

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7676677号
(P7676677)

(45)発行日 令和7年5月14日(2025.5.14)

(24)登録日 令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 0 1
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
請求項の数 36 (全406頁)			
(21)出願番号	特願2024-556680(P2024-556680)	(73)特許権者	594197872 イーライ リリー アンド カンパニー アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 8 5 インディアナポリス リリー コー ポレイト センター (番地なし)
(86)(22)出願日	令和5年3月24日(2023.3.24)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(65)公表番号	特表2025-512811(P2025-512811 A)	(74)代理人	100162684 弁理士 呉 英燦
(43)公表日	令和7年4月22日(2025.4.22)	(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(86)国際出願番号	PCT/US2023/016257	(72)発明者	バーダ, デイビッド アンソニー アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 イ ンディアナ州インディアナポリス、ポス ト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イー
(87)国際公開番号	WO2023/183585		
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)		
審査請求日	令和7年2月26日(2025.2.26)		
(31)優先権主張番号	63/323,607		
(32)優先日	令和4年3月25日(2022.3.25)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	63/406,906		
(32)優先日	令和4年9月15日(2022.9.15)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

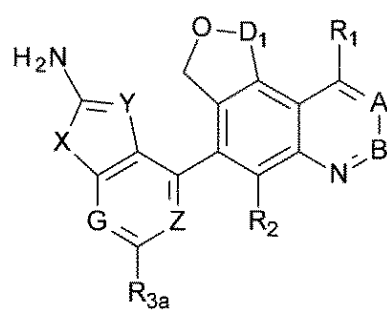
(54)【発明の名称】 K R A S 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物であって、

【化1】



式中、

Aが、-C(H)-又は-N-であり、

Bが、-C(R4)-であり、

D1が、-CH2-であり、

Xが、-S-であり、

Yが、-C(CN)-又は-N-であり、

Zが、-C(R3c)-又は-N-であり、

Gが、 $-C(R_{3b})-$ 又は $-N-$ であり、

R_1 が、N結合ピペラジンであり、

前記N結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、メトキシ、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの1つ以上で置換され、前記 C_{1-3} アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $-O-$ トリジュウテロメチル、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、 $-CONR_7R_7-$ 、 $-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、前記N結合ピペラジンが、 C_{1-3} アルキルにより架橋され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、ヒドロキシル又は1つ以上のヒドロキシルで置換された C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、
 p が、1、2、又は3であり、

R_2 が、H、ハロゲン、又はメチルであり、

R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} が各々独立して、H、メチル、又はハロゲンであり、

R_4 が、 $-O-R_5-R_6$ であり、 R_5 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、 R_6 が、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾール、イミダゾール、又はピラゾールであり、前記 C_{1-3} アルキル、前記 C_{3-6} シクロアルキル、又は前記 C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、 NR_7R_7 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 $-CN$ 、又は $-CO-CH_2OH$ で任意選択的に置換され、前記 C_{1-4} アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、又は NR_7R_7 で任意選択的に置換され、前記 C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、前記 C_{1-4} アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は前記 C_{3-6} シクロアルキル若しくは前記 C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、 C_{1-3} アルキルで任意選択的に架橋され、

R_7 が各々独立して、H又は C_{1-3} アルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

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

【請求項3】

Gが $-N-$ であり、Zが $-C(R_{3c})-$ である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

Gが $-C(R_{3b})-$ である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Gが $-C(R_{3b})-$ であり、Zが $-N-$ である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R_{3b} がFである、請求項4に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

Gが、 $-C(R_{3b})-$ であり、 R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} が各々独立して、H又はハロゲンであり、 R_1 が、N結合ピペラジンであり、
 前記N結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの1つ以上で置換され、前記 C_{1-3} アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、 $-CONR_7R_7-$ 、 $-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、前記N結合ピペラジンが、 C_1

10

20

30

40

50

−₃アルキルにより架橋され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、1つ以上のヒドロキシルで置換されたC₁₋₃アルキルで任意選択的に置換され、

R₄が、−O−R₅−R₆であり、R₅が、−CH₂−、−CH(CH₃)−、又は−CH₂−CH₂−であり、R₆が、H、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃ヘテロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆ヘテロシクロアルキル、又は2-オキソ-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾールであり、前記C₁₋₃アルキル、前記C₃₋₆シクロアルキル、又は前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、NR₇R₇、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルケニルで任意選択的に置換され、前記C₁₋₄アルキルが、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、前記C₃₋₆シクロアルキル若しくは前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、前記C₁₋₄アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は前記C₃₋₆シクロアルキル若しくは前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、C₁₋₃アルキルで任意選択的に架橋される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

Gが、−C(R_{3b})−であり、R_{3a}、R_{3b}、及びR_{3c}が各々独立して、H又はハロゲンであり、R₁が、N結合ピペラジンであり、前記N結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又はC₁₋₃アルキルのうちの1つ以上で置換され、前記C₁₋₃アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、又は−CONR₇R₇により任意選択的に置換され、前記N結合ピペラジンが、C₁₋₃アルキルにより架橋され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、1つ以上のヒドロキシルで置換されたC₁₋₃アルキルで任意選択的に置換され、R₄が、−O−R₅−R₆であり、R₅が、−CH₂−、−CH(CH₃)−、又は−CH₂−CH₂−であり、R₆が、H、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃ヘテロアルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₄₋₆ヘテロシクロアルキル、又は2-オキソ-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾールであり、前記C₁₋₃アルキル、前記C₃₋₆シクロアルキル、又は前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、NR₇R₇、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルケニルで任意選択的に置換され、前記C₁₋₄アルキルが、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、前記C₃₋₆シクロアルキル若しくは前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、前記C₁₋₄アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は前記C₃₋₆シクロアルキル若しくは前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、C₁₋₃アルキルで任意選択的に架橋される、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

Gが、−C(R_{3b})−であり、R_{3a}、R_{3b}、及びR_{3c}が各々独立して、H又はハロゲンであり、R₁が、N結合ピペラジンであり、前記N結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、オキセタン、又はC₁₋₃アルキルのうちの1つ以上で置換され、前記C₁₋₃アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、オキセタン、又はアミノにより任意選択的に置換され、前記N結合ピペラジンが、前記C₁₋₃アルキルにより架橋され、

R₄が、−O−R₅−R₆であり、R₅が、−CH₂−、−CH₂(CH₃)−、又は−CH₂−CH₂−であり、R₆が、H、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃ヘテロアルキル、C₄₋₆シクロアルキル、又はC₄₋₆ヘテロシクロアルキルであり、前記C₁₋₃アルキル、前記C₄₋₆シクロアルキル、又は前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルケニルで任意選択的に置換され、前記C₁₋₄アルキルが、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、前記C₄₋₆シクロアルキル又は前記C₄₋₆ヘテロシクロアルキルが、前記C₁₋₄アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成する、請求項1に記載の化合物、又

はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Y が $-C(CN)-$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Z が $-C(R_{3c})-$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

R_{3a} 及び R_{3c} が各々独立して、H 又は F である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R_{3a} が H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

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

【請求項 15】

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

【請求項 16】

A が $-C(H)-$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

B が $-C(H)-$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R_1 が、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの 1 つ以上で置換される、N 結合ピペラジンであり、前記 C_{1-3} アルキルが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、又は $-CONR_7R_7$ により任意選択的に置換され、かつ C_{1-3} アルキルにより架橋され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、1 つ以上のヒドロキシルで置換された C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R_1 が、N 結合ピペラジンであり、

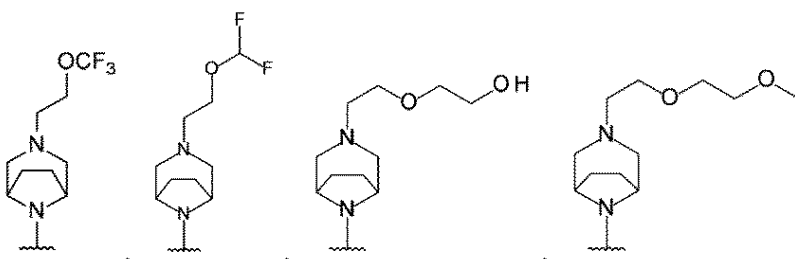
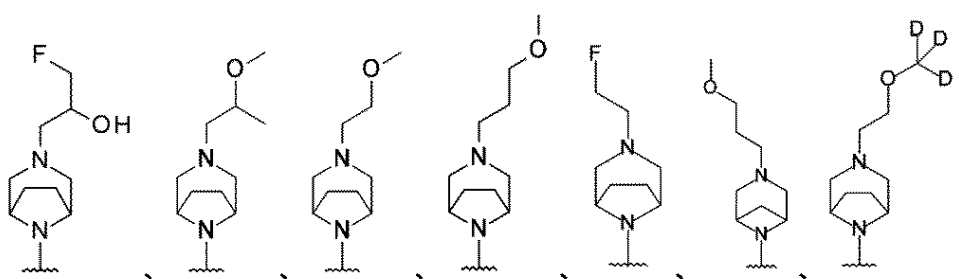
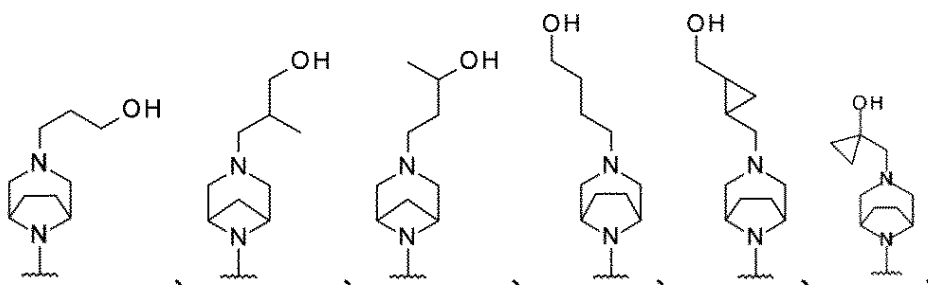
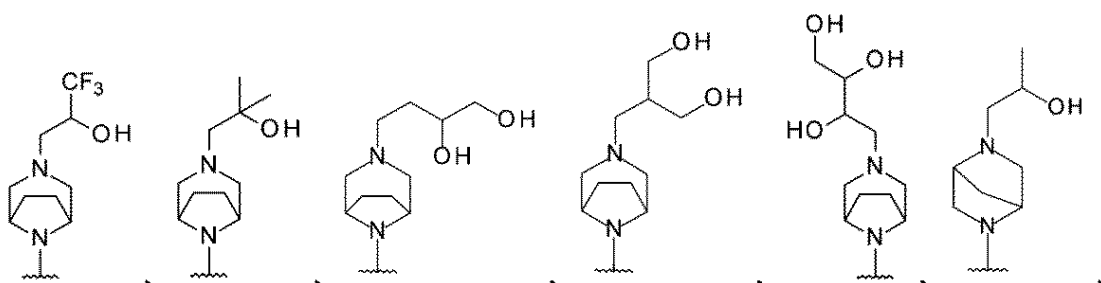
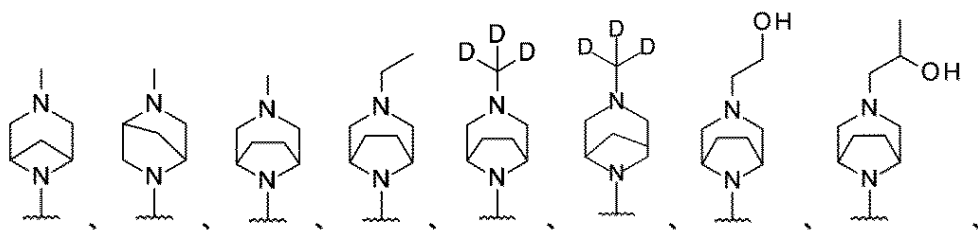
式中、前記 N 結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの 1 つ以上で置換され、前記 C_{1-3} アルキルが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、又は $-CONR_7R_7$ により任意選択的に置換され、前記 N 結合ピペラジンが、 C_{1-3} アルキルにより架橋され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、1 つ以上のヒドロキシルで置換された C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R_1 が、メチル、トリジュウテロメチル、又は C_{1-3} アルキルのうちの 1 つ以上で置換される N 結合ピペラジンであり、前記 C_{1-3} アルキルが、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $-O-$ トリジュウテロメチル、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、 $-CONR_7R_7$ 、 $-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、前記シクロプロピル、前記イミダゾール、又は前記ピラゾールが各々、ヒドロキシル又は 1 つ以上のヒドロキシルで置換された C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、前記 N 結合ピペラジンが、 C_{1-3} アルキルにより架橋される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R₁が、
【化2】



10

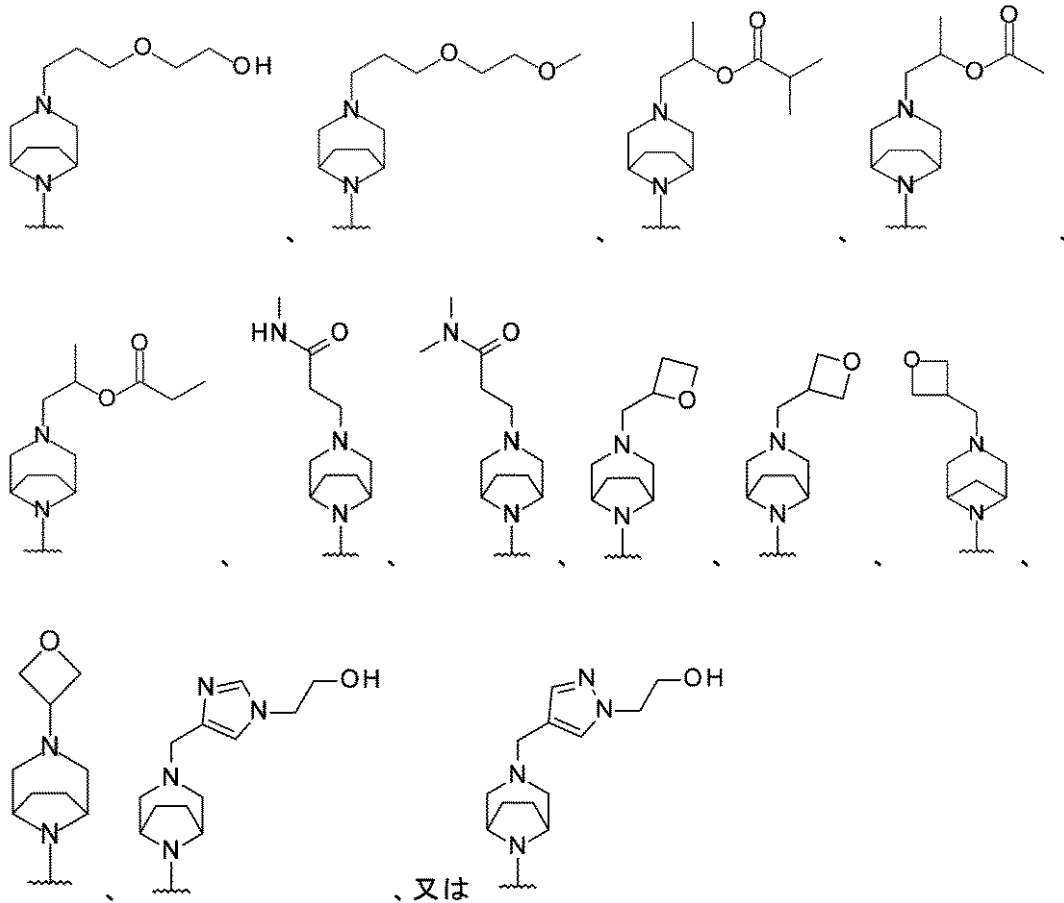
20

30

40

50

【化 3】



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

R_4 が、 $-O-CH_2-R_6$ である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 2 3】

R_6 が、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、モルホリン、シクロブタン、又は 1, 4-ジオキサンである、請求項 2 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

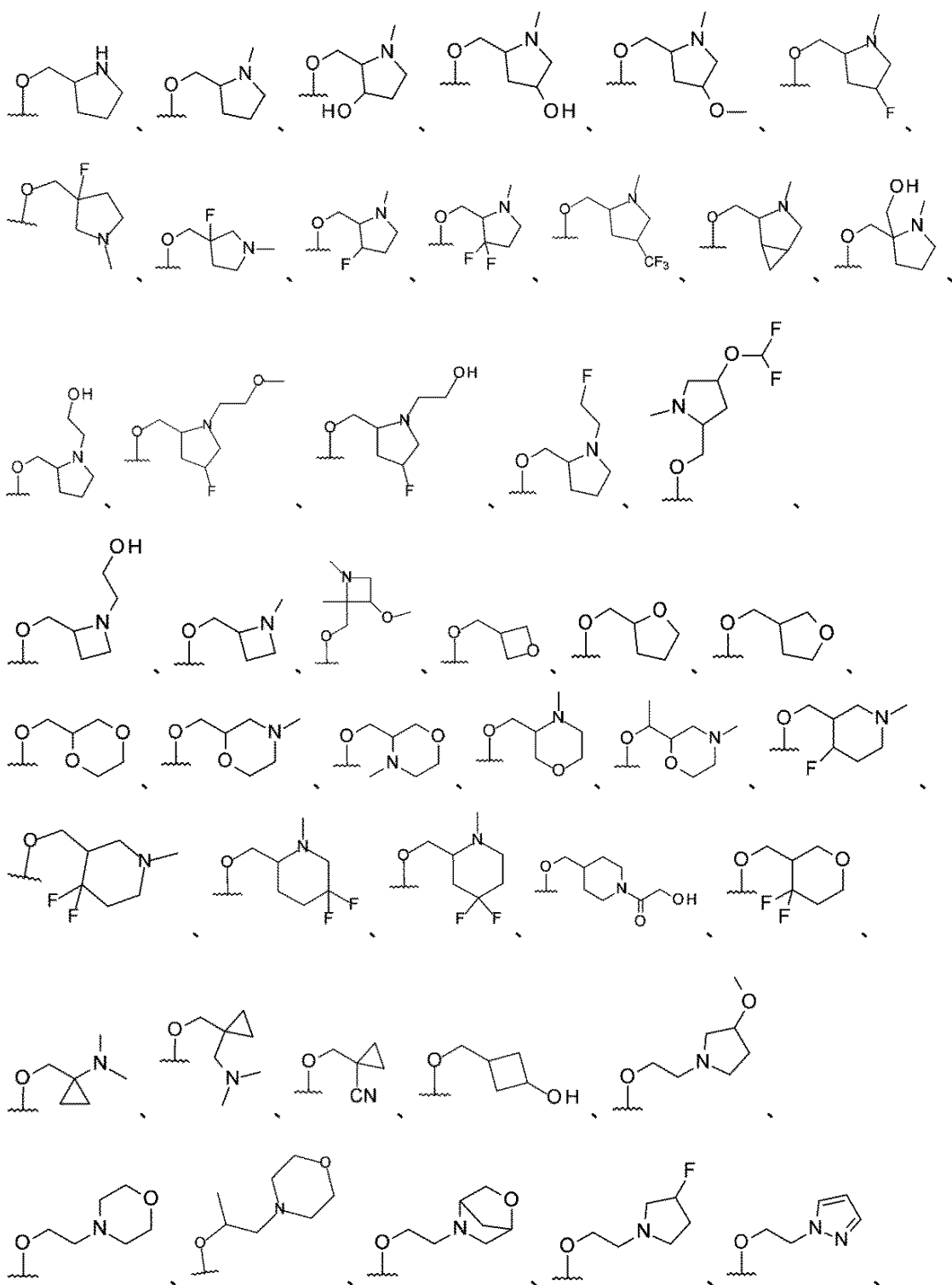
【請求項 2 4】

R_4 が、

40

50

【化 4】



10

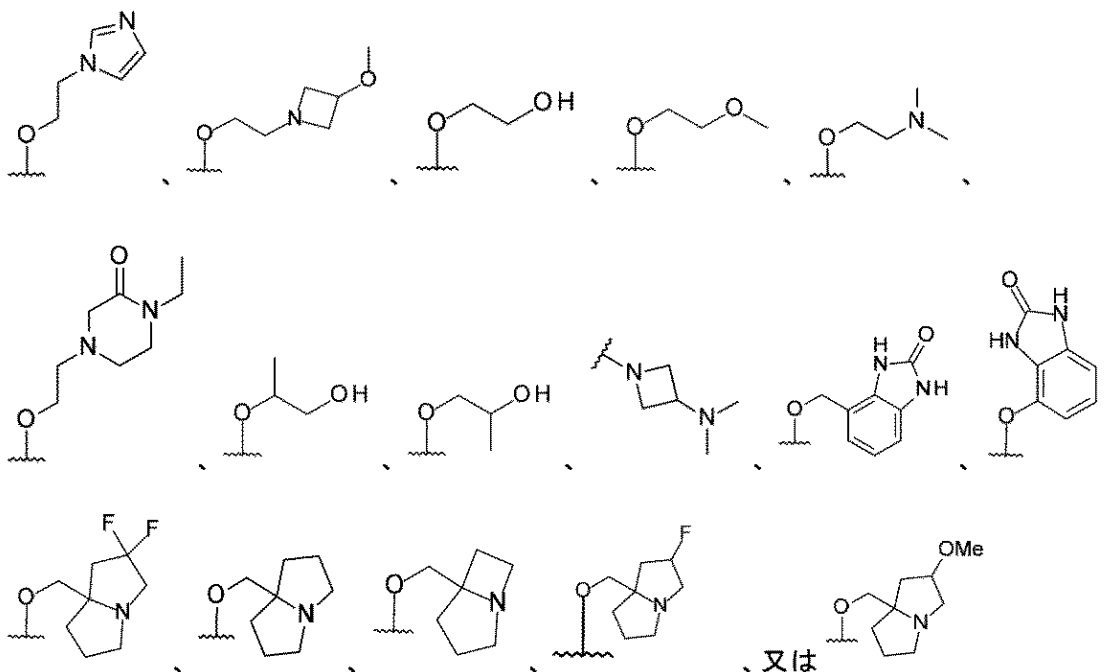
20

30

40

50

【化 5】



10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 5】

R_2 が、F 又は Cl である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

R_2 が F である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

R_2 が Cl である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

Y が $-C(CN)-$ であり、Z が $-C(R_{3c})-$ であり、 R_2 が F 又は Cl であり、 R_{3a} が H であり、 R_{3b} が H であり、 R_{3c} が F である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

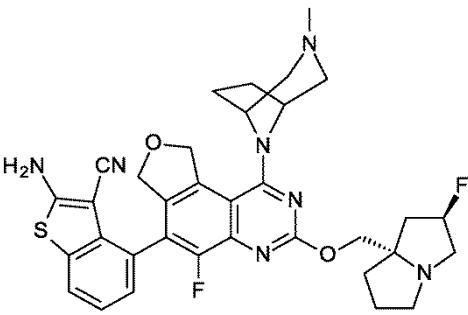
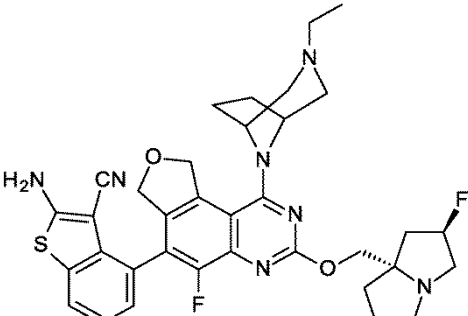
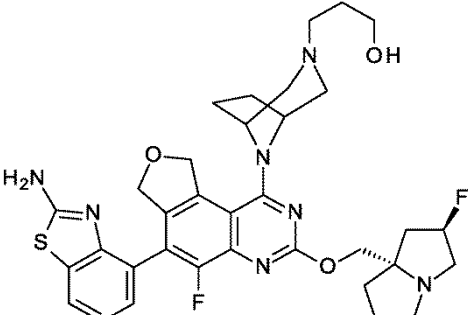
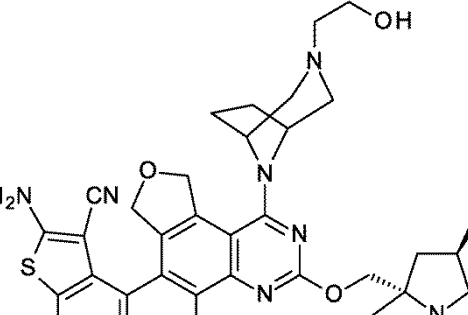
【請求項 2 9】

以下で示される化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

50

【表 1】

実施例	化学名	構造
24	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
25	2-アミノ-4-[1-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
28	3-[8-[6-(2-アミノ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]プロパン-1-オール	
46	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

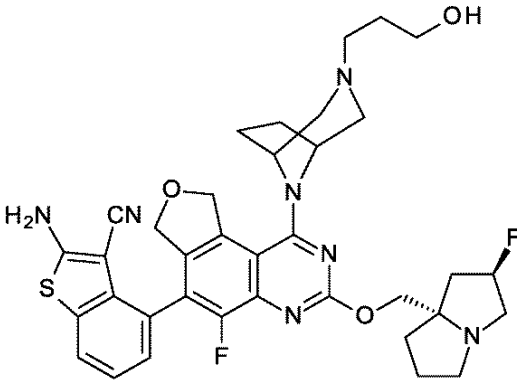
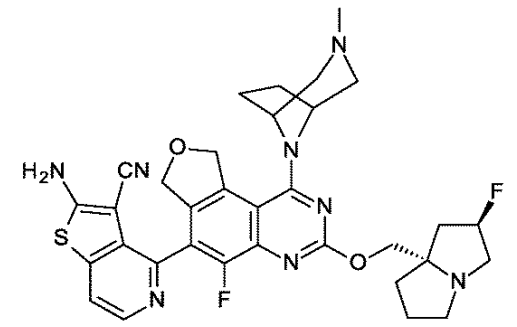
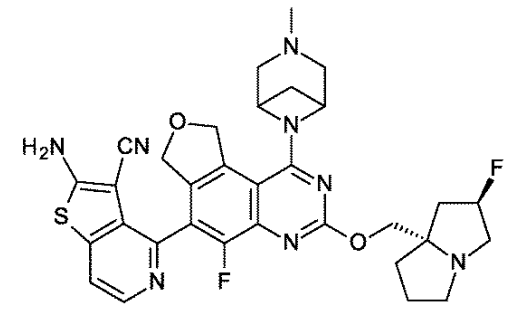
10

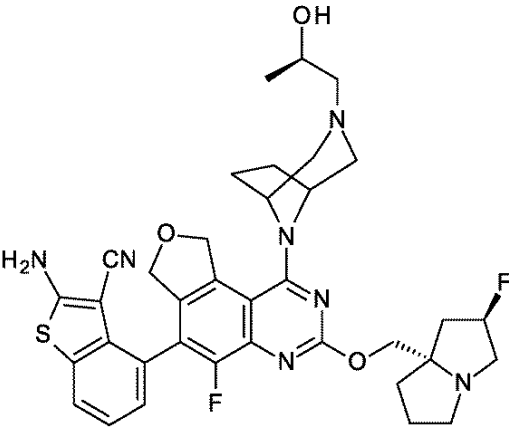
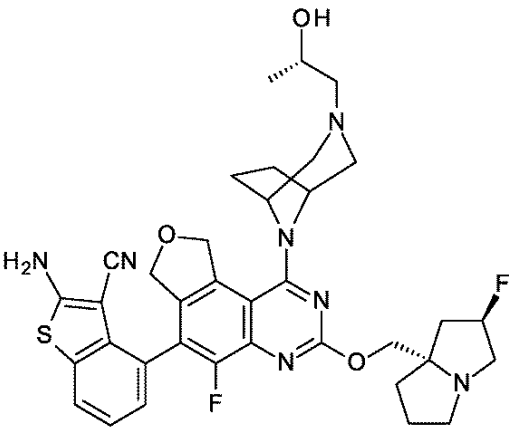
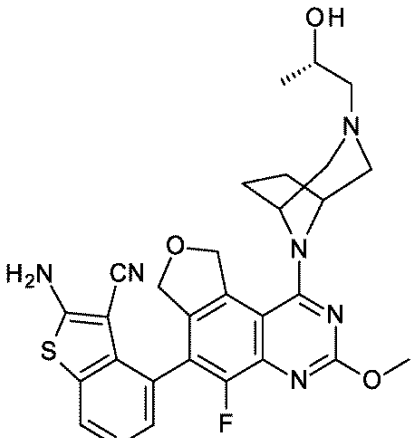
20

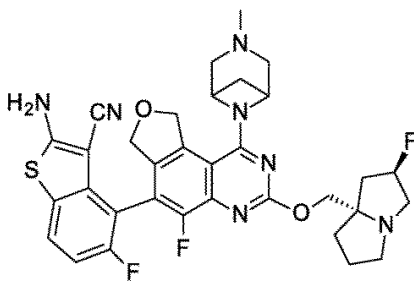
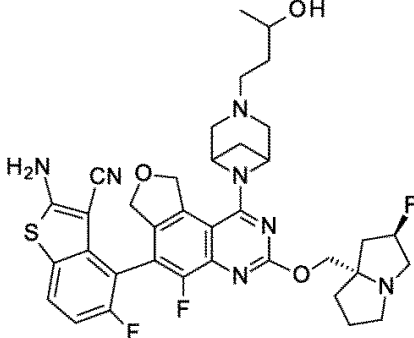
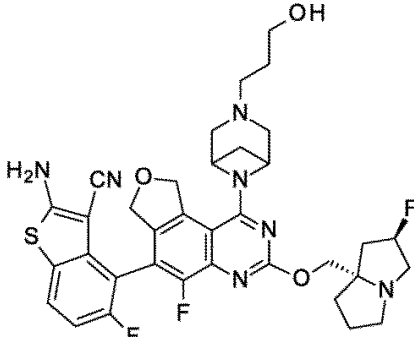
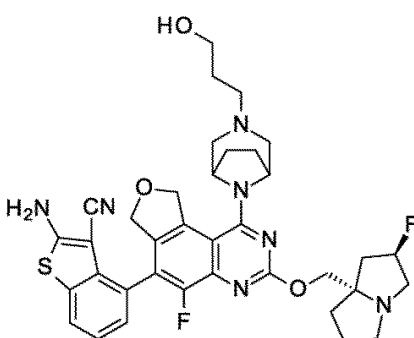
30

40

50

48	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
51	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボニトリル		20
52	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボニトリル		30

55	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
56	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		20
57	2-アミノ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-メトキシ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		30

95	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
96	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシブチル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
98	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
99	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体1	

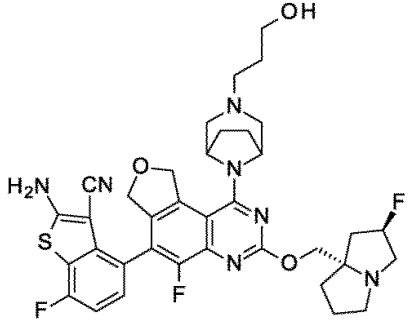
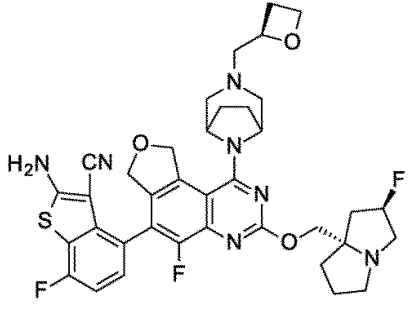
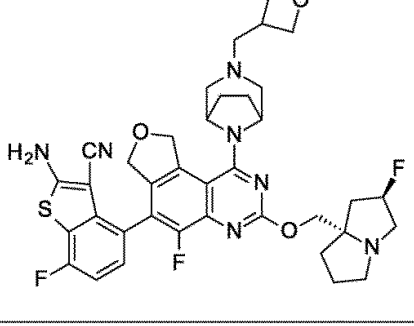
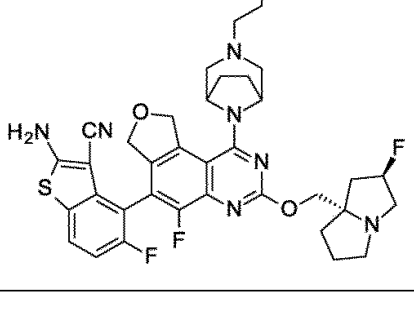
10

20

30

40

50

100	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
103	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2		20
106	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2		30
107	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2		40

10

20

30

40

50

108	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
110	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
113	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
117	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イル)メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

118	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
119	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
120	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-((2R)-2-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
121	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

122	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
123	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
124	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
125	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

126	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
127	2-アミノ-4-[1-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
130	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
131	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

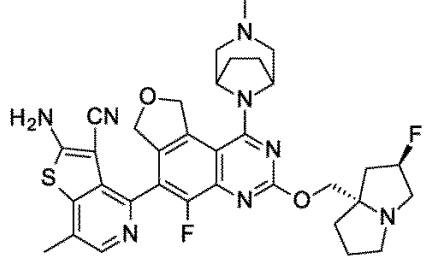
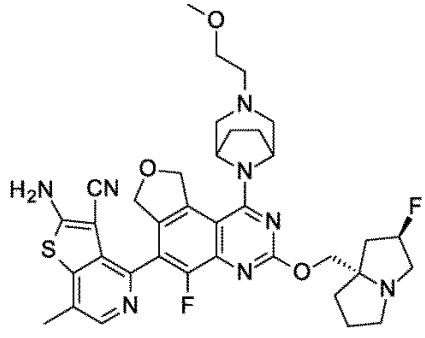
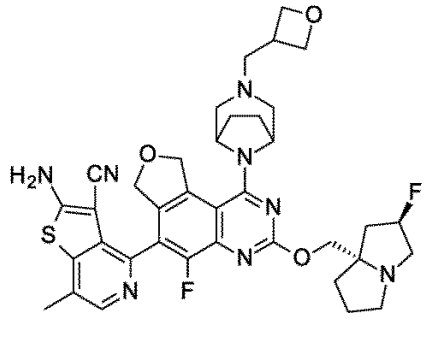
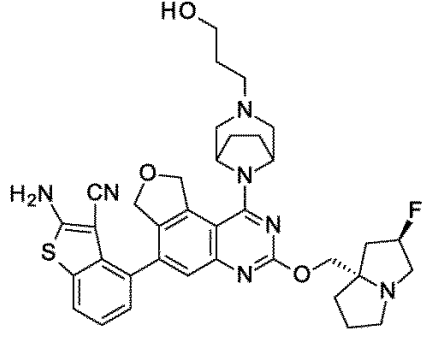
10

20

30

40

50

132	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
133	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
134	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
137	2-アミノ-4-[3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

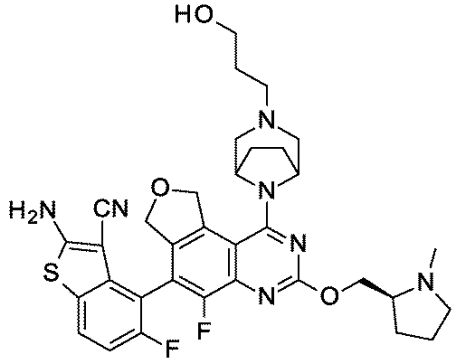
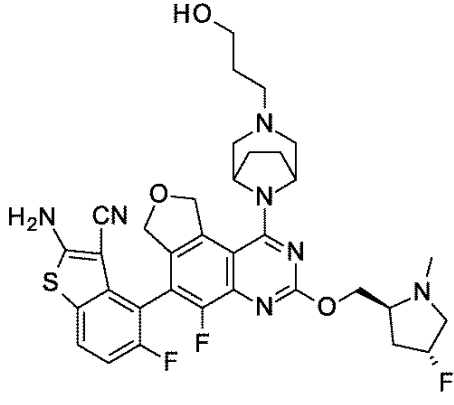
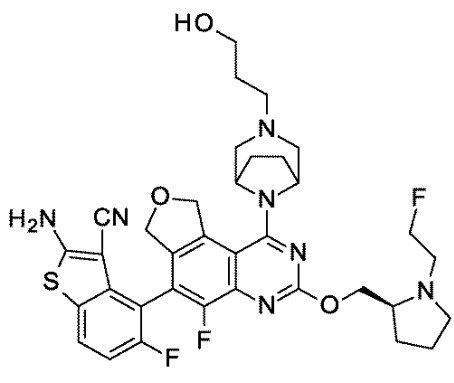
10

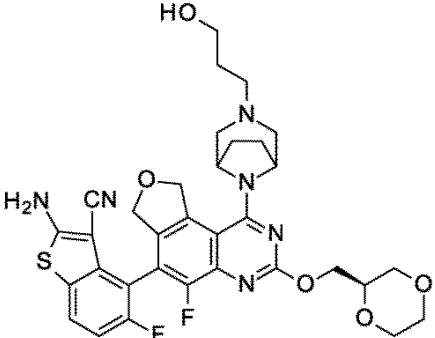
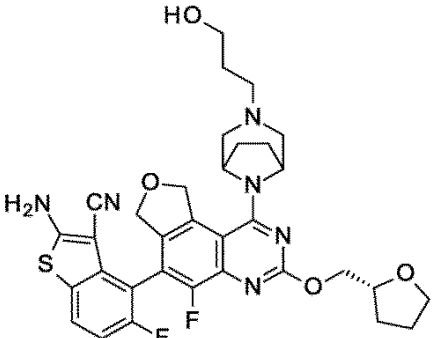
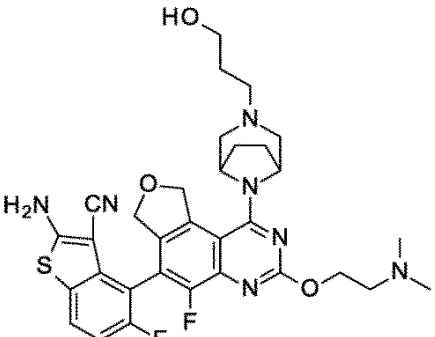
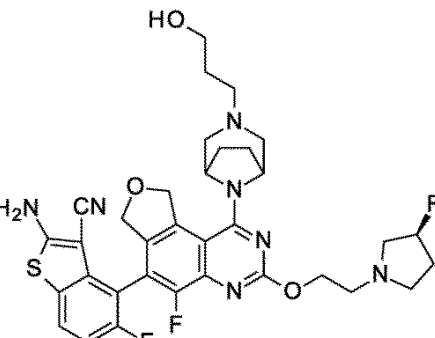
20

30

40

50

138	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
140	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		20
141	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		30

142	2-アミノ-4-[3-[[(2R)-1, 4-ジオキササン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
143	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-3-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
144	2-アミノ-4-[3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
145	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]エトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

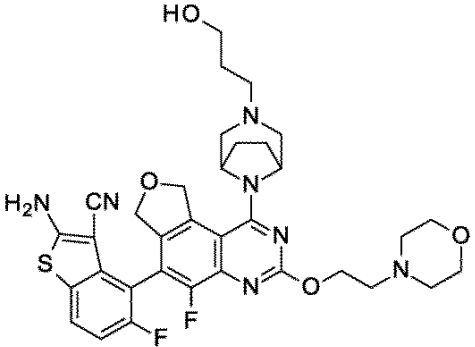
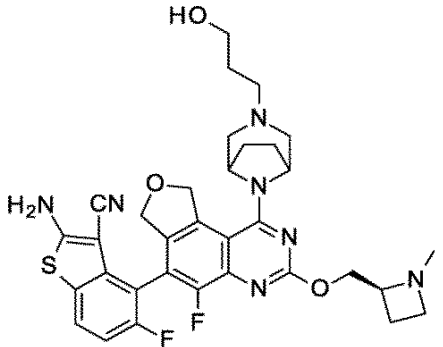
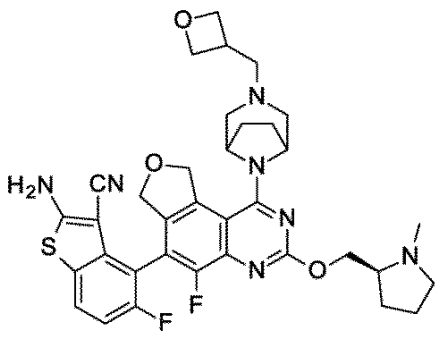
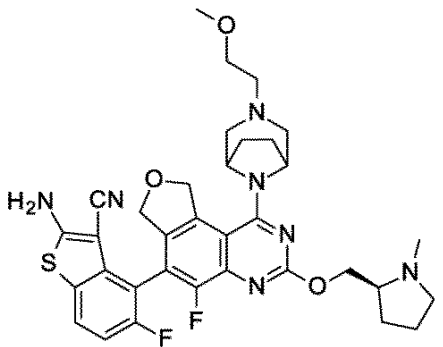
10

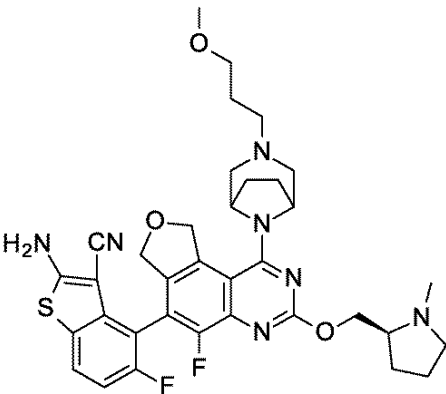
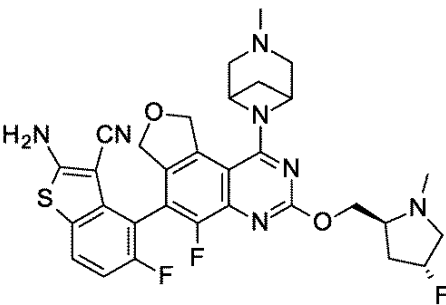
20

30

40

50

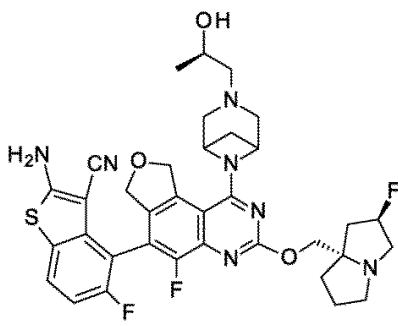
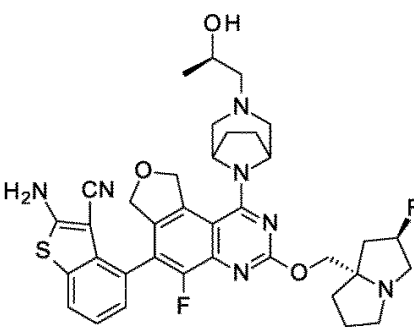
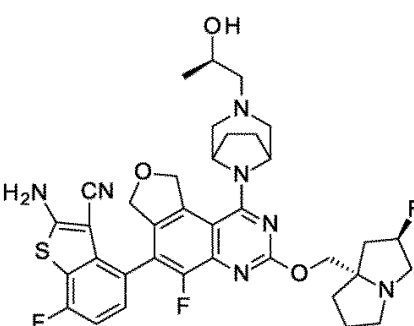
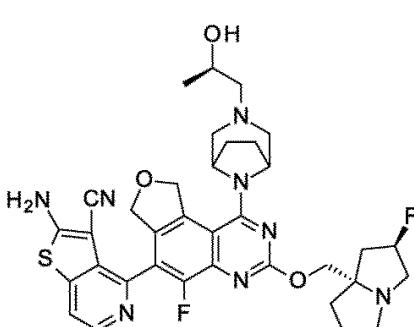
146	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-(2-モルホリノエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
148	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		20
149	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		30
150	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		40

151	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
153	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		20

30

40

50

158	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体1	
161	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2	
162	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
170	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ [3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

171	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
172	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
173	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
175	2-アミノ-4-[3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

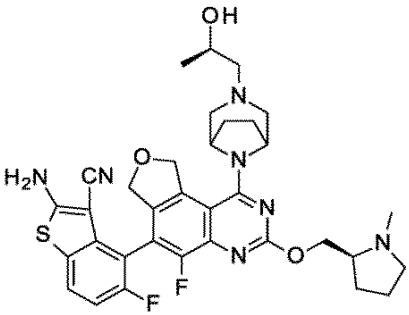
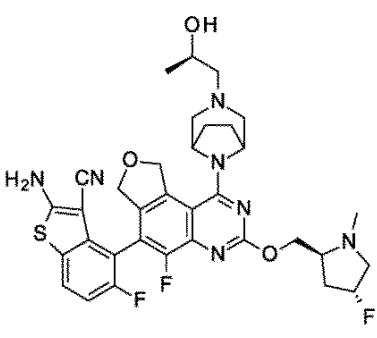
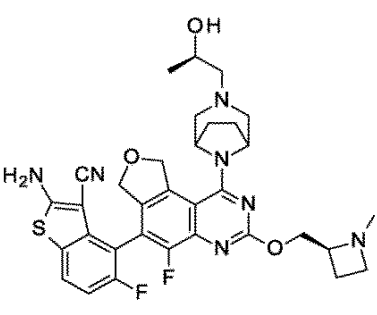
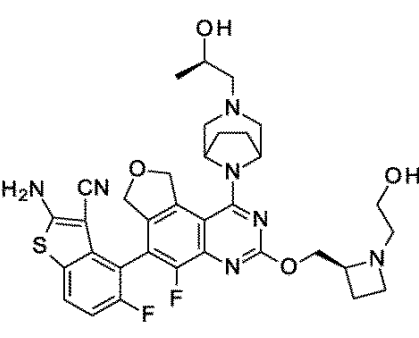
10

20

30

40

50

177	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
178	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
179	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
180	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

181	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
182	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体1	
183	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2	
184	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

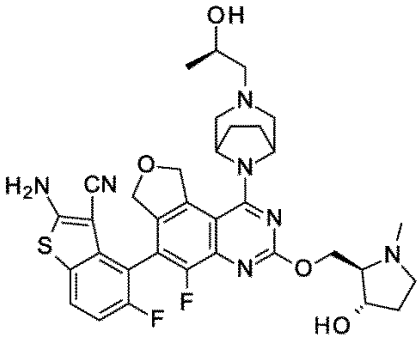
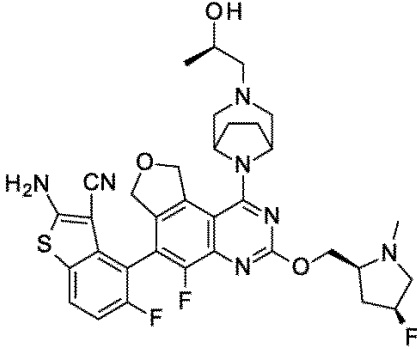
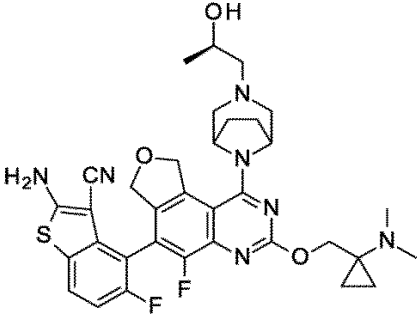
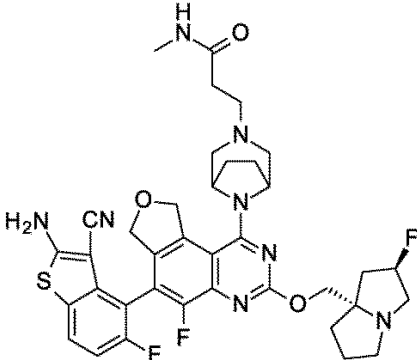
10

20

30

40

50

185	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
186	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
187	2-アミノ-4-[3-[[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
189	3-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-N-メチル-プロパンアミド	

10

20

30

40

50

190	3-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド	
191	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(トリジェウテリオメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
192	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(トリジェウテリオメチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
194	3-[8-[6-(2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]プロパン-1-オール	

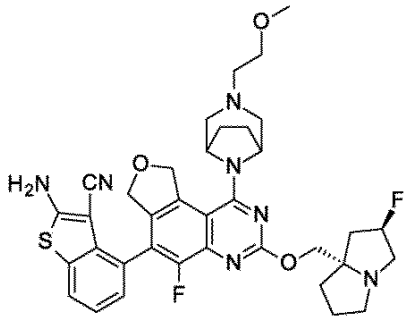
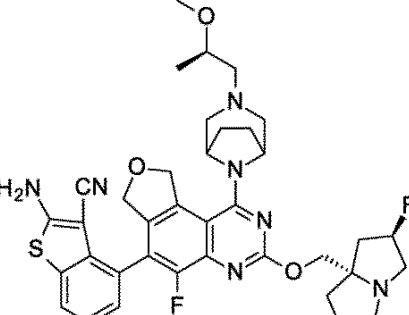
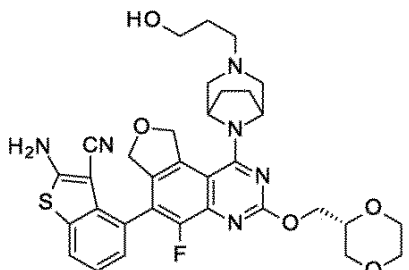
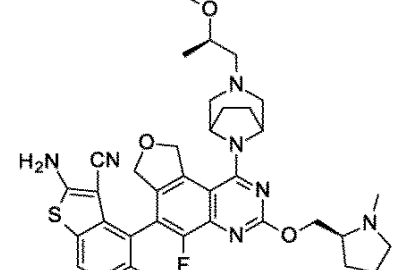
10

20

30

40

50

212	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
213	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		20
214	2-アミノ-4-[3-[[(2R)-1, 4-ジオキササン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2		30
216	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		40

217	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	
218	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
220	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
224	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

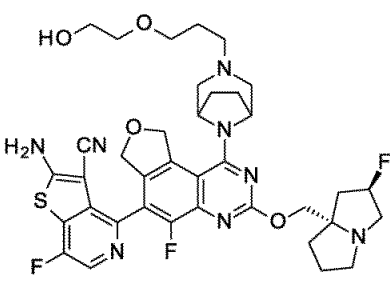
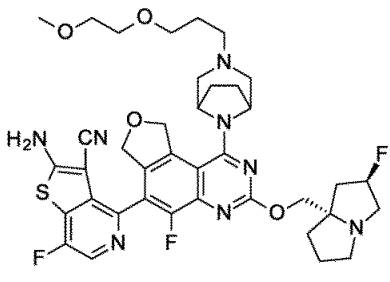
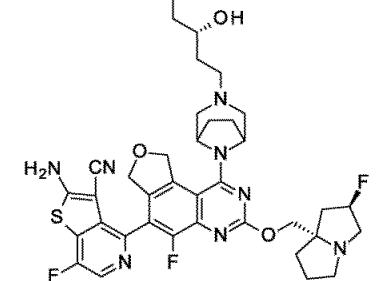
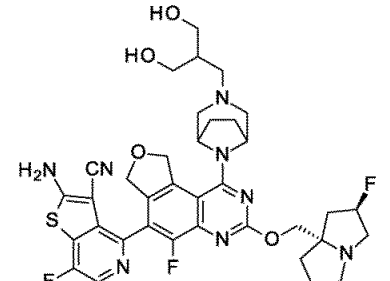
10

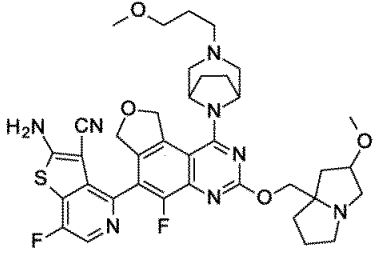
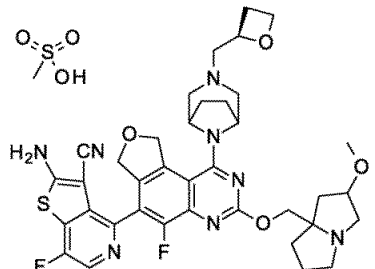
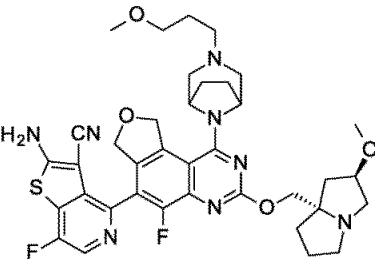
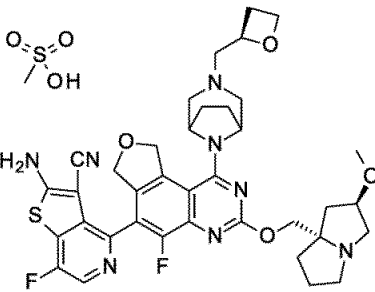
20

30

40

50

225	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		10
226	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		20
227	2-アミノ-4-[1-[3-[(3R)-3, 4-ジヒドロキシブチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		30
228	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-(ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		40

229	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
231	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-1-[3-[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル メタンスルホン酸	
232	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
234	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル メタンスルホン酸	

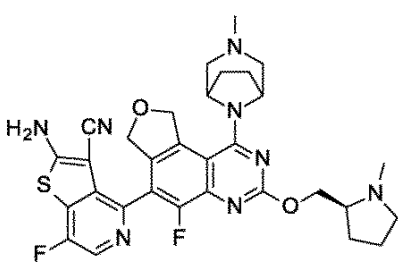
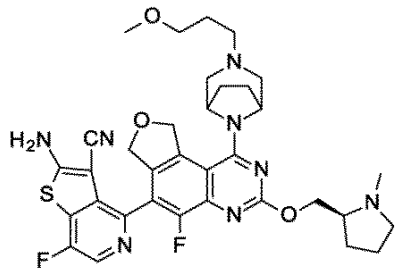
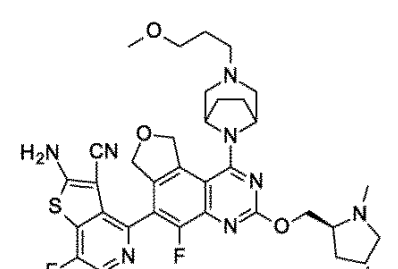
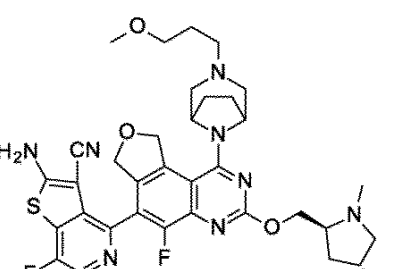
10

20

30

40

50

235	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
236	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
237	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
238	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

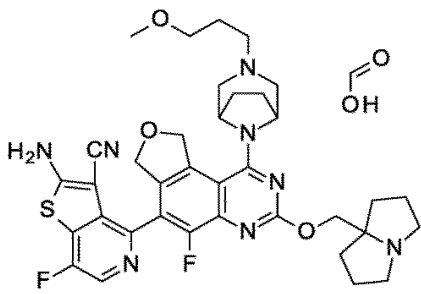
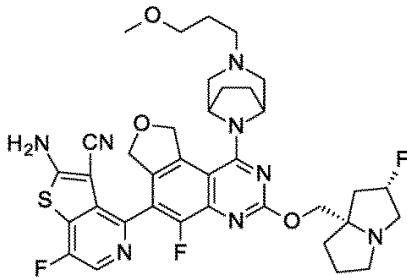
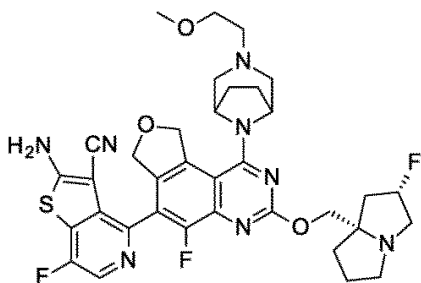
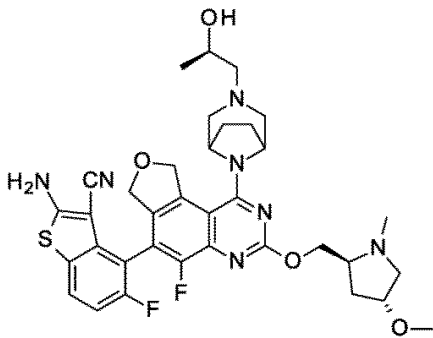
10

20

30

40

50

239	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イルメトキシ)-1 -[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8- ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2- c] ピリジン-3-カルボニトリル 酸	
241	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[(2SR, 8SR)-2-フルオロ- 1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリ ジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3- メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビ シクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]- 7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾ リン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリ ジン-3-カルボニトリル	
242	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[(2SR, 8SR)-2-フルオロ- 1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリ ジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2- メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシ クロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリ ン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジ ン-3-カルボニトリル	
243	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フル オロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロ ピル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2 . 1] オクタン-8-イル]-3-[(2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジ ン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒド ロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニト リル	

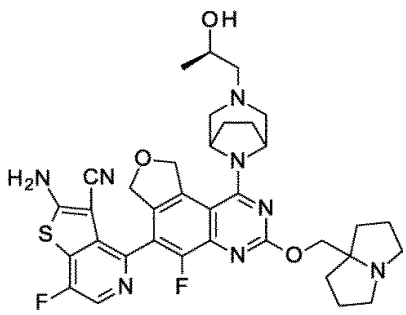
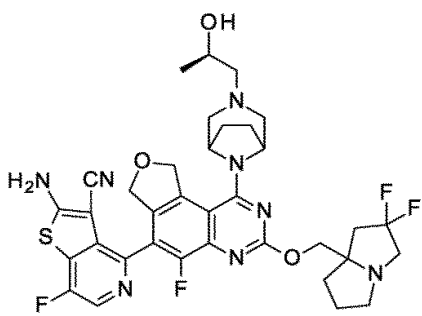
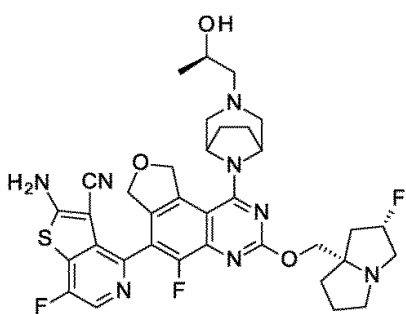
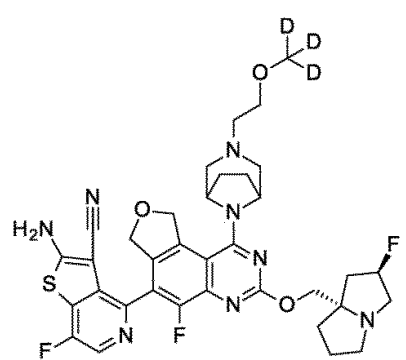
10

20

30

40

50

247	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
248	2-アミノ-4-[3-[(6,6-ジフルオロ-2,3,5,7-テトラヒドロ-1H-ピロリジン-8-イル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
249	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2SR, 8SR)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
327	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(トリジュウテリオメトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

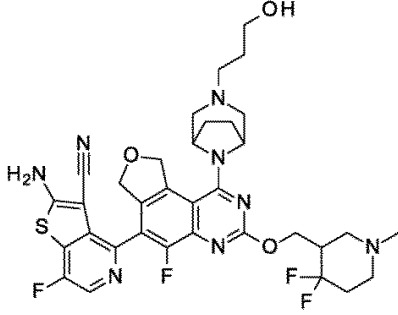
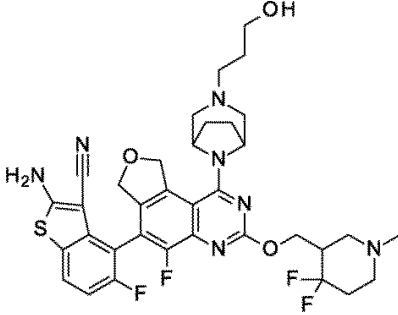
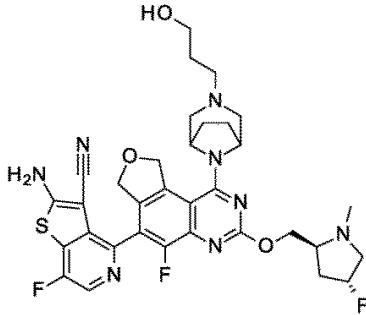
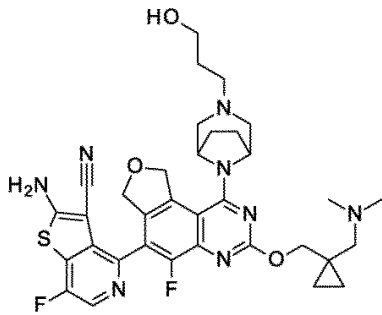
10

20

30

40

50

328	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル, 異性体1	
331	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2	
332	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
334	2-アミノ-4-[3-[[[1-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

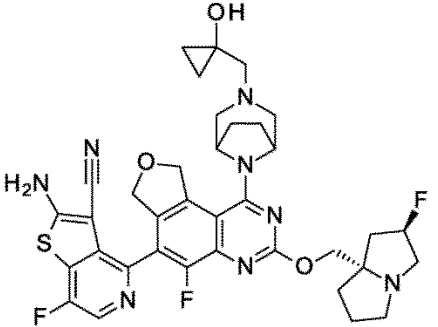
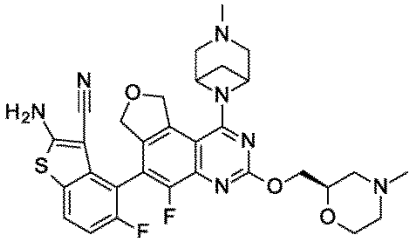
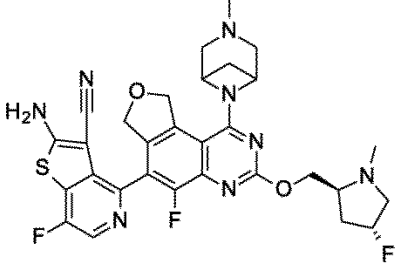
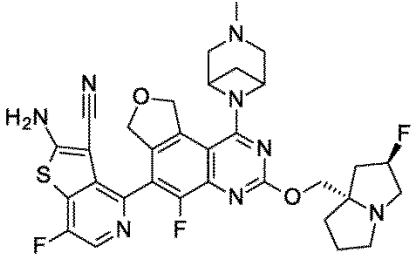
10

20

30

40

50

336	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
340	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-3-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル, 異性体2	
341	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
343	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

344	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
348	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル	
351	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 3S)-3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
354 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル	

10

20

30

40

50

356	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[(1S)-1-メチル-2-モルホリノ-エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
358	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-2-モルホリノプロポキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
363	2-アミノ-4-[1-[3-[(2R)-2-エトキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル	
364	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル; 酢酸	

10

20

30

40

50

367	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		10
372	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-フルオロプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		20
374	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-フルオロエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		30

【請求項 30】

請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 31】

がんの患者を治療するための請求項 30 に記載の薬学的組成物であって、前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、薬学的組成物。

【請求項 32】

請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの患者を治療するための医薬であって、前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、医薬。

【請求項 33】

前記患者が、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に K R a s G 1 2 D 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有すると決定されたがんを有する、請求項 32 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

K R a s G 1 2 D 変異を有するがんを有する患者を治療するための医薬であって、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項 3 5】

前記がんが、K R a s G 1 2 D 変異肺がん、K R a s G 1 2 D 変異膵臓がん、K R a s G 1 2 D 変異子宮頸がん、K R a s G 1 2 D 変異食道がん、K R a s G 1 2 D 変異子宮内膜がん、K R a s G 1 2 D 変異卵巣がん、K R a s G 1 2 D 変異胆管がん、及び K R a s G 1 2 D 変異結腸直腸がんから選択される、請求項 3 4 に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記患者が、有効量の P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤、C D K 4 / C D K 6 阻害剤、E G F R 阻害剤、E R K 阻害剤、オーロラ A 阻害剤、S H P 2 阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの 1 つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩も投与される、請求項 3 2 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

M A P K / E R K シグナル伝達経路は、細胞外刺激を核に伝え、それにより、細胞増殖、分化、及びアポトーシスを含む多様な細胞応答を調節する。K R a s タンパク質は、M A P K / E R K シグナル伝達経路を開始させるものであり、細胞分裂の誘導に関与するスイッチとして機能する。その非活性状態では、K R a s は、グアノシン二リン酸 (guanosine diphosphate、G D P) に結合し、負のシグナルを効果的に送り、細胞分裂を抑制する。細胞外シグナルに応答して、K R a s は、アロステリックに活性化され、G D P とグアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate、G T P) のヌクレオチド交換を可能にする。その G T P に結合した活性状態では、K R a s は、成長因子誘導性シグナル伝達の伝播に必要なタンパク質、並びに他の細胞シグナル伝達受容体を動員し、活性化する。K R a s - G T P によって動員されるタンパク質の例は、c - R a f 及び P I 3 キナーゼである。G T P アーゼとしての K R a s は、結合した G T P を変換して G D P に戻し、それにより、それ自体を非活性状態に戻し、再びシグナルを伝播して細胞分裂を抑制する。K R a s 機能獲得型変異は、G T P 結合の程度の増加及び G T P を G D P に変換する能力の低下を呈する。その結果、がん性細胞の増殖を促進する M A P K / E R K シグナルが増加する。コドン 1 2 の K R a s のミスセンス変異は、最も一般的な変異であり、G T P a s e 活性を著しく低下させる。

【0 0 0 2】

発がん性 K R a s 変異は、ヒトがんのおよそ 3 0 % で確認されており、複数の下流シグナル伝達経路を活性化することが実証されている。K R a s 変異の有病率にもかかわらず、それは困難な治療標的となっている。(Cox, A. D. Drugging the Undruggable RAS: Mission Possible? Nat. Rev. Drug Disc. 2014, 13, 828-851; Pylyayeva-Gupta, y et al. RAS Oncogenes: Weaving a Tumorigenic Web. Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 761-774)。

【0 0 0 3】

これまでに、K R a s G 1 2 C 変異体阻害剤に焦点を当てた研究が行われており (例えば、WO 2 0 1 9 / 0 9 9 5 2 4、WO 2 0 2 0 / 0 8 1 2 8 2、WO 2 0 2 0 / 1 0 1 7 3 6、WO 2 0 2 0 / 1 4 6 6 1 3、及び WO 2 0 2 1 / 1 1 8 8 7 7 は、K R a s G 1 2 C 阻害剤を開示している)、一方で、WO 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 は、K R a s G 1 2 D 小分子阻害剤を開示しており、WO 2 0 1 7 / 0 1 1 9 2 0 は、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び G 1 2 V 小分子阻害剤を開示している。

【0 0 0 4】

代替の小分子 K R a s 阻害剤を提供する必要性が依然として存在する。具体的には、がんの治療に有用なより強力で経口送達可能な K R a s 阻害剤を提供する必要性が存在する

。より具体的には、K R a s G T P 活性を特異的に阻害する小分子阻害剤を提供する必要性が存在する。同じ又は低下したK R a s 阻害活性でより高い有効性を呈する小分子K R a s 阻害剤を提供する必要性も存在する。更に、より良好な薬物動態特性／薬力学的特性を呈するK R a s 阻害剤を提供する要求が存在する。また、有害な若しくは望ましくない効果が減少した又は最小限に抑えられた、有効性の増加を呈するより強力なK R a s 阻害剤を提供する必要性が存在する。更に、K R a s 野生型よりもK R a s G 1 2 D 変異体に対する選択的阻害選好を呈する、より強力なK R a s 阻害剤を提供する必要性が存在する。更に、H R A S 又はN R A S よりもK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V 変異体に対する選択的阻害選好を呈する、より強力なK R a s 阻害剤を提供する必要性も存在する。本発明は、新規K R a s 阻害剤を提供することにより、これらの必要性のうちの1つ以上に対処する。

10

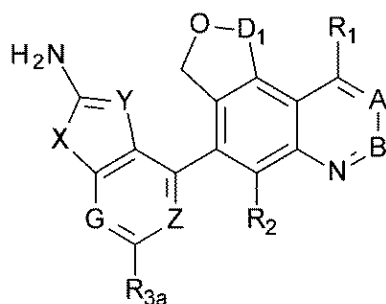
【発明の概要】

【0005】

式Iの化合物、

【0006】

【化1】



式I

20

その薬学的に許容される塩、及びその薬学的組成物が本明細書に提供される。式I中、

Aが、 $-C(H)-$ 又は $-N-$ であり、

Bが、 $-C(R_4)-$ 又は $-N-$ であり、

D₁が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、又は $-CH(CH_2CN)-$ であり、

30

Xが、 $-O-$ 又は $-S-$ であり、

Yが、 $-C(CN)-$ 又は $-N-$ であり、

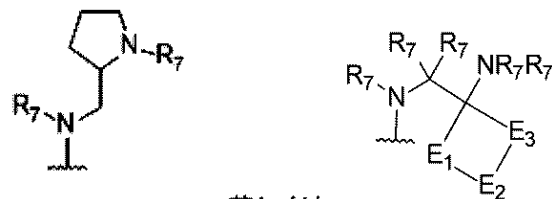
Zが、 $-C(R_{3c})-$ 又は $-N-$ であり、

Gが、 $-C(R_{3b})-$ 又は $-N-$ であり、

R₁が、H、ヒドロキシル、メトキシ、C₁–4アルキル、C₂–4ヘテロアルキル、アゼチジン、N結合ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、又は以下から選択される式の基：

【0007】

【化2】



若しくは

40

であり、

C₁–4アルキル、C₂–4ヘテロアルキル、アゼチジン、ピペリジン、又はN結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジウテロメチル、メトキシ、オキセタン、又はC₁–3アルキルのうちの1つ以上で任意選択的に置換され、C₁–3アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフル

50

オロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $-O-$ トリジュウテロメチル、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、 $-CONR_7R_7$ 、 $-O-(CH_2)_p-O$ C_{1-3} アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、ピペリジン又はN結合ピペラジンが、 C_{1-3} アルキルにより任意選択的に架橋され、シクロプロピル、イミダゾール、又はピラゾールが各々、ヒドロキシル又は1つ以上のヒドロキシルで置換される C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、 E_1 が、 $-(CR_7R_7-)_n$ であり、 E_2 が、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_7-$ 、又は $-O-$ であり、 E_3 が、 $-(CR_7R_7-)_m$ であり、式中、 $m+n$ が、1、2、3、又は4であり、

p が、1、2、又は3であり、

R_2 が、H、ハロゲン、又はメチルであり、

R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} が各々独立して、H、メチル、又はハロゲンであり、

R_4 が、H、メチル、 $-CH_2-OH$ 、 $-O-R_5-R_6$ 、 $-O-R_6$ 、又は NR_7R_7 で任意選択的に置換されるアゼチジンであり、 R_5 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、 R_6 が、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、2-オキソ-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾール、イミダゾール、又はピラゾールであり、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のオキソ、ハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、 NR_7R_7 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルケニル、 $-CN$ 、又は $-CO-CH_2OH$ で任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、又は NR_7R_7 で任意選択的に置換され、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、 C_{1-4} アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルが、 C_{1-3} アルキルで任意選択的に架橋され、 R_4 がHである場合、 R_1 がHではなく、

R_7 が各々独立して、H又は C_{1-3} アルキルである。

【0008】

がんの治療、具体的には、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんの治療のために、式I~VII I (式I a~VII I aを含む)の化合物、それらの薬学的に許容される塩、及びその薬学的組成物を使用する方法も本明細書に提供される。本方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の式I~VII I (式I a~VII I aを含む)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0009】

療法に使用するための、式I~VII I (式I a~VII I aを含む)の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が更に本明細書に提供される。追加的に、がんの治療、具体的には、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんの治療に使用するための、式I~VII I (式I a~VII I aを含む)の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。がんの治療用、具体的には、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんの治療用の薬剤の製造における、式I~VII I (式I a~VII I aを含む)の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩の使用も本明細書に追加的に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0010】

K R a s 機能獲得型変異G12Dの新規阻害剤が、本明細書に記載される。これらの新規化合物は、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんなどのがんの治療における、機能獲得型変異体におけるK R a s G T P 活性の阻害剤の必要性に対処することができる。これらの新規K R a s G12D変異体阻害剤化合物のうちのいくつかは、野生型K R a s (及び恐らくG12C

10

20

30

40

50

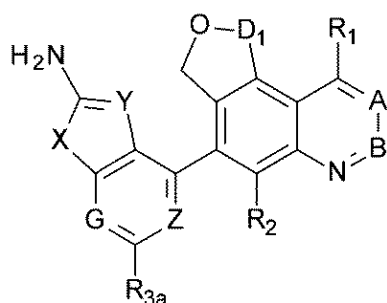
又はG 1 2 Vなどの他の変異型)よりもK R a s G 1 2 D変異体に対して選択的である。追加的に、これらの新規K R a s G 1 2 D変異体阻害剤化合物のうちのいくつかは非選択的であり、野生型K R a sとK R a s G 1 2 D変異体の両方(及び恐らくG 1 2 C又はG 1 2 Vなどの他の変異型)を阻害する。また、これらの新規K R a s化合物のうちのいくつかは、非選択的であり、野生型K R a s並びにK r a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び/又はG 1 2 V変異体の両方を阻害する。

【0011】

本発明は、式Iの化合物であって、

【0012】

【化3】



式I

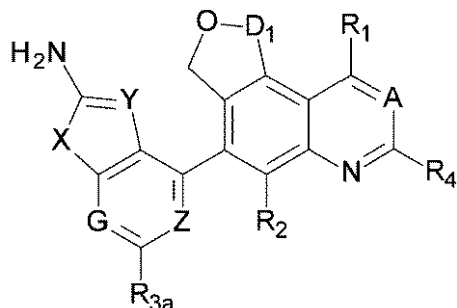
式中、A、B、D₁、X、Y、Z、G、R₁、R₂、及びR_{3a}が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0013】

一実施形態では、式IIの化合物であって、

【0014】

【化4】



式II

式中、R₁、R₂、R_{3a}、R₄、A、D₁、X、Y、Z、及びGが上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0015】

一実施形態では、式IIIの化合物であって、

【0016】

10

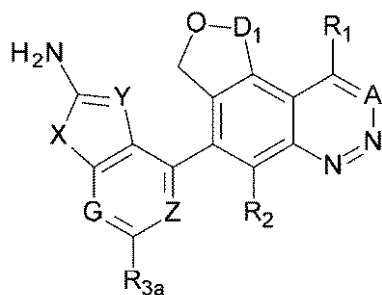
20

30

40

50

【化 5】



式III

10

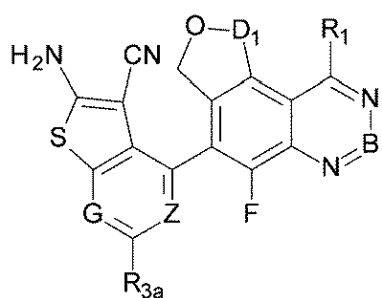
式中、 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 A 、 D_1 、 X 、 Y 、 Z 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0017】

一実施形態では、式IVの化合物であって、

【0018】

【化 6】



式IV

20

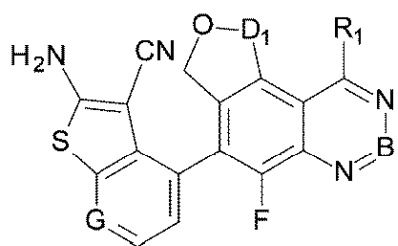
式中、 R_1 、 R_{3a} 、 B 、 D_1 、 Z 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0019】

一実施形態では、式Vの化合物であって、

【0020】

【化 7】



式V

40

式中、 R_1 、 B 、 D_1 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

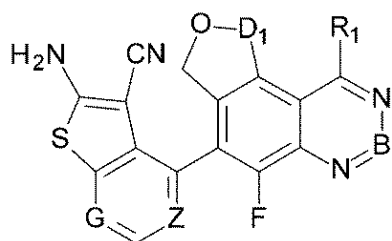
【0021】

一実施形態では、式VIの化合物であって、

【0022】

50

【化 8】



式VI

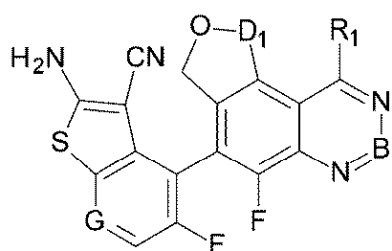
式中、 R_1 、 B 、 D_1 、 Z 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0023】

一実施形態では、式VIIの化合物であって、

【0024】

【化 9】



式VII

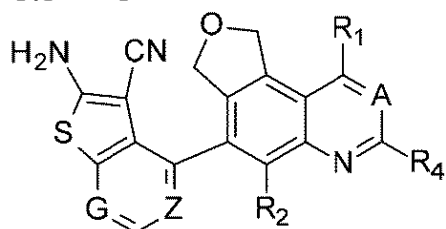
式中、 R_1 、 B 、 D_1 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0025】

一実施形態では、式VIIIの化合物であって、

【0026】

【化 10】



式中、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 A 、 Z 、及び G が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0027】

本発明は、式Iaの化合物であって、

【0028】

10

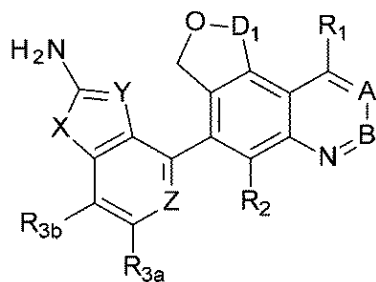
20

30

40

50

【化 1 1】



式 I a

10

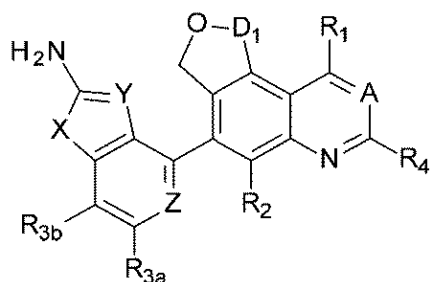
式中、A、B、D₁、X、Y、Z、R₁、R₂、R_{3a}、及びR_{3b}が上に定義されたとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0029】

一実施形態では、式 I I a の化合物であって、

【0030】

【化 1 2】



式 II a

20

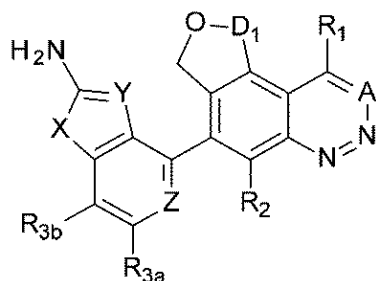
式中、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R₄、A、D₁、X、Y、及びZが上に定義されたとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0031】

一実施形態では、式 I I I a の化合物であって、

【0032】

【化 1 3】



式 III a

40

式中、R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、A、D₁、X、Y、及びZが上に定義されたとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

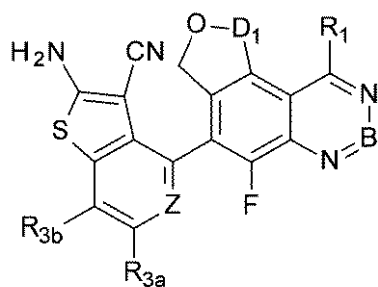
【0033】

一実施形態では、式 I V a の化合物であって、

【0034】

50

【化 1 4】



式IVa

10

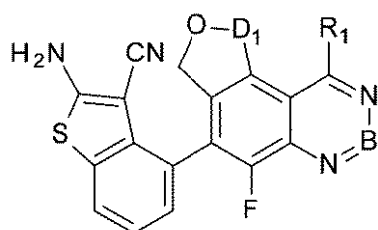
式中、 R_1 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 B 、 D_1 、及び Z が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0035】

一実施形態では、式Vaの化合物であって、

【0036】

【化 1 5】



式Va

20

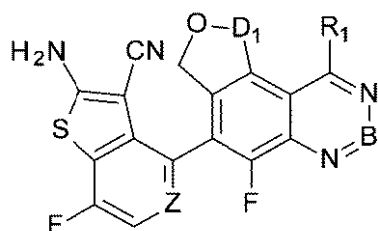
式中、 R_1 、 B 、及び D_1 が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0037】

一実施形態では、式VIaの化合物であって、

【0038】

【化 1 6】



式VIa

40

式中、 R_1 、 B 、 D_1 、及び Z が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

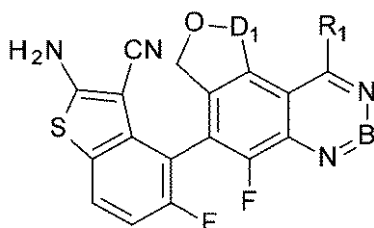
【0039】

一実施形態では、式VIIaの化合物であって、

【0040】

50

【化 17】



式VIIa

式中、 R_1 、 B 、及び D_1 が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0041】

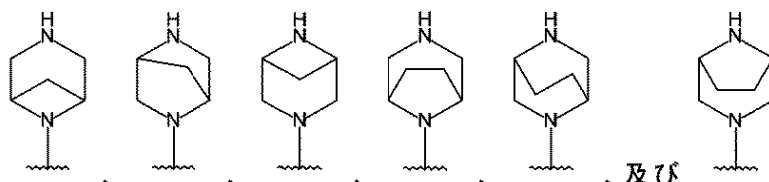
本明細書で使用される場合、ハロゲンという用語は、フルオロ (F)、クロロ (Cl)、ブromo (Br)、又はヨード (I) を意味する。本明細書で使用される場合、アルキルという用語は、1 個～特定の数の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、「 C_{1-4} アルキル」又は「 C_{1-3} アルキル」を意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、1-プロピル、イソプロピル、ブチル、及びイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、シクロアルキルという用語は、特定の数の炭素原子を含む飽和環状一価炭化水素ラジカル、例えば、「 C_{4-6} シクロアルキル」を意味する。本明細書で使用される場合、ヘテロアルキルという用語は、炭素原子及び 1 つ以上のヘテロ原子の両方を含む特定の数の原子を含む、飽和直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、「 C_{2-3} ヘテロアルキル」及び「 C_{2-4} ヘテロアルキル」を意味する。例えば、 C_4 ヘテロアルキルは、少なくとも 1 個の炭素原子及び少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む飽和直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカルを意味し、炭素及びヘテロ原子の総数は、合計 4 個の原子になる。本明細書で使用される場合、ヘテロシクロアルキルという用語は、炭素原子及び 1 個以上のヘテロ原子の両方を含む特定の数の原子を含む、飽和環状ヘテロアルキル基、例えば、「 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル」を意味する。ヘテロ原子の例としては、窒素及び酸素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

R_1 について、N 結合ピペラジン (又はピペリジン) は、 C_{1-3} アルキルにより任意選択的に架橋される。本明細書で使用される場合、 R_1 基について「架橋」という用語は、 R_1 基が、 C_{1-3} アルキルが N 結合ピペラジン環の 2 個の隣接しない原子に連結する二環式であることを意味する。架橋 N 結合ピペラジン環基の例としては、

【0043】

【化 18】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

架橋の役割を果たす場合、 C_{1-3} アルキルは、定義されるように、例えば、以下などのフッ素などのハロゲンで任意選択的に置換され得る：

【0045】

10

20

30

40

50

【化19】



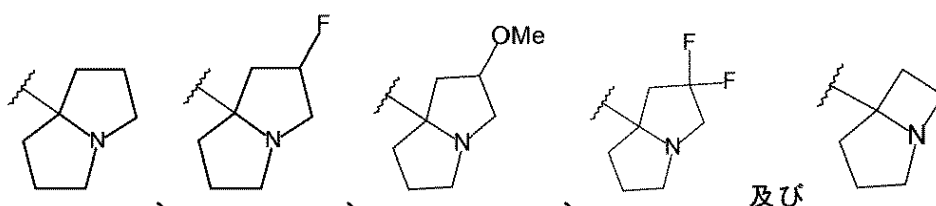
R₁において、N結合ピペラジン基は、炭素又は窒素を介して結合していると特定されておらず、炭素を介して結合しているか、窒素を介して結合しているかのいずれかであり得る。同様に、R₁のC₂–4ヘテロアルキル基又はN結合ピペラジン基上での任意選択的な置換は、炭素又はヘテロ原子上であり得る。

【0046】

R₆について、C₄–6シクロアルキル又はC₄–6ヘテロシクロアルキルは、C₁–4アルキルと任意選択的に縮合して、二環式環を形成する。本明細書で使用される場合、R₇基について「縮合」という用語は、R₆基が、C₁–4アルキルがC₄–6シクロアルキル環又はC₄–6ヘテロシクロアルキル環の2個の隣接する原子に連結する二環式であることを意味する。縮合R₆基の例としては、

【0047】

【化20】



が挙げられる。

R₆において、C₄–6ヘテロシクロアルキル基は、炭素又は窒素を介して結合していると特定されておらず、炭素を介して結合しているか、窒素を介して結合しているかのいずれかであり得る。同様に、R₆のC₄–6ヘテロシクロアルキル基上での置換は、炭素又はヘテロ原子上であり得る。

【0048】

式Iaの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aは、–C(H)–又は–N–であり、Bは、–C(R₄)–又は–N–であり、D₁は、–CH₂–、–CH₂CH₂–、又は–CH(CH₂CN)–であり、

Xは、–O–又は–S–であり、Yは、–C(CN)–又は–N–であり、Zは、–C(R_{3c})–又は–N–であり、R₁は、H、C₁–4アルキル、C₁–4ヘテロアルキル、又はN結合ピペラジンであり、C₁–4アルキル、C₁–4ヘテロアルキル、又はN結合ピペラジンは、アミノ、ヒドロキシル、メチル、オキセタン、及びC₁–3アルキルのうちの1つ以上で任意選択的に置換され、C₁–3アルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、オキセタン、又はアミノにより任意選択的に置換され、N結合ピペラジンは、C₁–3アルキルにより任意選択的に架橋され、R₂は、H、ハロゲン、又はメチルであり、R_{3a}、R_{3b}、及びR_{3c}は各々独立して、H又はハロゲンであり、R₄は、H、メチル、–CH₂–OH、–O–R₅–R₆、又は–O–R₆であり、R₅は、–CH₂–、–CH₂(CH₃)–、又は–CH₂–CH₂–であり、R₆は、H、C₁–3アルキル、C₂–3ヘテロアルキル、C₄–6シクロアルキル、又はC₄–6ヘテロシクロアルキルであり、C₁–3アルキル、C₄–6シクロアルキル、又はC₄–6ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、C₁–4アルキル、又はC₁–4アルケニルで任意選択的に置換され、C₁–4アルキルは、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、C₄–6シクロ

アルキル又は C_4-6 ヘテロシクロアルキルは、 C_1-4 アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成し、 R_4 がHである場合、 R_1 はHではない。

【0049】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、若しくはVIIIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aは、 $-N-$ である。

【0050】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、若しくはVIIIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aは、 $-C(H)-$ である。

【0051】

式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII、若しくはVIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Bは、 $-N-$ である。

10

【0052】

式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII、若しくはVIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Bは、 $-CH-$ である。

【0053】

式I、Ia、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII、若しくはVIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Bは、 $-C(R_4)-$ である。

【0054】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、Iva、V、Va、VI、Via、VII、若しくはVIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 D_1 は、 $-CH_2-$ である。

20

【0055】

式I、Ia、II、IIa、III、若しくはIIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Xは、 $-S-$ である。

【0056】

式I、Ia、II、IIa、III、若しくはIIIaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Yは、 $-C(CN)-$ である。

【0057】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、若しくはIvaのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zは、 $-C(R_{3c})-$ である。

30

【0058】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、若しくはIvaのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zは、 $-N-$ である。

【0059】

式I、II、III、IV、V、若しくはVIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gは、 $-C(R_{3b})-$ である。

【0060】

式I、II、III、IV、V、若しくはVIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gは、 $-N-$ である。

40

【0061】

式I、II、III、IV、若しくはVIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gは、 $-N-$ であり、Zは、 $-C(R_{3c})-$ である。

【0062】

式I、II、III、IV、V、若しくはVIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gは、 $-C(R_{3b})-$ である。

【0063】

式I、II、III、IV、若しくはVIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gは、 $-C(R_{3b})-$ であり、Zは、 $-N-$ であ

50

る。

【0064】

式I、II、III、若しくはIVのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3b} は、F、又はその薬学的に許容される塩である。

【0065】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、Hである。

【0066】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、上に定義されるように任意選択的に置換され得るN結合ピペラジンである。

10

【0067】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、 C_{1-3} アルキルにより架橋される、任意選択的に置換されるN結合ピペラジンである。

