

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7668273号
(P7668273)

(45)発行日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(24)登録日 令和7年4月16日(2025.4.16)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)		C 0 7 D 498/04	C S P
C 0 7 D 498/14 (2006.01)		C 0 7 D 498/14	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D 519/00	
A 6 1 K 31/553(2006.01)		C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 K 31/553	
		請求項の数 13 (全190頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2022-522065(P2022-522065)	(73)特許権者	511085460
(86)(22)出願日	令和2年10月14日(2020.10.14)		キャンサー・リサーチ・テクノロジー・
(65)公表番号	特表2022-551950(P2022-551950		リミテッド
	A)		イギリス国, イー20・1ジェイキュー
(43)公表日	令和4年12月14日(2022.12.14)		, ロンドン レッドマン・プレイス2番
(86)国際出願番号	PCT/GB2020/052588	(73)特許権者	507418614
(87)国際公開番号	WO2021/074620		ジ・インスティテュート・オブ・キャン
(87)国際公開日	令和3年4月22日(2021.4.22)		サー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー
審査請求日	令和5年10月11日(2023.10.11)		・ホスピタル
(31)優先権主張番号	1914860.0		The Institute of Ca
(32)優先日	令和1年10月14日(2019.10.14)		ncer Research Royal
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		Cancer Hospital
			英国エスダブリュー7・3アールビー、
			ロンドン、オールド・ブロンプトン・ロ
			ード123番
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 B C L 6 阻害剤としての [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - C] キノリノン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

(S) - 1 0 - ((5 - クロロ - 2 - (3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン ;

(S) - 1 0 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピル - 3 - オキサピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン ;

(S) - 1 0 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 , 4 - ジメチル - 5 - オキサピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン ;

(S) - 1 0 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン ;

(S) - 1 0 - ((2 - ((1 R , 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 5 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロ

ピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

N-((3S, 5R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド;

N-((3R, 5S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-(ジメチルアミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル) アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S)-10-((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-(メチル-d3)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン-6 (7H) -オン;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2, 3 - ジクロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

10

(S) - 10 - ((2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((3 - クロロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1R, 5S, 7R) - 7 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3.3.1] ノナン - 9 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((2 - (3 - アセチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((2 - (8 - アセチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 5R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(3R, 5S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド;

50

(3 S, 5 R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

2 - ((R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド;

2 - ((S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - エチル - 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 3 - カルボキサミド;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサ

10

20

30

40

50

ゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド;

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド;

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R, 4R)-5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S, 4S)-5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S, 5R)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R, 5S)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3, 5-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((2 - (6 - アセチル - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) (メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) (メチル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (6 - (シクロプロピルメチル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (6 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

20

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (8 - (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 - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (8 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 4R) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 4R) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピ

50

リミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-メトキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-フルオロ-2-((3S, 4R) -3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

10

(S) -10- ((5-フルオロ-2-((3R, 4S) -3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- [[5-クロロ-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-2, 4-ジヒドロ-1H- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R) -3-エチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

20

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S) -3-エチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R) -3-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

30

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S) -3-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R) -4-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S) -4-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

40

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((1R, 5R) -1-(ヒドロキシメチル) -5-メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-

50

テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((1S, 5S) -1- (ヒドロキシメチル) -5
 -メチル-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル) ピリミジン-4-イル
) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシ
 ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2,
 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシ
 ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2,
 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -7-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2.
 5] オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3,
 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ
 [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -7-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2.
 5] オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3,
 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ
 [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- (メチル (プロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル
) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4-
 -メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル
 -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサ
 ゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 4R) -3- (ヒドロキシメチル) -4-
 -メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル
 -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサ
 ゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- ((2-ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ)
 ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチ
 ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-
 6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- (5-アザスピロ [2. 5] オクタン-5-イル)
 ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチ
 ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-
 6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- (((R) -3-メトキシ-2-メチルプロピル)
 アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キ
 ノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- (((S) -3-メトキシ-2-メチルプロピル)
 アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キ
 ノリン-6 (7H) -オン;
 (S) -10- ((5-クロロ-2- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1

10

20

30

40

50

， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1， 2， 3， 4， 6， 7-ヘキサヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル；

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1， 2， 3， 4， 6， 7-ヘキサヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリル；

(S)-2-(1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1， 2， 3， 4， 6， 7-ヘキサヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル；

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((2-(アゼチジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-エチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3， 3-ジフルオロ-7-メチル-1， 2， 3， 4-テトラヒドロ- [1， 4] オキサゼピノ [2， 3-c] キノリン-6 (7H)-オン；

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(2-((3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(2-((3R, 5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(2S)-10-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン;

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-4, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ[2, 3-c]

10

20

30

40

50

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-4,6-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-8-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-8-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-メトキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

10

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチルチオモルホリン) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(3, 4-ジメチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(2, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

20

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチル-1-オキシドチオモルホリン) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((2R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

30

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチル-1, 1-ジオキシドチオモルホリン) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(2, 5-ジメチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

40

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-4-(メチル-d₃)-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピ

50

ノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((2- ((3S, 5R) -3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((2- ((3R, 5S) -3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 (2S) -10- ((5-クロロ-2- (3-エチニルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;
 1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [

10

20

30

40

50

2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボニトリル;

(S)-10-((5-クロロ-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((2-(2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

10

20

30

40

50

(S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - ((2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル;

1 - (5 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジメチルピペリジン - 3 - カルボキサミド;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

20

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

30

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

40

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2S, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2S, 4R) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル

50

ル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10-((5-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -2-シクロプロピル-10-((2-(4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((S) -2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10-((2-((1R, 5S) -8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-10-((2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R, 5S) -3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3S, 5R) -3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10-((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10-((5-クロロ-2-(3-メチル-5-オキソピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン

10

20

30

40

50

－ 6 (7 H) － オン；

(S) － 10 － ((5 － クロロ － 2 － ((3 R, 5 S) － 3 － (3 － (ジメチルアミノ) プロポキシ) － 5 － メチルピペリジン － 1 － イル) ピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 10 － ((5 － クロロ － 2 － (2 － (フルオロメチル) アゼチジン － 1 － イル) ピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 10 － ((5 － クロロ － 2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3 － メトキシピペリジン － 1 － イル) ピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

10

(2 S) － 10 － ((5 － クロロ － 2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3 － ヒドロキシ － 5 － メチルピペリジン － 1 － イル) ピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 2 － シクロプロピル － 10 － ((2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3 － メチルピペリジン － 1 － イル) － 5 － フルオロピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

20

(S) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 10 － ((5 － フルオロ － 2 － ((R) － 2 － メチルモルホリノ) ピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 10 － ((2 － (6 － オキサ － 3 － アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン － 3 － イル) － 5 － フルオロピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 2 － シクロプロピル － 10 － ((2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3 － (ヒドロキシメチル) ピペリジン － 1 － イル) － 5 － フルオロピリミジン － 4 － イル) アミノ) － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

30

(2 S) － 2 － シクロプロピル － 10 － ((2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3, 5 － ジメチルピペリジン － 1 － イル) － 5 － クロロピリジン － 4 － イル) アミノ) － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(2 S) － 2 － シクロプロピル － 10 － ((2 － (4, 4 － ジフルオロ － 3 － メチルピペリジン － 1 － イル) － 5 － クロロピリジン － 4 － イル) アミノ) － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

40

(2 S) － 2 － シクロプロピル － 10 － ((2 － (3, 4 － ジフルオロピペリジン － 1 － イル) － 5 － クロロピリジン － 4 － イル) アミノ) － 3, 3 － ジフルオロ － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(S) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 10 － ((5 － クロロ － 2 － モルホリノピリジン － 4 － イル) アミノ) － 7 － メチル － 1, 2, 3, 4 － テトラヒドロ － [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 － c] キノリン － 6 (7 H) － オン；

(S) － 2 － シクロプロピル － 3, 3 － ジフルオロ － 10 － ((5 － クロロ － 2 － ((R) － 2 － メチルモルホリノ) ピリジン － 4 － イル) アミノ) － 7 － メチル － 1, 2, 3,

50

4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-クロロ-2-(S)-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-
 テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (2S)-10-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-
 イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジ
 フルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2,
 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (S)-10-(2-(1R, 5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-8-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピ
 ル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキ
 サゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (S)-10-(2-(1R, 5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-3-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピ
 ル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキ
 サゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-(ヒドロキ
 シメチル)ペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[
 2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチ
 ルペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフ
 ルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-
 c]キノリン-6(7H)-オン;
 (2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-メチルペ
 リジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ
 -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]
 キノリン-6(7H)-オン;
 (2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(3, 4-ジフルオロペリジン-1-
 イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル
 -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6
 (7H)-オン;
 (S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-モル
 ホリノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[
 1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(
 R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3
 , 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オ
 ン;
 (S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(
 S)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3
 , 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オ
 ン;
 (2S)-10-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-
 イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2
 , 3-c]キノリン-6(7H)-オン;
 (S)-10-(2-(1R, 5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-8-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロ
 ピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オ

10

20

30

40

50

キサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((2- ((1R, 5S) -8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -5-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -2-シクロプロピル-10- ((2- (ジメチルアミノ) -5-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン; 及び

(2S) -2-シクロプロピル-10- ((2- (4, 4-ジフルオロ-3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン

10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項2】

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

20

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3, 4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

30

(S) -10- ((2- ((1R, 4R) -2-オキサ-5-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-5-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

N- ((3S, 5R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド;

N- ((3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド;

40

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (ジメチルアミノ) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

50

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-d3)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 2-シクロプロピル-10-((2,3-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 10 - ((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S) - 2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((1R,5S,7R)-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノ

10

20

30

40

50

ナン-9-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((2- (3-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((2- (8-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- (((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(3S, 5R) -1- (5-クロロ-4- (((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-

10

20

30

40

50

ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-3-(フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-(フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

2-((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド;

2-((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド;

(S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド;

N-(((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル) -N-エチルアセトアミド;

N-(((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル) -N-エチルアセトアミド;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((1R, 4R) -5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((1S, 4S) -5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

10

20

30

40

50

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド;

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

10

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

20

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S,5R)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R,5S)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3,5-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

30

(S)-10-((2-(6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

40

(S)-10-((5-クロロ-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-(6-(シクロプロピルメチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(6-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル

50

) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (8 - (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 - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (8 - ((2, 2 - ジフルオロシクロプロピル) メチル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5R) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 4R) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 4R) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3S, 4R) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

40

(S) - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3R, 4S) - 3, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - [[5 - クロロ - 2 - (4 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 2, 4 - ジヒドロ - 1H - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 - オ

50

ン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - エチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - エチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メチルアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - メチルアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4 - メチルアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3, 5 - ジヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 R, 5 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((1 S, 5 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 5 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン；

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 7 - ヒドロキシ - 5 - アザスピロ [2.

50

5] オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (メチル (プロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 4S) -3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 4R) -3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((2-ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (5-アザスピロ [2.5] オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3-メトキシ-2-メチルプロピル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -1- (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (ジフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - ((2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - カルボニトリル;

(S) - 2 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - エチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - エチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - フルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - フルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c]

50

] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((2- ((3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((2- ((3R, 5S) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(2S) -10- ((2- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

10

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

20

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

30

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

40

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2

50

－a] ピラジン－2（1H）－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（R）－8－ヒドロキシ－6－アザスピロ [3，5] ノナン－6－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（S）－8－ヒドロキシ－6－アザスピロ [3，5] ノナン－6－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（3R，5S）－3－ヒドロキシ－5－メチルピペリジン－1－イル）ピリジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（（S）－10－（（5－クロロ－2－（4，4－ジフルオロピペリジン－1－イル）ピリジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（S）－4，4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（R）－4，4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（S）－3－メチルピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（R）－3－メチルピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（3R，5S）－3－フルオロ－5－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（3R，5S）－3－メトキシ－5－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（2，6－ジメチルチオモルホリノ）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（3，4－ジメチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4] オキサゼピノ [2，3－c] キノリン－6（

10

20

30

40

50

7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 3 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシドチオモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 R, 5 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

10

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジメチル - 1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S, 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (6 - ヒドロキシ - 4 - (メチル - d₃) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

30

(2 S) - 10 - ((2 - (3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((2 - ((3 S, 5 R) - 3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

40

(2 S) - 10 - ((2 - ((3 R, 5 S) - 3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - (2 - (3, 3 - ジフル

50

オロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((2-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-エチニルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボニトリル;

(S)-10-((5-クロロ-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((2-(2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン;

10

20

30

40

50

(2S) - 10 - ((2 - (3 - (アゼチジン-1-カルボニル) - 5 - メチルピペリジン-1-イル) - 5 - クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (3 - (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) - 5 - メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

10

(2S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (2 - メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

30

(S) - 1 - (5 - クロロ-4 - ((2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6 - オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル;

1 - (5 - クロロ-4 - (((S) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6 - オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) - 5 - フルオロ-N, N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド;

40

(2S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (3 - フルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - (4 - フルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((5 - クロロ-2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ

50

－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]
キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（2－（メトキシメチル）ピロリジン－1－イル）
）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メ
チル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン
－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（S）－2－（メトキシメチル）ピロリジン－1
－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－
7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノ
リン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（R）－2－（メトキシメチル）ピロリジン－1
－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－
7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノ
リン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（2－（ヒドロキシメチル）－3－メチルピペリ
ジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフ
フルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3
－c]キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（S）－4，4－ジフルオロ－2－（ヒドロキシ
メチル）ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル
－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサ
ゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（4－フルオロ－2－（ヒドロキシメチル）ピロ
リジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジ
フルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，
3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（2S，4S）－4－フルオロ－2－（ヒドロキシ
メチル）ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピ
ル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサ
ゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（S）－10－（（5－クロロ－2－（（2S，4R）－4－フルオロ－2－（ヒドロキシ
メチル）ピロリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピ
ル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサ
ゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（2－（ヒドロキシメチル）－3－メチルピロリ
ジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフ
フルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3
－c]キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－10－（（5－クロロ－2－（4，4－ジフルオロ－2－（ヒドロキシメチル
）ピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，
3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ
[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（2S）－2－シクロプロピル－10－（（2－（4，4－ジフルオロ－3，5－ジメチ
ルピペリジン－1－イル）－5－フルオロピリミジン－4－イル）アミノ）－3，3－ジ
フルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，
3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（S）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－10－（（5－フルオロ－2－モル
ホリノピリミジン－4－イル）アミノ）－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－
[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン；

（S）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－10－（（5－フルオロ－2－（（

10

20

30

40

50

S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 10 - ((2 - ((1R, 5S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - クロロ - 2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (S) - メチルモルホリノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン; 及び

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン

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若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 4】

治療のための医薬の製造における、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項 5】

癌、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎又は自己免疫疾患の治療のための医薬の製造における、請求項 4 に記載の使用。

【請求項 6】

さらなる治療剤と組み合わせて使用される癌の治療のための医薬の製造における、請求項 1 又は請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項 7】

前記さらなる治療剤が、BCL - 2 ファミリー阻害剤、BTK 阻害剤、TNF 阻害剤、EZH2 阻害剤、HDAC 阻害剤、ATR キナーゼ阻害剤、ATM キナーゼ阻害剤、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤及びコルチコステロイドから選択される、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記癌が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、バーキットリンパ腫 (BL)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (AITL)、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)

10

20

30

40

50

、多発性骨髄腫、乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）又は頭頸部、食道、肺若しくは卵巣の扁平上皮癌（SCC）である、請求項5～7のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

治療に使用するための、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項10】

癌、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎又は自己免疫疾患の治療に使用するための、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項11】

さらなる治療剤と組み合わせて癌の治療に使用するための、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記さらなる治療剤が、BCL-2ファミリー阻害剤、BTK阻害剤、TNF阻害剤、EZH2阻害剤、HDAC阻害剤、ATRキナーゼ阻害剤、ATMキナーゼ阻害剤、EGFRチロシンキナーゼ阻害剤及びコルチコステロイドから選択される、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記癌が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、バーキットリンパ腫（BL）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫、乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）又は頭頸部、食道、肺若しくは卵巣の扁平上皮癌（SCC）である、請求項10～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

導入

本発明は、BCL6（B細胞リンパ腫6）活性の阻害剤として機能する特定の化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物の調製のための方法、それらを含む医薬組成物、及び増殖性疾患、例えば癌、並びにBCL6活性が関与する他の疾患又は病態の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

BCL6は、胚中心の形成及び発達において重要な役割を果たす亜鉛フィンガー転写リプレッサーであり、その際、B細胞が、様々な外来抗原に対する抗体の多様性を生み出すために、免疫グロブリン遺伝子の体細胞超変異及び組み換えを生じる（Dent et al., Science, 1997, 276, 589-592）。BCL6は、DNA損傷応答、細胞周期停止及びアポトーシスに関与する遺伝子を抑制することによって抗体産生B細胞の増殖を可能にする。BCL6は、コリプレッサータンパク質SMRT、NCoR及びBCoRを、BCL6 BTB（BR-C、Ttk及びBab）ドメインの二量体界面に沿って形成される伸長された溝モチーフに動員することによってこの抑制を媒介する（Ahmad et al., Mol Cell, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., Mol Cell, 2008, 29, 384-391）。BCL6遺伝子の遺伝的上方制御は、多くのリンパ腫において見られるように、悪性B細胞増殖をもたらす（Hatzl & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343-352）。したがって、BTBドメインに選択的に結合し、コリプレッサー動員を防ぐか、又はBTBドメインに結合し、タンパク質分解を誘導することのいずれかによって、BCL6の腫瘍発生作用を阻害する薬剤を開発する必要がある（Kerres et al. Cell Rep., 2017, 20, 2860-2875; Bellenie et al., J. Med. Chem., 2020, 63, 4047-4068）。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

本発明の第1の態様によれば、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0004】

本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤又は担体との混合物中で、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

【0005】

本発明のさらなる態様によれば、インビトロ又はインビボでBCL6活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させることを含む方法が提供される。

10

【0006】

本発明のさらなる態様によれば、インビトロ又はインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書において定義される医薬組成物と接触させることを含む方法が提供される。

【0007】

本発明のさらなる態様によれば、治療を必要とする患者における、BCL6活性が関与する疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書において定義される医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

20

【0008】

本発明のさらなる態様によれば、治療を必要とする患者における増殖性疾患を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書において定義される医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

【0009】

本発明のさらなる態様によれば、治療を必要とする患者における癌を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書において定義される医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法が提供される。

30

【0010】

本発明のさらなる態様によれば、治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物が提供される。

【0011】

本発明のさらなる態様によれば、増殖状態の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は本明細書において定義される医薬組成物が提供される。

【0012】

本発明のさらなる態様によれば、癌、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎又は自己免疫疾患の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物が提供される。特定の実施形態において、癌は、ヒト癌である。

40

【0013】

本発明のさらなる態様によれば、BCL6活性の阻害において使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0014】

本発明のさらなる態様によれば、BCL6活性が関与する疾患又は障害（癌、HIV、

50

敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎又は自己免疫疾患など)の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0015】

本発明のさらなる態様によれば、増殖状態の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

【0016】

好適には、増殖性疾患は、癌、好適には、ヒト癌(例えば、リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、バーキットリンパ腫(BL)及び血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)を含む)、白血病(急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)及び慢性骨髄性白血病(CML)を含む)及び多発性骨髄腫などの血液癌、並びに固形腫瘍(神経膠腫、乳癌、非小細胞肺癌(NSCLC)及び扁平上皮癌(SCC)(頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む)を含む)である。

【0017】

本発明のさらなる態様によれば、癌の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

【0018】

本発明のさらなる態様によれば、BCL6活性の阻害のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

【0019】

本発明のさらなる態様によれば、BCL6活性が関与する疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用が提供される。

【0020】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を調製するための方法が提供される。

【0021】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書において定義される化合物を調製するための方法によって得ることが可能な、又はそれによって得られる、又はそれによって直接得られる、化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0022】

本発明のさらなる態様によれば、本明細書に記載される合成方法のいずれか1つにおいて使用するのに好適である、本明細書において定義される新規な中間体が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0023】

定義

特に記載しない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用される以下の用語は、以下に記載される以下の意味を有する。

【0024】

「治療する(treating)」又は「治療(treatment)」への言及は、病態の確立した症状の予防並びに緩和を含むことが理解されるべきである。したがって、状態、障害又は病態の「治療する」又は「治療」は、(1)状態、障害若しくは病態に罹患しているか又は罹患しやすいが、又は状態、障害若しくは病態の臨床症状若しくは準臨床症状をまだ生じていないか又は示していない可能性があるヒトにおいて発症する状態、障害若しくは病態の臨床症状の出現を予防するか又は遅らせること、(2)状態、障害若しくは病態を阻害すること、すなわち、疾患若しくはその再発(維持療法の場合)又はそ

10

20

30

40

50

の少なくとも1つの臨床症状若しくは準臨床症状の発生を阻止するか、低減するか若しくは遅らせること、又は(3)疾患を軽減するか若しくは減弱させること、すなわち、状態、障害若しくは病態又はその臨床症状若しくは準臨床症状の少なくとも1つの退縮を引き起こすことを含む。

【0025】

「治療有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物に投与された場合、疾患のこのような治療を行うのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度及び治療される哺乳動物の齢数、体重などに応じて変化するであろう。

【0026】

本発明の化合物

一態様において、本発明は、以下の化合物から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物に関する：

(S)-10-((5-クロロ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1a)；

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1b)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3,4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1c)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1d)；

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1e)；

N-((3S,5R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド(実施例1f)；

N-((3R,5S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド(実施例1g)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-(ジメチルアミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1h)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1i)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチ

