250.0	7.66	-	-
243	-	18.20	2.82	-	-
244	-	5.16	0.75	-	-
245	-	2.19	0.27	-	-
246	-	3.09	0.48	-	-
247	-	3.23	0.41	-	-
248	-	43.90	3.22	-	-
249	-	54.60	21.70	-	-
250	-	89.40	5.69	-	-
251	-	> 250.0	7.91	-	-
252	-	19.40	2.49	-	-
253	-	19.40	2.31	-	-
254	-	38.20	4.92	-	-
255	-	> 250.0	4.89	-	-
256	-	23.80	3.01	-	-
257	64.70	9.12	0.97	-	-
258	-	104.00	5.22	-	-
259	-	26.80	2.88	-	-
260	-	36.20	26.40	-	-
261	-	15.40	2.17	-	-
262	-	> 250.0	3.31	-	-
263	-	> 250.0	16.30	-	-
264	-	9.60	2.75	-	-
265	-	> 250.0	3.24	-	-
266	-	> 250.0	> 62.5	-	-
267	-	15.50	2.25	-	-
268	-	6.81	1.62	-	-
269	-	21.10	4.40	-	-

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

50

【表 6 8】

270	-	11.50	2.18	-	-
271	-	21.50	3.51	-	-
272	-	23.70	4.81	-	-
273	-	41.40	8.51	-	-
274	-	> 250.0	5.87	-	-
275	-	33.20	6.60	-	-
276	-	37.70	7.74	-	-
277	-	> 250.0	> 250.0	-	-
278	-	105.00	> 250.0	-	-
279	-	14.50	2.96	-	-
280	-	> 250.0	> 62.5	-	-
281	-	13.60	2.32	-	-
282	-	15.70	3.10	-	-
283	-	11.00	1.95	-	-
284	-	27.90	3.97	-	-
285	-	10.30	1.80	-	-
286	-	46.00	6.03	-	-
287	-	121.00		-	-
288	-	> 250.0	4.09	-	-
289	-	10.10	1.86	-	-
290	-	100.00	5.25	-	-
291	-	12.30	2.16	-	-
292	-	45.60	7.44	-	-
293	-	> 250.0	14.10	-	-
294	-	50.80	8.12	-	-
295	-	15.20	3.48	-	-
296	-	34.80	6.58	-	-
297	-	21.00	3.36	-	-
298	-	9.92	1.78	-	-
299	-	5.77	1.04	-	-
300	-	7.13	1.36	-	-
301	-	17.40	4.09	-	-
302	-	12.30	3.24	-	-
303	-	9.56	1.57	-	-
304	-	7.24	1.24	-	-
305	-	2.98	0.81	-	-
306	-	9.53	1.64	-	-
307	-	20.60	3.81	-	-
308	-	11.60	2.14	-	-
309	-	8.35	1.61	-	-
310	-	7.36	-	-	-
311	43.50	7.24	0.77	-	-
312	-	4.45	-	-	-
313	-	> 250.0	-	-	-
314	-	11.70	-	-	-

10

20

30

40

【 0 2 9 1 】

50

【表 6 9】

315	-	6.22	-	-	-
316	-	7.85	-	-	-
317	-	15.50	-	-	-
318	16.20	98.90	-	-	-
319	-	34.70	-	-	-
320	-	6.43	-	-	-
321	-	35.90	-	-	-
322	-	2.07	-	-	-
323	-	93.90	-	-	-
324	2.42	-	-	-	-
325	1.55	-	-	-	-
326	26.10	-	-	-	-
327	45.90	-	-	-	-
328	31.00	-	-	-	-
329	85.80	-	-	-	-
330	36.60	-	-	-	-
331	22.40	-	-	-	-
332	43.30	-	-	-	-
333	80.10	-	-	-	-
334	0.37	-	-	-	-
335	0.80	-	-	-	-
336	2.11	-	-	-	-
337	2.02	-	-	-	-
338	2.87	-	-	-	-
339	2.88	-	-	-	-
340	0.89	-	-	-	-
341	2.44	-	-	-	-
342	0.66	-	-	-	-
343	13.60	-	-	-	-
344	0.88	-	-	-	-
345	4.43	-	-	-	-
346	> 250.0	-	2.73	-	-
347	> 250.0	-	1.47	-	-
348	235.00	-	1.22	-	-
349	> 250.0	-	3.21	-	-
350	237.00	-	1.53	-	-
351	> 250.0	-	3.32	-	-
352	> 250.0	-	25.00	-	-
353	182.00	-	92.60	-	-
354	> 250.0	-	> 62.5	-	-
355	155.00	-	1.70	-	-
356	> 250.0	-	> 31.3	-	-
357	> 250.0	-	6.78	-	-
358	> 250.0	-	3.20	-	-
359	> 250.0	-	7.66	-	-

10

20

30

40

【 0 2 9 2】

【表 7 0】

360	> 250.0	-	> 250.0	-	-
361	231.00	-	3.04	-	-
362	> 250.0	-	> 250.0	-	-
363	> 250.0	-	2.22	-	-
364	> 250.0	-	8.14	-	-

50

【 0 2 9 3 】

好ましい実施形態と関連して本発明を説明している。しかし、本発明は、開示される実施形態に限定されるものではないことが理解されるべきである。本明細書に本発明の実施形態の説明が記載されれば、当業者によって様々な変更形態がなされ得ることが理解される。そのような変更形態は、以下の特許請求の範囲に包含される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 265/36 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4375(2006.01)
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 31/5386(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 A 6 1 K 31/404(2006.01)
 A 6 1 K 31/437(2006.01)
 A 6 1 K 31/422(2006.01)
 A 6 1 K 31/5383(2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 31/538(2006.01)
 A 6 1 K 31/454(2006.01)
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)

F I

C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 265/36
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 K 31/4725
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/5386
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/5383
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/538
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 テグリー，クリストファー・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 ランマン，ブライアン・アラン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 ブルツ，ライアン・ポール

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 ヤン，ケビン・シー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 マー，ブー・バン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジエン・センター・ドライブ、リーガル・デパートメント・パテント・オペレーションズ・エム・エス・2 8 - 5 - エイ

(72)発明者 アーランソン，ダニエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 2 2、サン・フランシスコ、サーティセカンド・アベニュー・1 3 1 2

(72)発明者 ジョン，ジュン・ウォン

-
- (72)発明者 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94002、ベルモント、ノース・コート・1134
フチーニ、レイモンド・ブイ
- (72)発明者 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94066、サン・ブルーノ、ヘイゼル・アベニュー・428
イウィグ、ジェフリー
- 審査官 アメリカ合衆国、カリフォルニア・94706、オールバニー、ポモナ・アベニュー・910
水島 英一郎
- (56)参考文献 特表2016-519072(JP, A)
国際公開第2015/069594(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)