【0068】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、メチル、トリジュウテロメチル、又は C_{1-3} アルキルのうちの1つ以上で置換されるN結合ピペラジンであり、 C_{1-3} アルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、 $-O-$ トリジュウテロメチル、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、 $-CONR_7R_7$ 、 $-O-(CH_2)_p-OC_{1-3}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、シクロプロピル、イミダゾール、又はピラゾールは各々、ヒドロキシル又は1つ以上のヒドロキシルで置換される C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、N結合ピペラジンは、 C_{1-3} アルキルによって架橋される、化合物、又は薬学的に許容されるその塩である。

20

30

【0069】

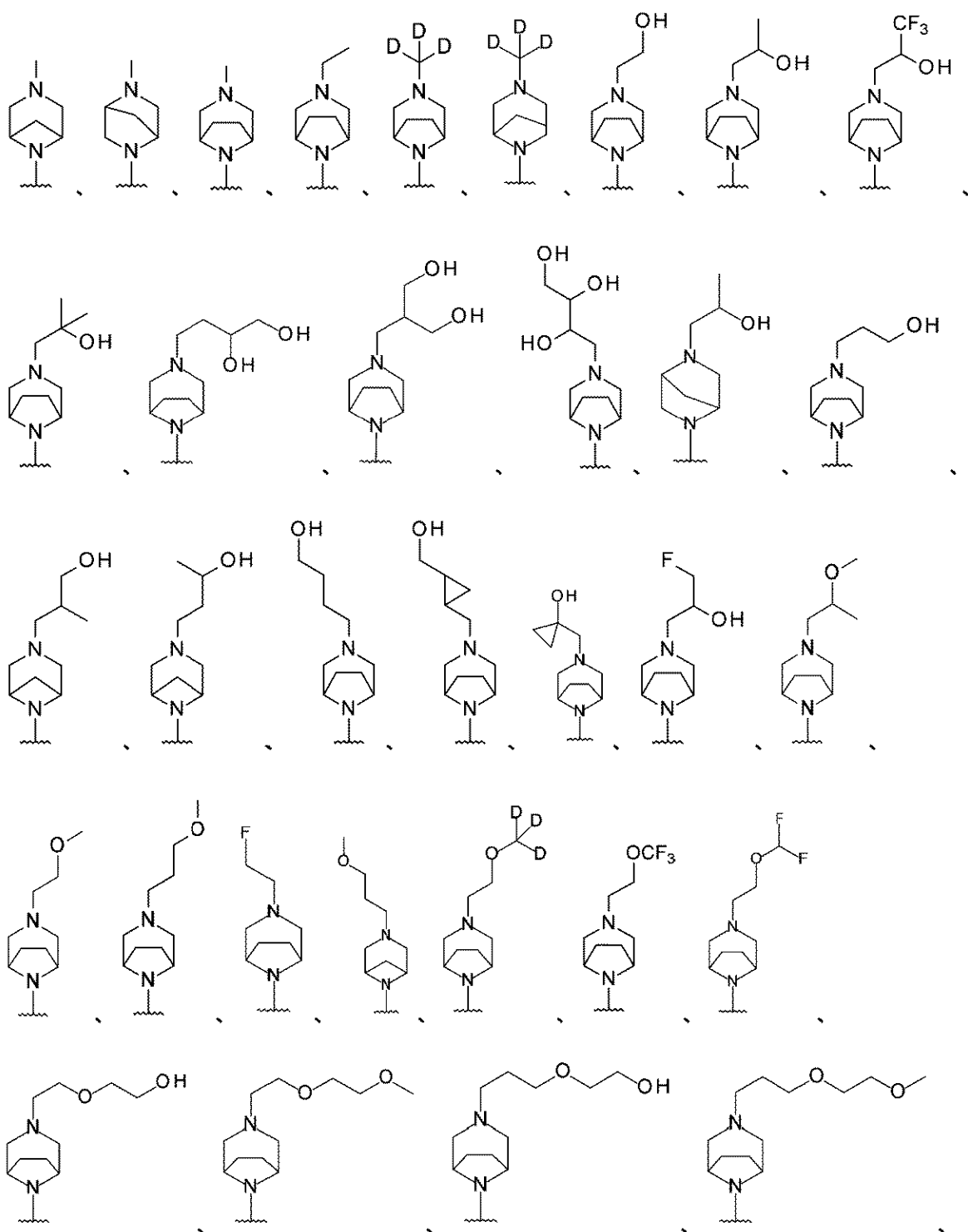
式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、

【0070】

40

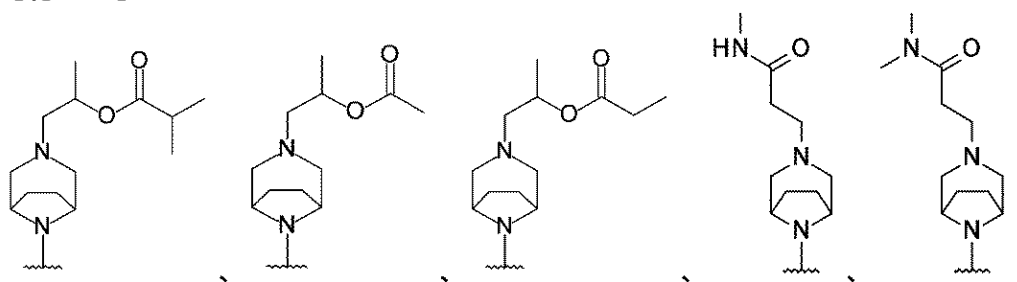
50

【化 2 1】

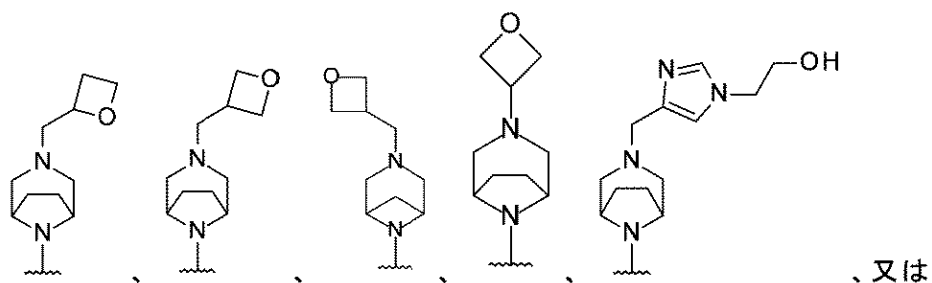


【0 0 7 1】

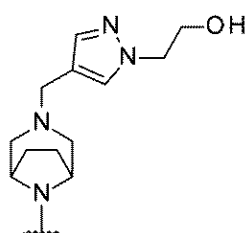
【化 2 2】



10



20



から選択される。

【0072】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、H、メトキシ、 $-CH_2-CH_2-NH_2$ 、又は以下の式の基、

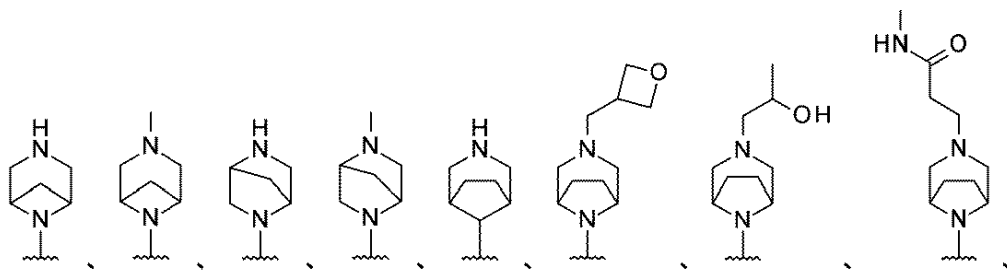
30

【0073】

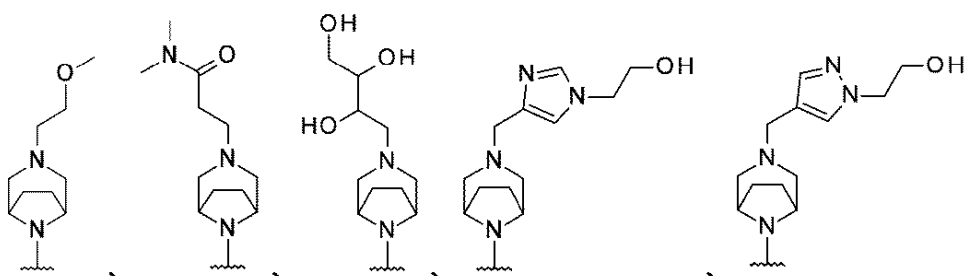
40

50

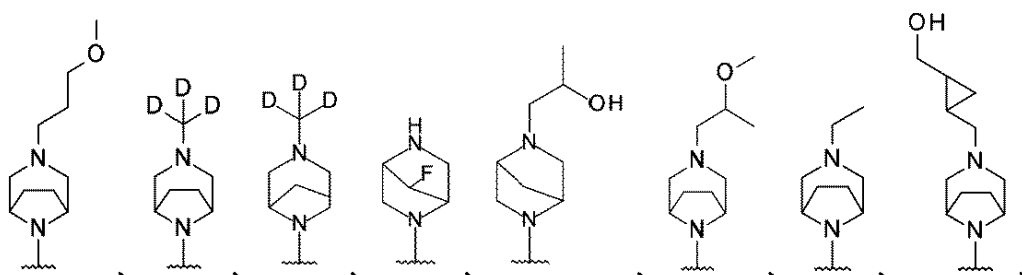
【化 2 3】



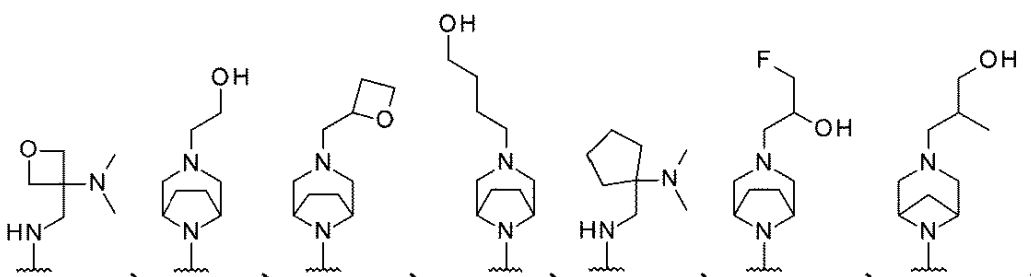
10



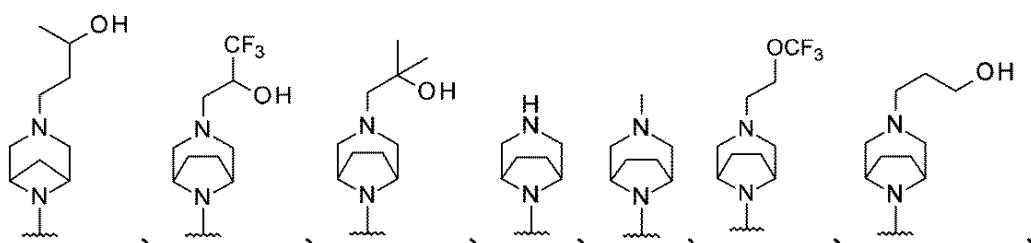
20



30



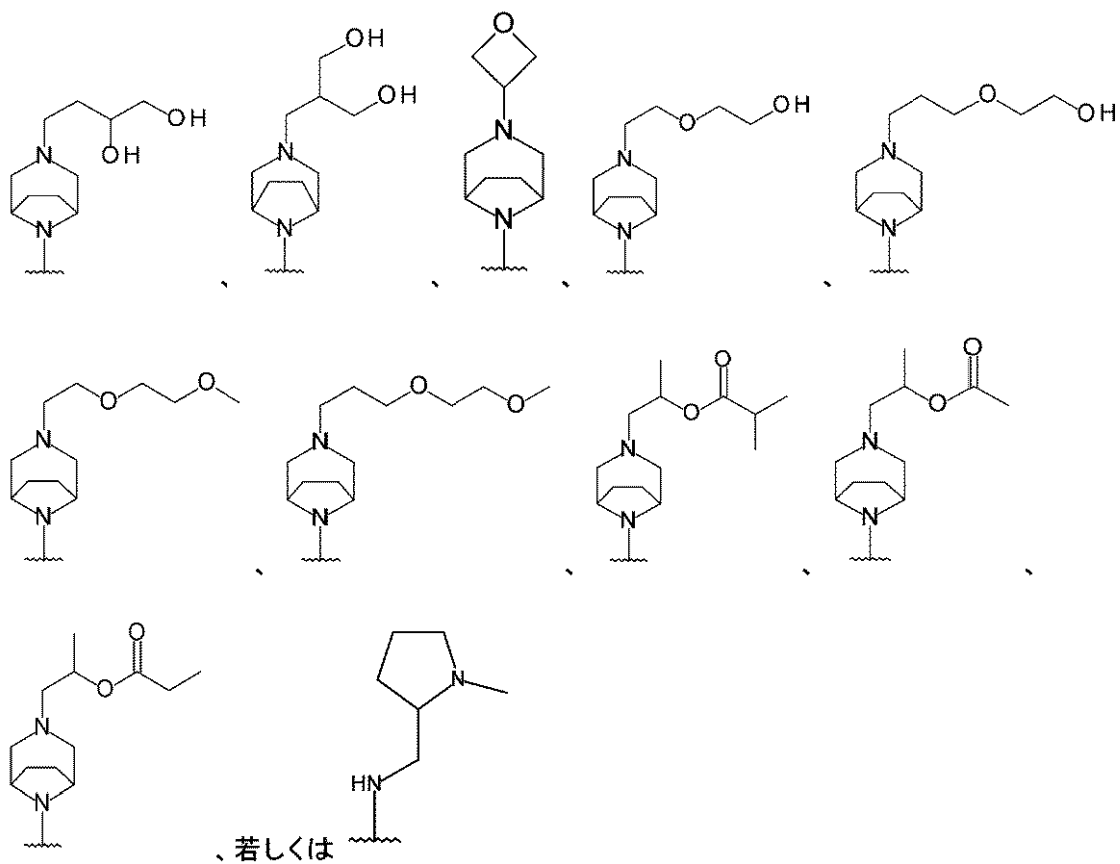
40



【0074】

50

【化 2 4】



である。

【0075】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、R₁は、

【0076】

10

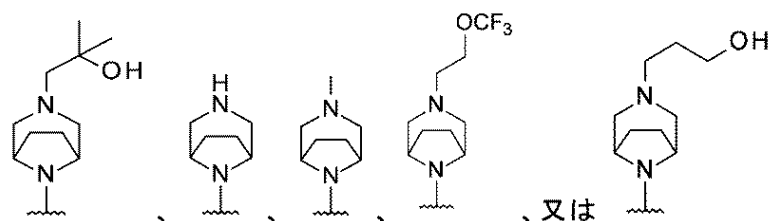
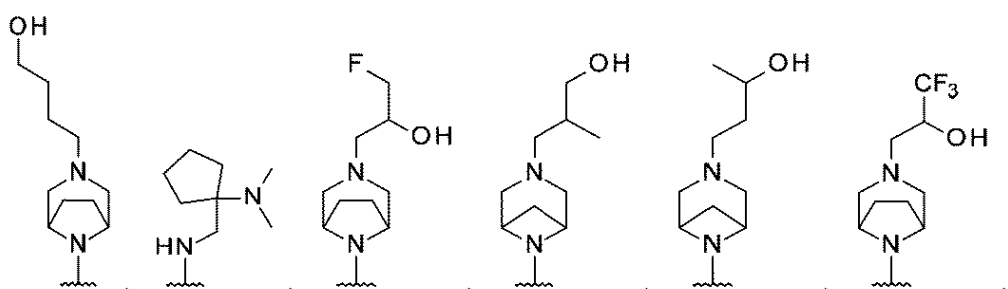
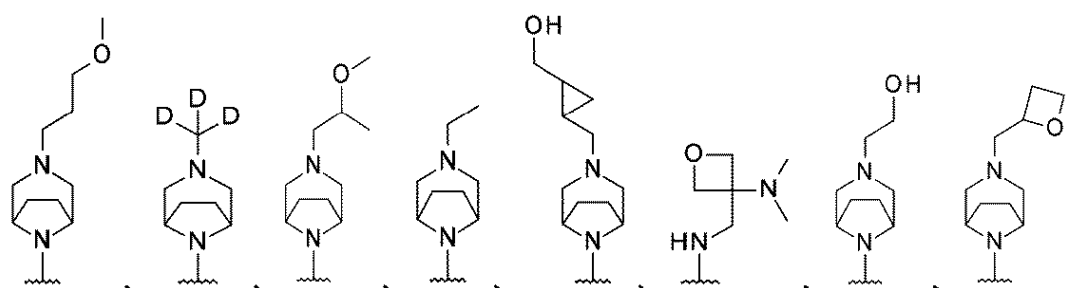
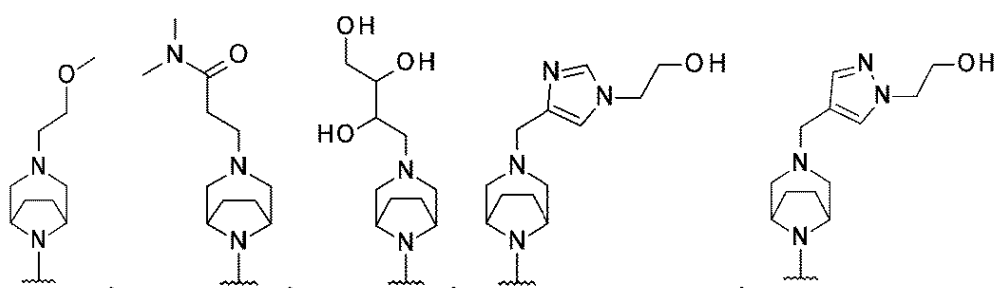
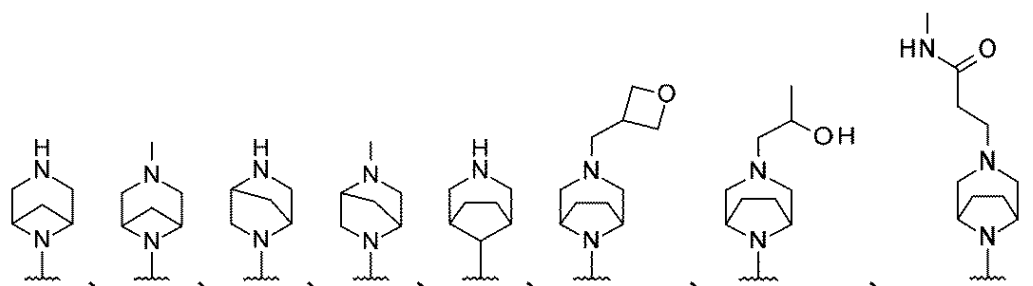
20

30

40

50

【化 2 5】



である。

【0077】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、

【0078】

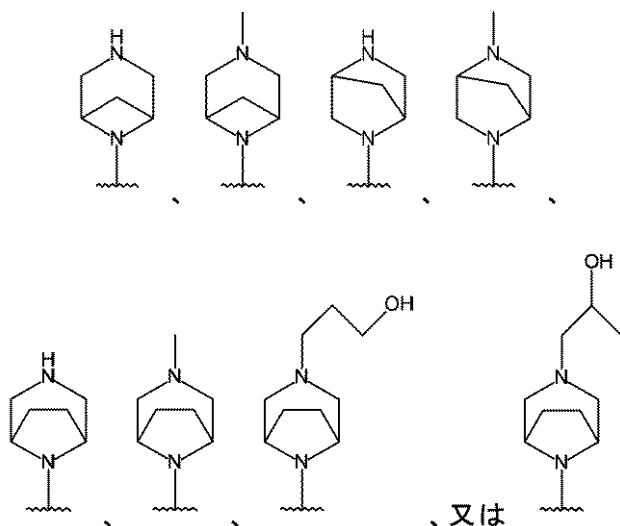
10

20

30

40

【化 2 6】



10

である。

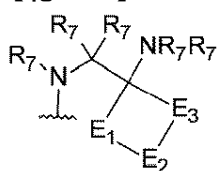
【0079】

式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIのうちのいずれかの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 は、H、メトキシ、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 ヘテロアルキル、N結合ピペラジン、ピペリジン、又は以下の式の基であり、

20

【0080】

【化 2 7】



式中、 C_1-4 アルキル、 C_2-4 ヘテロアルキル、ピペリジン、又はN結合ピペラジンが、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジユウテロメチル、オキセタン、又は C_1-3 アルキルのうちの1つ以上で任意選択的に置換され、 C_1-3 アルキルが、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、 $-CONR_7R_7$ により任意選択的に置換され、ピペリジン又はN結合ピペラジンが、 C_1-3 アルキルにより任意選択的に架橋され、シクロプロピル、イミダゾール、又はピラゾールが各々、1つ以上のヒドロキシルで置換される C_1-3 アルキルで任意選択的に置換される。

30

【0081】

式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 は、H、メチル、 $-CH_2-OH$ 、 $-O-R_5-R_6$ 、又は $-O-R_6$ であり、 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2(CH_3)-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、 R_6 は、H、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 ヘテロシクロアルキル、 C_4-6 シクロアルキル、又は C_4-6 ヘテロシクロアルキルであり、 C_1-3 アルキル、 C_4-6 シクロアルキル、又は C_4-6 ヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 C_1-4 アルキル、又は C_1-4 アルケニルで任意選択的に置換され、 C_1-4 アルキルは、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、 C_4-6 シクロアルキル又は C_4-6 ヘテロシクロアルキルは、 C_1-4 アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成し、 R_4 がHである場合、 R_1 はHではない。

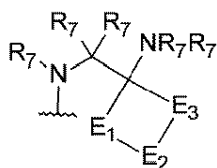
40

【0082】

50

式 I a の化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} は各々独立して、H 又はハロゲンであり、 R_1 は、H、メトキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、N 結合ピペラジン、ピペリジン、又は以下の式の基であり、
【0083】

【化28】

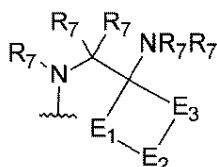


C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、ピペリジン、又は N 結合ピペラジンは、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの 1 つ以上で任意選択的に置換され、 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、 $-CONR_7R_7$ 、 $-O-(CH_2)_p-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-O-(CH_2)_p-OH$ 、又は $-O-CO-C_{1-3}$ アルキルにより任意選択的に置換され、ピペリジン又は N 結合ピペラジンは、 C_{1-3} アルキルにより任意選択的に架橋され、シクロプロピル、イミダゾール、又はピラゾールは各々、1 つ以上のヒドロキシルで置換される C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、 R_4 は、 NR_7R_7 で任意選択的に置換される、H、メチル、 $-CH_2-OH$ 、 $-O-R_5-R_6$ 、 $-O-R_6$ 、又はアゼチジンであり、 R_5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、又は $-CH_2-CH_2-$ であり、 R_6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、又は 2-オキソ-1, 3-ジヒドロベンズイミダゾールであり、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 NR_7R_7 、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルケニルで任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキルは、1 つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで任意選択的に架橋され、 R_4 が H である場合、 R_1 は H ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【0084】

式 I a の化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} は各々独立して、H 又はハロゲンであり、 R_1 は、H、メトキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、N 結合ピペラジン、ピペリジン、又は以下の式の基であり、
【0085】

【化29】



C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、ピペリジン、又は N 結合ピペラジンは、アミノ、ヒドロキシル、メチル、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの 1 つ以上で任意選択的に置換され、 C_{1-3} アルキルは、1 つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、シクロプロピル、オキセタン、ピラゾール、イミダゾール、アミノ、又は $-CONR_7R_7$ により任意選択的に置換され、ピペリジン又は N 結合ピペラジンは、 C_{1-3} アルキルにより任意選択的に架橋され、シクロプロピル、イミダゾール、又はピラゾールは各々、1 つ以上のヒドロキシルで置換される C_{1-3} アルキルで任意選択的に置換され、 R_4 は、 NR_7R_7 で

任意選択的に置換される、H、メチル、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_5-\text{R}_6$ 、 $-\text{O}-\text{R}_6$ 、又はアゼチジンであり、 R_5 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、 R_6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} ヘテロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{4-6} ヘテロシクロアルキル、又は2-オキソ-1,3-ジヒドロベンズイミダゾールであり、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 NR_7R_7 、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルケニルで任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキルは、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、 C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成するか、又は C_{3-6} シクロアルキル若しくは C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-3} アルキルで任意選択的に架橋され、 R_4 がHである場合、 R_1 がHではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【0086】

式Iaの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3a} 、 R_{3b} 、及び R_{3c} は各々独立して、H又はハロゲンであり、 R_1 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、又はN結合ピペラジンであり、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、又はN結合ピペラジンは、アミノ、ヒドロキシル、メチル、オキセタン、又は C_{1-3} アルキルのうちの1つ以上で任意選択的に置換され、 C_{1-3} アルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、シクロプロピル、オキセタン、又はアミノにより任意選択的に置換され、N結合ピペラジンは、 C_{1-3} アルキルにより任意選択的に架橋され、 R_4 は、H、メチル、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{R}_5-\text{R}_6$ 、又は $-\text{O}-\text{R}_6$ であり、 R_5 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、 R_6 は、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} ヘテロアルキル、 C_{4-6} シクロアルキル、又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルであり、 C_{1-3} アルキル、 C_{4-6} シクロアルキル、又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、メトキシ、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルケニルで任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキルは、1つ以上のハロゲン又はヒドロキシルで任意選択的に置換され、 C_{4-6} シクロアルキル又は C_{4-6} ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキルと任意選択的に縮合して二環式環を形成し、 R_4 がHである場合、 R_1 はHではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

30

【0087】

式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}_6$ である。

【0088】

式II、IIa、IV、若しくはIVaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_6 は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、モルホリン、シクロブタン、又は1,4-ジオキサンである。

【0089】

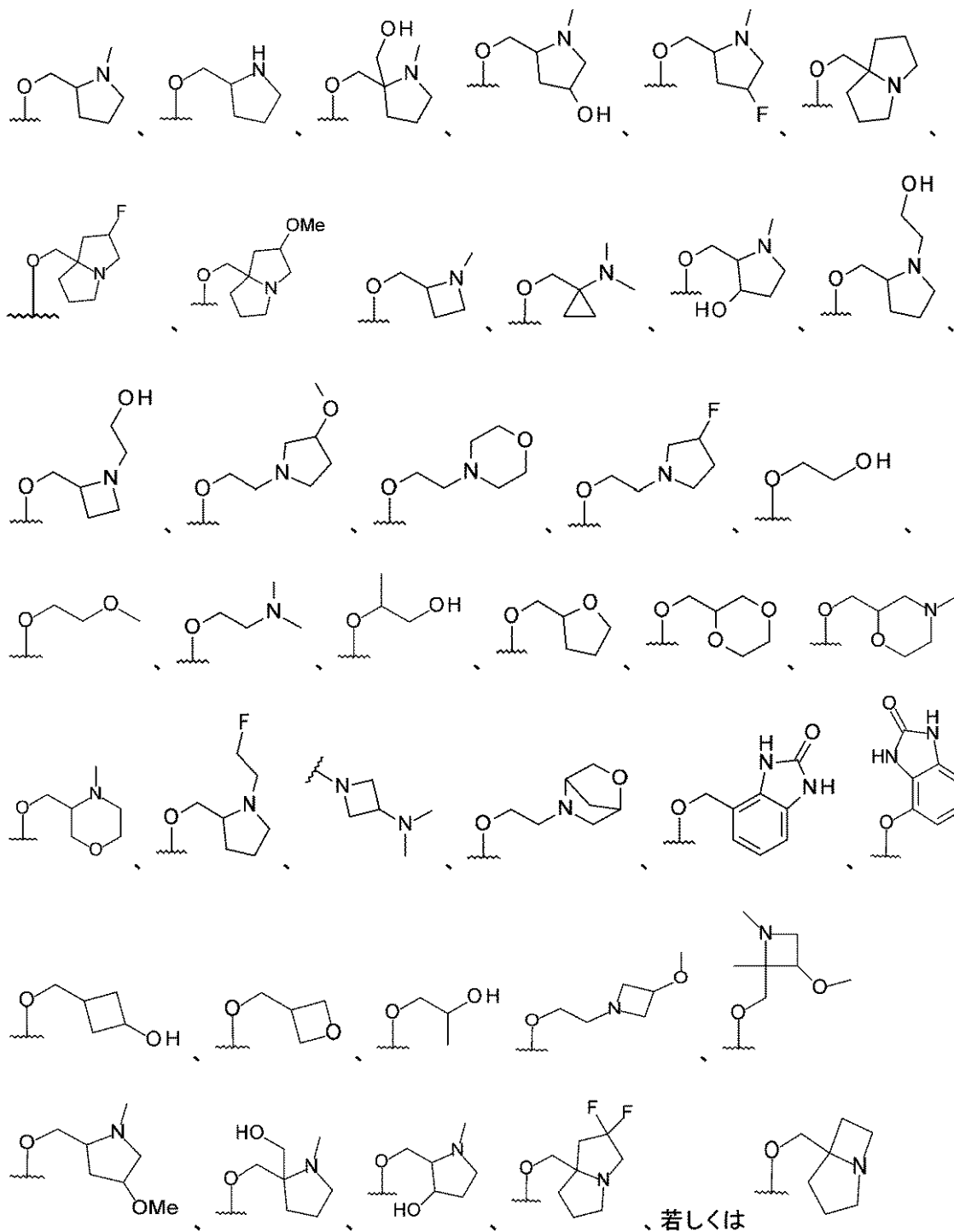
式I、Ia、II、IIa、IV、IVa、V、Va、VI、VIa、VII、VIIa、若しくはVIIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 は、メチル、メトキシ、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、又は以下の式の基、

40

【0090】

50

【化 3 0】



10

20

30

である。

40

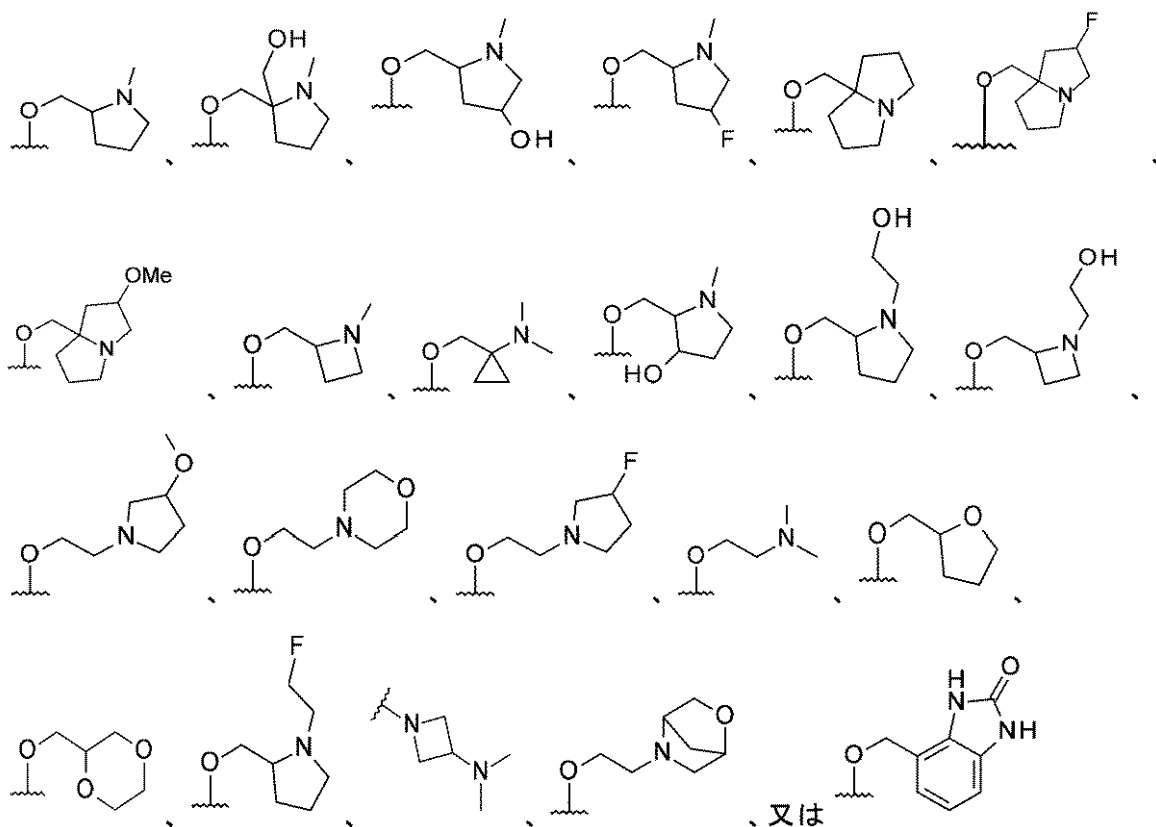
【0091】

式式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅳ、Ⅳa、Ⅴ、Ⅴa、Ⅵ、Ⅵa、Ⅶ、Ⅶa、Ⅷ、Ⅷa、若しくはⅧⅢⅢの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、R₄は、

【0092】

50

【化 3 1】



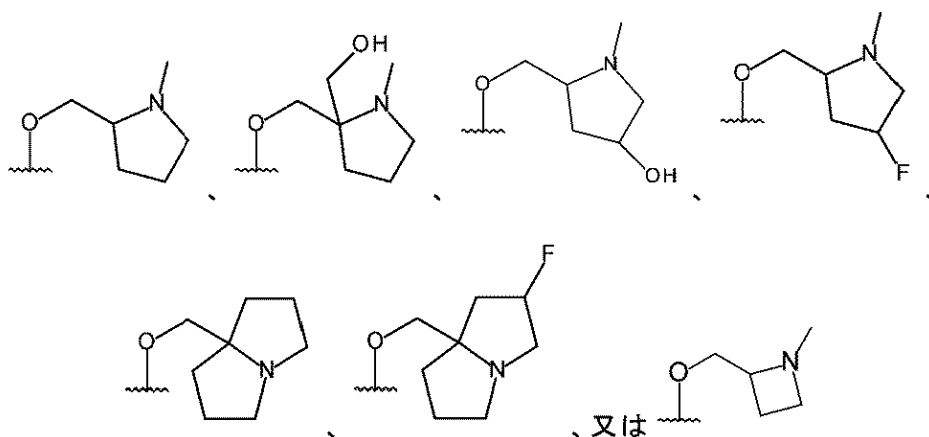
である。

【 0 0 9 3 】

式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅳ、Ⅳa、Ⅴ、Ⅴa、Ⅵ、Ⅵa、Ⅶ、Ⅶa、Ⅷ、Ⅷa、若しくはⅧⅧⅧの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、R₄は、

【 0 0 9 4 】

【化 3 2】



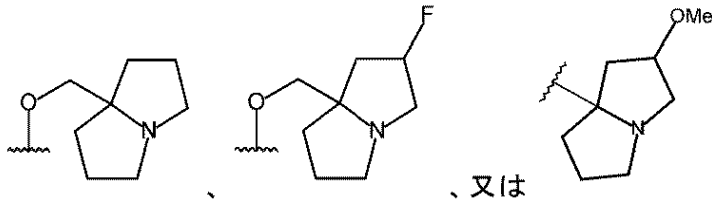
である。

【 0 0 9 5 】

式式 I、I a、II、II a、IV、IV a、V、V a、VI、VI a、VII、VII a、若しくは VII I の化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、R₄ は、

【 0 0 9 6 】

【化 3 3】



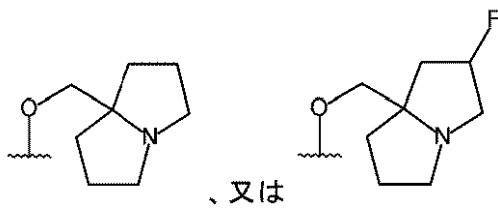
である。

【0097】

式式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅳ、Ⅳa、Ⅴ、Ⅴa、Ⅵ、Ⅵa、Ⅶ、Ⅶa、Ⅷ、Ⅷa、若しくはⅧⅧⅧの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 は、

【0098】

【化 3 4】



である。

【0099】

式式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅳ、Ⅳa、Ⅴ、Ⅴa、Ⅵ、Ⅵa、Ⅶ、Ⅶa、Ⅷ、Ⅷa、若しくはⅧⅧⅧの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 は、

【0100】

10

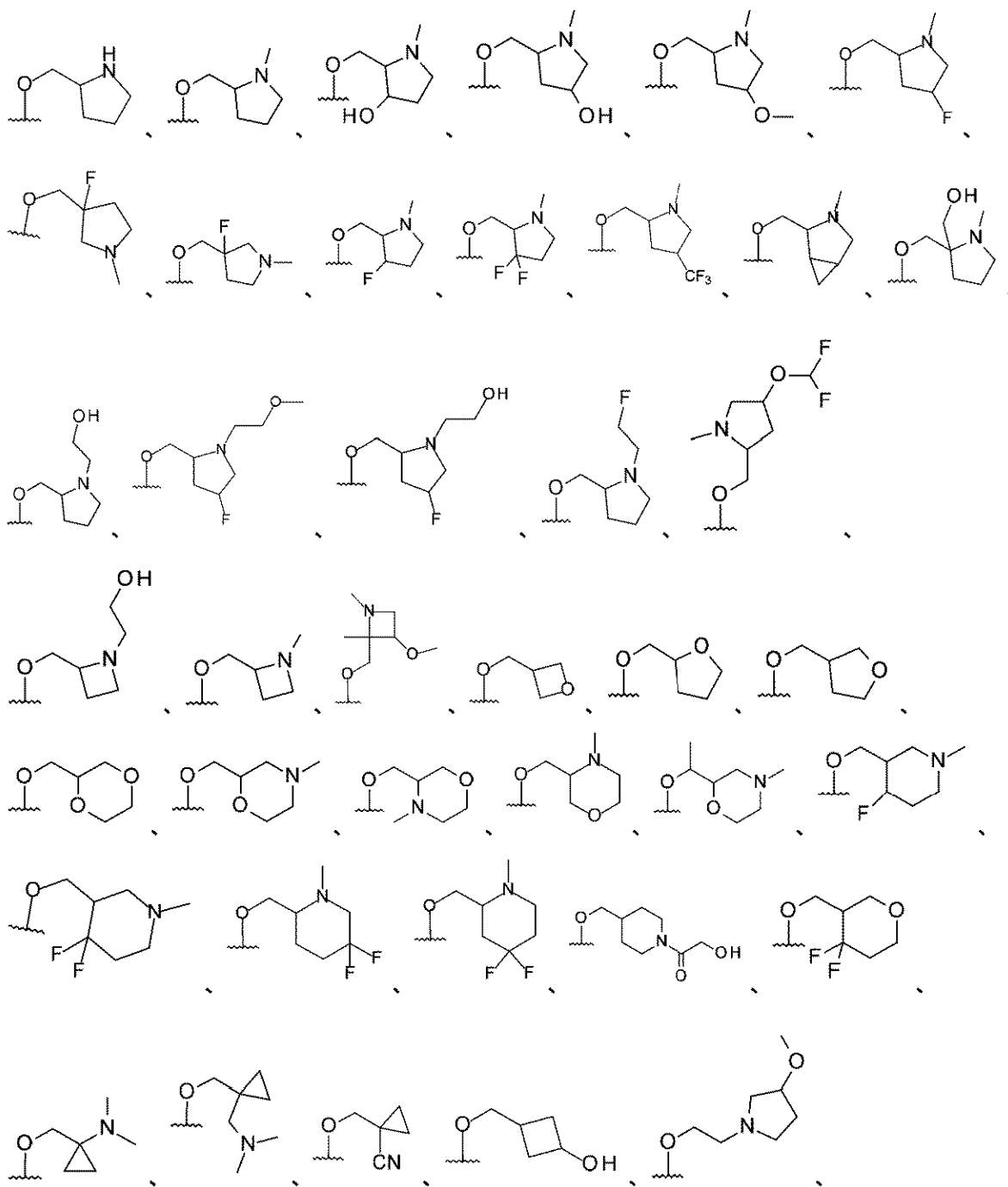
20

30

40

50

【化 3 5】



【0 1 0 1】

10

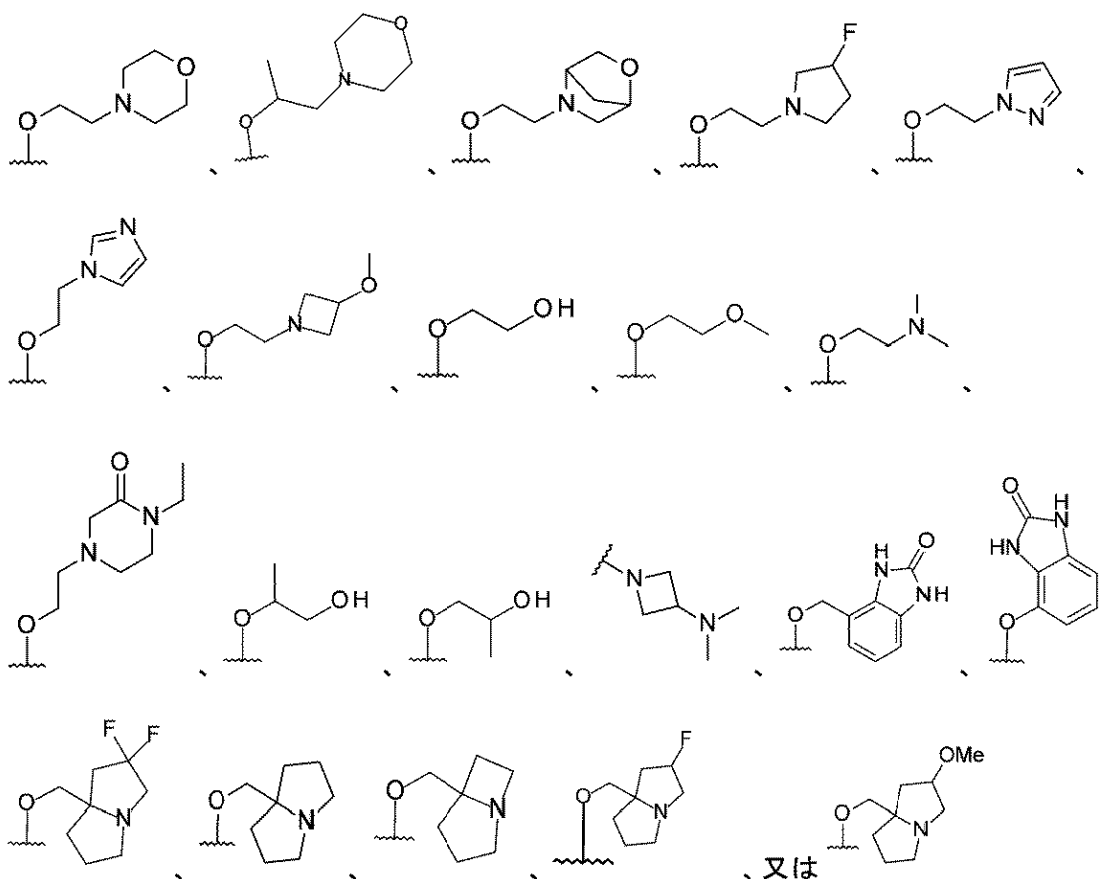
20

30

40

50

【化 3 6】



10

20

から選択される。

【0102】

式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅲ、Ⅲa、若しくはⅣの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_2 は、F又はClである。

【0103】

式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、Ⅱa、Ⅲ、Ⅲa、Ⅳ、若しくはⅤの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3b} 及び R_{3c} は各々独立して、H又はFである。

【0104】

式Ⅰ、Ⅰa、Ⅱ、若しくはⅡaの化合物、又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Xは、Sであり、Yは、 $-C(CN)-$ であり、 R_2 は、F又はClであり、 R_{3a} は、Hであり、 R_{3b} は、Hであり、 R_{3c} は、Fであり、 D_1 は、 $-CH_2-$ である。

【0105】

式Ⅰ～Ⅳ（式Ⅰa～Ⅳaを含む）の化合物の上記の実施形態では、化学図は、キラル情報なしで単調に示されている。これらの化合物は、多くの場合、複数のキラル中心を有し、様々な組み合わせのキラル中心を有する様々な形態で存在することが企図される。追加的に、これらの化合物は、存在する可能性があり、かつ本明細書に包含される、様々なエナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体を有する。

【0106】

本明細書に記載の化合物の例としては、表Aの化合物及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0107】

表A：化合物の実施例

30

40

50

【表 1 - 1】

例 #	化合物	例 #	化合物
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

【 0 1 0 8 】
 (表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

例 #	化合物	例 #	化合物
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

【 0 1 0 9 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

例 #	化合物	例 #	化合物
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

【 0 1 1 0 】
(表 A の続き)

10

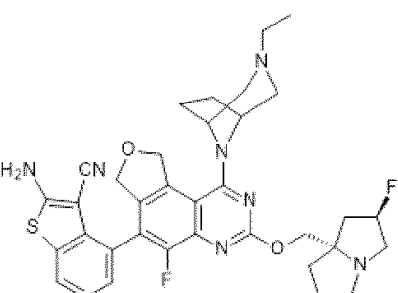
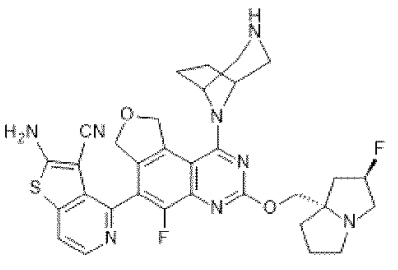
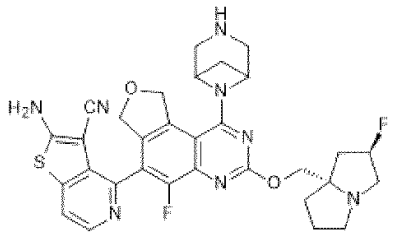
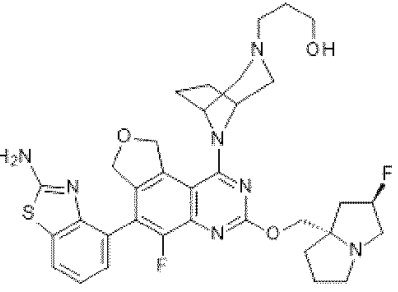
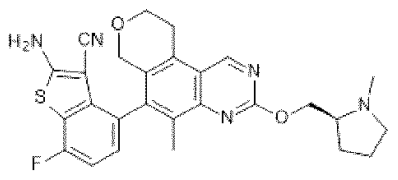
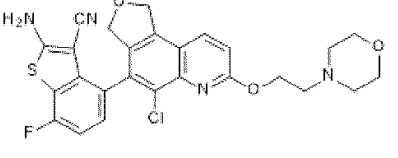
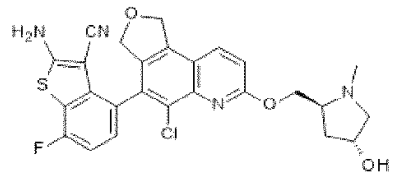
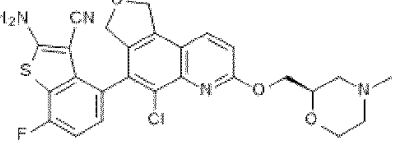
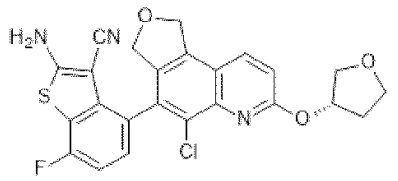
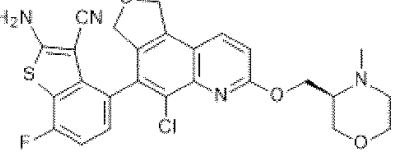
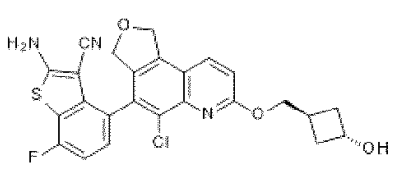
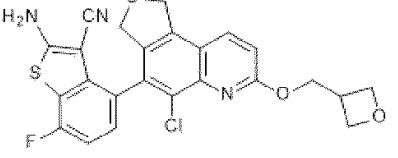
20

30

40

50

【表 1 - 4】

例 #	化合物	例 #	化合物
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

【 0 1 1 1 】
(表 A の 続 き)

10

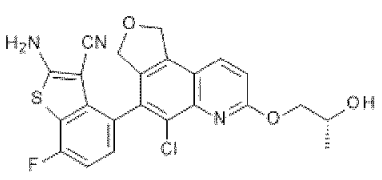
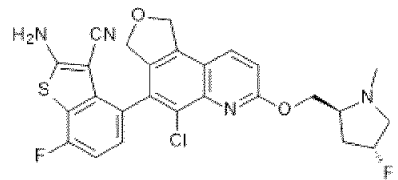
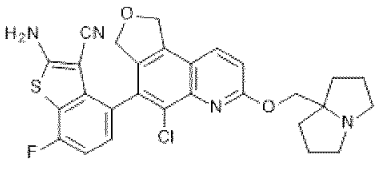
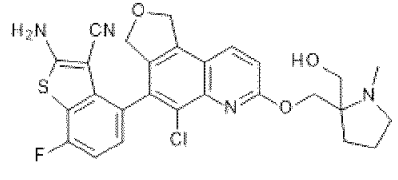
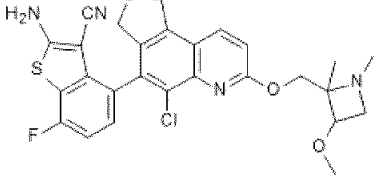
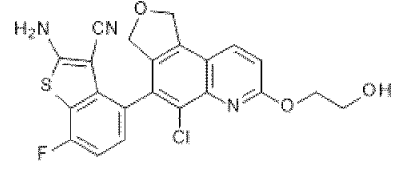
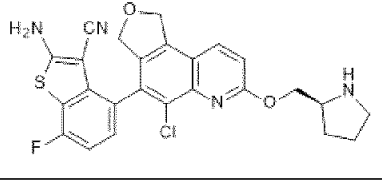
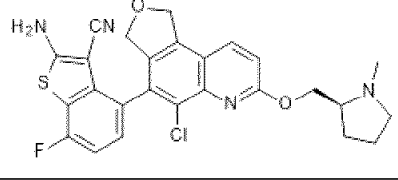
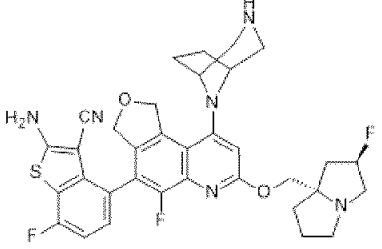
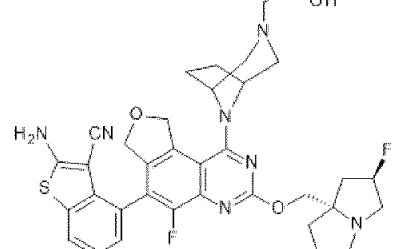
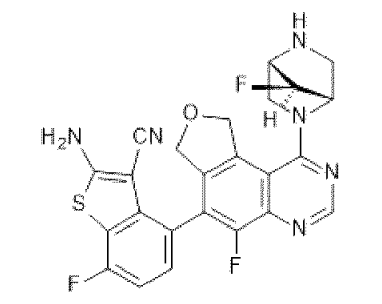
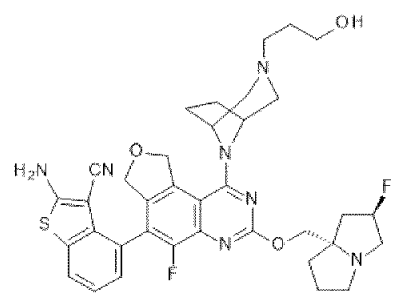
20

30

40

50

【表 1 - 5】

例 #	化合物	例 #	化合物
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

【 0 1 1 2 】
(表 A の 続 き)

10

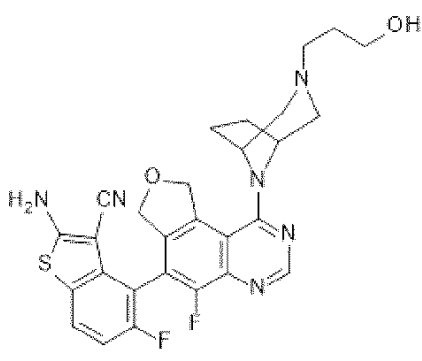
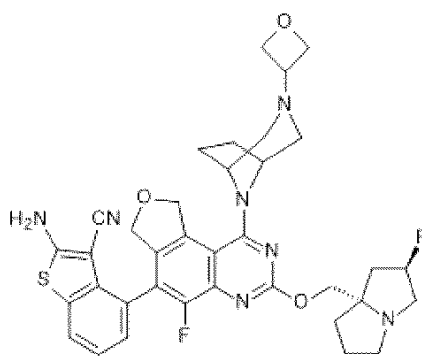
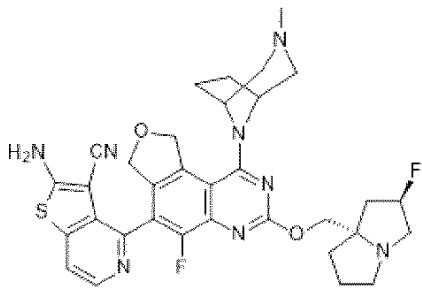
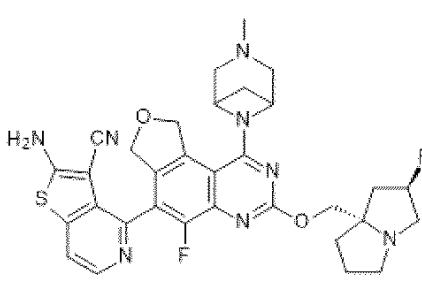
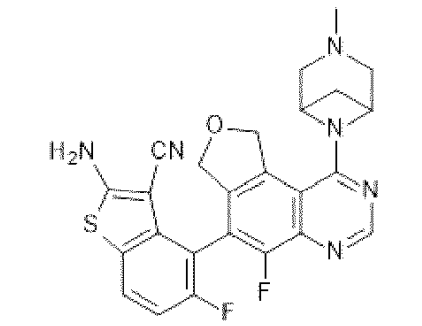
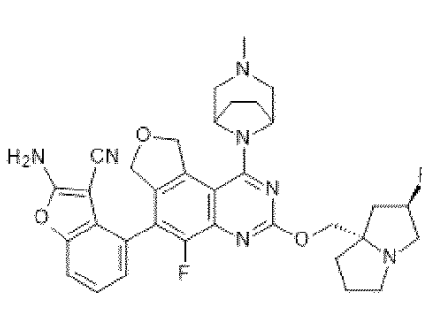
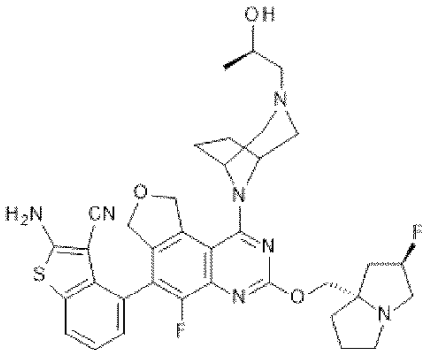
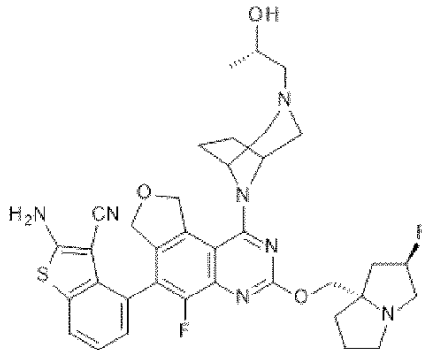
20

30

40

50

【表 1 - 6】

例 #	化合物	例 #	化合物
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

【 0 1 1 3 】
(表 A の 続 き)

10

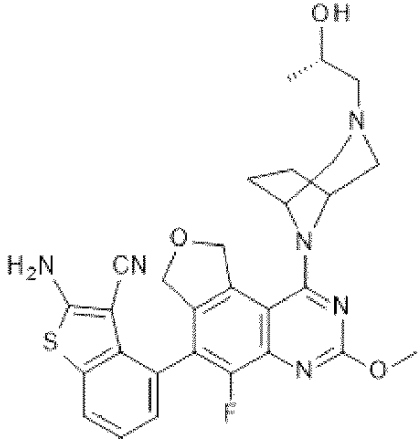
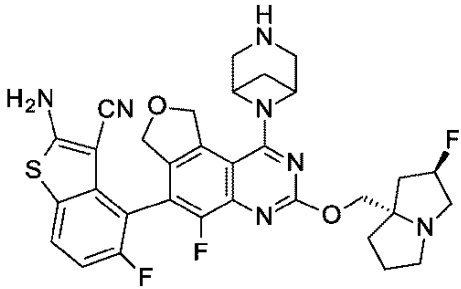
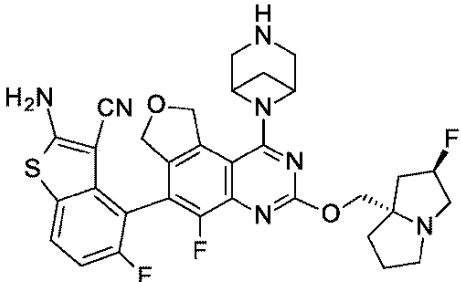
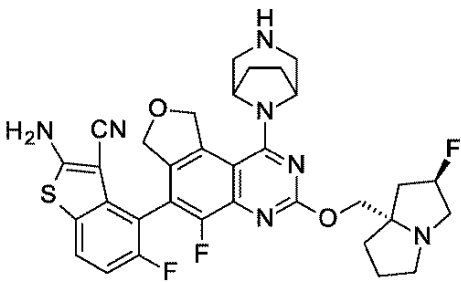
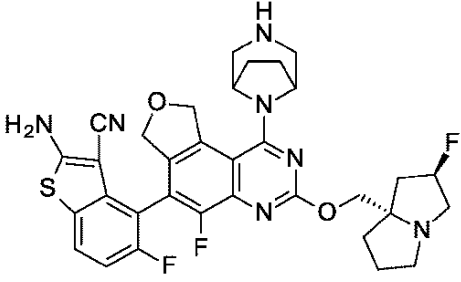
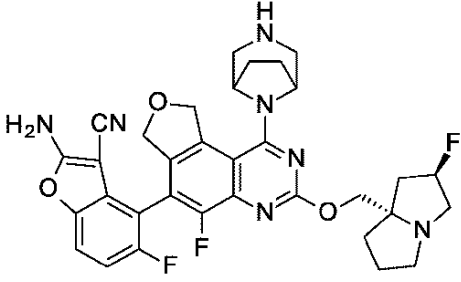
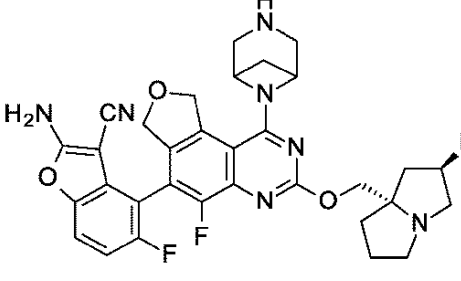
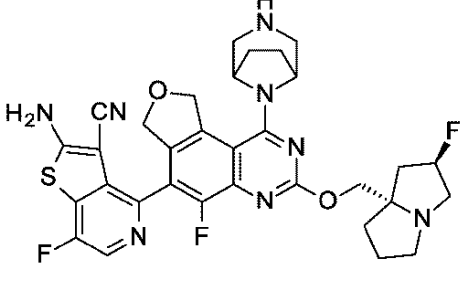
20

30

40

50

【表 1 - 7】

例 #	化合物	例 #	化合物
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

【 0 1 1 4】

(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

例 #	化合物	例 #	化合物
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

【 0 1 1 5 】
(表 A の 続 き)

10

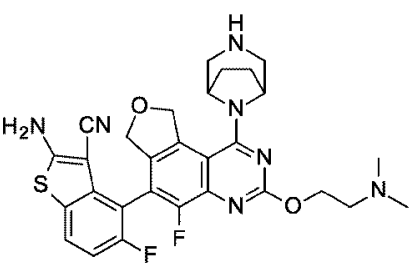
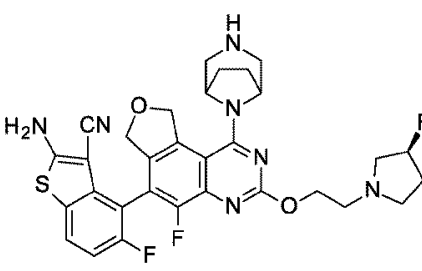
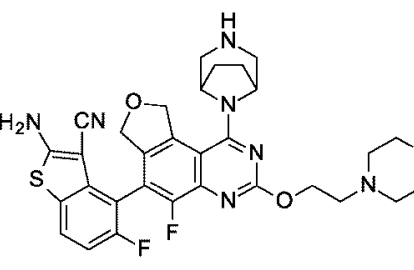
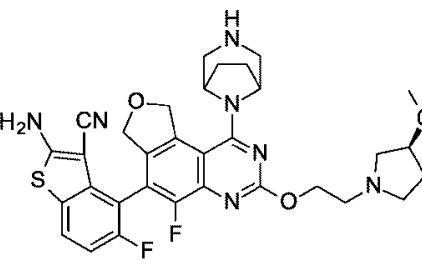
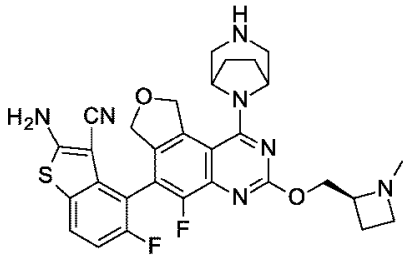
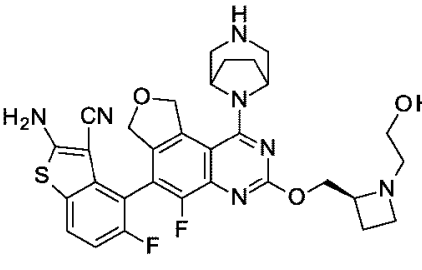
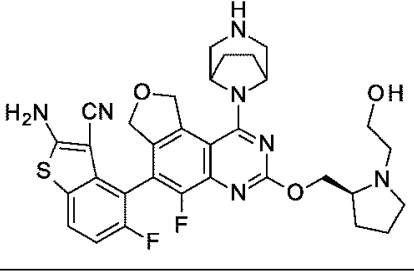
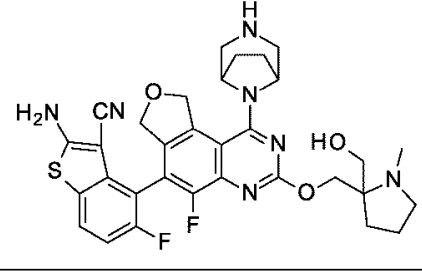
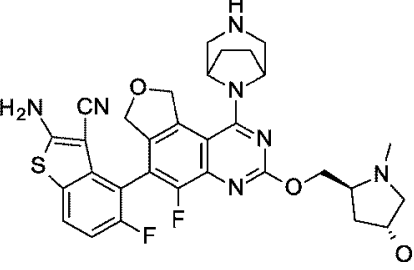
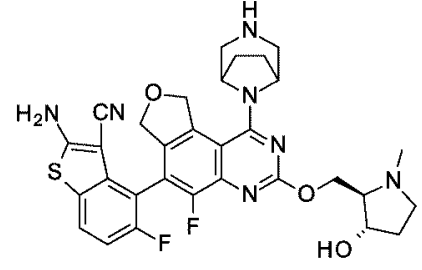
20

30

40

50

【表 1 - 9】

例 #	化合物	例 #	化合物
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

【 0 1 1 6 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

例 #	化合物	例 #	化合物
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

【 0 1 1 7 】
(表 A の 続 き)

10

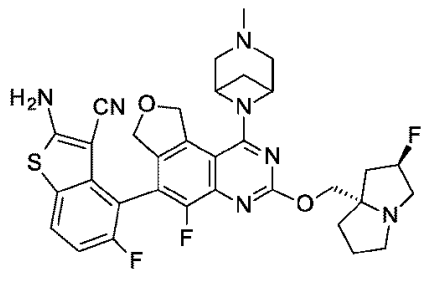
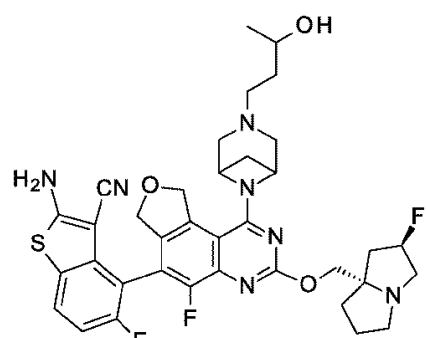
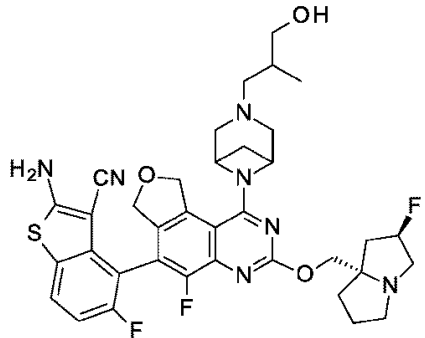
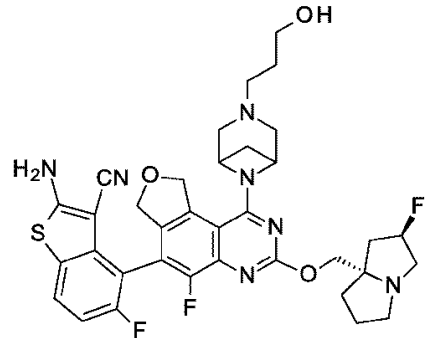
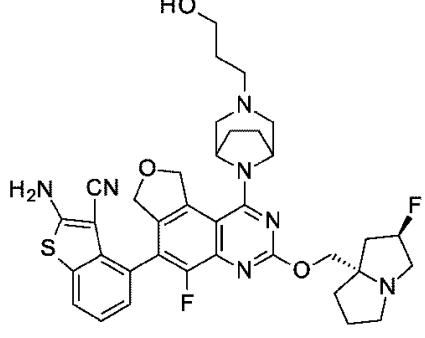
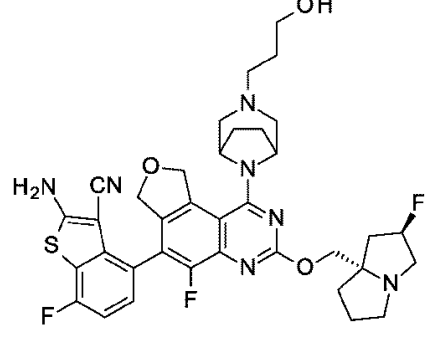
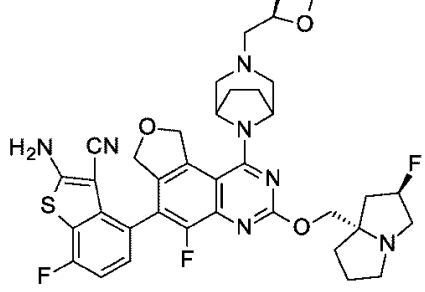
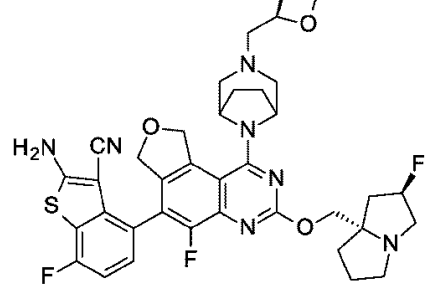
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

例 #	化合物	例 #	化合物
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

【0118】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 1 - 13】

例 #	化合物	例 #	化合物
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

【0120】
(表 A の続き)

10

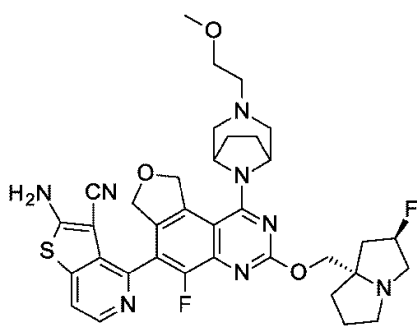
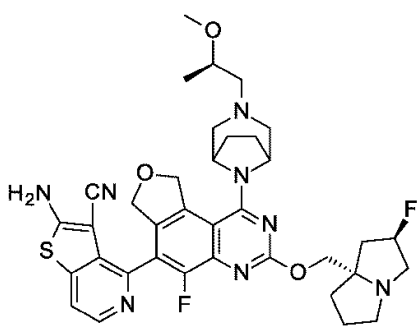
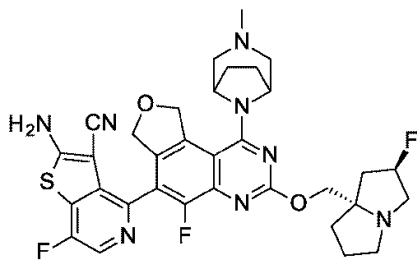
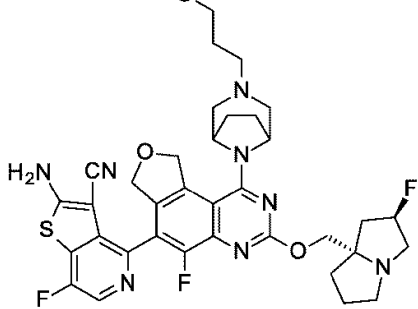
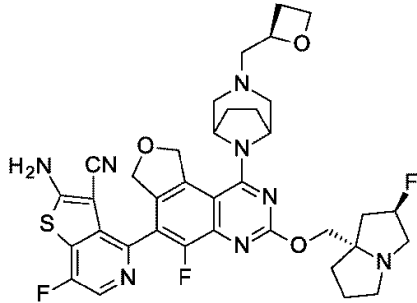
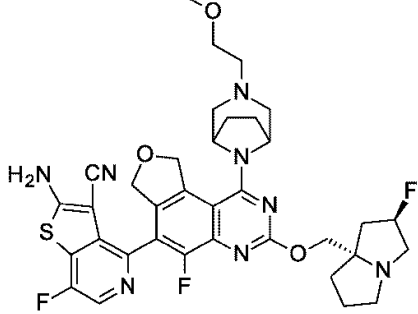
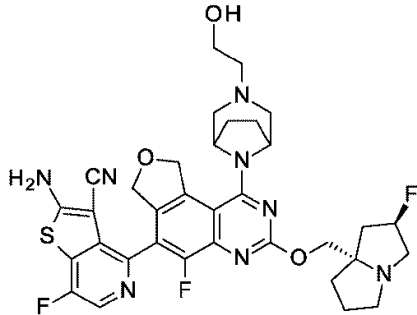
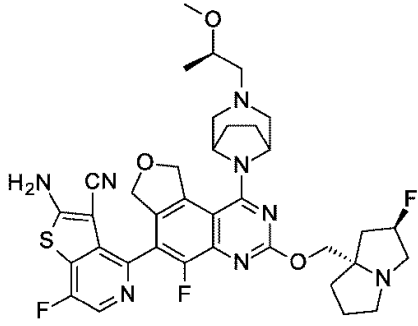
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

例 #	化合物	例 #	化合物
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

【 0 1 2 1】
(表 A の 続 き)

10

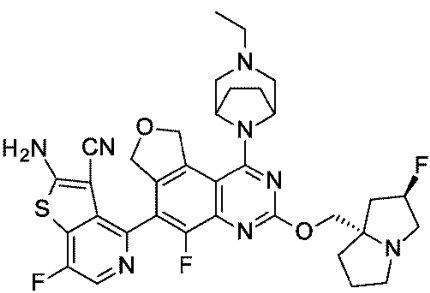
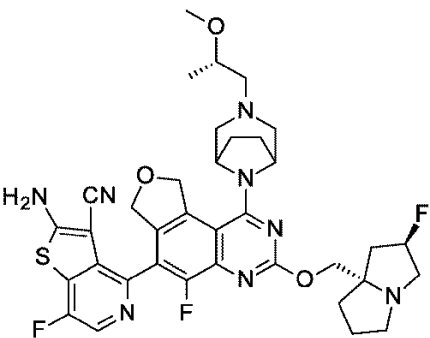
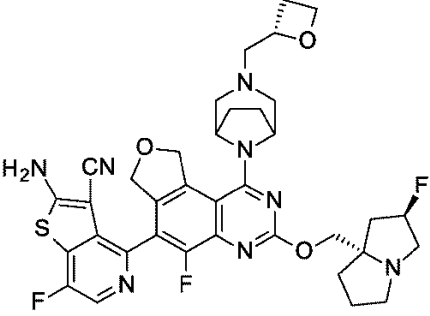
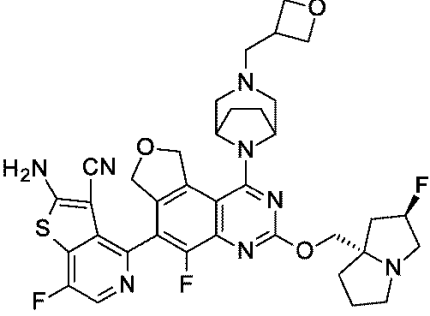
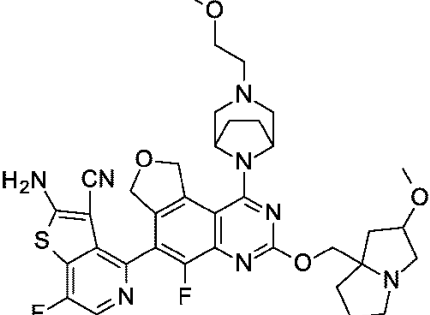
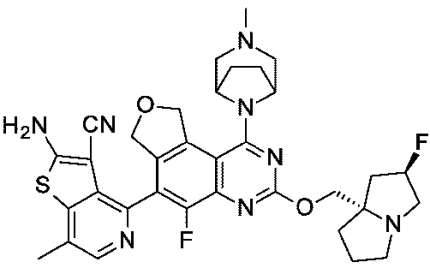
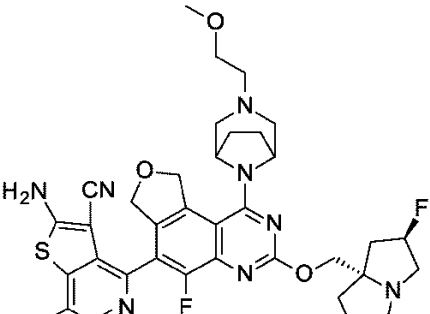
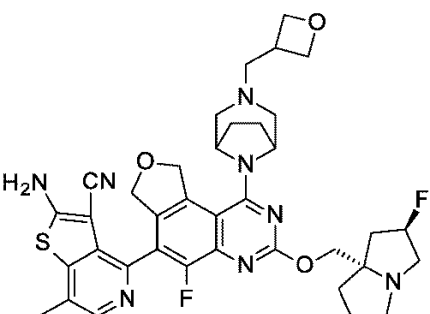
20

30

40

50

【表 1 - 15】

例 #	化合物	例 #	化合物
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

【0122】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

例 #	化合物	例 #	化合物
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	

【 0 1 2 3】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

例 #	化合物	例 #	化合物
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

【 0 1 2 4 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

例 #	化合物	例 #	化合物
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

【 0 1 2 5 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 19】

例 #	化合物	例 #	化合物
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

【 0 1 2 6 】
(表 A の 続 き)

10

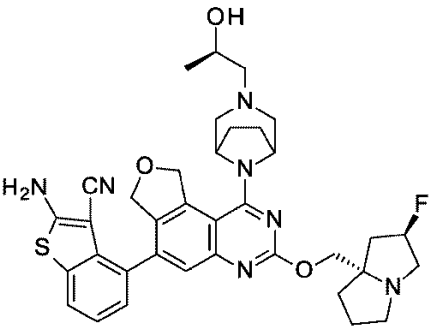
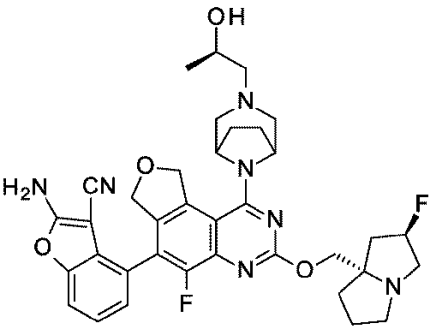
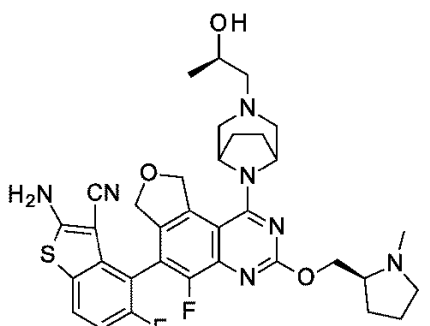
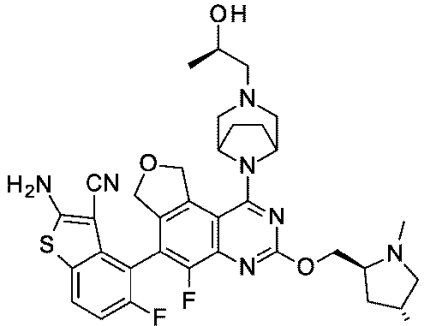
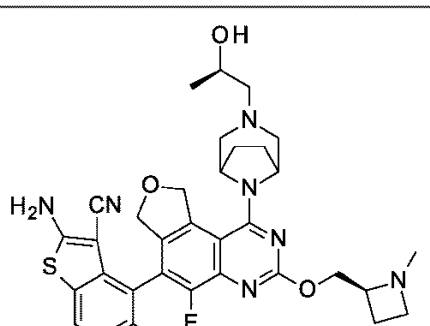
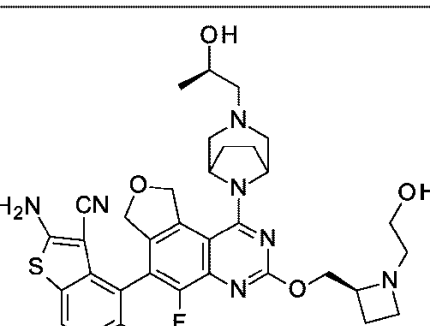
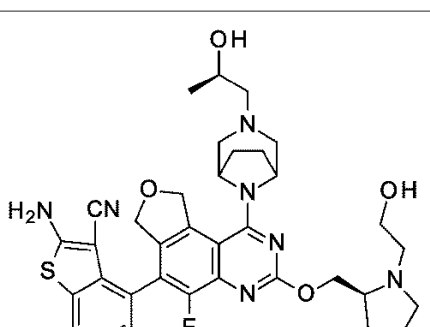
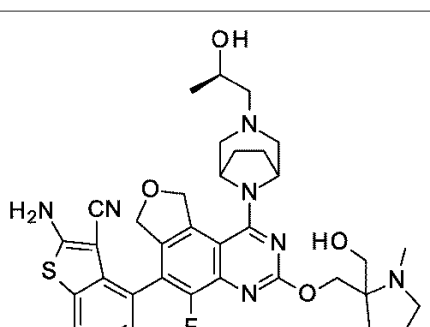
20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

例 #	化合物	例 #	化合物
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

【 0 1 2 8】

(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

例 #	化合物	例 #	化合物
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	

【 0 1 2 9】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

例 #	化合物	例 #	化合物
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	

【 0 1 3 0 】
(表 A の続き)

10

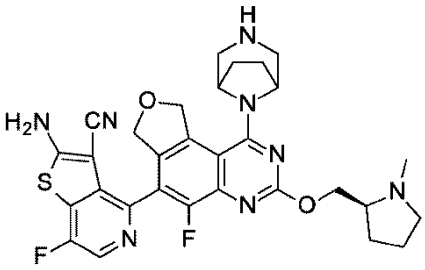
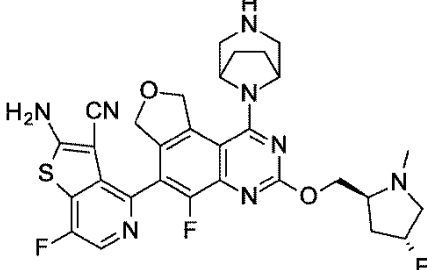
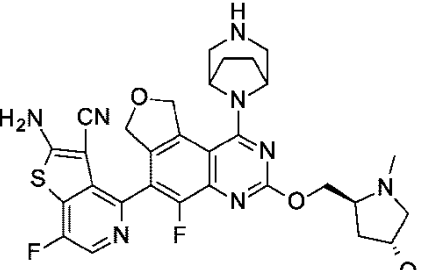
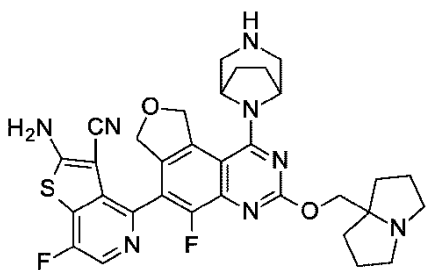
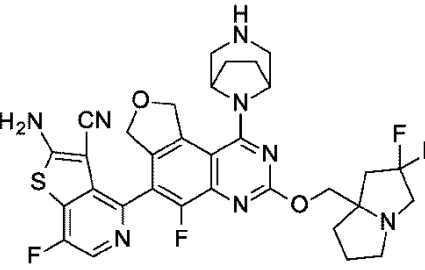
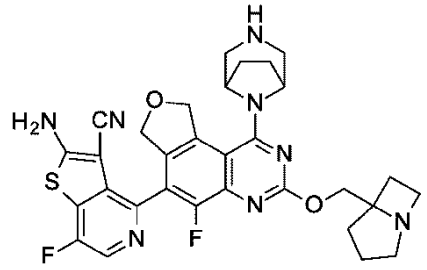
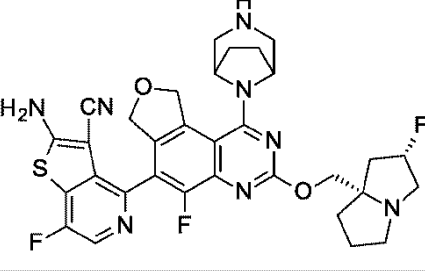
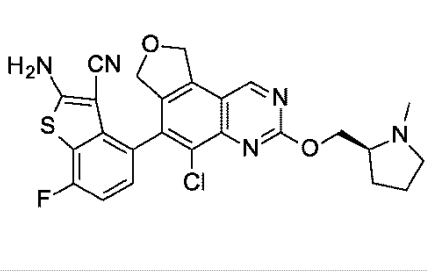
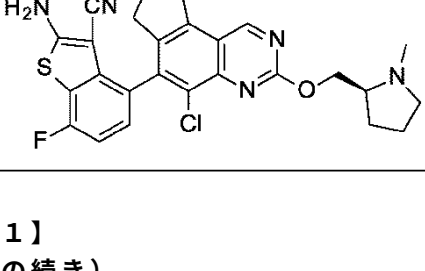
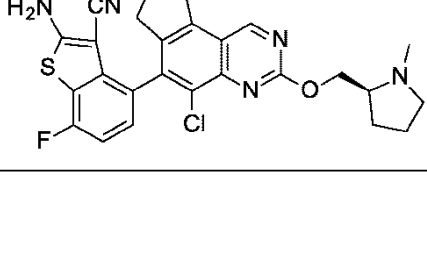
20

30

40

50

【表 1 - 2 4】

例 #	化合物	例 #	化合物
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

【 0 1 3 1 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

例 #	化合物	例 #	化合物
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	

【0132】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

例 #	化合物	例 #	化合物
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

【 0 1 3 3 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

例 #	化合物	例 #	化合物
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

【 0 1 3 4 】
(表 A の 続 き)

10

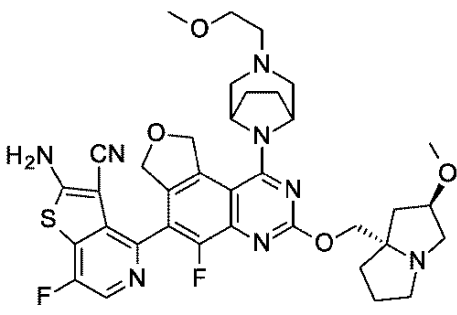
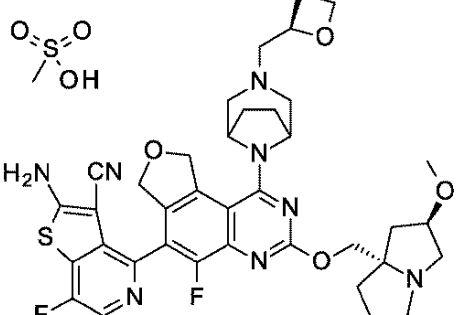
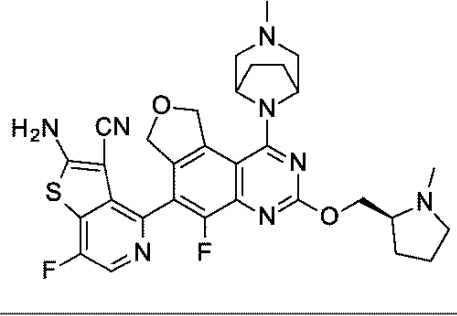
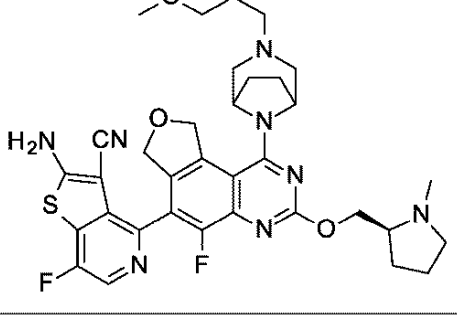
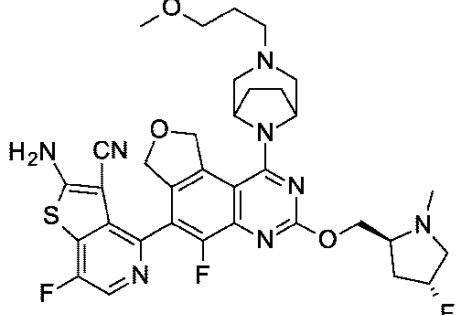
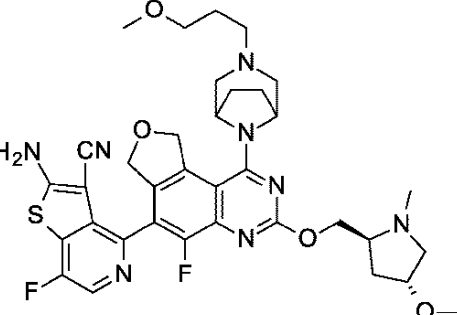
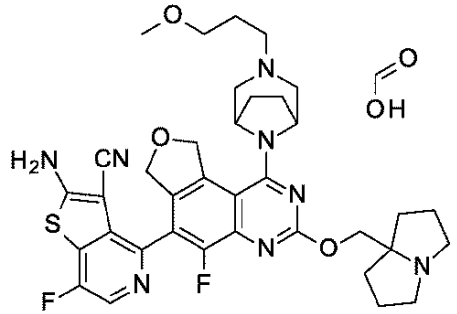
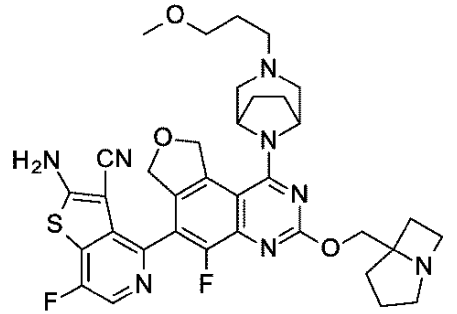
20

30

40

50

【表 1 - 2 8】

例 Ⅱ	化合物	例 Ⅱ	化合物
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	

【 0 1 3 5 】
(表 A の 続 き)