10

20

30

40

50

ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 1 j) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 1 k) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 1 l) ;

10

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 1 m) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 1 n) ;

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 2 a) ;

20

(S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 2 b) ;

(S)-10-((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-(メチル-d3)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン-6 (7H)-オン (実施例 3 a) ;

30

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 4 a) ;

(S)-10-((3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 4 b) ;

(S)-2-シクロプロピル-10-((2, 3-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 4 c) ;

40

(S)-10-((2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 4 d) ;

(S)-10-((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 4 e) ;

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((1R, 5S, 7R)-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例

50

5 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 6 a) ;

(2 S) - 10 - ((2 - (3 - アセチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 7 a) ;

(2 S) - 10 - ((2 - (8 - アセチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 7 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 8 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 b) ;

(3 R, 5 S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(3 S, 5 R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - N - エチル - 5 - メチルピペリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 d) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S, 5 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 d) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 9 e) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 -

10

20

30

40

50

ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-3-(フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 f) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-(フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 f) ;

2-((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

2-((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 h) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 i) ;

(R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

(S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

N-(((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル) -N-エチルアセトアミド (実施例 9 k) ;

N-(((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル) -N-エチルアセトアミド (実施例 9 k) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((1R, 4R) -5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 l) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((1S, 4S) -5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シ

10

20

30

40

50

クロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 l) ;

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (実施例 9 m) ;

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (実施例 9 n) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 o) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 p) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 q) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S, 5R)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 r) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R, 5S)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 r) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3, 5-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 s) ;

(S)-10-((2-(6-アセチル-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 t) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 u) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) (メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 v) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(6-(シクロプロピルメチル)-2, 6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロ

10

20

30

40

50

ロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9w);

(2S)-10-((5-クロロ-2-(6-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9x);

(2S)-10-((5-クロロ-2-(8-(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-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9y);

(2S)-10-((5-クロロ-2-(8-((2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9za);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5R)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9zb);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10a);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10a);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10b);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10b);

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10c);

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10c);

(S)-10-((5-フルオロ-2-((3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10d);

(S)-10-((5-フルオロ-2-((3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフル

10

20

30

40

50

オロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 10 d) ;

(2S) -10- [[5-クロロ-2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル] アミノ] -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-2, 4-ジヒドロ-1H- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6-オン (実施例 11 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3-エチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 b) ;

10

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3-エチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 b) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 c) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 c) ;

20

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 d) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4-メチルアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 d) ;

30

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((1R, 5R) -1- (ヒドロキシメチル) -5-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 f) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((1S, 5S) -1- (ヒドロキシメチル) -5-メチル-3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 f) ;

40

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3

50

ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11g) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー7ーヒドロキシー5ーアザスピロ [2.5] オクタンー5ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11h) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー7ーヒドロキシー5ーアザスピロ [2.5] オクタンー5ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11h) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11i) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((3R, 4S)ー3ー(ヒドロキシメチル)ー4ーメチルピロリジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11j) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((3S, 4R)ー3ー(ヒドロキシメチル)ー4ーメチルピロリジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11j) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((2ーヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11k) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー(5ーアザスピロ [2.5] オクタンー5ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11l) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー3ーメトキシー2ーメチルプロピル)アミノ)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11m) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー3ーメトキシー2ーメチルプロピル)アミノ)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11m) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー(3, 3ージメチルアゼチジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11n) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー(3ーメチルアゼチジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11o) ;

(S)ー1ー(5ークロロー4ー((2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー6ーオキソー1, 2, 3, 4, 6, 7ーヘキサヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリンー10ーイル)アミノ)ピリミジンー2ーイル)アゼチジンー3ーカルボニトリル (実施例 11p) ;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 q) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 r) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 r) ;

10

(S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - ((2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - メチルアゼチジン - 3 - カルボニトリル (実施例 11 s) ;

(S) - 2 - (1 - (5 - クロロ - 4 - ((2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル (実施例 11 t) ;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 u) ;

(S) - 10 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 v) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 w) ;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 x) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - エチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 y) ;

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - エチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 y) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - フルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 z) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - フルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ

50

ー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc]
キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 11 z) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー3ーヒドロキシー3ーメチルピロリジン
ー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオ
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc]
] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 a) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー3ーヒドロキシー3ーメチルピロリジン
ー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオ
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc]
] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 a) ;

(S)ー10ー((2ー((3S, 5R)ー3ーアミノー5ーメチルピペリジンー1ーイル)
ー5ークロロピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフル
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3
ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 b) ;

(S)ー10ー((2ー((3R, 5S)ー3ーアミノー5ーメチルピペリジンー1ーイル)
ー5ークロロピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフル
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3
ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 c) ;

(2S)ー10ー((2ー(6ーオキサー3ーアザビシクロ [3.1.1] ヘプタンー3
ーイル)ー5ークロロピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ー
ジフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2
ー3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 d) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー3, 3ージフルオロー5ーヒドロキシピ
ペリジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ー
ジフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2
ー3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 e) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー3, 3ージフルオロー5ーヒドロキシピ
ペリジンー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ー
ジフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2
ー3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 e) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー2ーメチルチオモルホリノ)ピリミジン
ー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2
ー3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)
ーオン (実施例 12 f) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー2ーメチルチオモルホリノ)ピリミジン
ー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2
ー3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)
ーオン (実施例 12 f) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー4, 6ージメチルー1, 4ージアゼパン
ー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオ
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc]
] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 g) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー4, 6ージメチルー1, 4ージアゼパン
ー1ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオ
ロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc]
] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 g) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ーヘキサヒドロピロロ [1, 2ーa] ピラ
ジンー2 (1H)ーイル)ピリミジンー4ーイル)アミノ)ー2ーシクロプロピルー3,
3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ
[2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例 12 h) ;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 h) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 i) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 i) ;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 8 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 j) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 8 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 j) ;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 a) ;

((S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 14 a) ;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 14 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 14 b) ;

40

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 14 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 01) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル -

50

1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x02) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x03) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x04) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-メトキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x05) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x06) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x07) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2, 3-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x08) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチル-1-オキシドチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x09) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((2R, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x10) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2, 6-ジメチル-1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x11) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x12) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x13) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12x14) ;

10

20

30

40

50

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 15) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-4- (メチル-d₃) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 15 - d₃) ;

(2S) - 10 - ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 16) ;

10

(2S) - 10 - ((2- ((3S, 5R) - 3- (2- (アゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

(2S) - 10 - ((2- ((3R, 5S) - 3- (2- (アゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

20

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 17) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) - 3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

30

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) - 3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 5-メチルペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

(2S) - 10 - ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 18) ;

40

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 12 x 19) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1,

50

2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x20) ;

(2S) -10- ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x21) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3-エチニルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x22) ;

1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボニトリル (実施例 12x23) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x24) ;

(2S) -10- ((2- (2-アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン-2-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x25) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x26) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3-メチル-5-オキソピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x27) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x28) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (3- (ジメチルアミノ) プロポキシ) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x29) ;

(2S) -10- ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x30) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12x31) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メ

10

20

30

40

50

チル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 2) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 3) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 3 a) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 3 b) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 4) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 5) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 6) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロ-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 3 7) ;

(S)-1-((5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (実施例 12 x 3 8) ;

1-((5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-N, N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 12 x 3 9) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 4 0) ;

(2S)-10-((5-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 4 1) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 x 4 2) ;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 44) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 45) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 45 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 45 b) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 46) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 47) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 48) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2S, 4S) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 48 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2S, 4R) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 48 b) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 49) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 50) ;

(2S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 p 01) ;

(2S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオ

10

20

30

40

50

ロー7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]
]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p02);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-モル
ホリノピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-
[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p06
);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(
R)-2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-
オン(実施例13p07);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(
S)-2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-
オン(実施例13p08);

(2S)-10-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-
-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-
ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[
2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p09);

(S)-10-(2-(1R, 5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]
]オクタン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプ
ロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]
オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p11);

(S)-2-シクロプロピル-10-(2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリミ
ジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1
3p12);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-(ヒドロキ
シメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3
, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピ
ノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p13);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチ
ルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフル
オロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]
]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c01);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペ
リジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-
7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノ
リン-6(7H)-オン(実施例13c02);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(3, 4-ジフルオロピペリジン-1-
イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-
1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(
7H)-オン(実施例13c03);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-クロロ-2-モルホ
リノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1
, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c06);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-クロロ-2-(
(R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3,
4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン
(実施例13c07);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-クロロ-2-(
(S)

10

20

30

40

50

)-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c08);

(2S)-10-(2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c09);

(S)-10-(2-(1R, 5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c10);

10

(S)-10-(2-(1R, 5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c11);

(S)-2-シクロプロピル-10-(2-(ジメチルアミノ)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c12);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13c13);

20

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f01);

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f02);

30

(2S)-2-シクロプロピル-10-(2-(3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f03);

(S)-2-シクロプロピル-10-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f04);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f05);

40

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f06);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-(5-フルオロ-2-(R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13f07);

50

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((S) - 2 - メチルモルホリノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 08) ;

(2S) - 10 - ((2 - (6 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 09) ;

(S) - 10 - ((2 - ((1R, 5S) - 3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 10) ;

(S) - 10 - ((2 - ((1R, 5S) - 8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 11) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 12) ; 及び

(2S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 f 13) 。

[0027]

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3, 4 - ジメチル - 5 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 c) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 d) ;

(S) - 10 - ((2 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 e) ;

N - ((3S, 5R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 -

10

20

30

40

50

イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 1 f) ;

N - ((3 R , 5 S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 - ヘキサヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 1 g) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 S , 5 R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 h) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 i) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 j) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 k) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 l) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 m) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 1 n) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3 R , 5 S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 2 a) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 2 b) ;

(S) - 10 - ((2 - (3 - オキサ - 8 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - (メチル - d 3) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] [1 , 8] ナフチリジン - 6 (7 H) - オン (実施例 3 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 4 a) ;

(S) - 10 - ((3 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シク

10

20

30

40

50

ロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4b) ;

(S) -2-シクロプロピル-10-((2, 3-ジクロロピリジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4c) ;

(S) -10-((2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4d) ;

(S) -10-((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4e) ;

10

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((1R, 5S, 7R) -7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 5a) ;

(S) -10-((5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 6a) ;

(2S) -10-((2-(3-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 7a) ;

20

(2S) -10-((2-(8-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 7b) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-(ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 8a) ;

30

(S) -10-((5-クロロ-2-((3S, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9a) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3R, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9a) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((S) -3-((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9b) ;

40

(3R, 5S) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9c) ;

(3S, 5R) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)

50

-N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-
 -メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル
 -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサ
 ゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 9 d) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-(ヒドロキシメチル)-5-
 -メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル
 -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサ
 ゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 9 d) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピ
 ペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2
 , 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 9 e) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピ
 ペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-
 ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2
 , 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 9 e) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピペリジン-1
 -イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノ
 リン-6(7H)-オン (実施例 9 f) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(フルオロメチル)ピペリジン-1
 -イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノ
 リン-6(7H)-オン (実施例 9 f) ;
 2-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフル
 オロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]
 オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピ
 ペリジン-3-イル)アセトアミド (実施例 9 g) ;
 2-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフル
 オロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]
 オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピ
 ペリジン-3-イル)アセトアミド (実施例 9 g) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1
 -イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノ
 リン-6(7H)-オン (実施例 9 h) ;
 (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1
 -イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
 7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノ
 リン-6(7H)-オン (実施例 9 i) ;
 (R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ
 -7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサ
 ゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エ
 チル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;
 (S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ
 -7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサ
 ゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エ
 チル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;
 N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジ

10

20

30

40

50

フルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル)-N-エチルアセトアミド (実施例 9 k) ;

N-(((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) メチル)-N-エチルアセトアミド (実施例 9 k) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R, 4R)-5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 l) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S, 4S)-5, 5-ジフルオロ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 l) ;

N-((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (実施例 9 m) ;

N-((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド (実施例 9 n) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 o) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 p) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 q) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S, 5R)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 r) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R, 5S)-3-エチル-2-オキソ-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 9 r) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3, 5-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c

10

20

30

40

50

] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 s) ;

(S) -10- ((2- (6-アセチル-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 t) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 u) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) (メチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 v) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (6- (シクロプロピルメチル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 w) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6- ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 x) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (8- (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-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 y) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (8- ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 z a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5R) -3-ヒドロキシ-5-メチルペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 z b) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 4R) -3, 4-ジフルオロペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 10 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 4S) -3, 4-ジフルオロペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 10 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 4S) -3, 4-ジフルオロペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 10 b) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 4R) -3, 4-ジフルオロペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c]

10

20

30

40

50

〕キノリン-6(7H)-オン(実施例10b)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10c)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10c)；

(S)-10-(5-フルオロ-2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10d)；

10

(S)-10-(5-フルオロ-2-((3R,4S)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例10d)；

(2S)-10-[[5-クロロ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-2,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6-オン(実施例11a)；

20

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11b)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11b)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11c)；

30

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11c)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11d)；

40

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11d)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((3R,5S)-3,5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例11e)；

(S)-10-(5-クロロ-2-((1R,5R)-1-(ヒドロキシメチル)-5

50

アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11m) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11n) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11o) ;

10

(S) -1- (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-カルボニトリル (実施例 11p) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11q) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (ジフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11r) ;

20

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3- (ジフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11r) ;

(S) -1- (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリル (実施例 11s) ;

30

(S) -2- (1- (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル (実施例 11t) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (ジフルオロメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11u) ;

(S) -10- ((2- (アゼチジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11v) ;

40

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11w) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン

50

－ 6 (7 H) － オン (実施例 11 x) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((R) - 3-エチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 11 y) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((S) - 3-エチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 11 y) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((R) - 3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 11 z) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((S) - 3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 11 z) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((R) - 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 a) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((S) - 3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 a) ;

(S) － 10 － ((2- ((3 S, 5 R) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 b) ;

(S) － 10 － ((2- ((3 R, 5 S) - 3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 c) ;

(2 S) － 10 － ((2- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 d) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((R) - 3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 e) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((S) - 3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 e) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((R) - 2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7 H) － オン (実施例 12 f) ;

(S) － 10 － ((5-クロロ-2- ((S) - 2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン

10

20

30

40

50

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3

50

－c] キノリン－6 (7H)－オン (実施例 14 a) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((R)－4, 4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 14 b) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((S)－4, 4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 14 b) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((S)－3－メチルピロリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 01) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((R)－3－メチルピロリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 02) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((3R, 5S)－3－フルオロ－5－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 03) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((3R, 5S)－3－メトキシ－5－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 05) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(2, 6－ジメチルチオモルホリノ)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 06) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(3, 4－ジメチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 07) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(2, 3－ジメチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 08) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(2, 6－ジメチル－1－オキシドチオモルホリノ)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 09) ;

(S)－10－((5－クロロ－2－((2R, 5S)－2－(ヒドロキシメチル)－5－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 10) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(2, 6－ジメチル－1, 1－ジオキシドチオモルホリノ)ピリミジン－4－イル)アミノ)－2－シクロプロピル－3, 3－ジフルオロ－7－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロ－[1, 4]オキサゼピノ[2, 3－c]キノリン－6 (7H)－オン (実施例 12 x 11) ;

(2S)－10－((5－クロロ－2－(2, 5－ジメチルピペリジン－1－イル)ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 12) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2-((3S, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 13) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 14) ;

10

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-4-(メチル-d₃)-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 15-d₃) ;

(2S) -10- ((2-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16) ;

20

(2S) -10- ((2-((3S, 5R)-3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

(2S) -10- ((2-((3R, 5S)-3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

30

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(3-(2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-(2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

40

(2S) -10- ((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-(2-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

(2S) -10- ((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 18) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2-(3-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カ

50

ルボニル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 19) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 20) ;

(2S) - 10 - ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 21) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3-エチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 22) ;

1 - (5-クロロ-4- ((S) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボニトリル (実施例 12 x 23) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 24) ;

(2S) - 10 - ((2- (2-アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン-2-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 25) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (ジフルオロメチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 26) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) - 3- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 28) ;

(2S) - 10 - ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) - 5-メチルピペリジン-1-イル) - 5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 30) ;

(2S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) - 5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 31) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 32) ;

10

20

30

40

50

(2S)-10-((5-chloro-2-(2-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x33) ;

(S)-10-((5-chloro-2-((S)-2-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x33a) ;

(S)-10-((5-chloro-2-((R)-2-(hydroxymethyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x33b) ;

(S)-10-((5-chloro-2-(3-(fluoromethyl)azetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x35) ;

(2S)-10-((5-chloro-2-(2-methylazetidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x36) ;

(S)-1-((5-chloro-4-((2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-10-yl)amino)pyrimidin-2-yl)piperidin-4-carboxonitrile (実施例12x38) ;

1-((5-chloro-4-((S)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-6-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-10-yl)amino)pyrimidin-2-yl)-5-fluoro-N,N-dimethylpiperidin-3-carboxamide (実施例12x39) ;

(2S)-10-((5-chloro-2-(3-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x40) ;

(S)-10-((5-chloro-2-(4-fluoropiperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x42) ;

(S)-10-((5-chloro-2-((S)-2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x44) ;

(2S)-10-((5-chloro-2-(2-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x45) ;

(S)-10-((5-chloro-2-((S)-2-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-[1,4]oxasazepino[2,3-c]quinolin-6(7H)-one (実施例12x45a) ;

(S)-10-((5-chloro-2-((R)-2-(methoxymethyl)piperidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-2-cyclopropyl-3,3-difluoro-

10

20

30

40

50

7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x45b);

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x46);

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4, 4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x47);

10

(2S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x48);

(S)-10-((5-クロロ-2-((2S, 4S)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x48a);

(S)-10-((5-クロロ-2-((2S, 4R)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x48b);

20

(2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x49);

(2S)-10-((5-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例12x50);

30

(2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p01);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-モルホリノピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p06);

(S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((S)-2-メチルモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p08);

40

(S)-10-((2-((1R, 5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p11);

(S)-2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例13p12);

50

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - クロロ - 2 - モルホリノピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13c06) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - - メチルモルホリノ) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13c08) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (ジメチルアミノ) - 5 - クロロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13c12) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13f04) ; 及び

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13f05) 。

[0028]

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (4 - シクロプロピル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3, 4 - ジメチル - 5 - オキソピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1c) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1d) ;

(S) - 10 - ((2 - ((1R, 4R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1e) ;

N - ((3S, 5R) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 1f) ;

N - ((3R, 5S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 1g) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 5R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1h) ;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1i);

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1j);

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例1m);

10

(S) - 2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例2a);

(S) - 10 - ((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-d3)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン(実施例3a);

20

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例4a);

(S) - 10 - ((3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例4b);

(S) - 2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((1R,5S,7R)-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例5a);

30

(2S) - 10 - ((2-(3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例7a);

(2S) - 10 - ((2-(8-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例7b);

40

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9a);

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9a);

(S) - 10 - ((5-クロロ-2-((S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジ

50

フルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 b) ;

(3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(3S, 5R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

2- ((R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

2- ((S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 h) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 i) ;

(R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

(S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

10

20

30

40

50

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド(実施例9k);

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド(実施例9k);

N-((R)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド(実施例9m);

N-((S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド(実施例9n);

(S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9o);

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9p);

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9q);

(S)-10-((5-クロロ-2-((1S,5R)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9r);

(S)-10-((5-クロロ-2-((1R,5S)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9r);

(S)-10-((2-(6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9t);

(S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(実施例9u);

(S)-10-((5-クロロ-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ

10

20

30

40

50

ー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9v) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー(6ー(シクロプロピルメチル)ー2, 6ージアザスピロ [3. 3] ヘプタンー2ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9w) ;

(2S)ー10ー((5ークロロー2ー(6ー((2, 2ージフルオロシクロプロピル)メチル)ー2, 6ージアザスピロ [3. 3] ヘプタンー2ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9x) ;

10

(2S)ー10ー((5ークロロー2ー(8ー(シクロプロピルメチル)ー3, 8ージアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー3ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9y) ;

(2S)ー10ー((5ークロロー2ー(8ー((2, 2ージフルオロシクロプロピル)メチル)ー3, 8ージアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンー3ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9za) ;

20

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((3R, 5R)ー3ーヒドロキシー5ーメチルピペリジンー1ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例9zb) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((R)ー3ーメトキシピペリジンー1ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例10c) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((S)ー3ーメトキシピペリジンー1ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例10c) ;

30

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((3R, 5S)ー3, 5ージヒドロキシピペリジンー1ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例11e) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((1R, 5R)ー1ー(ヒドロキシメチル)ー5ーメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー3ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例11f) ;

40

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((1S, 5S)ー1ー(ヒドロキシメチル)ー5ーメチルー3ーアザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサンー3ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例11f) ;

(S)ー10ー((5ークロロー2ー((3R, 5R)ー3ーフルオロー5ーヒドロキシピペリジンー1ーイル) ピリミジンー4ーイル) アミノ)ー2ーシクロプロピルー3, 3ージフルオロー7ーメチルー1, 2, 3, 4ーテトラヒドロー [1, 4] オキサゼピノ [2, 3ーc] キノリンー6 (7H)ーオン (実施例11g) ;

50

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3S, 5S) - 3-フルオロ-5-ヒドロキシ
ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-
ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 g) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((R) - 7-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2.5]
オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-
ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 h) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((S) - 7-ヒドロキシ-5-アザスピロ [2.5]
オクタン-5-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-
ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 h) ;

10

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3R, 4S) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4-
メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-
3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサ
ゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 j) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((3S, 4R) - 3- (ヒドロキシメチル) - 4-
メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-
3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサ
ゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 j) ;