10

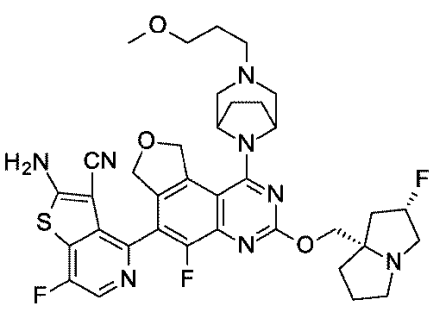
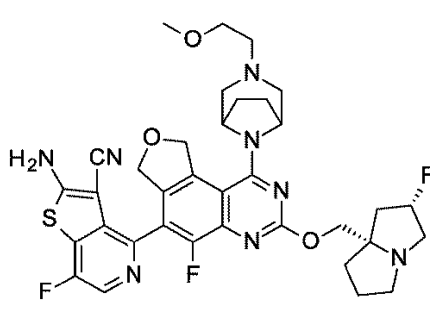
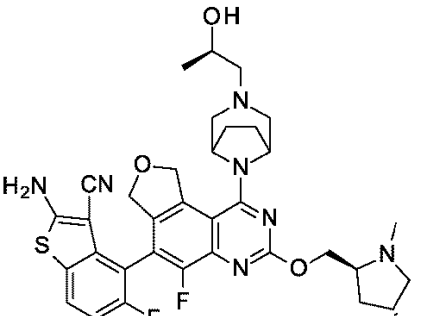
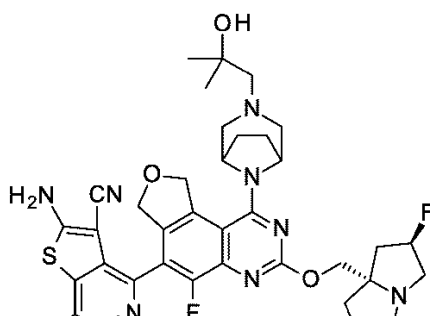
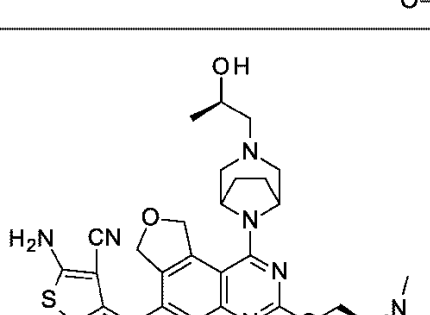
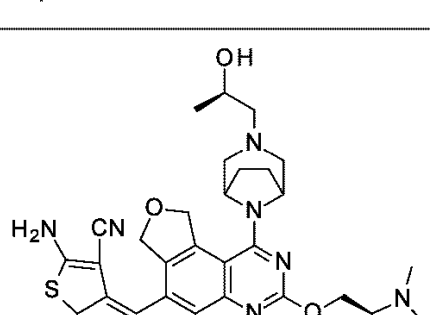
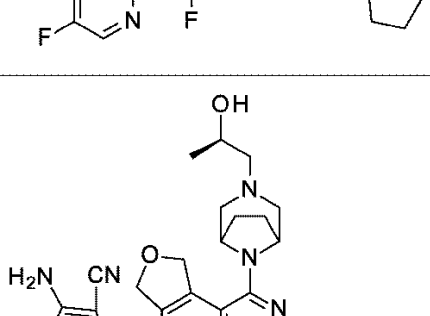
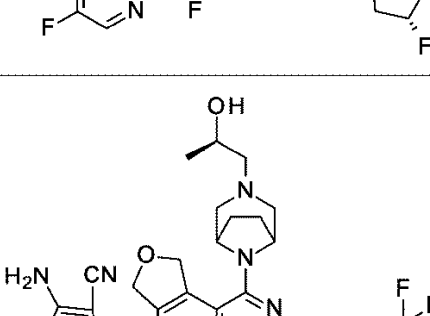
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

例 #	化合物	例 #	化合物
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

【 0 1 3 6 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

例 #	化合物	例 #	化合物
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

【 0 1 3 7 】
 (表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

例 #	化合物	例 #	化合物
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

【 0 1 3 8 】
(表 A の 続 き)

10

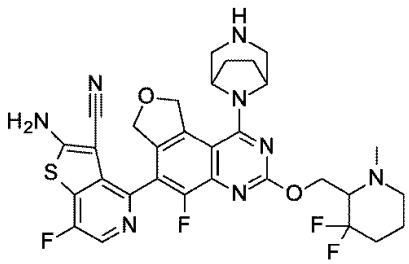
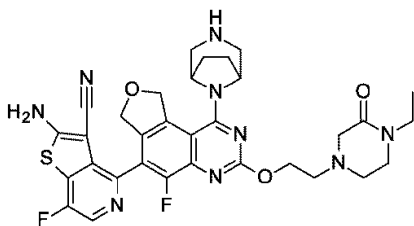
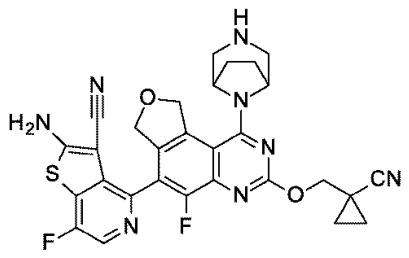
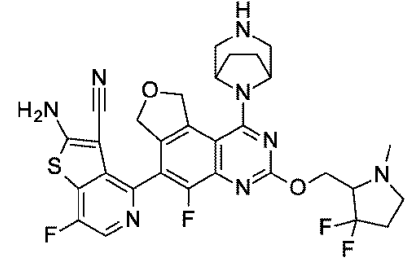
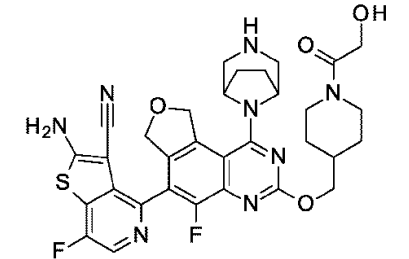
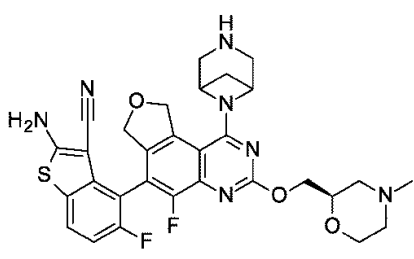
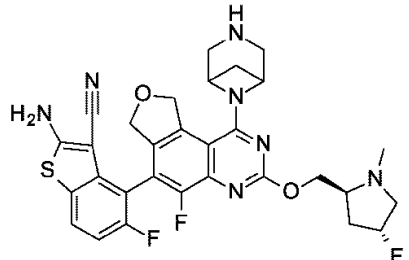
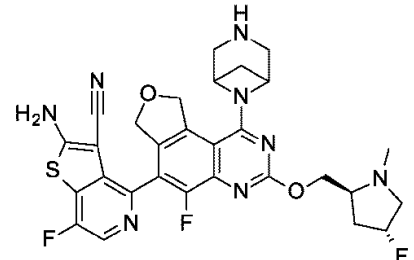
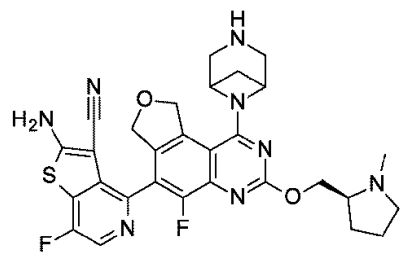
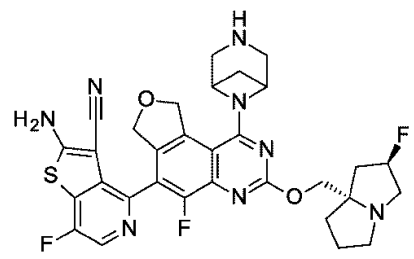
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

例 #	化合物	例 #	化合物
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	

【0139】

(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

例 #	化合物	例 #	化合物
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

【 0 1 4 0 】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

例 #	化合物	例 #	化合物
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	

【 0 1 4 1 】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

例 #	化合物	例 #	化合物
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	

【0142】
(表 A の続き)

10

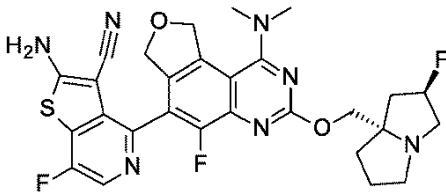
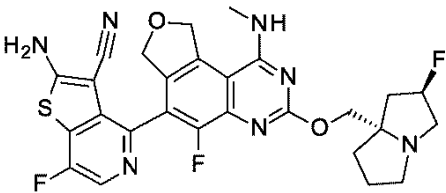
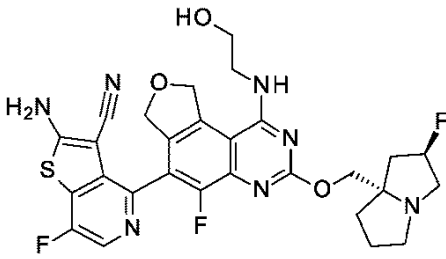
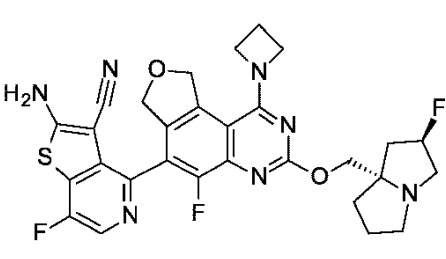
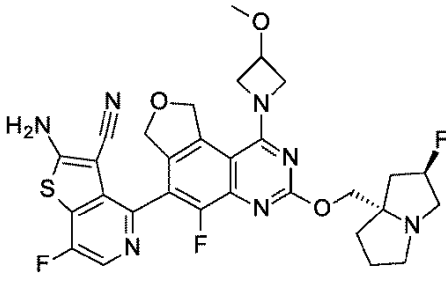
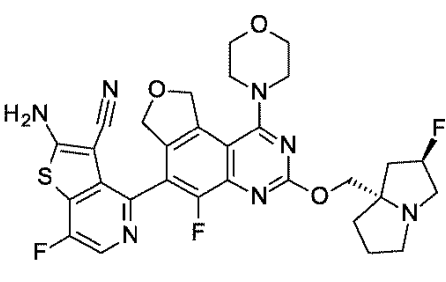
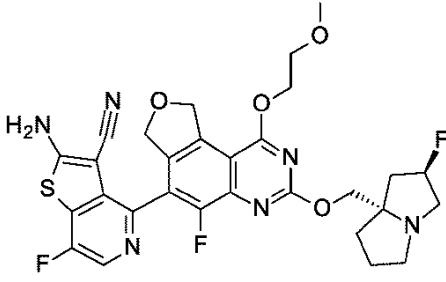
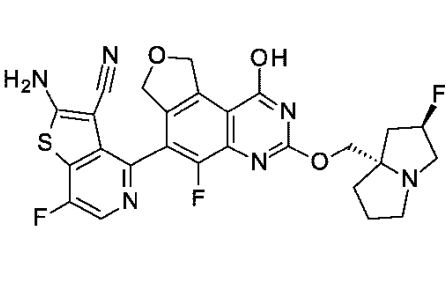
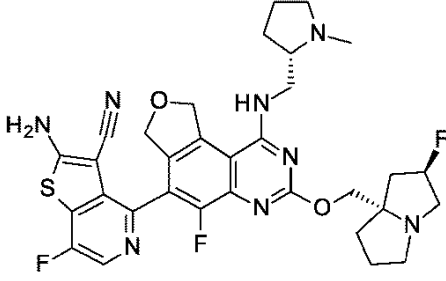
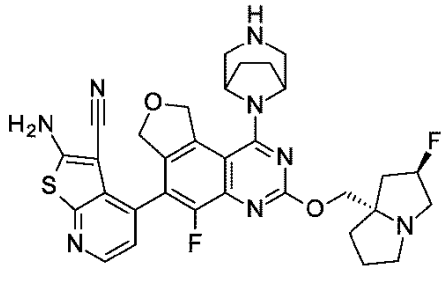
20

30

40

50

【表 1 - 3 6】

例 #	化合物	例 #	化合物
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	

【 0 1 4 3 】
(表 A の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

例 #	化合物	例 #	化合物
325		326	
327		328	
329		330	
331		332	

【 0 1 4 4 】
(表 A の 続 き)

10

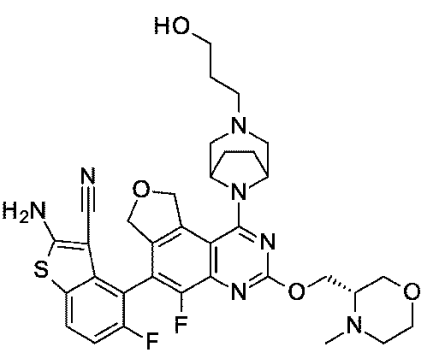
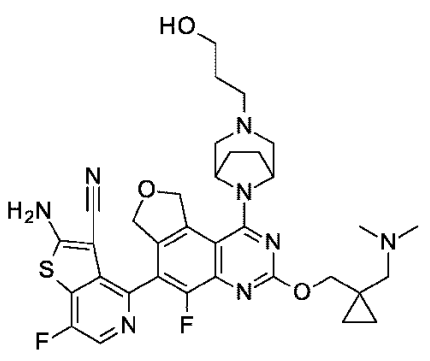
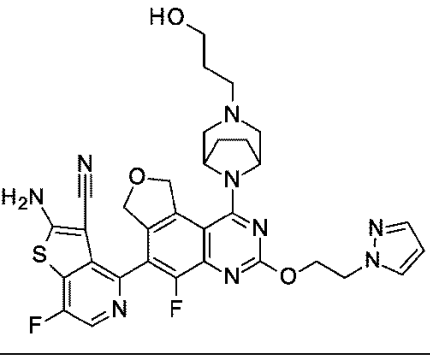
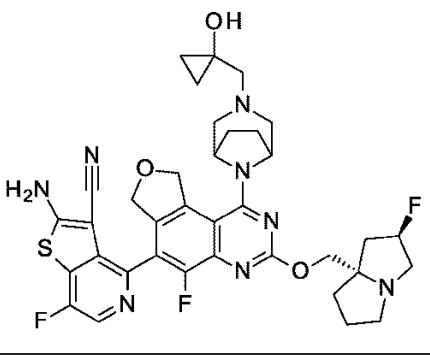
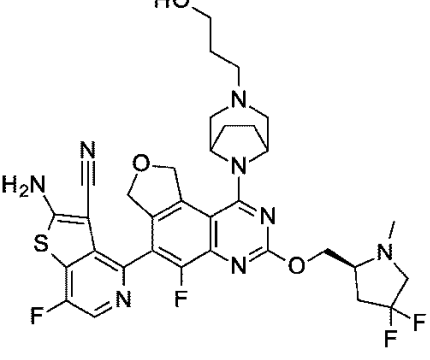
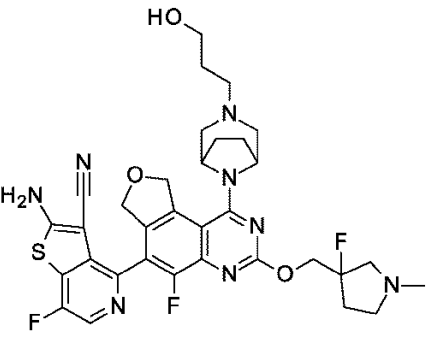
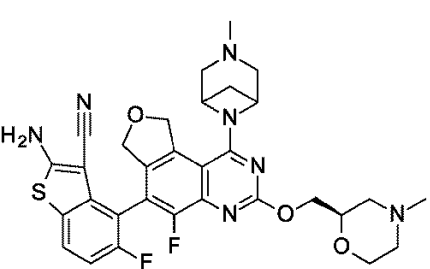
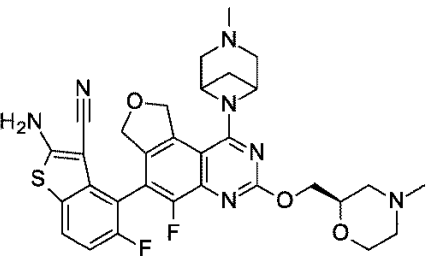
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

例 #	化合物	例 #	化合物
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

【 0 1 4 5 】
(表 A の 続 き)

10

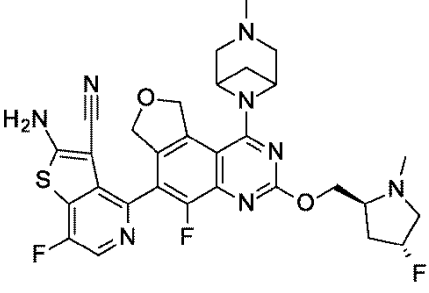
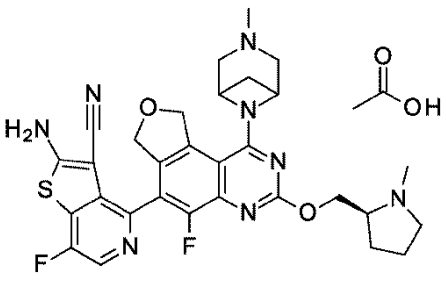
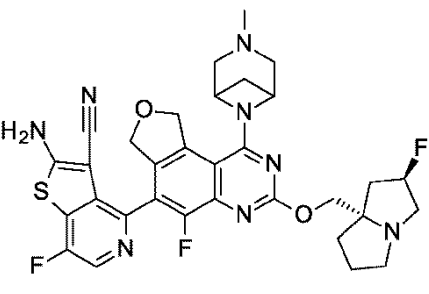
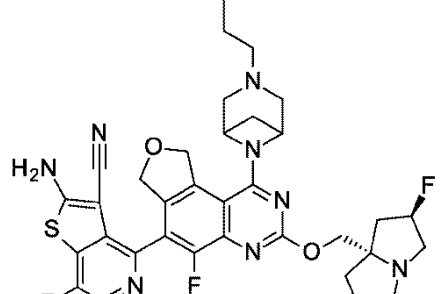
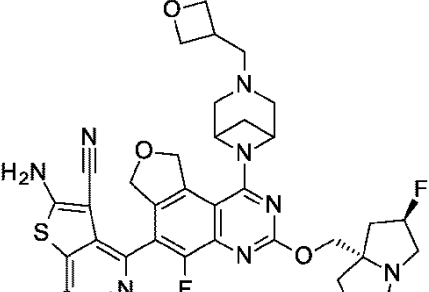
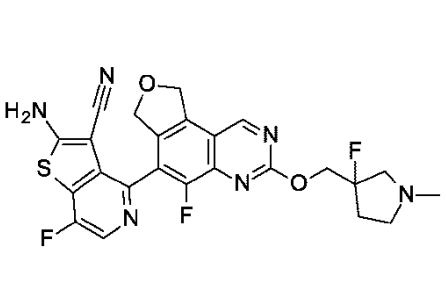
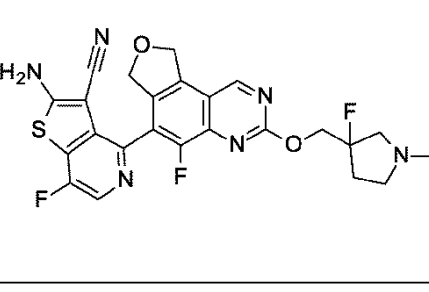
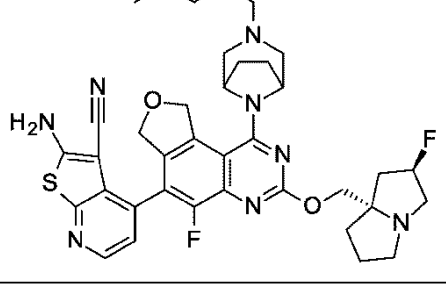
20

30

40

50

【表 1 - 3 9】

例 #	化合物	例 #	化合物
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	

【 0 1 4 6 】
(表 A の 続 き)

10

20

30

40

50

【表 1 - 4 0】

例 #	化合物	例 #	化合物
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	

【 0 1 4 7 】
(表 A の 続 き)

10

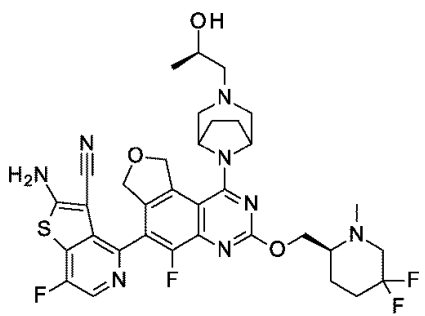
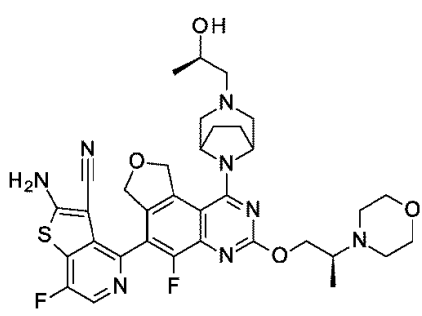
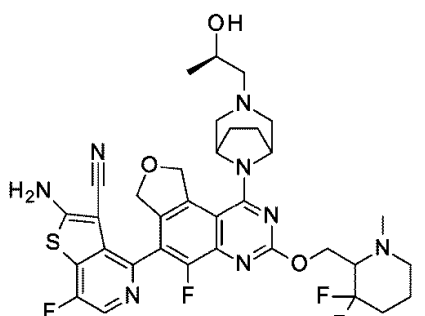
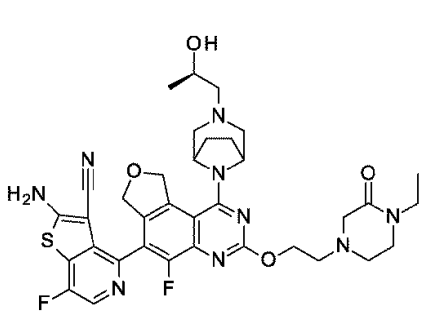
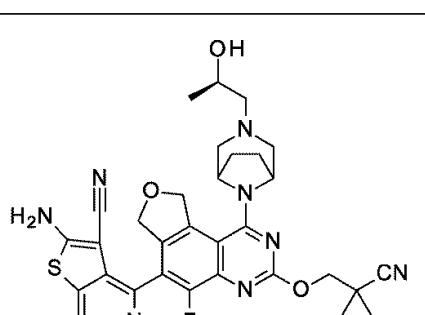
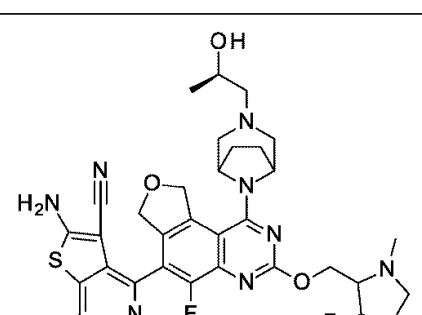
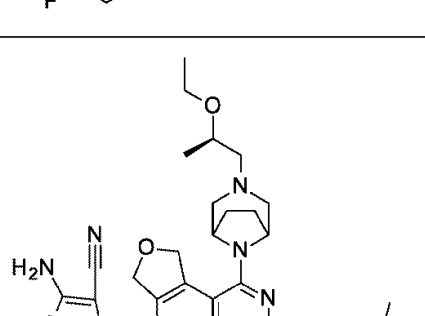
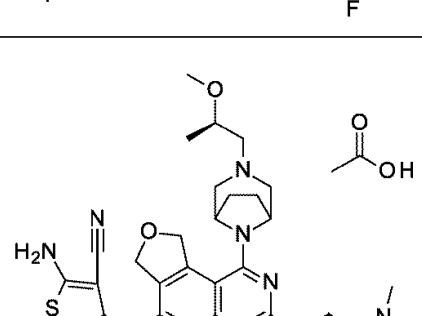
20

30

40

50

【表 1 - 4 1】

例 #	化合物	例 #	化合物
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	

【 0 1 4 8 】
(表 A の 続 き)

10

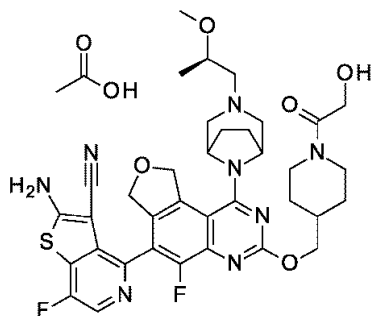
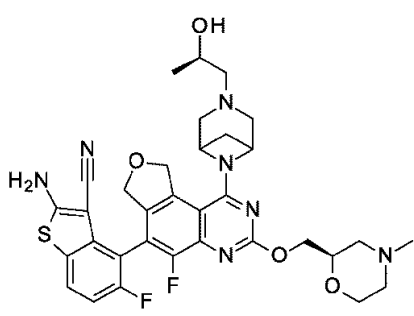
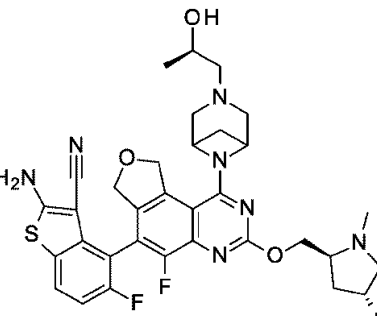
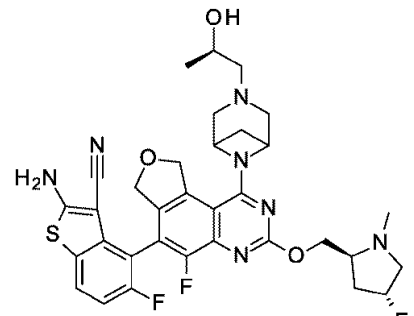
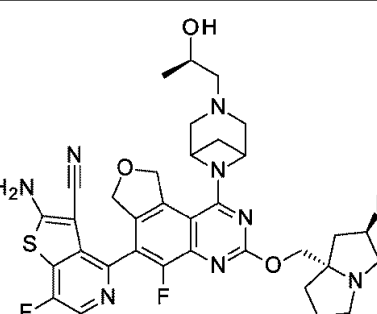
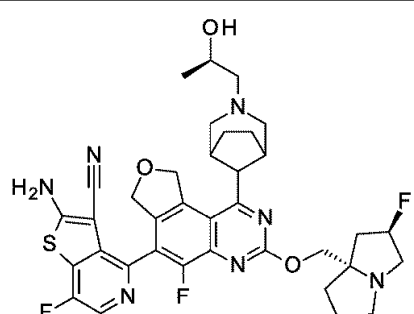
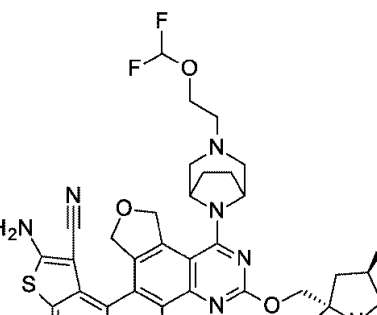
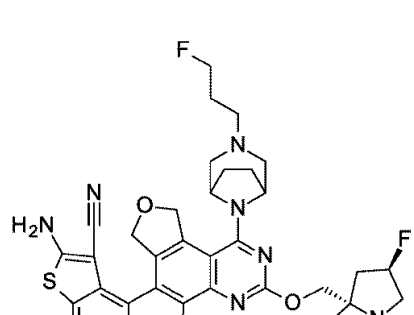
20

30

40

50

【表 1 - 4 2】

例 #	化合物	例 #	化合物
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	

【 0 1 4 9】

(表 A の 続 き)

10

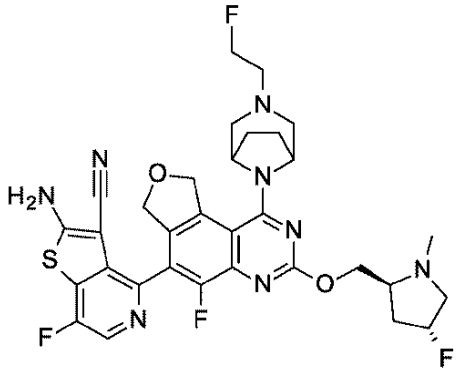
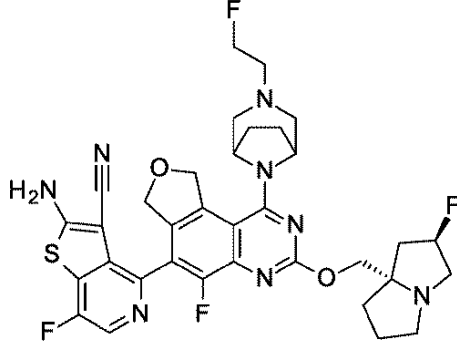
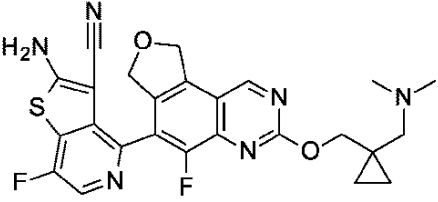
20

30

40

50

【表 1 - 4 3】

例 #	化合物	例 #	化合物
373		374	
375			

【0150】

表 A の化学図は、示される特定の化合物のキラル態様の表示を含む。しかしながら、表 A の化学図は、それらの化合物の全ての可能なキラル特徴を含まず、示されるキラル表示は、示されるキラル態様への変化を除外するようには意図されていない。したがって、化合物の代替のキラルバージョン、並びにキラル属性の異なる組み合わせが本明細書で企図され、本明細書に含まれる。

【0151】

式 I、I a、II、II a、III、III a、IV、若しくは IV a の化合物、又はその薬学的に許容される塩において、化合物は、

【0152】

10

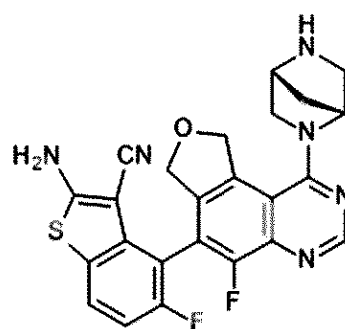
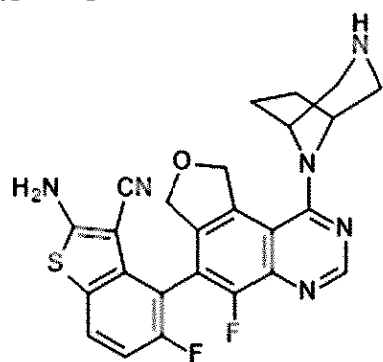
20

30

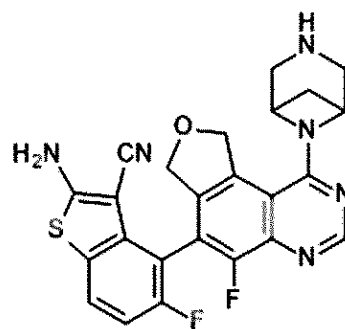
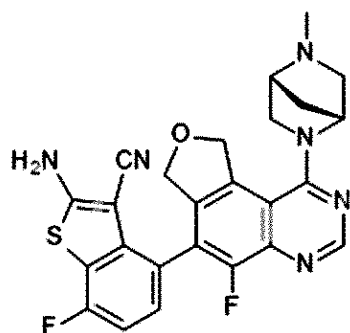
40

50

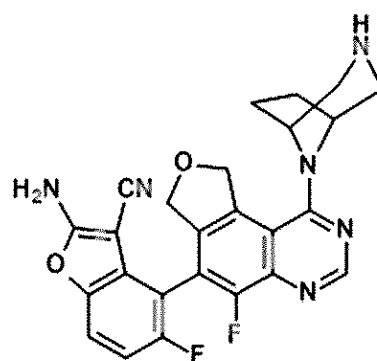
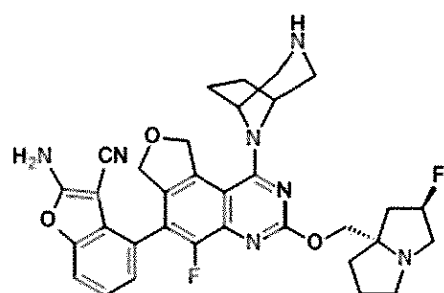
【化 3 7】



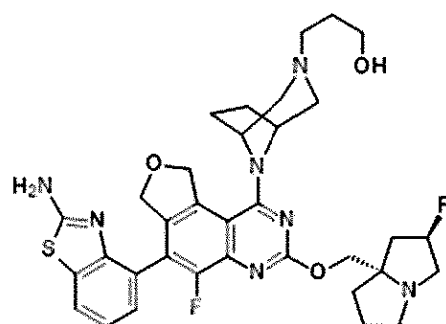
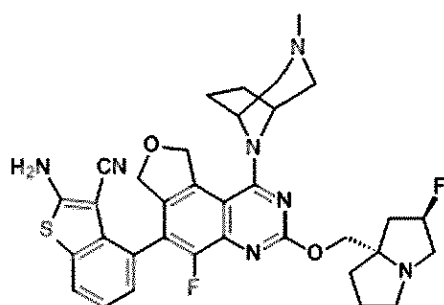
10



20



30

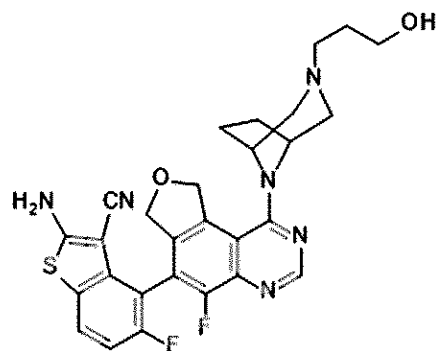
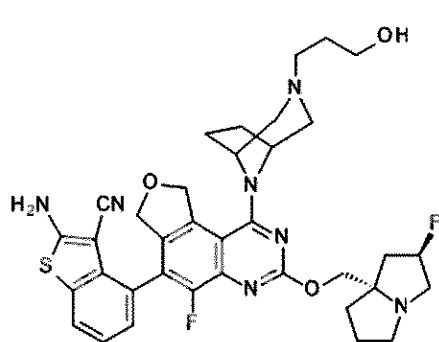


40

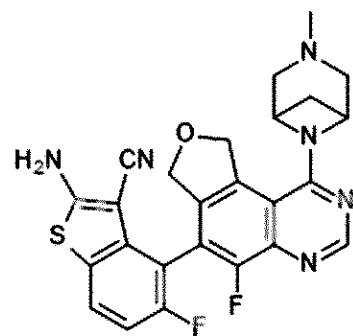
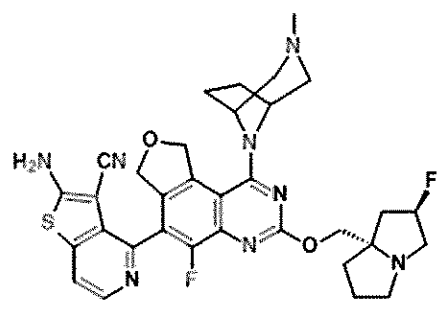
【 0 1 5 3】

50

【化 3 8】

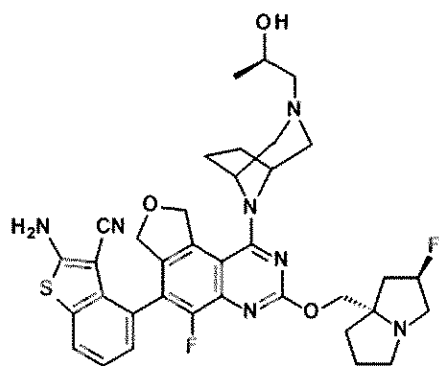


10



、及び

20



30

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0154】

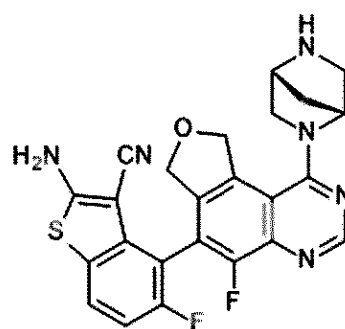
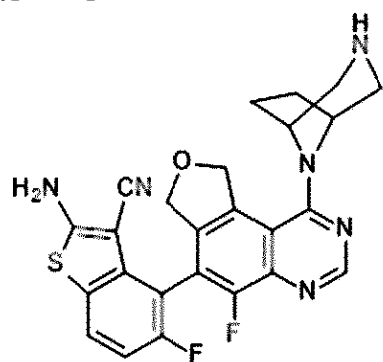
式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、若しくはIVaの更なる化合物、又はその薬学的に許容される塩において、化合物は、

【0155】

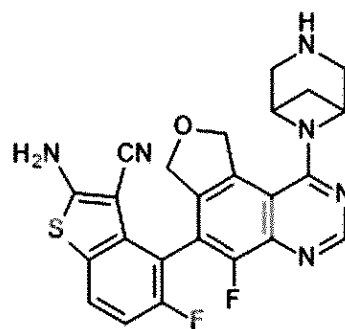
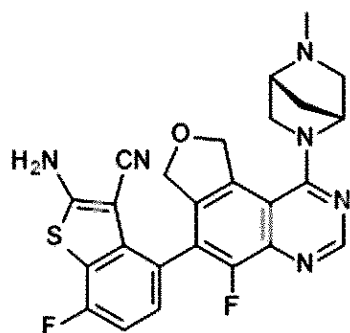
40

50

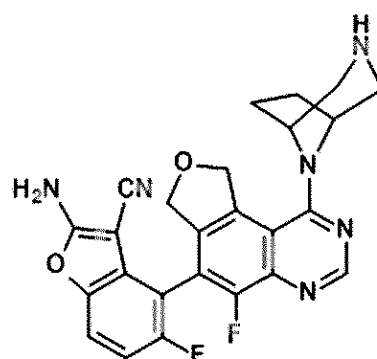
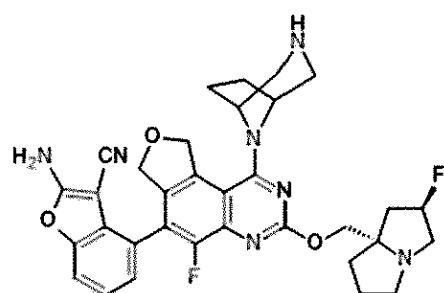
【化 3 9】



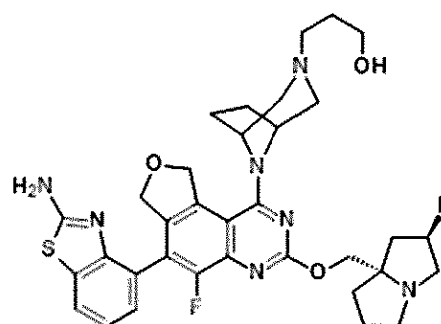
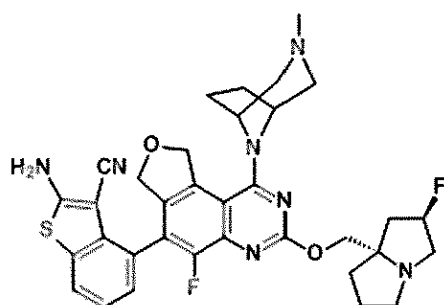
10



20



30

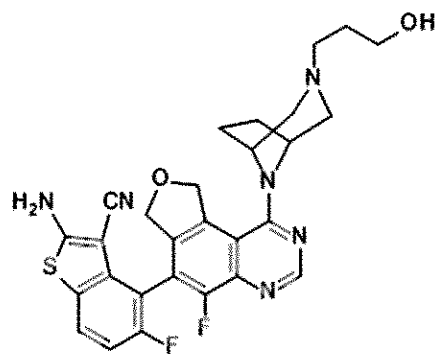
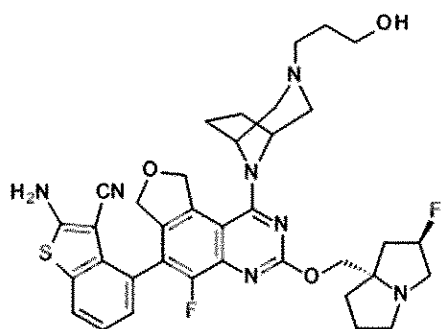


40

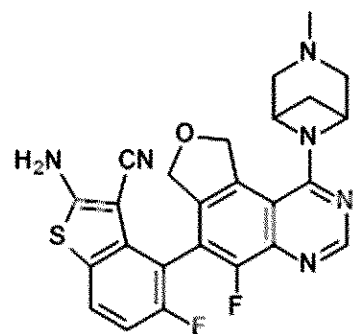
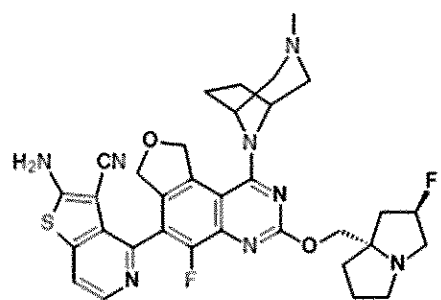
【 0 1 5 6】

50

【化 4 0】

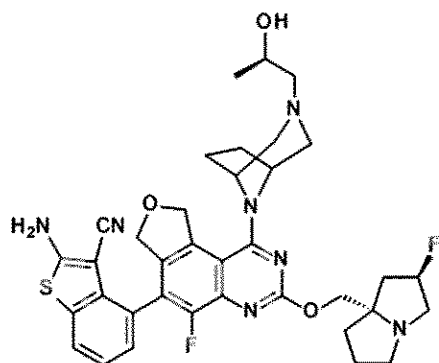


10



、及び

20



30

から選択される。

【 0 1 5 7 】

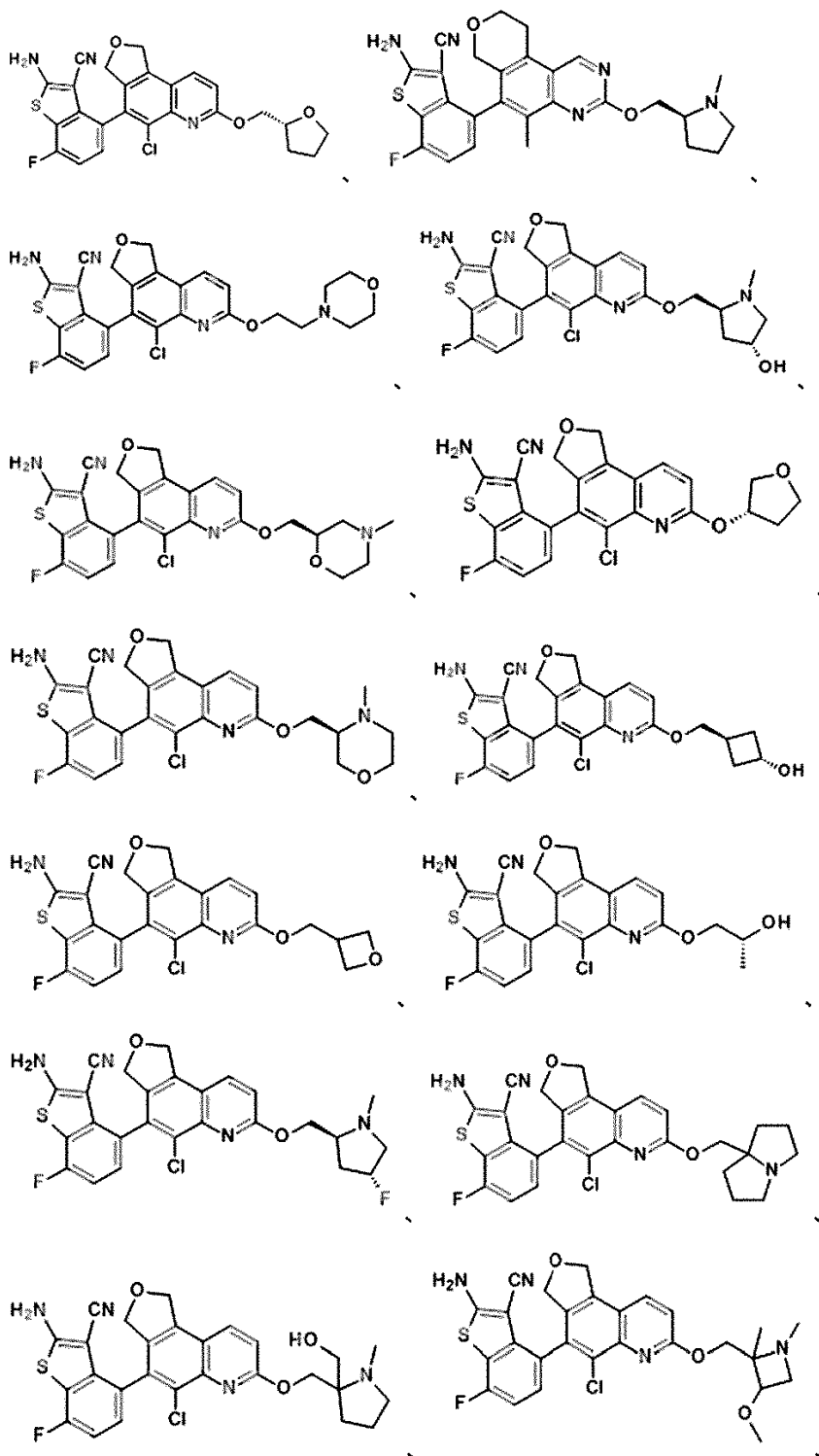
式 I、I a、I I、I I a、I I I、I I I a、I V、若しくは I V a の更なる化合物、又はその薬学的に許容される塩において、化合物は、

【 0 1 5 8 】

40

50

【化 4 1】



10

20

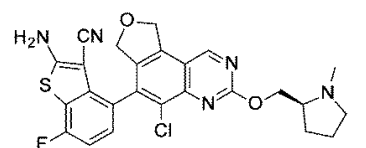
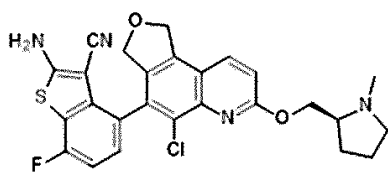
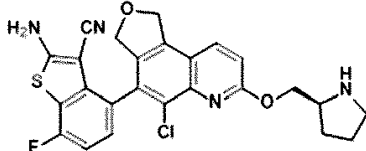
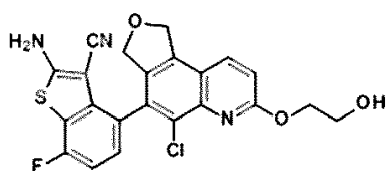
30

40

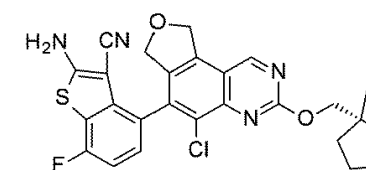
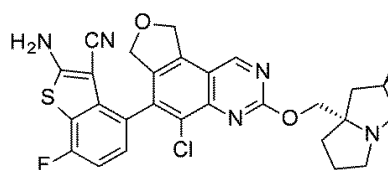
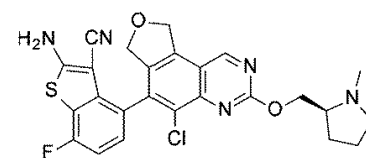
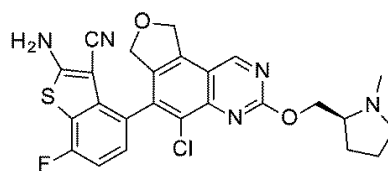
【 0 1 5 9 】

50

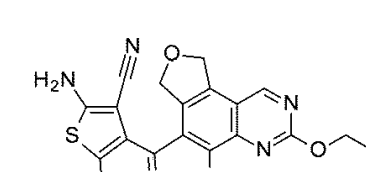
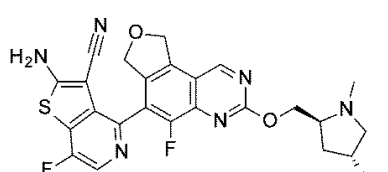
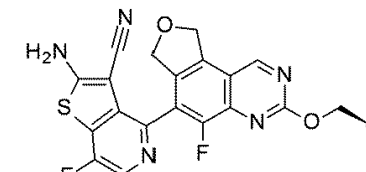
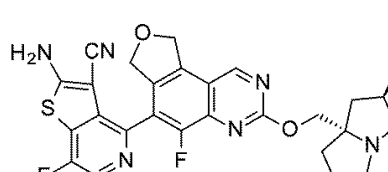
【化 4 2】



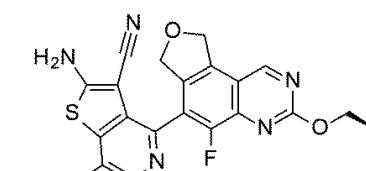
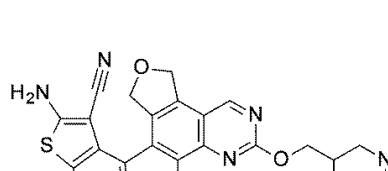
10



20



30

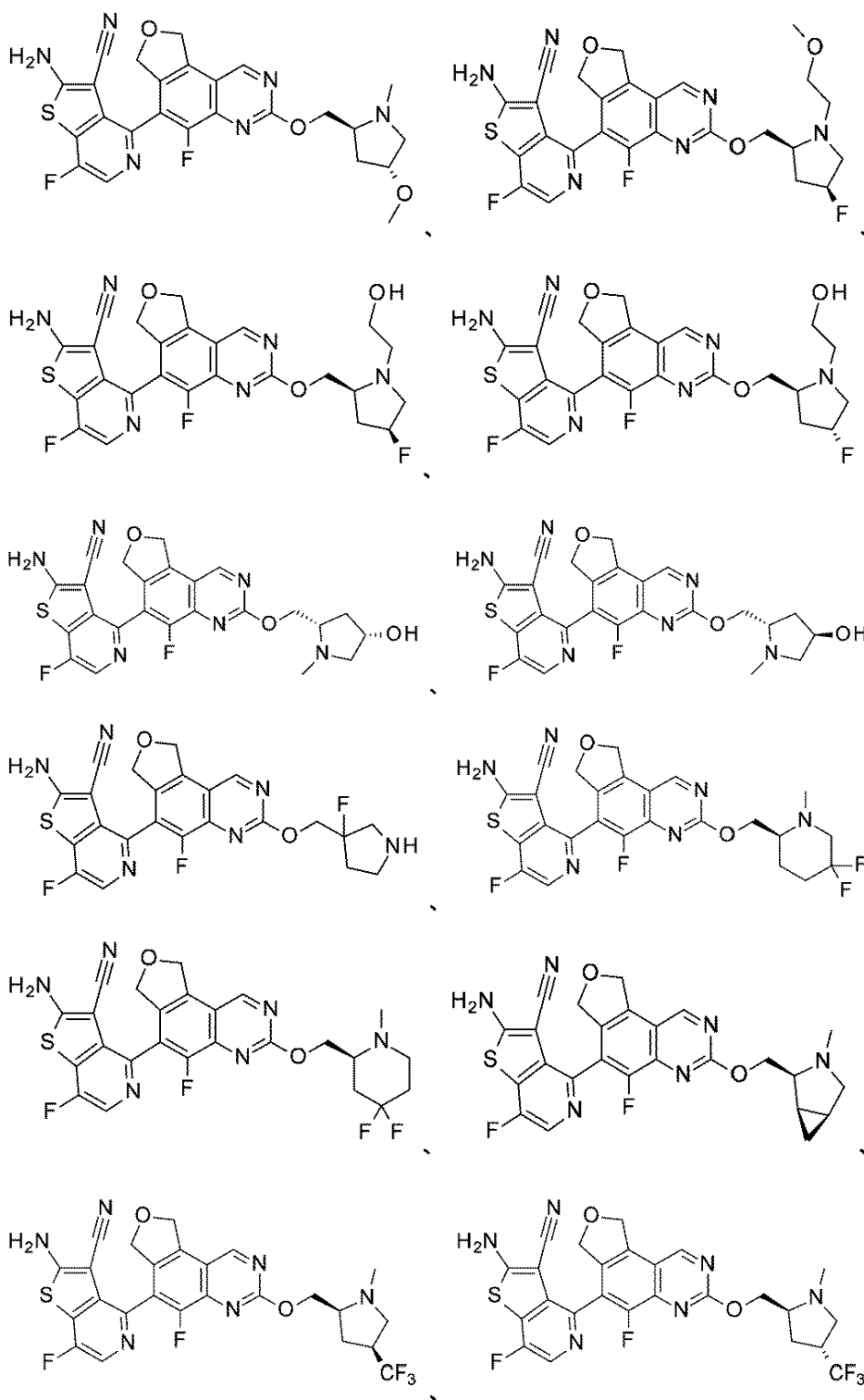


40

【 0 1 6 0 】

50

【化 4 3】



【0 1 6 1】

10

20

30

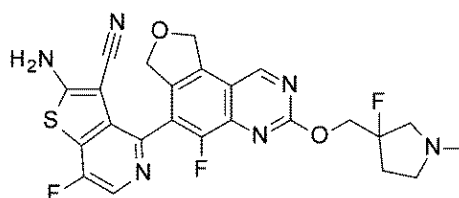
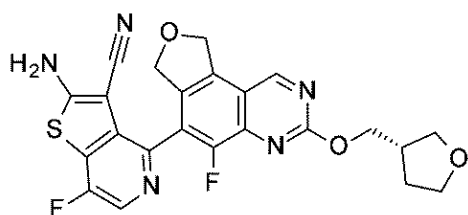
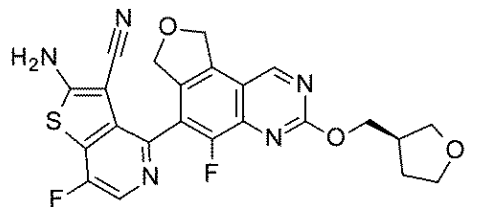
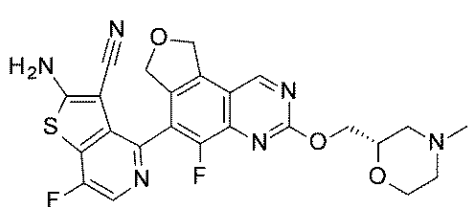
40

50

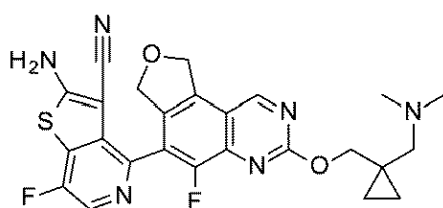
Figure 1 displays 14 chemical structures, numbered 1 through 14, arranged in a 7x2 grid. Each structure is a complex molecule featuring a central benzimidazole core with various substituents, including a thiazole ring, a cyano group, a fluorine atom, and a morpholine ring. The structures are numbered 1 through 14.

【 0 1 6 2 】

【化 4 5】



及び



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0163】

式Ⅰ、Ⅰa、ⅠⅠ、ⅠⅠa、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠa、ⅠⅣ、若しくはⅠⅣaの更なる化合物、又はその薬学的に許容される塩において、化合物は、

【0164】

10

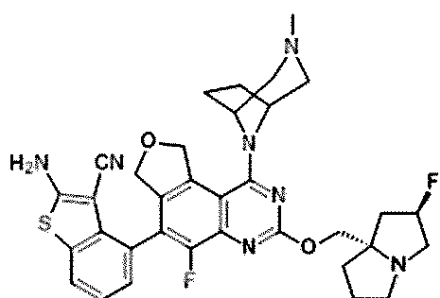
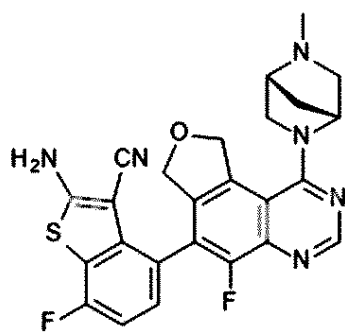
20

30

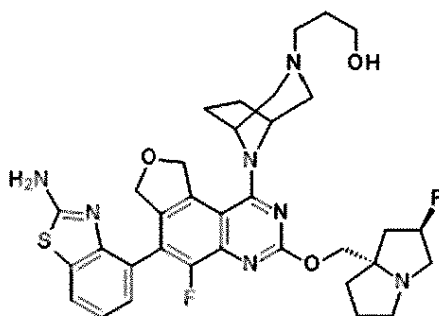
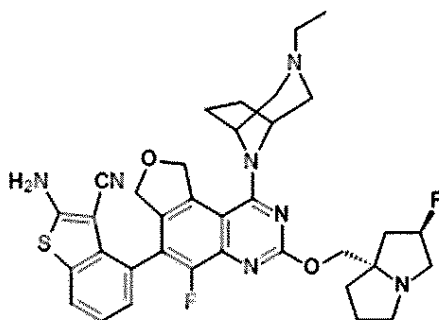
40

50

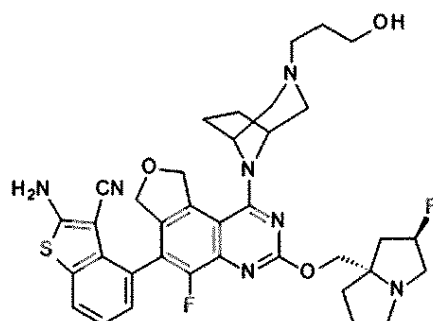
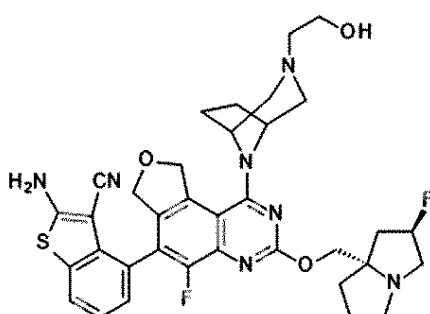
【化 4 6】



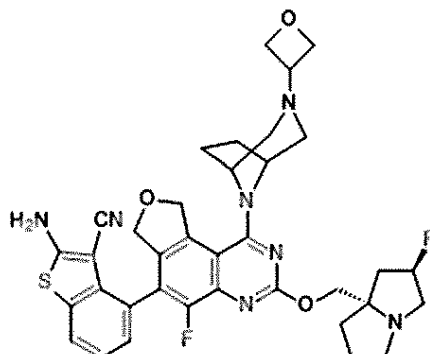
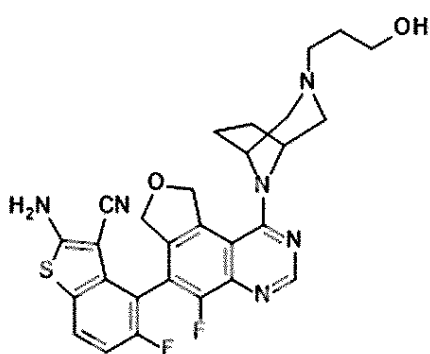
10



20



30

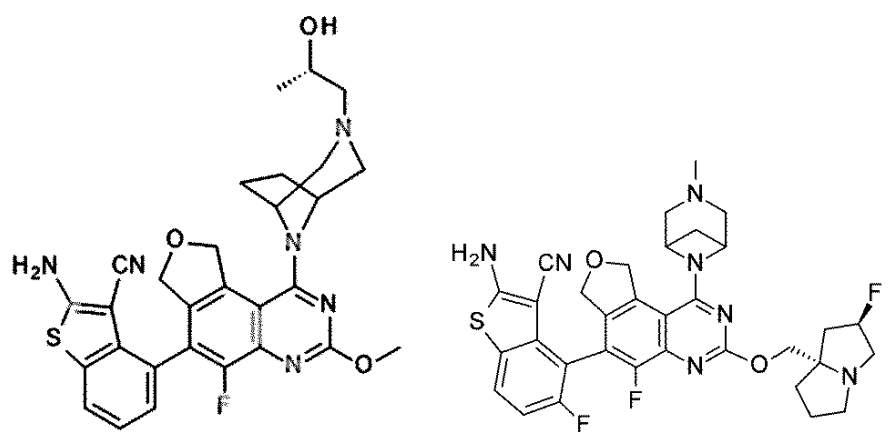
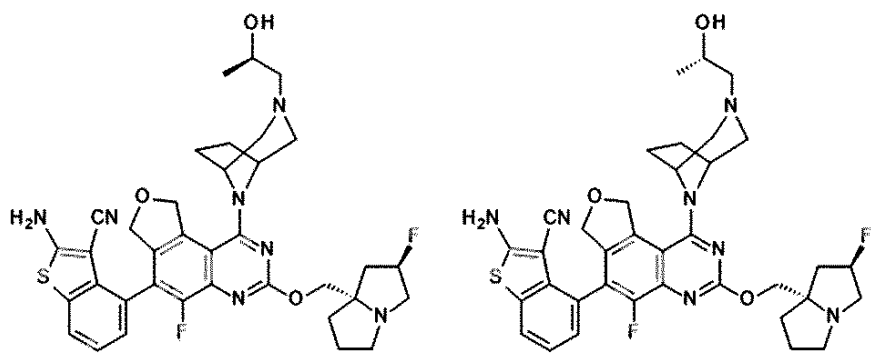
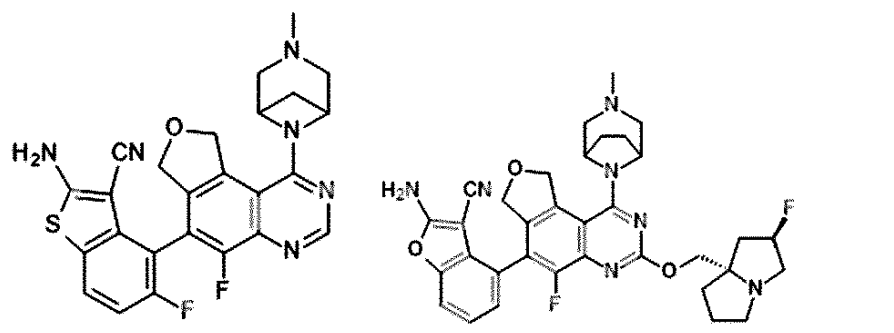
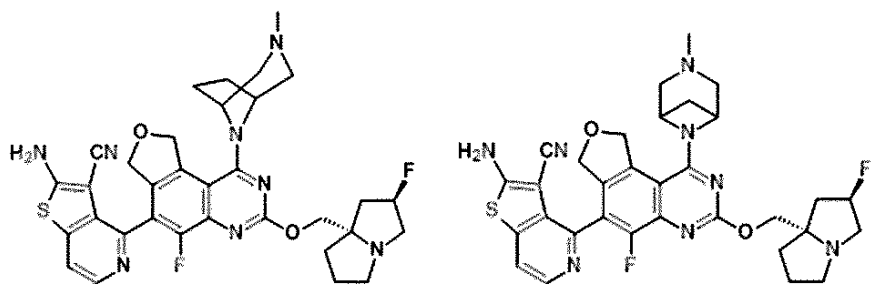


40

【 0 1 6 5】

50

【化 4 7】



【 0 1 6 6 】

10

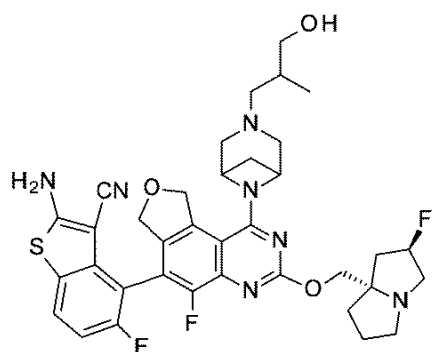
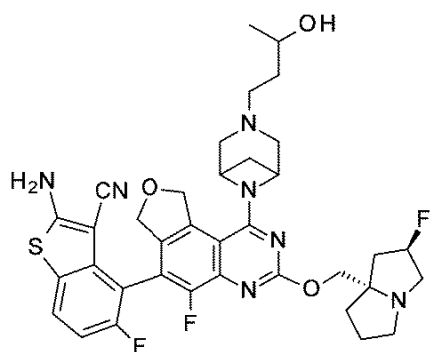
20

30

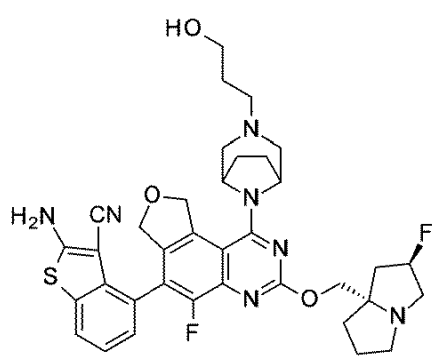
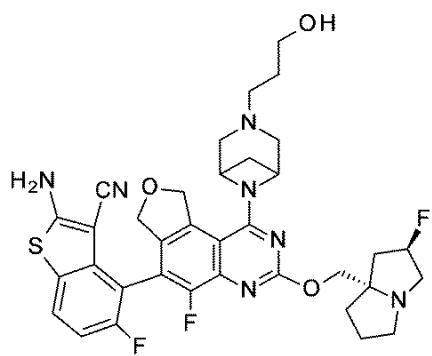
40

50

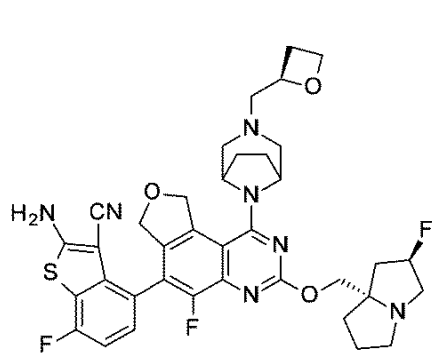
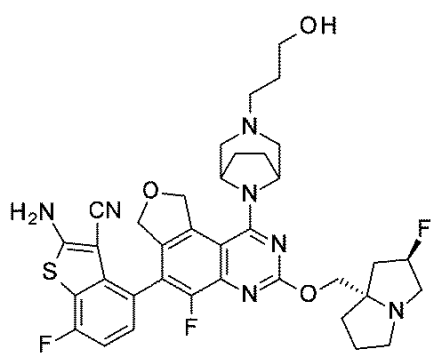
【化 4 8】



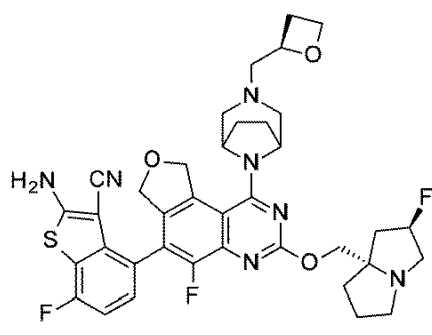
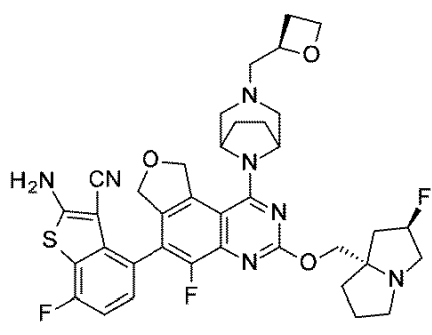
10



20



30

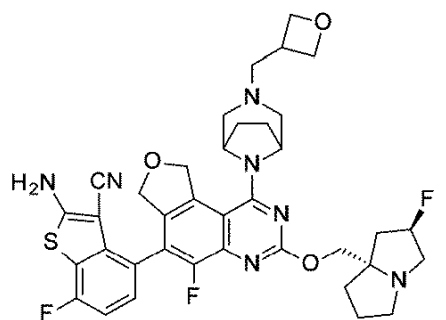
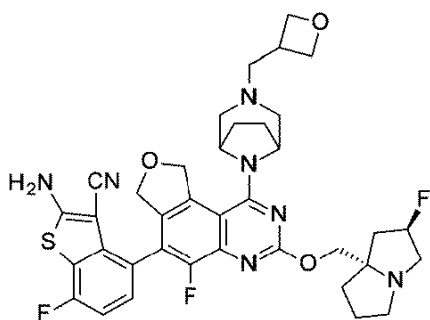


40

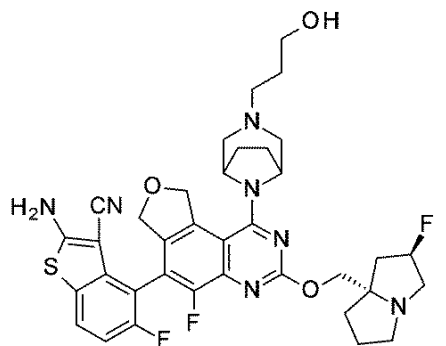
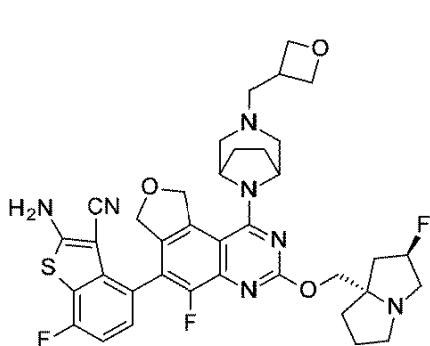
【 0 1 6 7 】

50

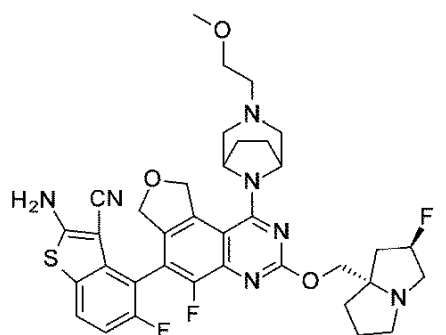
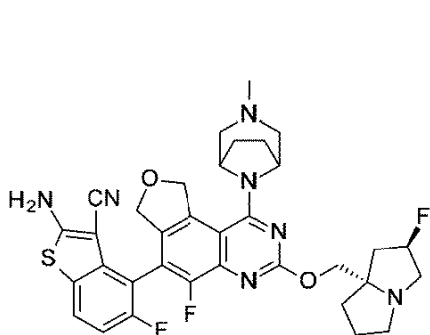
【化 4 9】



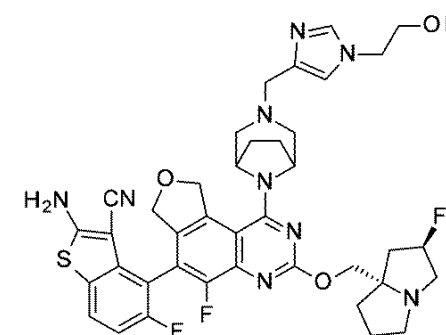
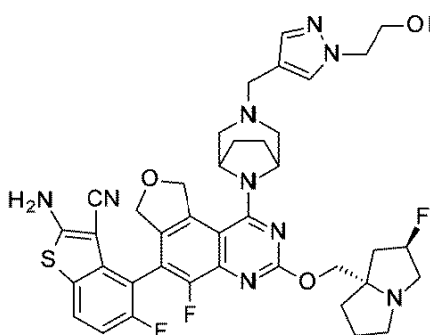
10



20



30

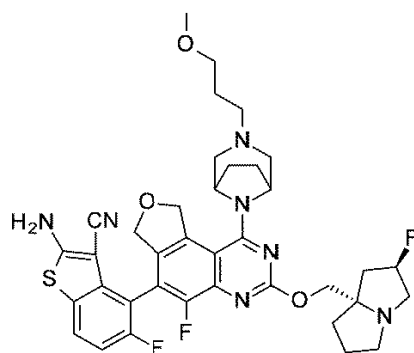
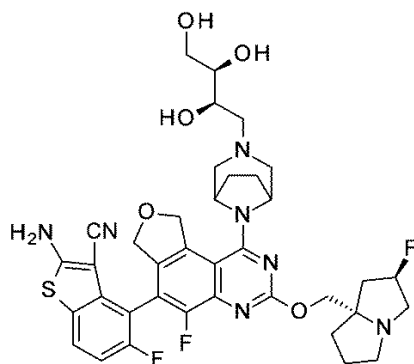


40

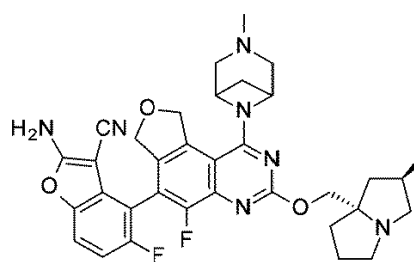
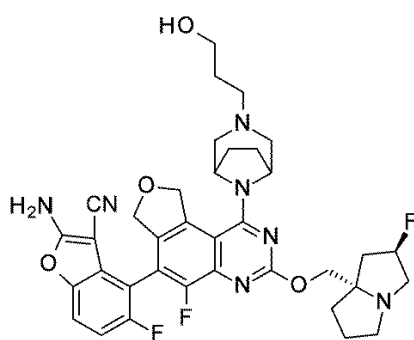
【 0 1 6 8 】

50

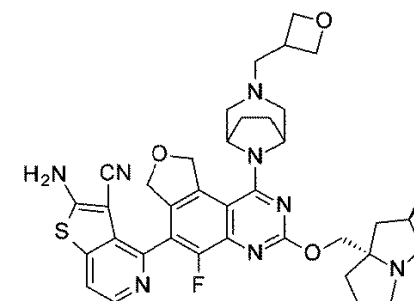
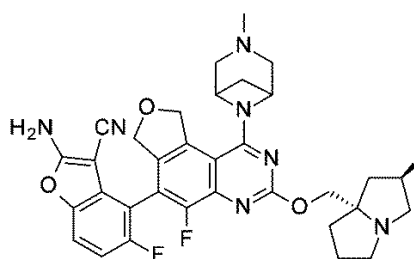
【化 5 0】



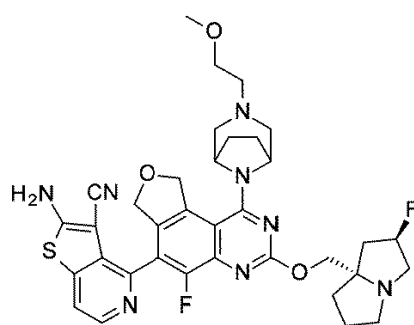
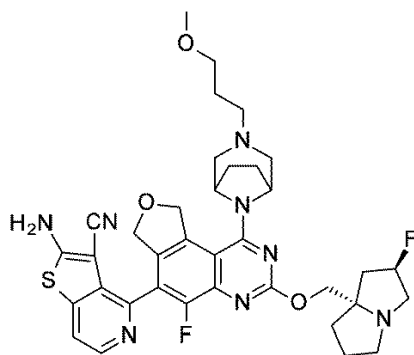
10



20



30

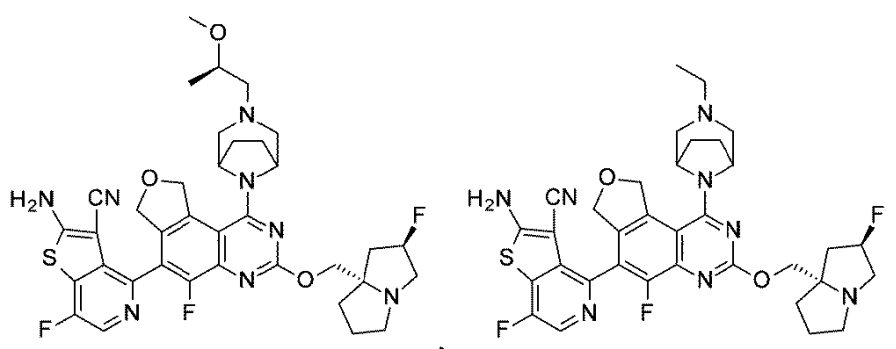
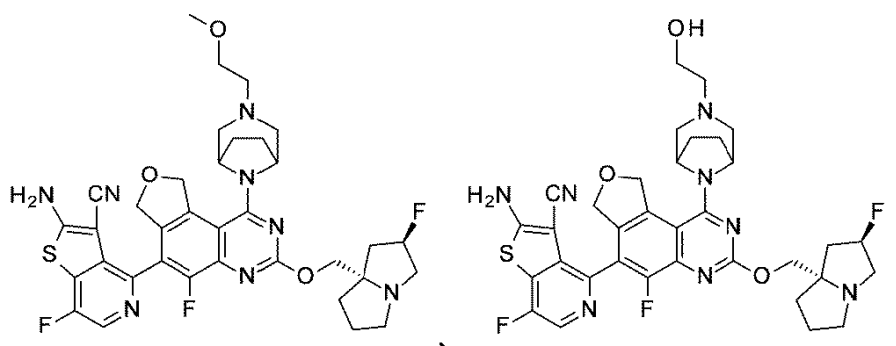
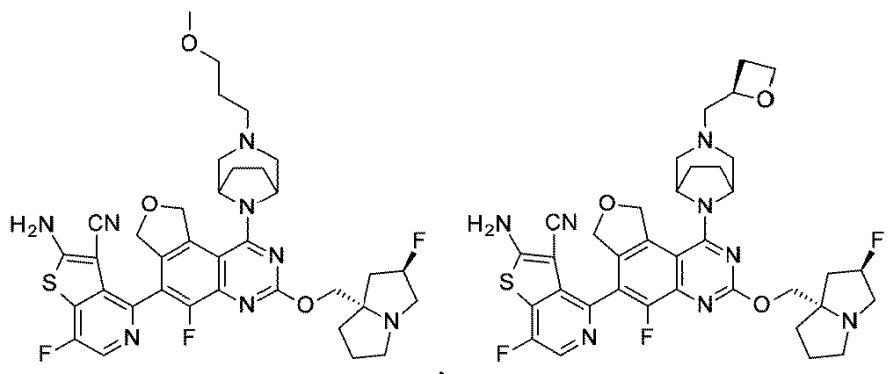
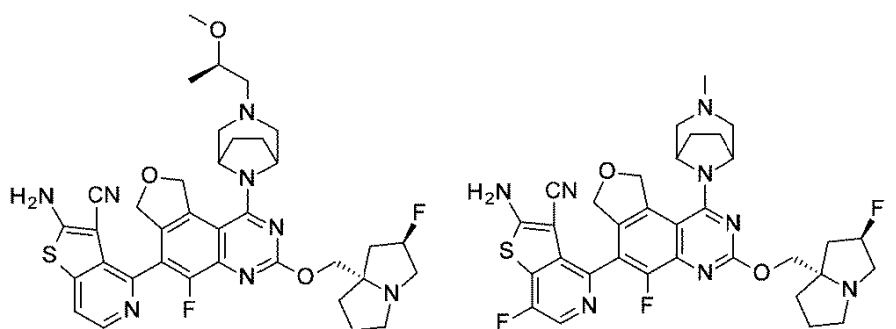


40

【 0 1 6 9 】

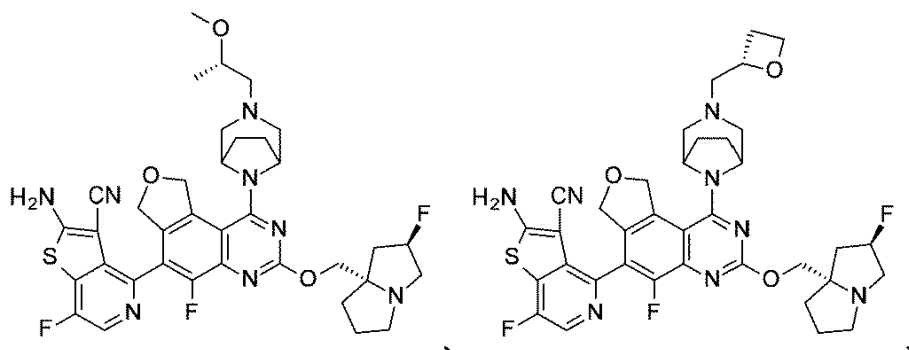
50

【化 5 1】

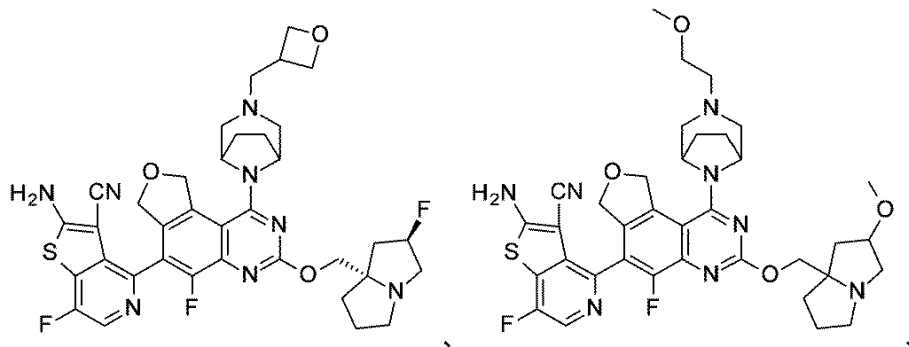


【 0 1 7 0 】

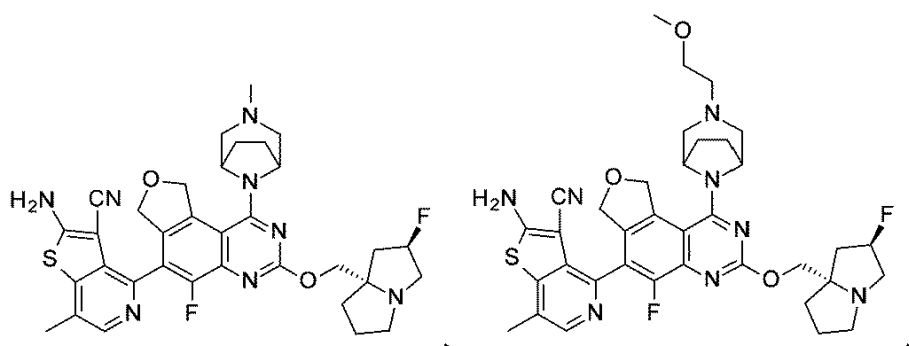
【化 5 2】



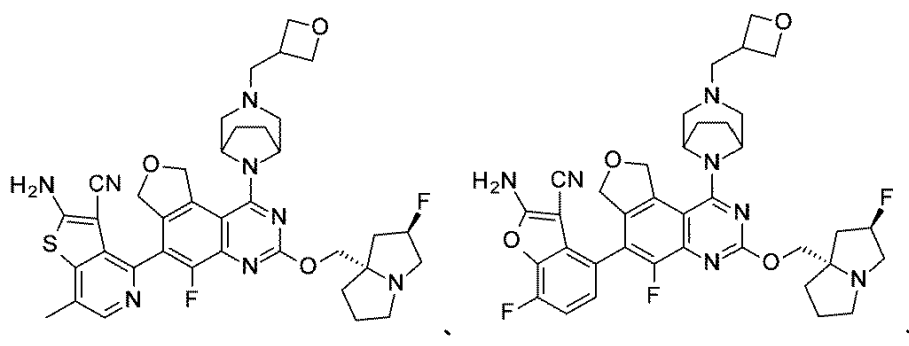
10



20



30

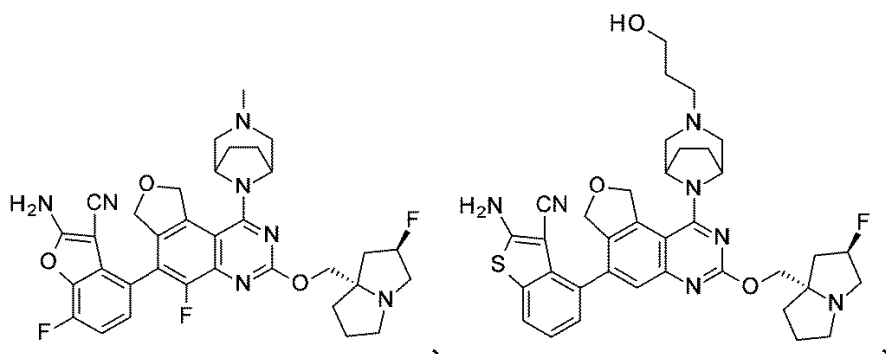


40

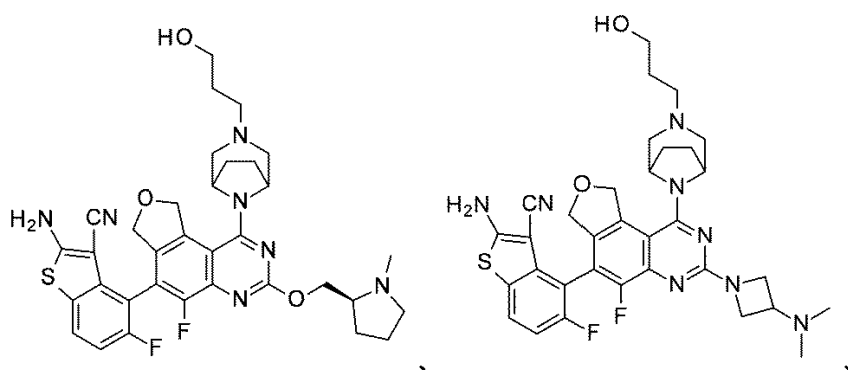
【 0 1 7 1 】

50

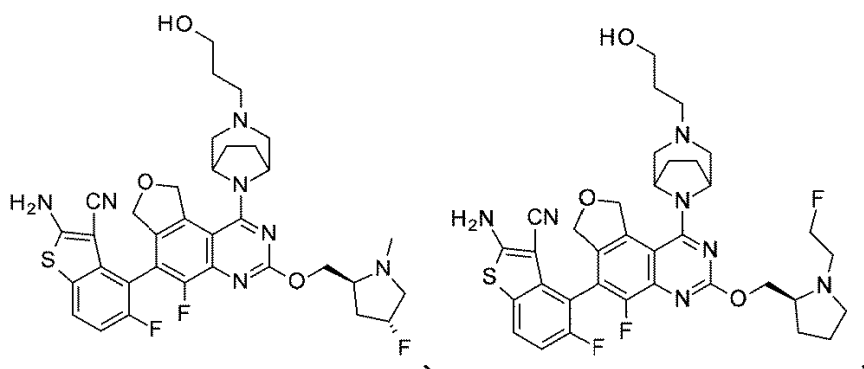
【化 5 3】



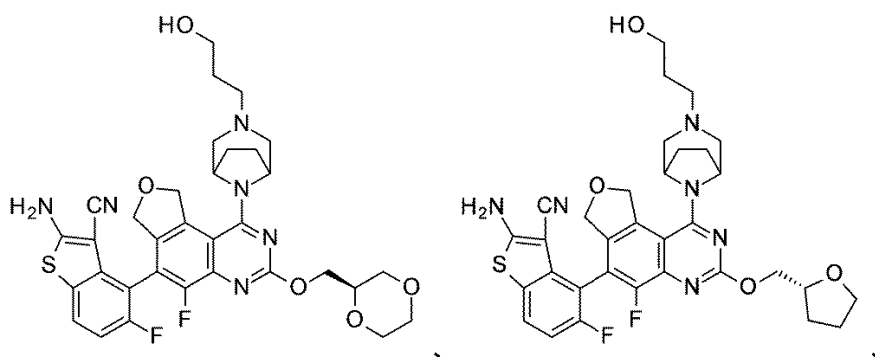
10



20



30

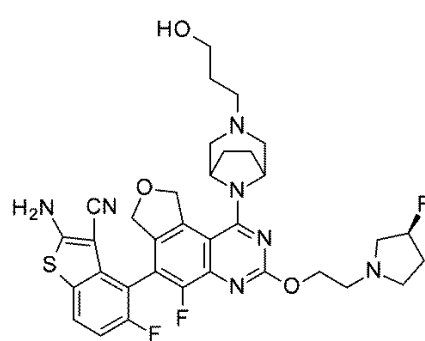
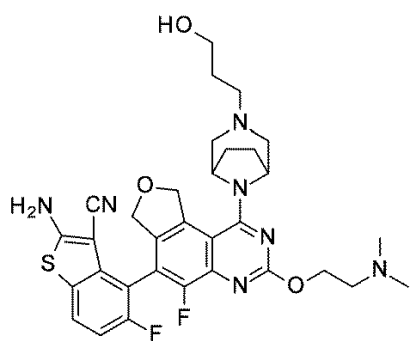


40

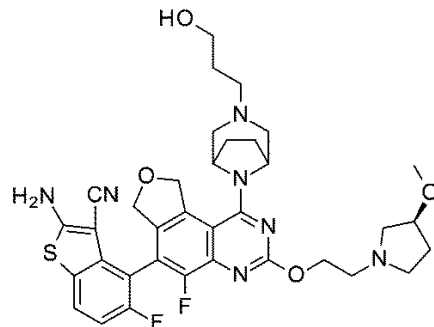
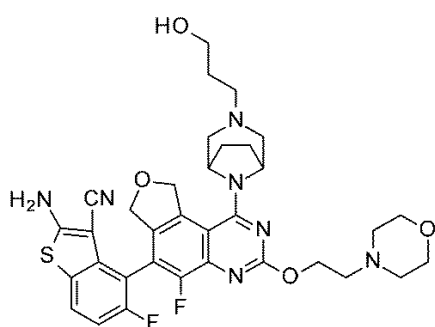
【 0 1 7 2 】

50

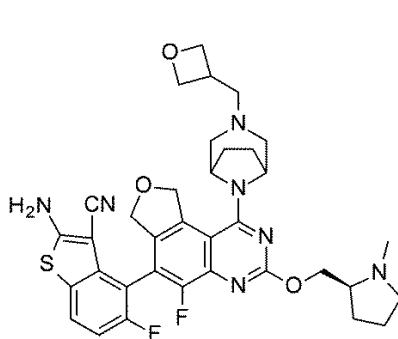
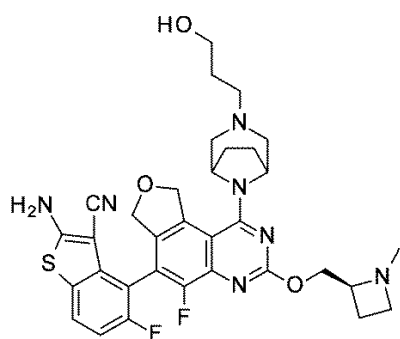
【化 5 4】



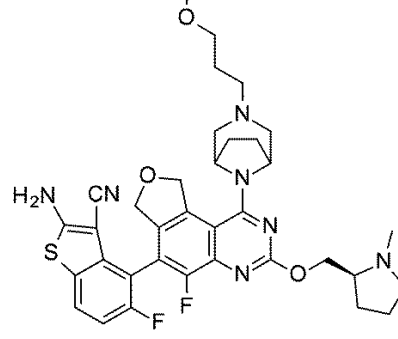
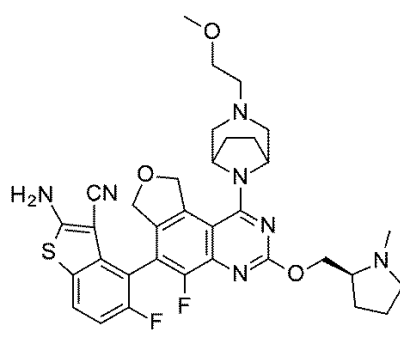
10



20



30

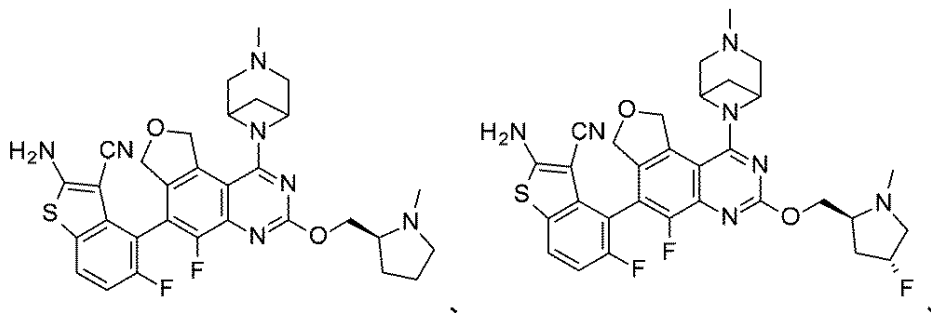


40

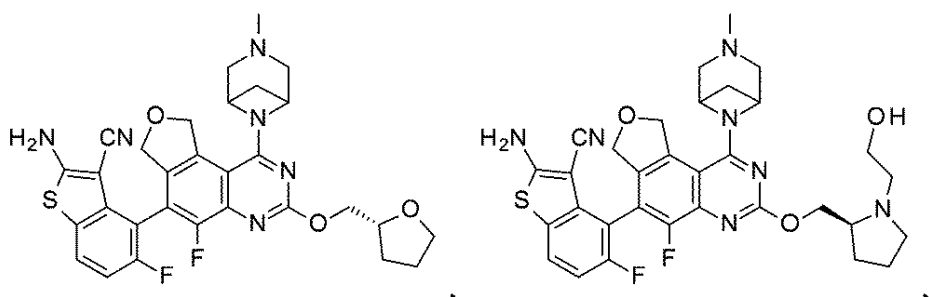
【 0 1 7 3 】

50

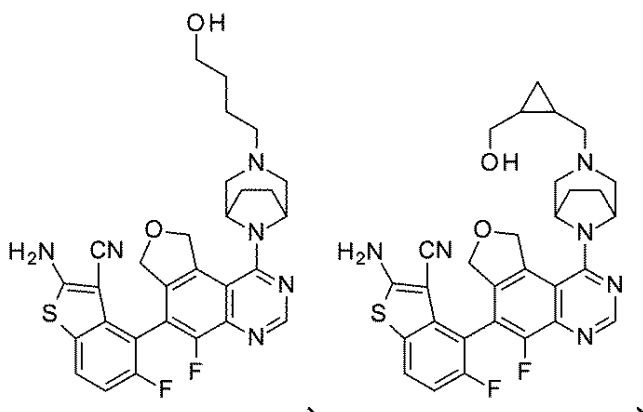
【化 5 5】



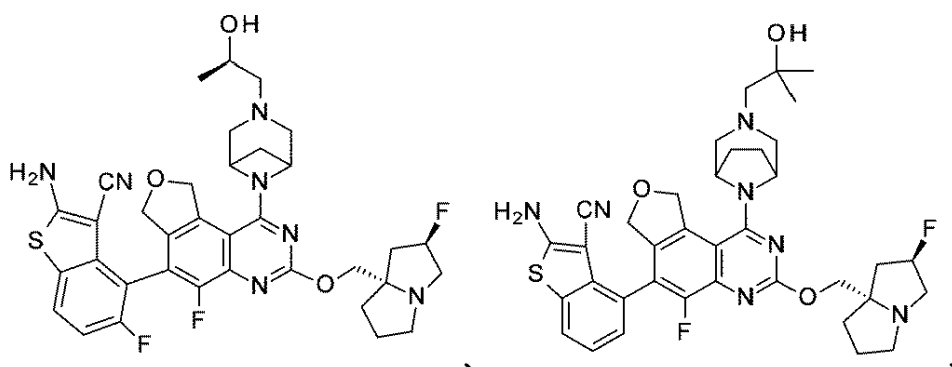
10



20



30

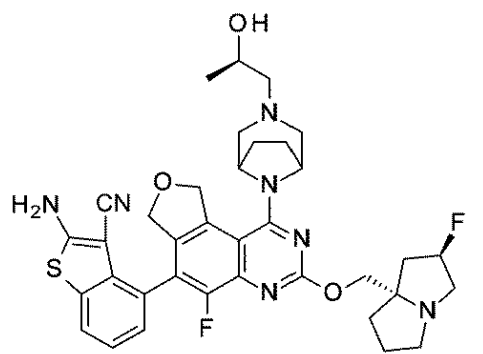
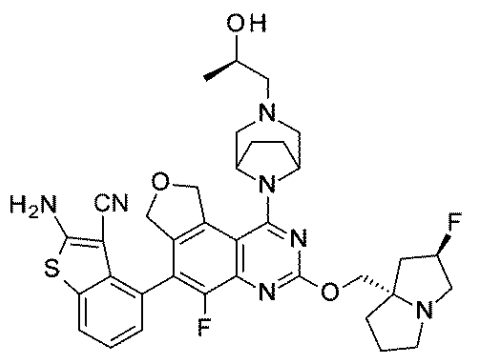


40

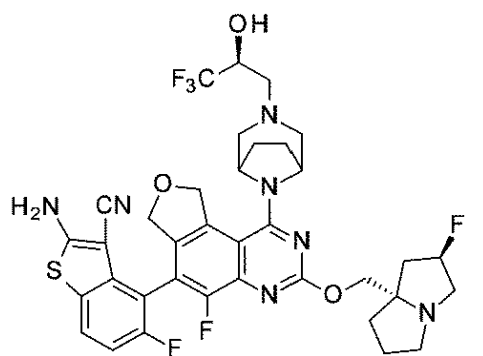
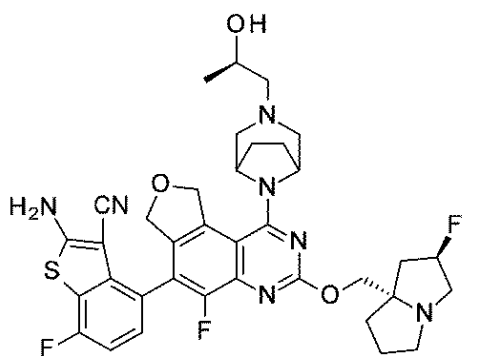
【 0 1 7 4 】

50

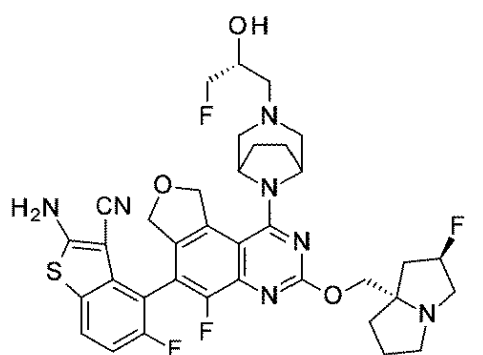
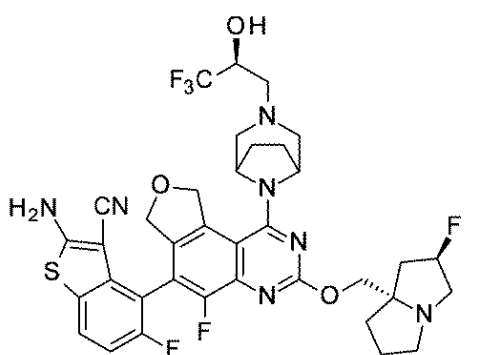
【化 5 6】



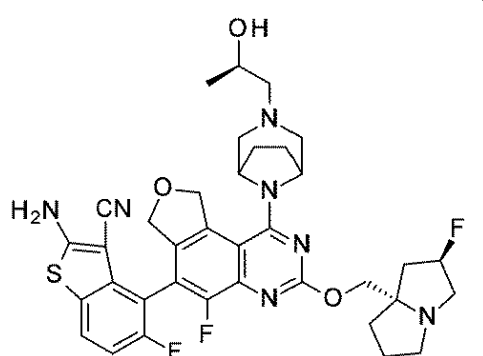
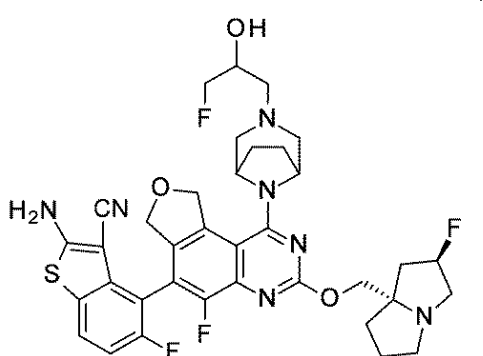
10



20



30

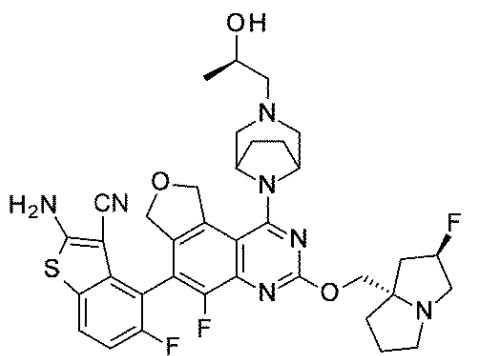


40

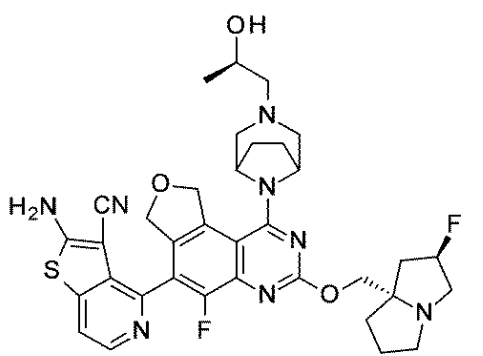
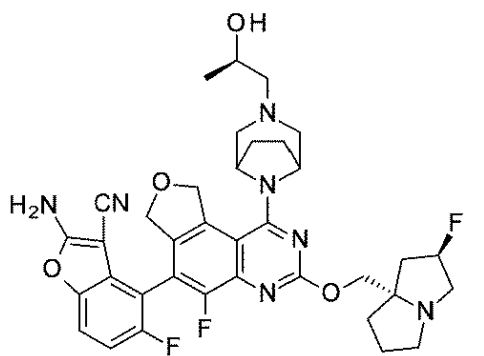
【 0 1 7 5 】

50

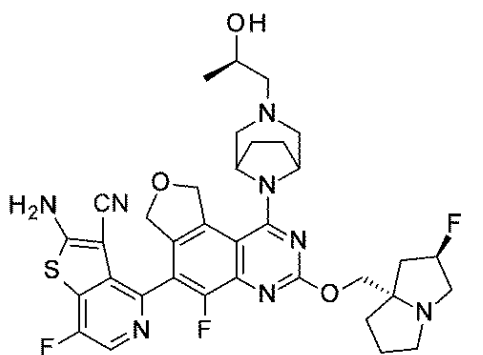
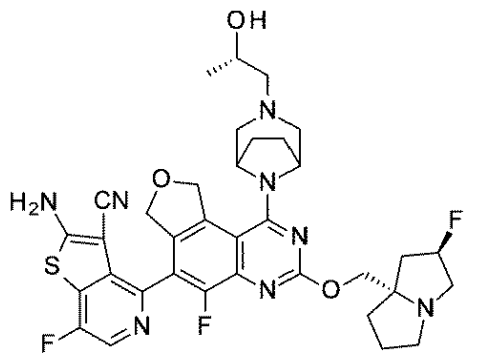
【化 5 7】



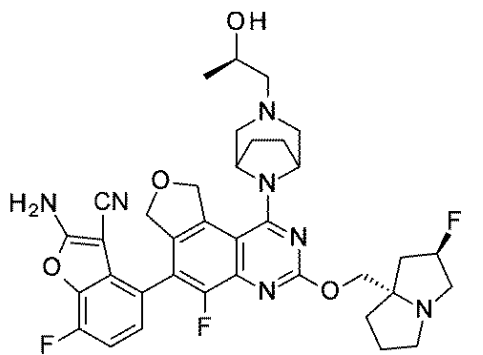
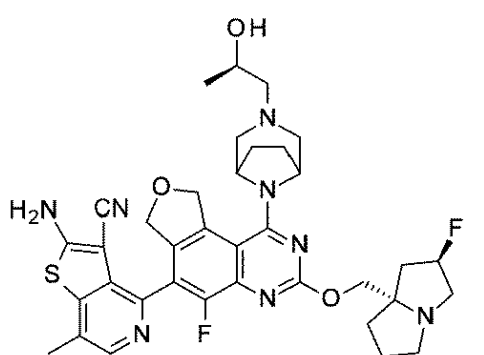
10



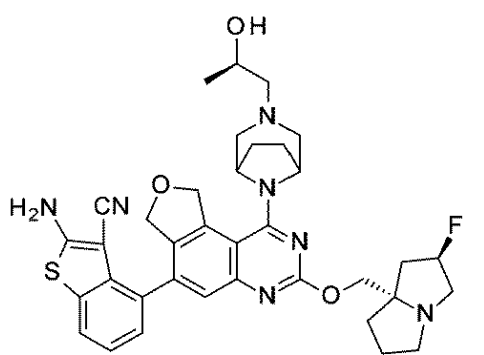
20



30

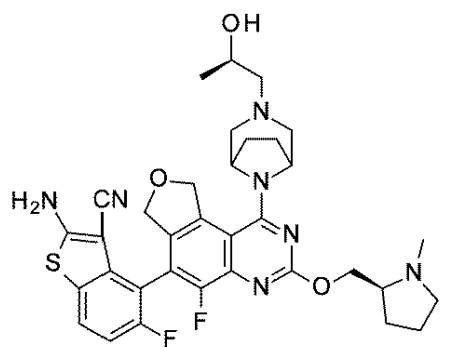
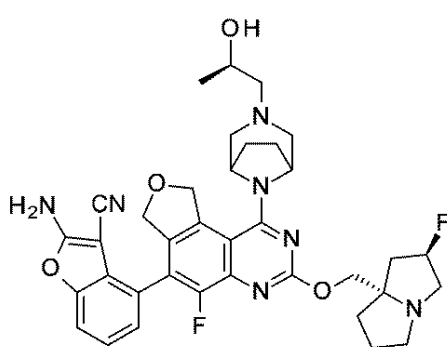


40

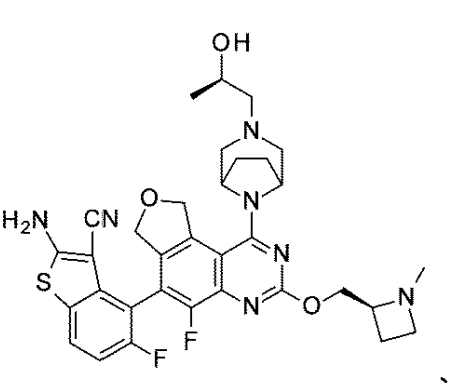
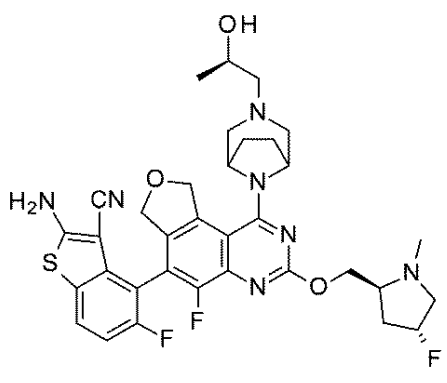


【 0 1 7 6 】

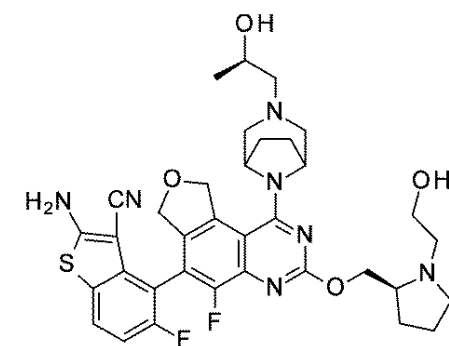
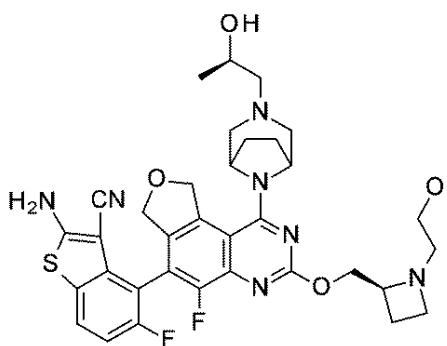
【化 5 8】



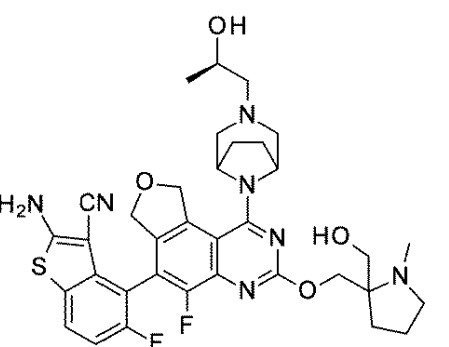
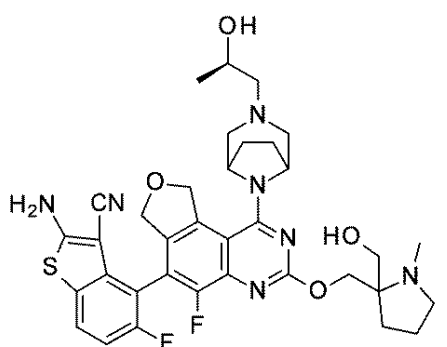
10



20



30

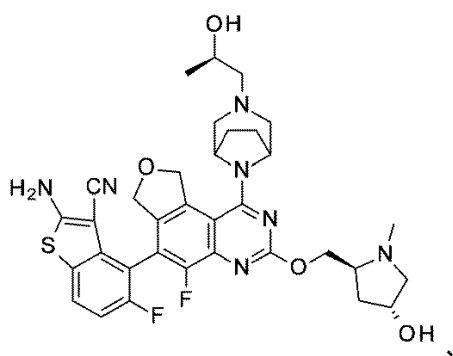


40

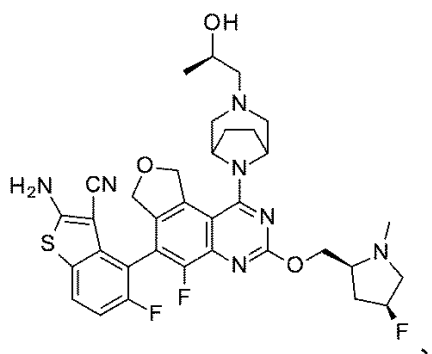
【 0 1 7 7 】

50

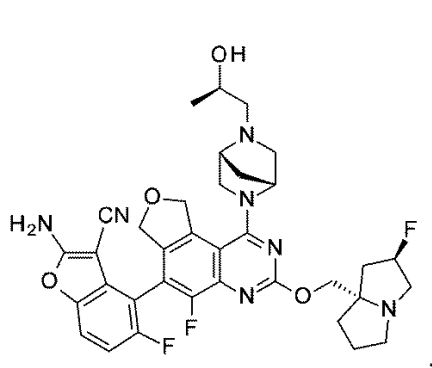
【化 5 9】



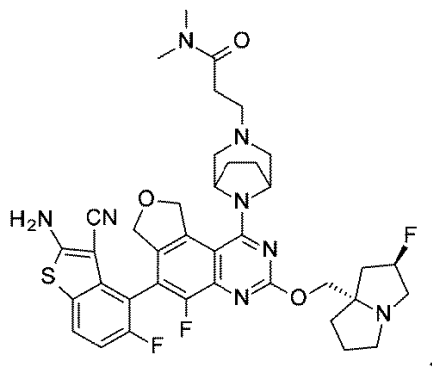
10



20

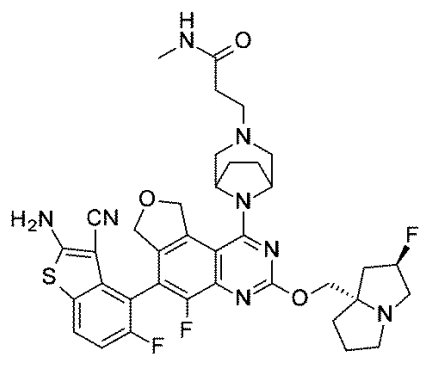


30



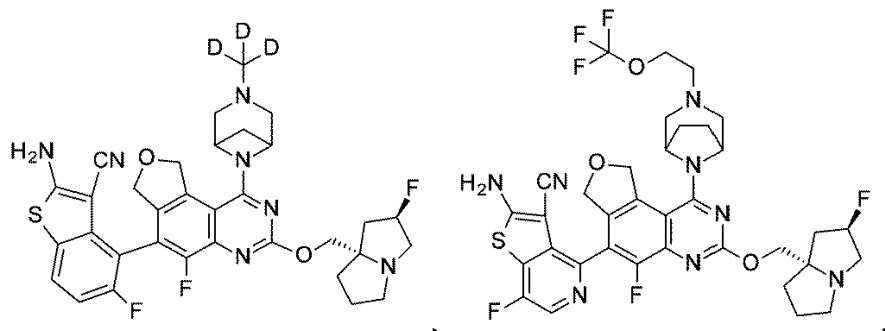
40

【 0 1 7 8 】

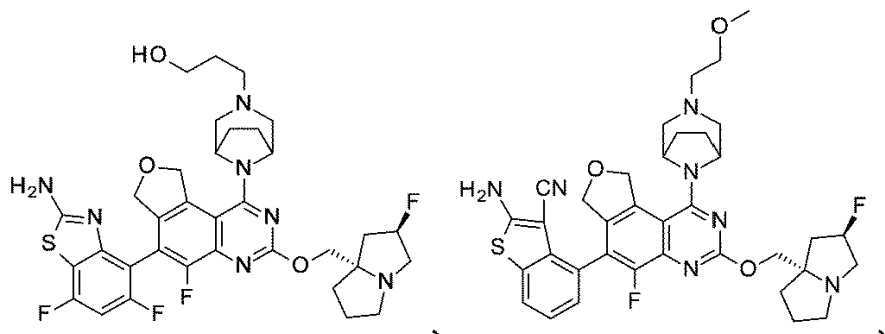


50

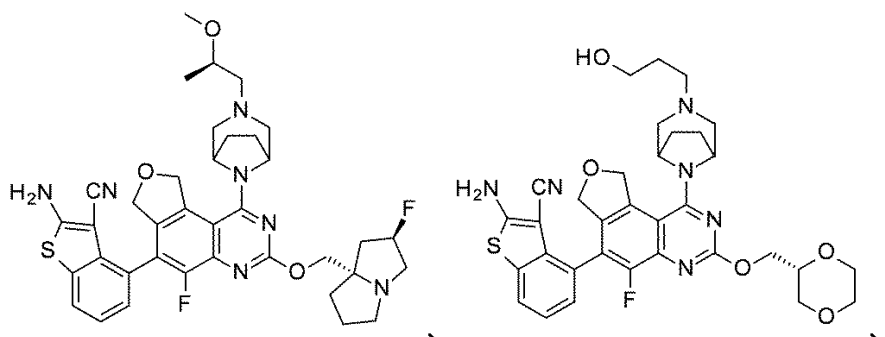
【化 6 0】



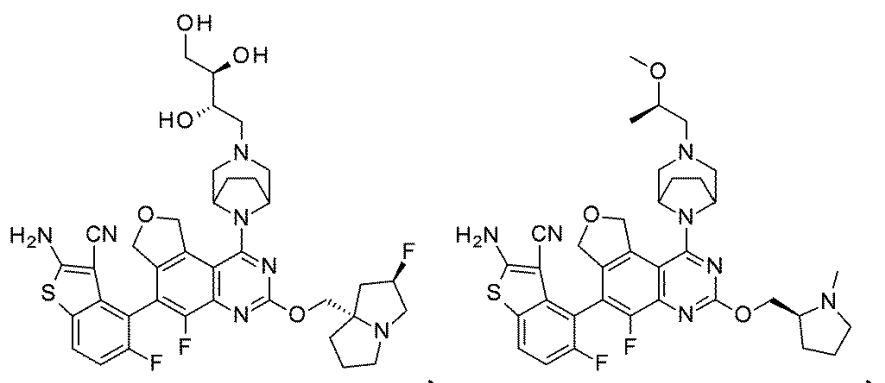
10



20



30

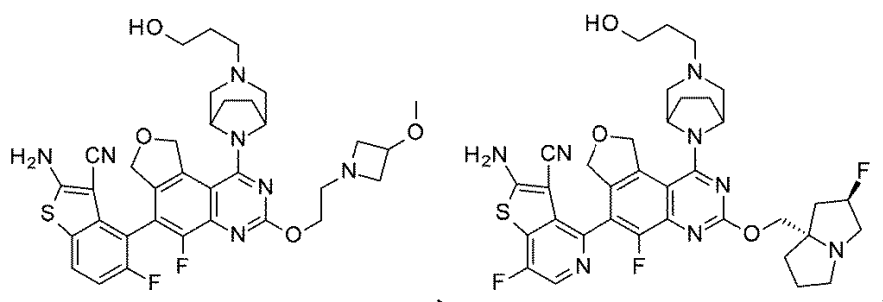


40

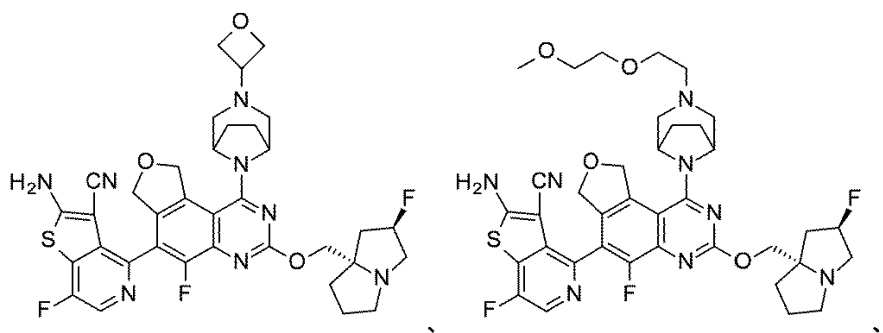
【 0 1 7 9】

50

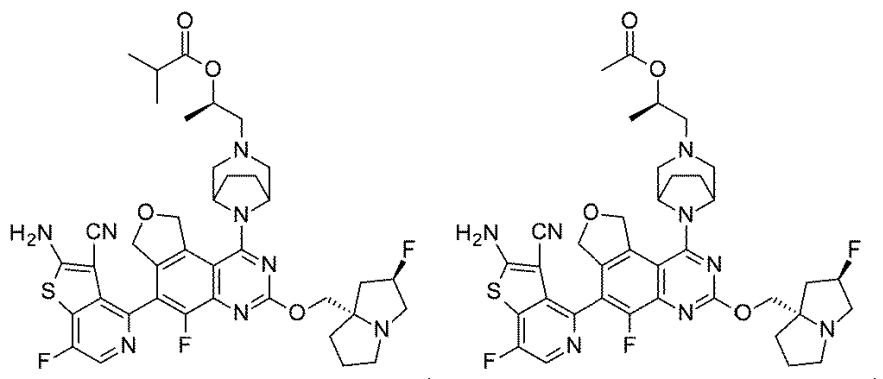
【化 6 1】



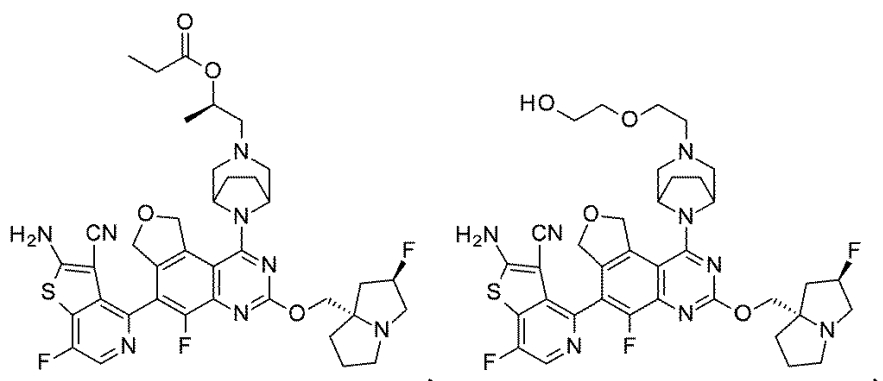
10



20



30

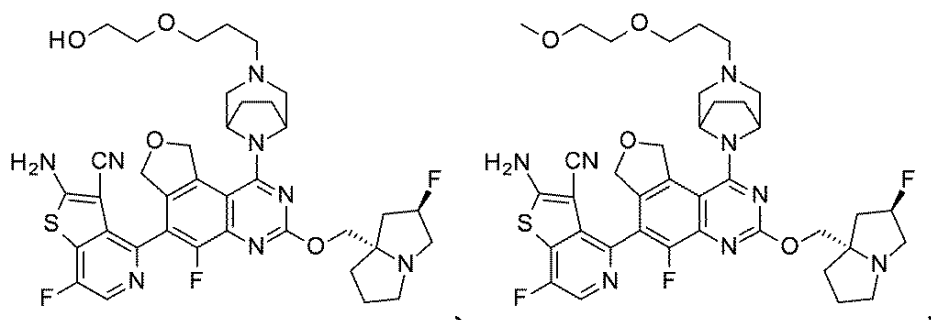


40

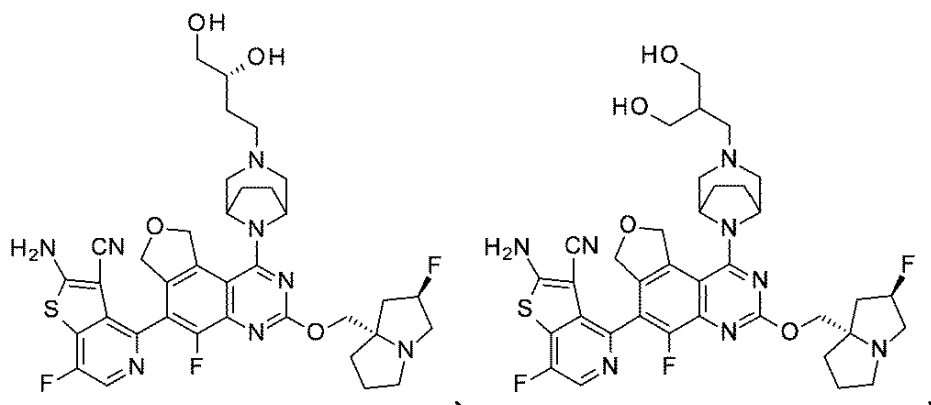
【 0 1 8 0 】

50

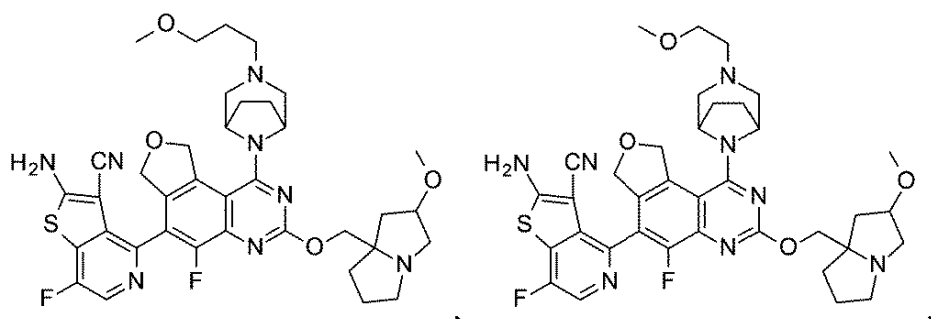
【化 6 2】



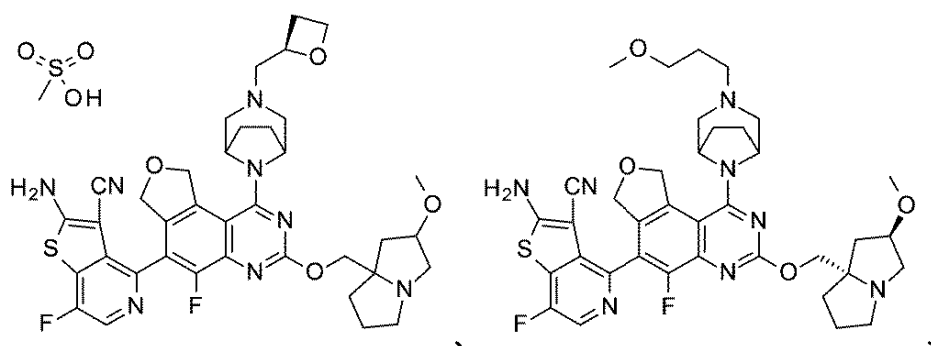
10



20



30

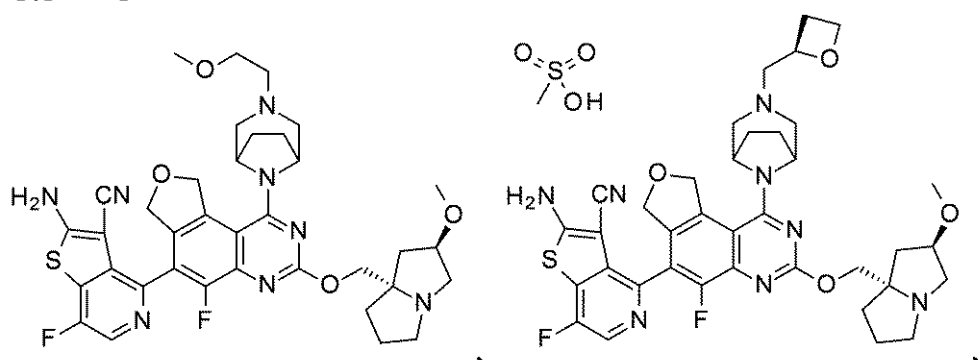


40

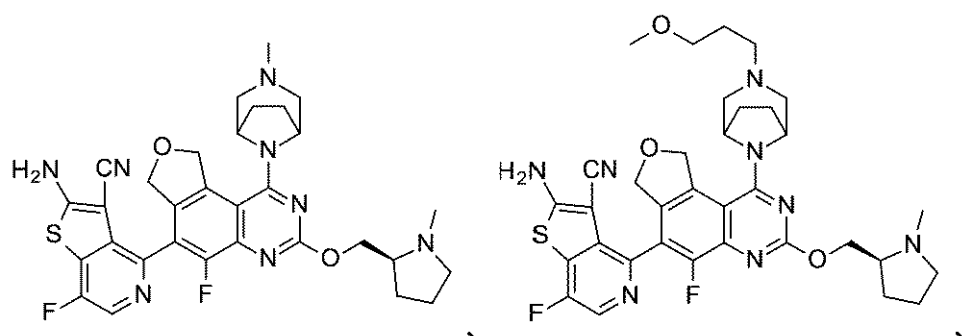
【0181】

50

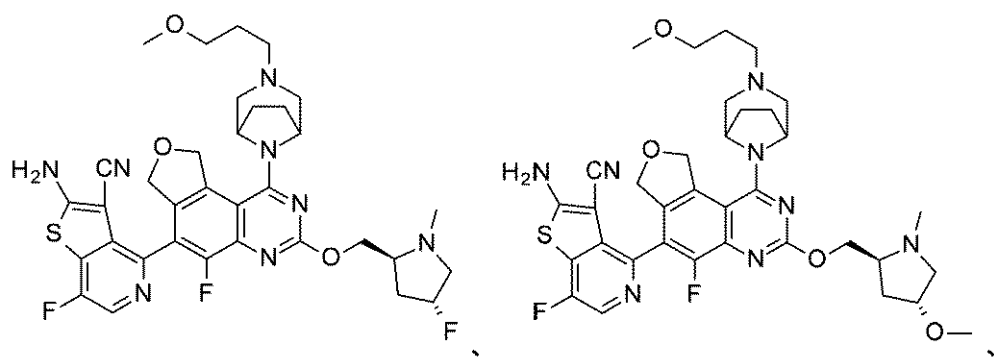
【化 6 3】



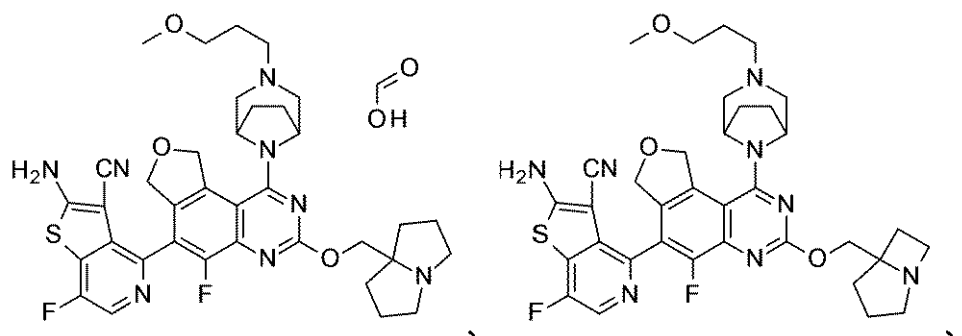
10



20



30

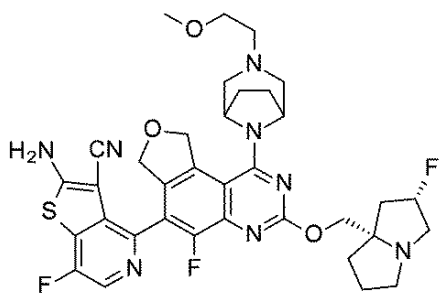
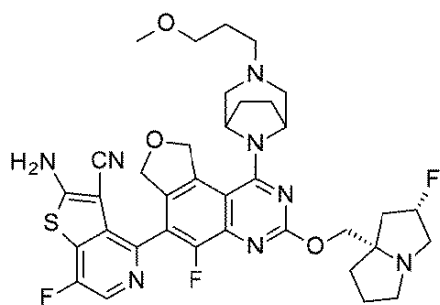


40

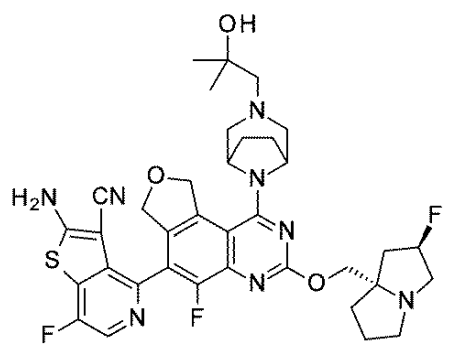
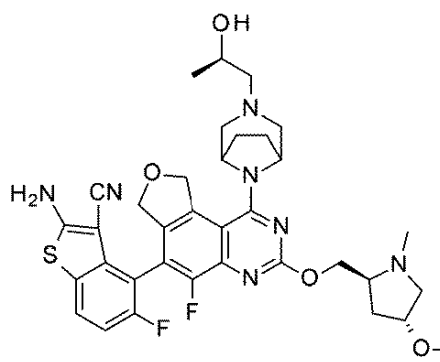
【 0 1 8 2 】

50

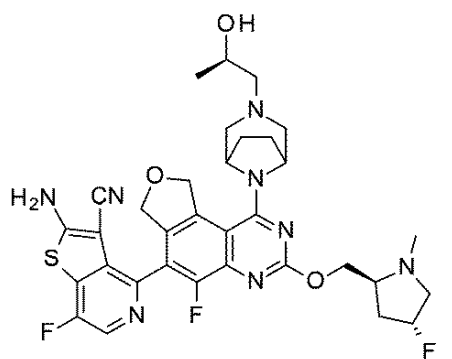
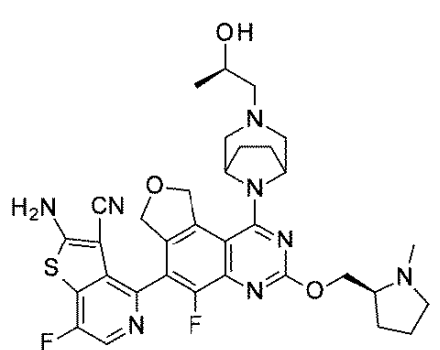
【化 6 4】



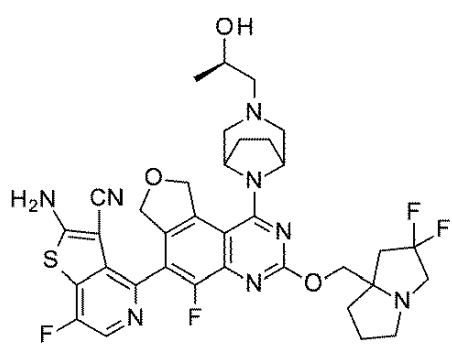
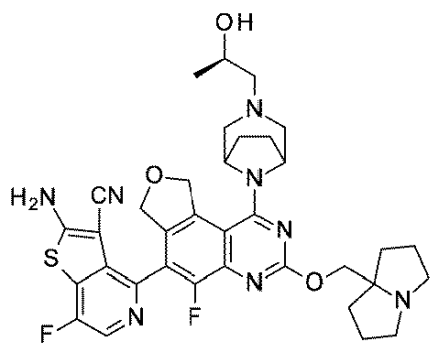
10



20



30

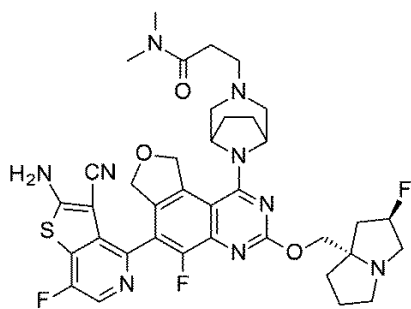
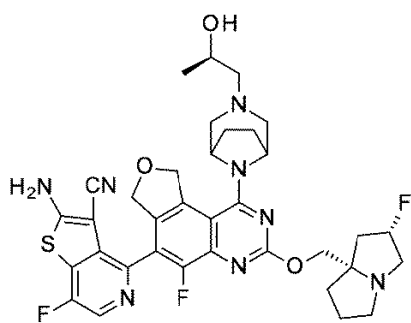


40

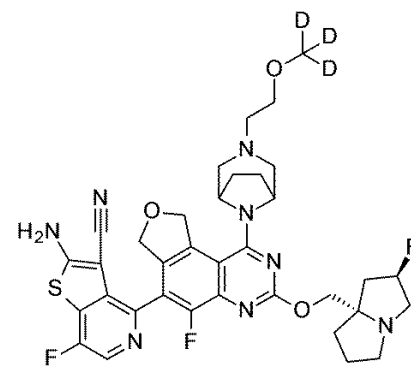
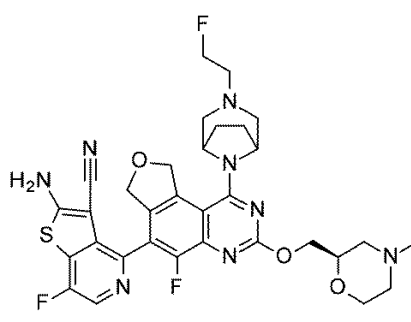
【 0 1 8 3 】

50

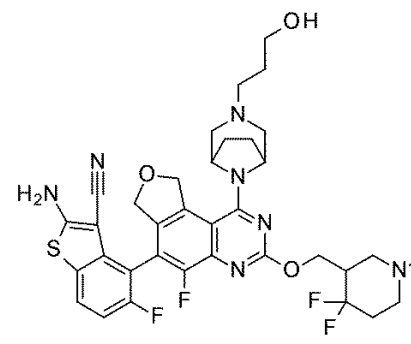
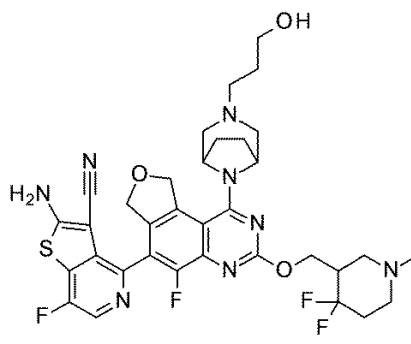
【化 6 5】



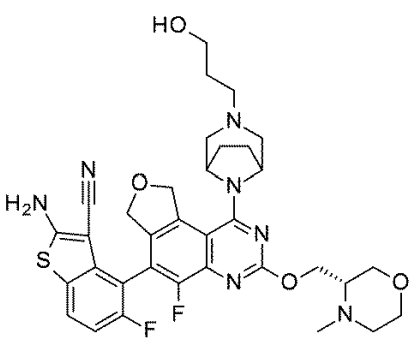
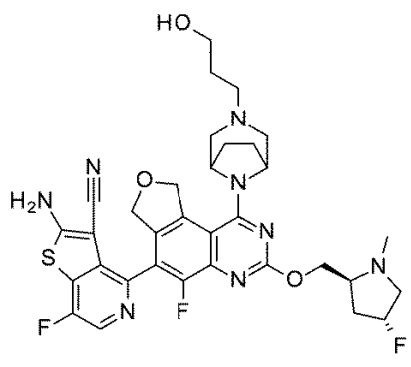
10



20



30

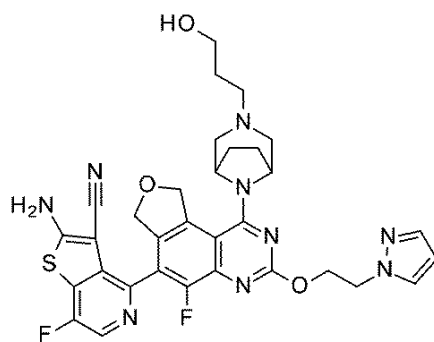
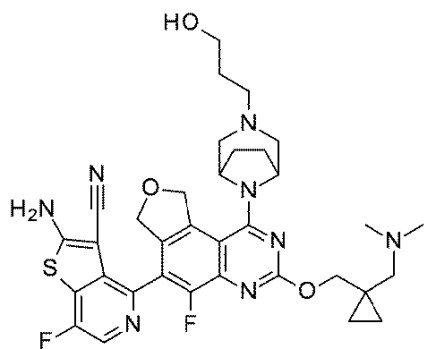


40

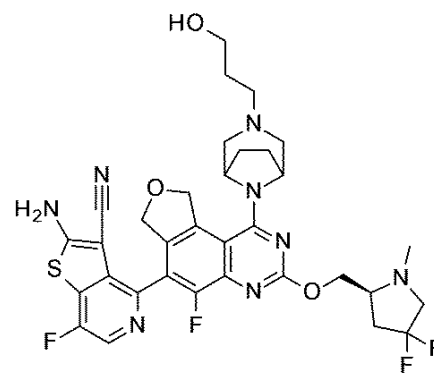
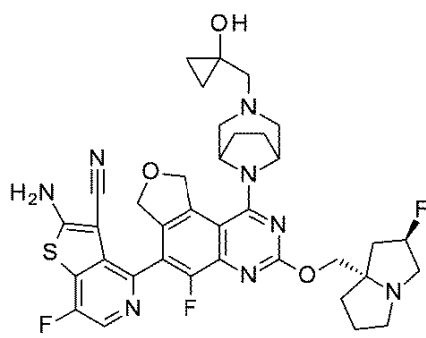
【 0 1 8 4】

50

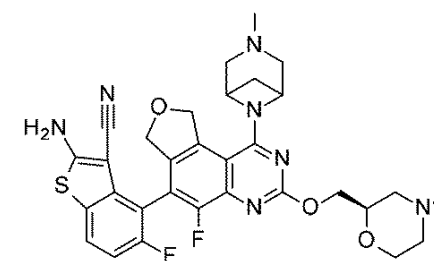
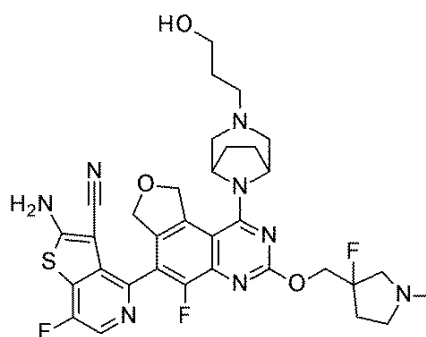
【化 6 6】



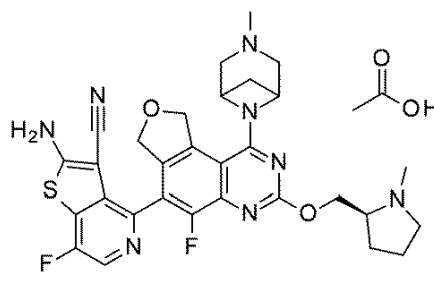
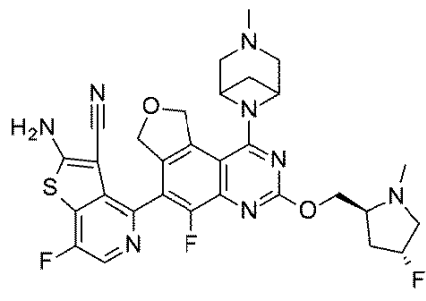
10



20



30

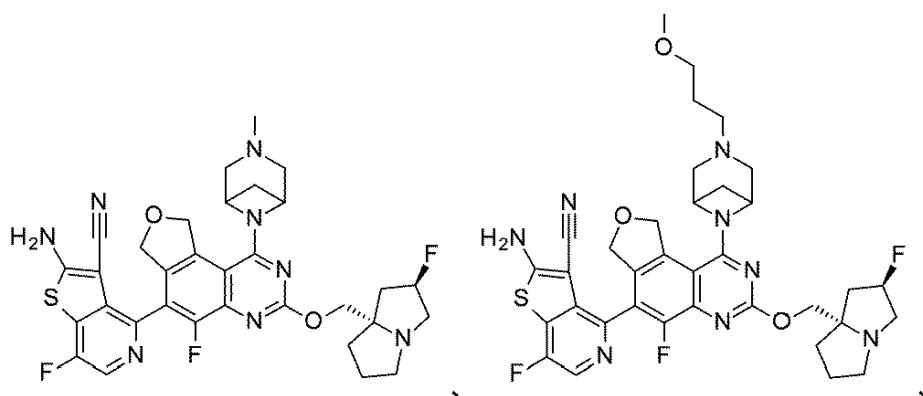


40

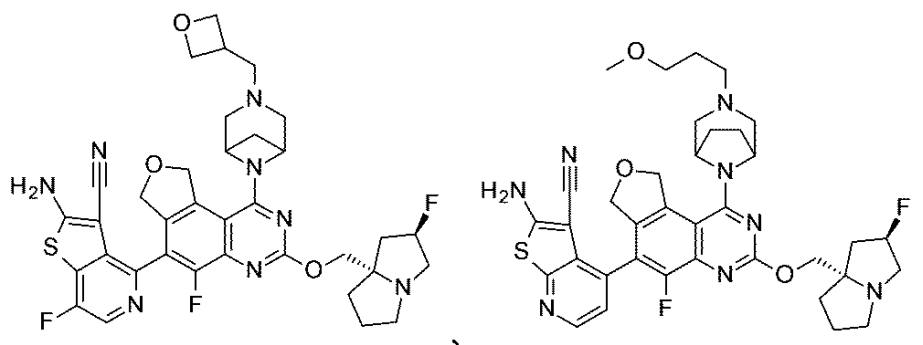
【 0 1 8 5】

50

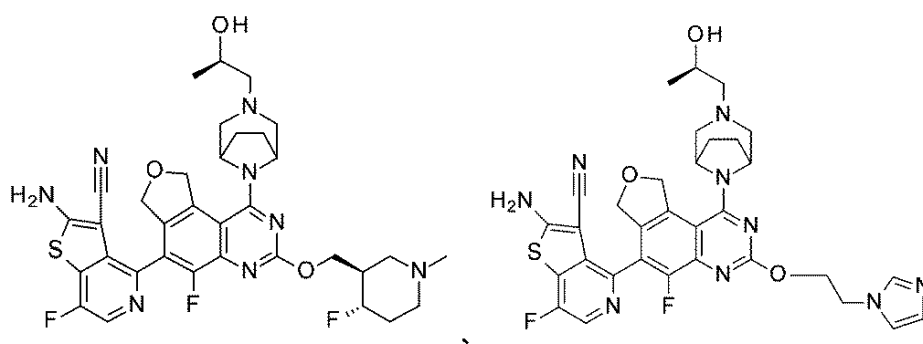
【化 6 7】



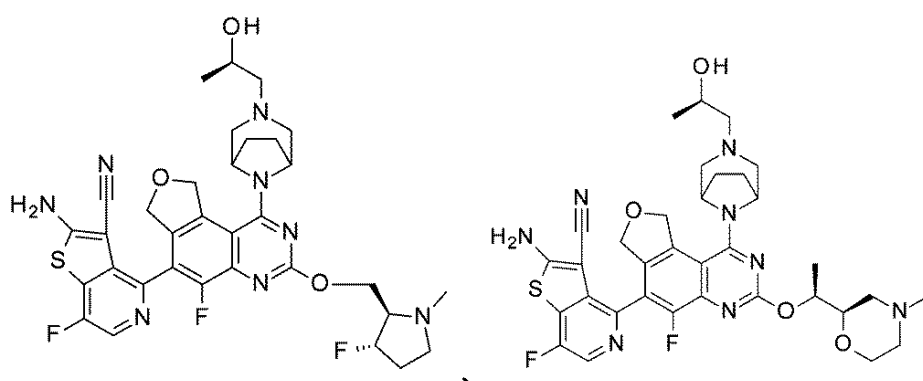
10



20



30

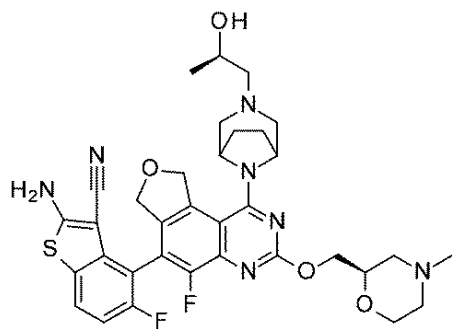
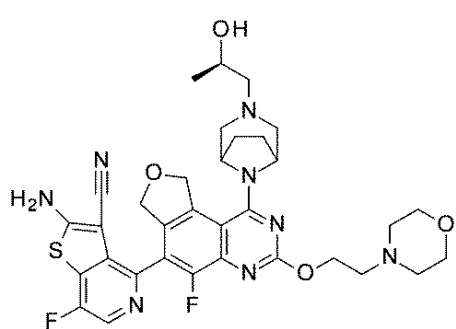


40

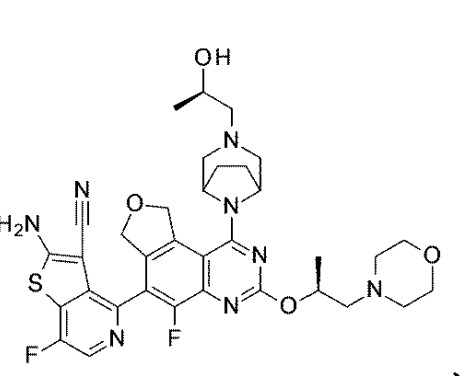
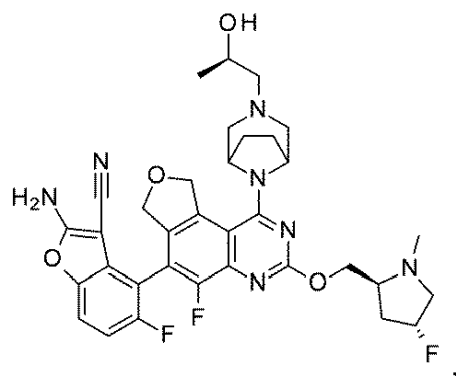
【 0 1 8 6 】

50

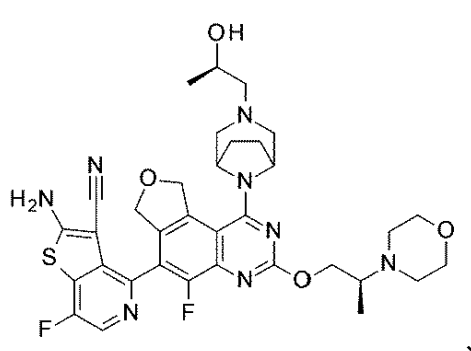
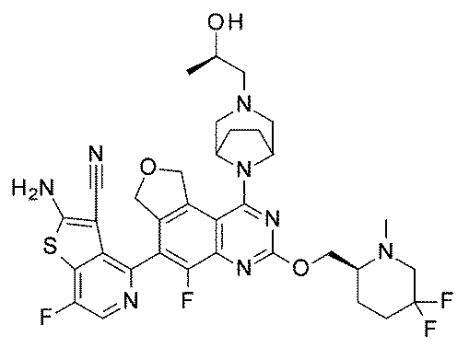
【化 6 8】



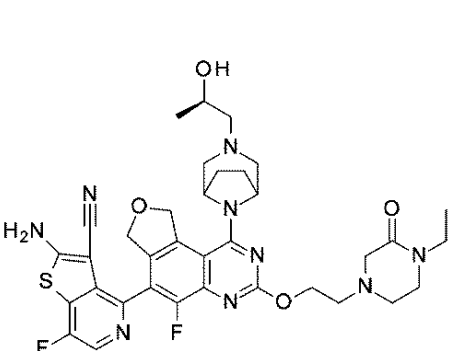
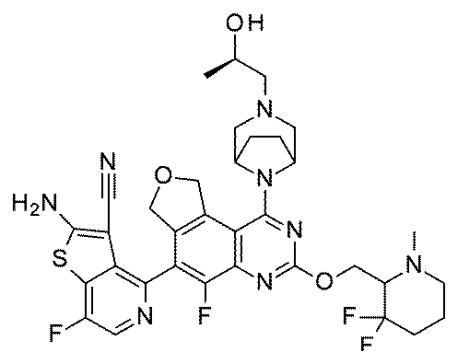
10



20



30

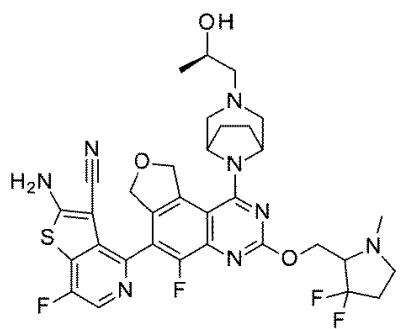
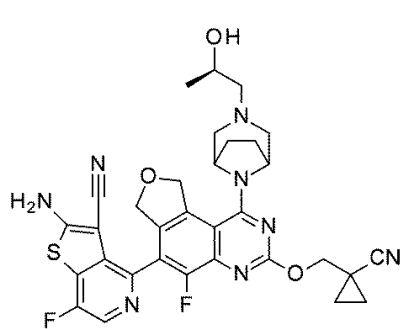


40

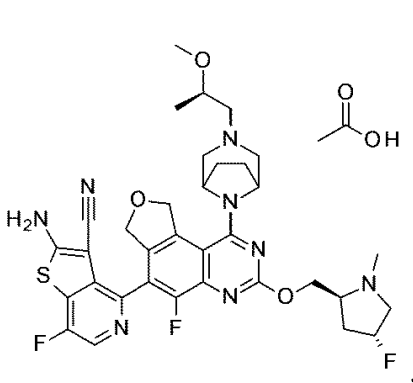
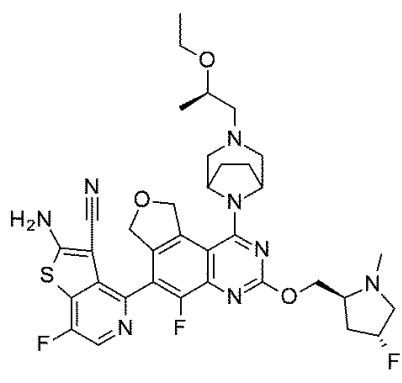
【 0 1 8 7】

50

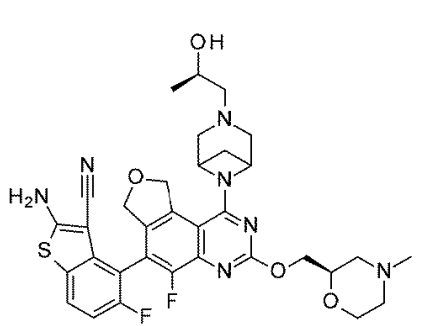
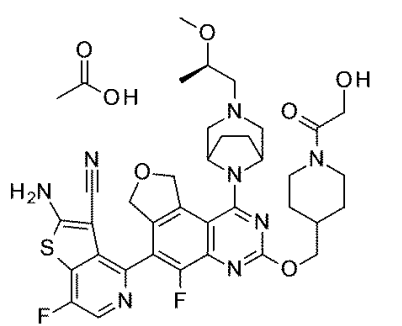
【化 6 9】



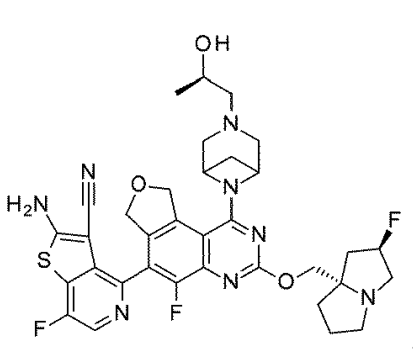
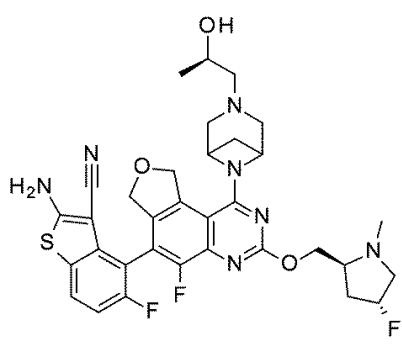
10



20



30

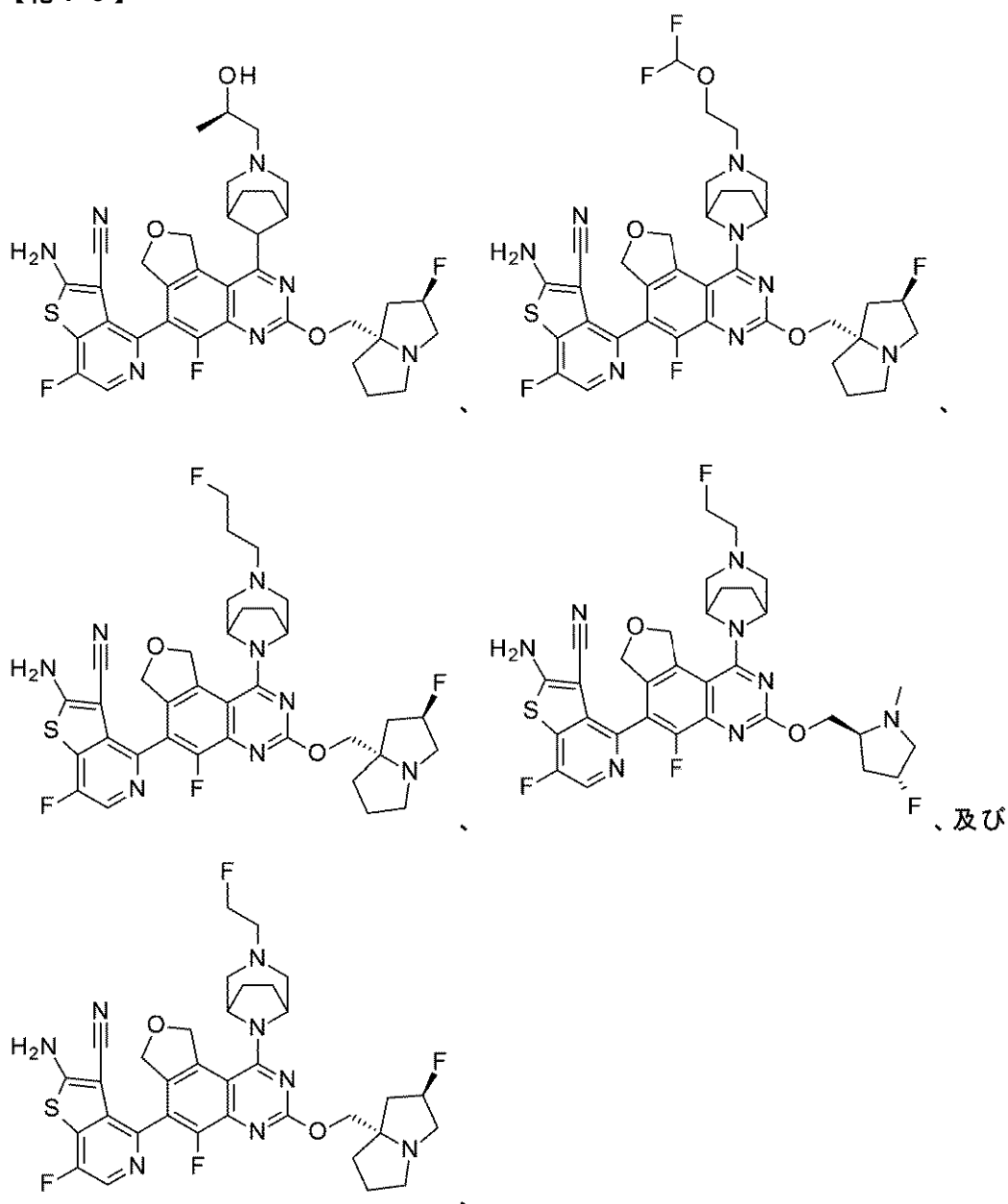


40

【 0 1 8 8 】

50

【化 7 0】



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0189】

式Ⅰ、Ⅰa、ⅠⅠ、ⅠⅠa、ⅠⅠⅠ、ⅠⅠⅠa、ⅠⅣ、若しくはⅠⅣaの更なる化合物、又はその薬学的に許容される塩において、化合物は、

【0190】

10

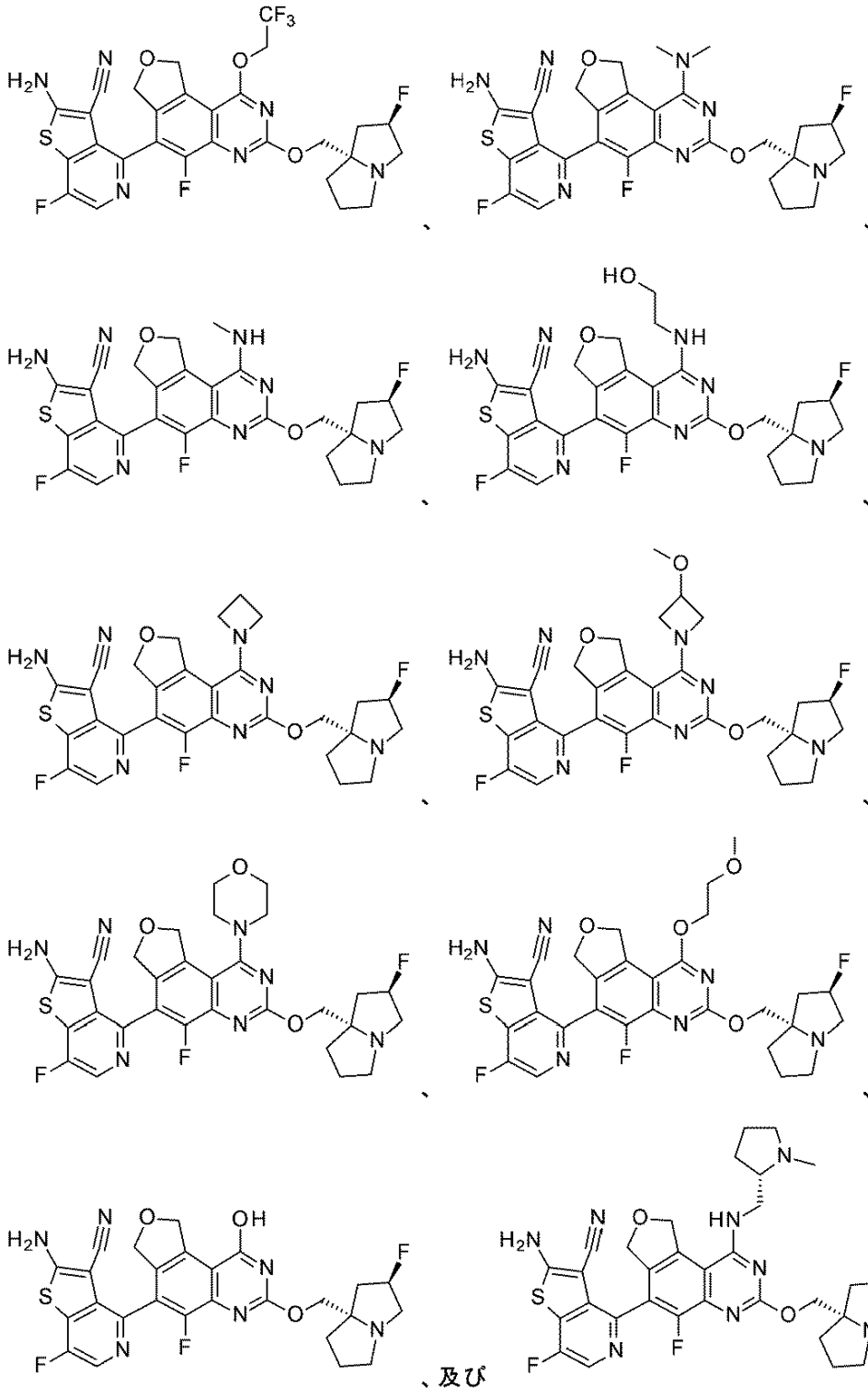
20

30

40

50

【化 7 1】



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0191】

式Ⅰ～ⅤⅡⅡ（式Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩（例としては、表Aの化合物が挙げられるが、これらに限定されない）と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む薬学的組成物も本明細書に提供される。

【0192】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式Ⅰ～ⅤⅡⅡ（式Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩を投与することを含む、方法が本明細書に更に提供される。本方法では、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、胃がん、又は食道がんとすることができる。本方法では、がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんとすることができる。一実施形態では、がんは、膵臓がんとすることができる。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんとすることができる。

【0193】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠ（式Ⅰa～ⅤⅠⅠaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。本方法では、がんは、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、がんは、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する結腸直腸がんである。本方法は、KRas G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0194】

更に、KRas G12D変異を有するがんを有する患者を治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式Ⅰ～ⅤⅠⅠのうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。本方法では、KRas G12D変異を有するがんは、KRas G12D変異体肺がん、KRas G12D変異体膵臓がん、KRas G12D変異体子宮頸がん、KRas G12D変異体食道がん、KRas G12D変異体子宮内膜がん、KRas G12D変異体卵巣がん、KRas G12D変異体胆管がん、及びKRas G12D変異体結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12D変異を有するがんは、KRas G12D変異体非小細胞肺がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12D変異を有するがんは、KRas G12D変異体膵臓がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12D変異を有するがんは、KRas G12D変異体結腸直腸がんとすることができる。

【0195】

追加的に、Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠ（Ⅰa～ⅤⅠⅠaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、変異体KRas G12D酵素の調節を必要とする患者における変異体KRas G12D酵素を調節する方法が本明細書に提供される。一実施形態では、本方法は、ヒト変異体KRas G12D酵素を阻害することを含む。

【0196】

がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、患者が、KRas G12D変異体タンパク質を発現すると決定されたがんを有する、方法も本明細書に提供される。本方法は、患者に、有効量のⅠ～ⅤⅠⅠⅠ（Ⅰa～ⅤⅠⅠaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。1つ以上のがん細胞のG12D変異状態は、当該技術分野で既知のいくつかのアッセイによって決定することができる。典型的には、1つ以上のがん細胞を含有する1つ以上の生検が得られ、配列決定及び／又はポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、PCR）に供される。循環無細胞DNAも、例えば、進行性がんにおいて使用することができる。変異状態（例えば、1つ以上のがん細胞又は循環無細胞DNAにおけるG12D変異状態）を決定するために使用される配列決定技法及びPCR技法の非限定的な例としては、直接配列決定、次世代配列決定、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction、RT-PCR）、マルチプレックスPCR、並び

10

20

30

40

50

にパイロシーケンシング及び多検体プロファイリングが挙げられる。

【0197】

更に、療法に使用するための、式Ⅰ～ⅤⅡⅡのうちのいずれか1つに従う化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。化合物又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療に使用するためのものであり得る。このがんの治療における使用の場合、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんとすることができる。がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんであり得る。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。がんは、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上のがん細胞を有する可能性があり、例えば、KRAS G12D変異体肺がん、KRAS G12D変異体膵臓がん、KRAS G12D変異体子宮頸がん、KRAS G12D変異体食道がん、KRAS G12D変異体子宮内膜がん、KRAS G12D変異体卵巣がん、KRAS G12D変異体胆管がん、及びKRAS G12D変異体結腸直腸がんとして行うことができる。これらの使用において、がんは、KRAS G12D変異体非小細胞肺がん、KRAS G12D変異体結腸直腸がん、及びKRAS G12D変異体膵臓がんから選択される。追加的に、がんは、非小細胞肺がんであり得、1つ以上の細胞が、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する。更に、がんは、結腸直腸がんであり得、1つ以上の細胞が、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する。追加的に、がんは、膵臓がんであり得、1つ以上の細胞が、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する。患者は、化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前にKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有すると決定されたがんを有し得る。患者は、本明細書に記載されるように治療されている前に、異なる治療過程で治療されていてもよい。

【0198】

Ⅰ～ⅤⅡⅡⅡ（Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う本明細書に提供される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療用の薬剤の製造にも使用され得る。薬剤の製造に使用される場合、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんとして行うことができる。がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんであり得る。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。がんは、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上のがん細胞を有し得る。がん細胞がKRAS G12Dタンパク質を発現する場合、がんは、KRAS G12D変異体非小細胞肺がん、KRAS G12D変異体結腸直腸がん、及びKRAS G12D変異体膵臓がんから選択することができる。

【0199】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のⅠ～ⅤⅡⅡⅡ（Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。PD-1又はPD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせてがんの治療に使用するための、Ⅰ～ⅤⅡⅡⅡ（Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、Ⅰ～ⅤⅡⅡⅡ（Ⅰa～ⅤⅡⅡaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害

剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。

【0200】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療に使用するための、PD-1又はPD-L1阻害剤と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせ使用するための、I~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、PD-1又はPD-L1阻害剤は、ペンブロリズマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、ニボルマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、セミプリマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、シンチリマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、アテゾリズマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、アベルマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、デュルバルマブであり得るか、又はPD-1若しくはPD-L1阻害剤は、ロダピリマブ (lodapilimab) であり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得るか、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんが、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0201】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療に使用するものであって、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせ使用するための、I~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するためのものであって、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、I~VII I (I a ~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、CDK4/CDK6阻害剤は、アベマシクリブであり得るか、CDK4/CDK6阻害剤は、パルボシクリブであり得るか、又はCDK4/CDK6阻害剤は、リボシクリブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0202】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI~VII I (I a

～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のために、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。加えて、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、E G F R阻害剤は、エルロチニブであり得、E G F R阻害剤は、アファチニブであり得、E G F R阻害剤は、ゲフィチニブであり得、E G F R阻害剤は、セツキシマブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得るか、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんが、K R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0203】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、E R K阻害剤は、L Y 3 2 1 4 9 9 6であり得るか、E R K阻害剤は、L T T 4 6 2であり得るか、又はE R K阻害剤は、K O - 9 4 7であり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0204】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I～V I I I (I a～V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場

合、オーロラA阻害剤は、アリセルチブ、トザセルチブ、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸：アミン(1:1)塩、及び(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸：アミン(1:1)塩、又はそれらの薬学的に許容される塩とすることができる。一実施形態では、オーロラA阻害剤は、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチル-ピペリジン-4-カルボン酸である。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0205】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI~VII I (Ia~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、I~VII I (Ia~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I~VII I (Ia~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、I型SHP2阻害剤又はII型SHP2阻害剤であり得る。I型SHP2阻害剤の例としては、PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199、及びセフスロジン、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。II型SHP2阻害剤の例としては、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433、及びRLY-1971、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。SHP2阻害剤の追加の例としては、BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001、及びPCC0208023、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0206】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI~VII I (Ia~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

と、白金剤とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、白金剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせ使用するための、I ~ V I I I (I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、I ~ V I I I (I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、白金剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、白金剤は、シスプラチンであり得るか、白金剤は、カルボプラチンであり得るか、又は白金剤は、オキサリプラチンであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0207】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のI ~ V I I I (I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、ペメトレキセドと同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせ使用するための、I ~ V I I I (I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、I ~ V I I I (I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを含む組み合わせが提供される。本明細書に記載されるように、がんは、K R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する。更に、白金剤を患者に投与することもできる（白金剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンであり得る）。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんがK R a s G 1 2 D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。

【0208】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I ~ V I I I (式I a ~ V I I aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。本方法では、がんは、1つ以上の細胞を有するK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する、非小細胞肺癌、膵臓がん、又は結腸直腸がんとしてすることができる。一実施形態では、がんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌である。一実施形態では、がんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんである。一実施形態では、がんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんである。本方法は、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0209】

K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異を有するがんを有する患者を治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式Ⅰ～ⅤⅠⅠのうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書に更に提供される。本方法では、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異を有するがんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体肺がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体膵臓がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体子宮頸がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体食道がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体子宮内膜がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体卵巣がん、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体胆管がん、並びにK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体結腸直腸がんとなることができる。一実施形態では、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異を有するがんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体非小細胞肺がんとなることができる。一実施形態では、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異を有するがんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体膵臓がんとなることができる。一実施形態では、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異を有するがんは、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体結腸直腸がんとなることができる。

10

【0210】

追加的に、式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠ（式Ⅰa～ⅤⅠⅠaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V酵素の調節を必要とする患者における変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V酵素を調節する方法が本明細書に提供される。一実施形態では、本方法は、ヒト変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V酵素を阻害することを含む。

20

【0211】

がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、患者が、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現すると決定されたがんを有する、方法も本明細書に提供される。本方法は、患者に、有効量の式Ⅰ～ⅤⅠⅠⅠ（式Ⅰa～ⅤⅠⅠaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む。1つ以上のがん細胞のG 1 2 D変異状態は、当該技術分野で既知のいくつかのアッセイによって決定することができる。典型的には、1つ以上のがん細胞を含有する1つ以上の生検が得られ、配列決定及び／又はポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、P C R）に供される。循環無細胞DNAも、例えば、進行性がんにおいて使用することができる。変異状態（例えば、1つ以上のがん細胞又は循環無細胞DNAにおけるG 1 2 D変異状態）を決定するために使用される配列決定技法及びP C R技法の非限定的な例としては、直接配列決定、次世代配列決定、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction、R T - P C R）、マルチプレックスP C R、並びにパイロシーケンシング及び多検体プロファイリングが挙げられる。

30

40

【0212】

更に、療法に使用するための、式Ⅰ～ⅤⅠⅠのうちのいずれか1つに従う化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。化合物又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療に使用するためのものであり得る。このがんの治療における使用の場合、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんとなることができる。がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんであり得る。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。がんは、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V

50

タンパク質を発現する1つ以上のがん細胞を有する可能性があり、例えば、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体肺がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体膵臓がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体子宮頸がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体食道がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体子宮内膜がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体卵巣がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体胆管がん、及びKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体結腸直腸がんとなることができる。これらの使用において、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体非小細胞肺がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体結腸直腸がん、並びにKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体膵臓がんから選択される。追加的に、がんは、非小細胞肺がんとなることができ、1つ以上の細胞がKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する。更に、がんは、結腸直腸がんとなることができ、1つ以上の細胞がKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する。追加的に、がんは、膵臓がんとなることができ、1つ以上の細胞がKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する。患者は、本化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前にKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有すると決定されたがんを有する可能性がある。患者は、本明細書に記載されるように治療されている前に、異なる治療過程で治療されていてもよい。

【0213】

式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う本明細書に提供される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療用の薬剤の製造にも使用され得る。薬剤の製造に使用される場合、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんとなることができる。がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんであり得る。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。がんは、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上のがん細胞を有する可能性がある。がん細胞がKRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する場合、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体非小細胞肺がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体結腸直腸がん、並びにKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体膵臓がんから選択することができる。

【0214】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。PD-1又はPD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせてがんの治療に使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オー

ロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はこれらの薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。

【0215】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療に使用するための、PD-1又はPD-L1阻害剤と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、PD-1又はPD-L1阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、PD-1又はPD-L1阻害剤は、ペンブロリズマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、ニボルマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、センプリマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、シンチリマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、アテゾリズマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、アベルマブであり得るか、PD-1若しくはPD-L1阻害剤は、デュルバルマブであり得るか、又はPD-1若しくはPD-L1阻害剤は、ロダピリマブ (lodapilimab) であり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得るか、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんが、KRas G12C、G12D、及び／若しくはG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0216】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療に使用するためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4/CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、CDK4/CDK6阻害剤は、アベマシクリブであり得るか、CDK4/CDK6阻害剤は、パルボシクリブであり得るか、又はCDK4/CDK6阻害剤は、リボシクリブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／

10

20

30

40

50

又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0217】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のために、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。加えて、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E G F R阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、E G F R阻害剤は、エルロチニブであり得、E G F R阻害剤は、アファチニブであり得、E G F R阻害剤は、ゲフィチニブであり得、E G F R阻害剤は、セツキシマブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得るか、がんは、がんがK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんが、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／若しくはG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0218】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、E R K阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、E R K阻害剤は、L Y 3 2 1 4 9 9 6であり得るか、E R K阻害剤は、L T T 4 6 2であり得るか、又はE R K阻害剤は、K O - 9 4 7であり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがK R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又はG 1 2 V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0219】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I～VII I（式I a～VII aを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容され

10

20

30

40

50

る塩と、オーロラA阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式I～VIIII（式Ia～VIIIIaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I～VIIII（式Ia～VIIIIaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、オーロラA阻害剤は、アリセルチブ、トザセルチブ、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸：2-メチルプロパン-2-アミン(1:1)塩、及び(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸：アミン(1:1)塩、又はそれらの薬学的に許容される塩とすることができる。一実施形態では、オーロラA阻害剤は、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸である。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0220】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I～VIIII（式Ia～VIIIIaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式I～VIIII（式Ia～VIIIIaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式I～VIIII（式Ia～VIIIIaを含む）のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、I型SHP2阻害剤又はII型SHP2阻害剤であり得る。I型SHP2阻害剤の例としては、PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199、及びセフスロジン、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。II型SHP2阻害剤の例としては、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433、及びR

10

20

30

40

50

L Y - 1 9 7 1、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。SHP2阻害剤の追加の例としては、BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001、及びPCCO208023、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

10

【0221】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、白金剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、白金剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式I~VII I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療と同時に、別個に、又は順次使用するための、式I~VII I I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、白金剤とを含む組み合わせが提供される。本明細書で使用される場合、白金剤は、シスプラチンであり得るか、白金剤は、カルボプラチンであり得るか、又は白金剤は、オキサリプラチンであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

20

30

【0222】

がんを治療する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の式I~VII I I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、ペメトレキセドと同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式I~VII I I I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。追加的に、がんの治療と同時に、別個に、又は順次使用するためのものであって、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、式I~VII I I I (式I a~VII aを含む)のうちのいずれか1つに従う化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを含む組み合わせが提供される。本明細書に記載されるように、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する。更に、白金剤を患者に投与することもできる(白金剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンであり得る)。本明細書に記載され

40

50

るように、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する結腸直腸がんとすることができるか、又はがんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する変異体膵臓がんとすることができる。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0223】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、臨床的使用及び／又は獣医学的使用に許容されるとみなされる化合物の塩を指す。薬学的に許容される塩及びそれらを調製するための一般的な方法論の例は、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」P. Stahl, et al., 2nd Revised Edition, Wiley-VCH, 2011及びS. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66 (1), 1-19に見出すことができる。

【0224】

本明細書に記載の式I～VIIの化合物を含有する薬学的組成物は、薬学的に許容される添加剤を使用して調製してもよい。薬学的組成物について本明細書で使用される「薬学的に許容される添加剤」という用語は、組成物又は製剤の他の添加剤と適合性であり、かつ患者に有害ではない1つ以上の担体、希釈剤、及び賦形剤を指す。薬学的組成物及びこれらの調製物のためのプロセスの例は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Lloyd, V., et al. Eds., 22nd Ed., Mack Publishing Co., 2012に見出すことができる。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤の非限定的な例としては、生理食塩水、水、デンプン、糖、マンニトール、及びシリカ誘導体；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、及びポリビニルピロリドンなどの結合剤；カオリン及びベントナイト；並びにポリエチルグリコールが挙げられる。

【0225】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、障害又は疾患、例えば、がん性病変又は異常な細胞増殖及び／若しくは細胞分裂の進行の治療などの所望の治療結果を達成するのに有効である投薬量である量を指す。化合物の有効量又は用量の決定において考慮される要因としては、以下が挙げられる：化合物又はその塩が投与されるかどうか；使用される場合、他の薬剤の同時投与；治療される患者の種類；患者のサイズ、年齢、性別、及び全般的健康状態；障害の程度又は関与又は重症度；個々の患者の応答；投与様式；投与される調製物の生物学的利用能特性；選択された投与レジメン；並びに他の併用薬の使用。

【0226】

治療担当医、獣医、又は他の医療従事者は、治療を必要とする患者の治療のための化合物の有効量を決定することができるであろう。薬学的組成物は、経口投与用の錠剤又はカプセル剤として、経口投与用の溶剤として、又は注射用溶剤として製剤化することができる。錠剤、カプセル剤、又は溶剤は、がんの治療を必要とする患者を治療するための有効量の本発明の化合物を含むことができる。

【0227】

本明細書で使用される場合、「治療すること」、「治療する」、又は「治療」という用語は、既存の症状、障害、状態の進行又は重症度を遅らせること、管理すること、遅延させること、軽減すること、阻止すること、逆転させること、予防すること、又は改善することを含み、これは、がん性病変の増殖又は異常な細胞増殖及び／又は細胞分裂の進行を特異的に遅らせることを含み得る。治療は、必ずしも全ての障害又は疾患症状の全消失を示すわけではない。