20

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- ((2-ヒドロキシエチル) (プロピル) アミノ)
ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチ
ル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-
6 (7H) - オン (実施例 11 k) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- (((R) - 3-メトキシ-2-メチルプロピル)
アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キ
ノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 m) ;

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- (((S) - 3-メトキシ-2-メチルプロピル)
アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キ
ノリン-6 (7H) - オン (実施例 11 m) ;

30

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-
4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -
オン (実施例 11 o) ;

(S) - 1 - (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メ
チル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2,
3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-
カルボニトリル (実施例 11 p) ;

40

(S) - 10 - ((5-クロロ-2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-
4-イル) アミノ) - 2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -
オン (実施例 11 q) ;

(S) - 1 - (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メ
チル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [2,
3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) - 3-メチルアゼ
チジン-3-カルボニトリル (実施例 11 s) ;

(S) - 2 - (1 - (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-
7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ [1, 4] オキサゼ

50

ピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル (実施例 11 t) ;

(S)-10-((2-(アゼチジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11 v) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11 w) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11 x) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 a) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 a) ;

(S)-10-((2-((3S, 5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 b) ;

(S)-10-((2-((3R, 5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 c) ;

(2S)-10-((2-(6-オキサ-3-アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 d) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 e) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3, 3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 e) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 f) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12 f) ;

10

20

30

40

50

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 4, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 g) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 6 - ジメチル - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 g) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 h) ;

10

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 h) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 i) ;

20

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 6 - オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 i) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 8 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [3.5] ノナン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 j) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 8 - ヒドロキシ - 6 - アザスピロ [3.5] ノナン - 6 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 j) ;

30

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルペリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 13 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - メトキシ - 5 - メチルペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 05) ;

40

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジメチル - 1 - オキシドチオモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 09) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2, 6 - ジメチル - 1, 1 - ジオキシドチオモルホリノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 11) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 -

50

ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 13) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 14) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 15) ;

10

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-4- (メチル-d₃) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 15-d3) ;

(2S) -10- ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16) ;

(2S) -10- ((2- ((3S, 5R) -3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

20

(2S) -10- ((2- ((3R, 5S) -3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16 a/b) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17) ;

30

(2S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (2- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 17 a/b) ;

40

(2S) -10- ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 18) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ

50

) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 19) ;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (2 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 20) ;

(2 S) - 10 - ((2 - (3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 21) ;

1 - (5 - クロロ - 4 - ((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル (実施例 12 x 23) ;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 26) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 28) ;

(2 S) - 10 - ((2 - (3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 30) ;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 31) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 32) ;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 33) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 33 a) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 33 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (フルオロメチル) アゼチジン - 1 - イル)

10

20

30

40

50

ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 35) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (2-メチルアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 36) ;

(S) -1- (5-クロロ-4- ((2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (実施例 12 x 38) ;

1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-フルオロ-N, N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 12 x 39) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (4-フルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 42) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 44) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -2- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 45 b) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 4-ジフルオロ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 47) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((2S, 4S) -4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 48 a) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (2- (ヒドロキシメチル) -3-メチルピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 49) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (4, 4-ジフルオロ-2- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 50) ;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10- ((5-フルオロ-2- ((3R, 5S) -3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 13 f 05) ; 及び

(S) -10- ((2- ((1R, 5S) -8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -5-フルオロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4]

10

20

30

40

50

オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 13 p 11)。

【0029】

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

(S) -10- ((5-クロロ-2- (4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 1b) ；

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3, 4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 1c) ；

N- ((3S, 5R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 1f) ；

N- ((3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 1g) ；

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 1i) ；

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 1j) ；

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10- ((5-フルオロ-2- ((3R, 5S) -3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 2a) ；

(S) -10- ((2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7- (メチル-d3) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン-6 (7H) -オン (実施例 3a) ；

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10- ((5-フルオロ-2- ((1R, 5S, 7R) -7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 5a) ；

(2S) -10- ((2- (3-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 7a) ；

(2S) -10- ((2- (8-アセチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 7b) ；

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3- (ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 b) ;

2- ((R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

2- ((S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 i) ;

N- ((R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -4, 4-ジフルオロピペリジン-3-イル) -N-メチルアセトアミド (実施例 9 m) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 p) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (6- (シクロプロピルメチル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 w) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6- ((2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メチル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 x) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (8- (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-3-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 y) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3, 5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 e) ;

(S) -10- ((2- ((3S, 5R) -3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフ

10

20

30

40

50

ルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 b) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 6-ジメチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 g) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 h) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 h) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 i) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -6-オキソヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 i) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -8-ヒドロキシ-6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 j) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -8-ヒドロキシ-6-アザスピロ [3.5] ノナン-6-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 j) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (2, 6-ジメチル-1-オキシドチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 09) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (2, 6-ジメチル-1, 1-ジオキシドチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 11) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (6-ヒドロキシ-4- (メチル-d₃) -1, 4-ジアゼパン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 15-d3) ;

(2S) -10- ((2- ((3S, 5R) -3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (

10

20

30

40

50

実施例 12 x 16 a / b) ;

(2S) - 10 - ((2 - ((3R, 5S) - 3 - (2 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 16 a / b) ;

(2S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - (ジフルオロメチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 26) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 28) ;

(2S) - 10 - ((2 - (3 - (アゼチジン - 1 - カルボニル) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 5 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 30) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 12 x 33 a) ; 及び

1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジメチルピペリジン - 3 - カルボキサミド (実施例 12 x 39) 。

[0030]

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

N - ((3R, 5S) - 1 - (5 - クロロ - 4 - (((S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 6 - オキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 7 - ヘキサヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 10 - イル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アセトアミド (実施例 1 g) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 k) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((R) - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 1 l) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 10 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3R, 5S) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 2 a) ;

(S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7H) - オン (実施例 2 b) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3S, 5R) - 3 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(3S, 5R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((R) -3- (フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 f) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -3- (フルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 f) ;

2- ((R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

2- ((S) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

(R) -1- (5-クロロ-4- ((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エ

10

20

30

40

50

チル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

(S)-1-(5-クロロ-4-((S)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エチル-4, 4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 j) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 a) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 a) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3S, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 b) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 b) ;

(S)-10-((5-フルオロ-2-((3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 d) ;

(S)-10-((5-フルオロ-2-((3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 10 d) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 11 b) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 11 b) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 11 c) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 11 c) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[2, 3-c]キノリン-6(7H)-オン (実施例 11 d) ;

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミ

10

20

30

40

50

ジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11d);

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-3-(ジフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11r);

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-3-(ジフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 11r);

10

(S)-10-(2-((3R, 5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12c);

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12f);

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-2-メチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 12f);

20

(S)-10-(5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 13a);

((S)-10-(5-クロロ-2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 13b);

30

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 14a);

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 14a);

(S)-10-(5-クロロ-2-((R)-4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 14b);

40

(S)-10-(5-クロロ-2-((S)-4, 4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H)-オン (実施例 14b);

(S)-10-(5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [2,

50

3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 03) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3-メトキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 05) ;

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (2, 6-ジメチルチオモルホリノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 06) ;

(2S) -10- ((2- (3- (2- (アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 16) ;

10

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3- (2- (ジメチルアミノ) エトキシ) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 28) ;

(2S) -10- ((2- (3- (アゼチジン-1-カルボニル) -5-メチルピペリジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 30) ;

20

(2S) -10- ((5-クロロ-2- (3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 31) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (4-フルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 42) ;

30

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((S) -4, 4-ジフルオロ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 12 x 47) ;

(2S) -2-シクロプロピル-10- ((2- (4, 4-ジフルオロ-3, 5-ジメチルピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリミジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 13 p 01) ;

(S) -2-シクロプロピル-10- ((2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 13 f 04) ; 及び

40

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10- ((5-フルオロ-2- ((3R, 5S) -3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 13 f 05) 。

【0031】

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

N- ((3R, 5S) -1- (5-クロロ-4- (((S) -2-シクロプロピル-3,

50

3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 1 g) ;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 2 a) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(3R, 5S) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(3S, 5R) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) -N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (実施例 9 c) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3S, 5R)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 d) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((R) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((S) -4, 4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 e) ;

2-((R) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

2-((S) -1-((5-クロロ-4-((S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1, 2, 3, 4, 6, 7-ヘキサヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-10-イル) アミノ) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-イル) アセトアミド (実施例 9 g) ;

(S) -10-((5-クロロ-2-((3S, 4R)-3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c]

10

20

30

40

50

〕キノリン-6(7H)-オン(実施例10a)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,4S)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

〕キノリン-6(7H)-オン(実施例10a)；

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

〕キノリン-6(7H)-オン(実施例12c)；

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-メトキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(2S)-10-((2-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(2S)-10-((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4,4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

(S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]

[0032]

本発明の特定の化合物は、以下の化合物のいずれか、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む：

(S)-10-((5-クロロ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 1 a) ;

(S) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-10- ((5-フルオロ-2- ((3R, 5S) -3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 2 a) ;

(S) -2-シクロプロピル-10- ((2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリミジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 2 b) ;

(S) -10- ((2- (3-オキサ-8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7- (メチル-d3) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] [1, 8] ナフチリジン-6 (7H) -オン (実施例 3 a) ;

(S) -10- ((3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4 b) ;

(S) -2-シクロプロピル-10- ((2, 3-ジクロロピリジン-4-イル) アミノ) -3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4 c) ;

(S) -10- ((2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4 d) ;

(S) -10- ((3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 4 e) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 8 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3S, 5R) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 5S) -3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 9 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- ((3R, 4S) -3, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 10 a) ;

(S) -10- ((5-クロロ-2- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施例 11 q) ;

(S) -10- ((2- (アゼチジン-1-イル) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) -2-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-7-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [2, 3-c] キノリン-6 (7H) -オン (実施

10

20

30

40

50

例 11 v) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 11 w) ;

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - メトキシ - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 05) ;

(2 S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 33) ; 及び

(S) - 10 - ((5 - クロロ - 2 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [2, 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (実施例 12 x 47) 。

【0033】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、例えば、無機又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸、メタンスルホン酸又はマレイン酸との酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩、アンモニウム塩又は薬学的に許容されるカチオンが得られる有機塩基との塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリス - (2 - ヒドロキシエチル) アミンとの塩である。

【0034】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは配列又は空間におけるそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する場合、例えば、それが、4つの異なる基に結合される場合、一対の鏡像異性体が可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けられ得、カーン及びプレログの R - 及び S - 配列則によって、又は分子が偏光面を回転させる方法によって表され、右旋性若しくは左旋性（すなわち、それぞれ (+) 又は (-) - 異性体）として示される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体として、又はその混合物として存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0035】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心を有し得；したがって、このような化合物は、個々の (R) - 若しくは (S) - 立体異性体として、又はその混合物として生成され得る。特に示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲における特定の化合物の記載又は命名は、個々の鏡像異性体及びそのラセミ混合物又はその他の混合物の両方を含むことが意図される。立体化学の決定及び立体異性体の分離のための方法は、当該技術分野において周知であり (Chapter 4 of “Advanced Organic Chemistry”, 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001 における説明を参照)、例えば光学活性出発材料からの合成、又はラセミ形態の分割による。本発明の化合物の一部は、幾何異性体中心 (E - 及び Z - 異性体) を有し得る。本発明が、抗増殖活性を有する全ての光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体及びそれらの混合物を包含することが理解されるべきである。

【0036】

本発明はまた、1つ以上の同位体置換を含む、本明細書において定義される本発明の化合物を包含する。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T)を含む任意の同位体形態であり得；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C を含む任意の同位体形態であり得；Oは、 ^{16}O 及び ^{18}O を含む任意の同位体形態であり得るなどである。

【0037】

本発明の特定の化合物が、例えば、水和物形態などの、溶媒和形態並びに非溶媒和形態で存在し得ることも理解されるべきである。本発明が、抗増殖活性を有する全てのこのような溶媒和形態を包含することが理解されるべきである。

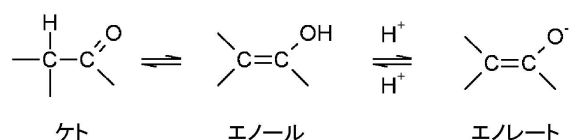
【0038】

本発明の特定の化合物が、多形性を示し得ること、及び本発明が、抗増殖活性を有する全てのこのような形態を包含することも理解されるべきである。

【0039】

本発明の化合物は、いくつかの異なる互変異性体で存在し得、本発明の化合物への言及は、全てのこのような形態を含む。誤解を避けるために、化合物が、いくつかの互変異性体の1つで存在し得る場合、1つのみが、特定の記載又は示され、全ての他の形態が、それにもかかわらず、本発明によって包含される。互変異性体の例としては、例えば、以下の互変異性対：ケト／エノール（以下に示される）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、及びニトロ／アシーニトロのように、ケト－、エノール－、及びエノレート形態が挙げられる。

【化1】



【0040】

本発明の化合物は、本発明の化合物を放出するために、ヒト又は動物身体内で分解されるプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグは、本発明の化合物の物理的特性及び／又は薬物速度論的特性を変化させるために使用され得る。プロドラッグは、本発明の化合物が、特性変性基が結合され得る好適な基又は置換基を含有する場合に形成され得る。プロドラッグの例としては、本発明の化合物中のカルボキシ基又はヒドロキシ基において形成され得るインビボで切断可能なエステル誘導体、及び本発明の化合物中のカルボキシ基又はアミノ基において形成され得るインビボで切断可能なアミド誘導体が挙げられる。

【0041】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能とされる場合及びそのプロドラッグの切断によってヒト又は動物身体内で利用可能とされる場合、本明細書において上に定義される本発明の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成手段によって生成される本発明の化合物及びさらに前駆体化合物の代謝によってヒト又は動物身体内で生成されるこのような化合物を含み、すなわち、本発明の化合物は、合成的に生成された化合物又は代謝的に生成された化合物であり得る。

【0042】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性及び過度の毒性を伴わずに、ヒト又は動物身体への投与に好適であるという妥当な医学的判断に基づくものである。

【0043】

様々な形態のプロドラッグが、例えば以下の文献に記載されている：－

a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309–396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press

, 1985) ;

b) Design of Pro-drugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) ;

c) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991) ;

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992) ;

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988) ;

f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984) ;

g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A. C. S. Symposium Series, Volume 14 ;

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 ; 及び

i) J. Rautio, et al., Nature Reviews Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)。

【0044】

カルボキシ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボで切断可能なエステルである。カルボキシ基を含有する本発明の化合物のインビボで切断可能なエステルは、例えば、ヒト又は動物身体内で切断されて、親酸を生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシのための好適な薬学的に許容されるエステルとしては、メチル、エチル及びtert-ブチルなどの(1~6C)アルキルエステル、メトキシメチルエステルなどの(1~6C)アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、3-フタリジルエステルなどの(1~6C)アルカノイルオキシメチルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチル及び1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルなどの(3~8C)シクロアルキルカルボニルオキシ(1~6C)アルキルエステル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イルメチルエステルなどの2-オキソ-1,3-ジオキサレニルメチルエステル並びにメトキシカルボニルオキシメチル及び1-メトキシカルボニルオキシエチルエステルなどの(1~6C)アルコキシカルボニルオキシ(1~6C)アルキルエステルが挙げられる。

【0045】

ヒドロキシ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボで切断可能なエステル又はエーテルである。ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のインビボで切断可能なエステル又はエーテルは、例えば、ヒト又は動物身体内で切断されて、親ヒドロキシ化合物を生成する薬学的に許容されるエステル又はエーテルである。ヒドロキシ基のための好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、リン酸エステル(ホスホロアミド酸(phosphoramidic)環状エステルを含む)などの無機酸エステルが挙げられる。ヒドロキシ基のためのさらなる好適な薬学的に許容されるエステル形成基としては、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基などの(1~10C)アルカノイル基、エトキシカルボニル、N,N-(1~6C)₂カルバモイル、2-ジアルキルアミノアセチル及び2-カルボキシアセチル基などの(1~10C)アルコキシカルボニル基が挙げられる。フェニルアセチル及びベンゾイル基における環置換基の例としては、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N,N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン-1-イルメチル及び4-(1-4C)アルキルピペラジン-1-イルメチルが挙げられ

る。ヒドロキシ基のための好適な薬学的に許容されるエーテル形成基としては、アセトキシメチル及びピバロイルオキシメチル基などの α -アシルオキシアルキル基が挙げられる。

【0046】

カルボキシ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボで切断可能なアミド、例えばアンモニアなどのアミン、メチルアミンなどの(1~4C)アルキルアミン、ジメチルアミン、N-エチル-N-メチルアミン又はジエチルアミンなどの[(1~4C)アルキル]₂アミン、2-メトキシエチルアミンなどの(1~4C)アルコキシ-(2~4C)アルキルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル-(1~4C)アルキルアミン及びグリシンなどのアミノ酸又はそのエステルとともに形成されるアミドである。

【0047】

アミノ基を有する本発明の化合物の好適な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボで切断可能なアミド誘導体である。アミノ基からの好適な薬学的に許容されるアミドとしては、例えばアセチル、ベンゾイル、フェニルアセチル及び置換ベンゾイル及びフェニルアセチル基などの(1~10C)アルカノイル基とともに形成されるアミドが挙げられる。フェニルアセチル及びベンゾイル基における環置換基の例としては、アミノメチル、N-アルキルアミノメチル、N,N-ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジーン-1-イルメチル及び4-(1~4C)アルキル)ピペラジーン-1-イルメチルが挙げられる。

【0048】

本発明の化合物のインビボ効果は、本発明の化合物の投与後にヒト又は動物身体内で形成される1つ以上の代謝産物によって部分的に発揮され得る。本明細書において上述されるように、本発明の化合物のインビボ効果はまた、前駆体化合物(プロドラッグ)の代謝によって発揮され得る。

【0049】

合成

本発明の化合物は、当該技術分野において公知の任意の好適な技術によって調製され得る。これらの化合物の調製のための特定の方法及び添付の実施例においてさらに記載される。

【0050】

本明細書に記載される合成方法の説明及び出発材料を調製するのに使用される任意の言及される合成方法において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間及び後処理手順を含む全ての提示される反応条件が、当業者によって選択され得ることが理解されるべきである。

【0051】

分子の様々な部分に存在する官能基が、利用される試薬及び反応条件と適合性でなければならないことが、有機合成の当業者によって理解される。

【0052】

本明細書において定義されるプロセスにおける本発明の化合物の合成中、又は特定の出発材料の合成中、望ましくない反応を防ぐために特定の置換基を保護することが望ましいことがあることが理解されるであろう。化学の当業者は、このような保護が必要とされ、どのようにこのような保護基が設けられ、その後除去され得るかを理解するであろう。

【0053】

保護基の例については、例えば、Theodora Greenによる‘Protective Groups in Organic Synthesis’(publisher: John Wiley & Sons)といった、本主題についての多くの一般的なテキストの1つを参照されたい。保護基は、該当する保護基の除去に適切であると文献に記載されるか又は化学の当業者に公知である任意の好都合な方法によって除去され得、このような方法は、分子中の他の箇所の基の最小限の変動を伴い保護基の除去を行うように選択される。

10

20

30

40

50

【0054】

したがって、反応剤が、例えば、アミノ、カルボキシ又はヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に記載される反応のいくつかにおいて基を保護することが望ましいことがある。

【0055】

例として、アミノ又はアルキルアミノ基のための好適な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル又はセーブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、又はアロイル基、例えばベンゾイルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に変化するであろう。したがって、例えば、アルカノイル若しくはアルコキシカルボニル基などのアシル基又はアロイル基が、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又は水酸化ナトリウムなどの好適な塩基との加水分解によって除去され得る。或いは、セーブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸又はリン酸又はトリフルオロ酢酸などの好適な酸による処理によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒における水素化、又は例えばホウ素トリス（トリフルオロアセテート）といったルイス酸による処理によって除去され得る。第一級アミノ基のための好適な代替的な保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミン、又はヒドラジンによる処理によって除去され得るフタロイル基である。

【0056】

ヒドロキシ基のための好適な保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、又はアリールメチル基、例えばベンジルである。上記の保護基のための脱保護条件は、保護基の選択に応じて必然的に変化するであろう。したがって、例えば、アルカノイルなどのアシル基又はアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又はアンモニアなどの好適な塩基による加水分解によって除去され得る。或いは、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒における水素化によって除去され得る。

【0057】

カルボキシ基のための好適な保護基は、例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解によって除去され得る、例えば、エステル化基、例えばメチル若しくはエチル基、又は例えば、酸、例えばトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって除去され得る、例えばセーブチル基、又は例えば、パラジウム炭素などの触媒における水素化によって除去され得る、例えばベンジル基である。樹脂もまた、保護基として使用され得る。

【0058】

生物学的活性

本明細書における実施例の項に記載される生物学的アッセイは、本発明の化合物の薬理学的効果を測定するのに使用され得る。

【0059】

予想されるように、本発明の化合物の薬理学的特性は、構造変化に応じて変化するが、本発明の化合物は、HTRFインビトロアッセイにおいて、ある場合には実施例の項に記載されるOCIELY1分解アッセイにおいても有効であることが分かった。

【0060】

一般に、表1中の実施例の化合物データによって示されるように、本発明の化合物は、実施例の項に記載されるHTRFアッセイにおいて、7.0以上のpIC₅₀を示す。本発明の好ましい化合物は、7.5以上のpIC₅₀を示す。本発明のより好ましい化合物が、8.0以上のpIC₅₀を示す。本発明の最も好ましい化合物は、8.5以上のpIC₅₀を示す。