【0228】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、治療を必要とする哺乳動物を指す

。具体的には、患者は、がん、例えば、K R a s G 1 2 D変異体を有するがんの治療を必要とするヒトとすることができる。

【0229】

特定の略語は、以下のように定義される：「A C N」は、アセトニトリルを指し、「A c O H」又は「H O A c」は、酢酸を指し、「A I B N」は、アゾビスイソブチロニトリルを指し、「A l l o c」は、アリルオキシカルボニル基を指し、「a q .」は、水性を指し、「a t m」は、気圧を指し、「B o c - G l y - O H」は、N - (t e r t - ブトキシカルボニル) グリシンを指し、「B r e t t P h o s」は、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 3, 6 - ジメトキシ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニルを指し、「B r o P」は、プロモトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを指し、「C b z」は、ベンジルオキシカルボニル基を指し、「C b z - C l」は、クロロギ酸ベンジルを指し、「c o n c .」は濃縮されたことを示し、「C S I」は、クロロスルホンイソシアネートを指し、「C V」はカラム体積を指し、「D C M」は、ジクロロメタンを指し、「D I A D」は、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートを指し、「D I B A L - H」は、水素化ジイソブチルアルミニウムを指し、「D I E A」及び「D I P E A」は、N, N - ジイソプロピルエチルアミンを指し、「(d i p p f) R h (c o d) B F₄」は、[1, 4 - ビス (ジフェニルホスフィノ) ブタン] (1, 5 - シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレーートを指し、「D M A P」は、4 - ジメチルアミノピリジン (4-dimethylaminopyridine) を指し、「D M E A」は、N, N - ジメチルエチルアミンを指し、「D M E M」は、ダルベッコ改変イーグル培地を指し、「D M F」は、N, N - ジメチルホルムアミド (N,N-dimethylformamide) を指し、「D M S O」とは、ジメチルスルホキシドを指し、「D N A」は、デオキシリボ核酸を指し、「D P E P h o s P d C l₂」は、ジクロロビス (ジフェニルホスフィノフェニル) エーテルパラジウム (II) を指し、「D T T」は、ジチオスレイトールを指し、「E D T A」は、エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid) を指し、「E G T A」は、エチレングリコール - ビス (β - アミノエチルエーテル) - N, N, N', N' - 四酢酸を指し、「E L I S A」は、酵素結合免疫吸着アッセイ (enzyme-linked immunosorbent assay) を指し、「E R K」は、細胞外シグナル調節キナーゼを指し、「E t O A c」は、酢酸エチル (ethyl acetate) を指し、「E t₂O」は、ジエチルエーテル (diethyl ether) を指し、「E t O H」は、エタノールを指し、「F A」は、ギ酸を指し、「F B S」は、ウシ胎児血清 (fetal bovine serum) を指し、「F m o c」は、フルオレニルメチルオキシカルボニル基を指し、「G D P」は、グアノシン三リン酸を指し、「G T P」は、グアノシン三リン酸を指し、「h」は、時間を指し、「H A T U」は、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートを指し、「H e x」又は「h e x」は、ヘキサン又はヘキサン類を指し、「H P L C」は、高速液体クロマトグラフィー (high-performance liquid chromatography) を指し、「H R P」は、西洋ワサビペルオキシダーゼを指し、「I P A」は、イソプロピルアルコールを指し、「I P A m」は、イソプロピルアミンを指し、「K O A c」は、酢酸カリウムを指し、「L C - E S / M S」は、液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレー質量分析法を指し、「L C / M S」は、液体クロマトグラフィー質量分析法を指し、「L i H M D S」は、リチウムビス (トリメチルシリル) アミドを指し、「L - プロリノール」は、[(2S) - ピロリジン - 2 - イル] メタノールを指し、「M A P K」は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼを指し、「m C P B A」は、3 - クロロ - ペルオキシ安息香酸を指し、「M e」は、メチル基を指し、「M e O H」は、メタノールを指し、「m i n」は、分を指し、「M T B E」とは、メチル t e r t - ブチルエーテル (methyl tert-butyl ether) を指し、「N a B H (O A c)₃」は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを指し、「N a O M e」は、ナトリウムメトキシドを指し、「N B S」は、N - ブロモスクシンイミドを指し、「N C S」は、N - クロロスクシンイミドを指し、「N - メチル - L - プロリノール」は、[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メタノールを指し、「N M M」は、N - メ

チルモルホリンを指し、「NMP」は、1-メチルピロリジン-2-オンを指し、「NIS」は、N-ヨードスクシンイミドを指し、「PCR」は、ポリメラーゼ連鎖反応を指し、「Pd-117」は、ジクロロ[ビス(2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル)エーテル]パラジウム(II)、CAS 205319-06-8を指し、「Pd-118」は、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド、CAS 95408-45-0を指し、「Pd₂(dba)₃」は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を指し、「Pd(dppf)Cl₂」は、[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)を指し、「Pd(OAc)₂」は、酢酸パラジウム(II)を指し、Pd(PPh₃)₄は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を指し、「PE」は、石油エーテル又はジエチルエーテルを指し、「Ph」は、フェニルを指し、「RBF」は、丸底フラスコを指し、「RPMI」は、ロズウェルパーク記念研究所を指し、「RT」は室温(room temperature)を指し、「RuPhos」は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル、CAS 787618-22-8を指し、「sat.」は飽和を指し、「SCX」は、強カチオン交換を指し、「セレクトフルオル(商標)」は、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)を指し、「SPE」は、固相抽出を指し、「SPhos」は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルを指し、「TBAF」は、フッ化テトラブチルアンモニウムを指し、「TBDMSCl」は、tert-ブチルジメチルシリルクロリドを指し、「TBDMS」は、tert-ブチルジメチルシリル基を指し、「tBu」は、tert-ブチル基を指し、「t-BuOH」は、tert-ブタノール又はtert-ブチルアルコールを指し、A」は、トリエチルアミンを指し、「TES」は、トリエチルシランを指し、「Tf₂O」は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を指し、「TFA」は、トリフルオロ酢酸を指し、「THF」は、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)を指し、「TMEDA」は、テトラメチルエチレンジアミンを指し、「tR」は、保持時間を指し、「XantPhos」は、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを指し、「XPhos」は、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニルを指し、「XPhos Palladacycle G2」は、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、CAS 1310584-14-5を指し、「XPhos Palladacycle Gen. 4」又は「XPhos Pd G4」は、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-メチルアミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、CAS 1599466-81-5を指す。

【0230】

個々の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体は、選択的結晶化技法又はキラルクロマトグラフィーなどの方法により、以下に列記される化合物の合成の任意の好都合な時点で分離又は分割され得る(例えば、J. Jacques, et al., 「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, 及びE. L. Eliel and S. H. Wilen, 「Stereochemistry of Organic Compounds」, Wiley-Interscience, 1994 参照)。本明細書に記載の分子には、アトロプ異性体であり、かつ異なる配座で存在し得るか、又は異なる回転異性体として存在し得る化合物が含まれる。アトロプ異性体は、単結合の周りの制限された回転から生じる異なる配座で存在する化合物である。アトロプ異性体は、単結合の周りの回転に対するエネルギー障壁が十分に高く、かつ相互変換速度が個々の回転異性体を互いに分離させるのに十分に遅い場合、別個の化学種として分離され得る。本明細書は、本明細書に開示される化合物に可能な、又は本明細書に開示される化

化合物を使用して作製され得る、異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体の全てを含むように意図されている。本明細書に記載の分子において、キラル中心の絶対配座（又はアトロプ異性体配座）が知られている分子のみが、キラリティー又はアトロプ異性を示すために描かれた命名規則又は化学式を使用している。当業者であれば、いつ他のキラル中心が本明細書に記載の分子に存在するかを容易に理解し、それを特定することができるであろう。

【0231】

化学的に塩を形成することができる式Ⅰ～ⅦⅠのうちのいずれか1つの化合物は、薬学的に許容される塩に容易に変換され、薬学的に許容される塩として単離され得る。塩形成は、酸付加塩を形成するための薬学的に許容される酸の付加時に起こり得る。塩は、窒素又は酸素の脱保護時、すなわち、保護基の除去時に同時に形成することもできる。塩形成のための反応及び条件の例は、Gould, P. L., 「Salt selection for basic drugs,」 *International Journal of Pharmaceutics*, 33:201-217 (1986); Bastin, R. J., et al. 「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,」 *Organic Process Research and Development*, 4:427-435 (2000)、及びBerge, S. M., et al., 「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19, (1977)を参照されたい。

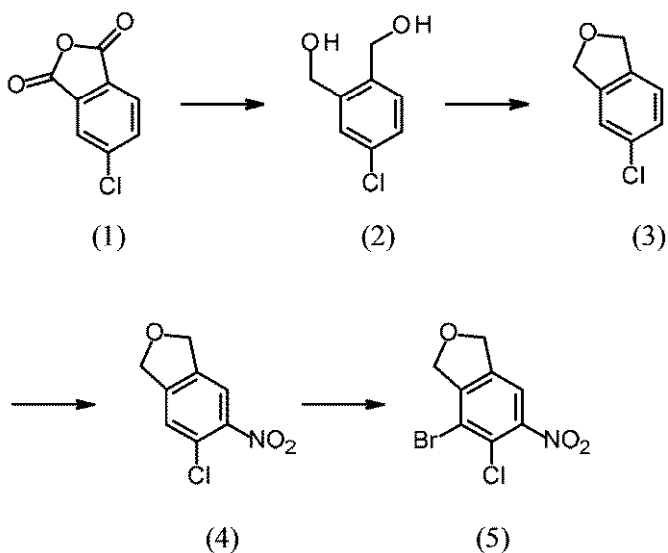
【0232】

本発明の化合物、又はその塩は、様々な手順によって調製され得、それらのうちのいくつかは以下のスキーム、調製物、及び実施例に説明されている。記載される経路毎の特定の合成工程が異なる方式で組み合わせられるか、又は異なる経路の工程と併せられて、本発明の化合物又は塩を調製してもよい。以下の調製物における各工程の生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉碎、及び結晶化を含む、従来の方法によって回収することができる。

【0233】

【化72】

スキーム1a



【0234】

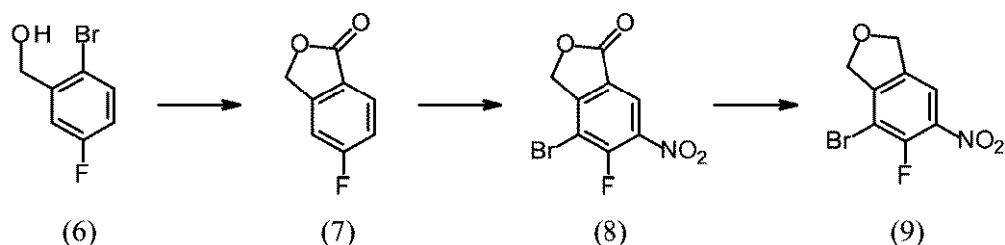
スキーム1aは、ジヒドロイソベンゾフラン（5）の調製を示す。市販の4-クロロフタル酸無水物（1）をTHF中LiAlH₄での還元的開環に供して、ジオール（2）を

得ることができる。炭酸ジメチルなどの炭酸ジアルキル及びNaOMeなどの強塩基を使用したその後の閉環を使用して、複素環(3)を得ることができる。その後の求電子芳香族置換により、 KNO_3 又は HNO_3 を H_2SO_4 などの強酸と組み合わせて使用して、ニトロアリール化合物(4)を得ることができる。複素環(4)を、NBS、 POBr_3 、 Br_2 、及び1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンなどであるが、これらに限定されない様々な好適な試薬で臭素化して、4-bromo-5-chloro-6-nitro-1, 3-dihydroisobenzofuran(5)を得ることができる。

【0235】

【化73】

スキーム1b



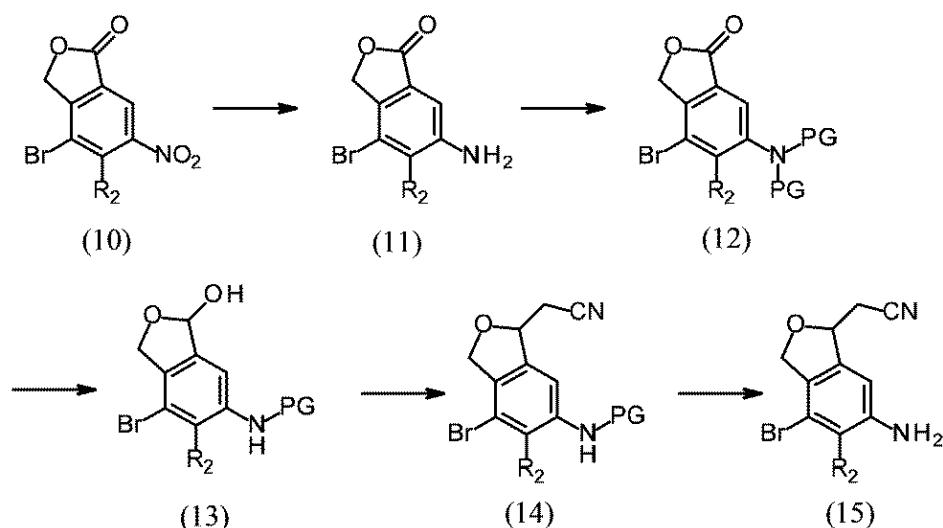
【0236】

スキーム1bは、ジヒドロイソベンゾフラン(9)の調製を例示する。市販の(2-bromo-5-fluorophenyl)methanol(6)を使用して、パラジウム触媒によるカルボニル化を、XantPhosなどの配位子及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ などのパラジウム源を、好適な塩基、例えば、トリエチルアミン及びアセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒とともに使用して達成して、ラクトン(7)を得ることができる。当業者であれば、様々な二座ホスフィン配位子を使用することができることを理解するであろう。前述の条件を使用したその後のニトロ化及び臭素化により、官能化イソベンゾフラン(8)を得ることができる。化合物(8)の還元を、DIBAL-Hなどのヒドリド試薬を使用して達成して、中間体ラクトール化合物を得ることができ、その後、これをトリエチルシラン及びTFAで更に還元して、4-bromo-5-fluoro-6-nitro-1, 3-dihydroisobenzofuran(9)を得ることができる。

【0237】

【化74】

スキーム2



【0238】

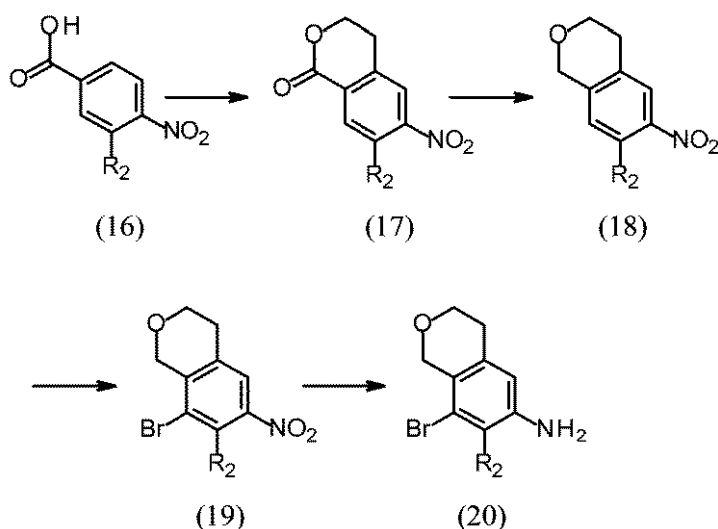
スキーム2は、シアノメチル置換複素環式化合物(15)の調製を示す。ニトロアリー

ル化合物(10)を、硫黄でドーブしたPt/C触媒を利用した水素化条件下で、対応するアニリン化合物(11)に還元することができる。代替的に、当業者であれば、還元を、THF、EtOH、又はMeOHなどの極性溶媒中、鉄又は亜鉛粉末及びNH₄Clを用いて達成することもできることを理解するであろう。アミノ部分の保護を、アセトニトリル中、還流条件下で、触媒量のDMAPを使用して、二炭酸ジ-tert-ブチル又はBoc基を用いて達成することができる。当業者であれば、Alloc、Fmoc、及びCbzなどの他の好適なカルバメート保護基をBoc保護基の代わりに使用することができることも認識するであろう。例えば、ドライアイス/アセトン浴を使用して得た化合物(12)のラクトン部分を、低温で、適切な水素化剤、例えば、DIBAL-Hで還元することにより、ヒドロキシ化合物(13)を得ることができる。シアノメチル化合物(14)を、ホーナー・エモンズ反応条件下で、THFなどの混和性溶媒中、ホスホン酸ジエチルシアノメチルを使用することによって得ることができる。シアノメチル置換複素環(14)のアミノ基の脱保護を、1,4-ジオキサンに溶解させたHClを使用することによって達成することができ、塩基性後処理時にアニリン化合物(15)が得られる。

【0239】

【化75】

スキーム3



【0240】

スキーム3は、イソクロマン化合物(20)の調製を示す。安息香酸化合物(16)から出発して、閉環を、パラジウム触媒C-H挿入反応とそれに続くTHFに溶解させたエチレンオキシドへの酸化的付加によって達成して、イソクロマノン化合物(17)を得る。当業者であれば、様々なN-アシルアミノ酸をパラジウムの配位子として使用してもよいことを理解するであろう。例えば、N-アセチルバリンを使用してもよい。トリフルオロエタノール、TFA、又はヘキサフルオロイソプロパノールなどの極性酸性溶媒を溶媒として使用してもよい。トリフルオロエタノール及びヘキサフルオロイソプロパノールが好ましい。カルボニル部分の還元を、二段階手順を利用することによって達成することができる。第1の工程では、THF中のLiBH₄を使用して、イソクロマノール中間体を得ることができ、次いで、第2の工程で、これをトルエン中の還流条件下でp-トルエンスルホン酸と反応させて、イソクロマン化合物(18)を得る。前述の条件、例えば、NBSを使用したその後の臭素化により、臭化アリール化合物(19)を得ることができる。THFと水などの混合溶媒系中の鉄粉及びNH₄Clを使用してニトロ部分を還元して、アニリン化合物(20)を得ることができる。

【0241】

10

20

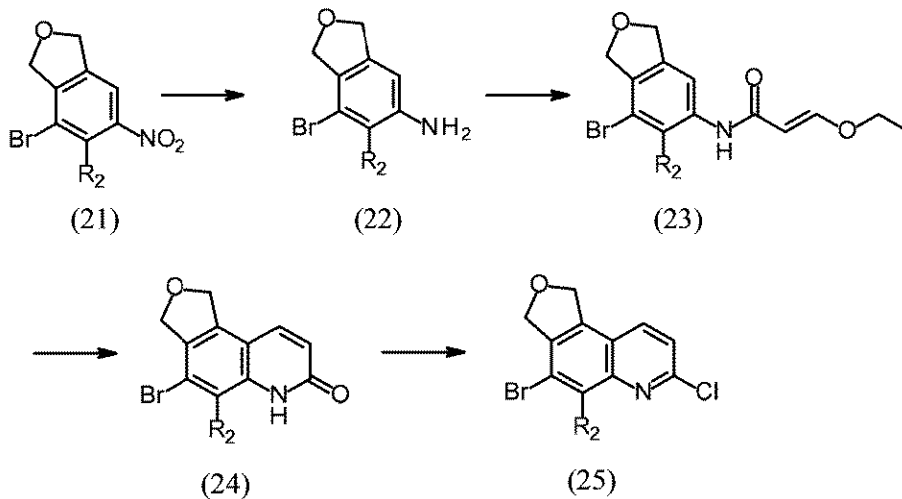
30

40

50

【化 7 6】

スキーム 4a



10

【0 2 4 2】

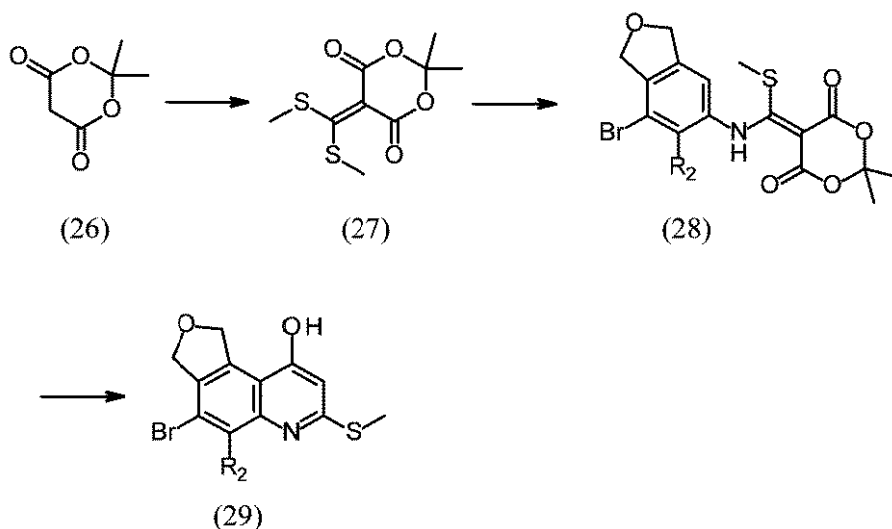
スキーム 4a は、キノリン化合物 (25) の調製を例示する。ニトロアリール化合物 (21) を、鉄又は亜鉛粉末を使用した前述の反応条件により、対応するアニリン化合物 (22) に還元することができる。3-エトキシプロパー-2-エノイルクロリドの THF 溶液及びピリジンなどの好適な塩基を使用したアミン化合物 (22) のアシル化により、エナミド化合物 (23) を得ることができる。 H_2SO_4 を溶媒として使用した環化とそれに続く氷水中での粉碎により、キノリノン化合物 (24) を得る。その後の塩素化を、(クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロリド又は $POCl_3$ などの好適な試薬を用いて達成して、クロロキノリン化合物 (25) を得ることができる。

20

【0 2 4 3】

【化 7 7】

スキーム 4b



30

40

【0 2 4 4】

スキーム 4b は、メチルスルファニルキノリン化合物 (29) の調製を示す。市販のメルドラム酸を、 CS_2 及び DMSO などの極性非プロトン性溶媒を使用してスルファニル化合物 (27) に変換し、その後、ヨウ化メチルでアルキル化することができる。アニリン化合物 (22) をトルエンなどの非極性溶媒中で加熱することによってメチルスルファニル化合物 (27) で N-アルキル化し、その後、 $Et_2O/EtOAc$ などの好適な溶

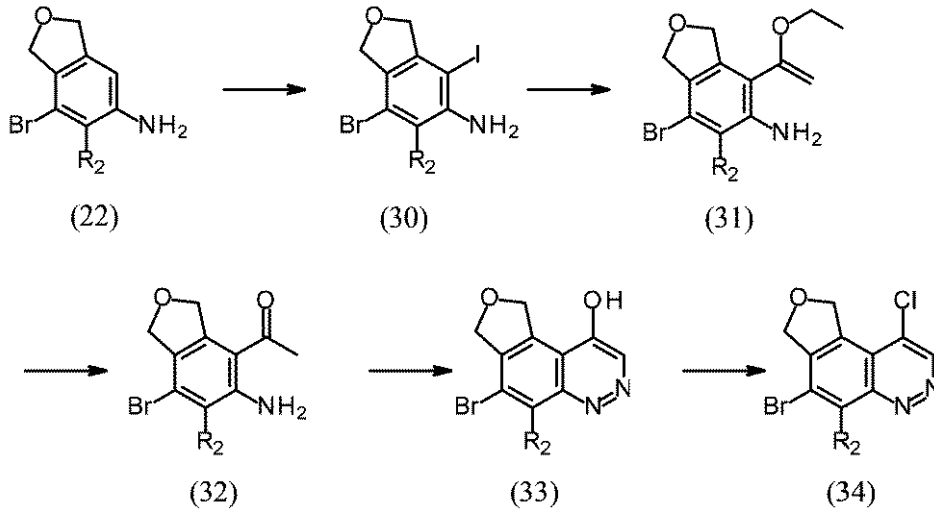
50

媒系中で粉碎して、官能化合物（２８）を得る。好適な高沸点溶媒、例えば、ジフェニルエーテル中、約１８０℃で還流することにより、環化を生じさせて、キノリノール化合物（２９）を得る。

【０２４５】

【化７８】

スキーム５



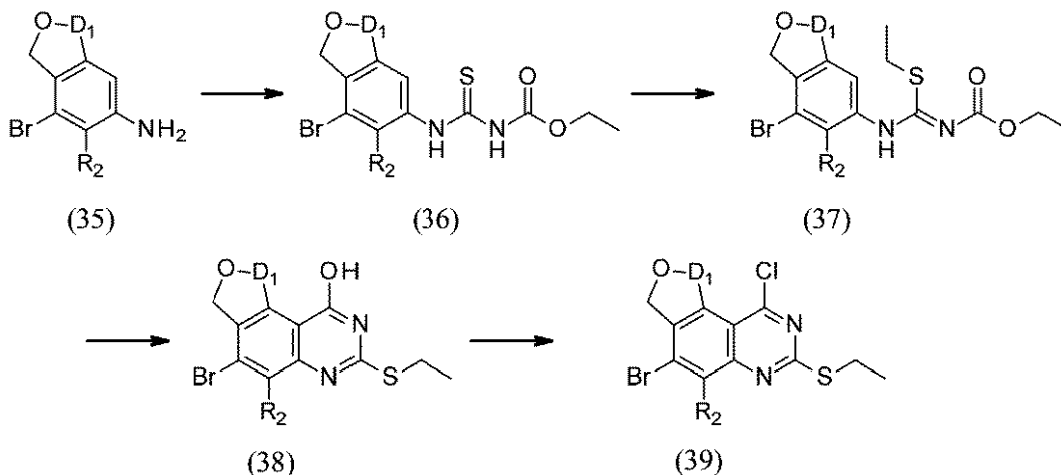
【０２４６】

スキーム５は、シンノリン化合物（３４）の調製を示す。ジヒドロイソベンゾフラン化合物（２２）を、NIS、I₂、及びヨウ化ピリジニウムなどの当業者に知られているいくつかの試薬でヨウ素化して、ヨードアニリン化合物（３０）を得る。Pd(PPh₃)₄などのPd⁰源及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタナンなどの適切なトリブチルスタナンを使用するヨウ化物（３０）をスティルカップリングして、ビニル化合物（３１）を得ることができる。HCl水溶液を使用して酸加水分解することにより、アセトフェノン化合物（３２）を得ることができる。当業者であれば、亜硝酸ナトリウム及びTFAの使用によるアミン部分のジアゾ化に続く閉環によりヒドロキシシンノリン化合物（３３）を得るための条件に精通している。塩化オキサリル及びDMFのDCM溶液などの標準の塩素化条件を使用して、クロロシンノリン化合物（３４）を得ることができる。

【０２４７】

【化７９】

スキーム６



【０２４８】

10

20

30

40

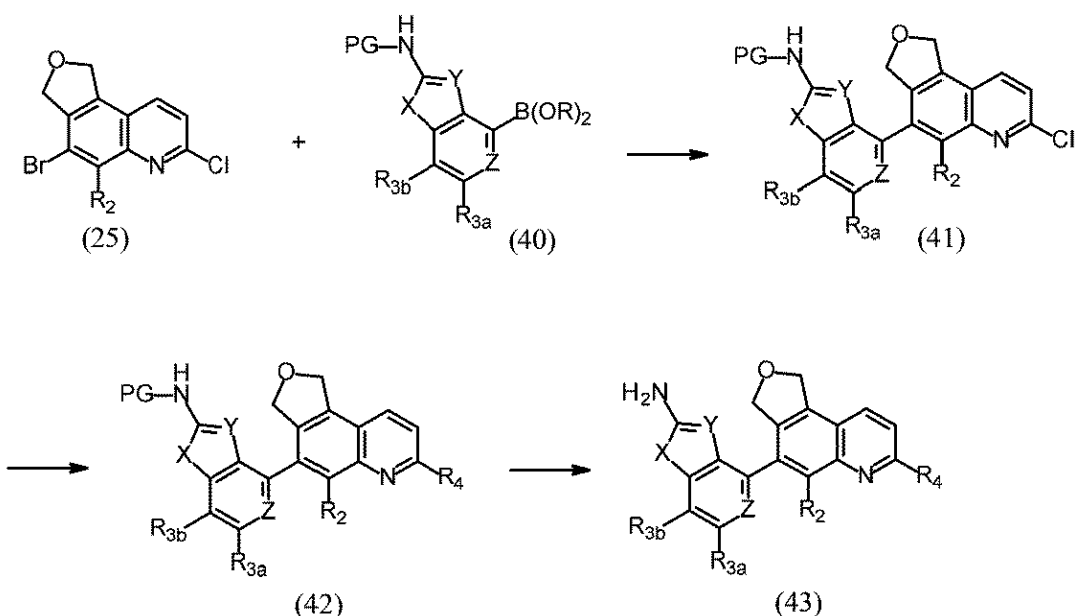
50

スキーム 6 は、キナゾリニル化合物 (39) の調製を示す。アニリン化合物 (35) のチオアシル化を、適切なイソチオシアネート、例えば、エトキシカルボニルイソチオシアネートを用いて達成して、カルバモチオイル化合物 (36) を得ることができる。S-アルキル化を、アセトンなどの極性溶媒中、 K_2CO_3 などの弱塩基を使用し、その後、ヨウ化エチルを緩徐に添加することにより達成して、スルファニル化合物 (37) を得ることができる。無水 NMP 又はジフェニルエーテルなどの溶媒中、 $175^\circ C$ で閉環することにより、ヒドロキシキノリン化合物 (38) を得ることができ、続いて、例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル、(クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロリド、又は $POCl_3$ を使用して塩素化し、それに加えて必要に応じて溶媒を調節することにより、クロロキノゾリニル化合物 (39) を得ることができる。

【0249】

【化80】

スキーム 7



【0250】

スキーム 7 は、二環置換キノリニル化合物 (43) の調製を例示する。 Cs_2CO_3 の THF 溶液などの塩基を当業者に周知の好適なパラジウム錯体、例えば、ジクロロ [ビス (2- (ジフェニルホスフィノ) フェニル) エーテル] パラジウム (II) とともに使用して、ボロン酸エステル化合物 (40) をブromoキノリン化合物 (25) と鈴木カップリングすることにより、ビアリール化合物 (41) を得ることができる。 $LiHMDS$ の THF 溶液などの強塩基及び一級アルコール又は二級アルコールなどの適切な求核剤を使用した、一般に S_NAR として知られている、キノリン窒素のオルト位のクロロ部分の求核芳香族置換反応により、置換キノリニル化合物 (42) を得ることができる。TFA の DCM 溶液などの適切な酸を使用してアミン部分の保護基を除去することにより、官能化キノリニル化合物 (43) を得ることができる。

【0251】

10

20

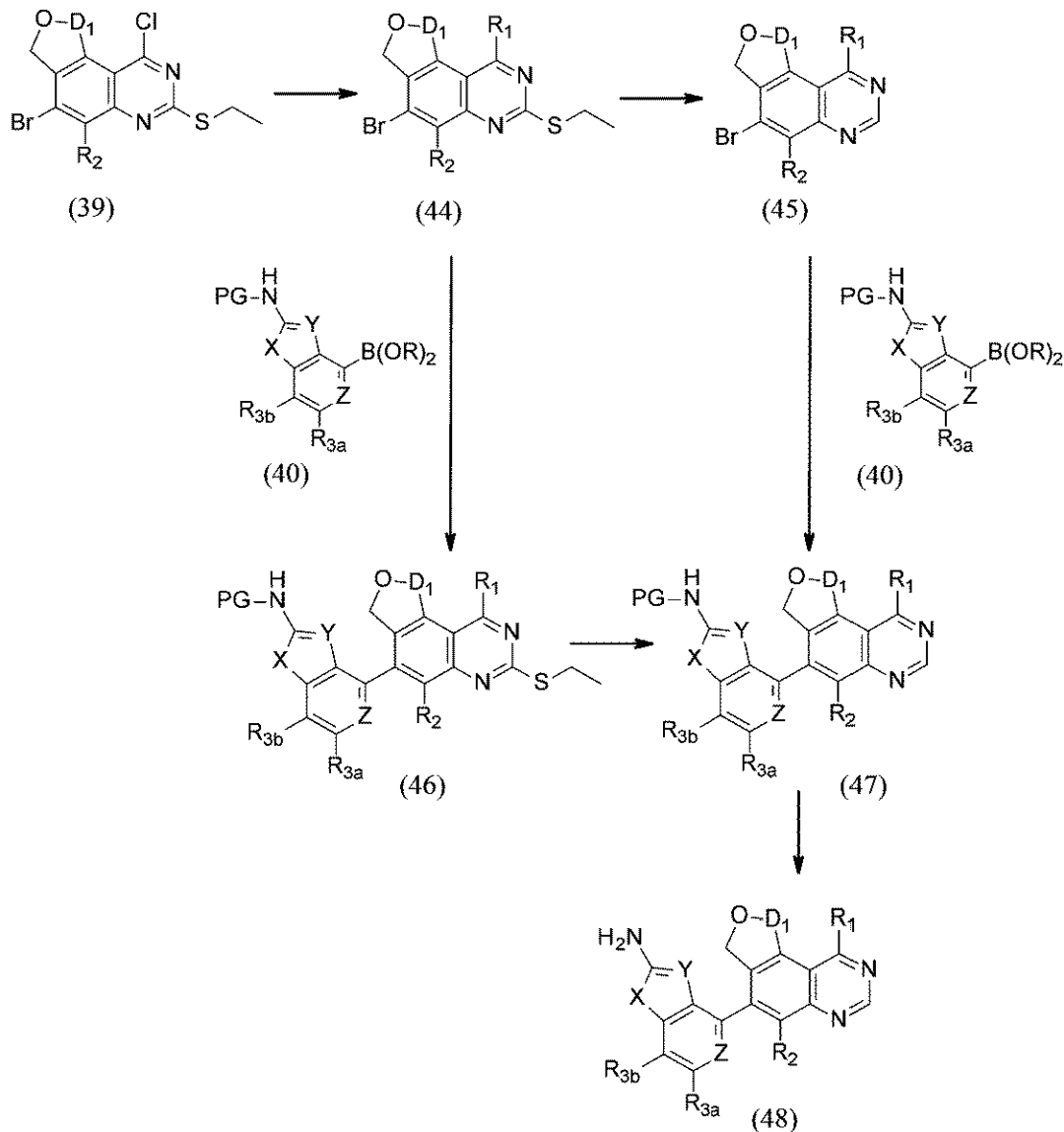
30

40

50

【化 8 1】

スキーム 8



【0252】

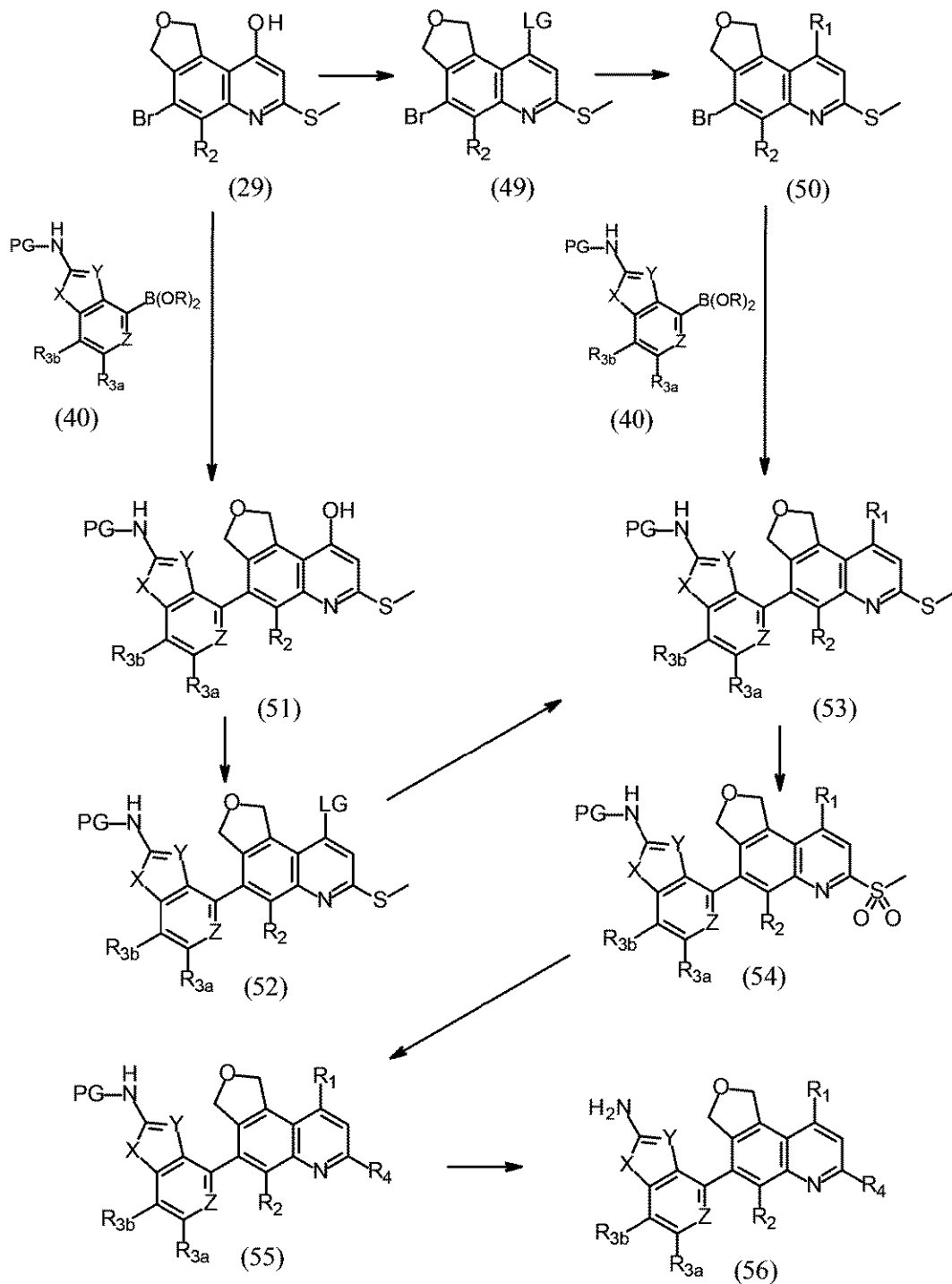
スキーム 8 は、二環置換キナゾリン化合物 (48) を調製するための 2 つの経路を示す。クロロキナゾリニル化合物 (39) を置換ピペラジンなどの適切な求核剤を用いた S_NAR に供することができる。当業者であれば、この反応で $DIPEA$ 、 TEA 、又は NM などであるが、これらに限定されない様々な非求核塩基をアセトニトリル又は DMF などの極性非プロトン性溶媒とともに用いて、置換キナゾリニル化合物 (44) を得ることができることを認識するであろう。1 つの経路では、化合物 (44) を最初にトリエチルシラン及び $PdCl_2$ による脱硫に供して、キナゾリニル化合物 (45) を得ることができる。代替の脱硫法は、チオエーテル化合物 (44) を $mCPBA$ で酸化して中間体スルホン部分を得ることを含み、その後、これを、当業者に周知の条件、例えば、 $NaBH_4$ の $DCM/MeOH$ 溶液を使用して除去して、キナゾリニル化合物 (45) を得ることができる。その後、前述の鈴木カップリング条件を使用して、二環式ボロン酸 (40) と反応させて、二環置換キナゾリニル化合物 (47) を得る。別の経路は、最初に鈴木カップリングを利用して二環置換キナゾリニル化合物 (46) を得た後に、脱硫反応に供してキナゾリニル化合物 (47) を得る。その後、化合物 (47) のアミン部分を、当業者に周知の方法を使用して、例えば、 TFA を使用して、好適に脱保護して、 Boc 保護基を除

去して、置換キノゾリニル化合物（４８）を得ることができる。

【０２５３】

【化８２】

スキーム 9



【０２５４】

スキーム 9は、同様に2つの経路によるジヒドロフロキノリン化合物（５６）の調製を例示する。当業者であれば、ジヒドロフロキノリニルコアを官能化することを望む順序に基づいて経路を選択することができる。1つの経路では、キノリニル化合物（２９）のヒドロキシ部分を塩化物などの脱離基（LG）部分に変換することができる。塩素化を、塩化オキサリル及びDMFのDCM溶液を用いて達成して、キノリニル化合物（４９）を得ることができる。その後、DMSOなどの非プロトン性溶媒中、DIEAなどの適切なヒンダード塩基を使用した高温（約130度）での置換ピペラジンによる求核置換により

、置換キノリニル化合物（５０）を得ることができる。ブロモキノリニル化合物（５０）と二環式ボロン酸（４０）とのアリールカップリングにより、ビアリール化合物（５３）を得ることができる。代替的に、最初に二環式アリール基を導入するために、臭化物（２９）とボロン酸（４０）との鈴木カップリングを、当業者に周知の条件を使用して、例えば、塩基として K_3PO_4 及びパラジウム錯体１，１'-ビス（ジ-*tert*-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリドを使用して、ジオキサン／水中で還流させて、ビアリール化合物（５１）を得ることができる。その後、キノリニル化合物（５１）のヒドロキシ部分を、当業者が認識している標準の方法によって、脱離基（LG）部分、例えば、塩化物、臭化物、又はトリフラートに変換することができる。例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物及びDMA PのDCM溶液を $0^{\circ}C$ で使用して、トリフレート

をヒドロキシキノリン化合物（５１）から得ることができ、これを、前述のように置換ピペラジンを使用して S_NAR で使用する、ジヒドロフロキノリニル化合物（５３）を得ることができる。その後、化合物（５３）を、必要に応じて適切な溶媒とともにmCPBA又は当業者に既知の他の好適な酸化剤で酸化して、スルホン化合物（５４）を得ることができる。その後、スルホン部分を、LiHMD SのTHF溶液などの強塩基を使用して、一級アルコール又は二級アルコールなどの好適な求核剤を用いて求核置換に供して、置換キノリニル化合物（５５）を得ることができる。保護基のその後の除去を、使用する保護基に適切な方法、例えば、TFAのDCM溶液によるBoc除去によって達成して、ジヒドロフロキノリン化合物（５６）を得ることができる。

【０２５５】

10

20

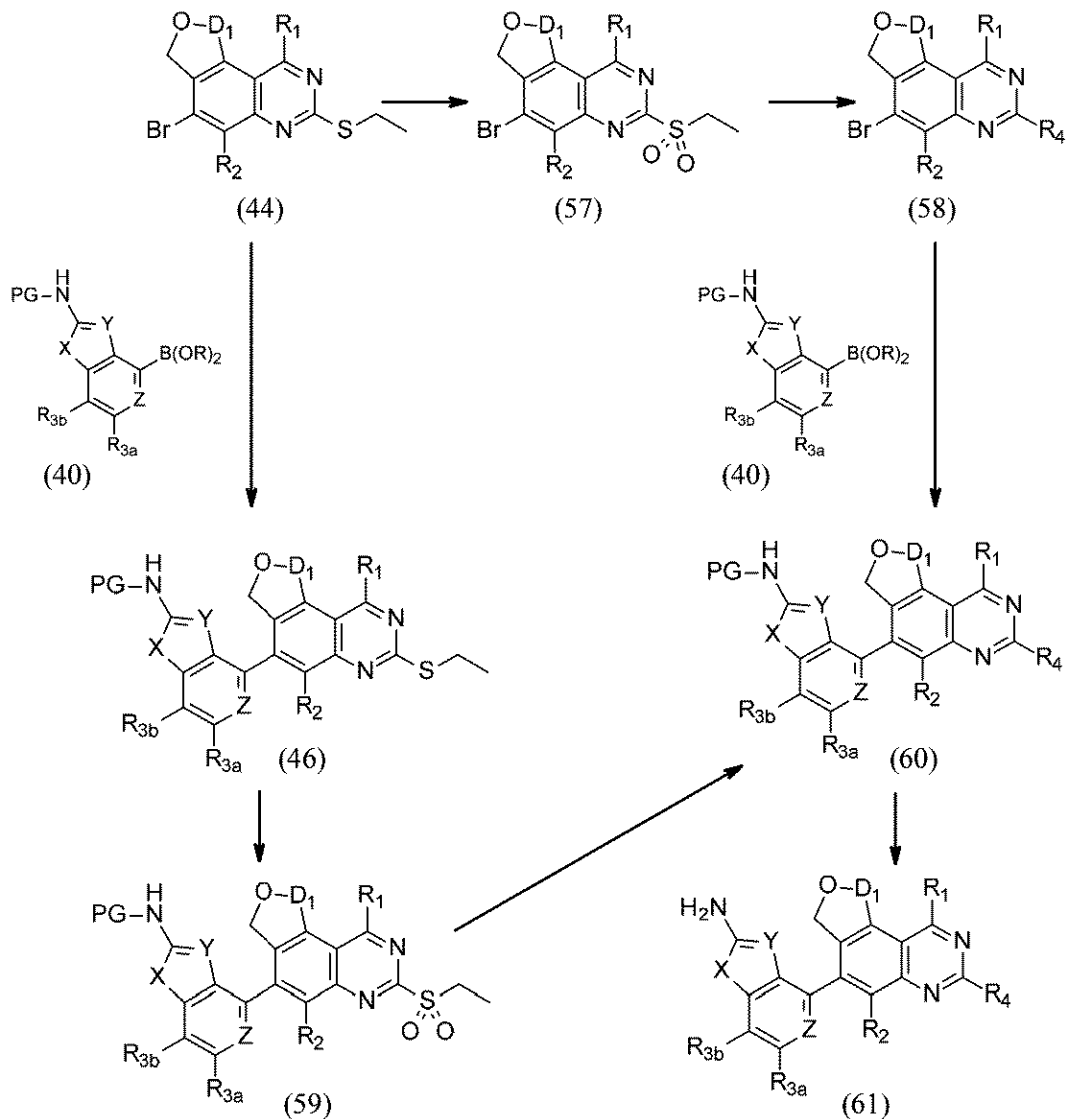
30

40

50

【化 8 3】

スキーム 10



【0256】

スキーム 10は、ジヒドロフロキナゾリン化合物 (61) の調製を、2つの異なる方法でキナゾリニルコアを官能化するための経路オプションとともに示す。中間体化合物 (60) への1つの経路は、前述のようにmCPBAでのチオエーテル化合物 (44) の酸化から始まり、スルホン化合物 (57) を得る。その後、スルホン部分の求核置換により、二官能化キナゾリニル化合物 (58) を得ることができる。その後、ボロン酸化合物 (40) と、置換ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、及びベンゾフランなどの臭化物化合物 (58) との鈴木カップリングにより、ビアリール化合物 (60) を得ることができる。鈴木カップリングを、KOAcなどの弱塩基及びジクロロ[ビス(2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル)エーテル]パラジウム(II)などのパラジウム錯体の存在下で、臭化物化合物 (58) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロンと反応させて、キナゾリニルコアにボロン酸エステルを形成し、その後、N-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルなどのBoc保護クロロチエノピリジンにカップリングすることによって逆に達成して、ビアリール化合物 (60) を得ることもできる。中間体化合物 (60) への別の経路は、臭化物化合物 (44) をボロン酸化合物 (40) とのアリール化に供してビアリール化合物 (46) を得ることができるように、前もって鈴木カップリングを組み込むことを含む。その後、前述の標準の条件を用いて化合物 (46) のスルフィド部分を酸化することにより、スルホン化合物 (59)

を得ることができ、一級アルコール又は二級アルコールなどの求核剤を用いた S_NAR により、官能化化合物(60)を得ることができる。保護基のその後の除去を、使用する保護基に適切な方法、例えば、TFAのDCM溶液によるBoc除去によって達成して、ジヒドロフロキナゾリン化合物(61)を得ることができる。

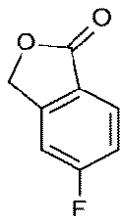
【0257】

調製物1

5-フルオロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

【0258】

【化84】



10

【0259】

(2-ブロモ-5-フルオロフェニル)メタノール(500g、2.44mol)及びTEA(474.6mL、3.41mol、1.4当量)のACN(2500mL)攪拌混合物にPd(OAc)₂(10.95g、48.77mmol、0.02当量)及びXantPhos(42.33g、73.16mmol、0.03当量)を室温で添加し、その後、10atmの一酸化炭素下120℃で3日間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をH₂O(1,000mL)で希釈し、その後、EtOAc(2×2000mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×1,000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を10:1のヘキサン/EtOAc(1,100mL)で粉砕し、その後、濾過した。濾過ケーキを50℃で約18時間乾燥させて、黄色の固体として表題化合物(300g、81%)を得た。MS(ES)m/z=153(M+1)。

20

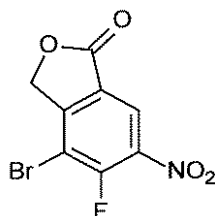
【0260】

調製物2

4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

【0261】

【化85】



40

【0262】

5-フルオロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン(300g、1.97mol)のH₂SO₄(1,500mL)攪拌混合物に、HNO₃(273.38g、4.348mol、2.2当量)を65℃で滴加した。反応物を1時間攪拌し、その後、室温まで冷却した。1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(2,255.43g、7.88mol、4当量)を20分かけて少量ずつに分けて添加し、室温で約18時間攪拌した。混合物を氷/水(3kgのNa₂SO₃で前処理した)に注ぎ、濾過した。濾過ケーキをEtOAc(3,000mL)中に溶解させ、飽和Na₂CO₃水溶液(2×1,000mL)、ブライン(2×1,000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を10:1のヘキサン/EtOAc(660mL)で粉砕し

50

、濾過し、50℃で約18時間乾燥させて、黄色の固体として表題化合物（270 g、49%）を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.58（s, 1H）, 5.51（s, 2H）。

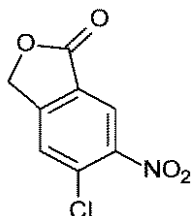
【0263】

調製物3

5-クロロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

【0264】

【化86】



10

【0265】

1 Lの三口丸底フラスコ内で、5-クロロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン（60 g、355.91 mmol）のHNO₃（46 mL）及びH₂SO₄（277 mL）中溶液をN₂下で、100℃で4時間加熱した。混合物を氷水（1 L）に緩徐に添加し、30分間攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過し、H₂O（2×300 mL）ですすぎ、真空下45℃で乾燥させて、黄色の固体として表題化合物（57 g、70%）を得た。MS（ES）m/z = 214（M+1）。

20

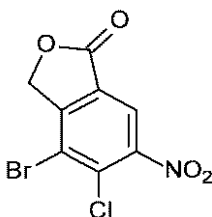
【0266】

調製物4

4-ブロモ-5-クロロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

【0267】

【化87】



30

【0268】

1 Lの三口RBF内で、5-クロロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン（65 g、283 mmol）溶液をH₂SO₄（600 mL）中に溶解させ、0℃まで冷却した。温度を0℃に保つような速度でNBS（60 g、337 mmol）をN₂下で少量ずつに分けて添加した。次いで、反応物を50℃で約18時間攪拌した。混合物を氷水（1 L）に緩徐に添加し、30分間攪拌した。結果として得られた沈殿物を濾過し、H₂O（2×300 mL）ですすぎ、真空下45℃で乾燥させて、黄色の固体として表題化合物（65 g、72%）を得た。MS（ES）m/z = 292（M+1）。

40

【0269】

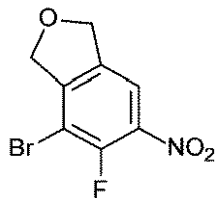
調製物5

4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【0270】

50

【化 8 8】



【0 2 7 1】

4-ブromo-5-フルオロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (270 g、978 mmol) の DCM (2,500 mL) 攪拌混合物に、DIBAL-H (1M THF 溶液、1,467 mL、1.467 mol、1.5 当量) を N₂ 下 -78℃ で滴加した。反応物を -78℃ で 5 時間攪拌し、その後、-78℃ で、5N NaOH (300 mL) でクエンチした。結果として得られた混合物を室温まで加温させ、その後、濃縮した。残渣を EtOAc (2,500 mL) で希釈し、ブライン (2×1,000 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を 10:1 のヘキサン/EtOAc (550 mL) で粉砕し、濾過した。固体を乾燥させ (190 g、683.4 mmol)、その後、DCM (1,500 mL) 中に溶解させ、0℃ で、Et₃SiH (662 mL、4.10 mol、6 当量) で液滴処理した。反応物を 0℃ で 20 分間攪拌した。TFA (152 mL、2.05 mol、3 当量) を 0℃ で滴加した。氷浴を除去し、反応物を室温で約 18 時間攪拌した。反応物を濃縮して油状物とし、これを EtOAc (2,000 mL) で希釈し、飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (2×500 mL) 及びブライン (2×500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物 (110 g、42%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.18-5.15 (m, 2H), 5.11-5.06 (m, 2H)。

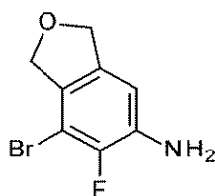
【0 2 7 2】

調製物 6

7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【0 2 7 3】

【化 8 9】



【0 2 7 4】

4-ブromo-5-フルオロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン (110 g、420 mmol) 及び NH₄Cl (112.3 g、2.10 mol、5 当量) の EtOH (1,000 mL) 及び H₂O (200 mL) 攪拌混合物に Fe (117.22 g、2.09 mol、5 当量) を室温で少量ずつに分けて添加し、その後、80℃ で約 18 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。混合物を H₂O (500 mL) で希釈し、EtOAc (2×1,000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×500 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ (ヘキサン中 25%-50% EtOAc) で精製して、黄色の固体として表題化合物 (70 g、72%) を得た。MS (ES) m/z = 231 (M+1)。

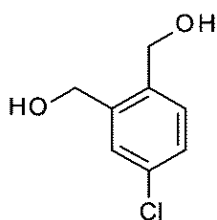
【0 2 7 5】

調製物 7

[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール

【0276】

【化90】



【0277】

LiAlH₄ (1.9 L、2.74 mol、2当量、2.5 M THF溶液) のTHF (1 L) 攪拌混合物に4-クロロフタル酸無水物 (250 g、1.34 mol、1.00 当量) のTHF (500 mL) 溶液をN₂下-20℃で滴加した。結果として得られた混合物をN₂下45℃で30分間攪拌した。H₂O (1.5 L) 及び15% NaOH (500 mL) を室温で添加して反応物をクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをMTBE (3×250 mL) で洗浄した。濾液をMTBE (3×1.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×2 L) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して、オフホワイトの固体として表題化合物 (219.5 g、93%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45–7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.2 Hz, 1H), 5.40–5.13 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (s, 2H)。

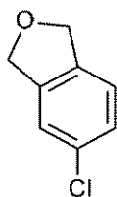
【0278】

調製物8

5-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【0279】

【化91】



【0280】

[4-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)フェニル] メタノール (219.5 g、1.271 mol) 及び炭酸ジメチル (458.2 g、5.082 mol、4当量) のACN (3 L) 攪拌混合物にNaOMe (137.4 g、2.544 mol、2当量) を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物をN₂下80℃で約18時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、H₂O (2 L) で希釈し、EtOAc (3×2 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×2 L) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカ (10:1–8:1のヘキサン/EtOAc) で精製して、薄茶色の固体として表題化合物 (165 g、82%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42–7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J=1.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 4H)。

【0281】

調製物9

5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【0282】

10

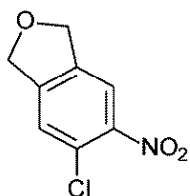
20

30

40

50

【化 9 2】



【0 2 8 3】

−10℃で5-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン(110g、712mmol)のH₂SO₄(700mL)溶液にKNO₃(64.74g、640mmol、0.9当量)のH₂SO₄(200mL)溶液を−5℃〜0℃で液滴充填した。結果として得られた混合物を0℃で更に30分間攪拌し、その後、攪拌氷冷H₂Oに緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O(3×1L)で洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させて、薄茶色の固体として表題化合物(110g、77%)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.75(s, 1H), 5.07–5.02(m, 4H)。

10

【0 2 8 4】

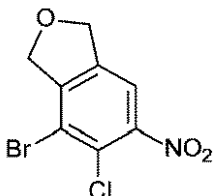
調製物 10

4-ブロモ-5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【0 2 8 5】

20

【化 9 3】



【0 2 8 6】

5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン(125g、626mmol)のH₂SO₄(700mL)攪拌溶液に1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(179.1g、626.3mmol、1当量)を−10℃で少量ずつに分けて添加した。混合物を−10℃で1時間攪拌し、その後、攪拌氷冷H₂Oに緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O(3×0.5L)で洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させ、シリカ(10:1-5:1のヘキサン/EtOAc)で精製して、白色の固体として表題化合物(83.5g、47.9%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.07(d, J=1.1Hz, 1H), 5.19(dt, J=2.3, 1.1Hz, 2H), 5.08(t, 2H)。

30

【0 2 8 7】

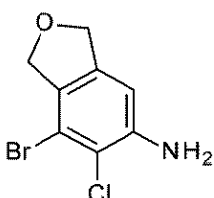
調製物 11

7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【0 2 8 8】

40

【化 9 4】



50

【0289】

4-ブromo-5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン(37.0 g、133 mmol)及びNH₄Cl(42.64 g、797.2 mmol、6当量)のEtOH(200 mL)及びH₂O(40 mL)攪拌混合物にFe(44.52 g、797.2 mmol、6当量)を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を80℃で約18時間攪拌した。結果として得られた混合物を熱い状態のまま濾過し、濾過ケーキをEtOAc(3×500 mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカ(15:1-10:1のヘキサン/EtOAc)で精製して、薄黄色の固体として表題化合物(25 g、76%)を得た。MS(ES)m/z=248(M+1)。

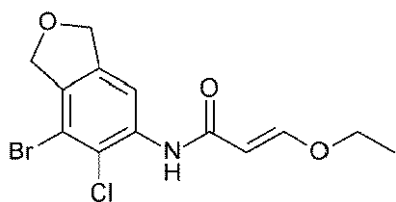
【0290】

調製物12

N-(7-ブromo-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシプロパン-2-エナミド

【0291】

【化95】



【0292】

7-ブromo-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン(6.00 g、24.1 mmol)及び3-エトキシプロパン-2-エノイルクロリド(4.06 g、30.2 mmol)のTHF(50 mL)攪拌溶液にピリジン(3.82 g、48.3 mmol)を0℃で滴加した。結果として得られた混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をPE/EtOAc(5:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物(6.00 g、66.0%)を得た。MS(ES)m/z=346(M+1)。

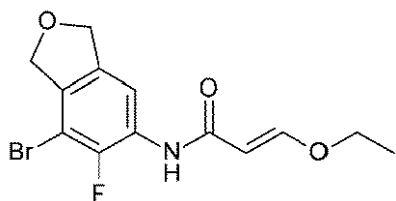
【0293】

調製物13

N-(7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシプロパン-2-エナミド

【0294】

【化96】



【0295】

7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミンを調製物12の方法に類似した様式で使用して、淡黄色の固体として表題化合物(1.4 g、89%)を得た。MS(ES)m/z=332(M+1)。

【0296】

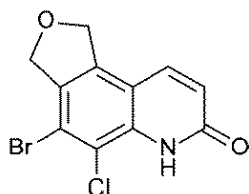
調製物14

4-ブromo-5-クロロ-3,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-f]キノリン-7

ーオン

【0297】

【化97】



【0298】

H₂SO₄ 攪拌溶液 (20 mL) に、N-(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシプロパ-2-エナミド (6.10 g、17.6 mmol) を 0℃ で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を室温で約 18 時間攪拌した。混合物を攪拌氷冷水 (200 mL) に緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O (3×100 mL) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、黄色の固体として生成物 (5.00 g、87.0%) を得た。MS (ES) m/z = 300 (M+1)。

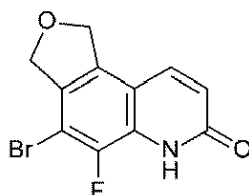
【0299】

調製物 15

4-ブロモ-5-フルオロ-3,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-f]キノリン-7-オン

【0300】

【化98】



【0301】

N-(7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシプロパ-2-エナミドを調製物 14 について記載の様式に類似した様式で使用して、褐色の固体として表題化合物 (1.2 g、定量的収率) を得た。MS (ES) m/z = 284 (M+1)。

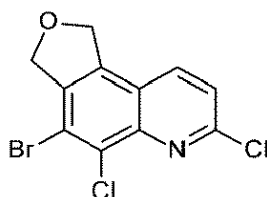
【0302】

調製物 16

4-ブロモ-5,7-ジクロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン

【0303】

【化99】



【0304】

4-ブロモ-5-クロロ-3,6-ジヒドロ-1H-フロ[3,4-f]キノリン-7-オン (5.00 g、16.6 mmol) の DMF (20 mL) 攪拌溶液に、POCl₃

(9.30 mL、99.8 mmol) を 0℃ で滴加した。得られた混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。混合物を攪拌氷冷水 (200 mL) に緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O (3 × 100 mL) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、黄色の固体として生成物 (3.50 g、62.7%) を得た。MS (ES) m/z = 318 (M+1)。

【0305】

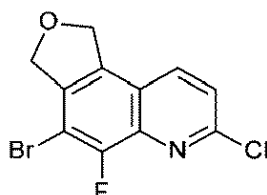
調製物 17

4-ブロモ-7-クロロ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン

【0306】

【化100】

10



【0307】

6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール (1.2 g、4.2 mmol) の DCM (40 mL) 懸濁液に、(クロロメチレン)ジメチルイミニウムクロリド (2.2 g、17 mmol、4 当量) を充填し、室温で約 18 時間攪拌した。反応物を DCM で希釈し、H₂O 及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得て、これを少量の DCM で粉砕した。固体を濾過し、少量の DCM で洗浄し、空気乾燥させて、バッチ 1 を得た。濾液を濃縮し、EtOAc/ヘキサン (0%–80%) で溶出するシリカゲルで精製して、バッチ 2 を得た。両方のバッチを合わせて、褐色の固体として表題化合物 (1.0 g、78%) を得た。MS (ES) m/z = 304 (M+1)。

20

【0308】

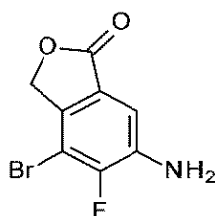
調製物 18

6-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

【0309】

【化101】

30



【0310】

4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (1.1 g、4.02 mmol) の AcOH (4 mL)、H₂O (2 mL)、及び EtOH (20 mL) 懸濁液に、鉄 (1.0 g、18 mmol) を充填し、70℃ で 2 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、DCM と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配し、珪藻土パッドに通して濾過した。パッドを DCM ですすぎ、濾液を分配し、有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮して、白色の固体として表題化合物 (0.90 g、91%) を得た。MS (ES) m/z = 246 (M-1)。

40

【0311】

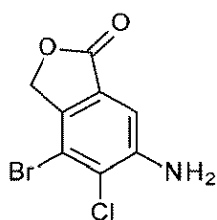
調製物 19

6-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

50

【0312】

【化102】



【0313】

4-ブromo-5-クロロ-6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (7.98 g、27.3 mmol) の EtOH (200 mL) 及び H₂O (40 mL) 混合物に、NH₄Cl (5.84 g、109 mmol)、続いて、鉄粉 (6.09 g、109 mmol) を添加した。混合物を油浴中 80℃ で 20 時間攪拌した。混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を濃縮して約 50 mL にした。結果として得られた沈殿物を濾過により収集し、真空下で一晩乾燥させて、ベージュ色の固体として生成物の第 1 のバッチ (2.57 g) を得た。珪藻土混合物をアセトン/MeOH (2/1) 中で攪拌し、濾過した。このプロセスを 2 回繰り返した。合わせた濾液を濃縮し、真空オーブン内 60℃ で一晩乾燥させて、生成物の第 2 のバッチ (3.70 g) を得た。バッチを合わせて、表題化合物 (6.27 g、87.5%) を得た。MS (ES) m/z = 279 (M + H₂O + 1)。

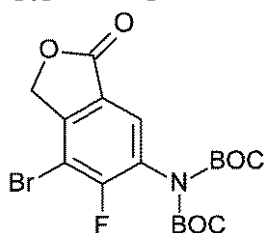
【0314】

調製物 20

N-(7-ブromo-6-フルオロ-3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸 tert-ブチル

【0315】

【化103】



【0316】

6-アミノ-4-ブromo-5-フルオロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン (36.0 g、146 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (100 g、444 mmol)、及び DMAP (4.50 g、37.0 mmol) の ACN (1,000 mL) 混合物を還流加熱した。30 分間還流させた後、反応混合物を室温まで冷却させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DCM (1,000 mL) 中に溶解させ、氷冷 10% クエン酸、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、その後、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカカラムクロマトグラフィー (100% A-100% B、A=ヘキサン中 4% MTBE 及び 20% DCM、B=ヘキサン中 10% MTBE 及び 20% DCM) により精製して、表題化合物 (36.0 g、55%) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 1.40 (s, 18H)。

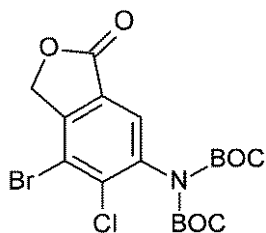
【0317】

調製物 21

N-(7-ブromo-6-クロロ-3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸 tert-ブチル

【0318】

【化104】



【0319】

6-アミノ-4-ブromo-5-クロロ-3H-イソベンゾフラン-1-オンを調製物20の方法に類似した様式で使用して、オフホワイトの固体として表題化合物(34.6g、61%)を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(s, 1H), 5.48(s, 2H), 1.40(s, 18H)。

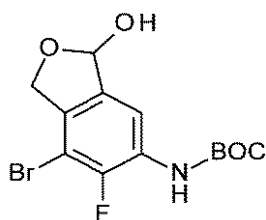
【0320】

調製物22

N-(7-ブromo-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0321】

【化105】



【0322】

N-(7-ブromo-6-フルオロ-3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸tert-ブチル(36.0g、80.7mmol)のDCM(1,600mL)溶液に、DIBAL-H(1M DCM溶液、245mL、245mmol)を2時間かけて-70℃で滴加した。添加後、反応混合物を-70℃で1時間攪拌した。NaOH溶液(1M H₂O溶液、164mL、164mmol)を-70℃で滴加することによって、反応物をクエンチした。混合物をDCM(1,000mL)で希釈し、室温まで攪拌した。MgSO₄(200g)を添加した後、混合物を10分間攪拌し、その後、MgSO₄上に室温で一晩静置した。混合物を珪藻土に通して濾過し、10%MeOHのDCM溶液(1,000mL)で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー(5-40%EtOAc/ヘキサン)により精製して、白色の固体として表題化合物(25.0g、89%)を得た。MS(ES)m/z=346(M-1)。

【0323】

調製物23

N-(7-ブromo-6-クロロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0324】

10

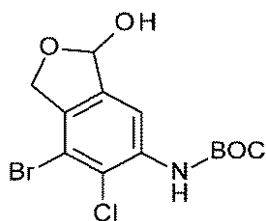
20

30

40

50

【化106】



【0325】

N-（7-ブロモ-6-クロロ-3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル）-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバミン酸tert-ブチルを調製物22の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物（5.10g、65.4%）を得た。MS（ES）m/z = 346（M-H₂O+1）。

10

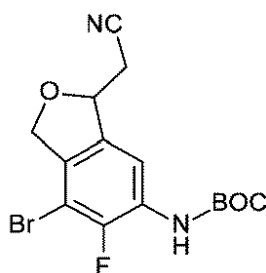
【0326】

調製物24

N-〔7-ブロモ-3-（シアノメチル）-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0327】

【化107】



20

【0328】

フラスコに、N-（7-ブロモ-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル）カルバミン酸tert-ブチル（9.70g、27.9mmol）、THF（200mL）、シアノメチルホスホン酸ジエチル（7.00mL、42.3mmol）、及びCs₂CO₃（10.0g、30.7mmol）を添加した。フラスコに冷却器を取り付け、混合物を還流加熱した。3時間後、混合物を冷却させ、珪藻土に通して濾過し、EtOAcですすいだ。合わせた濾液及び洗浄液を濃縮した。粗油をEtOAc（500mL）で希釈し、H₂O（500mL）を添加した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層をEtOAc（500mL）で戻し抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を5-40% EtOAc／ヘキサンで溶出するフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として表題化合物（9.15g、89%）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.28（s, 1H）, 7.68（s, 1H）, 5.52（s, H）, 5.02（m, 2H）, 3.18（m, 2H）, 1.49（s, 9H）。

30

40

【0329】

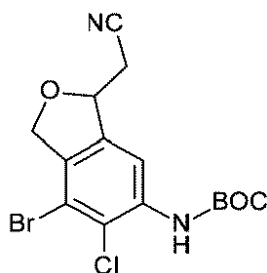
調製物25

N-〔7-ブロモ-6-クロロ-3-（シアノメチル）-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0330】

50

【化108】



【0331】

N-(7-ブromo-6-クロロ-3-ヒドロキシ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物24の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物(3.92g、72%)を得た。MS(ES)m/z = 385 (M-1)。

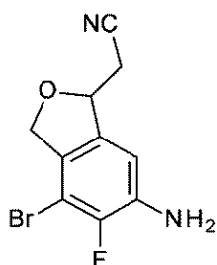
【0332】

調製物26

2-(6-アミノ-4-ブromo-5-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)アセトニトリル

【0333】

【化109】



【0334】

氷浴中で冷却したN-[7-ブromo-3-(シアノメチル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸tert-ブチル(9.10g、24.5mmol)のMeOH(150mL)懸濁液に、HCl溶液(4M 1,4-ジオキサン溶液、64.0mL、256mmol)を添加した。反応物を室温で6時間攪拌した。混合物を氷浴中で冷却し、最初に2N NaOH溶液で中和し、その後、飽和NaHCO3水溶液で洗浄した。混合物を濃縮し、結果として得られた固体を収集し、真空中60℃で一晩乾燥させて、白色の固体として表題化合物(6.10g、92%)を得た。MS(ES)m/z = 269 (M-1)。

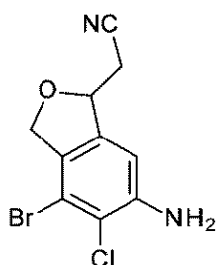
【0335】

調製物27

2-(6-アミノ-4-ブromo-5-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-1-イル)アセトニトリル

【0336】

【化110】



【0337】

N-[7-ブromo-6-クロロ-3-(シアノメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]カルバミン酸tert-ブチルを調製物26の方法に類似した様式で使用して、オフホワイトの固体として表題化合物(2.64g、99%)を得た。MS(ES) $m/z = 287$ (M+1)。

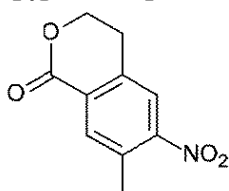
【0338】

調製物28

7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン-1-オン

【0339】

【化111】



【0340】

3-メチル-4-ニトロ安息香酸(70.0g、386mmol)及びN-アセチル-L-ロイシン(13.4g、77.3mmol)のヘキサフルオロイソプロパノール(750mL)攪拌混合物に、KOAc(37.9g、386mmol)及びPd(OAc)₂(8.68g、38.6mmol)、続いて、エチレンオキシド(155mL、386mmol、1当量、2.5M THF溶液)を室温で添加した。反応混合物をN₂下80℃にて8時間攪拌した。混合物をEtOAc(1,000mL)で希釈した。有機層をブライン(500mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc(3:1-1:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物(56.0g、52.4%)を得た。MS(ES) $m/z = 249$ (M+1)。

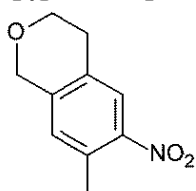
【0341】

調製物29

7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン

【0342】

【化112】



【0343】

7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン-1-オン(66.0g、319mmol)のTHF(800mL)攪拌混合物に、LiBH₄(2M THF溶液、400mL、800mmol)をN₂下-78℃で滴加した。反応混合物を室温まで加温させ、3時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液(300mL)で希釈し、EtOAc(2×600mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗2-[2-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-5-ニトロフェニル]エタノール(50.0g、237mmol)に4-メチルベンゼン-1-スルホン酸(44.8g、260mmol)及びトルエン(500mL)を添加した。結果として得られた反応混合物を115℃で約18時間加熱した。反応物を室温まで冷却させた。混合物をEtOAc(1,000mL)で希釈し、ブライン(500mL)で洗浄し、その後、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣

10

20

30

40

50

を、PE:EtOAc (3:1-1:1) で溶出するをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物 (30.0 g、36.3%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.5 (s, 3H)。

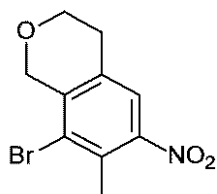
【0344】

調製物 30

8-ブロモ-7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン

【0345】

【化113】



【0346】

7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン (30 g、150 mmol) の濃縮 H_2SO_4 (300 mL) 混合物に、NBS (32.1 g、180 mmol) を室温で少量ずつに分けて添加した。反応物を室温で約18時間攪拌した。反応混合物を氷水 (500 mL) に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを飽和 Na_2CO_3 水溶液 (2×50 mL) で洗浄し、その後、EtOAc (500 mL) 中に溶解させ、ブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (3:1-1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物 (23.0 g、56.5%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 4.78-4.68 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

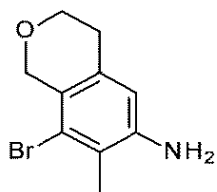
【0347】

調製物 31

8-ブロモ-7-メチル-イソクロマン-6-アミン

【0348】

【化114】



【0349】

8-ブロモ-7-メチル-6-ニトロ-イソクロマン (23.0 g、84.5 mmol) 及び NH_4Cl (22.6 g、423 mmol) の EtOH (250 mL) 及び H_2O (50 mL) 混合物に鉄粉 (23.6 g、423 mmol) を室温で添加した。結果として得られた反応混合物を 80°C で6時間加熱した。混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (2×200 mL) で洗浄した。濾液を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (2:1-1:2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色の固体として生成物 (17.0 g、83%) を得た。MS (ES) m/z = 242 ($M+1$)。

【0350】

調製物 32

10

20

30

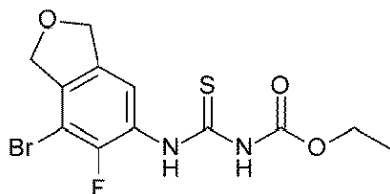
40

50

N-[(7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル

【0351】

【化115】



10

【0352】

7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン(20.4 g、87.9 mmol)のDCM(550 mL)溶液にイソチオシアン酸エトキシカルボニル(9.7 mL、82 mmol、0.93当量)を添加漏斗で緩徐に充填し、その後、室温で約4時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を濃縮し、DCM(100 mL)及びヘキサン(350 mL)中に懸濁させ、室温で撹拌した。得られた濾過固体及び先の濾過固体を真空下50℃で2時間乾燥させた。バッチを合わせて、表題化合物(32.6 g、定量的収率)を白色の固体として得た。MS(ES) m/z = 363 (M+1)。

【0353】

以下の表1の化合物を調製物32に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

20

【0354】

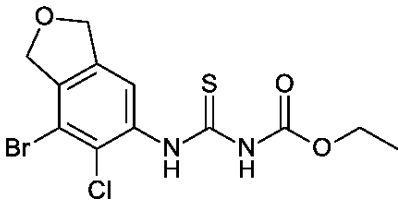
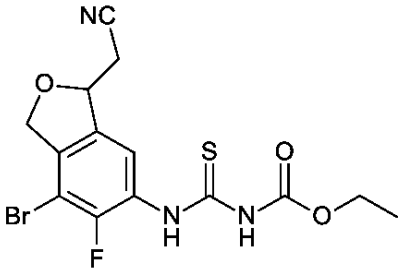
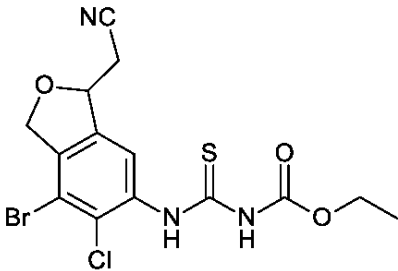
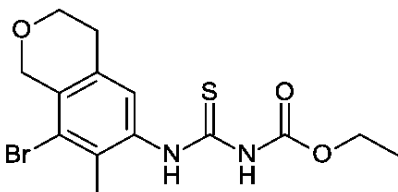
表1：

30

40

50

【表 2】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
33	N-[(7-ブromo-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル		379
34	N-[[7-ブromo-3-(シアノメチル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]カルバモチオイル]カルバミン酸エチル		402
35	N-[[7-ブromo-6-クロロ-3-(シアノメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル]カルバモチオイル]カルバミン酸エチル		418
36	N-[(8-ブromo-7-メチル-イソクロマン-6-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル		373

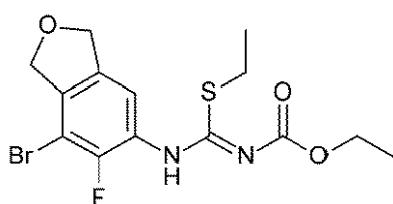
【0355】

調製物 37

(NZ)-N-[[(7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) アミノ] -エチルスルファニル-メチレン] カルバミン酸エチル

【0356】

【化116】



【0357】

オーバーヘッド攪拌器、滴下漏斗、及び熱電対を備えた2Lの三つ口RBFに、N-[(7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル(32.6g、89.8mmol)のアセトン(450mL)懸濁液を充填した。これに固体K₂CO₃(37.2g、269mmol、3.00

当量)を数回に分けて添加し、その後、EtI (7.2 mL、90 mmol、1.0 当量)を20分間かけて滴加した。混合物を室温で約18時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、DCM (500 mL)とH₂O (500 mL)との間で分配した。有機層をブラインで更に洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ (0-30% EtOAc / ヘキサン)で精製して、白色の固体として表題化合物 (30.9 g、85.6%)を得た。MS (ES) m/z = 391 (M+1)。

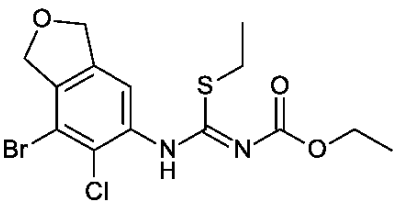
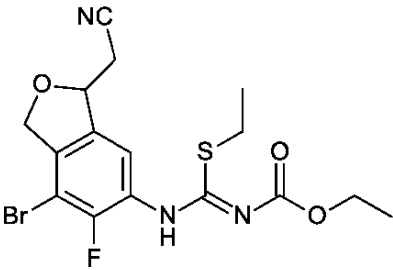
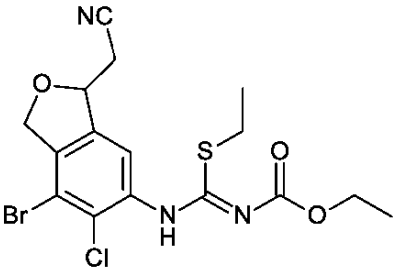
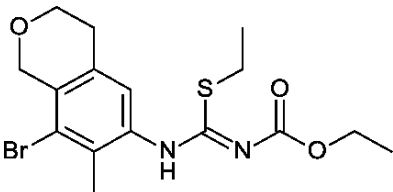
【0358】

以下の表2の化合物を調製物37に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0359】

表2：

【表3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
38	(NZ)-N-[[(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ]-エチルスルファニル-メチレン]カルバミン酸エチル		407
39	(NZ)-N-[[[(7-ブロモ-3-(シアノメチル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ]-エチルスルファニル-メチレン]カルバミン酸エチル		430
40	(NZ)-N-[[[(7-ブロモ-6-クロロ-3-(シアノメチル)-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ]-エチルスルファニル-メチレン]カルバミン酸エチル		446
41	(NZ)-N-[[(8-ブロモ-7-メチル-イソクロマン-6-イル)アミノ]-エチルスルファニル-メチレン]カルバミン酸エチル		401

【0360】

調製物42

6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール

【0361】

10

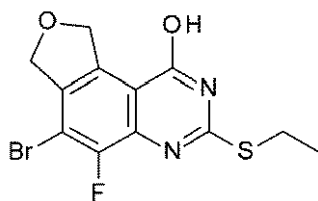
20

30

40

50

【化 1 1 7】



【0 3 6 2】

2 L の四つ口 R B F にオーバーヘッド攪拌器、滴下漏斗、N₂ 注入口、及び熱電対を備え、N₂ でパージした。NMP（無水、300 mL）を添加した。混合物を 175℃ まで加熱した。第 2 のフラスコで、(NZ) - N - [[(7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 5 - イル) アミノ] - エチルスルファニル - メチレン] カルバミン酸エチル (22.63 g、57.83 mmol) と NMP（無水、100 mL）を合わせ、均質な溶液が得られるまで N₂ 下で攪拌した。第 1 のフラスコが 175℃ に達した時点で、第 2 のフラスコの内容物を滴下漏斗に注ぎ、熱 NMP に迅速に滴加した。30 分後、熱をオフにし、反応物を 45℃ まで冷却した。H₂O (500 mL) を緩徐に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過し、H₂O (300 mL) ですすぎ、真空下 50℃ で約 18 時間乾燥させて、オフホワイトの固体として表題化合物 (15.2 g、73%) を得た。MS (ES) m/z = 363 (M + 1)。

【0 3 6 3】

以下の表 3 の化合物を調製物 42 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0 3 6 4】

表 3：

10

20

30

40

50

【表 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
43	6-ブromo-5-クロロ-3-エチル スルファニル-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-1- オール		361
44	2-(6-ブromo-3-エチルスル ファニル-5-フルオロ-1-ヒド ロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-9-イル)アセ トニトリル		382
45	2-(6-ブromo-5-クロロ-3- エチルスルファニル-1-ヒド ロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-9-イル)アセ トニトリル		400
46	6-ブromo-3-エチルスルファ ニル-5-メチル-9,10-ジヒ ドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナ ゾリン-1-オール		355

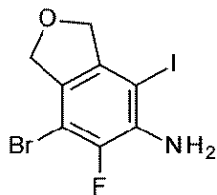
【0365】

調製物 47

7-ブromo-6-フルオロ-4-ヨード-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-ア
ミン

【0366】

【化118】



【0367】

7-ブromo-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (15.0 g、64.6 mmol) 及びNIS (16.0 g、71.1 mmol) のCHCl₃ (400 mL) 混合物を、N₂下50℃で約18時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、PE/EtOAc (10:1-5:1) で溶出するシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにより精製して、橙色の固体として生成物（16.0 g、69.2%）を得た。MS (ES) $m/z = 358$ (M+1)。

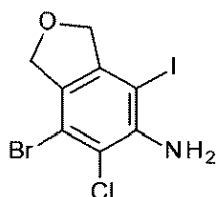
【0368】

調製物 48

7-ブロモ-6-クロロ-4-ヨード-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【0369】

【化119】



10

【0370】

7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミンを調製物 47の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物（0.19 g、60%）を得た。MS (ES) $m/z = 372$ (M+1)。

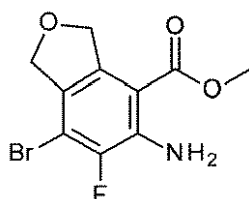
【0371】

調製物 49

5-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-カルボン酸メチル

【0372】

【化120】



30

【0373】

7-ブロモ-6-フルオロ-4-ヨード-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン（1.62 g、4.53 mmol）の MeOH（20 mL）及び DMF（20 mL）攪拌溶液に TEA（1.89 mL、13.6 mmol）及び Pd(dppf)Cl₂（331 mg、0.45 mmol）を CO 雰囲気下室温で添加した。混合物を、CO バルーンを使用して CO 雰囲気下 60℃ で約 18 時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc（300 mL）で希釈した。混合物を H₂O（3×200 mL）、ブライン（200 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc/PE（30 分かけて 20%–40% 勾配）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物（1.00 g、76.1%）を得た。MS (ES) $m/z = 290$ (M+1)。

【0374】

調製物 50

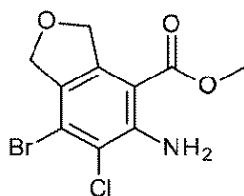
5-アミノ-7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-カルボン酸メチル

【0375】

40

50

【化 1 2 1】



【0 3 7 6】

7-ブロモ-6-クロロ-4-ヨード-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミンを調製物 49 の方法に類似した様式で使用して、薄黄色の固体として表題化合物 (6.2 g、58%) を得た。MS (ES) $m/z = 306$ (M+1)。

10

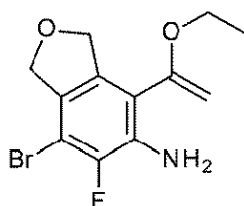
【0 3 7 7】

調製物 5 1

7-ブロモ-4-(1-エトキシビニル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【0 3 7 8】

【化 1 2 2】



20

【0 3 7 9】

7-ブロモ-6-フルオロ-4-ヨード-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (6.00 g、16.8 mmol) 及びトリブチル (1-エトキシビニル) スタンナ (22.7 g、62.9 mmol) の DMF (60 mL) 攪拌混合物に Pd (PPh₃)₄ (3.88 g、3.34 mmol) を室温で少量ずつに分けて添加した。その後、反応物を 80℃ で約 18 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、EtOAc (200 mL) で抽出した。有機層を H₂O (3×50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して、生成物 (5.07 g、定量的収率) を得て、これを更に精製することなく次の工程で利用した。MS (ES) $m/z = 301$ (M+1)。

30

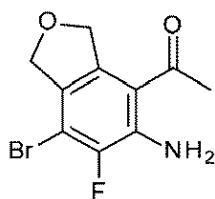
【0 3 8 0】

調製物 5 2

1-(5-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル) エタノン

【0 3 8 1】

【化 1 2 3】



40

【0 3 8 2】

7-ブロモ-4-(1-エトキシビニル)-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (5.00 g、16.6 mmol) の THF (50 mL) 攪拌混合

50

物に、1 M HCl水溶液 (50 mL) を0℃で滴加し、その後、室温で3時間攪拌した。結果として得られた混合物をEtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を1 M Na₂CO₃水溶液 (100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (3:1-1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物 (2.00 g、44.1%) を得た。MS (ES) m/z = 274 (M+1)。

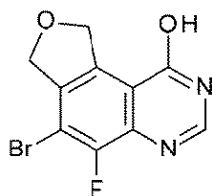
【0383】

調製物 53

6-ブロモ-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール

【0384】

【化124】



【0385】

5-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-カルボン酸メチル (6.00 g、20.7 mmol) 及びホルムアミド (48.0 mL、1,200 mmol) 混合物をN₂下160℃で12時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、0℃のH₂O (300 mL) で希釈した。沈殿した固体を濾過により収集し、H₂O (3×50 mL) で洗浄した。固体を真空下で乾燥させて、茶色の固体として生成物 (5.2 g、88.1%) を得た。MS (ES) m/z = 285 (M+1)。

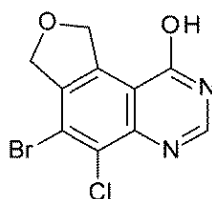
【0386】

調製物 54

6-ブロモ-5-クロロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール

【0387】

【化125】



【0388】

5-アミノ-7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-カルボン酸メチルを調製物53の方法に類似した様式で使用して、黒色の固体として表題化合物 (3.5 g、58%) を得た。MS (ES) m/z = 301 (M+1)。

【0389】

調製物 55

4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]シンノリン-9-オール

【0390】

10

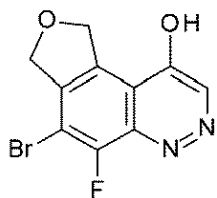
20

30

40

50

【化 1 2 6】



【0 3 9 1】

1-(5-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-イル)エタノン(2.00g、7.30mmol)のTFA(40mL)攪拌混合物にNaNO₂(0.600g、8.76mmol)を室温で添加し、70℃で2時間攪拌した。反応物を室温まで冷却させ、その後、減圧下で濃縮し、H₂O(100mL)を添加し、結果として得られた混合物をEtOAc(2×100mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、DCM:MeOH(10:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物(1.20g、57.7%)を得た。MS(E S)m/z=285(M+1)。

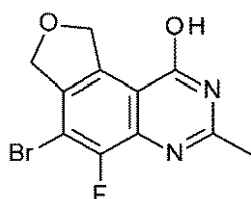
【0 3 9 2】

調製物 5 6

6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール

【0 3 9 3】

【化 1 2 7】



【0 3 9 4】

5-アミノ-7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-4-カルボン酸メチル(350mg、1.21mmol)及びACN(594mg、14.5mmol)の4M HClの1,4-ジオキサン溶液(10mL)攪拌混合物をN₂下100℃で加熱した。結果として得られた混合物をN₂下100℃で約18時間攪拌した。混合物をH₂O(100mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、黄色の固体として生成物(290mg、80.4%)を得た。MS(E S)m/z=299(M+1)。

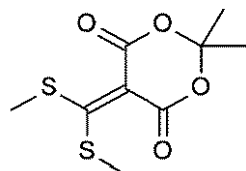
【0 3 9 5】

調製物 5 7

5-[ビス(メチルスルファニル)メチレン]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-ン-4,6-ジオン

【0 3 9 6】

【化 1 2 8】



10

20

30

40

50

【0397】

メルドラム酸 (20 g、138.76 mmol) 及び TEA (42.13 g、416.30 mmol、3 当量) の DMSO (100 mL) 攪拌混合物に CS₂ (15.85 g、208.15 mmol、1.5 当量) を添加した。結果として得られた混合物を N₂ 下室温で 3 時間攪拌した。CH₃I (59.09 g、416.30 mmol、3 当量) を 0℃ で滴加した。温度を室温まで加温させ、反応物を約 18 時間攪拌した。結果として得られた混合物を EtOAc (1,000 mL) で希釈し、H₂O (2×200 mL)、その後、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (4:1-2:1) で溶出するシリカ上で精製して、黄色の固体として表題化合物 (23 g、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.64 (s, 6H), 1.68 (s, 6H)。

10

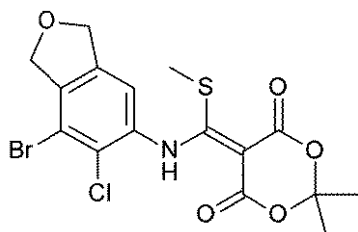
【0398】

調製物 58

5-[[(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) アミノ] -メチルスルファニル-メチレン] -2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4,6-ジオン

【0399】

【化129】



20

【0400】

5-[[ビス(メチルスルファニル)メチレン] -2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4,6-ジオン (16.49 g、66.40 mmol、1.1 当量) 及び 7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (15 g、60 mmol、1 当量) のトルエン (150 mL) 攪拌混合物を 80℃ で 2 日間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を 10:1 の PE:EtOAc (250 mL) で粉砕することによって精製した。固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、茶色の固体として表題化合物 (20 g、73%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.97 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)。

30

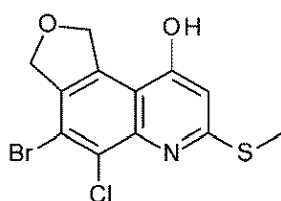
【0401】

調製物 59

4-ブロモ-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-オール

【0402】

【化130】



40

【0403】

5-[[(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)

50

アミノ]ーメチルスルファニルーメチレン]ー2,2-ジメチルー1,3-ジオキサンー4,6-ジオン(18g、40mmol、1当量)のジフェニルエーテル(200mL)溶液を180℃で1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却させ、その後、PE(500mL)で希釈し、室温で20分間攪拌した。濾過した後、濾過ケーキをPE(2×50mL)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、黄色の固体として表題化合物(11.3g、81%)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ES)m/z=346(M+1)。

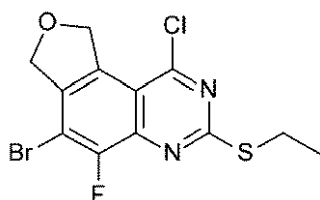
【0404】

調製物60

6-ブロモー1-クロロー3-エチルスルファニルー5-フルオロー7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【0405】

【化131】



【0406】

滴下漏斗、熱電対、及びオーバーヘッド攪拌器を備えた5Lの三つ口RBFにDMF(50mL、646mmol、4当量)のDCM(1,000mL)溶液を充填し、氷/水浴中に置き、約4℃まで冷却した。塩化オキサリル(50.0mL、576mmol、4当量)を約40分間かけて添加漏斗で滴加した。添加を完了した後、反応物を約4℃で15分間攪拌した。固体6-ブロモー3-(エチルチオ)ー5-フルオロー7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンー1-オール(50.4g、140mmol)を反応混合物に数回に分けて添加し、結果として得られた懸濁液を約4℃で30分間攪拌した。氷浴を除去し、反応物を室温まで加温させ、1時間攪拌させた。次いで、H₂O(1L)を添加し、混合物を15分間攪拌した。混合物を分配し、有機層をブライン(1L)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をDCM/ヘキサン(60%-90%)で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(45.1g、89%)を得た。MS(ES)m/z=363(M+1)。

【0407】

以下の表4の化合物を調製物60に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0408】

表4:

10

20

30

40

50

【表 5】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
61	6-ブロモ-1,5-ジクロロ-3-エチル スルファニル-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン		379
62	4-ブロモ-9-クロロ-5-フルオロ -1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]シンノ リン		303
63	6-ブロモ-1-クロロ-5-フルオロ -7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾ リン		303
64 ^a	4-ブロモ-5,9-ジクロロ-7-メチ ルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ [3,4-f]キノリン		366
65	6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルス ルファニル-5-メチル-9,10-ジヒ ドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン		375

^a 氷浴を除去した後、反応物を 37℃で約 24 時間加熱した。

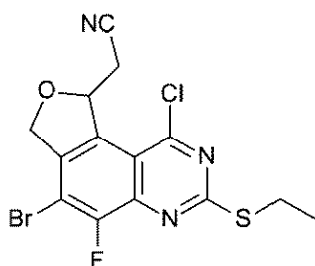
【0409】

調製物 66

2-(6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジ
ヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-9-イル)アセトニトリル

【0410】

【化132】



【0411】

DMF (60 mL) 及び POCl_3 (50.00 mL、538 mmol) 溶液に 2-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-9-イル)アセトニトリル (4.6 g、12 mmol) を少量ずつに分けて添加した。混合物を油浴中 90℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、その後、その後、攪拌しながら氷水混合物に緩徐に添加した。結果として得られた固体を濾過により収集し、冷水で洗浄し、真空オーブン内 55℃ で一晩乾燥させて、薄茶色の固体として表題化合物 (4.5 g、75%) を得た。MS (ES) m/z = 402 (M+1)。

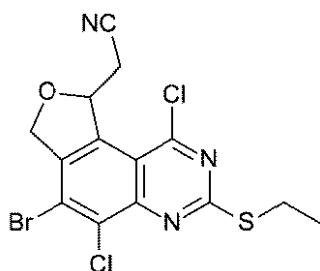
【0412】

調製物 67

2-(6-ブロモ-1,5-ジクロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-9-イル)アセトニトリル

【0413】

【化133】



【0414】

2-(6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-9-イル)アセトニトリルを調製物 66 の方法に類似した様式で使用して、オフホワイトの固体として表題化合物 (0.9 g、81%) を得た。MS (ES) m/z = 418 (M+1)。

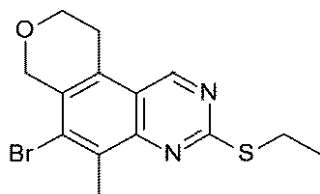
【0415】

調製物 68

6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-メチル-9,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン

【0416】

【化134】



【0417】

6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルスルファニル-5-メチル-9,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン (1.10 g、2.94 mmol) 及び TME DA (500 mg、4.30 mmol) の THF (20 mL) 混合物をアルゴンでパージした。Pd (ddp f) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (120 mg、0.144 mmol) 及び NaBH_3CN (280 mg、4.46 mmol) を添加した。反応混合物を再びアルゴンでパージし、45℃ まで加熱した。2 時間後、反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中 EtOAc (0-40%) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として生成物 (998 mg、定量的収率) を得た。MS (ES) m/z = 339 (M+1)。

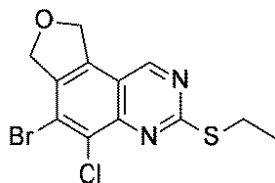
【0418】

調製物300

6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【0419】

【化135】



10

【0420】

6-ブロモ-1,5-ジクロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンを調製物68の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物(0.38g, 51%)を得た。MS(ES) $m/z = 345, 347 (M+1, Br)$ 。

【0421】

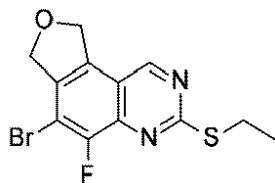
調製物301

6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

20

【0422】

【化136】



【0423】

6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンを調製物68の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(1.00g, 92%)を得た。MS(ES) $m/z = 329, 331 (M+1, Br)$ 。

30

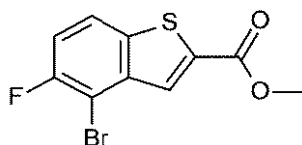
【0424】

調製物69

4-ブロモ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸メチル

【0425】

【化137】



40

【0426】

チオグリコール酸メチル(0.18mL、2.0mmol、1当量)のTHF(5mL)溶液に N_2 を流し、NaH(60質量%)の鉱油(0.101g、2.53mmol、1.24当量)溶液を室温で充填した。ガス発生が観察され、沈殿物がフラスコ中に生じた。反応物を室温で20分間攪拌した。THF(5mL)中の2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド(0.475g、2.04mmol)の溶液を、シリンジを介し

50

て約2分間かけて緩徐に添加した。反応物を室温で9時間攪拌した。追加のチオグリコール酸メチル(0.1 mL、1 mmol、0.5当量)及び水素化ナトリウム(60質量%)の鉱油(0.050 g、1.3 mmol、0.6当量)溶液を加え、攪拌を室温で約18時間続けた。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を2%MTBE／ヘキサンで溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(0.346 g、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23–8.19 (dd, J=4.49, 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

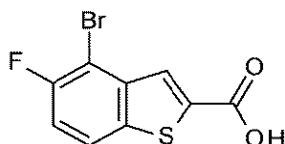
【0427】

調製物70

4-ブロモ-5-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-カルボン酸

【0428】

【化138】



【0429】

4-ブロモ-5-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-カルボン酸メチル(19.2 g、66.4 mmol、1当量)のMeOH(130 mL)及びTHF(130 mL)溶液に5 N NaOH(66 mL、330 mmol、5当量)を充填し、室温で40分間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O(500 mL)を添加した。pHを5 N HClで約2に調整した。混合物をEtOAc(2×500 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体を真空下50℃で乾燥させて、白色の固体として表題化合物(17.6 g、96%)を得た。MS(ES) m/z = 229 (M-1-CO₂)。

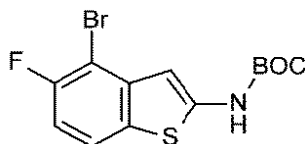
【0430】

調製物71

N-(4-ブロモ-5-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0431】

【化139】



【0432】

4-ブロモ-5-フルオロベンゾチオフエン-2-カルボン酸(1.5 g、5.5 mmol)のt-ブタノール(30 mL)溶液に、TEA(1.5 mL、11 mmol、2.0当量)及びジフェニルホスホリルアジド(1.5 mL、6.9 mmol、1.3当量)を充填し、95℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣をMTBE／ヘキサン(4%–20%)で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(0.987 g、52%)を得た。MS(ES) m/z = 290 (M+1)。

【0433】

調製物72

N-[4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

10

20

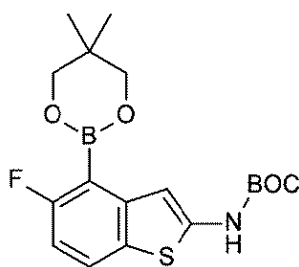
30

40

50

【0434】

【化140】



10

【0435】

N-(4-ブロモ-5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.08g、8.90mmol)及びビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン(4.02g、17.8mmol、2当量)及びKOAc(2.62g、26.7mmol、3当量)の1,4-ジオキサン(70mL、819.9mmol)混合物をN₂で20分間スパージした。混合物にPd(dppf)Cl₂(0.69g、0.90mmol、0.1当量)を添加した。反応物を3分間超音波処理し、次いで真空/N₂再充填サイクル(3回)に供し、100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、珪藻土に通して濾過し、1:4のEtOAc/ヘキサンですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をシリカ(0-40%MTBE/ヘキサン)で精製して、白色の固体として表題化合物(2.95g、87%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.81-10.79(bs, 1H), 7.84-7.74(dd, J=5.07, 8.59, 1H), 7.14(s, 1H), 6.94-6.88(m, 1H), 3.89(bs, 4H), 1.49(s, 10H), 1.03(s, 6H)。

20

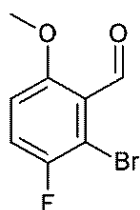
【0436】

調製物73

2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド

【0437】

【化141】



30

【0438】

熱電対、滴下漏斗、及び冷却器を備えた2Lの三つ口RBF内で、2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド(95.0g、430mmol)のMeOH(850mL)溶液に、NaOMe(30質量%)のMeOH(95mL、475mmol、1.1当量)を約15分間かけて滴下充填し、60℃で5時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した。

40

【0439】

反応混合物を攪拌しながらH₂O(2L)に緩徐に注いだ。高粘度の沈殿物がフラスコ中に生じた。混合物を室温で15分間攪拌し、濾過した。濾過ケーキを真空下50℃で約18時間乾燥させて、白色の固体として表題化合物(75.4g、75%)を得た。MS(ES)m/z=232(M+1)。

【0440】

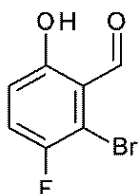
調製物74

2-ブロモ-3-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド

50

【0441】

【化142】



【0442】

温度計、オーバーヘッド攪拌器、及び滴下漏斗を備えた2 Lの三つ口RBFに2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド(79.2 g、340 mmol)のDCM(700 mL)溶液を充填した。フラスコをドライアイス/アセトン浴に入れ、-76℃まで冷却した。内部温度を-70℃未満に保つような速度で BBr_3 (1.0 M DCM溶液、340 mL、340 mmol、1当量)を滴加した。反応物をドライアイス/アセトン浴中で15分間攪拌し、その後、氷浴を除去し、反応物を室温で約18時間攪拌したまま放置した。反応フラスコを氷/水浴に入れた。内部温度が約2.5℃になった時点で、 H_2O (250 mL)を添加漏斗を介して滴加した。氷浴を除去し、反応物を室温にさせ、更に15分間攪拌した。反応混合物を分配し、水相をDCM(200 mL)及びブライン(100 mL)で処理し、再び分配した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の固体を得た。ヘキサン(250 mL)を添加し、スラリーを30分間攪拌した。固体を濾過し、静置時に濾液に更なる固体が沈殿し、これを濾過し、先に濾過した固体と合わせた(バッチ1)。合わせたバッチを真空下50℃で一晩乾燥させた。濾液を濃縮し、シリカ(5%-30% DCM/ヘキサン)で精製して、更なる生成物を得た(バッチ2)。これらの2つのバッチを合わせて、白色の固体として表題化合物(66.7 g、90%)を得た。GCMS(EI) $m/z = 219$ (M)⁺。

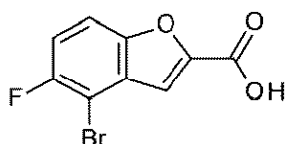
【0443】

調製物75

4-ブロモ-5-フルオロベンゾフラン-2-カルボン酸

【0444】

【化143】



【0445】

オーバーヘッド攪拌器、熱電対を備えた2 Lの三つ口RBF内で、2-ブロモ-3-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド(64.45 g、294.3 mmol)のDMF(600 mL、7,760 mmol)溶液に、 K_2CO_3 (89.5 g、648 mmol、2.2当量)、 NaI (8.83 g、58.9 mmol、0.2当量)及びブロモ酢酸エチル(36 mL、324.2 mmol、1.1当量)を充填し、70℃で約18時間加熱した。温度を120℃まで4時間上昇させた。反応物を約45℃まで冷却し、その後、除去し、反応物を冷却させた。内部温度が約45℃に達したときに、高粘度の沈殿物がフラスコ内で形成された。 H_2O (1 L)を緩徐に流しながら添加漏斗で添加して、ほぼ均質な混合物を得た。pHを濃縮HClで約3に調整し、混合物を室温で30分間攪拌した。固体を濾過し、 H_2O (500 mL)ですすぎ、真空下50℃で乾燥させて、白色の固体として表題化合物(52.4 g、69%)を得た。MS(ES)、 $m/z = 212$ (M-1-CO₂)。

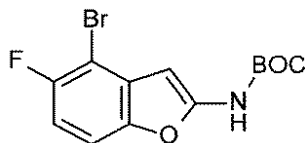
【0446】

調製物76

N-〔4-ブromo-5-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0447】

【化144】



【0448】

4-ブromo-5-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸を調製物71の方法に類似した様式で使用し、その後、生成物をMTBE／ヘキサン（5％-30％）で溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物（29.1g、35％）を得た。MS（ES）， $m/z = 274$ （ $M+1$ -tBu）。

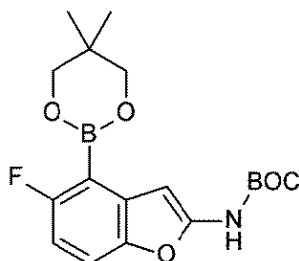
【0449】

調製物77

N-〔4-（5，5-ジメチル-1，3，2-ジオキサボリナン-2-イル）-5-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0450】

【化145】



【0451】

N-〔4-ブromo-5-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチルを調製物72の方法に類似した様式で使用して、薄褐色の固体として表題化合物（21.3g、71％）を得た。MS（ES）， $m/z = 240$ （ $M+1$ 、多量のボロン酸が観察された）。 ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ） δ 10.74（bs，1H），8.43（s，1H），7.82（dd， $J = 5.1$ ，8.8Hz，1H），6.91（dd， $J = 8.8$ ，9.5Hz，1H），7.15（s，1H），3.81（s，4H），1.50（s，9H），1.03（s，6H）。

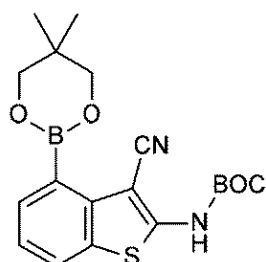
【0452】

調製物78

N-〔3-シアノ-4-（5，5-ジメチル-1，3，2-ジオキサボリナン-2-イル）ベンゾチオフェン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0453】

【化146】



10

20

30

40

50

【0454】

N-(4-ブロモ-3-シアノベンゾチオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(米国特許出願公開第2021/0179633号A1、調製物7)(19.0 g、53.8 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン(18.2 g、80.6 mmol)、及びKOAc(15.8 g、161 mmol)の1,4-ジオキサン(350 mL)混合物をN₂で40分間スパージした。Pd-117(3.93 g、5.38 mmol)を添加し、結果として得られた混合物を95℃で1.5時間加熱した。反応物を冷却し、珪藻土を通して濾過し、DCMですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をEtOAc/ヘキサン(10-50%)で溶出するシリカで精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(11.7 g、56%)を得た。MS(ES), m/z = 317 (M-1、多量のボロン酸が観察された)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 7.95 (dd, J=1.0, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.0, 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.04 (s, 6H)。

10

【0455】

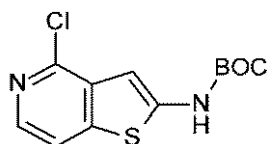
調製物79

N-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0456】

【化147】

20



【0457】

4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(78 g、365.1 mmol)のt-BuOH(1,500 mL)懸濁液にTEA(155 mL、1,110 mmol)及びジフェニルホスホリルアジド(100 g、356.1 mmol)を添加した。混合物を攪拌し、約80℃まで加熱した。14時間後、反応物を室温まで冷却させ、固体を沈殿させた。固体上の液体をデカントし、固体を濾過し、DCMですすいだ。濾液及びデカントした溶液を合わせ、濃縮した。粗物質をMTBE/ヘキサン(10-50%)で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(65 g、58.3%)を得た。MS(ES) m/z = 285 (M+1)。

30

【0458】

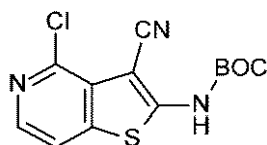
調製物80

N-(4-クロロ-3-シアノチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0459】

【化148】

40



【0460】

THF(120 mL)中のN-(4-クロロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.0 g、18 mmol)を、氷/水浴で冷却した。CSI(4.7 mL、53 mmol)を一定の速度で一度に滴加し、N₂下で攪拌した。1.5時間後、冷反応混合物を添加漏斗に移し、氷浴中で14分間かけて冷DMF(12

50

5 mL) に滴加した。添加後、氷浴を除去し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、ブライン及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。水層を EtOAc (2回) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、DMF 含有油を N₂ 流で蒸発させて、茶色の固体を得た。EtOH (25 mL) を固体に添加し、超音波処理し、濾過し、固体を DCM ですすぎ、空気乾燥させて、白色の固体として生成物 (2.2 g、37%) を得た。MS (ES) m/z = 310 (M+1)。

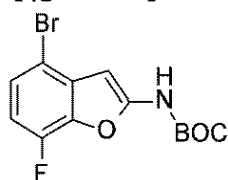
【0461】

調製物 227

N-(4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0462】

【化149】



【0463】

4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル。6-ブロモ-3-フルオロ-2-ヒドロキシ-ベンズアルデヒド (2.9 g、13 mmol) を炭酸カリウム (2.0 g、14 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (0.40 g、2.7 mmol) の DMF (45 mL) 溶液と合わせた。ブromo酢酸エチル (1.6 mL、14 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。炭酸カリウム (2.0 g、14 mmol) を添加した。反応混合物を 120°C で3時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、30分間攪拌し、濾過して固体を得た。固体を水で洗浄し、真空オーブン内 (40°C) で乾燥させて、薄褐色の固体として4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル (1.2 g、32%) を得た。MS (ES) m/z = 287, 289 (M+1, Br)。

【0464】

4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸。4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチルを調製物70の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸 (0.97 g、90%) を得た。MS (ES) m/z = 256, 258 (M-1, Br)。

【0465】

N-(4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-カルボン酸を調製物79の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0.42 g、66%) を得た。MS (ES) m/z = 328, 330 (M-1, Br)。

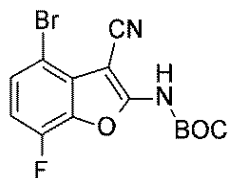
【0466】

調製物 228

N-(4-ブロモ-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0467】

【化150】



【0468】

N-(4-ブロモ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物80の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(1.75g、63%)を得た。MS(ES)m/z=354, 356(M+1, Br)。

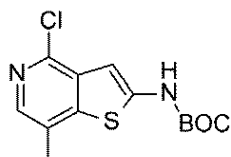
【0469】

調製物229

N-(4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0470】

【化151】



【0471】

4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチル。2,4-ジクロロ-5-メチル-ピリジン-3-カルバルデヒド(7.25g、38.2mmol)、炭酸カリウム(10.5g、76.0mmol)、及びDMF(127mL)を合わせ、70℃で一晩加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を水(500mL)に添加し、濾過した。固体を水ですすぎ、乾燥させて、白色の固体として4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチル(8.30g、90%)を得た。MS(ES)m/z=242(M+1)。

【0472】

4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸。4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルを調製物70の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸(6.5g、84%)を得た。MS(ES)m/z=228(M+1)。

【0473】

N-(4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-カルボン酸を調製物79の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.83g、63%)を得た。MS(ES)m/z=299(M+1)。

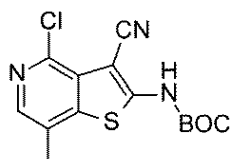
【0474】

調製物230

N-(4-クロロ-3-シアノ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0475】

【化152】



【0476】

N-(4-クロロ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物80の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.542g、31%)を得た。MS(ES)m/z=324(M+1)。

【0477】

10

20

30

40

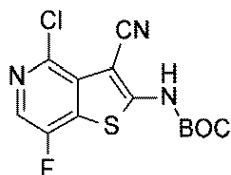
50

調製物 231

N-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0478】

【化153】



10

【0479】

N-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル。2-(4-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル(11.8g、56.1mmol)のDMF(112mL)溶液を0℃まで冷却した。カリウムtert-ブトキシド(7.00g、61.1mmol)を添加した。15分後、イソチオシアン酸エトキシカルボニル(7.45mL、61.8mmol)を滴加した。反応混合物を一晩かけて室温まで緩徐に加温させた。反応混合物を氷/水混合物(1.5L)に注ぎ、全ての氷が融けるまで攪拌し、珪藻土に通して濾過した。固体を真空オーブン(60℃)で一晩乾燥させ、珪藻土から分離して、固体としてN-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル(11.9g、79%)を得た。MS(ES)m/z=266(M+1)。

20

【0480】

2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。N-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル(11.9g、44.4mmol)のDMSO(90mL)懸濁液を0℃まで冷却した。NaOH(5M水溶液、90mL)を15分間かけて滴加した。反応混合物を1時間かけて105℃まで加熱し、その後、室温まで冷却した。反応混合物を氷/水混合物(1.8L)に注ぎ、全ての氷が融けるまで攪拌し、珪藻土に通して濾過した。固体を真空オーブン(50℃)で一晩乾燥させ、珪藻土から分離して、粗2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルを得た。

30

【0481】

N-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。粗2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル(8.6g、44.4mmol)、DCM(90mL)、DMF(90mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(15.5mL、88.9mmol)の混合物を0℃まで冷却した。4-ジメチルアミノピリジン(0.54g、4.42mmol)及び二炭酸ジtert-ブチル(14.6g、66.7mmol)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残りの物質をDCM(400mL)及び5%クエン酸水溶液(250mL)で希釈した。水相をDCMで2回洗浄した。合わせた有機相を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の固体としてN-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(7.5g、58%)を得た。MS(ES)m/z=294(M+1)。

40

【0482】

N-(3-シアノ-7-フルオロ-5-オキシドチエノ[3,2-c]ピリジン-5-イウム-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。3-クロロペルオキシ安息香酸(9.00g、40.2mmol)をN-(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(7.85g、26.8mmol)のDCM(180mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、

50

0℃まで約15分間冷却した。固体を濾過により収集し、真空オーブン内(60℃)で乾燥させた。濾液をMeOH及びシリカゲルで希釈し、濃縮し、残渣をDCM中0-6% MeOHで溶出するシリカで精製した。所望の物質を含む画分を濾過により得られた固体と合わせ、濃縮して、オフホワイトの固体としてN-(3-シアノ-7-フルオロ-5-オキシド-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イウム-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(7.26g、88%)を得た。MS(ES)m/z=310(M+1)。

【0483】

N-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。N-(3-シアノ-7-フルオロ-5-オキシド-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イウム-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.27g、17.0mmol)の1,2-ジクロロエタン(34mL)懸濁液を0℃まで冷却した。塩化ホスホリル(32mL、344mmol)の1,2-ジクロロエタン(34mL)溶液を滴加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、45℃で90分間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を1,2-ジクロロエタン(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(500mL)、NaOH(5M水溶液、40mL)、及び氷の混合物に添加した。固体NaHCO₃を攪拌混合物に添加して、pHを約6~7に維持した。起泡が終わった時点で、相を分離した。水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液をMeOH及びシリカゲルで希釈し、濃縮し、残渣をヘキサン中50-100%DCMで溶出するシリカで精製した。所望の物質を含む画分を濃縮して、白色の固体として表題化合物(3.87g、69%)を得た。MS(ES)m/z=328(M+1)。

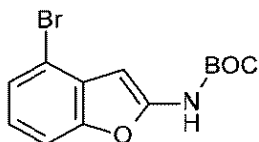
【0484】

調製物81

N-(4-ブロモベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0485】

【化154】



【0486】

4-ブロモベンゾフラン-2-カルボン酸を調製物71の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(6.48g、50%)を得た。MS(ES)m/z=310(M-1)。

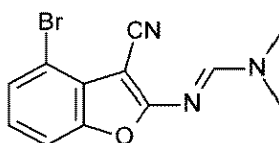
【0487】

調製物82

N'-(4-ブロモ-3-シアノ-ベンゾフラン-2-イル)-N,N-ジメチルホルムアミジン

【0488】

【化155】



【0489】

RBfに、N-(4-ブロモベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(6.48g、20.8mmol)及びTHF(0.3M、69.2mL)を添加した。溶液をN₂下で-78℃まで冷却し、CSI(6.0mL、68.5mmol、3.3当量)を5分間かけて緩徐に添加した。反応物を30分間攪拌し、その後、カニューレで攪

拌DMF (100 mL) に室温で移し、THFですすいだ。反応混合物を室温で16時間攪拌した。その後、反応物を氷浴中で冷却し、飽和発泡が収まるまでNaHCO₃水溶液 (約160 mL) を緩徐に添加し、その後、混合物をEtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液 (2回)、ブライン (3回) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として得られた物質をEtOAcと混合して固体をほぐした。ヘキサンを添加し、混合物を超音波処理して大きい塊を細かくした。固体を濾過し、20% EtOAc / ヘキサンですすぎ、真空中で乾燥させて、薄緑色の固体として表題化合物 (3.39 g、55.9%) を得た。MS (ES) m/z = 292 (M+1)。

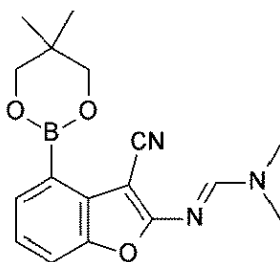
【0490】

調製物83

N' - [3-シアノ-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ベンゾフラン-2-イル] - N,N-ジメチルホルムアミジン

【0491】

【化156】



【0492】

RBFに、N' - (4-ブromo-3-シアノベンゾフラン-2-イル) - N,N-ジメチルホルムアミジン (3.38 g、11.6 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (7.84 g、34.7 mmol、3.0当量)、KOAc (3.75 g、38.2 mmol、3.3当量)、及び1,4-ジオキサン (96 mL) を添加した。混合物をN₂でスパージし、Pd-117 (0.83 g、1.16 mmol、0.1当量) を添加し、反応物を100℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を冷却し、珪藻土に通して濾過し、20% EtOAc / ヘキサンですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をEtOAc / ヘキサン (0-100%) で溶出するシリカで精製した。所望の物質を含む画分を濃縮し、EtOAcを添加して、固体を得た。固体を濾過し、EtOAc及びヘキサンですすぎ、真空中室温で乾燥させて、褐色の固体として表題化合物 (2.64 g、70%) を得た。MS (ES) m/z = 対応するボロン酸の258 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.17 (dd, J=7.4, 8.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.2 (s, 3H), 3.1 (s, 3H) 1.00 (s, 6H)。

【0493】

調製物232

N - [3-シアノ-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル) - 7-フルオロベンゾフラン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

【0494】

10

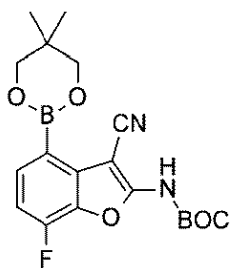
20

30

40

50

【化 1 5 7】



【0 4 9 5】

N-(4-ブromo-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾフラン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物83の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.75g、73%)を得た。MS(ES)m/z=321(M+1、対応するボロン酸)。

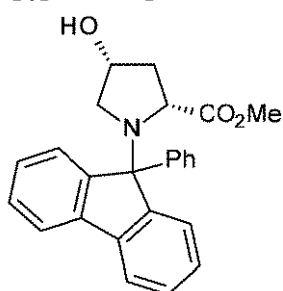
【0 4 9 6】

調製物84

(2R, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル

【0 4 9 7】

【化 1 5 8】



【0 4 9 8】

(2R, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(20.0g、138mmol)及び9-ブromo-9-フェニルフルオレン(53.1g、165mmol)のDCM(400mL)攪拌混合物に、クロロトリメチルシラン(37.4g、344mmol)、TEA(13.9g、138mmol)、及びPb(NO₃)₂(41.1g、124mmol)を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物をN₂下70℃で約18時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をPE/EtOAc(1:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として生成物(42g、79.2%)を得た。MS(ES)m/z=386(M+1)。

【0 4 9 9】

調製物85

(2R)-4-オキソ-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル

【0 5 0 0】

10

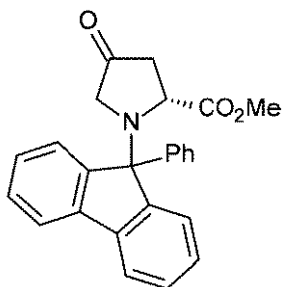
20

30

40

50

【化159】



【0501】

(2R, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (9 - フェニルフルオレン - 9 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (30.0 g、77.8 mmol) 及び塩化オキサリル (83.0 g、654 mmol) の DCM (1,000 mL) 攪拌溶液に、TEA (243 g、2397 mmol) 及び DMSO (85.1 g、1090 mmol) を -40℃ で添加した。結果として得られた混合物を N₂ 下 -40℃ で 8 時間攪拌した。混合物を室温まで加温させ、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EtOAc (2:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体としてメチル生成物 (25.7 g、85.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (dd, J = 14.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.23 (m, 11H), 3.76 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 17.9, 8.5 Hz, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)。

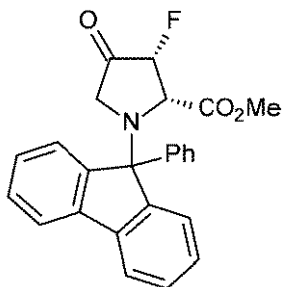
【0502】

調製物 86

(2S, 3R) - 3 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 - (9 - フェニルフルオレン - 9 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル

【0503】

【化160】



【0504】

(2R) - 4 - オキソ - 1 - (9 - フェニルフルオレン - 9 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル (40.0 g、104 mmol) 及び TEA (31.7 g、312 mmol) の DCM (1000 mL) 攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (119 g、208 mmol) を -40℃ で滴加した。結果として得られた混合物を N₂ 下 -40℃ で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、ペンタン (1,000 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 × 500 mL) 及びブラインで洗浄し、有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶液を真空下で濃縮して、粗シリルエノールエーテル (47.3 g、定量的収率) を得た。粗シリルエノールエーテル (13.0 g、28.5 mmol) の DCM (200 mL) 溶液に Selectfluor (131 g、37.0 mmol) を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を室温で約 18 時間攪拌した。その後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を PE/EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の固体として表題化合

物 (3.96 g、34.4%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.70 (m, 2H), 7.51–7.28 (m, 11H), 5.10 (dd, $J = 50.9, 7.9$ Hz, 1H), 4.10–3.96 (m, 2H), 3.74–3.61 (m, 1H), 3.25 (s, 3H)。

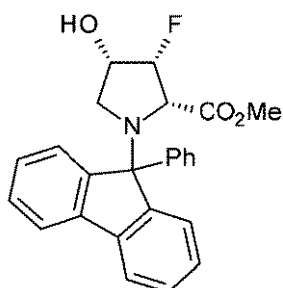
【0505】

調製物 87

(2S, 3R, 4S)–3–フルオロ–4–ヒドロキシ–1–(9–フェニルフルオレン–9–イル) ピロリジン–2–カルボン酸メチル

【0506】

【化161】



10

【0507】

(2S, 3R)–3–フルオロ–4–オキソ–1–(9–フェニルフルオレン–9–イル) ピロリジン–2–カルボン酸メチル (8.00 g、19.93 mmol) の THF (60 mL) 及び EtOH (60 mL) 攪拌溶液に、 NaBH_4 (0.83 g、21.9 mmol) を N_2 下 0°C で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を N_2 下 0°C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (2 × 10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE : EtOAc (4 : 1–2 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、薄黄色の固体として表題化合物 (6.66 g、83%) を得た。MS (ES) $m/z = 426$ (M + Na)。

20

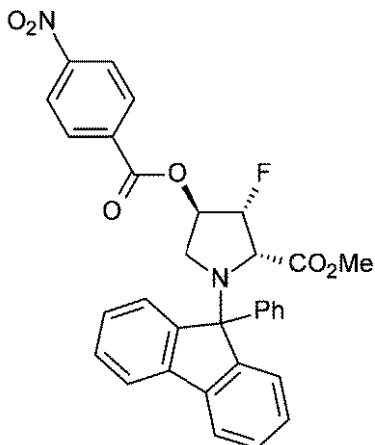
【0508】

調製物 88

(2S, 3R, 4R)–3–フルオロ–4–(4–ニトロベンゾイルオキシ)–1–(9–フェニルフルオレン–9–イル) ピロリジン–2–カルボン酸メチル

【0509】

【化162】



30

40

【0510】

PPh_3 (3.25 g、12.4 mmol) 及び DIAD (2.41 g、11.9 mmol)

50

ol) の THF (100 mL) 攪拌混合物に、(2S, 3R, 4S) - 3-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル (1.00 g、2.48 mmol) 及び 4-ニトロ安息香酸 (0.41 g、2.48 mmol) を N₂ 下 0℃ で滴加した。反応物を 0℃ で 1 時間攪拌し、その後、H₂O で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (4:1-2:1) で溶出するシリカゲルで精製し、黄色の固体として表題化合物 (450 mg、38.6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.26 (m, 2H), 8.16-8.10 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.22-7.18 (m, 1H), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10-3.06 (m, 1H)。

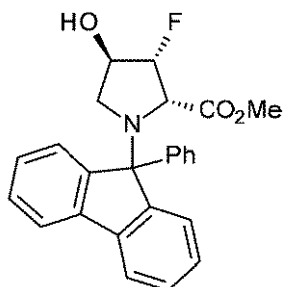
【0511】

調製物 89

(2S, 3R, 4R) - 3-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル

【0512】

【化163】



【0513】

(2S, 3R, 4R) - 3-フルオロ-4-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル (3.00 g、5.43 mmol) の THF (100 mL) 及び H₂O (25 mL) 攪拌混合物に、LiOH·H₂O (255 mg、6.08 mmol) の H₂O (25 mL) 溶液を 0℃ で滴加した。0℃ で 2 時間攪拌した後、反応混合物をギ酸で pH 7 に調整し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE:EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲル上で精製し、黄色の固体として表題化合物 (1.76 g、80.7%) を得た。MS (ES) m/z = 426 (M+Na)。

【0514】

調製物 90

(3R, 4R, 5S) - 4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-3-オール

【0515】

10

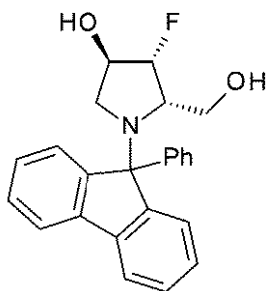
20

30

40

50

【化164】



【0516】

(2S, 3R, 4R) - 3-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル (3.00 g、7.44 mmol) の THF (100 mL) 攪拌混合物に、1 M LiAlH₄ の THF (15.0 mL、15.0 mmol) 溶液を N₂ 下 -60°C で滴加した。反応物を -60°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、その後、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、PE : EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカゲル上で精製し、薄黄色の固体として表題化合物 (1.85 g、66.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 4H), 7.37-7.20 (m, 6H), 4.61-4.43 (m, 2H), 3.54 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.25-3.22 (m, 1H), 2.89-2.63 (m, 3H), 2.25 (s, 1H)。

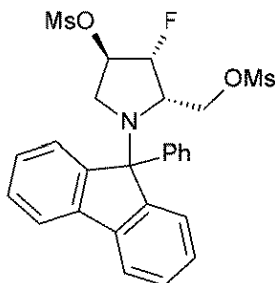
【0517】

調製物 91

((2S, 3R, 4R) - 3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)オキシ-1-(9-フェニル-9H-フルオレン-9-イル)ピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート

【0518】

【化165】



【0519】

(3R, 4R, 5S) - 4-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)-1-(9-フェニルフルオレン-9-イル)ピロリジン-3-オール (1.00 g、2.66 mmol) の THF (50 mL) 攪拌混合物に、TEA (1.62 g、16.0 mmol) 及び塩化メタンスルホニル (1.22 g、10.7 mmol) を N₂ 下 0°C で滴加した。LC-MS により反応が完了した時点で、結果として得られた混合物を H₂O (150 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (2 × 30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、PE : EtOAc (4 : 1 - 2 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、白色の固体として表題化合物 (1.32 g、93.4%) を得た。MS (ES) m/z = 532 (M+1)。

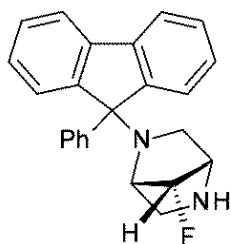
【0520】

調製物 9 2

(1 S, 4 S, 7 S) - 7 - フルオロ - 2 - (9 - フェニル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【0 5 2 1】

【化 1 6 6】



10

【0 5 2 2】

[(2 S, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - (メタンスルホニルオキシ) - 1 - (9 - フェニルフルオレン - 9 - イル) ピロリジン - 2 - イル] メチルメタンスルホネート (4. 0 0 g、7. 5 2 mmol) の 2. 0 M NH₃ の IPA 溶液 (2 1 0 mL、4 2 0 mmol) 混合物を 1 0 0 °C で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却させ、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM : MeOH (1 2 : 1 - 1 0 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、薄黄色の固体として表題化合物 (1. 0 0 g、3 7. 3 %) を得た。MS (ES) m/z = 3 5 7 (M + 1)。

20

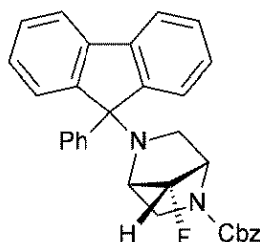
【0 5 2 3】

調製物 9 3

ベンジル (1 S, 4 S, 7 S) - 7 - フルオロ - 2 - (9 - フェニル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン

【0 5 2 4】

【化 1 6 7】



30

【0 5 2 5】

(1 S, 4 S, 7 S) - 7 - フルオロ - 2 - (9 - フェニルフルオレン - 9 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (1. 2 0 g、3. 3 7 mmol) 及び DIEA (1. 3 1 g、1 0. 1 mmol) の DCM (1 0 0 mL) 攪拌混合物に、Cbz - Cl (0. 8 6 g、5. 0 5 mmol) を 0 °C で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を PE / EtOAc (9 : 1 - 5 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として生成物 (1. 4 1 g、8 5. 4 %) を得た。MS (ES) m/z = 4 9 1 (M + 1)。

40

【0 5 2 6】

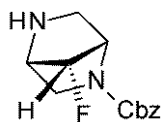
調製物 9 4

(1 S, 4 S, 7 R) - 7 - フルオロ - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸ベンジル

【0 5 2 7】

50

【化168】



【0528】

(1S, 4S, 7R)-7-フルオロ-5-(9-フェニルフルオレン-9-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸ベンジル(1.41g、2.88mmol)のDCM(16mL)攪拌溶液にTFA(8.00mL、106mmol)を室温で添加した。結果として得られた混合物を1時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(300mL)中に溶解させ、飽和NaHCO₃水溶液(3×100mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、白色の固体として生成物(1.3g、粗物)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS(ES)m/z=251(M+1)。

10

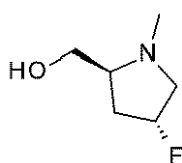
【0529】

調製物95

((2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール

【0530】

【化169】



20

【0531】

((2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)-2-メチル(20.0g、80.9mmol、1.0当量)のTHF(200mL)攪拌溶液に、LiAlH₄(485.3mL、485.3mmol、6.0当量、1M THF溶液)をN₂下-50℃で滴加した。結果として得られた混合物をN₂下-50℃で1時間攪拌した。その後、混合物をN₂下70℃で2時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、H₂Oを添加してクエンチした。得られた混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH(5:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の油として生成物(2.94g、27.3%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.13(dm, J=55.7Hz, 1H), 3.74(dd, J=3.3, 11.4Hz, 1H), 3.54(ddd, J=26.4, 11.9, 5.1Hz, 1H), 3.48(dd, J=2.0, 11.2Hz, 1H), 2.89(s, 1H), 2.82(m, 1H), 2.67(ddd, J=32.4, 11.9, 2.5Hz, 1H), 2.43(s, 3H), 2.13(m, 1H), 2.06(m, 1H)。

30

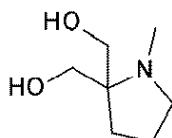
【0532】

調製物96

[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノール

【0533】

【化170】



50

【0534】

〔2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-2-イル〕メタノール（500mg、3.81mmol、1.0当量）及びHCHO（343mg、11.4mmol、3.0当量）のMeOH（10.00mL）を室温で0.5時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN（479mg、7.62mmol、2.00当量）を0℃で緩徐に添加した。結果として得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応物を0℃のH₂O（5mL）でクエンチし、その後、H₂Oで希釈した。混合物をEtOAc（3×200mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH/NH₄OH（100：10：1-100：20：1）で溶出するシリカゲルで精製して、黄色の油として生成物（400mg、72.3%）を得た。¹H NMR（300MHz, DMSO-d₆+D₂O）δ 4.31-4.08（m, 2H）, 3.38-3.23（m, 4H）, 2.72（t, J=6.3Hz, 2H）, 2.33（s, 3H）, 1.76-1.50（m, 4H）。

10

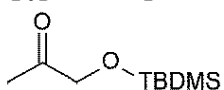
【0535】

調製物97

1-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシプロパン-2-オン

【0536】

【化171】



20

【0537】

1-ヒドロキシプロパン-2-オン（25.00g、337.48mmol、1.0当量）、tert-ブチルジメチルクロロシラン（76.30g、506.22mmol、1.50当量）、及びイミダゾール（50.54g、742.45mmol、2.20当量）のDCM（100mL）溶液をN₂下室温で4時間攪拌した。結果として得られた混合物をEtOAc（400mL）で希釈し、H₂O（3×500mL）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc/PE（0-5%）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として生成物（56.00g、88.10%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 4.15（s, 2H）, 2.17（s, 3H）, 0.93（s, 9H）, 0.09（s, 6H）。

30

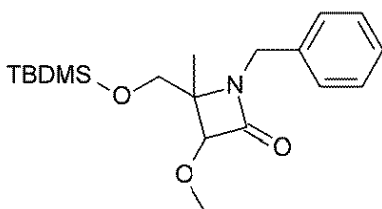
【0538】

調製物98

1-ベンジル-4-〔〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシメチル〕-3-メトキシ-4-メチル-アゼチジン-2-オン

【0539】

【化172】



40

【0540】

1-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕オキシプロパン-2-オン（30.00g、159.28mmol、1.00当量）、ベンジルアミン（17.07g、159.30mmol、1.00当量）、及び4 Å分子篩（30g）のDCM（300mL）混合物をN₂下45℃で12時間攪拌した。混合物に、TEA（37.23g、367.92

50

mmol、2.31当量)を添加し、その後、メトキシアセチルクロリド(22.47g、207.06mmol、1.30当量)を -78°C で30分間かけて滴加した。反応物を室温まで加温させ、12時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM(200mL)で洗浄した。濾液を H_2O (300mL)で希釈し、DCM($3 \times 300\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機層を飽和NaCl水溶液(200mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc/PE(10%)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の油として生成物(9.00g、12.12%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.18 (m, 5H), 4.45–4.27 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.71–3.56 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05–0.09 (m, 6H)。

10

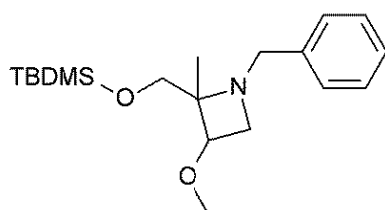
【0541】

調製物99

(1-ベンジル-3-メトキシ-2-メチル-アゼチジン-2-イル)メトキシ-tert-ブチルジメチルシラン

【0542】

【化173】



20

【0543】

AlCl_3 (1.85g、13.85mmol、1.21当量)のTHF(20mL)攪拌混合物に LiAlH_4 (0.64g、16.82mmol、1.47当量)のTHF(10mL)溶液を N_2 下 -10°C で滴加した。結果として得られた混合物を室温まで加温させ、3時間攪拌した。 -10°C まで冷却した後、1-ベンジル-4-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-3-メトキシ-4-メチル-アゼチジン-2-オン(4.00g、11.4mmol、1.0当量)のTHF(10mL)溶液を滴加した。混合物を室温まで加温させ、更に1時間攪拌した。その後、 H_2O (0.64mL)を添加し、続いて、15%NaOH(0.64mL)及び追加の H_2O (1.92mL)を添加した。混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF(100mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc/PE(0–10%)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、無色の油として生成物(1.56g、40.63%)を得た。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.10 (m, 5H), 3.80–3.65 (m, 3H), 3.61 (dd, $J=6.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.53 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.23 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 2.98 (dd, $J=7.7, 4.7\text{Hz}$, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (d, 6H)。

30

40

【0544】

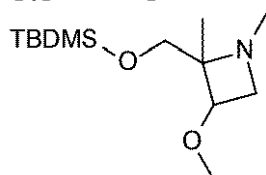
調製物100

tert-ブチル-[(3-メトキシ-1,2-ジメチル-アゼチジン-2-イル)メトキシ]-ジメチルシラン

【0545】

50

【化174】



【0546】

(1-ベンジル-3-メトキシ-2-メチル-アゼチジン-2-イル)メトキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン (1.1 g、3.28 mmol、1.00 当量) の MeOH (10 mL) 溶液に、Pd/C (110 mg、10 重量%) を N₂ 下で添加した。混合物を、水素バルーンを使用して H₂ 雰囲気下室温で 24 時間水素化した。上記の混合物に (HCHO)_n (0.20 g、6.66 mmol、2.03 当量) を室温で添加した。結果として得られた混合物を再び H₂ 雰囲気 (バルーン) 下に置き、室温で更に 10 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH (50 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、無色の油として生成物 (0.8 g、粗物) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

10

【0547】

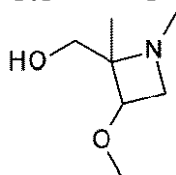
調製物 101

(3-メトキシ-1,2-ジメチル-アゼチジン-2-イル)メタノール

20

【0548】

【化175】



【0549】

tert-ブチル-[(3-メトキシ-1,2-ジメチル-アゼチジン-2-イル)メトキシ]-ジメチル-シラン (800 mg、3.08 mmol、1 当量) の 4 M HCl/MeOH (10.00 mL) 溶液を N₂ 下室温で 10 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM/MeOH/NH₃H₂O (15:3:0.2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色の固体として生成物 (250 mg、55.84%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84 (dd, J = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 3.78–3.66 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.36–3.28 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

30

【0550】

調製物 102

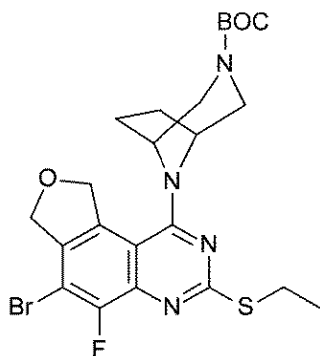
8-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

40

【0551】

50

【化 1 7 6】



10

【0 5 5 2】

6-ブロモ-1-クロロ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ
[3,4-f]キナゾリン(21.0 g、57.8 mmol)のACN(580 mL)懸
濁液に、3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブ
チル(15.2 g、69.5 mmol、1.20当量)及びDIPEA(40 mL、22
9 mmol、4当量)を充填し、室温で90分間攪拌した。H₂O(1 L)を添加漏斗を
介して緩徐に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、H₂O(500 mL)
ですすぎ、真空下50℃で乾燥させて、白色の固体として表題化合物(31 g、定量的
収率)を得た。MS(ES) m/z = 539 (M+1)。

20

【0 5 5 3】

以下の表5の化合物を調製物102に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には
明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0 5 5 4】

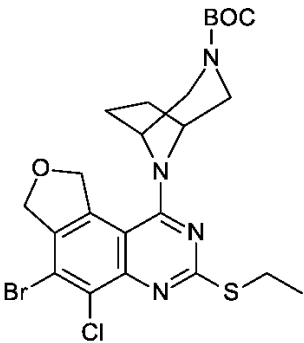
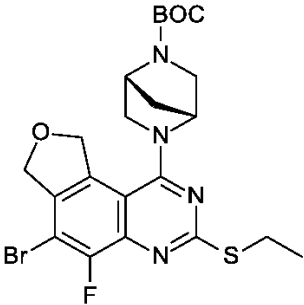
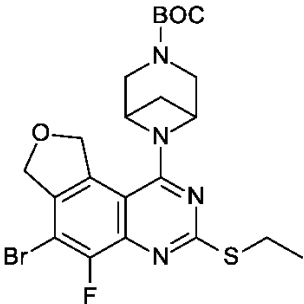
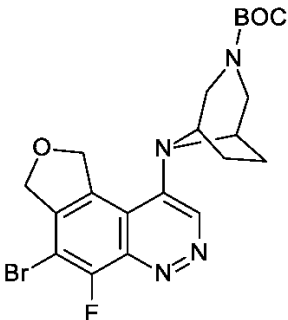
表5：

30

40

50

【表 6 - 1】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
103	8-(6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		555
104	(1R,4R)-5-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		525
105	6-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		525
106	8-(4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]シンノリン-9-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		479

【 0 5 5 5】

(表 5 の続き)

10

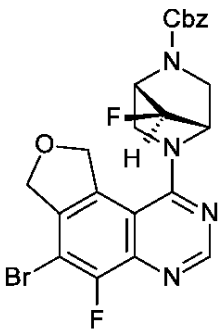
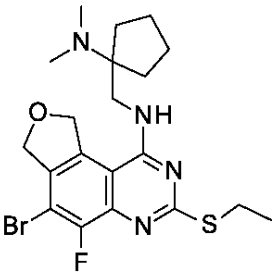
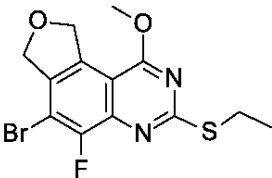
20

30

40

50

【表 6 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
107	(1S, 4S, 7R)-5-(6-ブロモ-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-7-フルオロ-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸ベンジル		517
233	6-ブロモ-N-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]メチル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-アミン		469
234	6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-1-メトキシ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン		359

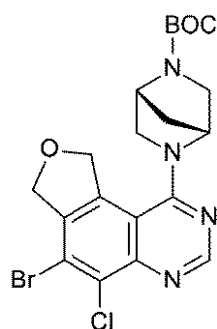
【0556】

調製物108

(1R, 4R)-5-(6-ブロモ-5-クロロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

【0557】

【化177】



【0558】

6-ブロモ-5-クロロ-7H, 9H-フロ[3, 4-f]キナゾリン-1-オール (3g、9.95mmol) 及びBrOP (5.79g、14.92mmol) の1, 4-ジオキサン (30mL) 攪拌混合物にTEA (6.92mL、49.75mmol) を室温で滴加した。結果として得られた混合物をN₂下80℃で4時間攪拌した。室温まで冷

却し、(1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3. 95 g、19. 90 mmol) を添加した。加熱を N₂ 下 80 °C で再開した。2 時間後、混合物を室温まで冷却させ、H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE / EtOAc (3 : 1 - 2 : 1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として表題化合物 (780 mg、14. 6 %) を得た。MS (ES) *m/z* = 481 (M + 1)。

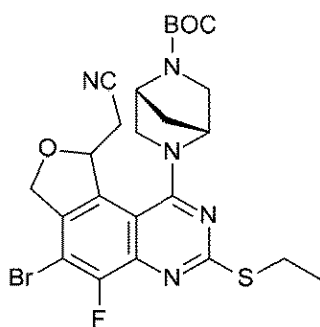
【0559】

調製物 109

(1R, 4R) - 5 - [6 - ブロモ - 9 - (シアノメチル) - 3 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - *f*] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【0560】

【化178】



【0561】

氷浴中で冷却した 2 - (6 - ブロモ - 1 - クロロ - 3 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - *f*] キナゾリン - 9 - イル) アセトニトリル (4. 40 g、8. 85 mmol) の DMF (80 mL) 懸濁液に、(1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (2. 00 g、9. 78 mmol) 及び DIPEA (3. 10 mL、17. 8 mmol) を充填した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去した。残渣を EtOAc (500 mL) 中に溶解させ、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を EtOAc / ヘキサン (10 - 100 %) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄茶色の固体として表題化合物 (4. 00 g、80 %) を得た。MS (ES) *m/z* = 564 (M + 1)。

【0562】

調製物 110

(1R, 4R) - 5 - [6 - ブロモ - 5 - クロロ - 9 - (シアノメチル) - 3 - エチルスルファニル - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - *f*] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル

【0563】

10

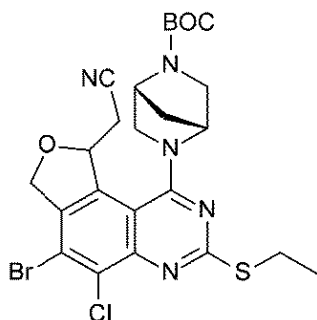
20

30

40

50

【化 1 7 9】



10

【0 5 6 4】

2-(6-ブromo-1,5-ジクロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-9-イル)アセトニトリルを調製物108の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物(0.53g、76%)を得た。MS(E S) $m/z = 580$ (M+1)。

【0 5 6 5】

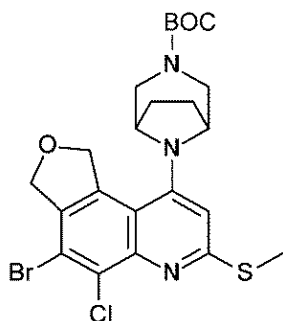
調製物 1 1 1

8-(4-ブromo-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

20

【0 5 6 6】

【化 1 8 0】



30

【0 5 6 7】

乾燥反応容器内で、DMSO(198mL)を、ガス分散チューブを使用してN₂で5分間パージした。DIPEA(3.9mL、22mmol)を添加し、更に3分間パージした。固体4-ブromo-5,9-ジクロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン(8.1g、22mmol)及び3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(19g、89mmol、4当量)を添加し、反応容器を密封し、130℃まで48時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を分液漏斗に注ぎ入れ、DCM(1.5L)で希釈し、H₂O(3×500mL)で洗浄し、分離し、濃縮した。残渣をシリカ(100%DCM-5%EtOAc/DCM)上で精製して、白色の固体として表題化合物(5.36g、45%)を得た。MS(E S) $m/z = 540$ (M+1)。

40

【0 5 6 8】

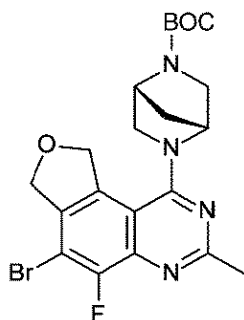
調製物 1 1 2

(1R,4R)-5-(6-ブromo-5-フルオロ-3-メチル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

【0 5 6 9】

50

【化181】



【0570】

6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール(280mg、0.936mmol)、塩化ホスホニトリル三量体(423mg、1.22mmol)、及びDIEA(605mg、4.68mmol)のACN混合物をN₂下50℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(119mg、0.602mmol)及びDIEA(605mg、4.68mmol)を添加し、結果として得られた混合物を2時間攪拌した。反応物を室温で更に2時間攪拌した。混合物をH₂O(150mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、減圧下で濃縮した。残渣をPE/EtOAc(3:1-1:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色の固体として表題化合物(280mg、62.3%)を得た。MS(ES)m/z=479(M+1)。

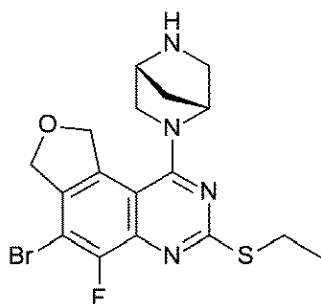
【0571】

調製物113

6-ブロモ-1-[(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【0572】

【化182】



【0573】

(1R,4R)-5-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(500mg、0.951mmol)をDCM(5mL、78.00mmol)中で攪拌した。TFA(2mL、26.45mmol)を添加した。反応溶液にキャップを付け、室温で約18時間攪拌した。反応溶液を10g SCXカラムに入れ、3カラム体積のMeOHで洗浄し、その後、3カラム体積の2N NH₃のMeOH溶液で溶出した。塩基性画分を濃縮して、高粘度の油として表題化合物(426mg、定量的収率)を得た。MS(ES)m/z=426(M+1)。

【0574】

調製物114

10

20

30

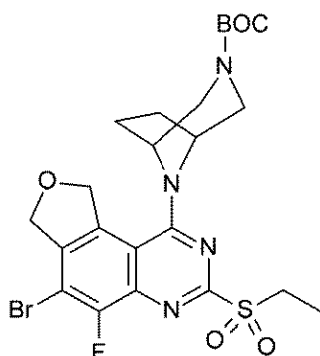
40

50

8-(6-ブロモ-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0575】

【化183】



10

【0576】

8-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(4.3g、8.0mmol)のDCM(40mL)溶液にmCPBA(6.21g、25.2mmol、3.2当量)を充填し、室温で90分間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン(20-80%)で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(3.0g、66%)を得た。MS(ES)m/z=571(M+1)。

20

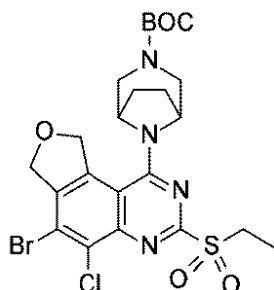
【0577】

調製物235

8-(6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルホニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0578】

【化184】



30

【0579】

8-(6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチルを調製物114の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(13.5g、86%)を得た。MS(ES)m/z=587, 589(M+1, Br)。

40

【0580】

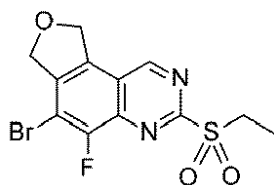
調製物302

6-ブロモ-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

50

【0581】

【化185】



【0582】

6-ブromo-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンを調製物114の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(1.00g、92%)を得た。MS(ES)m/z=361, 363(M+1, Br)。

10

【0583】

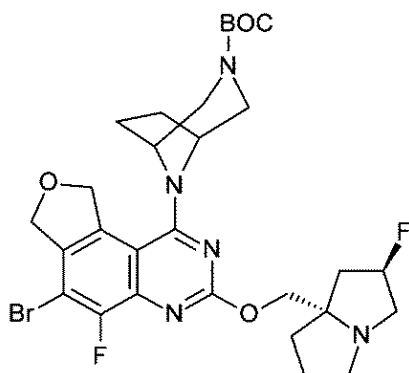
調製物115

8-[6-ブromo-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0584】

【化186】

20



30

【0585】

[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(2.26g、13.8mmol)のTHF(110mL)混合物に、LiHMDSのTHF溶液(13.7mL、13.7mmol、1.0M)をN₂下で滴加し、20分間攪拌した。この溶液に、8-(6-ブromo-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(6.54g、11.4mmol)のTHF(40mL)溶液をシリンジを介して滴加した。35分後、反応物をEtOAc(250mL)で希釈し、ブラインで洗浄した。水層をEtOAc(2×200mL)で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して褐色の固体を得た。粗物質を0-10%MeOH/DCMで溶出するシリカにより精製して、薄褐色の固体として表題化合物(7.0g、96%)を得た。MS(ES)m/z=636(M+1)。

40

【0586】

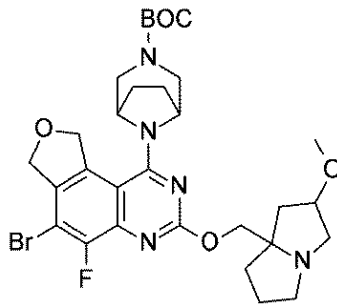
調製物236

8-[6-ブromo-5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

50

【 0 5 8 7 】

【 化 1 8 7 】



10

【 0 5 8 8 】

(2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル) メタノールを調製物 115 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (4.5 g、85%) を得た。MS (ES) m/z = 648, 650 ($M+1$, Br)。

【 0 5 8 9 】

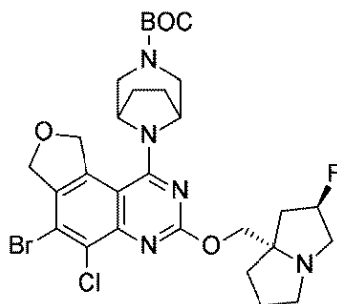
調製物 237

8- [6-ブロモ-5-クロロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

20

【 0 5 9 0 】

【 化 1 8 8 】



30

【 0 5 9 1 】

8- (6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルホニル-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチルを調製物 115 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (12.8 g、85%) を得た。MS (ES) m/z = 652, 654 ($M+1$, Br)。

【 0 5 9 2 】

調製物 116

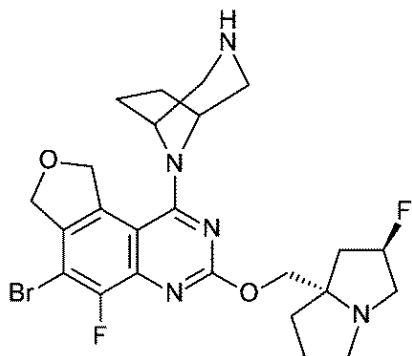
6-ブロモ-1- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン

40

【 0 5 9 3 】

50

【化189】



10

【0594】

8-[6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチルを調製物113の方法に類似した様式で使い、DCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配することにより単離して、淡黄色の泡として表題化合物(0.83 g、99%)を得た。MS (ES) m/z = 536 (M+1)。

【0595】

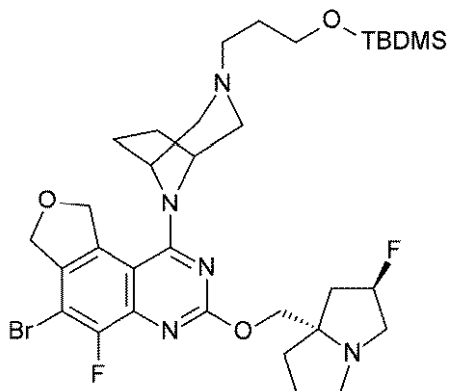
調製物117

3-[8-[6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]プロボキシ-tert-ブチル-ジメチル-シラン

20

【0596】

【化190】



30

【0597】

6-ブロモ-1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン(0.900 g、1.68 mmol)のDCM(17 mL)溶液を3-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-1-プロパノール(0.998 g、5.03 mmol)及びNaBH(OAc)₃(1.12 g、5.02 mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、15分間攪拌した。H₂Oを添加し、層を分離した。水層をDCMで2回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をDCM中0%-4% 7N NH₃/MeOHで溶出するシリカで精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(0.844 g、71%)を得た。MS (ES) m/z = 708 (M+1)。

40

【0598】

50

以下の表 6 の化合物を、適切なアルデヒドを使用して、調製物 1 1 7 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【 0 5 9 9 】

表 6 :

【表 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
118	6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン		550
119	6-ブロモ-1-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン		564
120	2-[8-[6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]エトキシ-tert-ブチルジメチルシラン		694
121	6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-1-[(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン		439

【 0 6 0 0 】

調製物 1 2 2

6-[6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ

10

20

30

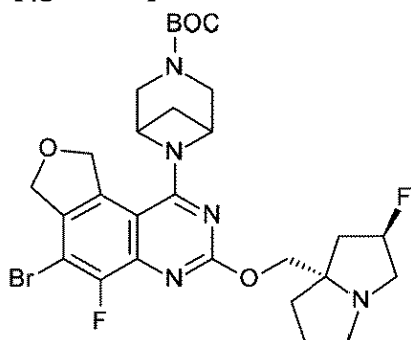
40

50

ロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0601】

【化191】



10

【0602】

6-(6-ブロモ-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル) -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを調製物 115 の方法に類似した様式で使用して、薄黄色の泡として表題化合物 (0.8 g、84%) を得た。MS (ES) $m/z = 622$ ($M+1$)。

20

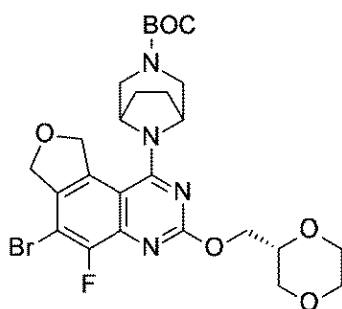
【0603】

調製物 303

8-[6-ブロモ-3-[[(2R) -1, 4-ジオキサン-2-イル] メトキシ] -5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0604】

【化192】



30

【0605】

[(2S) -1, 4-ジオキサン-2-イル] メタノールを調製物 115 の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物 (1.72 g、97%) を得た。MS (ES) $m/z = 595, 597$ ($M+1, Br$)。

40

【0606】

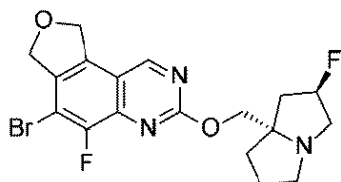
調製物 304

6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリンジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート

【0607】

50

【化193】



【0608】

6-ブromo-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンを調製物115の方法に類似した様式で使用して、オフホワイトの固体として表題化合物(0.11g、62%)を得た。MS(ES) $m/z = 426, 428$ ($M+1$, Br)。

10

【0609】

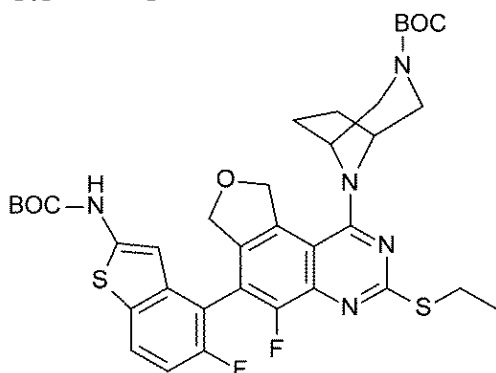
調製物123

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0610】

【化194】

20



30

【0611】

熱電対、冷却器、及び N_2 スパージラインを備えた250mLの三つ口RBFに、8-(6-ブromo-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(5.00g、9.27mmol)及びN-[4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(5.53g、13.9mmol、1.5当量)の1,4-ジオキサン(100mL)及び H_2O (31mL)懸濁液を充填した。加熱を70℃に設定し、加熱を開始した。それと同時に、 N_2 スパージを開始した。内部温度が約45℃に達した時点で、スパージラインを除去し、 K_3PO_4 (2.95g、13.9mmol、1.5当量)及びPd-118(0.620g、0.932mmol、0.10当量)を添加した。反応温度を70℃に到達させ、90分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、その後、混合物をEtOAcで希釈し、 H_2O で洗浄し、分配した。水相をEtOAc(100mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MTBE(50mL)を添加し、混合物を20分間超音波処理した。固体を濾過して、生成物をバッチ1として得た。濾液を濃縮し、残渣をEtOAc/ヘキサン(0-30%)で溶出するシリカで精製した。生成物含有画分を濃縮して褐色の泡を得て、これをDCM(20mL)中に溶解させ、1時間迅速に攪拌しながらヘキサン(60mL)で液滴処理した。得られた固体を濾過し、ヘキサン(5

40

50

0 mL) ですすぎ、バッチ 2 として生成物を得た。これらの 2 つのバッチを合わせて、白色の固体として表題化合物 (6.4 g、88%) を得た。MS (ES) $m/z = 726$ ($M + 1$)。

【0612】

以下の表 7 の化合物を調製物 123 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0613】

表 7 :

【表 8-1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z ($M + 1$)
124	(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル		712
125	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		712
238	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		793
239	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		735
240	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		846

【0614】

(表 7 の続き)

【表 8 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
241	(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		696
242	N-[4-[1-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]メチルアミノ]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		656
243	N-[4-(3-エチルスルファニル-5-フルオロ-1-メトキシ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		546
305	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノベンゾチオフェン-4-イル]-3-[[[(2R)-1, 4-ジオキササン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		789
306	N-[4-(5-クロロ-3-エチルスルファニル-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		557

【0615】

調製物 126

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0616】

10

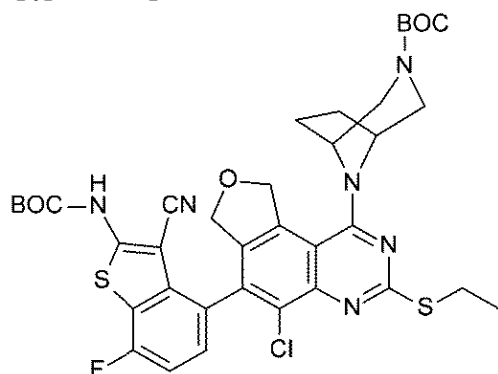
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

【0 6 1 7】

8-(6-ブロモ-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.785g、1.36mmol)のTHF(10mL)溶液に、N-[3-シアノ-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナ-2-イル)-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.826g、2.04mmol、1.5当量)及びCs₂CO₃(1.39g、4.27mmol、3.15当量)を充填した。混合物を攪拌し、N₂で10分間スパージした。Pd-117(0.202g、0.274mmol、0.20当量)を添加し、混合物を更に5分間スパージし、その後、反応フラスコに還流冷却器を取り付け、70℃で6時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、H₂O(1mL)で希釈し、5分間攪拌した。混合物を3.0gのISOLUTE(登録商標)カートリッジ(Biotage, LLC; Charlotte, NC)を通して濾過し、溶出液が透明かつ無色になるまで、EtOAcで溶出した。濾液を濃縮し、20%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(0.743g、70%)を得た。MS(ES)m/z=767(M+1)。

20

【0 6 1 8】

以下の表8の化合物を調製物126に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

30

【0 6 1 9】

表8：

40

50

【表 9 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
127	N-[3-シアノ-4-[3-エチルスル ファニル-5-フルオロ-1-[(1R, 4R)-5-メチル-2,5-ジアザピシ クロ[2,2,1]ヘプタン-2-イル]- 7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-6-イル]-7-フルオロ-ベンゾ チオフェン-2-イル]カルバミン酸ter t-ブチル		651
128	(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブ トキシカルボニルアミノ)-3-シアノ- 7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4- イル]-5-フルオロ-3-メチル-7, 9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-1-イル]-2,5-ジアザピシクロ[2,2,1]ヘプタン-2-カルボン酸ter t-ブチル		691
129	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボ ニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ -ベンゾチオフェン-4-イル]-5- フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4- f]シンノリン-9-イル]-3,8-ジア ザピシクロ[3,2,1]オクタン-3-カ ルボン酸tert-ブチル		691
130	(1S, 4S, 7R)-5-[6-[2-(ter t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シ アノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェ ン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジ ヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1- イル]-7-フルオロ-2,5-ジアザピ シクロ[2,2,1]ヘプタン-2-カルボ ン酸ベンジル		729

【0620】

(表 8 の続き)

10

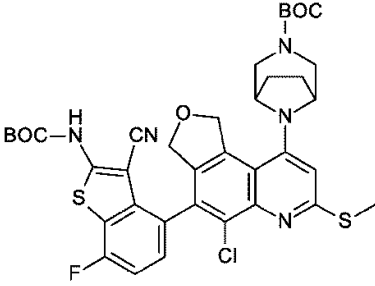
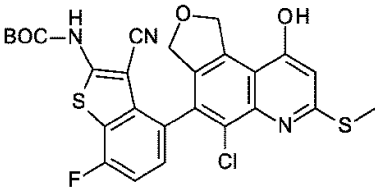
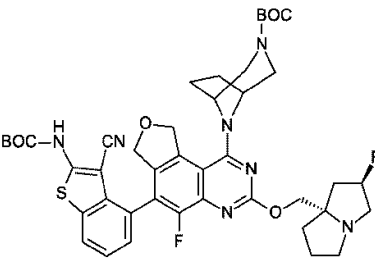
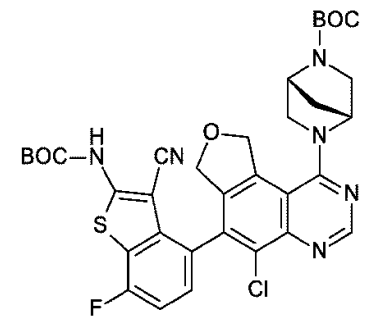
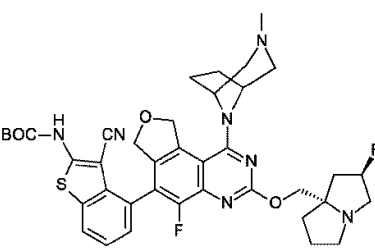
20

30

40

50

【表 9 - 2】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
131	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		752
132	N-[4-(5-クロロ-9-ヒドロキシ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		558
133	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		830
134	(1R,4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		693
135	N-[3-シアノ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		744

【0621】
(表 8 の続き)

10

20

30

40

50

【表 9 - 3】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
136	N-[3-シアノ-4-[1-(3-エチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		758
137	N-[4-[1-[3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		888
138	N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルファニル-5-メチル-9,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		551
139	N-[4-[5-クロロ-7-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		596
140	N-[4-[5-クロロ-7-(2-モルホリノエトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625
141	N-[4-[5-クロロ-7-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625

【0622】
(表 8 の続き)

10

20

30

40

【表 9 - 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
142	N-[4-[5-クロロ-7-[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625
143	N-[4-[5-クロロ-7-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582
144	N-[4-[5-クロロ-7-[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625
145	N-[4-[7-[[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロブチル]メトキシ]-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		710
146	N-[4-[5-クロロ-7-(オキシタン-3-イルメトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582
147	N-[4-[5-クロロ-7-[(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		570
148	N-[4-[5-クロロ-7-[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		627
149	N-[4-[5-クロロ-7-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		635

【0623】

(表 8 の続き)

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
150	N-[4-[5-クロロ-7-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		639
151	N-[4-[5-クロロ-7-[[3-メトキシ-1,2-ジメチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		639
152	N-[4-[5-クロロ-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		556
153	(2S)-2-[[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル]オキシメチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		695
154	N-[4-[5-クロロ-7-[[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		609
155	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-7-[[2-(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		593

【0624】

調製物 156

N-[4-[1-[3-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[2R,8S]-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【0625】

10

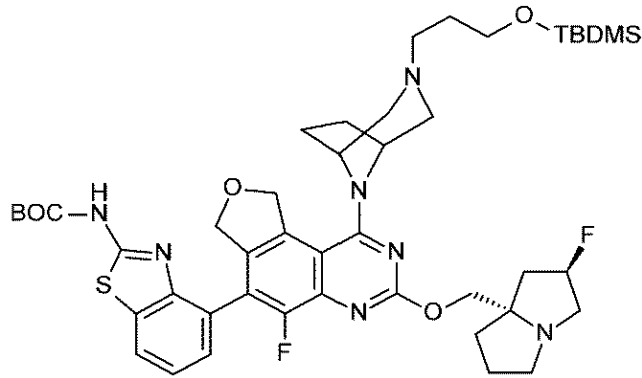
20

30

40

50

【化196】



10

【0626】

3- [8- [6-ブromo-5-フルオロ-3- [[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] プロボキシ-tert-ブチルジメチルシラン (0.110 g、0.155 mmol)、[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (米国特許第10, 968, 214 B2号、調製17) (0.064 g、0.217 mmol)、及び K_2CO_3 (0.064 g、0.466 mmol) の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 及び H_2O (0.5 mL) 混合物を N_2 で5分間スパージした後、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.036 g、0.310 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を100℃で1.5時間加熱し、その後、室温まで冷却し、DCMと H_2O との間で分配した。層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。有機層を合わせ、疎水性フリット (ISOLUTE (登録商標) 相分離器カートリッジ) に通し、真空中で濃縮した。残渣をシリカ (DCM中勾配0-4% 7N $NH_3/MeOH$) で精製して、淡黄色の固体として表題化合物 (0.098 g、55%) を得た。MS (ES) m/z = 878 (M+1)。

20

【0627】

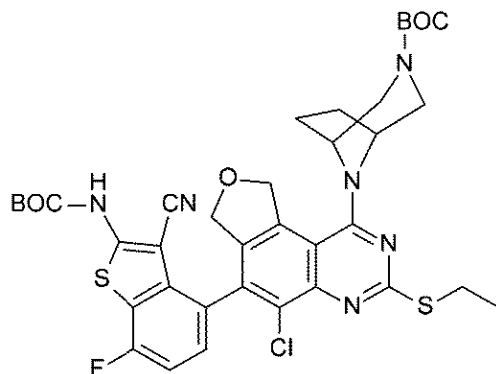
調製物157

8- [6- [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル] -5-クロロ-3-エチルスルファニル-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イルカルボン酸 tert-ブチル、異性体2

30

【0628】

【化197】



40

【0629】

8- [6- [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル] -5-クロロ-3-エチルスルファニル-7, 9-ジ

50

ヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (5. 30 g、6. 94 mmol) を SFC (Chiralpak (登録商標) IC、21×250 mm、35% MeOH (0. 5% DMEA 含有)、65% CO₂、80 mL/分) により精製した。2 番目に溶出した (t_{R2} = 10. 77 分) を収集し、濃縮し、凍結乾燥させて、エナンチオマー過剰率 96% で白色の固体として表題化合物 (1. 37 g、42%) を得た。MS (ES) m/z = 767 (M+1)。

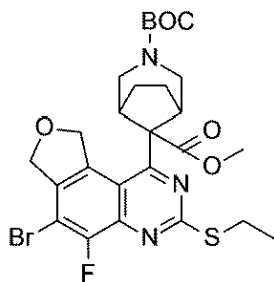
【0630】

調製物 323

8-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル) -3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 O3-*tert*-ブチル O8-メチル

【0631】

【化198】



【0632】

6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン (0. 10 g、0. 28 mmol)、O8-メチル3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボン酸 O3-*tert*-ブチル (0. 22 g、0. 82 mmol)、及びビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (0. 022 g、0. 042 mmol) を窒素下で合わせた。トルエン (4 mL) を添加し、混合物を窒素で3分間スパージし、0℃まで冷却した。LiHMDS (0. 8 mL、0. 8 mmol、1 M THF 溶液) を1. 5分間かけて滴加し、反応混合物を室温まで加温させた。3時間後、反応物をブラインに注ぎ、酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0633】

6-ブロモ-1-クロロ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン (0. 30 g、0. 83 mmol)、O3-*tert*-ブチル O8-メチル3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート (0. 67 g、2. 5 mmol)、及びビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム (0) (0. 065 g、0. 12 mmol) を窒素下で合わせた。トルエン (11 mL) を添加し、混合物を窒素で3分間スパージし、0℃まで冷却した。LiHMDS (2. 4 mL、2. 4 mmol、1 M THF 溶液) を3分間かけて滴加し、反応混合物を室温まで加温させた。3時間後、反応物をブラインに注ぎ、酢酸エチル (2回) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0634】

これらの2つの残渣を合わせ、ヘキサン中0-30%酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (0. 55 g、83%) を得た。MS (ES) m/z = 596, 598 (M+1, Br)。

【0635】

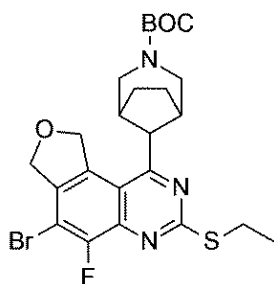
調製物 324

8-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル) -3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-

カルボン酸 *tert*-ブチル

【0636】

【化199】



10

【0637】

8-〔6-ブromo-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル〕-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3,8-ジカルボン酸 O3-*tert*-ブチル O8-メチル (0.99 g、1.7 mmol) 及び LiCl (1.1 g、25 mmol) の DMSO (9 mL) 混合物をマイクロ波照射下 150℃ で 10 分間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル (2 回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中 0-30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、最初に溶出する異性体として生成物 (0.11 g、12%) を得た。MS (ES) *m/z* = 538, 540 (M+1, Br)。

20

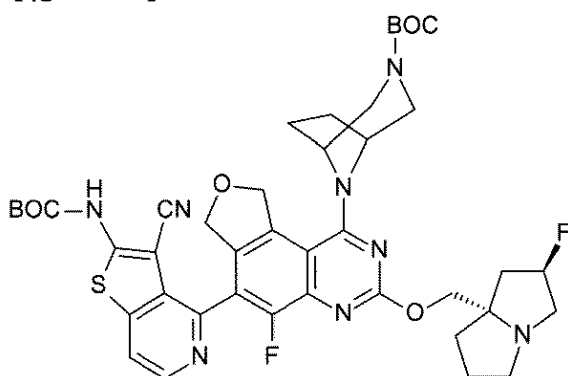
【0638】

調製物 158

8-〔6-〔2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノーチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル〕-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0639】

【化200】



30

40

【0640】

8-〔6-ブromo-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.500 g、0.786 mmol)、KOAc (0.231 g、2.35 mmol)、及びビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (0.266 g、1.18 mmol) の 1,4-ジオキサン (8 mL) 混合物を N₂ で 10 分間スパージした。Pd-117 (0.057 g、0.078 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を 95℃ で 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。

50

H₂O (2.6 mL) を添加し、混合物を N₂ で 10 分間スパージした。N-(4-クロロ-3-シアノ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.245 g、0.791 mmol)、XPhos Pd G4 (0.071 g、0.078 mmol)、及び K₃PO₄ (0.250 g、1.18 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を 85 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、DCM と H₂O との間で分配した。層を分離し、水層を DCM で 2 回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカ (DCM 中勾配 0-6% 7 N NH₃/MeOH) で精製して、黄色がかった褐色の固体として表題化合物 (0.404 g、62%) を得た。MS (ES) m/z = 831 (M+1)。

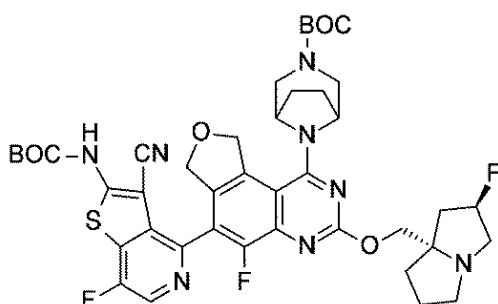
【0641】

調製物 244

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0642】

【化201】



【0643】

N-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物 158 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0.667 g、46%) を得た。MS (ES) m/z = 849 (M+1)。

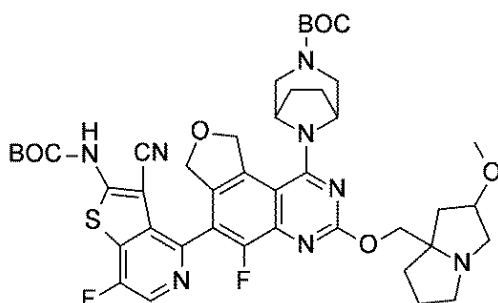
【0644】

調製物 245

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0645】

【化202】



【0646】

8-[6-ブromo-5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル及びN-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.43g、42%)を得た。MS(ES)m/z=861(M+1)。

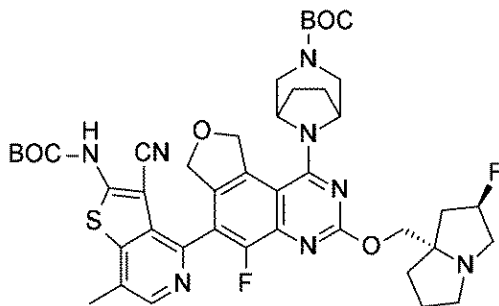
【0647】

調製物246

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0648】

【化203】



【0649】

N-(4-クロロ-3-シアノ-7-メチル-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.10g、24%)を得た。MS(ES)m/z=845(M+1)。

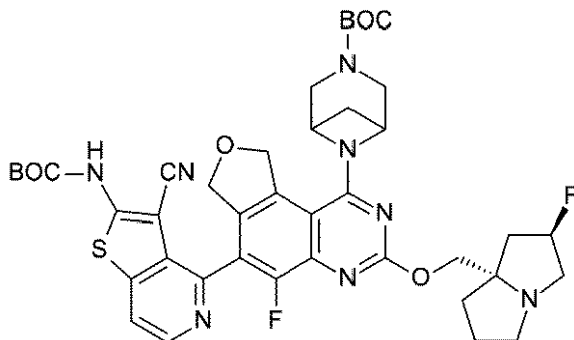
【0650】

調製物159

6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0651】

【化204】



【0652】

6-[6-ブromo-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,

3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを調製物 158 の方法に類似した様式で使用して、薄黄色の固体として表題化合物 (0. 101 g、42. 5%) を得た。MS (ES) $m/z = 617$ (M+1)。