【0061】

実施例の項において本明細書に記載されるOCIELY1分解アッセイにおいて、表2

中の実施例の化合物データによって示されるように、式 I の化合物はまた、7.0 以上（好ましくは、8.0 以上）の $pD C_{50}$ を示し得る。

【0062】

以下のデータが、実施例について生成された：

【0063】

【表 1】

表 1

実施例	HTRF 平均 pIC_{50}	実施例	HTRF 平均 pIC_{50}	実施例	HTRF 平均 pIC_{50}	実施例	HTRF 平均 pIC_{50}
1a	7.99	9l	7.93	11u	7.94	12x23	8.29
1b	8.71	9m	8.60	11v	8.27	12x24	7.84
1c	8.63	9n	8.31	11w	8.43	12x25	7.8
1d	8.44	9o	8.03	11x	8.45	12x26	8.72
1e	8.49	9p	8.54	11y	7.33	12x28	8.5
1f	8.60	9q	8.37	11z	7.88	12x30	8.7
1g	8.50	9r	8.44	12a	8.20	12x31	8.42
1h	8.44	9s	7.71	12b	8.60	12x32	8.43
1i	8.51	9t	8.37	12c	8.53	12x33a	8.67
1j	8.53	9u	8.38	12d	8.31	12x33b	8.11
1k	7.42	9v	8.33	12e	8.32	12x35	8.27
1l	7.59	9w	8.56	12f	8.02	12x36	8.11
1m	8.03	9x	8.46	12g	8.58	12x38	8.43
1n	7.86	9y	8.56	12h	8.69	12x39	8.6
2a	8.62	9za	8.12	12i	8.89	12x40	7.97
2b	7.65	9zb	8.01	12j	8.58	12x42	8.21
3a	8.79	10a	7.91	12x01	7.57	12x44	8.3
4a	8.46	10b	7.80	12x02	7.67	12x45a	7.95
4b	8.20	10c	8.30	12x03	7.81	12x45b	8.32
4c	7.86	10d	7.68	12x05	8.43	12x46	7.95
4d	7.78	11a	8.56	12x06	7.52	12x47	8.08
4e	7.73	11b	7.48	12x07	7.33	12x48a	8.37
5a	8.82	11c	7.26	12x08	7.23	12x48b	7.73
6a	7.85	11d	7.19	12x09	8.77	12x49	8.2
7a	9.11	11e	9.06	12x10	7.93	12x50	8.15
7b	8.79	11f	8.26	12x11	8.79	13a	8.17
8a	7.97	11g	8.28	12x12	7.25	13b	7.51
9a	8.60	11h	8.25	12x13	8.25	13c12	7.71
9a-1	8.74	11i	7.51	12x14	8.46	13p01	7.07
9a-2	8.53	11j	8.22	12x15-d3	8.75	13p06	7.93
9b	8.51	11k	8.01	12x16a	8.69	13p08	7.98
9c	8.46	11l	7.35	12x16b	8.27	13p11	8.14
9d	8.38	11m	8.41	12x17a	8.4	13p12	7.72
9e	8.43	11n	7.83	12x17b	7.88	13f04	7.23
9f	7.99	11o	8.12	12x18	8.26	13f05	8.18
9g	8.64	11p	8.39	12x19	8.23	14a	7.81
9h	8.47	11q	8.32	12x20	8.43	14b	7.33
9i	8.57	11r	8.00	12x21	8.45		
9j	8.38	11s	8.41	12x22	7.64		
9k	8.37	11t	8.46				

【0064】

【表 2】

表 2

実施例	OCI-LY1 平均	実施例	OCI-LY1 平均	実施例	OCI-LY1 平均	実施例	OCI-LY1 平均
1g	8.76	9f	7.72	11r	7.57	12x16a	8.4
1k	7.8	9g	8.16	12c	8.44	12x28	6.43
1l	7.56	9j	7.99	12f	8.1	12x30	8.2
2a	8.86	9p	8.33	13a	8.49	12x31	8.27
2b	7.87	10a	8.46	13b	7.39	12x42	7.02
9a	8.42	10b	7.23	14a	7.8	12x47	8.08
9a-1	8.61	10d	7.54	14b	7.41	13p01	7.95
9c	8.79	11b	7.22	12x03	8.21	13f04	7.5
9d	8.13	11c	7.33	12x05	8.47	13f05	8.53
9e	8.3	11d	7.04	12x06	7.51		

10

【0065】

医薬組成物

本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤又は担体とともに、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

20

【0066】

本発明の組成物は、経口使用（例えば錠剤、舐剤、硬質又は軟質カプセル、水性又は油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末又は顆粒、シロップ又はエリキシル剤）、局所使用（例えばクリーム、軟膏、ゲル、又は水性若しくは油性溶液又は懸濁液）、吸入による投与（例えば微粉化粉末又は液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば微粉化粉末として）又は非経口投与（例えば静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内又は筋肉内投与用の滅菌水性若しくは油性溶液として、又は直腸投与用の坐薬として）に好適な形態であり得る。

【0067】

本発明の組成物は、当該技術分野において周知の従来の医薬品賦形剤を用いて、従来の手順によって得られる。したがって、経口使用が意図される組成物は、例えば、1つ以上の着色剤、甘味剤、香料及び／又は防腐剤を含有し得る。

30

【0068】

治療に使用するための有効量の本発明の化合物は、本明細書において言及される増殖状態を治療若しくは予防し、その進行を遅らせ、及び／又はこの状態に関連する症状を軽減するのに十分な量である。

【0069】

1つ以上の賦形剤と組み合わせられて、単一の剤形を生成する有効成分の量は、治療される個体及び特定の投与経路に応じて必然的に変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与が意図される製剤は、一般に、全組成物の約5～約98重量パーセントで変化し得る適切及び好都合な量の賦形剤と配合された例えば、0.5mg～0.5gの活性薬剤（より好適には、0.5～100mg、例えば1～30mg）を含有するであろう。

40

【0070】

式Iの化合物の治療又は予防目的のための用量のサイズは、医薬の周知の原則にしたがって、病態の性質及び重症度、動物又は患者の年齢及び性別並びに投与経路に応じて、当然変化するであろう。

【0071】

治療又は予防目的のために本発明の化合物を使用する際、それは、一般に、例えば、0.1mg/kg～75mg/kg体重の範囲内の1日の用量が、投与される（必要に応じて分割用量で投与される）ように投与される。一般に、非経口経路が用いられる場合、より少ない用量が投与される。したがって、例えば、静脈内又は腹腔内投与については、例

50

例えば、 $0.1 \text{ mg/kg} \sim 30 \text{ mg/kg}$ 体重の範囲内の用量が、一般に使用される。同様に、吸入による投与については、例えば、 $0.05 \text{ mg/kg} \sim 25 \text{ mg/kg}$ 体重の範囲内の用量が使用される。経口投与はまた、特に錠剤の形態で好適であり得る。典型的に、単位剤形は、約 $0.5 \text{ mg} \sim 0.5 \text{ g}$ の本発明の化合物を含有するであろう。

【0072】

治療的使用及び用途

本発明は、BCL6 活性の阻害剤として機能する化合物を提供する。

【0073】

したがって、本発明は、インビトロ又はインビボで BCL6 活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させることを含む方法を提供する。

10

【0074】

本発明はまた、治療を必要とする患者における、BCL6 活性が関与する疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0075】

本発明は、インビトロ又はインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物と接触させることを含む方法を提供する。

20

【0076】

本発明は、治療を必要とする患者における増殖性疾患を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0077】

本発明は、治療を必要とする患者における癌を治療する方法であって、治療有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。

【0078】

本発明は、治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を提供する。

30

【0079】

本発明は、増殖状態の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を提供する。

【0080】

本発明は、癌の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、癌は、ヒト癌である。

【0081】

本発明は、BCL6 活性の阻害（すなわち、BCL6 転写抑制及び／又はコリプレッサー結合の阻害）において使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を提供する。

40

【0082】

本発明の特定の化合物は、BCL6 に結合し、BCL6 の分解を開始させることが分かった。したがって、本発明はまた、BCL6 の分解において使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を提供する。

【0083】

本発明は、BCL6 活性が関与する疾患又は障害の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を提

50

供する。

【0084】

本発明は、増殖状態の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0085】

本発明は、癌の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用を提供する。好適には、薬剤は、ヒト癌の治療に使用するためのものである。

【0086】

本発明は、BCL6活性の阻害（すなわち、BCL6転写抑制及び／又はコリプレッサー結合の阻害）のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0087】

本発明は、BCL6の分解のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0088】

本発明は、BCL6活性が関与する疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物の使用を提供する。

【0089】

「増殖性疾患」及び「増殖状態」という用語は、本明細書において同義的に使用され、インビトロか又はインビボかにかかわらず新生物性又は過形成性の増殖などの、所望されない過剰な又は異常な細胞の望ましくない又は無制御の細胞増殖に関する。増殖状態の例としては、限定はされないが、悪性新生物及び腫瘍、癌（乳癌、非小細胞肺癌（NSCLC）及び扁平上皮癌（SCC）（頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む）を含む）、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ALL）及び慢性骨髄性白血病（CML）を含む）、リンパ腫（急性リンパ芽球性白血病（ALL）及び慢性骨髄性白血病（CML）を含む）、乾癬、骨疾患、線維増殖性疾患（例えば、結合組織の）、及びアテローム性動脈硬化症を含むがこれらに限定されない前悪性及び悪性細胞増殖が挙げられる。限定はされないが、リンパ系、血液、肺、結腸、乳房、卵巣、前立腺、肝臓、脾臓、脳、及び皮膚を含む任意のタイプの細胞が治療され得る。

【0090】

抗癌効果は、限定はされないが、細胞増殖の調節、血管新生（新たな血管の形成）の阻害、転移（起点からの腫瘍の拡散）の阻害、浸潤（隣接する正常な構造への腫瘍細胞の拡散）の阻害、又はアポトーシス（プログラム細胞死）の促進を含む1つ以上の機構を介して生じ得る。

【0091】

BCL6の阻害剤である、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、様々なBCL6媒介性の病態における潜在的な治療的用途を有する。BCL6発現は、様々なリンパ腫に関連付けられている（Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3-12）。BCL6は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）における染色体転座に関与しており、BCL6の阻害剤は、DLBCL細胞（Cerchiatti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400-411）、原発性低悪性度濾胞性リンパ腫細胞（Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885-893）及びバーキットリンパ腫細胞（Polio et al., Nat. Med., 2004, 10, 1329-1335）を殺滅することが報告されている。BCL6は、濾胞性ヘルパーT細胞の形成に必要とされ（Hatziet al., J Exp. Med., 2015, 212(4), 539-553）、これは、BCL6阻害剤が、BCL6が強く発現される血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）を治療するのに使用され得

10

20

30

40

50

る可能性を提起している (Cortés & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434-443)。

【0092】

BCL6はまた、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に対して後天性耐性を有する白血病細胞にも関与している。TKIは、典型的に、白血病幹細胞を根絶することができず、これは、多くの場合、最初の治療後に白血病の再発を引き起こし得る。BCL6は、Ph+急性リンパ芽球性白血病 (ALL) (Duy et al., Nature, 2011, 473, 384-388) 及びPh+慢性骨髄性白血病 (CML) (Hurtz et al., J Exp Med, 2011, 208 (11), 2163-2174) の両方におけるTKI薬物耐性経路の重要な構成要素として同定されている。したがって、BCL6の阻害剤は、TKIと組み合わせて、ALL及びCMLを治療するのに使用され得る。

10

【0093】

さらなる非造血器固形腫瘍は、BCL6の阻害剤で治療され得る。BCL6は、乳房腫瘍の約50%において増幅され、トリプルネガティブ乳癌細胞株を含む多くの乳癌細胞株において発現される (Walker et al., Oncogene, 2015, 34, 1073-1082)。BCL6はまた、主に、DNA損傷修復に関与する遺伝子の抑制により、非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞の生存及び増殖に重要である (Marullo et al., Proc 107th Annual Meeting AACR, 2016, Abstract nr 1271及びDeb et al., Cancer Res., 2017, Apr. 4, doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3052)。BCL6増幅はまた、扁平上皮癌 (SCC) (頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む) においてよく見られ得る。さらに、BCL6の阻害が、神経膠腫及び膠芽細胞腫の好適な治療標的であることが報告されている (Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2017, 114 (15), 3981-3986; Fabre et al., PLoS One, 2020, 15 (4): e0231470)。

20

【0094】

本明細書のさらなる特徴によれば、リンパ腫 (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、バーキットリンパ腫 (BL) 及び血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (AITL) を含む)、白血病 (急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、及び慢性骨髄性白血病 (CML) を含む) 及び多発性骨髄腫などの血液癌、並びに固形腫瘍 (神経膠腫、乳癌、非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び扁平上皮癌 (SCC) (頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む) を含む) の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

30

【0095】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL、FL、BL及びAITLを含むリンパ腫の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0096】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL及びFLの治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0097】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、ALL、AML及びCMLを含む白血病の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【0098】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、神経膠腫、乳癌、NSCLC及びSCCを含む固形腫瘍の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

50

【0099】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、リンパ腫（DLBCL、FL、BL及びAITLを含む）、白血病（ALL、AML及びCMLを含む）及び多発性骨髄腫などの血液癌、並びに固形腫瘍（神経膠腫、乳癌、NSCLC及びSCC（頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む）を含む）を、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療するための方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0100】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL、FL、BL及びAITLを含むリンパ腫を、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療するための方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

10

【0101】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL及びFLを、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療するための方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0102】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、ALL、AML及びCMLを含む白血病を、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療するための方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

20

【0103】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、固形腫瘍（神経膠腫、乳癌、NSCLC及びSCC（頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む）を含む）を、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療するための方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0104】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、リンパ腫（DLBCL、FL、BL及びAITLを含む）、白血病（ALL、AML及びCMLを含む）及び多発性骨髄腫などの血液癌、並びに固形腫瘍（神経膠腫、乳癌、NSCLC及びSCC（頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む）を含む）の治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

30

【0105】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL、FL、BL及びAITLを含むリンパ腫の治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0106】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、DLBCL及びFLの治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

40

【0107】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、ALL、AML及びCMLを含む白血病の治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0108】

本明細書のこの態様のさらなる特徴によれば、固形腫瘍（神経膠腫、乳癌、NSCLC及びSCC（頭頸部、食道、肺及び卵巣のSCCを含む）を含む）の治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容され

50

る塩の使用が提供される。

【0109】

BCL6はまた、癌分野以外の他の病態に関連付けられている。これらとしては、HIV (Cai et al., J. Virol., 2019, 93, e01073/1-e01073/15)、敗血症 (Zhang et al., Int. Immunopharmacol., 2019, 75, 105789)、移植片対宿主病 (Paz et al. Blood, 2019, 133, 94-99)、非アルコール性脂肪性肝炎 (Sommarset al., eLife, 2019, 8, e43922/1-e43922/25; Chikada et al., Sci. Rep., 2020, 10, 9704)を含む非アルコール性脂肪肝疾患及び自己免疫疾患 (Crotty, Immunity, 2014, 41, 529-542; Lintermann et al., J. Exp. Med. Vol., 2008, 206 (3), 561-576)が挙げられる。自己免疫疾患又は病態の例としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、免疫性血小板紫斑病、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、血清反応陰性脊椎関節症、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、ヒューズ症候群、乾癬、乾癬性関節炎、重症筋無力症、血小板減少性紫斑病、アジソン病、原発性胆汁性肝硬変、びまん性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性硬化性胆管炎、限局性強皮症、自己免疫性ブドウ膜炎、後天性血友病、悪性貧血、天疱瘡、類天疱瘡及び白斑が挙げられる。

【0110】

一実施形態において、本発明は、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、免疫性血小板紫斑病、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、血清反応陰性脊椎関節症、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、ヒューズ症候群、乾癬、乾癬性関節炎、重症筋無力症、血小板減少性紫斑病、アジソン病、原発性胆汁性肝硬変、びまん性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性硬化性胆管炎、限局性強皮症、自己免疫性ブドウ膜炎、後天性血友病、悪性貧血、天疱瘡、類天疱瘡又は白斑など）、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療に使用するための、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物を提供する。

【0111】

一実施形態において、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、免疫性血小板紫斑病、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、血清反応陰性脊椎関節症、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、ヒューズ症候群、乾癬、乾癬性関節炎、重症筋無力症、血小板減少性紫斑病、アジソン病、原発性胆汁性肝硬変、びまん性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性硬化性胆管炎、限局性強皮症、自己免疫性ブドウ膜炎、後天性血友病、悪性貧血、天疱瘡、類天疱瘡又は白斑など）、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎の治療に使用するための薬剤の製造における、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、又は医薬組成物の使用が提供される。

【0112】

一実施形態において、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、グレーブス病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、1型糖尿病、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、ギラン・バレー症候群、免疫性血小板紫斑病、アテローム性動脈硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、血清反応陰性脊椎関節症、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、ヒューズ症候群、乾癬、乾癬性関節炎、重症筋

無力症、血小板減少性紫斑病、アジソン病、原発性胆汁性肝硬変、びまん性強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性硬化性胆管炎、限局性強皮症、自己免疫性ブドウ膜炎、後天性血友病、悪性貧血、天疱瘡、類天疱瘡又は白斑など）、HIV、敗血症、移植片対宿主病、非アルコール性脂肪肝疾患又は非アルコール性脂肪性肝炎を、このような治療を必要とするヒトなどの温血動物において治療する方法であって、有効量の、本明細書において定義される化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む方法が提供される。

【0113】

投与経路

本発明の化合物又はこれらの化合物を含む医薬組成物は、全身、末梢又は局所のいずれかにかかわらず（すなわち、所望の作用部位で）任意の好都合な投与経路によって対象に投与され得る。

【0114】

投与経路としては、限定はされないが、経口（例えば、摂取による）；口腔；舌下；経皮（例えば、パッチ、膏薬などによるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、膏薬などによるものを含む）；鼻腔内（例えば、経鼻スプレーによる）；経眼（例えば、点眼剤による）；経肺（例えば、例えば、口又は鼻を介した、例えば、エアロゾルを用いた吸入又は吹送治療による）；直腸（例えば、坐薬又はかん腸剤による）；経膣（例えば、膣坐薬による）；例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、脊髄内、嚢内、嚢下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、及び胸骨内を含む注射による非経口経路；例えば、皮下又は筋肉内といったデポー又はレザバーの移植による非経口経路が挙げられる。

【0115】

組合せ治療

本明細書において上に定義される抗増殖治療は、単独の治療として適用され得るか、又は本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法若しくは化学療法を含んでもよい。このような化学療法は、抗腫瘍剤の以下のカテゴリーの1つ以上を含み得る：－

(i) アルキル化剤（例えばシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミド及びニトロソウレア）；代謝拮抗剤（例えばシタラビン、ゲムシタビン及び葉酸拮抗剤（5-フルオロウラシル及びテガフルのようなフルオロピリミジンなど）、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、及びヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン及びミトラマイシンのようなアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン及びビノレルビンのようなピンカアルカロイド、並びにタキソール及びタキソテル（taxotere）のようなタキソイド、並びにポロキナーゼ阻害剤）；並びにトポイソメラーゼ阻害剤（例えばエトポシド及びテニポシド、アムサクリン、トポテカン及びカンプトテシンのようなエポドフィロトキシン）などの内科的腫瘍学において使用される他の抗増殖／抗新生物薬及びそれらの組合せ；

(ii) 抗エストロゲン薬（例えばタモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン及びヨードキシフェン）、抗アンドロゲン薬（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド及び酢酸シプロテロン）、LHRHアンタゴニスト又はLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリン及びブセレリン）、プロゲステゲン（例えば酢酸メゲストロール）及びコルチコステロイド（例えばデキサメタゾン、プレドニゾン及びプレドニゾロン）を含むステロイドホルモン、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボロゾール及びエキセメスタンとして）及びフィナステリドなどの5 α -レダクターゼの阻害剤などの細胞増殖抑制剤；

(iii) 抗浸潤剤 [例えば4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン

10

20

30

40

50

ー４－イルオキシキナゾリン（ＡＺＤ０５３０；国際特許出願国際公開第０１／９４３４１号パンフレット）、Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－〔６－〔４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル〕－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ〕チアゾール－５－カルボキサミド（ダサチニブ、ＢＭＳ－３５４８２５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２００４，４７，６６５８－６６６１）及びボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）のようなｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリー阻害剤、及びマリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体機能の阻害剤又はヘパナーゼに対する抗体】；

（ｉｖ）増殖因子機能の阻害剤：例えばこのような阻害剤としては、増殖因子抗体及び増殖因子受容体抗体（例えば抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツズマブ〔Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標）〕、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ〔Ｅｒｂｉｔｕｘ、Ｃ２２５〕及びＳｔｅｒｎ ｅｔ ａｌ．（Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ／ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ、２００５，Ｖｏｌ．５４，ｐｐ１１－２９）によって開示される任意の増殖因子又は増殖因子受容体抗体が挙げられ；このような阻害剤はまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮増殖因子ファミリーの阻害剤（例えばＮ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４）及び６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）－キナゾリン－４－アミン（ＣＩ １０３３）などのＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどのｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤）；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン増殖因子ファミリーの阻害剤；イマチニブ及び／又はニロチニブ（ＡＭＮ１０７）などの血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤などのＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達阻害剤、例えばソラフェニブ（ＢＡＹ ４３－９００６）、チピファルニブ（Ｒ１１５７７７）及びロナファルニブ（ＳＣＨ６６３３６））、ＭＥＫ及び／又はＡＫＴキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、Ｐｌｔ３キナーゼ阻害剤、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体（インスリン様増殖因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤（例えばＡＺＤ１１５２、ＰＨ７３９３５８、ＶＸ－６８０、ＭＬＮ８０５４、Ｒ７６３、ＭＰ２３５、ＭＰ５２９、ＶＸ－５２８及びＡＸ３９４５９）並びにＣＤＫ２及び／又はＣＤＫ４阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤を含み；