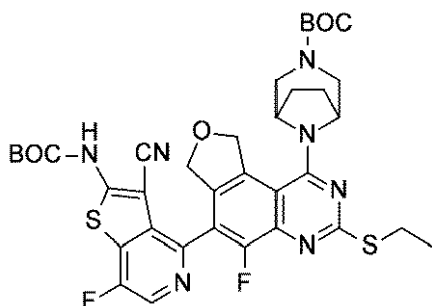
【0653】

調製物 307

8- [6- [2- (*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-イル] -3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0654】

【化205】



【0655】

8- (6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル及び N- (4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを調製物 158 の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物 (2. 15 g、61%) を得た。MS (ES) $m/z = 752$ (M+1)。

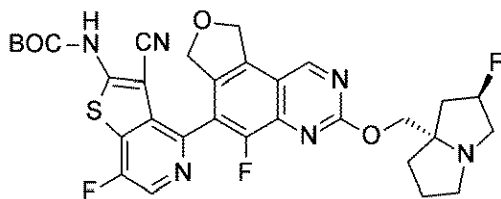
【0656】

調製物 308

N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチル

【0657】

【化206】



【0658】

6-ブロモ-5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン及び N- (4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチルを調製物 158 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0. 080 g、35%) を得た。MS (ES) $m/z =$

$z = 639 (M + 1)$ 。

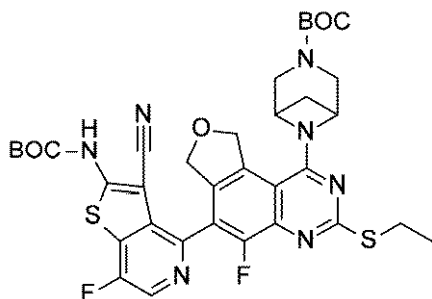
【0659】

調製物325

6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0660】

【化207】



10

【0661】

6-(6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル及びN-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS(ES) $m/z = 738 (M + 1)$ 。

20

【0662】

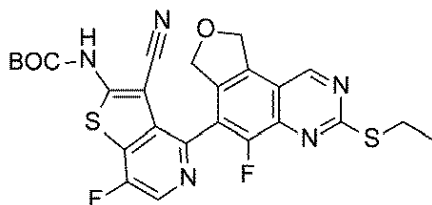
調製物326

N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

30

【0663】

【化208】



【0664】

6-ブロモ-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン及びN-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、茶色の固体として表題化合物(43.0g、72%)を得た。MS(ES) $m/z = 542 (M + 1)$ 。

40

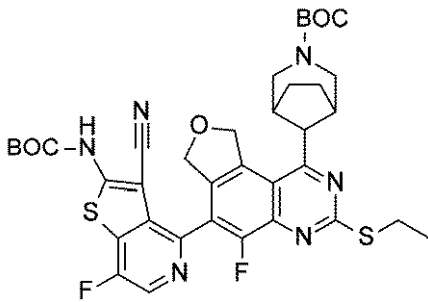
【0665】

調製物327

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3-アザビシクロ[

50

3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル
 【0666】
 【化209】



10

【0667】

8-〔6-ブromo-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル及びN-〔4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸 *tert*-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、表題化合物（0.050 g、9%）を得た。MS（ES） $m/z = 751$ （M+1）。

【0668】

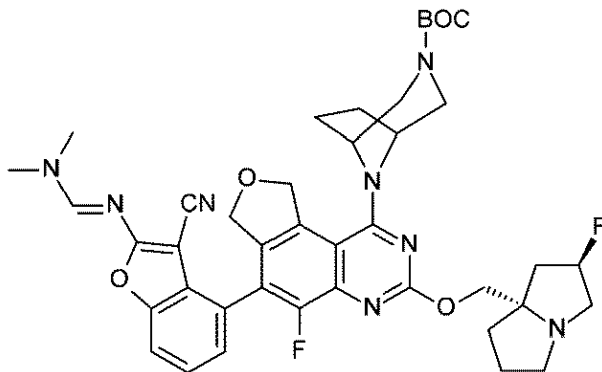
20

調製物160

8-〔6-〔3-シアノ-2-〔ジメチルアミノメチレンアミノ〕ベンゾフラン-4-イル〕-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0669】

【化210】



30

【0670】

40

RBFに、8-〔6-ブromo-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-*tert*-ブチル8-〔6-ブromo-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル（1.10 g、1.73 mmol）、N'-〔3-シアノ-4-（5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル）ベンゾフラン-2-イル〕-N,N-ジメチルホルムアミジン（0.67 g、2.07 mmol、1.2当量）、 K_3PO_4 （0.550 g、2.59 mmol、1.5当量）、Pd-118（0.11 g、0.173 mmol、0.10当量）、1,4-ジオキサン（8.6 mL）、及び H_2O （1.7 mL）を添加

50

した。混合物を N_2 でスパージし、その後、 $90^\circ C$ で3時間加熱した。反応物を冷却し、 $EtOAc$ で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液及びブラインで洗浄し、その後、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ(0–10% $MeOH/DCM$)で精製して、表題化合物(0.78 g、58.7%)を得た。 $MS(E S)m/z = 769(M+1)$ 。

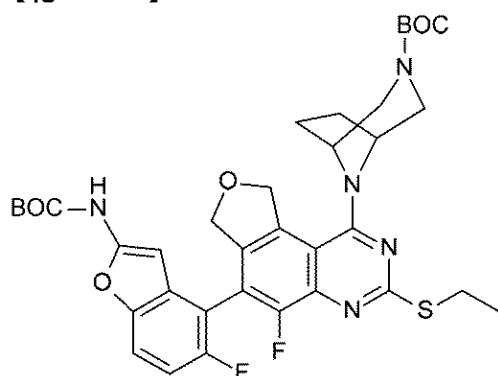
【0671】

調製物161

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0672】

【化211】



【0673】

8-(6-bromo-3-ethylthio-5-fluoro-7,9-dihydrofuro[3,4-f]quinazolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid tert-butyl and N-[4-(5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-5-fluoro-benzofuran-2-yl] carbamic acid tert-butyl were prepared by a method similar to that of compound 160 and used to obtain the title compound (0.375 g, 95.0%). $MS(E S)m/z = 710(M+1)$ 。

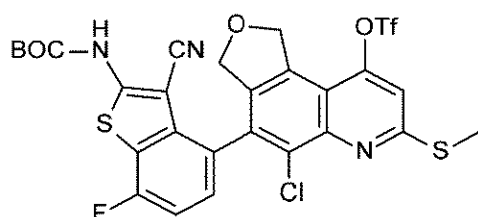
【0674】

調製物162

[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]トリフルオロメタンスルホネート

【0675】

【化212】



【0676】

N-[4-(5-chloro-9-hydroxy-7-methylthio-1,3-dihydrofuro[3,4-f]quinoline-4-yl)-3-cyano-7-fluoro-benzothiophen-2-yl] carbamic acid tert-butyl (7.5 g, 13.44 mmol, 1 equiv) and 2,6-lutidine (3.31 g, 30.91 mmol, 2.3 equiv) in DCM (

100 mL) 攪拌混合物に、DMAP (0.25 g、2.01 mmol、0.15 当量) 及び TF_2O (7.58 g、26.88 mmol、2 当量) を N_2 下 0°C で滴加した。結果として得られた混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、PE : EtOAc (3 : 1 – 1 : 1) で溶出するシリカゲルで精製し、薄黄色の固体として表題化合物 (8.0 g、86%) を得た。MS (ES) $m/z = 690$ ($M+1$)。

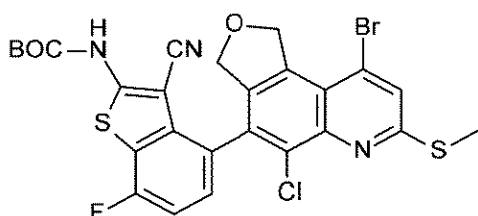
【0677】

調製物 163

N-[4-(9-ブロモ-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【0678】

【化213】



【0679】

[4-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-cyano-7-fluorobenzothiofene-4-yl]-5-chloro-7-methylsulfonyl-1,3-dihydrofuro[3,4-f]キノリン-9-イル]トリフルオロメタンスルホネート (8.0 g、11.5 mmol、1 当量) の ACN (100 mL) 攪拌溶液に、LiBr (20.13 g、231.8 mmol、20 当量) を添加した。結果として得られた混合物を 85°C で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、その後、 H_2O (200 mL) に注いだ。濾過後に、濾過ケーキを真空下 40°C で乾燥させて粗製物を得て、その後、これを 1,4-ジオキサン (70 mL) 中に懸濁させ、二炭酸ジtert-ブチル (3.77 g、17.28 mmol、1.5 当量) 及び DMAP (0.31 g、2.53 mmol、0.22 当量) を充填した。結果として得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。残渣を DCM / EtOAc (15 : 1 – 10 : 1) で溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物 (6.0 g、84%) を得た。MS (ES) $m/z = 620$ ($M-1$)。

【0680】

調製物 164

8-[6-(2-アミノ-3-シアノベンゾフラン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0681】

10

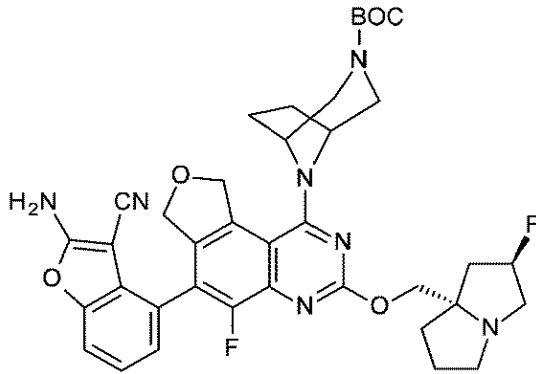
20

30

40

50

【化 2 1 4】



10

【0 6 8 2】

RBFに、8-〔6-〔3-シアノ-2-〔ジメチルアミノメチレンアミノ〕ベンゾフラン-4-イル〕-5-フルオロ-3-〔〔(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7, 9-ジヒドロフロ〔3, 4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタ-3-カルボン酸tert-ブチル(780mg、1. 02mmol)、MeOH(20mL)、及び1M NaOH(2. 5mL、2. 5mmol、2. 5当量)を添加した。混合物を60℃まで加熱し、5時間攪拌した。反応物を0℃まで冷却し、5N HClを添加してpH4に調整した。反応混合物を20g SCXカラムに入れ、3カラム体積のMeOHで洗浄し、その後、3カラム体積の2N NH₃のMeOH溶液で溶出した。塩基性画分を濃縮して、油として表題化合物(588mg、81. 2%)を得た。MS(ES) m/z = 715 (M+1)。

20

【0 6 8 3】

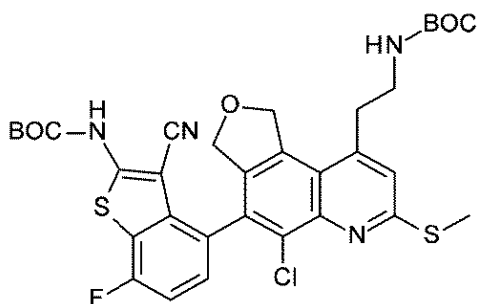
調製物165

N-〔2-〔4-〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル〕-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1, 3-ジヒドロフロ〔3, 4-f〕キノリン-9-イル〕エチル〕カルバミン酸tert-ブチル

30

【0 6 8 4】

【化 2 1 5】



40

【0 6 8 5】

N-〔4-(9-ブロモ-5-クロロ-7-メチルスルファニル-1, 3-ジヒドロフロ〔3, 4-f〕キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル(0. 500g、0. 805mmol)、N-〔2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)エチル〕カルバミン酸tert-ブチル(0. 466g、1. 65mmol)、及びCs₂CO₃(0. 787g、2. 42mmol)の1, 4-ジオキサン(8mL)及び水(0. 8mL)混合物をN₂で15分間スパージした。Pd(dppf)Cl₂(0. 059g、0. 081mmol)を添加し、結果として得られた混合物を70℃で約18時間

50

加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、DCMとH₂Oとの間で分配した。層を分離し、水層をDCMで2回、CHCl₃:IPA(4:1)で2回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン(10-70%)で溶出するシリカ上で精製して、白色の固体として表題化合物(0.367g、67%)を得た。MS(ES)m/z=685(M+1)。

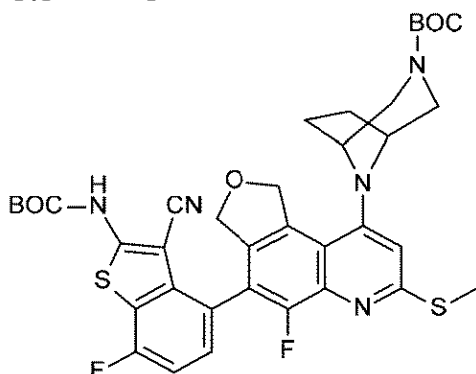
【0686】

調製物166

8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0687】

【化216】



【0688】

3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.416g、1.90mmol、2.5当量)、N-[4-(9-ブromo-5-フルオロ-7-メチルスルファニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.446g、0.70mmol)、及びCs₂CO₃(0.481g、1.47mmol、2当量)のDMF(25mL)懸濁液をN₂で約5分間パージした。Pd₂(dba)₃(0.085g、0.15mmol、0.2当量)及びBrettPhos(0.165g、0.292mmol、0.4当量)を添加し、フラスコを密封し、100℃まで6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン(0%-60%)で溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物(0.221g、39%)を得た。MS(ES)m/z=737(M+1)。

【0689】

調製物167

(1R,4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-メチル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

【0690】

10

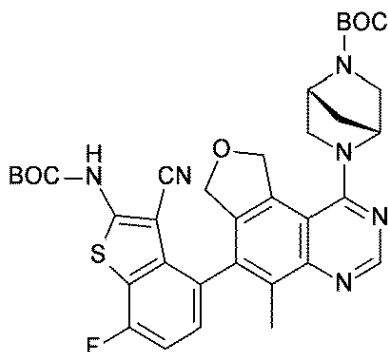
20

30

40

50

【化 2 1 7】



10

【0 6 9 1】

(1R, 4R) - 5 - [6 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 4 - イル] - 5 - クロロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert-ブチル (470 mg, 0.68 mmol)、K₂CO₃ (281 mg, 2.03 mmol)、及びメチルボロン酸 (406 mg, 6.78 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 攪拌混合物に、RuPhos (94.9 mg, 0.20 mmol) 及び XPhos Palladacycle Gen. 4 (117 mg, 0.14 mmol) を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を N₂ 下 100 °C で 2 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE / EtOAc (1 : 1 - 1 : 2) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、赤色の固体として表題化合物 (350 mg, 69.0%) を得た。MS (ES) m/z = 673 (M+1)。

20

【0 6 9 2】

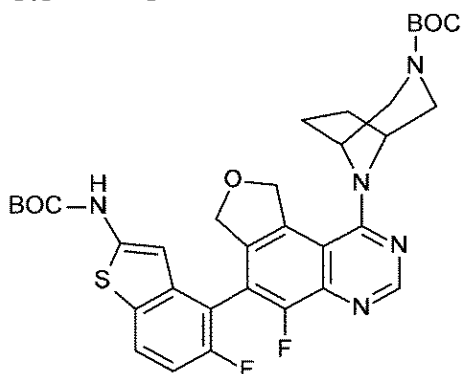
調製物 1 6 8

8 - [6 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル

30

【0 6 9 3】

【化 2 1 8】



40

【0 6 9 4】

8 - [6 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 4 - イル] - 3 - エチルスルファニル - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル (28.6 g, 37.4 mmol) の THF (37

50

5 mL) 溶液に、TES (24 mL、150 mmol、4.00 当量) 及び PdCl₂ (0.688 g、3.69 mmol、0.10 当量) を充填し、室温で4時間攪拌した。H₂O (100 mL) を滴加、混合物を室温で15分間攪拌した。混合物を珪藻土を通して濾過し、EtOAc (100 mL) ですすいだ。濾液を分配し、有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc／ヘキサン (10－60%) で溶出するシリカで精製して、白色の泡として表題化合物 (22.35 g、90%) を得た。MS (ES) m/z = 666 (M+1)。

【0695】

以下の表9の化合物を調製物168と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0696】

表9：

【表10】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
169	(1R, 4R)－5－[6－[2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)－5－フルオロベンゾチオフェン－4－イル]－5－フルオロ－7, 9－ジヒドロフロ[3, 4－f]キナゾリン－1－イル]－2, 5－ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－2－カルボン酸tert－ブチル		652
170	N－[3－シアノ－7－フルオロ－4－[5－フルオロ－1－[(1R, 4R)－5－メチル－2, 5－ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン－2－イル]－7, 9－ジヒドロフロ[3, 4－f]キナゾリン－6－イル]ベンゾチオフェン－2－イル]カルバミン酸tert－ブチル		591
171	8－[6－[2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)－5－フルオロベンゾフラン－4－イル]－5－フルオロ－7, 9－ジヒドロフロ[3, 4－f]キナゾリン－1－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3－カルボン酸tert－ブチル		650

【0697】

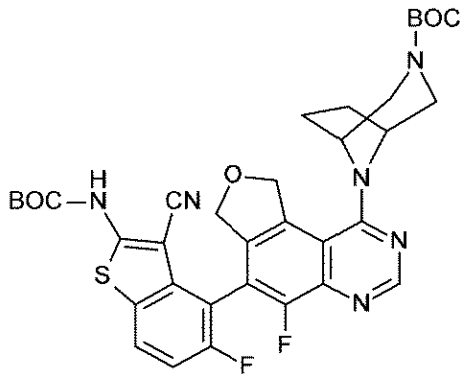
調製物172

8－[6－[2－(tert－ブトキシカルボニルアミノ)－3－シアノ－5－フルオ

ローベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]
]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カル
ボン酸tert-ブチル

【0698】

【化219】



10

【0699】

熱電対、N₂注入口、及び滴下漏斗を備えた250mLの三つ口RBF内で、8-[6-
-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フルオロ-ローベンゾチオフェン-
4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-
ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル
(0.640g、0.961mmol)をTHF(10mL)中に溶解させた。フラスコ
を-45℃浴(ACN/ドライアイス)に入れ、N₂を流した。内部温度が-45℃に達
した時点で、内部温度を-30℃未満に保つような速度でイソシアン酸クロロスルホニル
(0.42mL、4.8mmol、5.0当量)を滴加した。90分後、冷反応混合物を
DMF(150mL)に注ぎ入れ、室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し
、その後、0.2M LiCl(3×300mL)及びブラインで洗浄した。有機層を無
水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン(10%-
100%)で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(0.553g、
83%)を得た。MS(ES)m/z=691(M+1)。

20

30

【0700】

以下の表10の化合物を調製物172に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0701】

表10:

40

50

【表 1 1 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
173	(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		677
174	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		737
175	8-[6-[3-シアノ-2-[ジメチルアミノメチレンアミノ]-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		630
247	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		751

【0702】

(表 10 の続き)

10

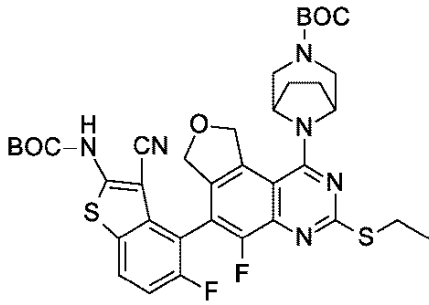
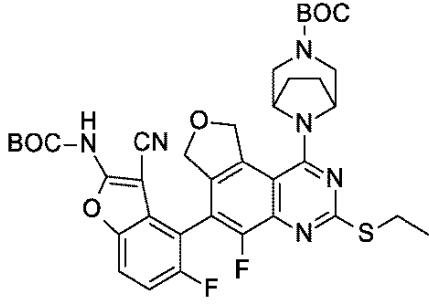
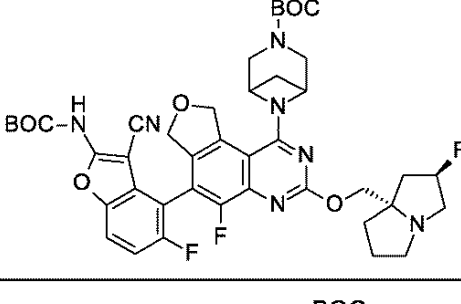
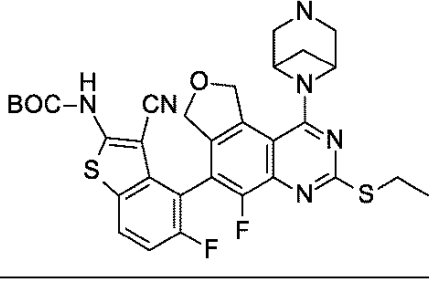
20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
248 ¹	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		751
249	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		735
250	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		818
251 ²	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		737

【0703】

(表 1 0 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
252	(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		721
253	N-[3-シアノ-4-[1-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]メチルアミノ]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		681
254	N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルファニル-5-フルオロ-1-メトキシ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		571

¹ Chiralpak (登録商標) AD-H、50×250mm、30% EtOH : 70% CO₂、180mL / 分

² Chiralpak (登録商標) AD-H、30×250mm、35% IPA (0.2% DEA) : 65% CO₂、50mL / 分

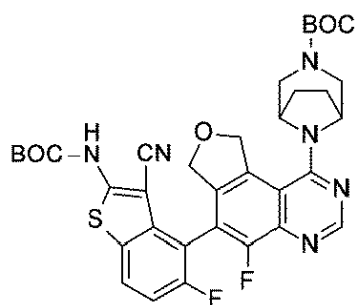
【0704】

調製物 255

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル、異性体2

【0705】

【化220】



【0706】

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオ

ローベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチルを調製物168の方法に類似した様式で使い、その後、キラル精製(Chiralpak(登録商標)AD-H、30×250mm、30%IPA:70%CO₂、100mL/分)を行い、表題化合物(1.02g、35%)を得た。MS(ES)m/z=691(M+1)。

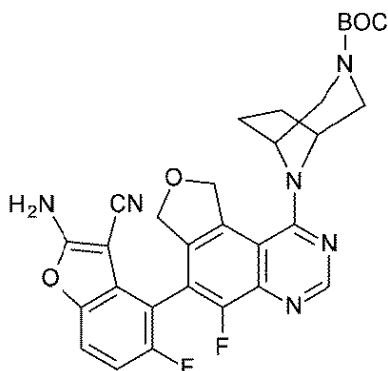
【0707】

調製物176

8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-5-フルオロベンゾフラン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0708】

【化221】



【0709】

RBfに、8-[6-[3-シアノ-2-[ジメチルアミノメチレンアミノ]-5-フルオロベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.225g、0.357mmol)、MeOH(2mL)、及び1M NaOH(0.9mL、0.893mmol、2.5当量)を添加し、60℃で90分間加熱した。反応物を0℃まで冷却し、5N HClを添加してpH4に調整した。混合物をブラインで洗浄し、EtOAc(3回)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(0.188g、92%)を得た。MS(ES)m/z=576(M+1)。

【0710】

調製物177

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0711】

10

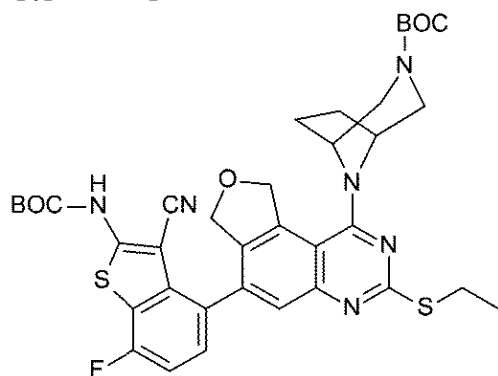
20

30

40

50

【化 2 2 2】



10

【0 7 1 2】

8- [6- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル] -5-クロロ-3-エチルスルファニル-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0. 390 g、0. 498 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 mL) 及びIPA (1 mL) 溶液にCs₂CO₃ (0. 489 g、1. 50 mmol、3. 0当量) 及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-20
ビフェニル)] パラジウム (II) (0. 041 g、0. 051 mmol、0. 10当量) を充填し、100℃で約18時間加熱した。反応物を室温まで冷却した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をEtOAc/ヘキサン (10-50%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、75%純粋なオフホワイトの固体として表題化合物 (0. 289 g、60%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。MS (ES) m/z = 733 (M+1)。

【0 7 1 3】

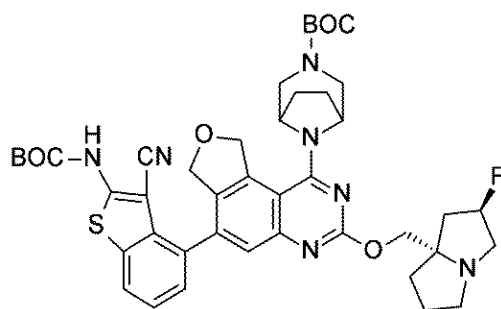
調製物 2 5 6

8- [6- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-ベンゾチオフェン-4-イル] -3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0 7 1 4】

【化 2 2 3】



40

【0 7 1 5】

8- [6- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-ベンゾチオフェン-4-イル] -5-クロロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ

50

ン-3-カルボン酸tert-ブチルを調製物177の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.57g、83%)を得た。MS(ES)m/z=812(M+1)。

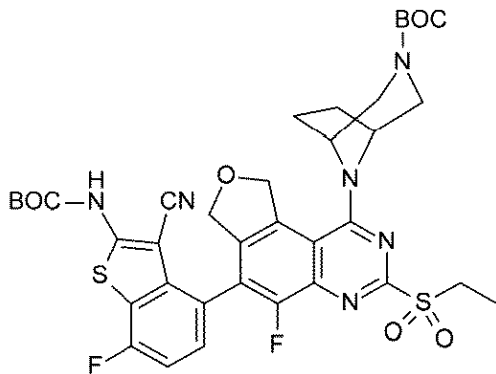
【0716】

調製物178

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0717】

【化224】



【0718】

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(1.13g、1.47mmol)のDCM(15mL)溶液にmCPBA(0.842g、4.88mmol、3.3当量)を充填し、室温で2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を40%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物(1.15g、75%)を得た。MS(ES)m/z=783(M+1)。

【0719】

以下の表11の化合物を調製物178に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0720】

表11:

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
179	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルホニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		765
180	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-エチルスルホニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		799
181	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		769
182	(1R,4R)-5-[6-ブromo-9-(シアノメチル)-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		596

【0 7 2 1】

(表 1 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
183	(1R, 4R)-5-[6-ブromo-5-クロロ-9-(シアノメチル)-3-エチルスルホニル-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		612
184	6-(6-ブromo-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		557
185	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-メチルスルホニル-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-9-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		784
186 ¹	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-エチルスルホニル-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		799

【0 7 2 2】

(表 1 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 3】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
187	N-[2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-メチルスルホニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル		717
188	N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルホニル-5-メチル-9,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		583
189	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7-メチルスルホニル-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		769
257	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		783
258 ²	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルファニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		783

【0 7 2 3】

(表 1 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
259	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		767
260	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		767
261 ³	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3,1,1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		769
262	(1R,4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		753
263	N-[3-シアノ-4-[1-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]メチルアミノ]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		713

【0 7 2 4】

(表 1 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
264	N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルホニル-5-フルオロ-1-メトキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		603
309	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		784
310	N-[4-(5-クロロ-3-エチルスルホニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		589
328	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		770
329	N-[3-シアノ-4-(3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		574
330	6-ブロモ-3-エチルスルフィニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール		361, 363

【0 7 2 5】

(表 1 1 の続き)

10

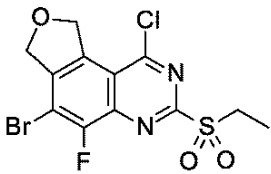
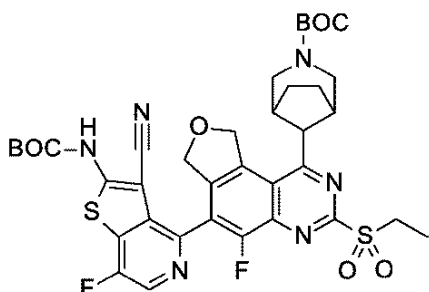
20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
331	6-ブromo-1-クロロ-3-エチル スルホニル-5-フルオロ-7, 9- ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン		419 M+Na ⁺
332	8-[6-[2-(tert-ブトキシカル ボニルアミノ)-3-シアノ-7-フル オロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4- イル]-3-エチルスルホニル-5- フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3 , 4-f]キナゾリン-1-イル]-3- アザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3 -カルボン酸tert-ブチル		742

¹ 単一アトロプ異性体 (調製物 1 5 7 の前駆体由来)

² 単一アトロプ異性体 (調製物 2 4 8 の前駆体由来)

³ 単一アトロプ異性体 (調製物 2 5 1 の前駆体由来)

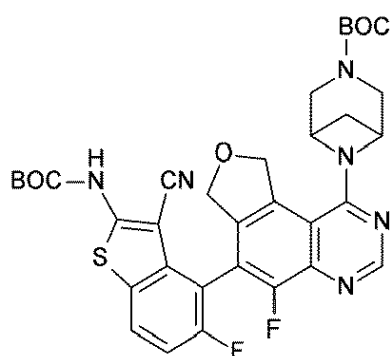
【0 7 2 6】

調製物 1 9 0

6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0 7 2 7】

【化 2 2 5】



【0 7 2 8】

6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル (1.16 g、1.50 mmol) の DCM (15 mL) 及び MeOH (15 mL) 攪拌溶液に、NaBH₄ (0.58 g、15 mmol、10 当量) を室温で添加した。15 分後、反応混合物を DCM (300 mL) で希釈し、その後、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL) 及び H₂O (500 mL) を添加した。ガス発生が終了するまで反応混合物を室温で攪拌した。有機層を分離し、水層を DCM (300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、その後、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を MeOH/DCM (0-2%) で溶出するシリカで精製

して、表題化合物（0.80 g、77%）を得た。MS（ES） $m/z = 677$ （ $M+1$ ）。

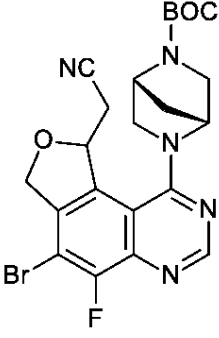
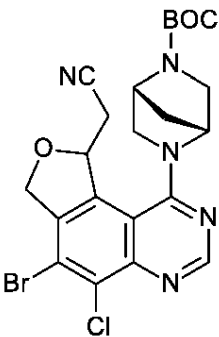
【0729】

以下の表12の化合物を調製物190に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0730】

表12：

【表13】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z ($M+1$)
191	(1R, 4R)-5-[6-ブロモ-9-(シアノメチル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		504
192	(1R, 4R)-5-[6-ブロモ-5-クロロ-9-(シアノメチル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		520

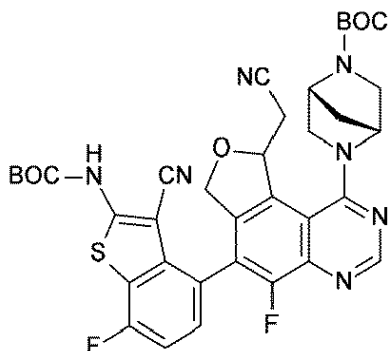
【0731】

調製物193

(1R, 4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-9-(シアノメチル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル

【0732】

【化226】

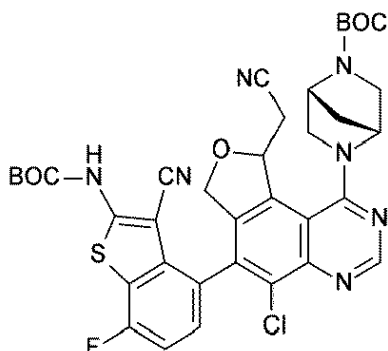


【0733】

密封フラスコに、(1R, 4R) - 5 - [6 - ブロモ - 9 - (シアノメチル) - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1. 00 g、1. 98 mmol) の THF (20. 0 mL) 溶液及び N - [3 - シアノ - 4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 2 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル (1. 20 g、2. 97 mmol) を添加した。フラスコを N₂ で 15 分間スパージし、その後、Pd - 117 (430 mg、0. 601 mmol)、続いて、Cs₂CO₃ (1. 30 g、3. 99 mmol) を添加した。フラスコを密封し、攪拌しながら油浴中 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、THF で希釈し、珪藻土のパッドを通して濾過した。濾過ケーキを 10 % MeOH の DCM 溶液で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をアセトン / ヘキサン (0 - 40 %) を用いたシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して粗生成物を得て、これを、DCM 中 1 % - 5 % 7 N NH₃ / MeOH を用いた再びシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物 (0. 795 g、56 %) を得た。MS (ES) m/z = 716 (M + 1)。
【0734】

調製物 194

(1R, 4R) - 5 - [6 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 4 - イル] - 5 - クロロ - 9 - (シアノメチル) - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル
【0735】
【化227】



【0736】

(1R, 4R) - 5 - [6 - ブロモ - 5 - クロロ - 9 - (シアノメチル) - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを調製物 193 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (0. 25 g、54. 7 %) を得た。MS (ES) m/z = 732 (M + 1)。

【0737】

調製物 333

6 - ブロモ - 3 - エチルスルホニル - 5 - フルオロ - N - [[(2S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル] メチル] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - アミン
【0738】

10

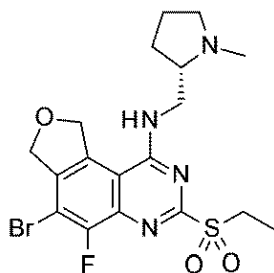
20

30

40

50

【化 2 2 8】



【0 7 3 9】

6-ブromo-1-クロロ-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f] キナゾリン及び [(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メタンアミンを調製物 102 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) $m/z = 473, 475$ (M+1, Br)。

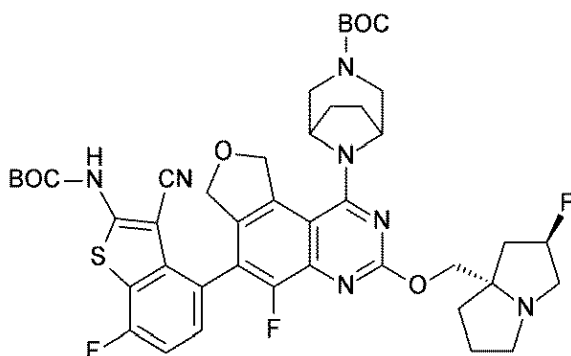
【0 7 4 0】

調製物 195

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f] キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

【0 7 4 1】

【化 2 2 9】



【0 7 4 2】

[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メタノール (1.15 g, 7.01 mmol) の THF (30 mL) 溶液に LiHMDS (6.7 mL, 6.7 mmol, 1 M THF 溶液) を N_2 下室温で滴加し、室温で 20 分間攪拌した。この溶液に、8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-エチルスルホニル-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f] キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (2.3 g, 2.9 mmol) の THF (20 mL) 溶液をシリンジで滴加した。40 分後、反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。水層を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の固体を得た。この物質をシリカ (DCM 中 0%-3.5% 7 N NH_3 /MeOH) により精製して、黄色の固体として表題化合物 (2.26 g, 91%) を得た。MS (ES) $m/z = 848$ (M+1)。

【0 7 4 3】

以下の表 13 の化合物を調製物 195 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

【0744】

表13:

【表14-1】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
196	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル)		831
197	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-[[[(2R)-1, 4-ジオキサソ-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		823
198	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-(2-メトキシエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		765
199	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		836
200 ¹	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-9-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820

【0745】

(表13の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
201 ²	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		794
202 ¹	N-[2-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]エチル]カルバミン酸tert-ブチル		752
203 ¹	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-7-[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		805
204 ¹	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		781
205	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-メチル-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-9,10-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		604

【0 7 4 6】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
206 ³	4-ブロモ-5-クロロ-7-[[(<2 R>-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン		384
207 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-(2-モルホリノエトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン		413
208 ¹	(3R, 5S)-5-[(4-ブロモ-5-クロロ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-7-イル)オキシメチル]-1-メチル-ピロリジン-3-オール		413
209 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-[[(<2 R>-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン		413
210 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン		370
211 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン		413
212 ¹	[3-[(4-ブロモ-5-クロロ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-7-イル)オキシメチル]シクロブトキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン		498

【0 7 4 7】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
213 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-(オキセタン-3-イルメトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン		370
214 ¹	(2R)-1-[(4-ブロモ-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ]プロパン-2-オール		358
215 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン		415
216 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン		423
217 ¹	[2-[(4-ブロモ-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシメチル]-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノール		427
218 ¹	4-ブロモ-5-クロロ-7-[(3-メトキシ-1,2-ジメチルアゼチジン-2-イル)メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン		427

【0748】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 5】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
219 ¹	2-[(4-ブロモ-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ]エタノール		344
220 ¹	(2S)-2-[(4-ブロモ-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシメチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		483
221 ³	4-ブロモ-5-クロロ-7-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン		397
222 ⁴	8-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-9-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		847
265	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		834

【0749】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-6】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
266 ⁵	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		834
267	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		848
268 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		848
269	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		832
270	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		832

【0750】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

【表 1 4 - 7】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
271 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		804
272 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		789
273 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		822
274 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		836
275 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-[[(2R)-1,4-ジオキササン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		807

【0 7 5 1】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 8】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
276 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		791
277 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		778
278 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		822
279 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-(2-モルホリノエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820
280 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[2-[(3S)-3-メシピロリジン-1-イル]エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		834

【0 7 5 2】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

【表 1 4 - 9】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
281 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		790
282 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		934
283 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		948
284 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		834
285 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820

【0 7 5 3】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-10】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
286 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820
287 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		822
288 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-[[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		804
289 ⁷	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		790
290 ⁷	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		808

【0754】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-11】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
291 ⁷	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		777
292 ⁷	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		934
293	(1R,4R)-5-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		818
294	N-[3-シアノ-4-[1-[[1-(ジメチルアミノ)シクロペンチル]メチルアミノ]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		778
295	N-[3-シアノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-メトキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		668

【0755】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

【表 1 4 - 1 2】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
311 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		834
312 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820
313	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		861
314	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		805
315	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		823

【0 7 5 6】

(表 1 3 の続き)

10

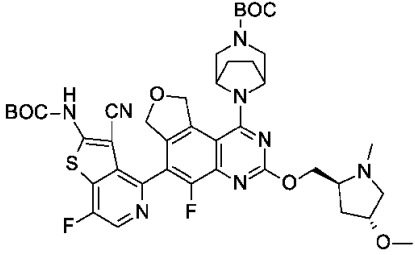
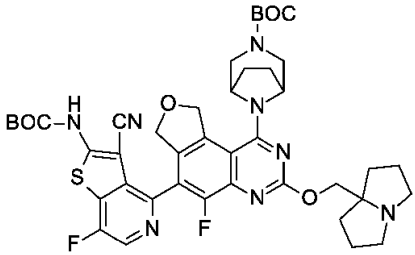
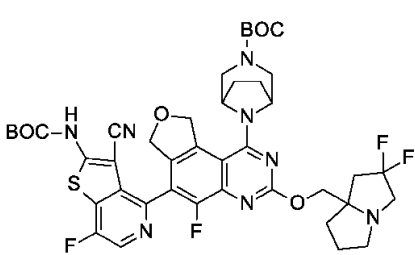
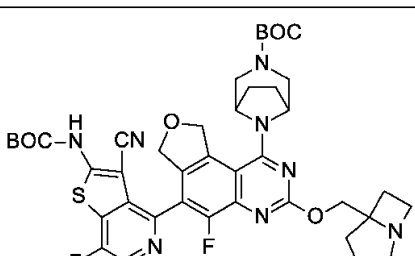
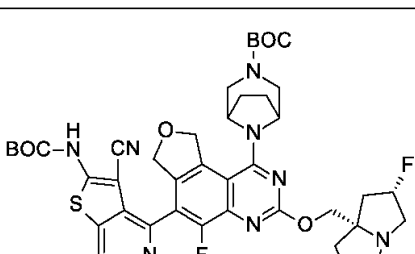
20

30

40

50

【表 1 4 - 1 3】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
316	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		835
317	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		831
318	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(6, 6-ジフルオロ-2, 3, 5, 7-テトラヒドロ-1H-ピロリジン-8-イル)メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		867
319	8-[3-(1-アザビシクロ[3, 2, 0]ヘプタン-5-イルメトキシ)-6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		817
320	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2SR, 8SR)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		849

【0 7 5 7】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
321	N-[4-[5-クロロ-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		610
322	N-[4-[5-クロロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		654
334	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		821
335	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[[(3R,4S)-4-フルオロ-1-メチル-3-ピペリジル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		837
336	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		802

【0758】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
337	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R, 3S)-3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		823
338	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(1S)-1-[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		835
339	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-(2-モルホリノエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		821
340	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(4, 4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		855
341 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-3-[(4, 4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		854

【0 7 5 9】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-16】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
342 ⁶	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820
343	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		806
344	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(1S)-1-メチル-2-モルホリノ-エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		835
345	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-3-[[(2S)-5, 5-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		855
346	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		820

【0760】

(表 13 の続き)

10

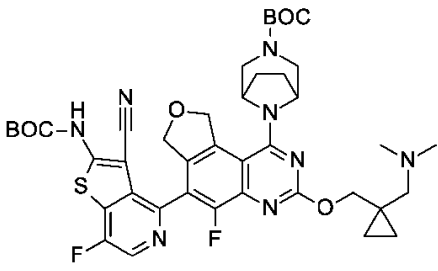
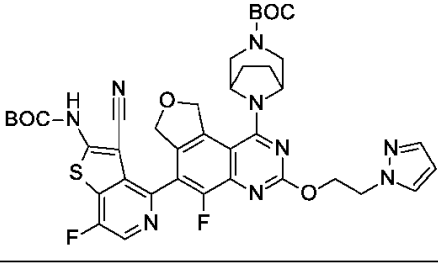
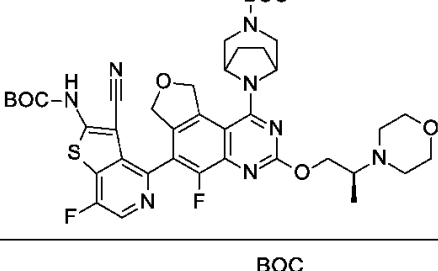
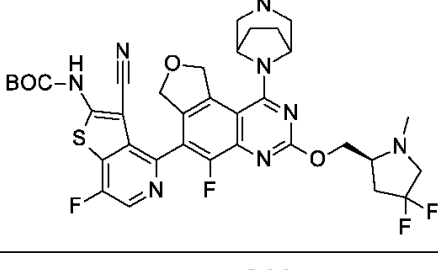
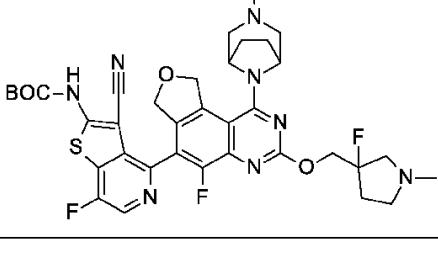
20

30

40

50

【表 14-17】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
347	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[[1-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		819
348	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-(2-ピラゾール-1-イルエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		802
349	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2S)-2-モルホリノプロポキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		835
350	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		841
351	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		722

【0761】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-18】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
352	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		855
353	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[2-(4-エチル-3-オキソ-2-ピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		862
354	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(1-シアノシクロプロピル)メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		787
355	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-3-[(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジン-2-イル)メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		841
356	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(1-(2-ヒドロキシアセチル)-4-ピペリジル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		

【0762】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 1 9】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
357	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		806
358	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		808
359	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		809
360	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		791
361	6-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル		835

【0 7 6 3】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-20】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
362	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		595
363	N-[3-シアノ-4-[3-[(2S,4R)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		661
364	3-[[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル]オキシメチル]-3-フルオロ-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル		585
365	N-[3-シアノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		645
366	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625
367	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		625

【0764】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

【表 14-21】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
368	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4- -[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4S)]-4-フルオロ-1-(2-メトキシ エチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]- 7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f] キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2- c]ピリジン-2-イル]カルバミン 酸tert-ブチル		657
369	N-[4-[3-[[[(2S, 4S)-1- [2-[tert-ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシエチル]-4-フルオロ- ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5- フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3 , 4-f]キナゾリン-6-イル]-3- シアノ-7-フルオロ-チエノ[3 , 2-c]ピリジン-2-イル]カルバ ミン酸tert-ブチル		757
370	N-[4-[3-[[[(2S, 4R)-1- [2-[tert-ブチル(ジメチル)シリ ル]オキシエチル]-4-フルオロ- ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5- フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3 , 4-f]キナゾリン-6-イル]-3- シアノ-7-フルオロ-チエノ[3 , 2-c]ピリジン-2-イル]カルバ ミン酸tert-ブチル		757
371	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4- -[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4S)]-1-メチル-4-テトラヒドロピラ ン-2-イルオキシ-ピロリジン- 2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2- イル]カルバミン酸tert-ブチル		695
372	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4- -[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)]-1-メチル-4-テトラヒドロピラ ン-2-イルオキシ-ピロリジン- 2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2- イル]カルバミン酸tert-ブチル		695
373 ^a	3-[[[6-[2-(tert-ブトキシカ ルボニルアミノ)-3-シアノ-7- フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジ ン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾ リン-3-イル]オキシメチル]-3- フルオロ-ピロリジン-1-カルボ ン酸tert-ブチル、異性体1		699

【0765】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-22】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
374 ^a	3-[[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル]オキシメチル]-3-フルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		699
375	N-[3-シアノ-4-[3-[[[(2S)-5,5-ジフルオロ-1-メチル-2-ペリリル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		645
376	N-[3-シアノ-4-[3-[[[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-メチル-2-ペリリル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		645
377	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(1R,2S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		607
378	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4S)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		663
379	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		663

【0766】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-23】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
380	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		651
381	N-[3-シアノ-4-[3-[[[(8S)-6, 6-ジフルオロ-2, 3, 5, 7-テトラヒドロ-1H-ピロリジン-8-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		657
382	N-[4-[3-[[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロブチル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		696
383	N-[4-[3-[[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシシクロブチル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		696
384	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		611
385	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		611
386	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582

【0767】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 2 4】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
387	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582
388	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		613
389	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		613
390	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		581
391	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		581
392	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-(2-モルホリノエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		611
393	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		611

【0 7 6 8】

(表 1 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-25】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
394	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		611
395	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582
396	N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		582
397	6-ブromo-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オール		442, 444
398	6-ブromo-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-N-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-アミン		538, 540

【0769】

(表 13 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-26】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
399	8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル]-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3-アザビスクロ[3,2,1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		848
416	N-[3-シアノ-4-[3-[[1-(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル		609

¹ 反応物を 55℃で約 18 時間加熱した。

² 単一アトロプ異性体（調製物 157 の前駆体由来）

³ 反応物を 80℃で 1 時間加熱した。

⁴ 反応物を 60℃で約 48 時間加熱した。

⁵ Chiralpak（登録商標）AD-H、21×150mm、25%IPA（0.5% DMEA）：75%CO₂、70mL/分

⁶ 単一アトロプ異性体（調製物 248 の前駆体由来）

⁷ 単一アトロプ異性体（調製物 251 の前駆体由来）

⁸ Chiralcel（登録商標）OD、20×250mm、20%EtOH（0.5% DMEA）：80%CO₂、80mL/分

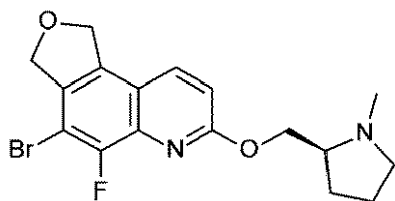
【0770】

調製物 223

4-ブロモ-5-フルオロ-7-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン

【0771】

【化230】



【0772】

LHMDS（THF中1M、7.3mL、7.3mmol）及びN-メチル-1-プロリノール（0.9mL、7mmol）のDMF（15mL）溶液を5分間攪拌した。4-ブロモ-7-クロロ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン（1.0g、3.3mmol）のDMF（30mL）懸濁液を添加し、室温で約18時間攪拌した。反応溶液をH₂O（150mL）に添加し、結果として得られた固体を濾過し、H₂Oで洗浄し、真空下に40℃で一晩置いて、白色の固体として表題化合物（1.1g、85%）を得た。MS（ES）m/z=381（M+1）。

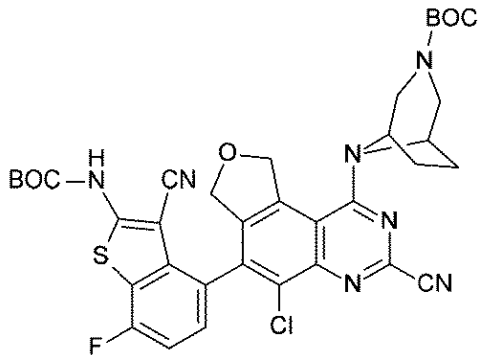
【0773】

調製物224

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-シアノ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0774】

【化231】



10

【0775】

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-エチルスルファニル-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル、異性体2(調製157、765mg、0.957mmol)及びNaCN(93.8mg、1.91mmol)のDMSO(10mL)混合物を室温で1時間攪拌した。結果として得られた混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、H₂O(3×200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、その後、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の固体として表題化合物(650mg、93%)を得た。MS(ES)m/z=732(M+1)。

20

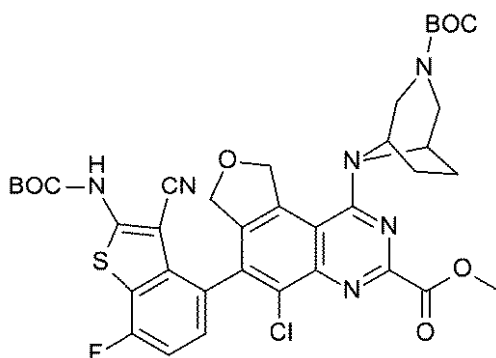
【0776】

調製物225

6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-1-(3-tert-ブトキシカルボニル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-カルボン酸メチル

【0777】

【化232】



30

40

【0778】

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-クロロ-3-シアノ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

50

－3－カルボン酸 *tert*-ブチル（650mg、0.888mmol）のMeOH（10mL）攪拌溶液に、NaOH（71.0mg、1.78mmol）のH₂O（10mL）溶液を室温で滴加した。結果として得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、1N HCl溶液でpH2～3に酸性化し、室温で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc（300mL）で抽出した。合わせた有機層をH₂O（3×200mL）、ブライン（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体として表題化合物（580mg、85%）を得た。MS（ES）*m/z* = 765（M+1）。

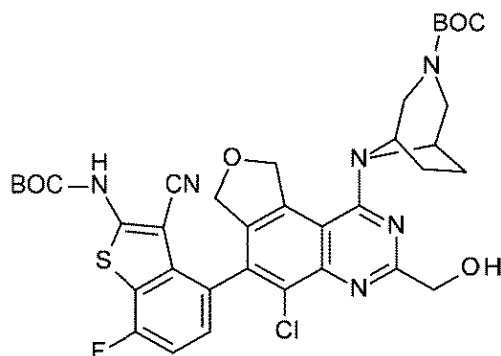
【0779】

調製物226

8－[6－[2－(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)－3－シアノ－7－フルオロ－ベンゾチオフェン－4－イル]－5－クロロ－3－(ヒドロキシメチル)－7,9－ジヒドロフロ[3,4-*f*]キナゾリン－1－イル]－3,8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－カルボン酸 *tert*-ブチル

【0780】

【化233】



【0781】

6－[2－(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)－3－シアノ－7－フルオロ－ベンゾチオフェン－4－イル]－1－(3－*tert*-ブトキシカルボニル－3,8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－イル)－5－クロロ－7,9－ジヒドロフロ[3,4-*f*]キナゾリン－3－カルボン酸メチル（200mg、0.261mmol）のEtOH（20mL）攪拌混合物に、NaBH₄（19.8mg、0.522mmol）を0℃で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物をN₂下室温で1時間攪拌した。反応物を0℃のH₂Oでクエンチした。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc（300mL）で抽出した。有機層をH₂O（3×200mL）、ブライン（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、黄色の固体として表題化合物（150mg、78%）を得た。MS（ES）*m/z* = 737（M+1）。

【0782】

調製物296

8－[6－(2-アミノ－3-シアノ－5-フルオロ－ベンゾフラン－4-イル)－5-フルオロ－3－[[(2*R*, 8*S*) -2-フルオロ－1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン－8-イル]メトキシ]－7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-*f*]キナゾリン－1-イル]－3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン－3-カルボン酸 *tert*-ブチル、異性体1

【0783】

10

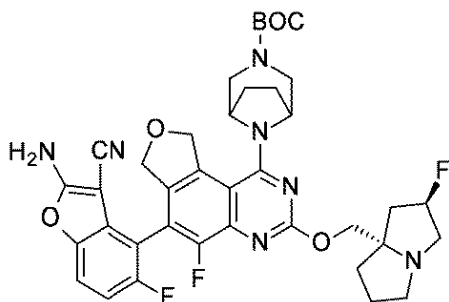
20

30

40

50

【化234】



10

【0784】

8- [6- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル] -5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0. 548 g、0. 659 mmol) 及びヘキサフルオロイソプロパノール (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下 110°C で4分間攪拌した。混合物を濃縮し、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液 (5% MeOH 含有) 中 0% -100% ACN で溶出する C18 での逆相フラッシュ精製により精製して、ラセミ化合物を得て、その後、キラル精製 (Chiralpak (登録商標) IC、21×250 mm、35% EtOH (0. 5% DMEA 含有) : 65% CO₂、80 mL/分) を行い、白色の固体として表題化合物 (0. 126 g) を得た。MS (ES) m/z = 732 (M+1)。

20

【0785】

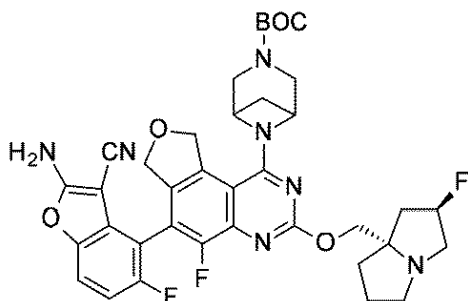
調製物 297

6- [6- (2-アミノ-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル) -5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0786】

【化235】



40

【0787】

6- [6- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾフラン-4-イル] -5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル] -3, 6-ジアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 tert-ブチルを調製物 296 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0. 28 g) を得た。MS (ES) m/z = 718 (M+1)。

【0788】

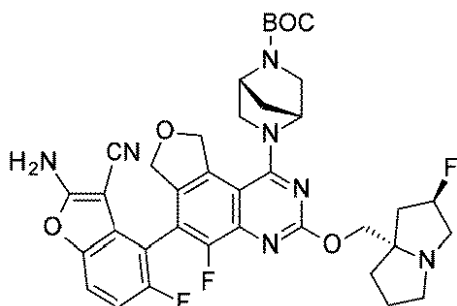
調製物 298

50

(1R, 4R) - 5 - [6 - (2 - アミノ - 3 - シアノ - 5 - フルオロ - ベンゾフラン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル、異性体 2

【0789】

【化236】



【0790】

(1R, 4R) - 5 - [6 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シアノ - 5 - フルオロ - ベンゾフラン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを調製物 296 の方法に類似した様式で使用し、その後、キラル精製 (Chiralpak (登録商標) IC、21 × 250 mm、40% MeOH : 60% CO₂、70 mL / 分) を行い、表題化合物 (0.14 g) を得た。MS (ES) m/z = 718 (M + 1)。

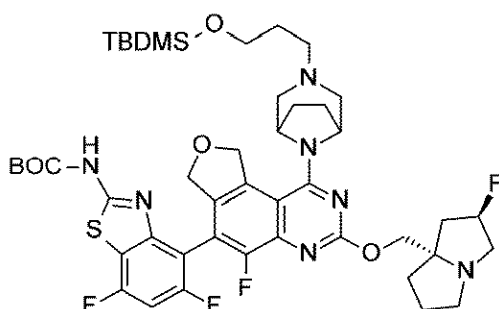
【0791】

調製物 299

N - [4 - [1 - [3 - [3 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシプロピル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 5 - フルオロ - 3 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 6 - イル] - 5, 7 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル

【0792】

【化237】



【0793】

[2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5, 7 - ジフルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イル] ボロン酸を調製物 156 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0.50 g) を得た。MS (ES) m/z = 914 (M + 1)。

【0794】

調製物 400

10

20

30

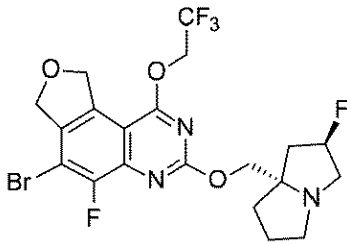
40

50

6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン

【0795】

【化238】



10

【0796】

6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-オール及びトリフルオロエタノールを調製物112の方法に類似した様式で使用して、薄黄色の固体として表題化合物 (2.2 g、77%) を得た。

MS (ES) m/z = 524, 526 ($M+1$, Br)。

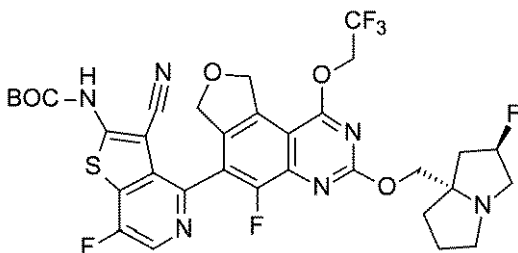
【0797】

調製物401

N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

【0798】

【化239】



30

【0799】

6-ブロモ-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン及びN-(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、薄黄色の固体として表題化合物 (1.5 g) を得た。MS (ES) m/z = 737 ($M+1$)。

【0800】

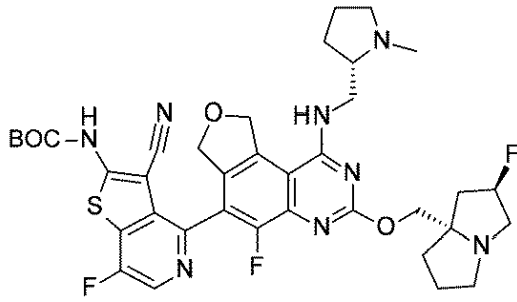
調製物402

N-[3-シアノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1-[[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メチルアミノ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

【0801】

50

【化 2 4 0】



10

【0 8 0 2】

6-ブromo-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -N- [[(2S) - 1-メチルピロリジン-2-イル] メチル] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-アミン及びN- (4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチルを調製物158の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 751 (M+1)。

【0 8 0 3】

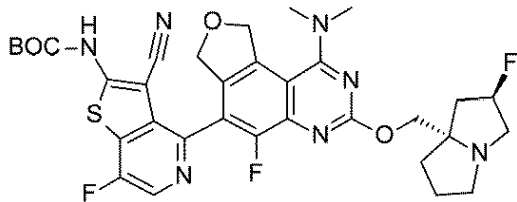
調製物 4 0 3

N- [3-シアノ-4- [1- (ジメチルアミノ) - 5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

20

【0 8 0 4】

【化 2 4 1】



30

【0 8 0 5】

N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル及びジメチルアミンを調製物111の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 682 (M+1)。

【0 8 0 6】

調製物 4 0 4

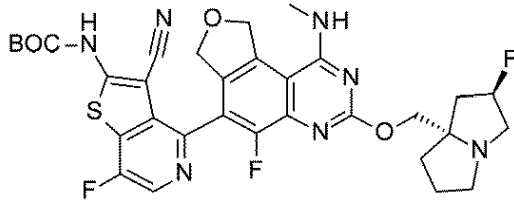
N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1- (メチルアミノ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

40

【0 8 0 7】

50

【化 2 4 2】



【0 8 0 8】

N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル及びメチルアミンを調製物111の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 668 (M+1)。

10

【0 8 0 9】

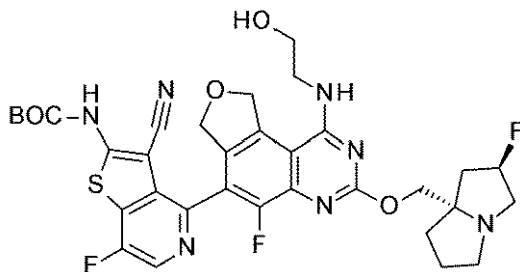
調製物 4 0 5

N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1- (2-ヒドロキシエチルアミノ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

20

【0 8 1 0】

【化 2 4 3】



30

【0 8 1 1】

N- [3-シアノ-7-フルオロ-4- [5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル及びエタノールアミンを調製物111の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 698 (M+1)。

【0 8 1 2】

調製物 4 0 6

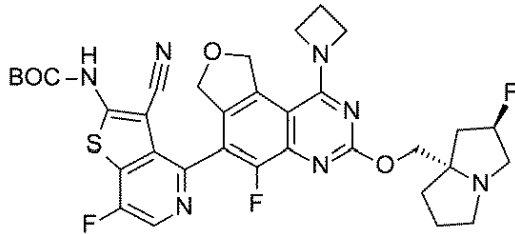
N- [4- [1- (アゼチジン-1-イル) -5-フルオロ-3- [[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル] -3-シアノ-7-フルオロ-チエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルバミン酸tert-ブチル

40

【0 8 1 3】

50

【化 2 4 4】



【0 8 1 4】

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル及びアゼチジンを調製物111の方法に類似した様式で使用する、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 694 (M+1)。

10

【0 8 1 5】

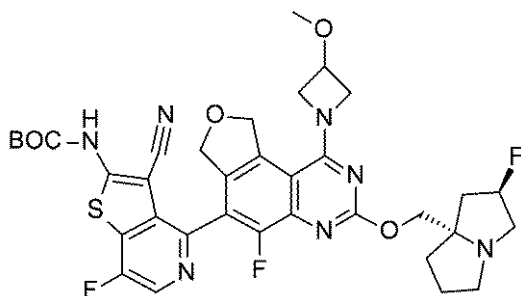
調製物 4 0 7

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

20

【0 8 1 6】

【化 2 4 5】



30

【0 8 1 7】

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル及び3-メトキシアゼチジンを調製物111の方法に類似した様式で使用する、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 724 (M+1)。

40

【0 8 1 8】

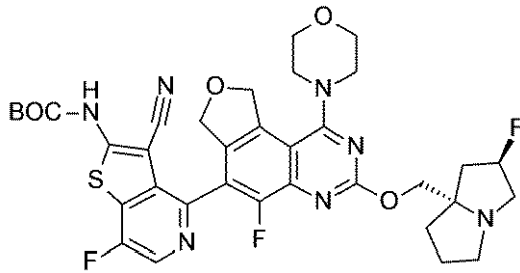
調製物 4 0 8

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-モルホリノ-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0 8 1 9】

50

【化 2 4 6】



【0 8 2 0】

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル及びモルホリンを調製物111の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 724 (M+1)。

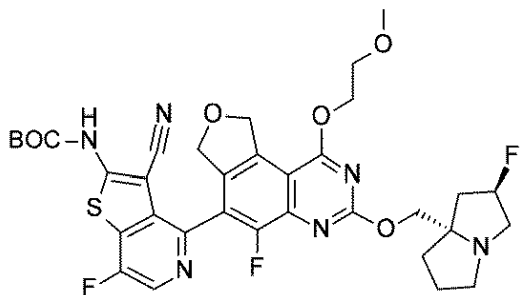
【0 8 2 1】

調製物 4 0 9

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2-メトキシエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0 8 2 2】

【化 2 4 7】



【0 8 2 3】

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル及び2-メトキシエタノールを調製物195の方法に類似した様式で使用して、表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 713 (M+1)。

【0 8 2 4】

調製物 4 1 0

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3,2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル

【0 8 2 5】

10

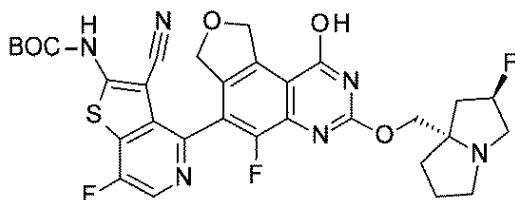
20

30

40

50

【化 2 4 8】



【0 8 2 6】

N-〔3-シアノ-7-フルオロ-4-〔5-フルオロ-3-〔〔(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-1-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ〔3, 4-f〕キナゾリン-6-イル〕チエノ〔3, 2-c〕ピリジン-2-イル〕カルバミン酸tert-ブチル (0.15 g, 0.20 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、NaOH (0.041 g, 1.02 mmol) の H₂O (0.2 mL) 溶液を窒素下で滴加した。2 時間後、混合物を H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DMF (2 mL) で希釈し、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液 (0.05 % NH₄OH 含有) 中 24 % - 37 % ACN で溶出する C18 での逆相フラッシュ精製により精製して、白色の固体として表題化合物 (0.022 g, 16 %) を得た。MS (ES) m/z = 655 (M+1)。

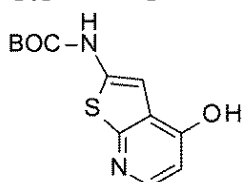
【0 8 2 7】

調製物 4 1 1

N-(4-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0 8 2 8】

【化 2 4 9】



【0 8 2 9】

4-ヒドロキシチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-2-カルボン酸；塩酸塩 (1.96 g, 8.5 mmol) 及びトリエチルアミン (4.8 mL, 34 mmol, 4.0 当量) の tert-ブタノール (40 mL) 混合物を加熱して溶液を形成し、その後、室温まで冷却した。ジフェニルホスホリルアジド (2.5 mL, 11 mmol, 1.3 当量) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、その後、85 °C で一晩加熱した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中 10 - 100 % アセトンで溶出するシリカで精製して、表題化合物 (1.70 g, 76 %) を得た。MS (ES) m/z = 267 (M+1)。

【0 8 3 0】

調製物 4 1 2

(2-アミノチエノ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)トリフルオロメタンスルホネート

【0 8 3 1】

10

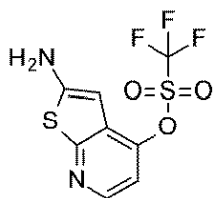
20

30

40

50

【化250】



【0832】

N-(4-ヒドロキシチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.45 g, 5.4 mmol) のDCM (110 mL) 懸濁液に、2,6-
 ルチジン (1.2 mL, 10 mmol, 1.9 当量) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.067 g, 0.54 mmol, 0.10 当量) を添加した。反応混合物を氷浴中で冷
 却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.2 mL, 7.0 mmol, 1.3 当量) で滴加処理し、氷浴中で1時間攪拌した。追加の2,6-
 ルチジン (1.2 mL, 10 mmol, 1.9 当量) 及び無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.2 mL, 7.0 mmol, 1.3 当量) を添加した。反応混合物を氷浴中で30分間攪拌し、その後、飽和重
 炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。合わせ
 た有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中0-75
 % MTBEで溶出するシリカで精製して、不純な画分を得た。不純な画分を真空中で濃縮
 し、ヘキサン中50-100% DCMで溶出するシリカ上で更に精製した。水層を4:1
 のCHCl₃:イソプロパノールで4回抽出した。イソプロパノールで抽出する。合わせ
 た有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中10-50
 % MTBEで溶出するシリカで精製した。第2のシリカ精製由来のきれいな画分と第3の
 シリカ精製由来のきれいな画分を合わせ、真空中で濃縮して、オフホワイトの固体として
 表題化合物 (0.71 g, 44%) を得た。MS (ES) m/z = 299 (M+1)。

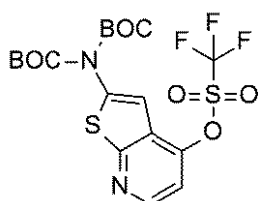
【0833】

調製物413

[2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]チエノ[2,3-b]ピリジ
 ン-4-イル]トリフルオロメタンスルホネート

【0834】

【化251】



【0835】

(2-アミノチエノ[2,3-b]ピリジン-4-イル)トリフルオロメタンスルホネ
 ート (0.67 g, 2.26 mmol) の1,4-ジオキサン (45 mL) 溶液に二炭酸
 ジ-tert-ブチル (1.23 g, 5.64 mmol, 2.5 当量) 及び4-ジメチル
 アミノピリジン (0.028 g, 0.227 mmol, 0.10 当量) を添加した。反応
 混合物を室温で6日間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中0-50% MTBE
 で溶出するシリカで精製して、表題化合物 (0.93 g, 82%) を得た。MS (ES)
 m/z = 499 (M+1)。

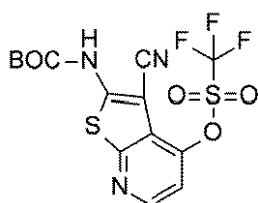
【0836】

調製物414

[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノチエノ[2,3-b]
 ピリジン-4-イル]トリフルオロメタンスルホネート

【0837】

【化252】



【0838】

【2-〔ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕チエノ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル〕トリフルオロメタンスルホネート(0.550g、1.10mmol)の
アセトニトリル(11mL)溶液を氷浴中で冷却した。イソシアン酸クロロスルホニル(0.3mL、3mmol、3当量)を滴加し、反応混合物を氷浴中で5時間攪拌し、-20℃の冷凍庫に一晩入れ、室温まで加温させ、3.5時間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、N,N-ジメチルホルムアミド(8.5mL、氷浴中で冷却)に滴加し、1時間攪拌し、冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液に緩徐に注ぎ入れ、EtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をヘキサン中0-50%DCMで溶出するシリカで精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(0.118g、25%)を得た。MS(ES)m/z=424(M+1)。

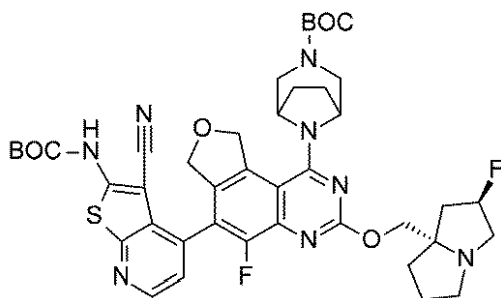
【0839】

調製物415

8-〔6-〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノチエノ〔2,3-b〕ピリジン-4-イル〕-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル

【0840】

【化253】



【0841】

反応混合物A：8-〔6-ブromo-5-フルオロ-3-〔〔(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-7,9-ジヒドロフロ〔3,4-f〕キナゾリン-1-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(0.370g、0.581mmol)、KOAc(0.171g、1.74mmol)、及びビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン(0.197g、0.872mmol)の1,4-ジオキサン(6mL)混合物を、N₂で10分間スパージした。ジクロロ〔ビス(2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル)エーテル〕パラジウム(II)(0.043g、0.059mmol)を添加し、結果として得られた混合物を密封し、95℃で2.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、一晩保管した。

【0842】

反応混合物B：8-[6-ブromo-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0. 370 g、0. 581 mmol)、KOAc (0. 171 g、1. 74 mmol)、及びビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン (0. 197 g、0. 872 mmol) の1, 4-ジオキサン (6 mL) 混合物をN₂で10分間スパージした。ジクロロ [ビス (2-(ジフェニルホスフィノ) フェニル) エーテル] パラジウム (II) (0. 043 g、0. 059 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を密封し、95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。

10

【0843】

反応混合物C：[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノーチエノ [2, 3-b] ピリジン-4-イル] トリフルオロメタンスルホネート (0. 162 g、0. 383 mmol) の1, 4-ジオキサン (4 mL) 及び水 (1. 2 mL) 混合物をN₂で15分間スパージした。リン酸カリウム (0. 162 g、0. 763 mmol) 及び XPhos Pd G4 (CAS番号1599466-81-5、0. 035 g、0. 039 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を密封し、85℃で加熱した。反応混合物Aをシリンジで添加し、1時間加熱した後、室温まで冷却した。反応混合物を再び85℃で加熱した。反応混合物Bの1/3をシリンジを介して添加し、1時間加熱した。反応混合物Bの残りをシリンジを介して添加し、1時間加熱した。反応混合物をDCMと水との間で分配した。層を分離し、水層をDCMで2回抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を1-5% 7Nアンモニア処理メタノール/DCMで溶出するシリカにより精製して、表題化合物 (0. 200 g、45%) を得た。MS (ES) m/z = 831 (M+1)。

20

【0844】

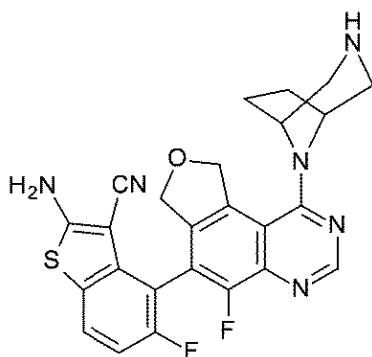
実施例1

2-アミノ-4-[1-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2

30

【0845】

【化254】



40

【0846】

8-[6-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノー5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0. 605 g、0. 876 mmol) のDCM (5 mL) 溶液にTFA (4 mL) を充填し、室温で25分間攪拌した。混合物を濃縮し、DCMを添加し、混合物を再び濃縮し、3回繰り返した。混合物をSCXカラムに通して濾過し、MeOH (4 CV)、続いて、7N NH₃/MeOH (4 CV) で溶出して粗生成物を得て

50

、これをDCM中1%－10%7N NH₃/MeOHの勾配で溶出するシリカゲルで精製してラセミ化合物を得て、その後、キラル精製（Chiralpak（登録商標）AS-H、21×250mm、35%MeOH（0.5%DMEA含有）：65%CO₂、80mL／分）を行い、白色の固体として表題化合物（0.129g、30%）を得た。MS（ES）m/z = 491（M+1）。

【0847】

表14の実施例化合物を調製物296又は実施例1に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。表14の実施例のキラル精製法（該当する場合）を表18に示す。

【0848】

表14：

10

20

30

40

50

【表 15-1】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
2	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[[(2R,8S)-2-フルオ ロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-6-イル]-7-フルオロ-ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル		630
3	2-アミノ-4-[1-[(1R,4R)- 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘ プタン-2-イル]-5-フルオロ-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-6-イル]-5-フルオロ-ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル、異 性体2		477
4 ¹	2-アミノ-4-[9-(シアノメチル) -1-[(1R,4R)-2,5-ジアザ ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イ ル]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-ベンゾチオフェン- 3-カルボニトリル、異性体1		516
5 ¹	2-アミノ-4-[5-クロロ-9-(シ アノメチル)-1-[(1R,4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ ン-2-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-ベンゾチオフェン-3- カルボニトリル、 異性体2		532

【0849】

(表14の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-2】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
6	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		491
7	2-アミノ-4-[5-クロロ-1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-[[(2R)-1, 4-ジオキサン-2-イル]メキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		623
8	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		496
9	2-アミノ-4-[1-(3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		477

【0850】

(表 14 の続き)

10

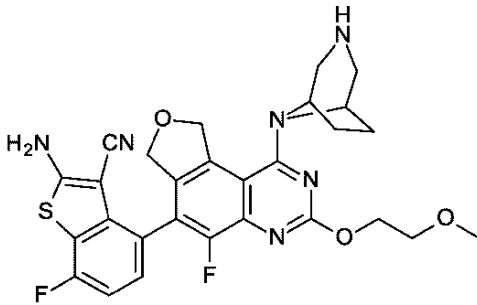
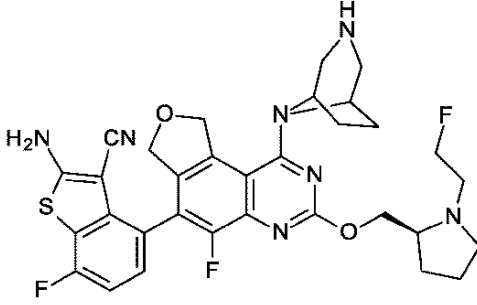
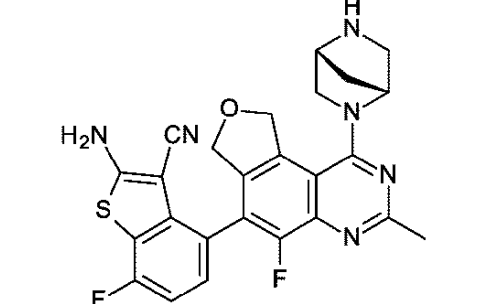
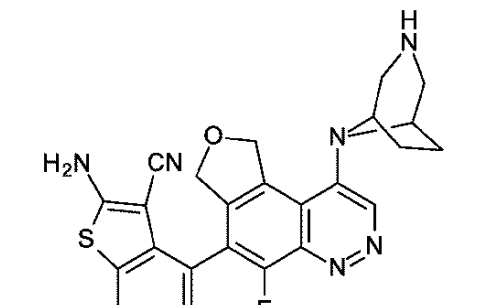
20

30

40

50

【表 15-3】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
10	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(2-メトキ シエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		565
11	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2S)- 1-(2-フルオロエチル)ピロリジン -2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒド ロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェ ン-3-カルボニトリル		636
12	2-アミノ-4-[1-[(1R,4R)- 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘ プタン-2-イル]-5-フルオロ-3 -メチル-7,9-ジヒドロフロ[3,4 -f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		491
13	2-アミノ-4-[9-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロ フロ[3,4-f]シノリン-4-イル] -7-フルオロ-ベンゾチオフェン -3-カルボニトリル		491

【0851】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-4】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
14	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3,2,1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾ フラン-3-カルボニトリル		614
15	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3,2,1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -5-フルオロ-ベンゾフラン-3- カルボニトリル、異性体2		475
16	2-アミノ-4-[5-クロロ-9-(3 ,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オク タン-8-イル)-7-[(2S)-1- メチルピロリジン-2-イル]メトキ シ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f] キノリン-4-イル]-7-フルオロ- ベンゾチオフェン-3-カルボニトリ ル		619
17 ²	2-アミノ-4-[5-クロロ-1-(3 ,8-ジアザビシクロ[3,2,1]オク タン-8-イル)-3-[2-(ジメチル アミノ)エトキシ]-7,9-ジヒドロフ ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-ベンゾチオフェン- 3-カルボニトリル		594

【0852】

(表14の続き)

10

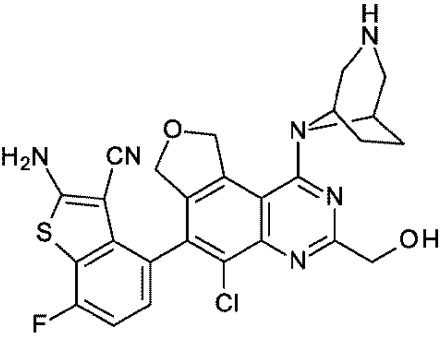
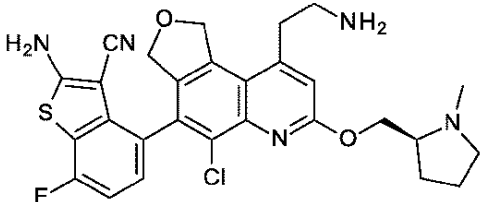
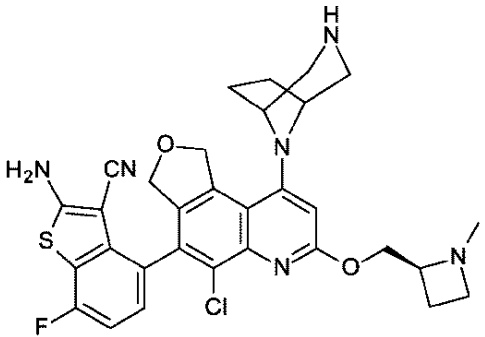
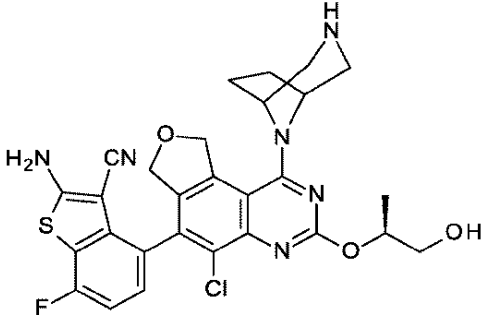
20

30

40

50

【表 15-5】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
18	2-アミノ-4-[5-クロロ-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(ヒドロキシメチル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		537
19	2-アミノ-4-[9-(2-アミノエチル)-5-クロロ-7-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		552
20	2-アミノ-4-[5-クロロ-9-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-[[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		605
21	2-アミノ-4-[5-クロロ-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		581

【0853】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-6】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
22	2-アミノ-4-[1-[(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル]-5-メチル-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		473
23	2-アミノ-4-[1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		630
24	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		644
25	2-アミノ-4-[1-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		658

【0854】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

【表 15-7】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
26	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ [3,2-c]ピリジン-3-カルボニ トリル		631
27	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ [3,2-c]ピリジン-3-カルボニ トリル		617
28	3-[8-[6-(2-アミノ-1,3- ベンゾチアゾール-4-イル)-5- フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フ ルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサ ヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナ ゾリン-1-イル]-3,8-ジアザピ シクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] プロパン-1-オール		664
29	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5- メチル-3-[[(2S)-1-メチルピ ロリジン-2-イル]メトキシ]-9,1 0-ジヒドロ-7H-ピラノ[4,3-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフ ェン-3-カルボニトリル、異性体1		502 ^a
30	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-(2 -モルホリノエトキシ)-1,3-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフ ェン-3-カルボニトリル、異性体1		525

【0855】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-8】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
31	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メ チル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノ リン-4-イル]-7-フルオロ-ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル、 異性体1		525
32	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2- イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フ ルオロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体2		525
33	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル] オキシ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f] キノリン-4-イル]-7-フルオロ -ベンゾチオフェン-3-カルボニト リル、異性体2		482
34	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[[(3S)-4-メチルモルホリン-3- イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ [3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フ ルオロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体1		525
35	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(3-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノ リン-4-イル]-7-フルオロ-ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル、 異性体1		496
36	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-(オ キセタン-3-イルメトキシ)-1, 3- ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4 -イル]-7-フルオロ-ベンゾチオ フェン-3-カルボニトリル、異性体1		482
37	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリ ン-4-イル]-7-フルオロ-ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル		470

【0856】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-9】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
38	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		527
39	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		535
40	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		539
41	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(3-メトキシ-1, 2-ジメチル-アゼチジン-2-イル]メトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		539
42	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		456
43	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[(2S)-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		495

【0857】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-10】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
44	2-アミノ-4-[5-クロロ-7-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イ ル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キノリン-4-イル]-7-フル オローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体1		509
45	2-アミノ-4-[9-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-7-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-1,3-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キノリン-4-イル]-7-フル オローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体1		647
58	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		634
59 ³	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		634
60	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		648

【0858】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-11】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
61 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		648
62 ⁵	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオロ-ベンゾフラン-3-カルボ ニトリル		632
63	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フ ルオロ-ベンゾフラン-3-カルボ ニトリル		618
64	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フ ルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン -3-カルボニトリル		649
65	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2-メトキ シ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-6-イル]-7-フルオロ-チエ ノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニ トリル		661

【0859】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-12】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
66	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- メチルーチエノ[3,2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		645
67	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロベンゾフラン-3-カルボ ニトリル		632
68	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[(2R, 8S)-2-フルオ ロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾ リン-6-イル]ベンゾチオフェン-3- カルボニトリル		612
69 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2S)- 1-メチルピロリジン-2-イル]メ トキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		604
70 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[3-(ジメチルアミノ)アゼ チジン-1-イル]-5-フルオロ-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾ リン-6-イル]-5-フルオロベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル		589

【0860】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-13】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
71 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-5-フルオロ-ベンゾチオ フェン-3-カルボニトリル		622
72 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-(2-フルオロエチル)ピロリジ ン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェ ン-3-カルボニトリル		636
73 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[[(2R)-1,4-ジオキ サン-2-イル]メトキシ]-5-フル オロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f] キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		607
74 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R)- テトラヒドロフラン-2-イル]メトキ シ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キ ナゾリン-6-イル]-5-フルオロ -ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		591
75 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[2-(ジメチルアミノ)エト キシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒド ロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェ ン-3-カルボニトリル		578

【0861】

(表 14 の続き)

10

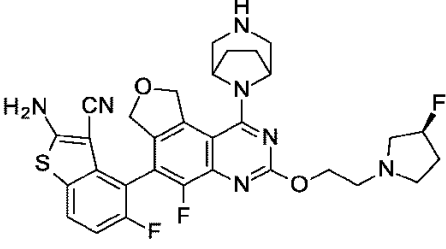
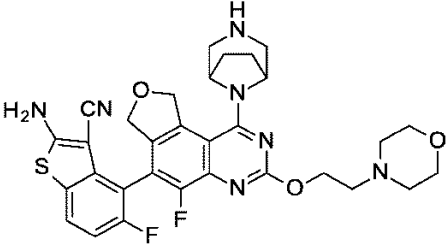
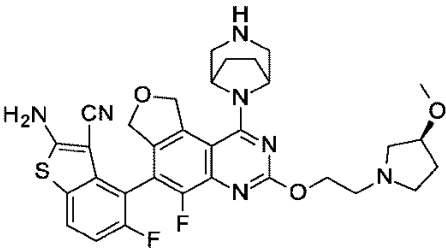
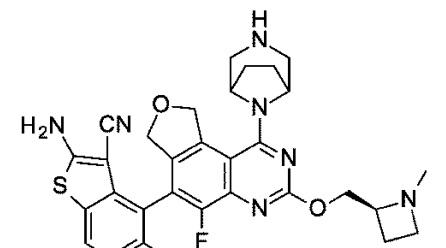
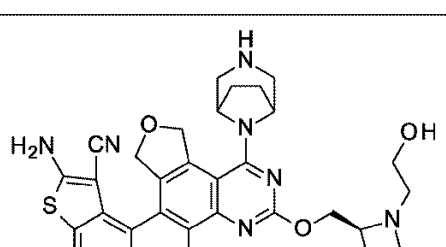
20

30

40

50

【表 15-14】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
76 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[2-[(3S)]-3-フルオロピロリジン-1-イル]エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フル オロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		622
77 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(2-モルホ リノエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5- フルオロ-ベンゾチオフェン-3- カルボニトリル		620
78 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[2-[(3S)]-3-メトキシピロリジン-1-イル]エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フル オロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		634
79 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2S)- 1-メチルアゼチジン-2-イル]メト キシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]]キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		590
80 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2S)- 1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジ ン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-5-フルオロ-ベンゾチオフ ェン-3-カルボニトリル		620

【0862】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-15】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
81 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジ ン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6- イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフ エン-3-カルボニトリル		634
82 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジ ン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6- イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフ エン-3-カルボニトリル		634
83 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピ ロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル]-5-フルオロ-ベンゾ チオフエン-3-カルボニトリル		620
84 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,3 S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピ ロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル]-5-フルオロ-ベンゾ チオフエン-3-カルボニトリル		620
85 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 S)-4-フルオロ-1-メチル-ピ ロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-5-フルオロ-ベンゾチオ フェン-3-カルボニトリル		622

【0863】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-16】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
86 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3,2,1]オクタン-8-イ ル)-3-[[1-(ジメチルアミノ)シク ロプロビル]メトキシ]-5-フルオロ -7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナ ゾリン-6-イル]-5-フルオロ- ベンゾチオフェン-3-カルボニトリ ル		604
87 ⁶	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3,1,1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-メチルピロリジン-2-イル]メト キシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]]キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		590
88 ⁶	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3,1,1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-5-フルオロ-ベンゾチオ フェン-3-カルボニトリル		608
89 ⁶	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3,1,1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R)- テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キ ナゾリン-6-イル]-5-フルオロ -ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		577
90 ⁶	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3,1,1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジ ン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-5-フルオロ-ベンゾチオフ ェン-3-カルボニトリル		620