（ｖ）血管内皮増殖因子の効果を阻害するものなどの血管新生阻害剤〔例えば抗血管内皮細胞増殖因子抗体バシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））及び例えばバンデタニブ（ＺＤ６４７４）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７）、スニチニブ（ＳＵ１１２４８）、アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）、パゾパニブ（ＧＷ ７８６０３４）及び４－（４－フルオロ－２－メチルインドール－５－イルオキシ）－６－メトキシ－７－（３－ピロリジン－１－イルプロポキシ）キナゾリン（ＡＺＤ２１７１；国際公開第００／４７２１２号パンフレット中の実施例２４０）などのＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤、国際特許出願国際公開第９７／２２５９６号パンフレット、国際公開第９７／３００３５号パンフレット、国際公開第９７／３２８５６号パンフレット及び国際公開第９８／１３３５４号パンフレットに開示されるものなどの化合物、並びに他の機構によって作用する化合物（例えばリノミド、インテグリン $\alpha v \beta 3$ 機能の阻害剤及びアンギオスタチン）〕；

（ｖｉ）コンプレタスタチンＡ４、並びに国際特許出願国際公開第９９／０２１６６号パンフレット、国際公開第００／４０５２９号パンフレット、国際公開第００／４１６６９号パンフレット、国際公開第０１／９２２２４号パンフレット、国際公開第０２／０４４３４号パンフレット及び国際公開第０２／０８２１３号パンフレットに開示される化合物などの血管損傷剤；

（ｖｉｉ）エンドセリン受容体拮抗薬、例えばジボテンタン（ＺＤ４０５４）又はアト

10

20

30

40

50

ラセンタン；

(v i i i) DNA 損傷応答 (DDR) 経路の阻害剤、例えば ATM の阻害剤 (KU-60019、M3541、AZD0156 又は AZD1390 など) 及び ATR (M6620、AZD6738 又は BAY1895344 など)；

(i x) アンチセンス治療、例えば ISIS 2503、抗 ras アンチセンスなどの上に列挙される標的に指向されるもの；

(x) 例えば異常 p53 又は異常 BRCA1 若しくは BRCA2 などの異常遺伝子を置き換える手法、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼ又は細菌性ニトロ還元酵素酵素を用いるものなどの GDEPT (遺伝子指向性酵素プロドラッグ治療) 手法、並びに多剤耐性遺伝子治療などの化学療法又は放射線療法に対する患者の耐性を高める手法を含む遺伝子治療手法；並びに

(x i) 例えば、インターロイキン2、インターロイキン4 又は顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクションなどの患者腫瘍細胞の免疫原性を高めるエキスピボ及びインピボ手法、T細胞アネルギーを低減する手法、サイトカインがトランスフェクトされた樹状細胞などのトランスフェクトされた免疫細胞を用いる手法、サイトカインがトランスフェクトされた腫瘍細胞株を用いる手法、抗イディオタイプ抗体を用いる手法、及びチェックポイント阻害剤 (CTLA-4 (例えばイピリムマブを標的とする阻害剤など)、PD-1 (例えばニボルマブ、ペムブロリズマブ又はセミプリマブ) 又は PD-L1 (例えばアテゾリズマブ、アベルマブ又はデュルバルマブ)) を用いる手法を含む免疫療法手法。

【0116】

特定の実施形態において、本明細書において上に定義される抗増殖治療は、本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法若しくは化学療法を含んでいてもよく、ここで、化学療法は、プロカルバジン、カルムスチン、シタラビン、ロムスチン、イリノテカン、テモゾロミド、シスプラチン、カルボプラチン、ドキシソルビシン、メトトレキサート、エトポシド、シクロホスファミド、イホスファミド、及びビンクリスチンから選択される1つ以上の抗腫瘍剤を含み得る。

【0117】

別の特定の実施形態において、本明細書において上に定義される抗増殖治療は、本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法若しくは化学療法を含んでいてもよく、ここで、化学療法は、BCL-2ファミリー阻害剤 (例えばベネトクラクス及び／又はナビトクラクス)、BTK阻害剤 (例えばイブルチニブ、アカラブルチニブ、チラブルチニブ (ONO/GS-4059)、BGB-3111 又はスベブルチニブ (CC-292)、TNF阻害剤 (例えばレナリドミド)、EZH2阻害剤 (例えばタゼメトスタット、CPI-0209、CPI-1205、DS-3201、HH2853 PF-06821497、GSK126、GSK343、SHR2554 又は EPZ011989)、コルチコステロイド (例えばデキサメタゾン、プレドニゾン又はプレドニゾロン)、HDAC阻害剤 (例えばパノビノスタット、エンチノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット又はボリノスタット)、ATR 又は ATM キナーゼ阻害剤及び EGFR チロシンキナーゼ阻害剤から選択される1つ以上の化学療法剤を含み得る。

【0118】

このような複合治療は、治療の個々の成分の同時、連続又は別々の投与によって達成され得る。このような組合せ生成物は、本明細書において上述される投与量範囲内の本発明の化合物及びその承認された投与量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤を用いる。

【0119】

本発明のこの態様によれば、癌 (例えば固形腫瘍を含む癌) の治療に使用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及び別の抗腫瘍剤を含む組合せが提供される。

【0120】

本発明のこの態様によれば、癌 (例えば固形腫瘍を含む癌) などの増殖状態の治療に使

10

20

30

40

50

用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及び本明細書において上に列挙される抗腫瘍剤のいずれか1つを含む組合せが提供される。

【0121】

本発明のこの態様によれば、癌の治療に使用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及びチロシンキナーゼ阻害剤を含む組合せが提供される。

【0122】

本発明のこの態様によれば、白血病（ALL又はCMLなど）の治療に使用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及びチロシンキナーゼ阻害剤を含む組合せが提供される。

10

【0123】

本発明のこの態様によれば、リンパ腫の治療に使用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及びEZH2阻害剤を含む組合せが提供される。

【0124】

本発明のこの態様によれば、癌の治療に使用するための組合せであって、本明細書において上に定義される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物、及びコルチコステロイドを含む組合せがさらに提供される。

20

【0125】

本発明のさらなる態様において、本明細書において上に列挙されるものから任意に選択される別の抗腫瘍剤と組み合わせて、癌の治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0126】

本発明のさらなる態様において、本明細書において上に列挙されるものから任意に選択されるチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて、癌の治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0127】

本発明のさらなる態様において、本明細書において上に列挙されるものから任意に選択されるチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて、白血病（ALL又はCMLなど）の治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

30

【0128】

本発明のさらなる態様において、本明細書において上に列挙されるものから任意に選択されるEZH2阻害剤と組み合わせて、癌の治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

【0129】

本発明のさらなる態様において、本明細書において上に列挙されるものから任意に選択されるEZH2阻害剤と組み合わせて、リンパ腫の治療に使用するための、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物が提供される。

40

【0130】

本明細書において、「組合せ」という用語が使用される場合、これが、同時、別々の又は連続投与を指すことが理解されるべきである。本発明の一態様において、「組合せ」は、同時投与を指す。本発明の別の態様において、「組合せ」は、別々の投与を指す。本発明のさらなる態様において、「組合せ」は、連続投与を指す。投与が連続又は別々の投与である場合、第2の成分の投与の遅延は、組合せの有益な効果を損なうようなものであるべきではない。

【0131】

本発明のさらなる態様によれば、薬学的に許容される希釈剤又は担体とともに、抗腫瘍

50

剤（本明細書において上に列挙されるものから任意に選択される）と組み合わせて、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物若しくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される。

【0132】

本発明の特定の実施形態は、添付の図面を参照して、本明細書においてさらに後述される。

【図面の簡単な説明】

【0133】

【図1】フローサイトメトリー脾細胞階層的ゲーティング手法を示す：GC B細胞を、以下の階層的ゲーティング手法にしたがってゲーティングした：生存細胞→単一の細胞（ダブレット除外）→リンパ球→CD19+CD20+→GL7+CD95+（薄い四角）；非GC B細胞を、以下の階層的ゲーティング手法にしたがってゲーティングした：生存細胞→単一の細胞（ダブレット除外）→リンパ球→CD19+CD20+→GL7-CD95-（濃い四角）。

10

【図2】様々な濃度の実施例4bを用いない（ビヒクル）又は用いた、非GC B細胞内におけるBCL6（幾何平均蛍光強度-GeoMFI）のフローサイトメトリー発現レベルを示す。刺激された及び非刺激B細胞BCL6発現が、それぞれ上側及び真ん中の破線で示される一方、下側の破線は、CD4で刺激されたT細胞の生物学的背景の発現を表す。

【図3】様々な濃度の実施例4bを用いない（ビヒクル）又は用いた、GC B細胞内におけるBlimp（幾何平均蛍光強度-GeoMFI）のフローサイトメトリー発現レベルを示す。非刺激及び刺激された非GC B細胞Blimp発現が、破線で示される。

20

【図4】実施例4bを用いない（ビヒクル）又は実施例4b（10 μM）を用いた、CD19+CD21+脾臓細胞における系統マーカーGL7及びCD95の発現によって定義されるGC B細胞の数を示す。

【実施例】

【0134】

略語

APCI：大気圧化学イオン化

aq.：水溶液

Ar：アルゴン

30

Boc：t-ブチルオキシカルボニル保護基

br：幅広（NMRスペクトル中）

conc.：濃縮

d：二重線（NMRスペクトル中）

DCM：ジクロロメタン

DIPEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

E SI：エレクトロスプレーイオン化

EtOAc：酢酸エチル

40

EtOH：エタノール

FID：自由誘導減衰

h：時間

HATU：N-[(ジメチルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロー[4,5-b]ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

HRMS：高分解能質量分析法

Pd触媒反应用のJosiphosリガンド：(R)-1-[(S)-2-(ジクロヘキシルホスフィノ)フェロセニル]エチル-tert-ブチルホスフィン

50

KP-Sil: Biotage KP-Sil (50 μ Mの無定形シリカ)

LCMS: 液体クロマトグラフィー及び質量分析法

MeOH: メタノール

MeCN: アセトニトリル

MS: 質量分析法

Ms: メシル (メタンスルホニル)

m: 多重線 (NMRスペクトル中)

MHz: メガヘルツ

min: 分

mins: 分

mL: ミリリットル

m/z: 質量電荷比

NMP: N-メチルピロリジノン

NMR: 核磁気共鳴

Pd/C: パラジウム活性炭

ppm: 百万分率

q: 四重線 (NMRスペクトル中)

QToF: 四重極飛行時間型

quin.: 五重線 (NMRスペクトル中)

Rt、RT: 保持時間 (LCMS中)

rt: 室温

s: 一重線 (NMRスペクトル中)

SCX-2: 強カチオン交換 (例えばIsolute (登録商標) SCX-2 カラム)

t: 三重線 (NMRスペクトル中)

Tf: トリフレート (トリフルオロメタンスルホネート)

TFA: トリフルオロ酢酸

THF: テトラヒドロフラン

T3P: プロピルホスホン酸無水物

μ L: マイクロリットル

UPLC: 超高速液体クロマトグラフィー

キサントホス: 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
【0135】

分析方法: LCMS

方法T2

LC/MS及びHRMS分析を、デュアルマルチモードAPCI/ESIソースとともに6210飛行時間型質量分析計に連結されたAgilent 1200 series HPLC及びダイオードアレイ検出器において行った。分析的分離を、254 nmにおける検出を用いて、2分間の勾配溶離において1.5 mL/分の流量を用いて、Merck Chromolith Flashカラム (RP-18e、25 $\times$ 2 mm) において40 $^{\circ}$ Cで行った。移動相は、メタノール (溶媒A) 及び水 (溶媒B) の混合物であり、両方とも0.1%のギ酸を含有する。勾配溶離は、以下のとおりであった: 1.25分間にわたって5:95 (A/B) から100:0 (A/B)、100:0 (A/B) で0.5分間、次に、0.05分間にわたって5:95 (A/B) に戻し、最後に、5:95 (A/B) で0.2分間。

【0136】

方法T4

30 $^{\circ}$ Cで、以下のように4分間の勾配溶離において0.75 mL/分の流量を用いたことを除いて、方法T2のとおりである: 2.5分間にわたって5:95 (A/B) から100:0 (A/B)、100:0 (A/B) で1分間、次に、0.1分間にわたって5:95 (A/B) に戻し、最後に、5:95 (A/B) で0.4分間。

10

20

30

40

50

【0137】

方法X2

LC/MS及びHRMS分析を、マルチモードESI/APCIソースを備えたWaters G2 QToF質量分析計に連結されたWaters Acquity UPLC及びダイオードアレイ検出器において行った。分析的分離を、254 nmにおける検出を用いて、2分間の勾配溶離において0.5 mL/分の流量を用いて、Phenomenex Kinetex C18カラム(30×2.1 mm、2.6 μ 、100 Å)において30℃で行った。移動相は、メタノール(溶媒A)及び水(溶媒B)の混合物であり、両方とも0.1%のギ酸を含有する。勾配溶離は、以下のとおりであった：1.25分間にわたって10:90 (A/B) から90:10 (A/B)、90:10 (A/B) で0.5分間、次に、0.15分間にわたって10:90 (A/B) に戻し、最後に、10:90 (A/B) で0.1分間。

10

【0138】

方法X4

以下のように4分間の勾配溶離において0.3 mL/分の流量を用いたことを除いて、方法X2のとおりである：3分間にわたって10:90 (A/B) から90:10 (A/B)、90:10 (A/B) で0.5分間、次に、0.3分間にわたって10:90 (A/B) に戻し、最後に、10:90 (A/B) で0.2分間。

【0139】

分析方法：NMR

NMRデータを、5 mm BBO/QNPプローブを備えたBruker Avance 500分光計、又は5 mm TCI Cryo-Probeを備えたBruker Avance Neo 600分光計において収集した。¹H及び¹³Cスペクトルは、内部重水素化溶媒を基準とした。全てのNMRデータを、298 Kの温度で取得した。全てのデータを、Bruker Topspin 2.1又はBruker Topspin 4を用いて取得及び処理した。

20

【0140】

¹H NMRスペクトルを、16スキャンでBruker standard 1D zg 30パルスシーケンスを用いて取得した。スイープ幅は、20.5 ppmであり、FIDは、64 k時間ードメインデータ点を含んでいた。

30

【0141】

精製方法

本文中に特に記載されない限り、分取HPLC精製を、水：メタノール(両方とも0.1%のギ酸で調整されている)の15分間の勾配、例えば20 mL分⁻¹(又は30 mmカラムについては40 mL分⁻¹)の流量で、90:10から0:100又は60:40から0:100を用いて、ACE 5 C18-PFP 250×21.2 mm(又は30 mm)カラムを用いて、Agilent 6120 MS-Prep LCにおいて行った。

【0142】

フラッシュカラムクロマトグラフィーを、予め充填されたBiotage SNAP K P-Silカラムを用いて行った。逆相クロマトグラフィーを、必要に応じてBiotage SNAP Ultra C-18 12 g及び30 gカラムを用いて行った。

40

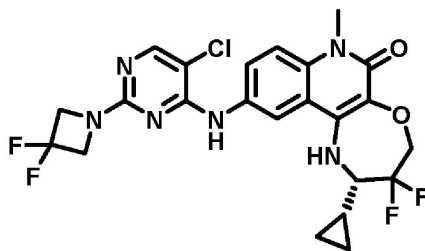
【0143】

実施例化合物

実施例1a：(S)-10-(5-クロロ-2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

50

【化 2】

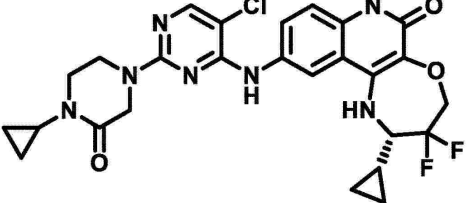
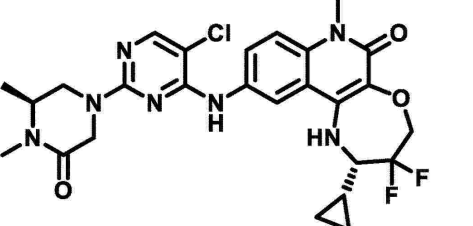


アルゴン下でアセトニトリル（0.6 mL）中の（S）-2-シクロプロピル-10-
 （（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）アミノ）-3,3-ジフルオロ-7-メチ
 ル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-
 6(7H)-オン（中間体A1、11.5 mg、0.025 mmol）、3,3-ジフル
 オロアゼチジン塩酸塩（8 mg、0.062 mmol）及びDIPEA（80 μ L、0.
 46 mmol）の混合物を、1時間にわたって80℃に加熱し、次に、マイクロ波照射下
 で、19時間にわたって120℃にさらに加熱した。粗生成物を減圧下で濃縮し、DMS
 O（1 mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（12 g Biotage Ultra
 C18、水中10-60-90-100%のメタノール、0.1%のギ酸調整剤）によっ
 て精製した。生成物を含有する画分を組み合わせて、メタノール（10 mL）で洗浄し、
 2 Mのメタノールアンモニア（25 mL）で溶離しながらSCX-2（2 g）カラムに通
 した。アンモニア画分を組み合わせて、減圧下で蒸発させて、表題化合物をオフホワイト
 の固体（4.3 mg、0.008 mmol）として得た。¹H NMR（600 MHz、
 メタノール-d₄） δ 8.14（d, J=2.1 Hz, 1H）、8.02（s, 1H）、
 7.95（dd, J=9.1, 2.1 Hz, 1H）、7.55（d, J=9.1 Hz, 1H）、
 4.52-4.34（m, 6H）、3.72（s, 3H）、3.36-3.29
 （m, 1H）、1.44-1.37（m, 1H）、0.83-0.76（m, 1H）、0.
 71-0.65（m, 1H）、0.65-0.59（m, 1H）、0.39-0.33
 （m, 1H）；HRMS（方法X4）RT=3.19分；C₂₃H₂₂ClF₄N₆O₂⁺
 についてのm/z計算値[M+H]⁺：525.1429、実測値：525.1412。
 【0144】

以下の表にした実施例を、適切なアミン（遊離塩基又は塩酸塩として）を用いて、実施
 例1aの調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。実施例1b～1eについ
 ては、反応混合物を、マイクロ波照射を用いて1～2時間にわたって140℃に加熱した
 。実施例1f～1hについては、反応混合物を、1.5～3時間にわたって80℃に加熱
 した。精製を、逆相クロマトグラフィーによって行い、ある場合には、生成物を、SCX
 -2カラムを用いて脱塩した。

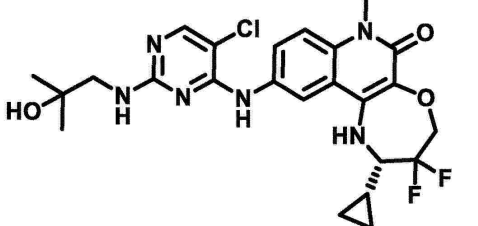
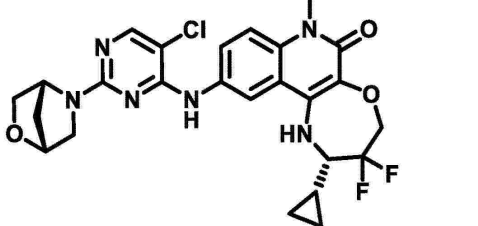
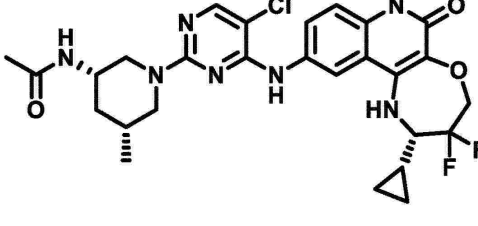
【0145】

【表 3】

実施例	データ及び注釈	使用されるアミン
実施例 1b: (S)-10-((5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-3-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.04 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53–4.38 (m, 2 H), 4.22 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1 H), 4.16 (d, <i>J</i> = 18.3 Hz, 1 H), 3.92–3.87 (m, 1 H), 3.86–3.81 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 2.78–2.73 (m, 1 H), 1.45–1.36 (m, 1 H), 0.83–0.76 (m, 3 H), 0.71–0.67 (m, 2 H), 0.66–0.58 (m, 2 H), 0.37–0.31 (m, 1 H); C₂₇H₂₉ClF₂N₇O₃⁺ についての HRMS <i>m/z</i> 計算値 [M+H]⁺: 572.1989, 実測値: 572.1987。	1-シクロプロピル-ピペラジン-2-オン
実施例 1c: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3,4-ジメチル-5-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.02–7.99 (m, 2 H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1 H), 4.53–4.38 (m, 3 H), 4.26 (dd, <i>J</i> = 13.4, 2.7 Hz, 1 H), 3.93 (d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62–3.57 (m, 1 H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 13.4, 3.6 Hz, 1 H), 3.35–3.28 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.43–1.36 (m, 1 H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3 H), 0.81–0.75 (m, 1 H), 0.68–0.57 (m, 2 H), 0.38–0.33 (m, 1 H); C₂₆H₂₉ClF₂N₇O₃⁺ についての HRMS <i>m/z</i> 計算値 [M+H]⁺: 560.1989, 実測値: 560.1982。	(S)-1,6-ジメチルピペラジン-2-オン塩酸塩

【 0 1 4 6 】

【表 4】

実施例 1d: (S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン; ギ酸 (1:1) 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.51 (ddd, J = 15.8, 13.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 23.9, 13.3, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 1.47 – 1.40 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 0.84 – 0.76 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.59 (m, 1H), 0.40 – 0.34 (m, 1H). C₂₄H₂₈ClF₂N₆O₃ についての HRMS m/z 計算値[M+H]⁺: 521.1874、実測値 521.1841。	1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール
実施例 1e: (S)-10-((2-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.85 – 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.55 – 4.37 (m, 2H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 1H), 0.85 – 0.78 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 1H), 0.65 – 0.60 (m, 1H), 0.41 – 0.34 (m, 1H). C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃ についての HRMS m/z 計算値 [M+H]⁺: 531.1717; 実測値 531.1725	(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン
実施例 1f: N-((3S,5R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.78 – 4.67 (m, 1H), 4.57 – 4.34 (m, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 – 3.26 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 12.6, 11.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.1, 11.4 Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.46 – 1.36 (m, 1H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.59 (m, 1H), 0.41 – 0.35 (m, 1H). HRMS: C₂₈H₃₃ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 588.2302、実測値: 588.2307。	N-((3S,5R)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド [無水酢酸によるアシル化、続いて Boc 脱保護によって、tert-ブチル(3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから調製される]

【 0 1 4 7 】

10

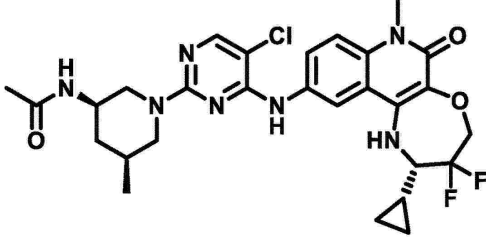
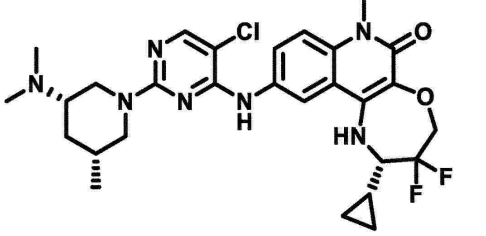
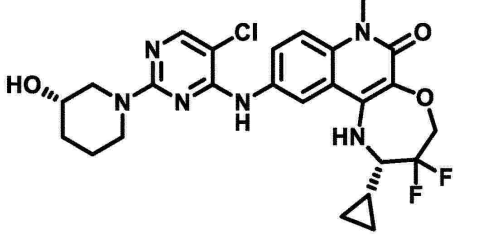
20

30

40

50

【表 5】

実施例 1g: N-((3R,5S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.76 – 4.71 (m, 1H), 4.56 – 4.37 (m, 3H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38 – 3.27 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 12.6$, 11.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 13.1$, 11.4 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 1H), 1.10 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.84 – 0.78 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3$ についての m/z 計算値$[\text{M}+\text{H}]^+$: 588.2302、実測値: 588.2302。	N-((3R,5S)-5-メチルピペリジン-3-イル)アセトアミド [無水酢酸によるアシル化、続いて Boc 脱保護によって、tert-ブチル (3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから調製される]
実施例 1h: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-(ジメチルアミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 – 4.25 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 – 3.17 (m, 1H), 2.36 – 2.11 (m, 9H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 1H), 1.10 – 0.98 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.74 – 0.69 (m, 1H), 0.55 – 0.46 (m, 2H), 0.39 – 0.25 (m, 1H). HRMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_2$ についての m/z 計算値$[\text{M}+\text{H}]^+$: 574.2509、実測値: 574.2503。	(3S,5R)-N,N,5-トリメチルピペリジン-3-アミン [ホルムアルデヒドによる還元的アミノ化、続いて boc 脱保護によって、tert-ブチル (3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-カルボキシレートから調製される]
実施例 1i: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	^1H NMR (600 MHz, メタノール-d_4) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.57 – 1.37 (m, 3H), 0.86 – 0.75 (m, 1H), 0.72 – 0.65 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 1H). HRMS: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3$ についての m/z 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533.1874、実測値: 533.1880	(S)-ピペリジン-3-オール 塩酸塩

【 0 1 4 8 】

10

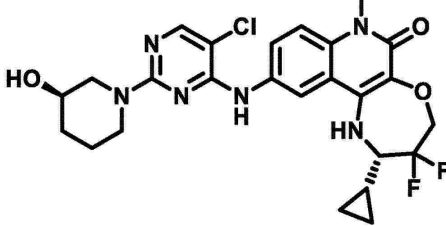
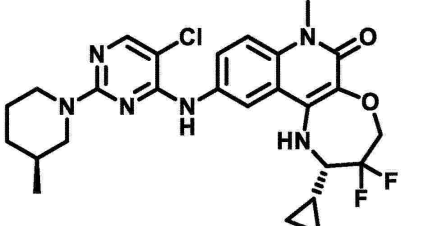
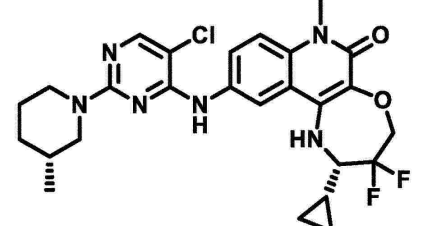
20

30

40

50

【表 6】

実施例 1j: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.58 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.38 – 3.26 (m, 1H), 3.21 – 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 1H), 1.59 – 1.34 (m, 3H), 0.87 – 0.76 (m, 1H), 0.73 – 0.64 (m, 1H), 0.64 – 0.56 (m, 1H), 0.44 – 0.33 (m, 1H). HRMS: C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ についての <i>m/z</i> 計算値[M+H]⁺: 533.1874、実測値: 533.1882	(R)-ピペリジン-3-オール 塩酸塩
実施例 1k: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.29 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.39 – 3.27 (m, 1H), 2.83 (td, <i>J</i> = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 12.8, 10.6 Hz, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.22 – 1.13 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.83 – 0.76 (m, 1H), 0.71 – 0.64 (m, 1H), 0.65 – 0.58 (m, 1H), 0.41 – 0.31 (m, 1H). HRMS: C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂ についての <i>m/z</i> 計算値[M+H]⁺: 531.2081、実測値: 531.2076	(S)-3-メチルピペリジン 塩酸塩
実施例 1l: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (ddd, <i>J</i> = 13.1, 11.9, 3.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, <i>J</i> = 13.0, 10.6 Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.62 – 1.37 (m, 3H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.70 – 0.65 (m, 1H), 0.64 – 0.59 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H). HRMS: C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂ についての <i>m/z</i> 計算値[M+H]⁺: 531.2081、実測値: 531.2084	(R)-3-メチルピペリジン 塩酸塩

【 0 1 4 9 】

10

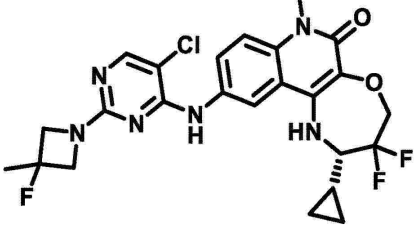
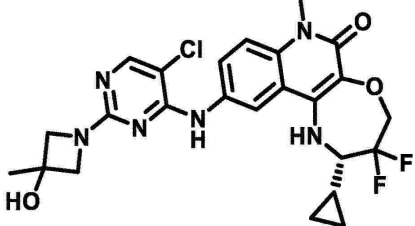
20

30

40

50

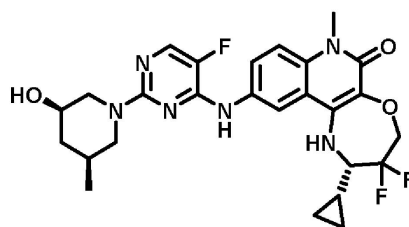
【表 7】

実施例 1m: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 – 4.27 (m, 2H), 4.16 – 3.93 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.29 – 3.18 (m, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 3H), 1.37 – 1.27 (m, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.60 – 0.48 (m, 2H), 0.43 – 0.26 (m, 1H). HRMS: C₂₄H₂₅ClF₃N₆O₂ についての <i>m/z</i> 計算値[M+H]⁺: 521.1680、実測値: 521.1675	3-フルオロ-3-メチルアゼチジン塩酸塩
実施例 1n: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	¹H NMR (600 MHz, メタノール-<i>d</i>₄) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.56 – 4.35 (m, 2H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 – 1.36 (m, 1H), 0.83 – 0.77 (m, 1H), 0.77 – 0.69 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H), 0.49 – 0.31 (m, 1H). HRMS: C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ についての <i>m/z</i> 計算値 [M+H]⁺: 519.1723、実測値: 519.1720	3-メチルアゼチジン-3-オール塩酸塩

【0150】

実施例 2 a: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化 3】



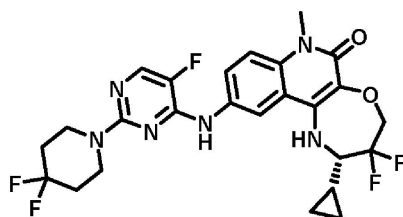
NMP (0.6 mL) 中の (S)-10-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (中間体 A 2、12.6 mg、0.028 mmol)、(3R,5S)-5-メチルピペリジン-3-オール (中間体 M 2 a、6.4 mg、0.0556 mmol) 及び DIPEA (20.00 μL、0.1159 mmol) の混合物を 140℃ で 12 時間加熱し、次に、DMSO (0.8 mL) で希釈し、逆相クロマトグラフィー (Biotage 12 g Ultra C-18 カラム; 水中 10-30-70-100% のメタノール (0.1% のギ酸調整剤)) によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、メタノール (20 mL) で洗浄し、2 M のメタノールアンモニア (25 mL) で溶離しながら、SCX-2 (2 g) カラムに通した。アンモニア画分を組み合わせ、減圧下で蒸発さ

せて、表題化合物をオフホワイトの固体（7.5 mg、0.014 mmol）として得た。¹H NMR（600 MHz、メタノール-*d*₄） δ 8.03（dd, *J*=9.1、2.1 Hz、1H）、7.98（d, *J*=2.1 Hz、1H）、7.84（d, *J*_{HF}=3.7 Hz、1H）、7.54（d, *J*=9.1 Hz、1H）、4.72–4.66（m, 1H）、4.53–4.35（m, 3H）、3.70（s, 3H）、3.54–3.48（m, 1H）、3.34–3.29（m, 1H）、2.46（dd, *J*=12.2、10.7 Hz、1H）、2.29（app. t, *J*=12.2 Hz、1H）、2.09–2.02（m, 1H）、1.66–1.56（m, 1H）、1.45–1.37（m, 1H）、1.06（q, *J*=11.7 Hz、1H）、0.94（d, *J*=6.6 Hz、3H）、0.82–0.76（m, 1H）、0.69–0.57（m, 2H）、0.43–0.34（m, 1H）；HRMS（方法X4）RT=2.56分；C₂₆H₃₀F₃N₆O₃⁺についての*m/z*計算値 [M+H]⁺: 531.2332、実測値: 531.2316。

【0151】

実施例2b: (S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-*c*]キノリン-6(7H)-オン

【化4】

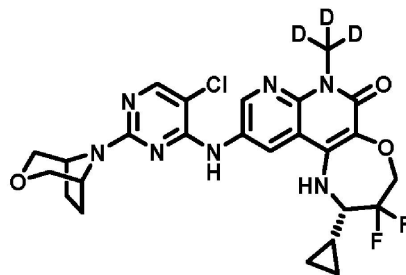


4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（19 mg、0.12 mmol）、DIPEA（35 μ L、0.20 mmol）及び(S)-10-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-*c*]キノリン-6(7H)-オン（中間体A2、23 mg、0.05 mmol）を、マイクロ波バイアル中で、NMP（0.40 mL）中で組み合わせた。容器を密閉し、140℃で24時間加熱した。得られた混合物を、逆相フラッシュクロマトグラフィー（水中40%~85%のメタノール（0.1%のギ酸））によって精製した。生成物を含有する画分をIsolute SCX-2カラム（1 g）に充填し、カラムをメタノールで洗浄し、次に、次に、20%の1.4 Mのメタノールアンモニアで溶離した。生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM中3~10%のメタノール）によってさらに精製し、生成物を含有する画分を組み合わせて、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物（18.5 mg）を得た。¹H NMR（600 MHz、メタノール-*d*₄） δ 8.06（br s, 1H）、7.93（dd, *J*=9.1、2.3 Hz、1H）、7.89（d, *J*=2.3 Hz、1H）、7.54（br d, *J*=9.1 Hz、1H）、4.55–4.35（m, 2H）、3.82（m, 4H）、3.70（s, 3H）、3.37–3.23（m, 1H）、2.00–1.86（m, 4H）、1.48–1.33（m, 1H）、0.83–0.76（m, 1H）、0.68–0.58（m, 2H）、0.39–0.33（m, 1H）。LCMS（方法T4）: Rt 2.91分、C₂₅H₂₆F₅N₆O₂⁺についての*m/z*計算値 [M+H]⁺: 537.2032、実測値: 537.2036。

【0152】

実施例3a: (S)-10-((2-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-*d*₃)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-*c*][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン

【化5】

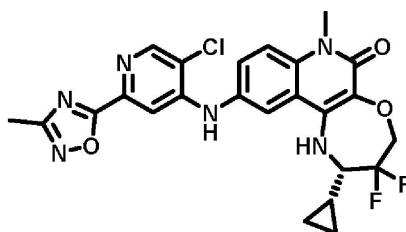


アルゴン下でNMP（0.8 mL）中の3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩（13.4 mg、0.09 mmol）、DIPEA（23 μ L、0.13 mmol）及び（S）-2-シクロプロピル-10-（（2,5-ジクロロピリジン-4-イル）アミノ）-3,3-ジフルオロ-7-（メチル-d3）-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6（7H）-オン（中間体A3、9 mg、0.019 mmol）の混合物を、10時間にわたって加熱ブロック中で、140℃で加熱した。粗生成物をDMSO（1 mL）で希釈し、逆相クロマトグラフィー（12 g Biotage Ultra C18、水中10-60-90-100%のメタノール、0.1%のギ酸調整剤）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせて、メタノール（15 mL）で洗浄し、2 Mのメタノールアンモニア（30 mL）で溶離しながら、SCX-2（2 g）カラムに通した。アンモニア画分を組み合わせて、減圧下で蒸発させて、表題化合物をオフホワイトの固体（8 mg、0.015 mmol）として得た。¹H NMR（600 MHz、メタノール-d₄） δ 8.85（d, J=2.3 Hz、1H）、8.46（d, J=2.3 Hz、1H）、8.00（s, 1H）、4.54-4.38（m, 4H）、3.71（d, J=10.8 Hz、2H）、3.55（d, J=10.8 Hz、2H）、3.35-3.28（m, 1H）、2.04-1.91（m, 4H）、1.41-1.34（m, 1H）、0.82-0.75（m, 1H）、0.68-0.56（m, 2H）、0.40-0.32（m, 1H）；HRMS（方法T4）RT=2.96分；C₂₅H₂₄D₃ClF₂N₇O₃⁺についてのm/z 計算値[M+H]⁺：549.2015、実測値：549.2015。

【0153】

実施例4a：（S）-10-（（5-クロロ-2-（3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ピリジン-4-イル）アミノ）-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6（7H）-オン

【化6】



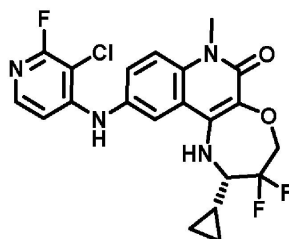
アルゴン下でDMF（0.35 mL）及びトルエン（0.35 mL）中の（S）-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6（7H）-オン（中間体B1、11 mg、0.034 mmol）、5-（4,5-ジクロロピリジン-2-イル）-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール（中間体C1、9.8 mg、0.043 mmol、炭酸セシウム（90.8 mg、0.28 mmol）、トリス（ジベンジリデン

アセトン) ジパラジウム (0) (3 mg、0.003 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.2 mg)、及びキサントホス (11.9 mg、0.021 mmol) の混合物を、90分間にわたって100℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却した。水 (10 mL) を加え、水性混合物を EtOAc (5×10 mL) で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。粗生成物を DMSO (1.0 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (Biotage 12 g Ultra C-18 カラム; 水中10-60-80-100%のメタノール (0.1%のギ酸調整剤)) によって直接精製して、表題化合物 (1.7 mg、0.003 mmol) を淡黄色の固体として得た。¹H NMR (600 MHz、CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.50-7.46 (m, 2H)、7.45-7.43 (m, 1H)、6.75 (s, 1H)、4.65 (dd, J=16.2、13.3 Hz、1H)、4.44 (ddd, J=26.8、13.3、6.1 Hz、1H)、4.21 (br s, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.38-3.31 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、1.34-1.28 (m, 1H)、0.87-0.82 (m, 1H)、0.72-0.67 (m, 1H)、0.66-0.60 (m, 1H)、0.33-0.28 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.93分; C₂₄H₂₂ClF₂N₆O₃⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 515.1404、実測値: 515.1397。

【0154】

実施例 4b: (S)-10-((3-クロロ-2-フルオロピリジン-4-イル) アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化7】



アルゴン下で DMF (0.3 mL) 及びトルエン (0.3 mL) 中の (S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (中間体 B1、10 mg、0.031 mmol)、4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロピリジン (8 mg、0.038 mmol)、炭酸セシウム (81 mg、0.25 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3.9 mg、0.004 mmol) 及びキサントホス (11.6 mg、0.020 mmol) の混合物を 80℃で 90分間加熱した。水 (15 mL) を加え、水性混合物を CH₂Cl₂ (4×10 mL) で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、MP-TMT の存在下で一晩攪拌して、残留 Pd を除去した。ビーズをろ過して取り出し、CH₂Cl₂ で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物を DMSO (1.0 mL) に溶解させ、逆相クロマトグラフィー (Biotage 12 g Ultra C-18 カラム; 水中10%-60%-80%-100%のメタノール (0.1%のギ酸調整剤)) によって精製して、表題化合物 (5.8 mg、0.013 mmol) をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR (600 MHz、メタノール-d₄) δ 8.00 (d, J=2.3 Hz、1H)、7.68 (d, J=5.9 Hz、1H)、7.62 (d, J=9.0 Hz、1H)、7.54 (dd, J=9.0、2.3 Hz、1H)、6.69 (d, J=5.9 Hz、1H)、4.53-4.37 (m, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.28 (ddd, J=18.8、10.1、5.1 Hz、1H)、1.42-1.35 (m

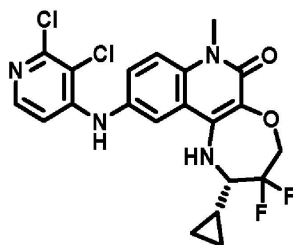
, 1 H)、0.80–0.74 (m, 1 H)、0.66–0.55 (m, 2 H)、0.35–0.29 (m, 1 H); HRMS (方法X4) RT=2.91分; $C_{21}H_{19}ClF_3N_4O_2^+$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+$: 451.1143、実測値: 451.1139。

【0155】

実施例4bはまた、以下の手順にしたがって調製された; (S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(中間体B1、1.7g、5.3mmol)、4-ブromo-3-クロロ-2-フルオロピリジン(1.41g、6.7mmol)、酢酸パラジウム(II)(0.143g、0.64mmol)、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(0.456g、0.79mmol)及び炭酸セシウム(2.7g、8.29mmol)を、1,4-ジオキサン(50mL)中で、 N_2 下で組み合わせて、得られた混合物を、2時間にわたって還流状態で加熱した。次に、混合物を冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/Celite乾式充填、0~100%のEtOAc/n-ヘプタン)によって精製して、表題化合物(1.6g)を黄色/茶色の固体として得た。これを、ジエチルエーテル:プロパン-2-オール(9:1)中での研和、続いて、MeCN/ H_2O 懸濁液からの凍結乾燥によってさらに精製して、表題化合物を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6): δ 8.84 (s, 1H)、8.08 (d, $J=2.0$ Hz、1H)、7.71 (d, $J=5.8$ Hz、1H)、7.50–7.57 (m, 1H)、7.43–7.50 (m, 1H)、6.53 (d, $J=5.8$ Hz、1H)、6.31–6.45 (m, 1H)、4.32–4.52 (m, 2H)、3.58 (s, 3H)、3.15–3.28 (m, 1H)、1.23–1.34 (m, 1H)、0.64–0.76 (m, 1H)、0.44–0.56 (m, 2H)、0.25–0.37 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz、DMSO- d_6): δ -74.11 (s, 1F)、-101.45~-100.49 (m, 1F)、-116.69~-115.21 (m, 1F)。

【0156】

実施例4c: (S)-2-シクロプロピル-10-((2,3-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
【化8】

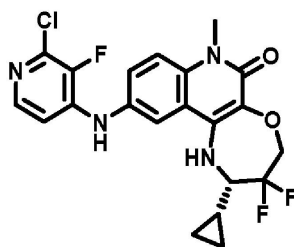


アルゴン下で(S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(中間体B1、10.2mg、0.032mmol)、2,3-ジクロロ-4-ヨードピリジン(10.3mg、0.038mmol)、炭酸セシウム(80mg、0.246mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(3.6mg、0.004mmol)及びキサントホス(11.4mg、0.020mmol)の混合物に、DMF(0.3mL)及びトルエン(0.3mL)を加えた。得られた混合物を1時間にわたって80℃に加熱し、次に、室温に冷却した。水(15mL)を加え、水性混合物をDCM(4×10mL)で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水(10mL)で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、MP-TMTとともに一晩攪拌し

て、残留Pdを除去した。ビーズを、DCMで洗浄しながらろ過によって除去し、組み合わされたる液を減圧下で濃縮した。粗生成物をDMSO（1.0mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（12g Ultra C-18；水中10%－60%－80%－100%のメタノール（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製して、表題化合物（7.4mg、50%、0.0158mmol）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（600MHz、メタノール-d₄） δ 8.00（d, J=2.3Hz、1H）、7.83（d, J=5.8Hz、1H）、7.63（d, J=9.0Hz、1H）、7.54（dd, J=9.0、2.3Hz、1H）、6.74（d, J=5.8Hz、1H）、4.53－4.38（m, 2H）、3.73（s, 3H）、3.32－3.24（m, 1H）、1.42－1.35（m, 1H）、0.80－0.74（m, 1H）0.66－0.55（m, 2H）、0.35－0.28（m, 1H）；HRMS（方法X4）RT=2.99分；C₂₁H₁₉Cl₂F₂N₄O₂⁺についてのm/z計算値[M+H]⁺：467.0853、実測値：467.0853。