【0864】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-17】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
91 ⁷	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -5-フルオロ-ベンゾチオフェン- 3-カルボニトリル		491
92 ⁸	2-アミノ-4-[1-[(1R,4R)- 2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘ プタン-2-イル]-5-フルオロ-3 -[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1, 2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリ ジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジ ヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-5-フルオロ-ベンゾフラン -3-カルボニトリル		618
93	2-アミノ-4-[1-[[1-(ジメチ ルアミノ)シクロペンチル]メチルアミノ]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S) -2-フルオロ-1,2,3,5,6,7- ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4 -f]キナゾリン-6-イル]-5-フル オロ-ベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		678
94	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[[[(2R,8S)-2-フル オロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサ ヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ] -1-メトキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベン ゾチオフェン-3-カルボニトリル		568
195	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[[(2R)-1,4-ジオキ サン-2-イル]メトキシ]-5-フル オロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f] キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェ ン-3-カルボニトリル		589

【0865】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-17】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
196 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-5-フルオロ-ベンゾチオ フェン-3-カルボニトリル		634
197 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[2-(3- メトキシアゼチジン-1-イル)エトキ シ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f] キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		620
198	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-メトキシ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フ ルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン -3-カルボニトリル		661
199	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-メチルピロリジン-2-イル]メト キシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]]キナゾリン-6-イル]-7-フルオ ロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		605
200	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		623

【0866】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-18】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
201	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[2S,4 R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		635
202	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(1,2,3, 5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン- 8-イルメトキシ)-7,9-ジヒドロフ ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル		631
203	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[(6-ジフルオロ-2, 3,5,7-テトラヒドロ-1H-ピロリ ジン-8-イル)メトキシ]-5-フル オロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f] キナゾリン-6-イル]-7-フルオ ロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		667
204	2-アミノ-4-[3-(1-アザビシク ロ[3.2.0]ヘプタン-5-イルメト キシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フ ルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4 -f]キナゾリン-6-イル]-7-フ ルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		617
205	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[2SR, 8SR)-2-フルオロ-1,2,3,5, 6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8- イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		649

【0867】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-19】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
206	2-アミノ-4-[5-クロロ-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル		510
207	2-アミノ-4-[5-クロロ-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体1		510
208	2-アミノ-4-[5-クロロ-3-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オローベンゾチオフェン-3-カル ボニトリル、異性体2		510
209	2-アミノ-4-[5-クロロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3, 5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン- 8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオローベンゾチオフェン- 3-カルボニトリル、異性体1		554
210	2-アミノ-4-[5-クロロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3, 5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン- 8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロ フロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオローベンゾチオフェン- 3-カルボニトリル、異性体2		554
211	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロー-3-[[(2R,8S)-2-フル オロー-1,2,3,5,6,7-ヘキサ ヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ] -7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナ ゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c] ピリジン-3-カルボニトリル		539

【0868】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-20】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
251	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R)- 4-メチルモルホリン-2-イル]メ トキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4- f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		621
252	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(3R,4 S)-4-フルオロ-1-メチル-3- ピペリジル]メトキシ]-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c] ピリジン-3-カルボニトリル		637
253	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(2-イミダ ゾール-1-イルエトキシ)-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		602
254	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(2R,3 S)-3-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		623
255	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(1S)-1 -[(2R)-4-メチルモルホリン-2 -イル]エトキシ]-7,9-ジヒドロフ ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル		635

【0869】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-21】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
256	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(2-モルホ リノエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		621
257	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[(4,4-ジフルオロ-1- メチル-3-ピペリジル)メトキシ]- 5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		655
258 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[(4,4-ジフルオロ-1- メチル-3-ピペリジル)メトキシ]- 5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5- フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カ ルボニトリル		654
259 ⁴	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2R)- 4-メチルモルホリン-2-イル]メト キシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニ トリル		620
260	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2S,4 R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-5-フルオロ-ベンゾフラ ン-3-カルボニトリル		606

【0870】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-22】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
261	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(1S)-1 -メチル-2-モルホリノ-エトキシ] -7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナ ゾリン-6-イル]-7-フルオロ- チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カル ボニトリル		635
262	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[(2S)-5,5-ジフルオ ロ-1-メチル-2-ピペリジル]メ トキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒ ドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イ ル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		655
263	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[[(3S)- 4-メチルモルホリン-3-イル]メ トキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオ ロ-ベンゾチオフェン-3-カルボ ニトリル		620
264	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[1-[(ジメチルアミノ) メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5- フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4 -f]キナゾリン-6-イル]-7-フル オロ-チエノ[3,2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		619
265	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-(2-ピラゾ ール-1-イルエトキシ)-7,9-ジ ヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6- イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2 -c]ピリジン-3-カルボニトリル		602

【0871】

(表 14 の続き)

10

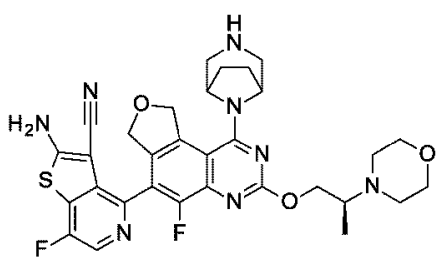
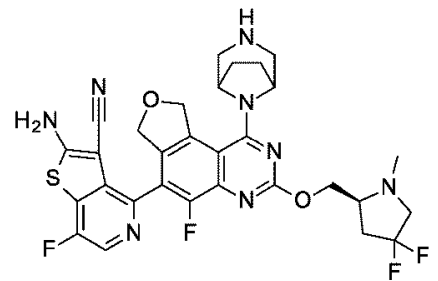
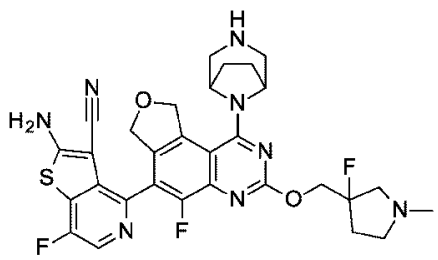
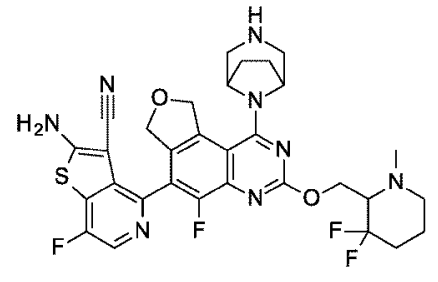
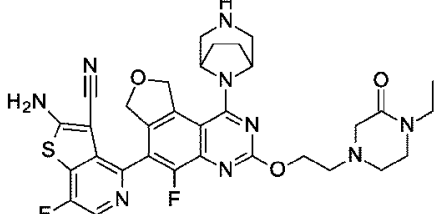
20

30

40

50

【表 15-23】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
266	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(2S)-2 -モルホリノプロポキシ]-7,9-ジ ヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6- イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2- -c]ピリジン-3-カルボニトリル		635
267	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[[(2S)-4,4-ジフルオ ロ-1-メチル-ピロリジン-2-イ ル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリ ル		641
268	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-5-フルオロ-3-[(3-フル オロ-1-メチル-ピロリジン-3-イ ル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ [3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		623
269	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[(3,3-ジフルオロ-1- メチル-2-ピペリジル)メトキシ]- 5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7- フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		655
270	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザ ピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イ ル)-3-[2-(4-エチル-3-オ キソ-ピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフ ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル		662

【0872】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-24】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
271	2-アミノ-4-[3-[(1-シアノシクロプロピル)メキシ]-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		587
272	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-[(3,3-ジフルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル)メキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		641
273	2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[1-(2-ヒドロキシアセチル)-4-ピペリジル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
274	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		606
275	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		608

【0873】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-25】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
276	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S,4 R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロ リジン-2-イル]メトキシ]-7,9- ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6 -イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		609
277	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2S)- 1-メチルピロリジン-2-イル]メト キシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオ ロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		591
278	2-アミノ-4-[1-(3,6-ジアザ ピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イ ル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8 S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イ ル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3 ,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フ ルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		635
279	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5- フルオロ-3-[[[(2S)-1-メチル ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリ ン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジ ン-3-カルボニトリル		495
280	2-アミノ-4-[3-[[[(2S,4R) -4-(ジフルオロメトキシ)-1-メ チル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフ ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル] -7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル		561

【0874】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15 - 26】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
281	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロアゼチジン-3-イル)メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		485
282	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		545
283	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		525
284	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		525
285	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		557
286	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		543

【0875】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-27】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
287	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		543
288	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
289	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
290	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロピロリジン-3-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		499
291	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロピロリジン-3-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		499
292	2-アミノ-4-[3-[[(2S)-5,5-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		545

【0876】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-28】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
293	2-アミノ-4-[3-[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		545
294	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(1R,2S,5S)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		507
295	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4S)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
296	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4R)-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
297	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		551
298	2-アミノ-4-[3-[(8S)-6,6-ジフルオロ-2,3,5,7-テトラヒドロ-1H-ピロリジン-8-イル]メトキシ]-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		557

【0877】

(表 14 の続き)

10

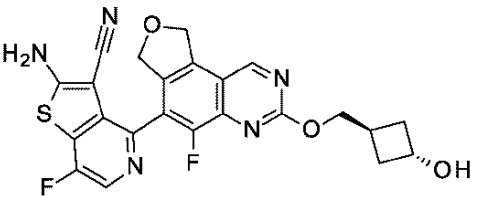
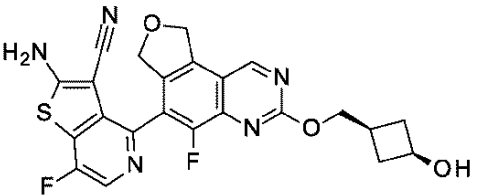
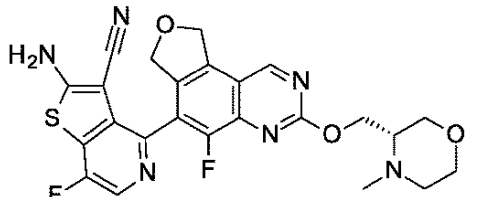
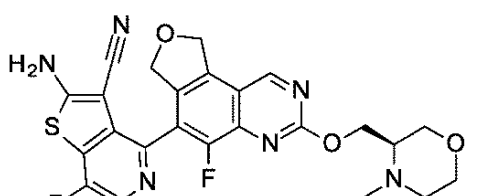
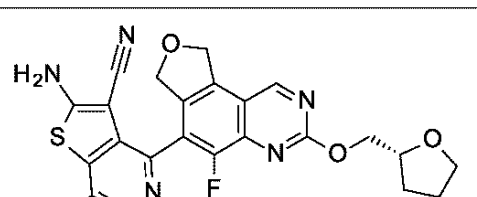
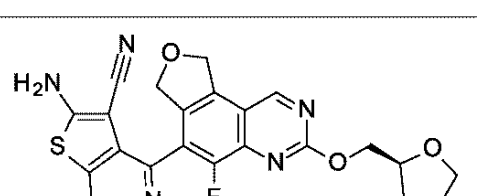
20

30

40

50

【表 15-29】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
299	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-ヒドロキシシクロブチル)メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482
300	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-ヒドロキシシクロブチル)メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482
301	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
302	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3R)-4-メチルモルホリン-3-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
303	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482
304	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482

【0878】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-30】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
305	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		513
306	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		513
307	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		481
308	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		481
309	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-(2-モルホリノエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
310	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511

【0879】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

【表 15-31】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
311	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		511
312	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482
313	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		482
314	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		637
315	2-アミノ-4-[1-(ジメチルアミノ)-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		582
316	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(メチルアミノ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		568

【0880】

(表 14 の続き)

10

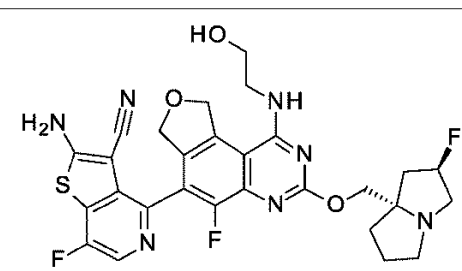
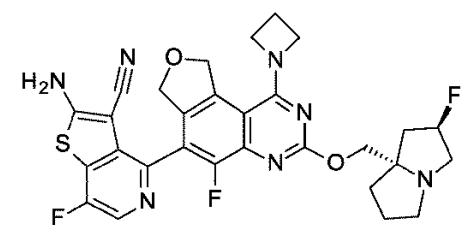
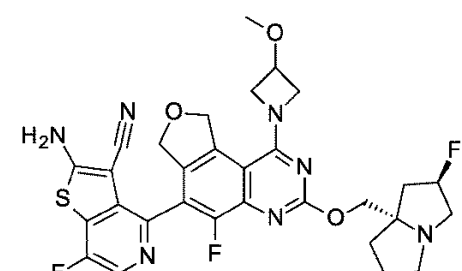
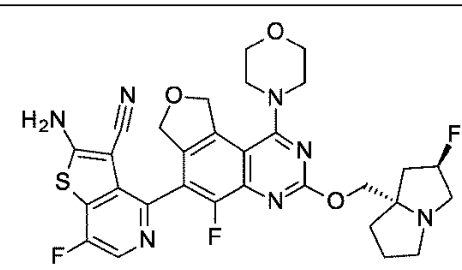
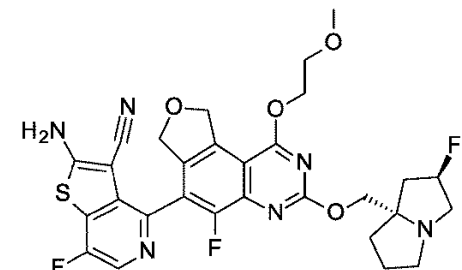
20

30

40

50

【表 15-32】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
317	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		598
318	2-アミノ-4-[1-(アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		594
319	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		624
320	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-モルホリノ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		624
321	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(2-メトキシエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		613

【0881】

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 15-33】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
322	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-ヒドロキシ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		555
323	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メチルアミノ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		651
324	2-アミノ-4-[1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル		631
325	2-アミノ-4-[1-(3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		648
375	2-アミノ-4-[3-[[1-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		509

1 単一ジアステレオマー

2 単一アトロプ異性体 (調製物 157 の前駆体由来)

3 単一アトロプ異性体 (調製物 266 の前駆体由来)

4 単一アトロプ異性体 (調製物 248 の前駆体由来)

5 単一アトロプ異性体 (調製物 296 の前駆体由来)

6 単一アトロプ異性体 (調製物 251 の前駆体由来)

7 単一アトロプ異性体 (調製物 255 の前駆体由来)

8 単一アトロプ異性体 (調製物 298 の前駆体由来)

a MS(ES) で測定

10

20

30

40

50

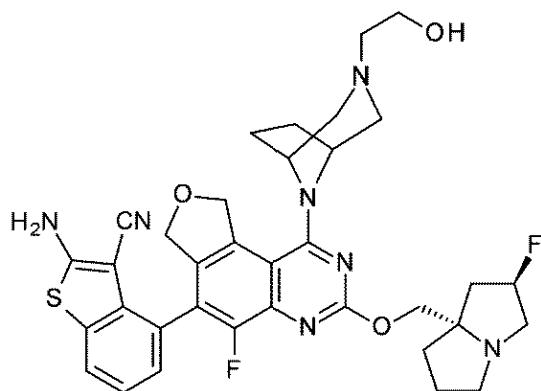
【0882】

実施例46

2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -1-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル

【0883】

【化255】



10

20

【0884】

N-[4-[1-[3-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S) -2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-3-シアノ-ベンゾチオフエン-2-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.250g、0.281mmol)のTHF(2mL)溶液を1M TBAFのTHF溶液(0.7mL、0.7mmol)で処理し、室温で1.5時間撹拌した。1M TBAFのTHF溶液(0.7mL、0.7mmol)の第2の部分を添加し、混合物を約18時間撹拌した。混合物を濃縮し、真空中で乾燥させた。残渣をDCM(5mL)中に溶解させ、TFA(2mL)で処理し、室温で約18時間撹拌した。混合物を濃縮した。DCMを添加し、混合物を再び濃縮した。残渣をDCM/MeOH中に溶解させ、MeOH及びDCM、その後、1:1の2N NH₃/MeOH:DCMで溶出するSCXにロードした。アンモニア処理溶離液を真空中で濃縮し、残渣を、10mM NH₄HCO₃水溶液(5% MeOH含有)中5-50% ACNで溶出するC18での逆相フラッシュクロマトグラフィーにより更に精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(0.111g、59%)を得た。MS(ES) m/z = 674 (M+1)。

30

【0885】

実施例47

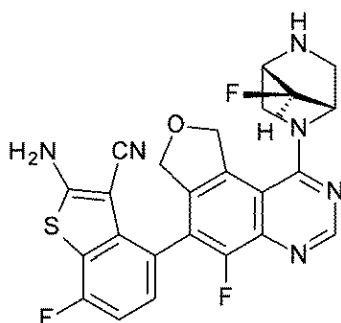
2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[(1S, 4S, 7S)-7-フルオロ-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル

【0886】

40

50

【化 2 5 6】



10

【0 8 8 7】

(1S, 4S, 7R) - 5 - [6 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロ - ベンゾチオフエン - 4 - イル] - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル] - 7 - フルオロ - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - カルボン酸ベンジル (280 mg, 0.384 mmol) を TFA (10.0 mL) 中室温で攪拌した。その後、結果として得られた混合物を 70℃で5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、DMF (3 mL) で希釈した。その後、混合物を NH₃H₂O で pH 9 に塩基性化した。混合物を、10 mM NH₄HCO₃ 水溶液中 46% - 65% ACN の勾配で溶出する C18 で精製して、白色の固体として表題化合物 (39.5 mg, 20.2%) を得た。MS (ES) m/z = 495 (M+1)。

20

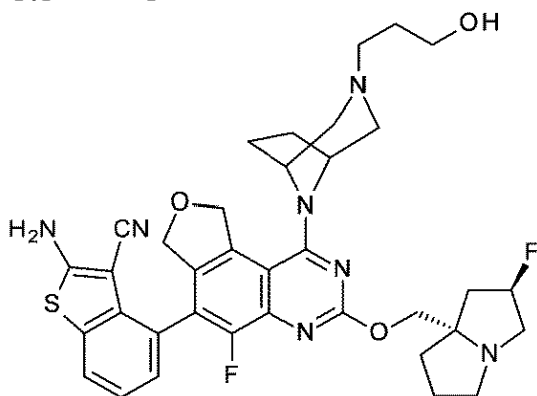
【0 8 8 8】

実施例 48

2 - アミノ - 4 - [5 - フルオロ - 3 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 1 - [3 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 6 - イル] ベンゾチオフエン - 3 - カルボニトリル

【0 8 8 9】

【化 2 5 7】



30

40

【0 8 9 0】

2 - アミノ - 4 - [1 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 6 - イル] ベンゾチオフエン - 3 - カルボニトリル (0.800 g, 1.27 mmol) の DCM (13 mL) 及び MeOH (2.5 mL) 溶液を 3 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 1 - プロパノール (0.756 g, 3.81 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (0.850 g, 3.81 mmol) で処理した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を SCX に直接注ぎ、最初に MeOH 及び DCM、その後

50

、1 : 1 の 2 N NH_3 / MeOH : DCM で溶出した。アンモニア処理画分を濃縮した。残渣を DCM / MeOH 中に溶解させ、2 度目の SCX に通した。アンモニア処理画分の濃縮から得た残渣をシリカ (DCM 中 0 % - 5 % 7 N NH_3 / MeOH で溶出)、続いて、C 18 での逆相フラッシュクロマトグラフィー (10 mM NH_4HCO_3 水溶液 (5 % MeOH 含有) 中 5 % - 51 % ACN で溶出) で精製して、薄ベージュ色の固体として表題化合物 (0.541 g、62 %) を得た。MS (ES) m/z = 688 ($M+1$)。

【0891】

表 15 の実施例化合物を実施例 48 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。表 15 の実施例のキラル精製法 (該当する場合) を表 18 に示す。

【0892】

表 15 :

10

20

30

40

50

【表 16-1】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
49 ¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		549
50	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		686
51 ²	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		645
52	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		631

【0893】

(表 15 の続き)

10

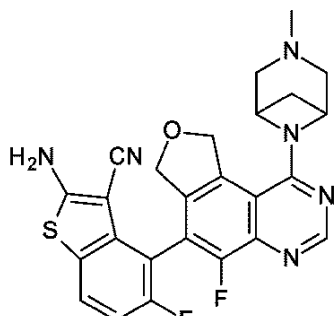
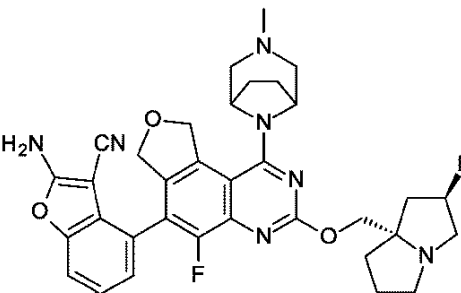
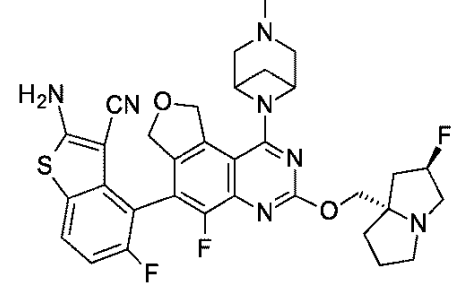
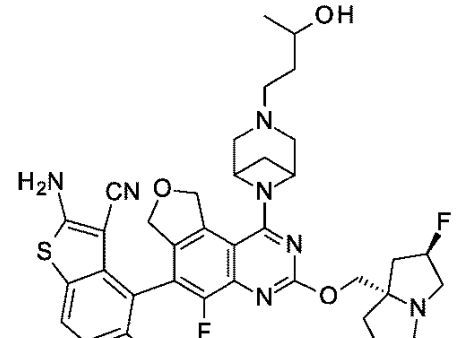
20

30

40

50

【表 16-2】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
53	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		491
54	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		628
95 ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		648
96 ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシブチル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		706

【0894】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-3】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
97 ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		706
98 ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		692
99	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		688
100	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		706

【0895】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-4】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
101	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		718
102	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		718
103	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		718
104	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		718

【0896】

(表 15 の続き)

10

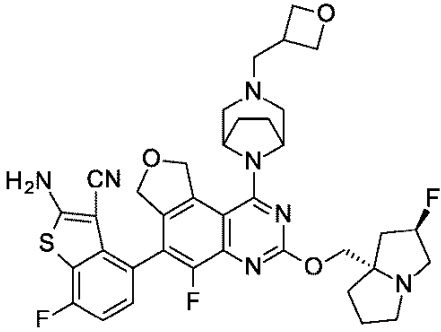
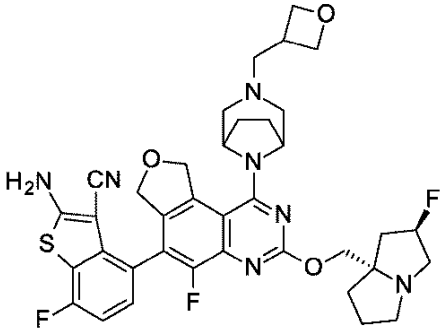
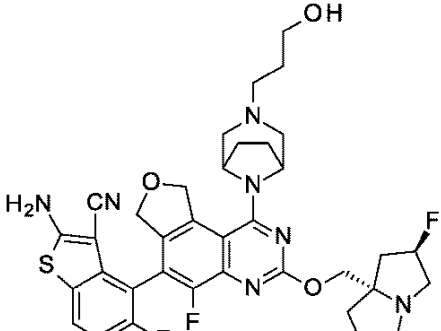
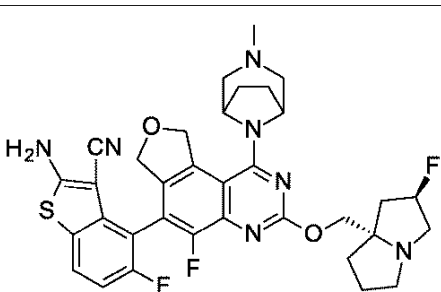
20

30

40

50

【表 16-5】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
105	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		718
106	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		718
107	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		718
108 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		662

【0897】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-6】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
109 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル		706
110	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-4-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル		772
111	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール-4-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル		772
112	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[(2R, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル		752

【0898】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-7】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
113 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		720
114 ⁵	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		690
115	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		632
116	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル、異性体1		632

【0899】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-8】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
117	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタ ン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビ シクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル] -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾ リン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリ ジン-3-カルボニトリル		701
118	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-(3-メト キシプロピル)-3, 8-ジアザビシ クロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9 -ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン -6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		703
119	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-(2-メト キシエチル)-3, 8-ジアザビシ クロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9 -ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン -6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		689
120	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)- 2-メトキシプロピル]-3, 8-ジア ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナ ゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル		703

【0900】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-9】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
121	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
122	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
123	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
124	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

【0901】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-10】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
125	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-ヒドロキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693
126	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
127	2-アミノ-4-[1-(3-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677
128	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-2-メキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721

【0902】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-11】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
129	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[[(2S)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
130	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
131	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
132	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		659

【0903】

(表 15 の続き)

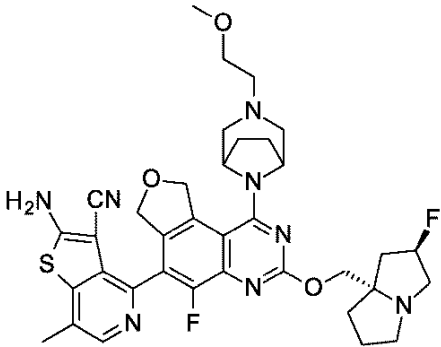
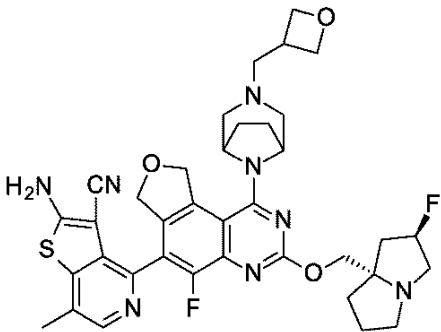
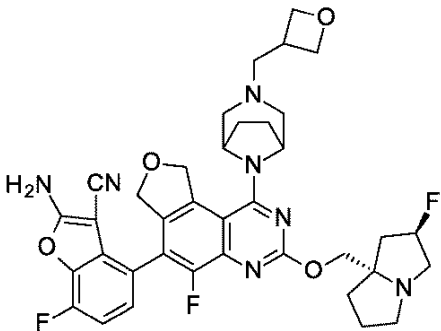
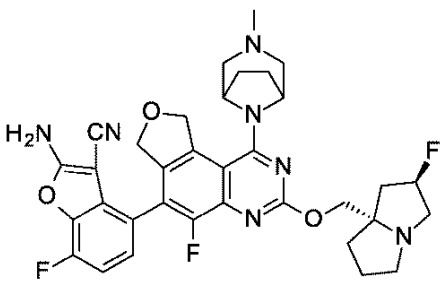
10

20

30

40

【表 16-12】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
133	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-(2-メト キシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9 -ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン- 6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2 -c]ピリジン-3-カルボニトリル		703
134	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタ ン-3-イルメチル)-3, 8-ジアザビ シクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル] -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾ リン-6-イル]-7-メチル-チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリ ル		715
135	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[[(2R, 8S)-2-フル オロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1 -[3-(オキセタン-3-イルメチル) -3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オ クタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフ ロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベン ゾフラン-3-カルボニトリル		702
136	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[[(2R, 8S)-2-フル オロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1 -(3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9 -ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン- 6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニト リル		646

【0904】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

【表 16-13】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
137	2-アミノ-4-[3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		670
138 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		662
139 ⁴	2-アミノ-4-[3-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		647
140 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		680

【0905】

(表 15 の続き)

10

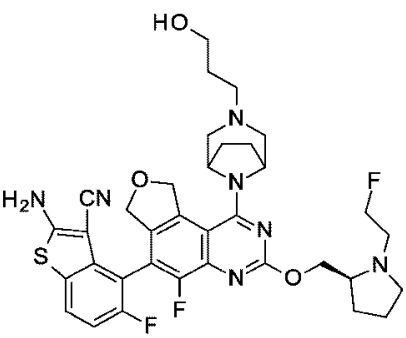
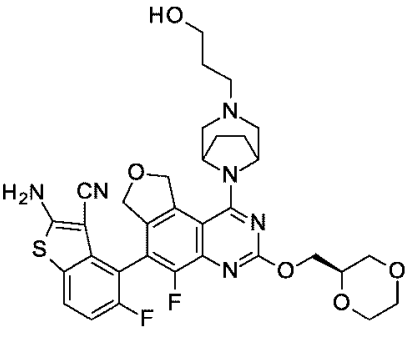
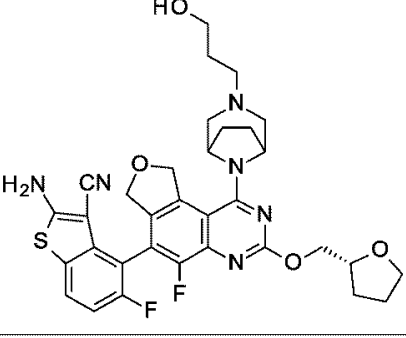
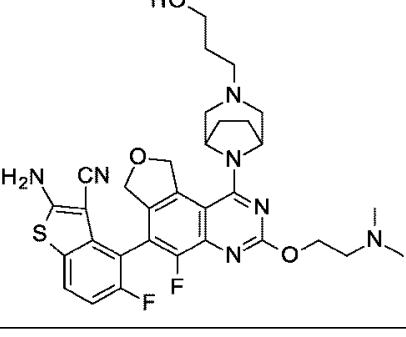
20

30

40

50

【表 16-14】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
141 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-フルオロエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		694
142 ⁴	2-アミノ-4-[3-[[[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		665
143 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		649
144 ⁴	2-アミノ-4-[3-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		636

【0906】

(表 15 の続き)

10

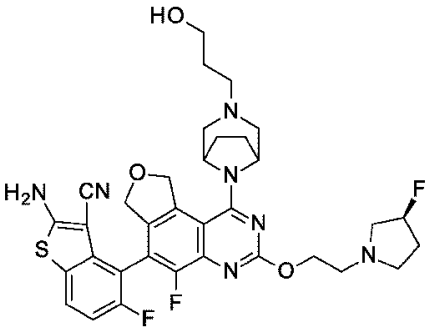
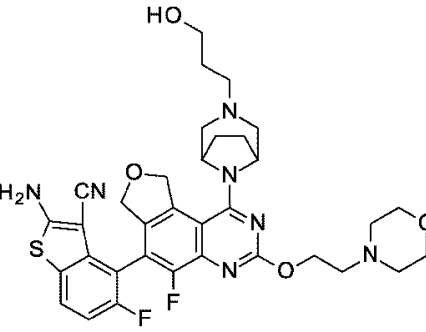
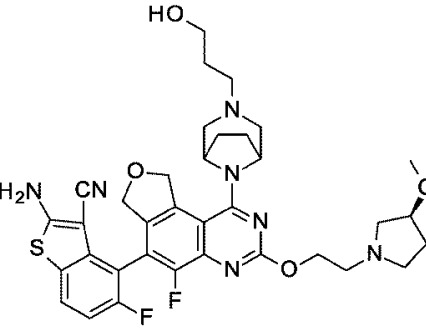
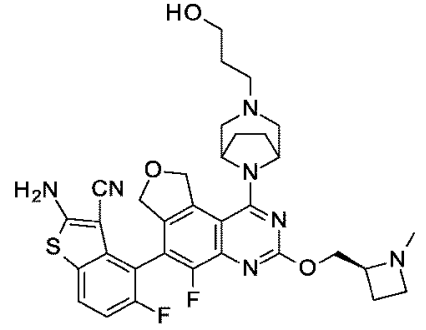
20

30

40

50

【表 16-15】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
145 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]エトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		680
146 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-(2-モルホリノエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678
147 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[2-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]エトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		692
148 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		648

【0907】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-16】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
149 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		674
150 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		662
151 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		676
152 ⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		604

【0908】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-17】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
153 ⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		622
154 ⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-3-[[[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		591
155 ⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		634
156 ⁷	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(4-ヒドロキシブチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		563

【0909】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-18】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
1577	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[[2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		575
212	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		688
213	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		702
214	2-アミノ-4-[3-[[[(2R)-1,4-ジオキサン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		647

【0910】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-19】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
215	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S, 3R)-2, 3, 4-トリヒドロキシブチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		752
216 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		676
217 ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-イル]-3-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678
218	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

【0911】

(表 15 の続き)

10

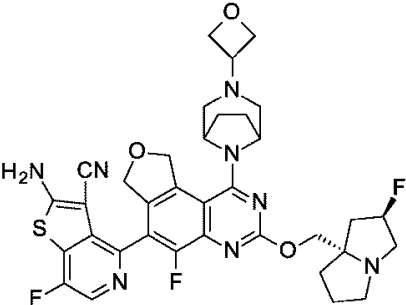
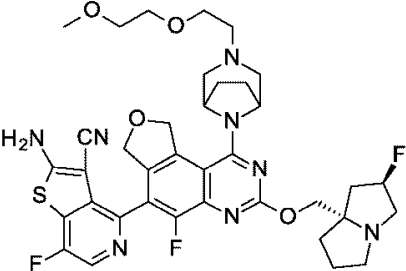
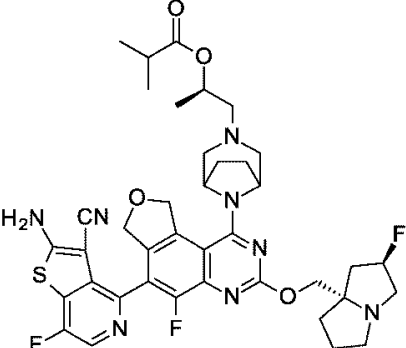
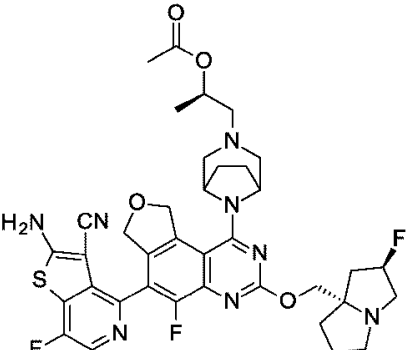
20

30

40

50

【表 16-20】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
219	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		705
220	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		751
221	[(1R)-2-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-1-メチル-エチル]2-メチルプロパノエート		777
222	[(1R)-2-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-1-メチル-エチル]アセテート		749

【0912】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-21】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
223	[(1R)-2-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-1-メチル-エチル]プロパノエート		763
224	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		737
225	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		751
226	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		765

【0913】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-22】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
227	2-アミノ-4-[1-[3-[(3R)-3,4-ジヒドロキシブチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		737
228	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		737
229	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
230	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[(2-メトキシ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719

【0914】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-23】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
231	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル)メトキシ]-1-[3-[(2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルメタンスルホン酸		731
232	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2R, 8S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
233	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-メトキシエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[2R, 8S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
234	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2R, 8S)-2-メトキシ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[2R)-オキセタン-2-イル]メチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルメタンスルホン酸		731

【0915】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-24】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
235	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		619
236	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677
237	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		695
238	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

【0916】

(表15の続き)

10

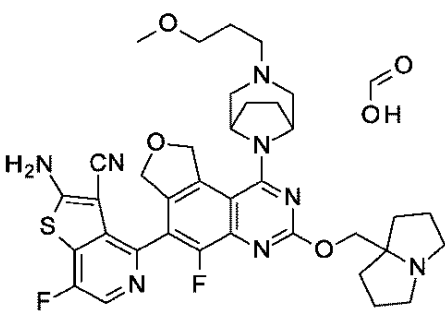
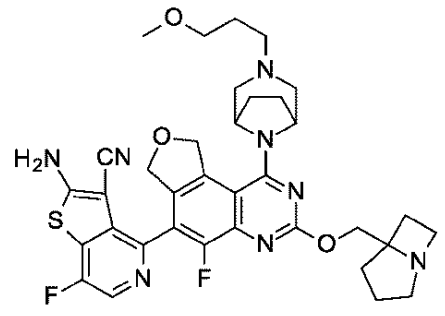
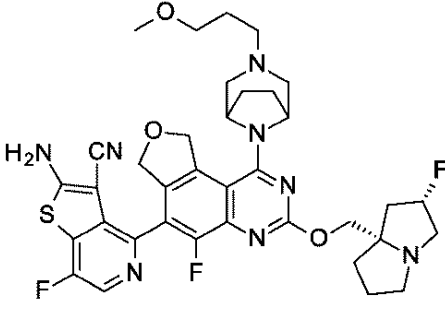
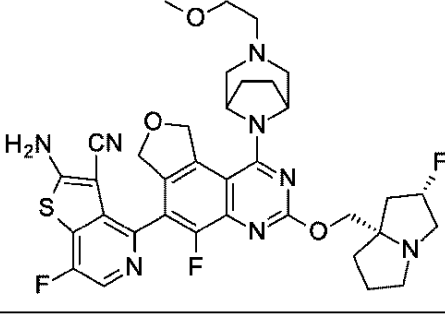
20

30

40

50

【表 16-25】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
239	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		703
240	2-アミノ-4-[3-(1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-5-イルメトキシ)-5-フルオロ-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		689
241	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2SR,8SR)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
242	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2SR,8SR)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

【0917】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-26】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
326	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-フルオロエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[{(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		667
327	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[{(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(トリジュウテリオメトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		710
328	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		713
329	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		713

【0918】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

【表 16-27】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
330 ⁴	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		712
331 ⁴	2-アミノ-4-[3-[(4,4-ジフルオロ-1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		712
332	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		681

【0919】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-28】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
333	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(3S)-4-メチルモルホリン-3-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678
334	2-アミノ-4-[3-[[1-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677
335	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-(2-ピラゾール-1-イルエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		660
336	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[[1-ヒドロキシシクロプロピル]メチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719

【0920】

(表 15 の続き)

10

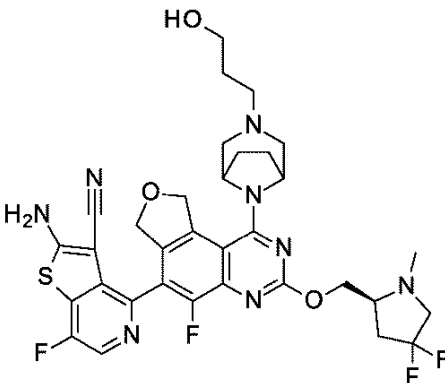
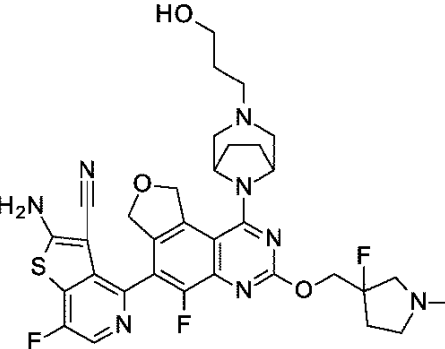
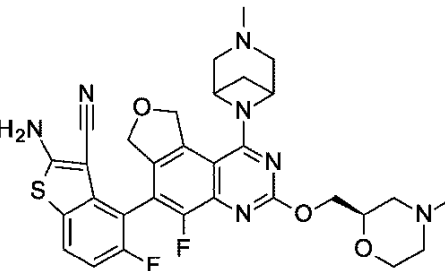
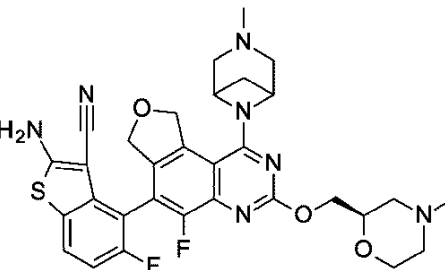
20

30

40

50

【表 16-29】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
337	2-アミノ-4-[3-[[[(2S)-4,4-ジフルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		699
338	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ]-1-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		681
339	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-3-[[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		620
340	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-3-[[[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		620

【0921】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-30】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
341	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		623
342	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]オクタン-6-イル)-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル; 酢酸		605
343	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		649
344	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

【0922】

(表 15 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-31】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
345	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(オキセタン-3-イルメチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		705
346	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		513
347	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-3-イル)メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		513
348	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-メトキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル		703

¹ 単一アトロプ異性体（実施例 1 の前駆体由来）

² MeOH 共溶媒を含まない 37 重量%ホルムアルデヒド水溶液を使用して調製。

³ 単一アトロプ異性体（調製物 266 の前駆体由来）

⁴ 単一アトロプ異性体（調製物 248 の前駆体由来）

⁵ 単一アトロプ異性体（調製物 296 の前駆体由来）

⁶ 単一アトロプ異性体（調製物 251 の前駆体由来）

⁷ 単一アトロプ異性体（調製物 255 の前駆体由来）

【0923】

実施例 55

2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル

【0924】

10

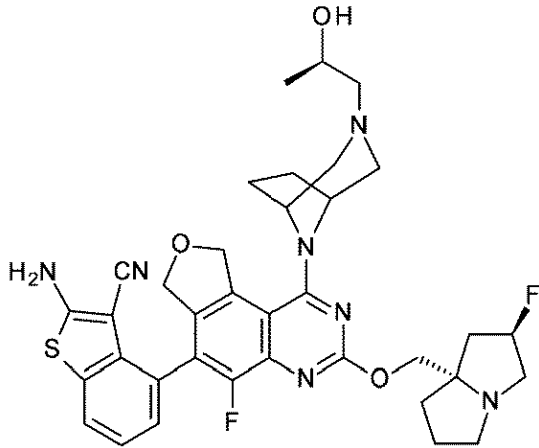
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

【0925】

2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル(0.120g、0.191mmol)のMeOH(4mL)溶液を(R)-(+)-プロピレンオキシド(0.056g、0.945mmol)で処理した。混合物を密封管内70℃で2時間加熱し、その後、濃縮した。残渣をC18での逆相フラッシュクロマトグラフィー(10mM NH₄HCO₃水溶液(5%MeOH含有)中5%-64%ACNで溶出)により精製して、薄ベージュ色の固体として表題化合物(0.089g、62%)を得た。MS(ES)m/z=688(M+1)。

20

【0926】

表16の実施例化合物を実施例48又は実施例55に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。表16の実施例のキラル精製法(該当する場合)を表18に示す。

【0927】

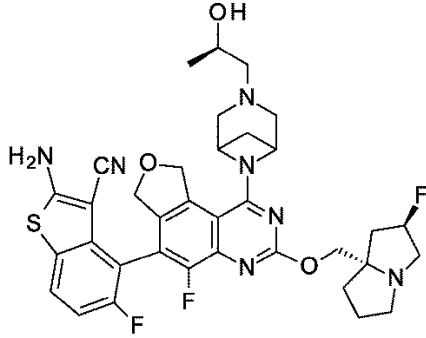
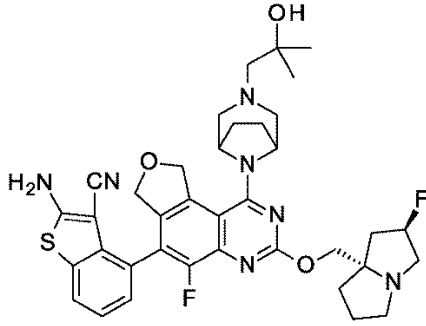
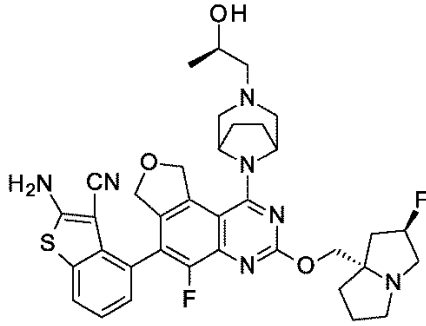
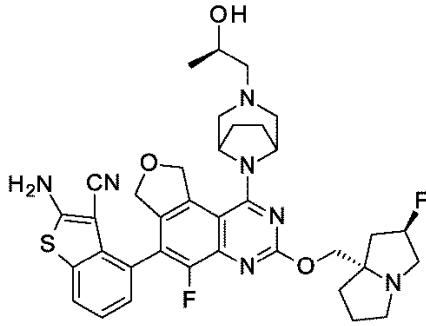
表16：

30

40

50

【表 17-1】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
158	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		692
159	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		702
160	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		688
161	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		688

【0928】

(表 16 の続き)

10

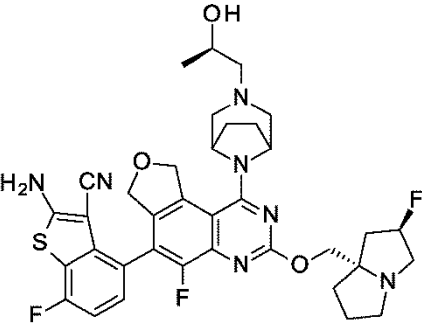
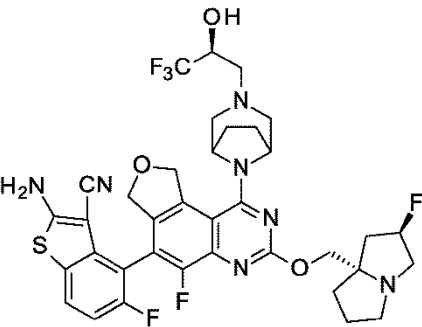
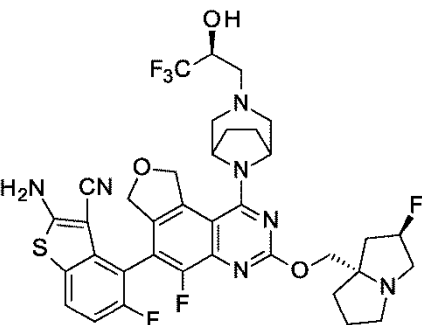
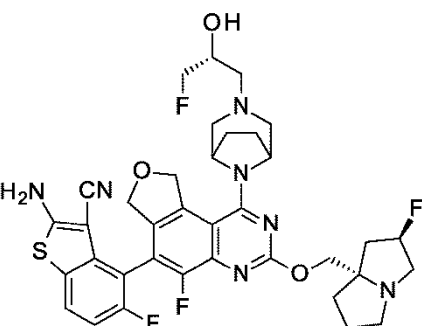
20

30

40

50

【表 17-2】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
162	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		705
163	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		760
164	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		760
165	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		724

【0929】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-3】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
166	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-フルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		724
167	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		706
168	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		706
169 ¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		690

【0930】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-4】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
170	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[((2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ)-1-[3-[(2R)- 2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジア ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キ ナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c] ピリジン-3-カルボニトリル		689
171	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[((2R, 8S)-2-フル オロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ)-1 -[3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピ ル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カル ボニトリル		707
172	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フル オロ-3-[((2R, 8S)-2-フル オロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒド ロピロリジン-8-イル]メトキシ)-1 -[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピ ル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カル ボニトリル		707
173	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[((2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8 -イル]メトキシ)-1-[3-[(2R)- 2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジア ザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キ ナゾリン-6-イル]-7-メチルーチ エノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニ トリル		703

【0931】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-5】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
174	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		690
175	2-アミノ-4-[3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		670
176	2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		672
177 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		662

【0932】

(表 16 の続き)

10

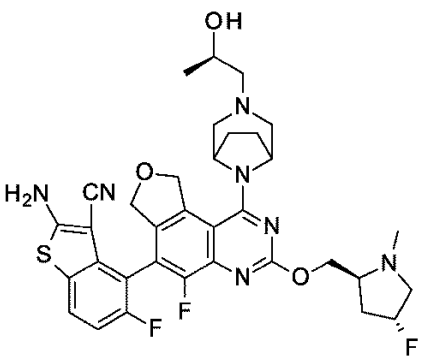
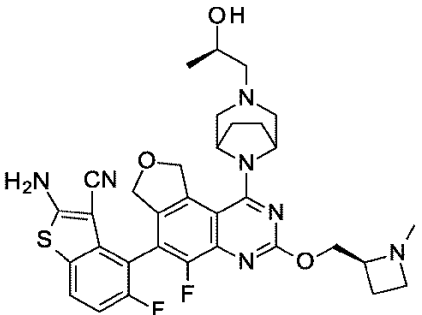
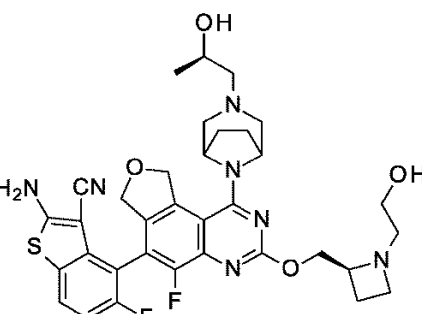
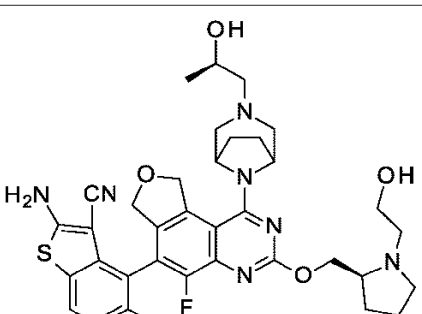
20

30

40

50

【表 17-6】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
178 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		680
179 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルアゼチジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		648
180 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678
181 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		692

【0933】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-7】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
182 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		692
183 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		692
184 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678
185 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[2-(2R, 3S)-3-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678

【0934】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

【表 17-8】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
186 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4S)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		680
187 ²	2-アミノ-4-[3-[[[1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		662
188 ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[(1R, 4R)-5-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		676
243 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S, 4R)-4-メトキシ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		692

【0935】

(表 16 の続き)

10

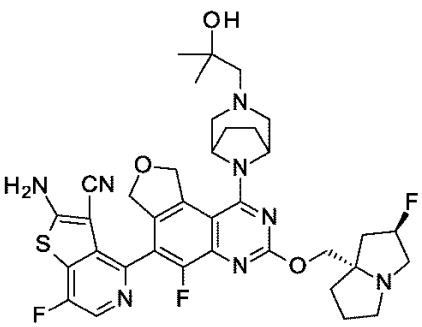
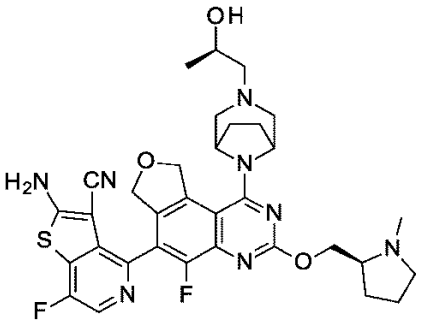
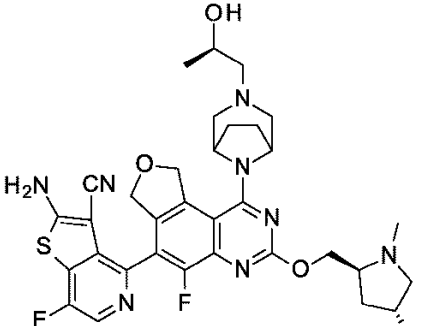
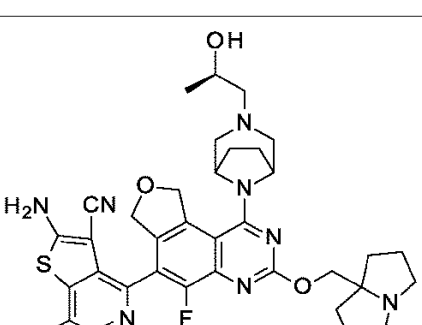
20

30

40

50

【表 17-9】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
244	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
245	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
246	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		681
247	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		689

【0936】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-10】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
248	2-アミノ-4-[3-[(6,6-ジフルオロ-2,3,5,7-テトラヒドロ-1H-ピロリジン-8-イル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		725
249	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2SR,8SR)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707
349	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(3RS,4SR)-4-フルオロ-1-メチル-3-ピペリジル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		695
350	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-(2-イミダゾール-1-イルエトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		660

【0937】

(表 16 の続き)

10

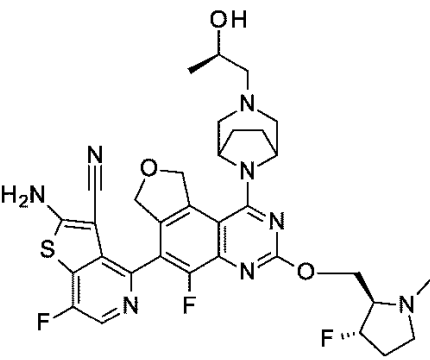
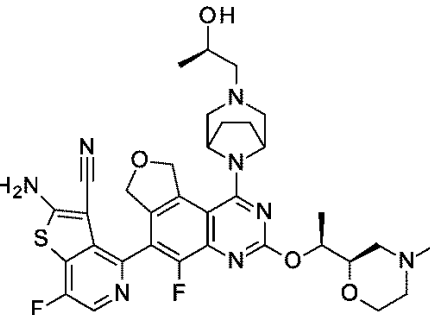
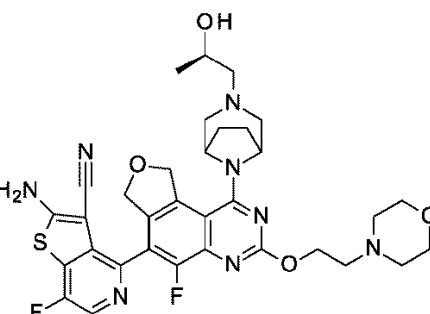
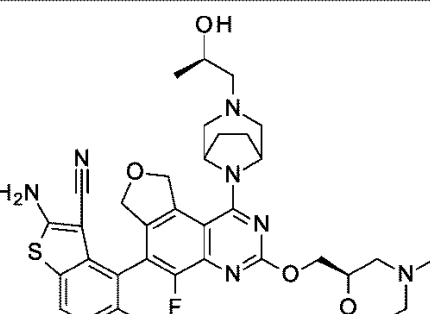
20

30

40

50

【表 17-11】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
351	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R, 3S)-3-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		681
352	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(1SR)-1-[(2RS)-4-メチルモルホリン-2-イル]エトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693
353	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-(2-モルホリノエトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		679
354 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		678

【0938】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-12】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
355	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾフラン-3-カルボニトリル		664
356	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(1S)-1-メチル-2-モルホリノエトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693
357	2-アミノ-4-[3-[(2S)-5, 5-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル]メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		713
358	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-3-[(2S)-2-モルホリノプロボキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693

【0939】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-13】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
359	2-アミノ-4-[3-[(3,3-ジフルオロ-1-メチル-2-ピペリジル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		713
360	2-アミノ-4-[3-[2-(4-エチル-3-オキソ-ピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		720
361	2-アミノ-4-[3-[(1-シアノシクロプロピル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		645
362	2-アミノ-4-[3-[(3,3-ジフルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル)メトキシ]-5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		699

【0940】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-14】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
363	2-アミノ-4-[1-[3-[(2R)-2-エトキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		709
364	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル; 酢酸		695
365	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[1-(2-ヒドロキシアセチル)-4-ペリジル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-メトキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル; 酢酸		735
366	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル]-3-[(2R)-4-メチルモルホリン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		664

【0941】

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 17-15】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
367	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		666
368	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル、異性体 ¹		666
369	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693
370	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		706

¹ 単一アトロプ異性体 (調製物 296 の前駆体由来)² 単一アトロプ異性体 (調製物 248 の前駆体由来)³ 単一アトロプ異性体 (調製物 298 の前駆体由来)

【0942】

実施例 56 及び 57

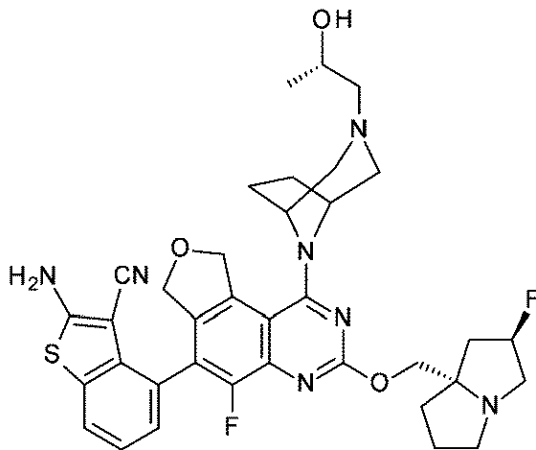
2-アミノ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン

－ 3－カルボニトリル
及び

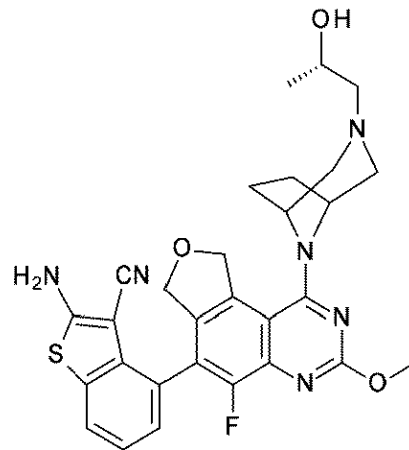
2－アミノ－4－〔5－フルオロ－1－〔3－〔(2S)－2－ヒドロキシプロピル〕
－3, 8－ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イル〕－3－メトキシ－7, 9
－ジヒドロフロ〔3, 4－f〕キナゾリン－6－イル〕ベンゾチオフェン－3－カルボニ
トリル

【0943】

【化259】



及び



【0944】

2－アミノ－4－〔1－(3, 8－ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イル)
)－5－フルオロ－3－〔〔(2R, 8S)－2－フルオロ－1, 2, 3, 5, 6, 7－
ヘキサヒドロピロリジン－8－イル〕メトキシ〕－7, 9－ジヒドロフロ〔3, 4－f〕
キナゾリン－6－イル〕ベンゾチオフェン－3－カルボニトリルを、(S)－(－)－プ
ロピレンオキドを使用し、反応物を70℃で約18時間加熱して、実施例55に記載の
方法に類似した様式で使用した。10mM NH₄HCO₃水溶液(5% MeOH含有)中
5%－50% ACNで溶出するC18での逆相フラッシュ精製により精製した時点で、2
つの生成物を単離して、桃色の固体として2－アミノ－4－〔5－フルオロ－3－〔〔(2R, 8S)－2－フルオロ－1, 2, 3, 5, 6, 7－ヘキサヒドロピロリジン－8－
イル〕メトキシ〕－1－〔3－〔(2S)－2－ヒドロキシプロピル〕－3, 8－ジアザ
ビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イル〕－7, 9－ジヒドロフロ〔3, 4－f〕キ
ナゾリン－6－イル〕ベンゾチオフェン－3－カルボニトリル(0.033g、37%)
(MS(ES) m/z = 688 (M+1)) 及びオフホワイトの固体として2－アミノ
－4－〔5－フルオロ－1－〔3－〔(2S)－2－ヒドロキシプロピル〕－3, 8－ジア
ザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－8－イル〕－3－メトキシ－7, 9－ジヒドロフロ
〔3, 4－f〕キナゾリン－6－イル〕ベンゾチオフェン－3－カルボニトリル(0.0
20g、26%)を得た。MS(ES) m/z = 561 (M+1)。

【0945】

実施例189

3－〔8－〔6－(2－アミノ－3－シアノ－5－フルオロ－ベンゾチオフェン－4－
イル)－5－フルオロ－3－〔〔(2R, 8S)－2－フルオロ－1, 2, 3, 5, 6,
7－ヘキサヒドロピロリジン－8－イル〕メトキシ〕－7, 9－ジヒドロフロ〔3, 4－
f〕キナゾリン－1－イル〕－3, 8－ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン－3－イ
ル〕－N－メチル－プロパンアミド

【0946】

10

20

30

40

50

CN(C)C(=O)CCN1C2CC3CC4C2(C1)CCN(C3)C4C5=C6C(=C(C=C5)OC7C(=N6)N=CN=C7OC8C9CCN(C9)CC8F)C(F)=C(F)C6=C(F)C=C(C=C5)SC(=C5)C#N

10

2-アミノ-4-[1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル(単一アトロブ異性体、調製物248の前駆体由来、0.060g、0.093mmol)、3-クロロ-N-メチルプロパンアミド(0.056g、0.465mmol)、ヨウ化カリウム(0.0077g、0.046mmol)、及びトリエチルアミン(0.019g、0.186mmol)のアセトニトリル(3mL)混合物を80℃で約12時間加熱した。混合物を濃縮し、DMF(2mL)で希釈し、10mM NH₄HCO₃水溶液(0.1% NH₄OH含有)中35%-51%ACNで溶出するC18での逆相フラッシュ精製により精製して、白色の固体として表題化合物(0.021g、30%)を得た。MS(E S) m/z = 733 (M+1)。

20

表 17 の実施例化合物を実施例 189 に記載の様式と同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。表 17 の実施例のキラル精製法（該当する場合）を表 18 に示す。

30

表 1 7 :

40

【表 18-1】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
190 ¹	3-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-5-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-N, N-ジメチル-プロパンアミド		747
191 ¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(トリジュウテリオメチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		665
192 ²	2-アミノ-5-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(トリジュウテリオメチル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル		692
193	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-[2-(トリフルオロメトキシ)エチル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		761

【0950】

(表 17 の続き)

10

20

30

40

50

【表 18-2】

実施例	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
250	3-[8-[6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-N,N-ジメチルプロパンアミド		748
371	2-アミノ-4-[1-[3-[2-(ジフルオロメトキシ)エチル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]-7-フルオロ-チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		743
372	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-1-[3-(3-フルオロプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		709

【0951】

(表 17 の続き)

10

20

30

40

50

【表 18-3】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
373	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-フルオロエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		669
374	2-アミノ-7-フルオロ-4-[5-フルオロ-1-[3-(2-フルオロエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		695

¹ 単一アトロプ異性体 (調製物 248 の前駆体由来)

² 単一アトロプ異性体 (調製物 266 の前駆体由来)

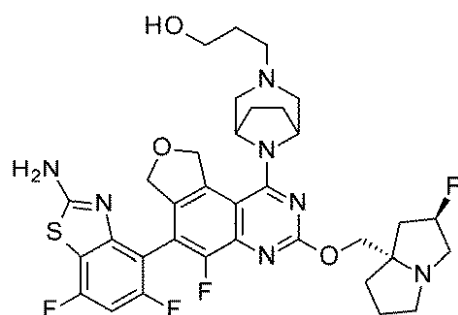
【0952】

実施例 194

3-[8-[6-(2-アミノ-5,7-ジフルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]プロパン-1-オール

【0953】

【化 261】



【0954】

N-[4-[1-[3-[3-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシプロピル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-5-フルオロ-3-[[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル]

]-5, 7-ジフルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルを実施例1の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.028g、16%)を得た。MS (ES) $m/z = 700$ (M+1)。

【0955】

表14~17の実施例化合物のキラル精製法を表18に示す。

【0956】

表18：精製法

【表19-1】

実施例	方法	固定相	移動相
3	SFC	Chiralpak(登録商標)IC ^a	40%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
4	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
5	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
9	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	30%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
15	SFC	Chiralpak(登録商標)IC ^a	40%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
21	SFC	Chiralpak(登録商標)IC ^a	40%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
22	キラルHPLC	CHIRAL ART Cellulose SB(商標) ^c	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック30%B
29	SFC	Lux(登録商標)セルローズ ^d	40%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
30	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック20%B
31	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック30%B
34	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック20%B
35	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック20%B
36	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック70%B
38	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック20%B
39	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:DCM:EtOH=9:1、アイソクラティック20%B
40	1)キラルHPLC 2)キラルHPLC	1)Chiralpak(登録商標)IE ^a 2)CHIRAL ART Amylose-C NEO(商標) ^c	1)A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック30%B 2)ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH、アイソクラティック15%B
41	1)キラルHPLC 2)キラルHPLC	1)Chiralpak(登録商標)IE ^a 2)Chiralpak(登録商標)IE ^a	1)A:ヘキサン(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH:MeOH=1:3、アイソクラティック20%B 2)A:MTBE(10mM NH ₃ -MeOH)、 B:EtOH:IPA=1:1、アイソクラティック20%B
43	SFC	Chiralpak(登録商標)IG ^a	50%EtOH(0.5% 2M NH ₃ -MeOH):CO ₂
44	SFC	Chiralcel(登録商標)OJ-H	25%EtOH(0.5%DMEA):CO ₂
53	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	25%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂

【0957】

(表18の続き)

10

20

30

40

50

【表 19-2】

実施例	方法	固定相	移動相
99	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
102	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
103	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
105	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	40%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
106	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	40%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
107	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	30%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
116	SFC	Chiralpak(登録商標)IC ^a	40%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
158	SFC	Chiralpak(登録商標)IC ^a	50%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
160	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
161	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
166	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	25%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
168	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
182	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:1:1のヘキサン:MTBE(0.0.1%DMEA含有)、B:EtOH、アイソクラティック15%B
183	キラルHPLC	Chiralpak(登録商標)IE ^a	A:1:1のヘキサン:MTBE(0.0.1%DMEA含有)、B:EtOH、アイソクラティック15%B
207	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
208	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	35%IPA(0.5%DMEA含有):CO ₂
209	SFC	Lux(登録商標)セルロース ^d	50%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
210	SFC	Lux(登録商標)セルロース ^d	50%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
214	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	25%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
328	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
329	SFC	Chiralpak(登録商標)AD-H ^a	30%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
330	SFC	Chiralpak(登録商標)IH ^a	40%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
331	SFC	Chiralpak(登録商標)IH ^a	40%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
340	SFC	Chiralpak(登録商標)AS-H ^a	30%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
366	SFC	Chiralpak(登録商標)IC-H ^a	35%MeOH(0.5%DMEA含有):CO ₂
368	SFC	Chiralpak(登録商標)IC-H ^a	35%EtOH(0.5%DMEA含有):CO ₂

^a Daicel Chiral Technologies (West Chester, PA) から入手可能な Chiralpak (登録商標) カラム

^b Waters Corp. (Milford, MA) から入手可能な XBridge カラム

^c YMC America, Inc. (Devens, MA) から入手可能な Chiral ART カラム

^d Phenomenex, Inc. (Torrance, CA) から入手可能な Lux (登録商標) カラム

【0958】

生物学的アッセイ

以下のアッセイは、例示した化合物が Kras G12D の強力な阻害剤であり、インビトロ及び／又はインビボである特定の腫瘍の増殖を阻害することを示す。

【0959】

実施例 376

PANC-1 細胞活性 RAS GTPase ELISA (KRas G12D 変異)

本アッセイの目的は、ヒト PANC-1 (RRID: CVCL_0480) 膵管腺がん細胞 (供給業者: ATCC 番号 CRL-1469) における構成的 RAS GTPase の活性を阻害する試験化合物の能力を測定することである。RAS GTPase ELISA キット (Active Motif カタログ番号 52097) には、96 ウェルのグ

ルタチオンをコーティングした捕捉プレート及びキットに供給されている R a f - R a s 結合ドメイン (R B D) タンパク質に縮合したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (G S T) 含有されている。細胞抽出物中の活性化汎 R A S (G T P 結合) は、R a f - R B D に特異的に結合する。結合した R A S を、ヒト K - R a s (及び H - R a s) を認識する一次 R a s 抗体で検出する。H R P コンジュゲート抗ラット I g G 二次抗体は一次抗体を認識し、現像基質溶液は化学発光読み取りを容易にする。

【0960】

P A N C - 1 細胞を、80 μ L の完全培地 (D M E M、高グルコース、L-グルタミン、G I B C O ; 10% 熱不活性化ウシ胎児血清、G I B C O) において 75,000 個の細胞/ウェルの濃度で入れ、37 $^{\circ}$ C / 5% C O₂ で一晩インキュベートした。およそ 24 時間後、20 μ L (1:3) の段階希釈 (完全培地中) した試験化合物 (最高濃度 1~50 μ M) 及び 20 μ L の段階希釈 (完全培地中) した対照 (最大シグナルウェル: 0.5% D M S O 及び最小シグナルウェル: 10 μ M の参照陽性対照化合物) を細胞プレートに添加し、37 $^{\circ}$ C / 5% C O₂ で 2 時間インキュベートする。プロテアーゼ阻害剤カクテル (P I C) を含有する完全溶解/結合緩衝液を調製し、氷上で保存する。細胞プレートのインキュベーションが完了する 1 時間前に、G S T - R a f - R B D を溶解/結合緩衝液で希釈し、1 ウェル当たり 50 μ L の混合緩衝液を、供給された乳白色 E L I S A アッセイプレートに添加し、穏やかに揺動させながら 4 $^{\circ}$ C で最低 1 時間インキュベートする。2 時間後、細胞を 100 μ L の冰冷 C a²⁺ / M g²⁺ を含まない P B S で洗浄し、100 μ L のキットに供給されている溶解/結合緩衝液 (A M 1 1) で溶解させる。プレートを周囲温度で 30~50 分間激しく振盪した後、細胞プレートを 410 $\times$ g (およそ 1500 r p m) で 10 分間遠心分離する。超高純度 H₂O で 1 倍希釈し、かつ 0.2 μ m で濾過した洗浄緩衝液を遠心分離工程中に周囲温度で調製し、次いで、これを使用して G S T - R a f - R B D をコーティングしたアッセイプレートを洗浄する (3 $\times$ 100 μ L)。次に、50 μ L の細胞溶解物を G S T - R a f - R B D をコーティングしたアッセイプレートに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で 1 時間インキュベートする。このインキュベーション期間中、1 倍抗体結合緩衝液を解凍した濃縮物から調製する。アッセイプレートを 1 倍洗浄緩衝液 (3 $\times$ 100 μ L) で洗浄し、次いで 1 倍抗体結合緩衝液中 1:500 で希釈した 50 μ L の一次 R A S 抗体 (キットに供給されているもの、番号 101678) を添加する。穏やかに振盪しながら周囲温度で 1 時間インキュベートした後、アッセイプレートを 1 倍洗浄緩衝液 (3 $\times$ 100 μ L) で洗浄する。その後、50 μ L の抗ラット H R P コンジュゲート I g G 二次抗体 (0.25 μ g / μ L) (1 倍抗体結合緩衝液中 1:5000 で希釈したもの) をアッセイプレートの各ウェルに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で更に 1 時間インキュベートする。最後に、アッセイプレートを 1 倍洗浄緩衝液 (4 $\times$ 100 μ L) で洗浄し、続いて 50 μ L の混合化学発光希釈標準溶液 (反応緩衝液と化学発光基質との組み合わせ) を周囲温度で添加する。各ウェルのルミネセンス発光からのデータを、アッセイプレート寸法に最適化された発光プログラムを使用して 2104 E n V i s i o n (商標) プレートリーダー (P e r k i n E l m e r) で記録する。

【0961】

シグナルを、以下の方程式を使用して阻害パーセントに変換する: 阻害% = 100 - [(試験化合物シグナル - 最小シグナル中央値) / (最大シグナル中央値 - 最小シグナル中央値) $\times$ 100]。最大シグナルは、阻害剤を含まない対照ウェル (D M S O) である。最小シグナルは、活性を完全に阻害するのに十分な参照阻害剤を含有する対照ウェルである。I C₅₀ を、G e n e d a t a S c r e e n e r (登録商標) バージョン 17 を使用して各阻害剤濃度での阻害パーセントを 4 パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめることによって決定する: $y = (A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$ (式中、y が阻害%であり、A が最小漸近線であり、B が最大漸近線であり、C が相対 I C₅₀ 又は両方の漸近線の適合範囲内で 50% 阻害をもたらす阻害剤濃度であり、D がヒル勾配である)。

10

20

30

40

50

【0962】

上記のアッセイでは、実施例1～5、7～12、14～18、20～26、28～59、62、64、67、68、93～192、194、206～209、211～239、241～250、279、323、327、328、331、332、334、336、340～345、348、351、354～356、358、363、364、367～372、及び374の化合物は全て、構成的RAS GTPase活性を阻害する能力を呈し、100nM未満の相対IC₅₀でKRas G12D変異酵素を阻害することを示す。このデータは、本明細書に記載の式I～VII I（式Ia～VII Iaを含む）の化合物がこのヒト膀胱がん細胞培養物におけるKRAS-GTP活性の強力な阻害剤であることを示し、KRas G12D変異体を阻害する能力を実証する。

10

【0963】

実施例377

MKN-45細胞活性RAS GTPase ELISA (KRas野生型)

本アッセイの目的は、ヒトMKN-45胃腺がん細胞（供給業者：JCRB、供給業者ID：JCRB 0254、ロット：05222009）における構成的RAS GTPase活性を阻害する試験化合物の能力を測定することである。RAS GTPase ELISAキット（Active Motifカタログ番号52097）には、96ウェルのグルタチオンをコーティングした捕捉プレート及びキットに供給されているRaf-Ras結合ドメイン（RBD）タンパク質に縮合したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）含有されている。細胞抽出物中の活性化汎RAS（GTP結合）は、Raf-RBDに特異的に結合する。結合したRASを、ヒトK-Ras（及びH-Ras）を認識する一次Ras抗体で検出する。HRPコンジュゲート抗ラットIgG二次抗体は一次抗体を認識し、現像基質溶液は化学発光読み取りを容易にする。

20

【0964】

MKN-45細胞を、80µLの完全培地（DMEM、高グルコース、L-グルタミン、GIBCO；10%熱不活性化ウシ胎児血清、GIBCO）において75,000個の細胞／ウェルの濃度で入れ、37℃／5%CO₂で一晩インキュベートした。およそ24時間後、20µL（1：3）の段階希釈（完全培地中）した試験化合物（最高濃度1～10µM）及び20µLの段階希釈（完全培地中）した対照（最大シグナルウェル：0.1%DMSO及び最小シグナルウェル：10µMの参照陽性対照化合物）を細胞プレートに添加し、37℃／5%CO₂で2時間インキュベートする。プロテアーゼ阻害剤カクテル（PIC）を含有する完全溶解／結合緩衝液を調製し、氷上で保存する。細胞プレートのインキュベーションが完了する1時間前に、GST-Raf-RBDを溶解／結合緩衝液で希釈し、1ウェル当たり50µLの混合緩衝液を、供給された乳白色ELISAアッセイプレートに添加し、穏やかに揺動させながら4℃で最低1時間インキュベートする。2時間後、細胞を100µLの冰冷Ca²⁺／Mg²⁺を含まないPBSで洗浄し、100µLのキットに供給されている溶解／結合緩衝液（AM11）で溶解させる。プレートを周囲温度で30～50分間激しく振盪した後、細胞プレートを410×g（およそ1500rpm）で10分間遠心分離する。遠心分離工程中に洗浄緩衝液を超高純度H₂Oで1倍希釈し、次いでこれを使用してGST-Raf-RBDをコーティングしたアッセイプレートを洗浄する（3×100µL）。次に、50µLの細胞溶解物をGST-Raf-RBDをコーティングしたアッセイプレートに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートする。このインキュベーション期間中、1倍抗体結合緩衝液を解凍した濃縮物から調製する。アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（3×100µL）で洗浄し、次いで1倍抗体結合緩衝液中1：500で希釈した50µLの一次RAS抗体（キットに供給されているもの、番号101678）を添加する。穏やかに振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートした後、アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（3×100µL）で洗浄する。その後、50µLの抗ラットHRPコンジュゲートIgG二次抗体（0.25µg／µL）（1倍抗体結合緩衝液中1：5000で希釈したもの）をアッセイプレートの各ウェルに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で更に1時間インキュベートす

30

40

50

る。最後に、アッセイプレート（1倍洗浄緩衝液（ $4 \times 100 \mu\text{L}$ ）で洗浄し、続いて $50 \mu\text{L}$ の混合化学発光希釈標準溶液（反応緩衝液と化学発光基質との組み合わせ）を周囲温度で添加する。各ウェルのルミネセンス発光からのデータを、アッセイプレート寸法に最適化された発光プログラムを使用して2104 EnVision（商標）プレートリーダー（Perkin Elmer）で記録する。

【0965】

シグナルを、次の方程式を使用して阻害パーセントに変換する：

阻害% = $100 - [(\text{試験化合物シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) / (\text{中央値最大シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) \times 100]$ 。最大シグナルは、阻害剤を含まない対照ウェル（DMSO）である。最小シグナルは、活性を完全に阻害するのに十分な参照阻害剤を含有する対照ウェルである。IC₅₀を、Genedata Screener（登録商標）バージョン17を使用して各阻害剤濃度での阻害パーセントを4パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめることによって決定する： $y = (A + ((B - A) / (1 + (x / C)^D)))$ （式中、yが阻害%であり、Aが最小漸近線であり、Bが最大漸近線であり、Cが相対IC₅₀又は両方の漸近線の適合範囲内で50%阻害をもたらす阻害剤濃度であり、Dがヒル勾配である）。

【0966】

実施例1、3、5、7、9～11、13～18、20、22～28、45、46、48、49、51～58、62、64、68、95、96、98～100、103、106～108、110、113、114、116～127、130～146、148～151、153、156～158、161、162、170～187、189～192、194、212～214、216～218、220、224～229、231、232、234～239、241～243、247～249、327、328、330～332、334～338、340、341、343、344、348、349、351、354～356、358、363、364、366、367、及び372～374の化合物を上記の両方のアッセイ（PANC-1細胞活性RAS GTPase ELISA及びMKN-45細胞活性RAS GTPase ELISA）で試験し、全て、KRAS野生型よりもKRAS G12D変異体に対して有意な（すなわち、10倍超の）選択的阻害優先を示した。

【0967】

実施例378

KRAS阻害についてのCellular Phospho-ERK AlphaLISA（登録商標）アッセイ

これらのアッセイの目的は、KRAS増幅を有し、かつ活性化KRAS G12変異を発現する細胞におけるKRASシグナル伝達を選択的に阻害する試験化合物の能力を定量化することである（表19）。この研究に使用したがん細胞株を、ホモ接合型活性化KRAS G12変異又はKRAS遺伝子の増幅の存在に基づいて選択した。加えて、これらのアッセイを、それぞれ、KRAS野生型、HRAS、及びNRASのみを発現するように操作した一組のRASなしマウス胚線維芽細胞（mouse embryonic fibroblast、MEF）に行った（表19）。MEF細胞を使用して、試験化合物のKRAS選択性を確認した。

【0968】

表19：細胞株情報

10

20

30

40

50

【表 20】

細胞株名	RAS変異／特徴	アッセイ播種密度 (細胞／ウェル)
MKN45	野生型KRAS増幅／ヒト胃がん	20,000
SW620	KRAS G12V／ヒト結腸直腸がん	20,000
HPAC	KRAS G12D／ヒト膵臓がん	2,500
NCI-1373	KRAS G12C／ヒト肺がん	5,000
MEF-NRAS	NRASのみを発現するRASなしMEF	20,000
MEF-HRAS	HRASのみを発現するRASなしMEF	10,000
MEF-KRAS	KRASのみを発現するRASなしMEF	2,500

【0969】

化合物の活性を、化合物で処理した細胞における下流エフェクターである細胞外シグナル調節キナーゼ1及び2 (ERK1/2) のリン酸化レベルの変化を測定することによって決定する。ERK-1/2のリン酸化レベルを、AlphaLISA (登録商標) SureFire (登録商標) Ultra (商標) p-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) アッセイキット (番号ALSU-PERK-A50K、PerkinElmer (登録商標) Waltham, MA) を使用して測定する。AlphaLISA (登録商標) アッセイは、定量的サンドイッチイムノアッセイであり、これを使用して、ビーズベースのアルファ技術を使用して細胞溶解物から標的タンパク質のリン酸化を検出することができる。このアッセイキットには、一方がERK-1/2上のリン-Thr202/Tyr204エピトープに結合し、もう一方がタンパク質の別個の部位を認識する2つの抗体が含まれている。これらの抗体の一方は、ビオチン化し、ストレプトアビジンをコーティングしたアルファドナービーズに結合させたものであり、他方の抗体は、AlphaLISA (登録商標) アクセプタービーズにコンジュゲートしたものである。ERK-1/2を細胞溶解物中でリン酸化する際に、ドナービーズ及びアクセプタービーズを互いに接近させる。ドナービーズを600nmの波長光で励起した場合、ビーズ内の光増感剤が周囲酸素を励起一重項状態に変換する。アクセプタービーズがこの反応の200nm以内である場合、一重項酸素がアクセプターと反応して、化学ルミネセンス発光をもたらす。測定される光の量は、溶解物中のリン酸化ERK-1/2の量に比例する。AlphaLISA (登録商標) SureFire (登録商標) Ultra (商標) p-ERK 1/2 (Thr202/Tyr204) アッセイキットには、AlphaLISA (登録商標) 抗体コンジュゲートドナービーズ及びアクセプタービーズ、溶解緩衝濃縮液、並びに一組の専売の緩衝液 (活性化緩衝液、反応緩衝液1、反応緩衝液2、及び希釈緩衝液) が含まれている。

【0970】

これらのアッセイを行うために、試験化合物及び対照を、30nLのDMSO中10点3倍希釈系列で白色の384ウェルアッセイプレート (Proxiplate-384、PerkinElmer番号6008280) に音響的に分注する (Labcyte ECHO (登録商標)、San Jose, CA)。その後、細胞を、細胞株特異的密度で、8μL／ウェルのアッセイ培地中のアッセイプレート (HBSS、Sigma番号55021C、10%FBS、GIBCO番号10082-147) に添加する (エラー! 参照元が見つからない)。各ウェル中、最終化合物濃度は0.5~10,000nMの範囲であり、最終DMSO濃度は0.375%である。最大シグナル対照ウェルには0.375%DMSOのみが含まれており (陰性対照)、及び最小シグナル対照ウェルには10,000nMの対照化合物が含まれている (陽性対照)。懸濁液中の細胞を試験化合物及び

参照化合物と37℃/5%CO₂で2時間インキュベートする。2時間インキュベートした後、細胞を、プロテアーゼ/ホスファターゼ阻害剤カクテル(Thermo Scientific 番号78442)を補充した2μLのAlphaLISA(登録商標)溶解緩衝濃縮液(5倍)を添加することによって溶解する。アッセイプレートを不透明な蓋でカバーし、マルチプレートシェーカー(Heidolph, Schwabach, Germany)上で750rpmで、室温で30分間振盪して、細胞溶解を誘導する。溶解中、AlphaLISA(登録商標)アクセプタービーズを、調製した緩衝液混合物(1:1のAlphaLISA(登録商標)反応緩衝液1及び2と、1:25希釈のAlphaLISA(登録商標)活性化緩衝液)中に1:50で希釈する。細胞溶解後、プレートを短時間遠心分離し、5μL/ウェルの調製したアクセプタービーズを添加する。その後、プレートをカバーし、暗所で、室温2時間インキュベートする。アクセプタービーズのインキュベーション中、ドナービーズを、AlphaストレプトアビジンドナービーズをAlphaLISA(登録商標)希釈緩衝液中に1:50で希釈することによって調製する。アクセプタービーズのインキュベーション後、5μL/ウェルのドナービーズ混合物をプレートに添加する。その後、プレートをカバーし、暗所で、室温2時間インキュベートする。このインキュベーション期間後、AlphaLISAシグナルを、AlphaLISA(登録商標)に適合した光学キューブを備えるPHERAstar(登録商標)FSXマルチモードプレートリーダー(BMG Labtech, Ortenberg, Germany)を用いて読み取る。

【0971】

AlphaLISA(登録商標)アッセイから得た生シグナルを、Genedata Screener(登録商標)17.0.3を使用して分析する。このプログラム内で、データを、阻害対照で処理した32個のウェル(最大阻害/陽性対照)及び0.375%DMSOのみで処理した32個のウェル(最小阻害/陰性対照)に正規化して、化合物の活性%を計算する。

【0972】

【数1】

$$\text{活性}\% = 100 \times \left(1 - \frac{(\text{処理値} - \text{陽性対照})}{(\text{陰性対照} - \text{陽性対照})} \right) \quad \text{式1}$$

活性%値を、Genedata Screener(登録商標)17.0.3を使用して4パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめて、IC₅₀値を決定する。

【0973】

【数2】

$$y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + \left(\frac{10^{\log(\text{IC}_{50})}}{10^x} \right)^h} \quad \text{式2}$$

式中、yが活性%であり、Bottomが最小漸近線であり、Topが最大漸近線であり、xが化合物濃度であり、IC₅₀が、最大半活性が達成される化合物濃度であり、hがヒル係数である。

【0974】

上記のアッセイでは、本明細書に記載の実施例の化合物は、KRAS及びKRASバリエーションを発現する細胞においてリン酸化ERK-1/2レベルを低下させる能力を呈し、KRAS G12C(実施例2、24、29、32、35、37、40、42~45、48、55、56、59、68、93、95~97、101、103、106~109、113、114、116、129、152、159、161、162、164~166、168、169、172、190~192、206、208、211~213、218、219、243、244、280~289、292~318、320、321、343、346、347、370、及び375)、KRAS G12D(実施例2、14、24、2

9、35、37、42～45、48、55、56、59、68、93、95～97、101、103、106～109、113、114、116、129、152、159、161、162、164～166、168、169、175、188、190～193、212、213、218～220、229、231、233、243、244、280～289、292～313、316、318、343、346、347、370、及び375)、KRAS G12V(実施例29、30、32、35、37～40、42～45、59、93、97、108、109、165、166、168、209、211、219、280～289、292～318、320、321、346、347、370、及び375)、又はKRAS WT(実施例2、29、30、32、35、37～40、42～45、48、56、59、62、93、95～97、101、103、107～109、113、114、116、129、159、161、162、164～166、168、169、190～192、209、211、218、219、244、280～289、292～314、316～318、320、321346、347、370、及び375)を発現する細胞において構成的RAS活性を500nM未満の相対IC50で阻害することを示した。実施例2、14、24、45、48、49、55、56、59、68、95～97、101、103、106～109、113、114、116、121～124、126、129、130、142、152、159、161、162、164～166、168、169、172、175、188、190～193、211～213、218～220、229、231、233、243、244、280～289、293、295～302、305～311、314～322、343、346、347、370、及び375の化合物を、上記のマウス胚線維芽細胞株アッセイ(MEF-NRAS、MEF-HRAS)で試験し、全て2μM超の相対IC50を呈した。

【0975】

このデータは、本明細書に記載の式I～VII(式Ia～VIIaを含む)の化合物が、KRASを発現するKRASヒトがん細胞の強力な阻害剤であることを示し、HRAS又はNRASよりもKRAS変異体に対して有意な選択的阻害優先で、KRAS G12C、G12D、又はG12V変異体を阻害する能力を実証する。

【0976】

表10：略語

【表21】

KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus、カーステンラット肉腫ウイルス
NRAS	Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog、神経芽細胞腫RASウイルスがん遺伝子ホモログ
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Virus、ハーベイラット肉腫ウイルス
MEF	Mouse Embryonic Fibroblast、マウス胚線維芽細胞
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase、細胞外シグナル調節キナーゼ
AlphaLISA	Alpha-Linked Immunosorbent Assay、アルファ関連免疫吸着アッセイ
DMSO	Dimethyl Sulfoxide、ジメチルスルホキシド
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩溶液
FBS	Fetal Bovine Serum、ウシ胎児血清
CO ₂	Carbon Dioxide、二酸化炭素

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/386,404

(32)優先日 令和4年12月7日(2022.12.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

ライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 バスティアン, ジョリー アン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ファーネス, ケリー ウェイン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 グオ, デチ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ヘンリー, ジェイムズ ロバート

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ジョンストン, リチャード デュエイン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ラマー, ジェイソン エリック

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 リウ, タオ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ロドリゲス, マイケル ジョン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ルビオ, アルムデナ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 シ, チョン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ジャオ, ガイイン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ジアーエブラヒミ, モハメド サデグ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 バウムガルトナー, マシュー パトリック

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ロホ, イサベル

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボ

- ックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 バルベリス, マリオ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 カルバリャレス マルティン, サンティアゴ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ガルシア ロサダ, パブロ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 グティエレス サンフェリシアーノ, ソニア マリア
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ルメラス アマドール, ウェンセスラオ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 モレロ フロレス, ビクトリアノ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 プリエト バレホ, マリア ロウルデス
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- 審査官 高森 ひとみ
- (56)参考文献 国際公開第2022/047260 (WO, A1)
国際公開第2021/118877 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)