【0157】

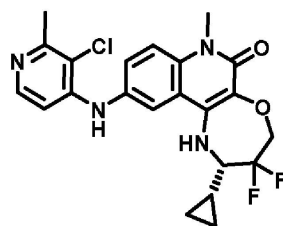
実施例4d：（S）－10－（（2－クロロ－3－フルオロピリジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン
【化9】



実施例4dを、2－クロロ－3－フルオロ－4－ヨードピリジンを用いて、実施例4bの合成に使用されるものと同様の方法によって調製した。¹H NMR（600MHz、メタノール-d₄）7.95（d, J=2.3Hz、1H）、7.78（d, J=5.7Hz、1H）、7.60（d, J=9.0Hz、1H）、7.52（dd, J=9.0、2.3Hz、1H）、6.94（app. t, J=6.0Hz、1H）、4.53－4.37（m, 2H）、3.72（s, 3H）、3.28（ddd, J=18.7、10.1、5.2Hz、1H）、1.43－1.35（m, 1H）、0.81－0.74（m, 1H）、0.66－0.55（m, 2H）、0.36－0.30（m, 1H）；HRMS（方法X4）RT=2.90分；C₂₁H₁₉ClF₃N₄O₂⁺についてのm/z計算値[M+H]⁺：451.1148、実測値：451.1144。

【0158】

実施例4e：（S）－10－（（3－クロロ－2－メチルピリジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン
【化10】



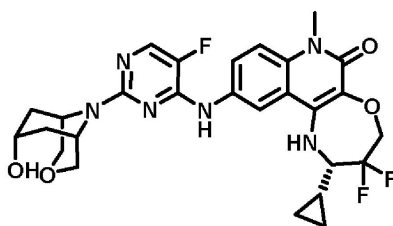
アルゴン下で（S）－10－アミノ－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリ

ン-6 (7H)-オン (中間体B1、35mg、0.11mmol)、3,4-ジクロロ-2-メチルピリジン (26.5mg、0.16mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (10mg、0.011mmol)、キサントホス (38mg、0.065mmol) 及び炭酸セシウム (284mg、0.87mmol) の混合物に、DMF (0.5mL) 及びトルエン (0.4mL) を加えた。得られた混合物を、90分間にわたってマイクロ波照射下で、140℃で加熱し、次に、100℃で6時間、次に再度140℃で3時間さらに加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、DCM (約20mL) に再溶解させ、水 (2×10mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、反応物を、カラムクロマトグラフィー (DCM中0%~10%のメタノール) によって精製して、濃いオレンジ色の油を得た。生成物を Isolute SCX-2 カラム (2g) に充填し、カラムをメタノールで洗浄し、次に、20%の1.4Mのメタノールアンモニアで溶離した。生成物を、逆相カラムクロマトグラフィー (C18 Sfar; 水中40~90%のメタノール (0.1%のギ酸)) によってさらに精製して、表題化合物を白色の固体 (25.2mg) として得た。¹H NMR (600MHz、メタノール-d₄) δ 7.98 (d, J=2.3Hz、1H)、7.91 (d, J=5.8Hz、1H)、7.62 (d, J=9.0Hz、1H)、7.55 (dd, J=9.0、2.3Hz、1H)、6.72 (d, J=5.8Hz、1H)、4.54-4.37 (m, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.33-3.15 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、1.43-1.35 (m, 1H)、0.81-0.73 (m, 1H)、0.67-0.55 (m, 2H)、0.36-0.29 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=1.93分; C₂₂H₂₂ClF₂N₄O₂⁺ についてのm/z計算値 [M+H]⁺: 447.1399、実測値: 447.1384。

【0159】

実施例5a: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((1R,5S,7R)-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化11】



工程1: 2-クロロ-5-フルオロ-4-(メチルチオ)ピリミジン

ナトリウムチオメトキシド (127mg、1.81mmol) を、0℃でTHF (2mL) 及び水 (2mL) 中の2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (0.3g、1.8mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌し、次に、水 (20mL) を加え、水性混合物をEtOAc (2×20mL) で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水 (20mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物 (228mg、71%) を白色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 8.10 (d, J=1.4Hz、1H)、2.62 (s, 3H); LCMS (方法T2); RT 1.23分; m/z 178.9987 [M+H]⁺。

【0160】

工程2: (1R,5S,7s)-9-(5-フルオロ-4-(メチルチオ)ピリミジン-2-イル)-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-オール [endo異性体]

I P A (2 . 5 m L) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) ピリミジン (0 . 2 3 g 、 1 . 2 7 m m o l) 、 (1 R , 5 S , 7 s) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - オール塩酸塩 (0 . 2 5 g 、 1 . 3 9 m m o l) 及び D I P E A (0 . 8 9 m L 、 5 . 1 1 m m o l) を含む密閉バイアルを 1 2 0 ° C で 2 2 時間加熱し、5 日間にわたって 1 4 0 ° C でさらに加熱し、次に、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 0 g の K P - s i l ; シクロヘキサン中 0 % ~ 7 0 % の E t O A c) による精製により、表題化合物 (0 . 2 2 g 、 6 0 %) を白色の固体として得て、それを、さらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) δ 7 . 8 9 (d , J = 1 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 6 4 (d , J = 1 2 . 6 H z 、 1 H) 、 4 . 6 9 (b r s , 2 H) 、 4 . 0 0 - 3 . 9 2 (m , 3 H) 、 3 . 8 8 - 3 . 8 2 (m , 2 H) 、 2 . 5 0 (s , 3 H) 、 2 . 2 4 - 2 . 1 6 (m , 2 H) 、 1 . 8 7 (d d , J = 1 5 . 0 、 1 . 1 H z 、 2 H) ; L C M S (方法 T 2) ; R T 1 . 4 4 分 ; m / z 2 8 6 . 2 0 1 6 [M + H] ⁺。

【 0 1 6 1 】

工程 3 : (1 R , 5 S , 7 s) - 9 - (5 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] - ノナン - 7 - オール [e n d o 異性体]

3 - クロロ過安息香酸 (0 . 4 2 g 、 1 . 8 8 m m o l) を、A r 下で、0 ° C で D C M (4 m L) 及び M e C N (4 m L) 中の (1 R , 5 S , 7 s) - 9 - (5 - フルオロ - 4 - (メチルチオ) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] - ノナン - 7 - オール (0 . 2 2 g 、 0 . 7 6 m m o l) の攪拌溶液に少しずつ加えた。反応混合物を 0 ° C で 5 分間攪拌し、次に、室温に温め、2 時間攪拌した。反応混合物を D C M (3 0 m L) で希釈し、有機混合物を、1 M の亜硫酸ナトリウム (3 0 m L) 及び飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (2 0 m L) で洗浄した。水性洗浄液を組み合わせ、D C M (2 0 m L) で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1 0 g の K P - s i l ; D C M 中 0 % ~ 1 0 % の M e O H) による精製により、表題化合物 (0 . 2 5 g 、 1 0 6 %) を粘着性の黄色の固体として得て、それを、さらに精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (5 0 0 M H z 、 M e O D - d ₄) δ 8 . 6 3 (d , J = 2 . 1 H z 、 1 H) 、 4 . 8 1 - 4 . 6 4 (m , 2 H) 、 4 . 0 0 - 3 . 9 6 (m , 2 H) 、 3 . 9 3 - 3 . 8 8 (m , 1 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 8 0 (m , 2 H) 、 3 . 3 2 (s , 3 H) 、 2 . 2 9 - 2 . 1 5 (m , 2 H) 、 1 . 8 8 (d d , J = 1 4 . 9 、 1 . 3 H z 、 2 H) . L C M S (方法 X 2) R T 1 . 0 6 ; m / z 3 0 0 . 0 9 1 9 [M - H ₂ O + H] ⁺。

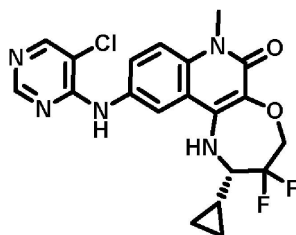
【 0 1 6 2 】

工程 4 : (S) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 0 - ((5 - フルオロ - 2 - ((1 R , 5 S , 7 R) - 7 - ヒドロキシ - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 9 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノール (0 . 9 m L) 中の (S) - 1 0 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (中間体 B 1 、 2 9 . 1 m g 、 0 . 0 9 1 m m o l) 、 (1 R , 5 S , 7 s) - 9 - (5 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - オール (工程 3 から、3 2 m g 、 0 . 1 0 m m o l) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (7 . 7 μ L 、 0 . 1 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を、アルゴン下で、1 6 時間にわたって 7 0 ° C に加熱し、次に、減圧下で濃縮した。残渣を D M S O (1 m L) に再溶解させ、逆相クロマトグラフィー (B i o t a g e 1 2 g C - 1 8 カラム ; 水中 1 0 - 7 5 - 8 5 - 1 0 0 % のメタノール (0 . 1 % のギ酸調整剤)) によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、メタノール (3 0 m L) で洗浄し、2 M のメタノールアンモニア (3 0 m L) で溶離しながら S C X - 2 (2 g) カラムに通した

。アンモニア画分を組み合わせ、減圧下で蒸発させて、ベージュ色の固体を得て、それをメタノール／ジエチルエーテルとともに研和して、表題化合物（10 mg、0.018 mmol）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（600 MHz、DMSO-d₆）δ 9.39（s, 1H）、8.17（br s, 1H）、8.05（d, J=3.6 Hz, 1H）、7.71（app. d, J=8.5 Hz, 1H）、7.43（d, J=9.1 Hz, 1H）、6.61（br s, 1H）、5.16（d, J=11.7 Hz, 1H）、4.64–4.21（m, 4H）、3.80（br s, 2H）、3.70–3.62（m, 3H）、3.55（s, 3H）、3.23–3.17（m, 1H）、2.13–1.99（m, 2H）、1.61（app. d, J=14.3 Hz, 2H）、1.35–1.27（m, 1H）、0.74–0.67（m, 1H）、0.53–0.46（m, 2H）、0.38–0.32（m, 1H）；HRMS（方法X4）RT 2.72分；C₂₇H₃₀F₃N₆O₄⁺についてのm/z計算値 [M+H]⁺: 559.2280、実測値: 559.2290。

【0163】

実施例6a: (S)-10-((5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
【化12】

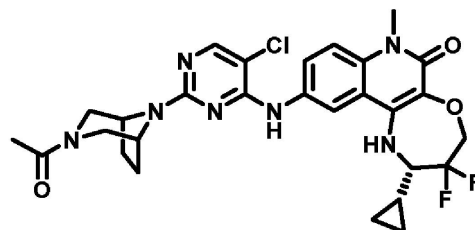


アルゴン下で、密閉管中の、アセトニトリル（0.6 mL）中の(S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン（中間体B1、9.2 mg、0.029 mmol）及び4,5-ジクロロピリミジン（12 mg、0.08 mmol）及びDIPEA（30 µL、0.17 mmol）の混合物を、18時間にわたって140℃に加熱し、次に、減圧下で濃縮した。残渣をDMSO（0.8 mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（Biota 12 g C-18カラム；水中10–55–80–100%のメタノール（0.1%のギ酸調整剤））によって精製した。得られた材料を、メタノール（10 mL）で洗浄し、2 Mのメタノールアンモニア（10 mL）で溶離しながら、SCX-2（1 g）カラムを用いてさらに精製した。生成物を含有する画分を減圧下で濃縮して、表題化合物（2.4 mg、0.0055 mmol）を黄色の固体として得た。¹H NMR（600 MHz、メタノール-d₄）δ 8.43（s, 1H）、8.37（s, 1H）、8.19（d, J=2.3 Hz, 1H）、7.86（dd, J=9.1, 2.3 Hz, 1H）、7.56（d, J=9.1 Hz, 1H）、4.53–4.37（m, 2H）、3.72（s, 3H）、3.35–3.28（m, 1H）、1.44–1.37（m, 1H）、0.82–0.76（m, 1H）、0.70–0.64（m, 1H）、0.63–0.57（m, 1H）、0.40–0.34（m, 1H）；HRMS（方法X4）RT=2.68分；C₂₀H₁₉ClF₂N₅O₂⁺についてのm/z計算値 [M+H]⁺: 434.1195、実測値: 434.1188。

【0164】

実施例7a: (2S)-10-((2-(3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

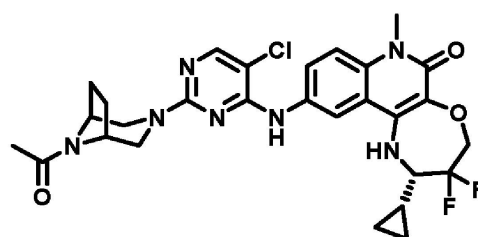
【化 13】



及び；

実施例 7b：(2S)-10-((2-(8-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化 14】



工程 1：tert-ブチル 3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

塩化アセチル(0.11mL、1.55mmol)を、アルゴン下で、0℃で無水ジクロロメタン(4mL)中のtert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.3g、1.41mmol)及びトリエチルアミン(0.43mL、3.09mmol)の攪拌溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(30mL)に再溶解させ、1MのHCl(2×15mL)、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)及び塩水(30mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物(266mg、74%)を黄色の油として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 4.36-4.16(m, 3H)、3.50-3.45(m, 1H)、3.40(br s, 1H)、2.85(br s, 1H)、2.09(s, 3H)、2.00-1.86(m, 2H)、1.73-1.60(m, 2H)、1.48(s, 9H)。

【0165】

工程 2：1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-オン塩酸塩

1,4-ジオキサン中4MのHCl(3.50mL、14mmol)を、0℃でDCM(5mL)中のtert-ブチル 3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(工程1から、266mg、1.05mmol)の溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、15時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮し、減圧下で乾燥させて、表題化合物(216mg、108%、1.1328mmol)をオフホワイトの吸湿性固体として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.57-9.22(m, 2H)、4.17(app d, J=14.1Hz、1H)、4.00(br s, 2H)、3.75-3.69(m, 1H)、3.56-3.50(m, 1H)、3.00(app d, J=14.1Hz、1H)、2.03(s, 3H)、1.95-1.79(m, 3H)、1.65-1.53(m, 1H)

【0166】

工程3：(2S)-10-((2-(8-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン及び(2S)-10-((2-(3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

アルゴン下でNMP中の(S)-2-シクロプロピル-10-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(中間体A1、14.80mg、0.0316mmol)、1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エタン-1-オン塩酸塩(工程2から、12.8mg、0.067mmol)及びDIPEA(44μL、0.26mmol)の混合物を140℃で16時間加熱した。反応混合物をDMSO(0.8mL)に溶解させ、逆相クロマトグラフィー(Biotage 12g Ultra C-18カラム;水中10-60-80-100%のメタノール(0.1%のギ酸調整剤))によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせて、メタノール(10mL)で洗浄し、2Mのメタノールアンモニア(30mL)で溶離しながら、SCX-2(2g)カラムに通した。アンモニア画分を組み合わせて、減圧下で蒸発させて、位置異性体の混合物を得た。これを、DMSO/MeCN(1mL)の1:1混合物に溶解させ、HPLC(2回の注入;Phenomenex Gemini C18 110Åカラム(5μM、250×10mm);45:55から30:70のH₂O:MeOHの15分間の勾配(両方とも0.1%のギ酸で調整されている);流量5mL分⁻¹;1260 Infinity IIMS-Prep LC)によって精製した。早く溶出する主要な生成物、実施例7aが、白色の固体(6.2mg、0.011mmol)として得られた。おそらくアセチル基が出発材料における立体障害の小さい位置に移動することから生じる、遅く溶出する副生成物、実施例7bが、オフホワイトの固体(2.5mg、0.004mmol)として得られた。

【0167】

実施例7a：¹H NMR(600MHz、メタノール-d₄)δ 8.06-8.02(m, 1H)、8.02-7.99(m, 1H)、7.95(ddd, J=9.1、4.6、2.3Hz、1H)、7.57(d, J=9.1Hz、1H)、4.63-4.56(m, 2H)、4.53-4.38(m, 2H)、4.23-4.16(m, 1H)、3.72(s, 3H)、3.67-3.61(m, 1H)、3.43(d, J=12.5Hz、1H)、3.36-3.27(m, 1H)、2.92(d, J=13.0Hz、1H)、2.07(s, 3H)、2.03-1.92(m, 2H)、1.83-1.76(m, 1H)、1.71-1.65(m, 1H)、1.46-1.35(m, 1H)、0.82-0.75(m, 1H)、0.69-0.63(m, 1H)、0.63-0.57(m, 1H)、0.38-0.31(m, 1H);HRMS(方法X4)RT=2.93分;C₂₈H₃₁ClF₂N₇O₃⁺についてのm/z計算値[M+H]⁺:586.2139、実測値:586.2120。

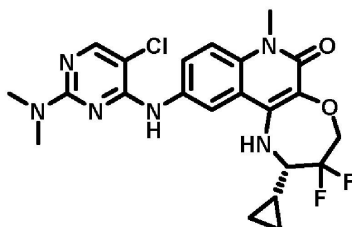
【0168】

実施例7b：¹H NMR(600MHz、メタノール-d₄)δ 8.07(ddd, J=7.4、2.3Hz、1H)、7.98(d, J=1.3Hz、1H)、7.92(ddd, J=9.1、2.3Hz、1H)、7.57(d, J=9.1Hz、1H)、4.71-4.63(m, 1H)、4.54-4.38(m, 2H)、4.36-4.24(m, 3H)、3.73(s, 3H)、3.36-3.27(m, 1H)、3.08-2.98(m, 2H)、2.11(d, J=1.4Hz、3H)、2.03-1.95(m, 1H)、1.89-1.81(m, 1H)、1.81-1.75(m, 1H)、1.74-

1.68 (m, 1H)、1.47–1.35 (m, 1H)、0.83–0.76 (m, 1H)、0.69–0.58 (m, 2H)、0.38–0.32 (m, 1H) ; HRMS (方法X4) RT=2.97分; $C_{28}H_{31}ClF_2N_7O_3^+$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+$: 586.2145、実測値: 586.2132。

【0169】

実施例8a: (S)-10-((5-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン【化15】



アルゴン下でDMF (0.55mL) 中の (S)-2-シクロプロピル-10-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (中間体A1、12.7mg、0.027mmol) 及びDIPEA (20uL、0.12mmol) を含む密閉管に、ジメチルアミン (THF中2M、0.11mL、0.2200mmol) を加えた。得られた混合物を、1時間にわたってマイクロ波照射下で、140℃で加熱し、次に、DMSO (0.8mL) で希釈し、逆相クロマトグラフィー (Biotage 12g Ultra C-18カラム; 水中10–50–70–100%のメタノール (0.1%のギ酸調整剤)) によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせて、メタノール (10mL) で洗浄し、2Mのメタノールアンモニア (25mL) で溶離しながらSCX-2 (2g) カラムに通した。アンモニア画分を組み合わせて、減圧下で蒸発させて、表題化合物 (6.8mg、0.014mmol) をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR (600MHz、メタノール- d_4) δ 8.12 (d, $J=2.3$ Hz、1H)、8.02 (dd, $J=9.1$ 、2.3 Hz、1H)、7.93 (s, 1H)、7.53 (d, $J=9.1$ Hz、1H)、4.53–4.34 (m, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.36–3.28 (m, 1H)、3.09 (s, 6H)、1.43–1.36 (m, 1H)、0.83–0.76 (m, 1H)、0.70–0.64 (m, 1H)、0.64–0.57 (m, 1H)、0.39–0.32 (m, 1H) ; HRMS (方法X4) RT=2.47分; $C_{22}H_{24}ClF_2N_6O_2^+$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+$: 477.1617、実測値: 477.1596。

【0170】

実施例9a: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)

10

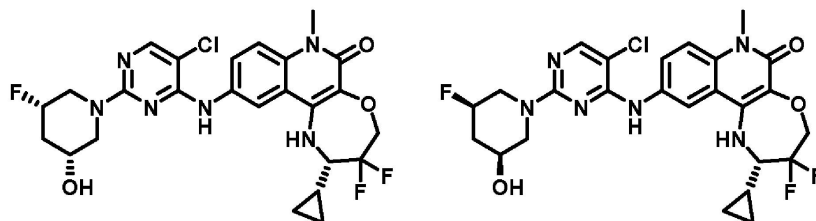
20

30

40

50

【化 16】



NMP (0.68 mL) 中の (S) - 2-シクロプロピル-10-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル) アミノ) - 3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ [1,4] オキサゼピノ [2,3-c] キノリン-6 (7H) -オン (中間体 A1、8 mg、0.017 mmol)、rac-(3R,5S)-5-フルオロピペリジン-3-オール塩酸塩 (8 mg、0.051 mmol) 及び DIPEA (0.02 mL、0.10 mmol) の混合物を、1 時間にわたって 140℃ で、マイクロ波照射下で加熱した。得られた混合物を、20 mL 分⁻¹ の流量で、60:40 から 0:100 の水:メタノールの 15 分間の勾配溶離 (0.1% のギ酸で調整されている) を用いて、Phenomenex Gemini C18 110A カラム (250×21.2 mm) を用いて、HPLC (1260 Infinity II Series 分取 HPLC (Agilent, Santa Clara, USA)、及びさらに SCX-2 によって精製して、表題化合物 (ジアステレオ異性体の混合物) をベージュ色の固体 (5 mg、0.009 mmol) として得た。HRMS (方法 X4) RT=2.81 分; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 551.1785、実測値: 551.1785。

【0171】

実施例 9a-1: (S) - 10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ [1,4] オキサゼピノ [2,3-c] キノリン-6 (7H) -オン、及び実施例 9a-2: (S) - 10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ [1,4] オキサゼピノ [2,3-c] キノリン-6 (7H) -オン

実施例 9a の調製を、より大きい規模で繰り返して、さらなる 21 mg のジアステレオ異性体のこの混合物を得て、それを、分取 HPLC (上記のカラム及び条件、水中 55% のメタノールによる 30 分間のイソクラティック溶離 (0.1% のギ酸で調整されている) によって分離した。早く溶出するジアステレオ異性体のみを含有する画分を組み合わせ、蒸発させて、実施例 9a-1 をベージュ色の固体 (6.5 mg) として得た。遅く溶出するジアステレオ異性体のみを含有する画分を組み合わせ、蒸発させて、実施例 9a-2 をベージュ色の固体 (4.5 mg) として得た。両方の化合物が、cis-ピペリジンジアステレオ異性体であるが、絶対立体化学が、明確に決定されておらず、上に示されるように暫定的に割り当てられる。

【0172】

実施例 9a-1: ¹H NMR (600 MHz、メタノール-d₄) δ 8.05 (d, J=2.3 Hz、1H)、7.98 (s、1H)、7.95 (dd, J=9.1、2.3 Hz、1H)、7.56 (d, J=9.1 Hz、1H)、4.61-4.39 (m、4H)、4.37-4.30 (m、1H)、3.72 (s、3H)、3.70-3.62 (m、1H)、3.37-3.28 (m、1H)、3.23-3.16 (m、1H)、3.02 (dd, J=12.9、8.8 Hz、1H)、2.46-2.34 (m、1H)、1.70 (tt, J=11.8、9.2 Hz、1H)、1.49-1.39 (m、1H)、0

． 86－0．75 (m, 1H)、0．72－0．64 (m, 1H)、0．64－0．57 (m, 1H)、0．44－0．32 (m, 1H)．LCMS (方法X4) Rt 2．97 分、 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$ についての m/z $[M+H]^+$: 551．1785、実測値 551．1779。

【0173】

実施例 9a-2 : ^1H NMR (600MHz、メタノール- d_4) δ 8．04 (d, $J=2．3$ Hz、1H)、7．98 (s, 1H)、7．95 (dd, $J=9．1、2．3$ Hz、1H)、7．57 (d, $J=9．1$ Hz、1H)、4．62－4．39 (m, 4H)、4．38－4．34 (m, 1H)、3．73 (s, 3H)、3．70－3．63 (m, 1H)、3．38－3．28 (m, 1H)、3．22－3．11 (m, 1H)、2．97 (dd, $J=12．9、9．0$ Hz、1H)、2．46－2．36 (m, 1H)、1．69 (tt, $J=11．5、9．3$ Hz、1H)、1．49－1．39 (m, 1H)、0．86－0．75 (m, 1H)、0．73－0．65 (m, 1H)、0．65－0．57 (m, 1H)、0．41－0．31 (m, 1H)．LCMS (方法X4) Rt 2．99 分、 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$ についての m/z $[M+H]^+$: 551．1785、実測値 551．1785。

【0174】

以下の表にした実施例を、適切なアミン（遊離塩基又は塩酸塩として）を用いて、実施例 9a の調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。アミンは、商業的な供給業者から入手したか、又は表に記載されるように、市販の中間体から一般的な変換によって調製した。実施例 9j～9n、実施例 9s、及び実施例 9y、9za 及び 9zb では、3～8 時間の延長された加熱時間が必要とされた。示されるように、ラセミ体アミンが使用される場合、2つのジアステレオ異性体が形成された。

【0175】

10

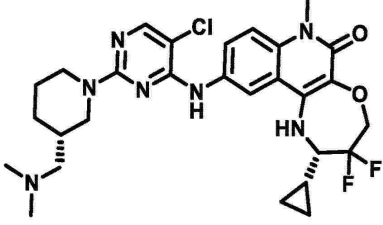
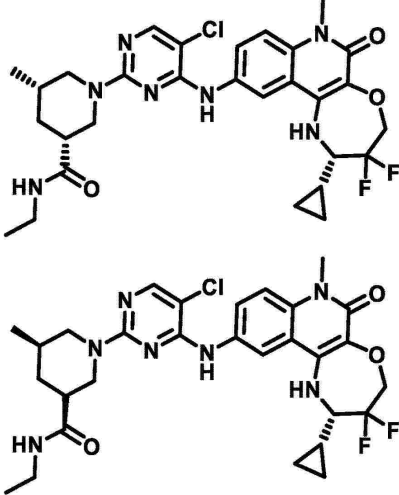
20

30

40

50

【表 8】

実施例	データ及び注釈	使用されるアミン
実施例 9b: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.14、m/z = 574.3 HRMS (方法 X4): C₂₈H₃₅ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 574.2509、実測値: 574.2510 (Rt = 2.34 分)	N,N-ジメチル-1-[(3R)-3-ピペリジル]メタンアミン二塩酸塩
実施例 9c: (3R,5S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド: (3S,5R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.41、m/z = 602.2 HRMS (方法 X4): C₂₉H₃₅ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 602.2458、実測値: 602.2458 (Rt = 2.97 分)	rac-(3R,5S)-N-エチル-5-メチルピペリジン-3-カルボキサミド [HATU カップリング、続いて boc-脱保護によって、rac-(3R,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピペリジン-3-カルボン酸から調製される]

【0176】

10

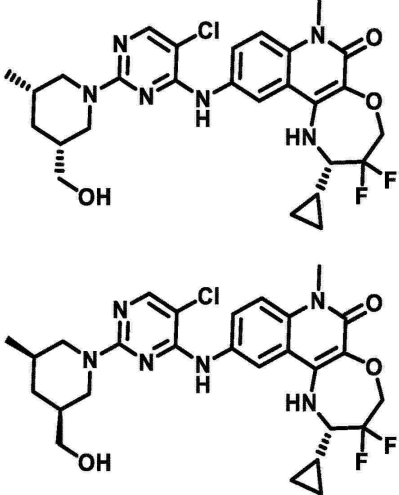
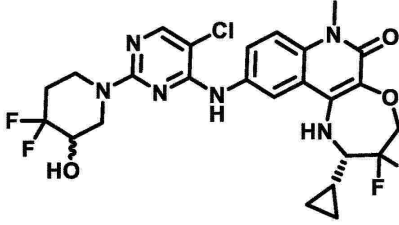
20

30

40

50

【表 9】

実施例 9d: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.41, m/z = 561.2 HRMS (方法 X4): C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 561.2192、実測値: 561.2177 (Rt = 2.88 分)	Rac-cis-[(3R,5S)-5-メチル-3-ピペリジル]-メタノール [ボランテトラヒドロフラン錯体溶液、続いて boc-脱保護によって、rac-cis-(3R,5S)-5-メチル-ピペリジン-3-カルボン酸の還元から調製される]
実施例 9e: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン及び(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)。 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.42, m/z = 569.2 HRMS (方法 X4): C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 569.1691、実測値: 569.1684 (Rt = 2.99 分)	4,4-ジフルオロピペリジン-3-オール塩酸塩

【 0 1 7 7 】

10

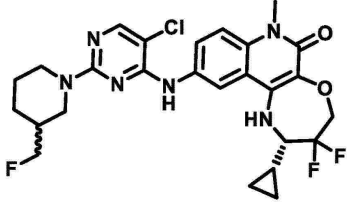
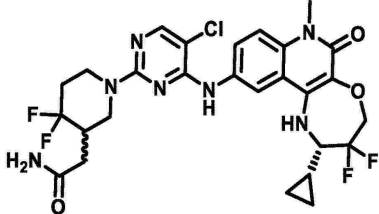
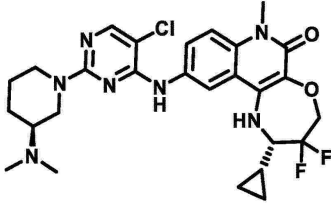
20

30

40

50

【表 10】

実施例 9f: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン及び(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(フルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.48、m/z = 549.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₂₉ClF₃N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 549.1992、実測値: 549.1992 (Rt = 3.14 分)	3-(フルオロメチル)ピペリジン塩酸塩
実施例 9g: 2-((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド及び 2-((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-イル)アセトアミド (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.43、m/z = 610.2 HRMS (方法 X4): C₂₇H₂₉ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 610.1956、実測値: 610.1957 (Rt = 3.06 分)	2-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)アセトアミド [アミドカップリング及び boc 脱保護によって、2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4,4-ジフルオロ-3-ピペリジル)酢酸から調製される]
実施例 9h: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.15、m/z = 560.2 HRMS (方法 X4): C₂₇H₃₃ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 560.2352、実測値: 560.2356 (Rt = 2.36 分)	(3S)-N,N-ジメチルピペリジン-3-アミン塩酸塩

【0178】

10

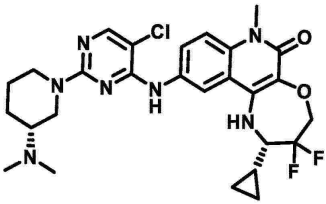
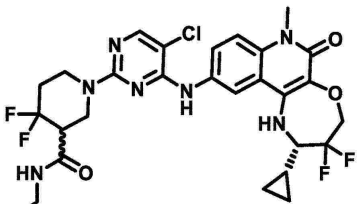
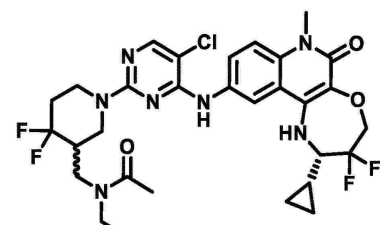
20

30

40

50

【表 1 1】

実施例 9i: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.16、m/z = 560.2 HRMS (方法 X4): C₂₇H₃₃ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 560.2352、実測値: 560.2338 (Rt = 2.42 分)	(3R)-N,N-ジメチルピペリジン-3-アミン塩酸塩
実施例 9j: (R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エチル-4,4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド及び(S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-N-エチル-4,4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.41、m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): C₂₈H₃₁ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 624.2113、実測値: 624.2101 (Rt = 2.97 分)	N-エチル-4,4-ジフルオロピペリジン-3-カルボキサミド [HATU カップリング、続いて 1-ベンジル-4,4-ジフルオロピペリジン-3-カルボン酸のベンジル脱保護によって調製される]
実施例 9k: N-(((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド及びN-(((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.50、m/z = 652.2 HRMS (方法 X4): C₃₀H₃₅ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 652.2426、実測値: 652.2422 (Rt = 3.23 分)	N-((4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メチル)-N-エチルアセトアミド [(1-ベンジル-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)メタノールのメシル化、続いてエチルアミンによるメシルートの置換、アシル化及びベンジル脱保護によって調製される]

【 0 1 7 9 】

10

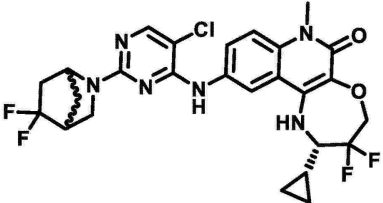
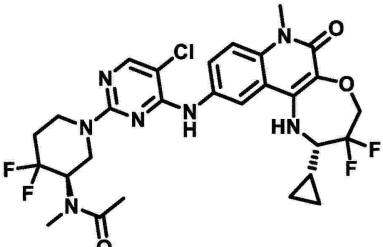
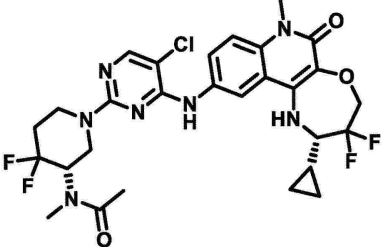
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例 9l: (S)-10-((5-クロロ-2-((1R,4R)-5,5-ジフルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((1S,4S)-5,5-ジフルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: 酢酸 (1:1:0.5) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.47, m/z = 565.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₂₆ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 565.1742、実測値: 565.1745 (Rt = 3.12 分)	5,5-ジフルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩
実施例 9m: N-((R)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.45, m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): C₂₈H₃₁ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 624.2113、実測値: 624.2104 (Rt = 3.08 分)	(R)-N-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド [tert-ブチル (R)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの連続的アシル化、アルキル化及び boc-脱保護によって調製される]
実施例 9n: N-((S)-1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.46, m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): C₂₈H₃₁ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 624.2113、実測値: 624.2112 (Rt = 3.11 分)	(S)-N-(4,4-ジフルオロピペリジン-3-イル)-N-メチルアセトアミド [tert-ブチル (S)-3-アミノ-4,4-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの連続的アシル化、アルキル化及び boc-脱保護によって調製される]

【 0 1 8 0 】

10

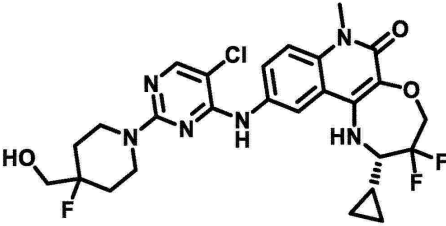
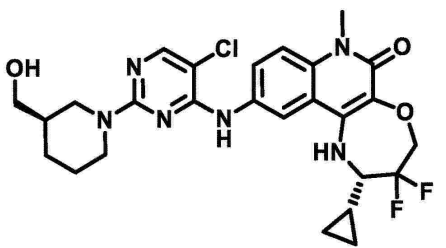
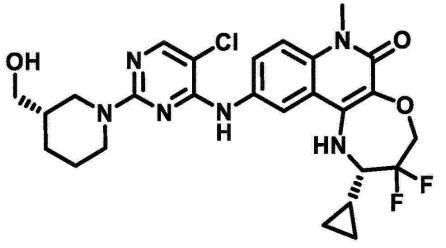
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例 9o: (S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.33, m/z = 565.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₂₉ClF₃N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 565.1942、実測値: 565.1929 (Rt = 2.78 分)	(4-フルオロピペリジン-4-イル)メタノール塩酸塩
実施例 9p: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 547.2036、実測値: 547.2032 (Rt = 2.81 分)	(R)-ピペリジン-3-イルメタノール
実施例 9q: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 547.2036、実測値: 547.2027 (Rt = 2.80 分)	(S)-ピペリジン-3-イルメタノール

【0181】

10

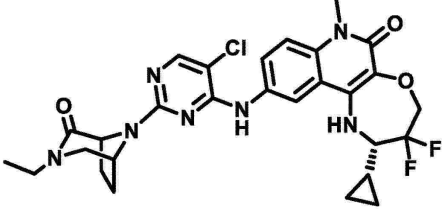
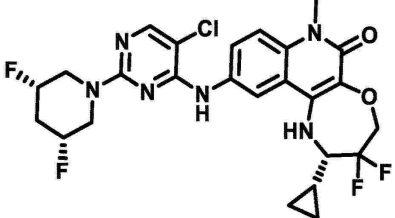
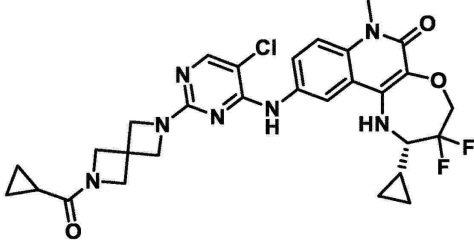
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例 9r: (S)-10-((5-クロロ-2-((1S,5R)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((1R,5S)-3-エチル-2-オキソ-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.57, m/z = 586.2 HRMS (方法 X4): C₂₈H₃₁ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 586.2145, 実測値: 586.2133 (Rt = 3.37 分)	Rac-3-エチル-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-4-オン [エチル化及び boc-脱保護によって、tert-ブチル 2-オキソ-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートから調製される]
実施例 9s: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3,5-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.45, m/z = 553.2 HRMS (方法 X4): C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 553.1742, 実測値: 553.1741 (Rt = 3.05 分)	(3S,5R)-3,5-ジフルオロピペリジン塩酸塩
実施例 9t: (S)-10-((2-(6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.34, m/z = 598.2 HRMS (方法 X4): C₂₉H₃₁ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 598.2145, 実測値: 598.2135 (Rt = 2.77 分)	シクロプロピル(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メタノン [シクロプロパンカルボン酸との HATU カップリング、続いて Boc 脱保護によって、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートから調製される]

【 0 1 8 2 】

10

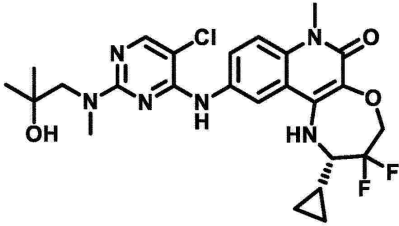
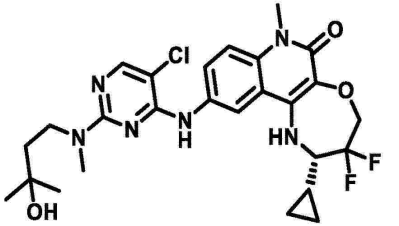
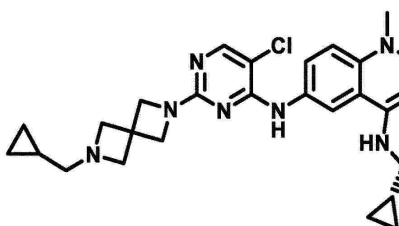
20

30

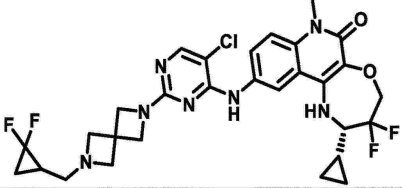
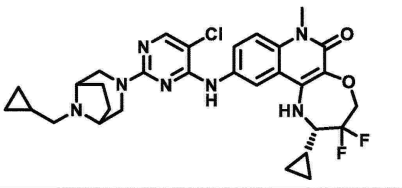
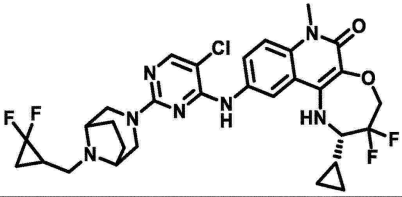
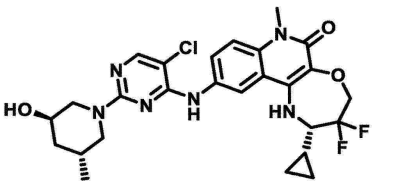
40

50

【表 15】

実施例 9u: (S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.29, m/z = 535.2 HRMS (方法 X4): C₂₅H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 535.2036、実測値: 535.2054 (Rt = 2.65 分)	2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-オール
実施例 9v: (S)-10-((5-クロロ-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)(メチル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.28, m/z = 549.2 HRMS (方法 X4): C₂₆H₃₂ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 549.2192、実測値: 549.2175 (Rt = 2.63 分)	2-メチル-4-(メチルアミノ)ブタン-2-オール
実施例 9w: (S)-10-((5-クロロ-2-(6-(シクロプロピルメチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.16, m/z = 584.2 HRMS (方法 T4): C₂₉H₃₃ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 584.2347、実測値: 584.2343 (Rt = 2.32 分)	2-(シクロプロピルメチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン (アルキル化及び boc-脱保護によって、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートから作製される)

【表 16】

実施例 9x: (2S)-10-((5-クロロ-2-(6-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.18、m/z = 620.2 HRMS (方法 T4): C₂₉H₃₁ClF₄N₇O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 620.2158、実測値: 620.2153 (Rt = 2.39 分)	2-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン [アルキル化及び boc-脱保護によって、tert-ブチル 2,6-ジアザスピロ [3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートから作製される]
実施例 9y: (2S)-10-((5-クロロ-2-(8-(シクロプロピルメチル)-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T2): Rt = 1.32、m/z = 598.3 HRMS (方法 T4): C₃₀H₃₅ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺: 598.2503、実測値: 598.2499 (Rt = 2.50 分)	8-(シクロプロピルメチル)-3,8-ジアザピシクロ [3.2.1]オクタン [アルキル化及び boc-脱保護によって、tert-ブチル 3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートから作製される]
実施例 9za: (2S)-10-((5-クロロ-2-(8-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T2): Rt = 1.34、m/z = 634.2 HRMS (方法 X4): C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 634.2321、実測値: 634.2312 (Rt = 2.59 分)	8-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン [アルキル化及び boc-脱保護によって、tert-ブチル 3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートから作製される]
実施例 9zb: (S)-10-((5-クロロ-2-(3R,5R)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T4): RT = 2.64 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 547.2030; 実測値 547.2024	(3R,5R)-5-メチルピペリジン-3-オール [Pan <i>et al.</i>, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24(8), 1983-1986; 2014 に記載される手順と同様の方法によって調製される]

【0184】

以下の表にした実施例を、実施例 9 a の調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。1 ~ 1.5 当量の適切なアミン（遊離塩基又は塩酸塩として）を使用した。使用されるアミンは、ラセミ体であり、示されるように異性体の混合物をもたらす。炭酸カリウム（3 ~ 4 当量）を、DIPEA の代わりに使用し、アセトニトリルを溶媒として使用した。加熱時間は、マイクロ波中で、140 ~ 150 °C で 4 ~ 5 時間であった。実施例 10 d では、(S)-10-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン（中間体 A 2

10

20

30

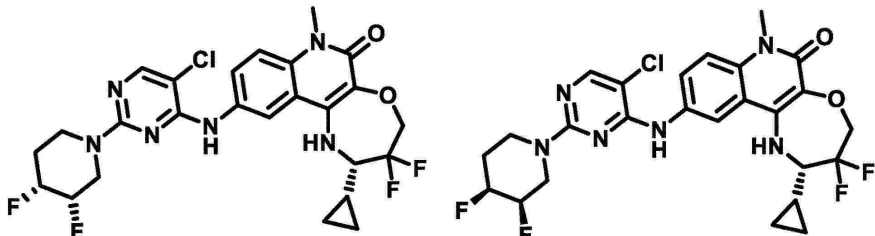
40

50

) を使用し、それを、16 時間にわたって 140 °C に加熱した。

【0185】

【表17】

実施例 10a: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,4S)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	HRMS (方法 X4) C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺ = 553.1742、実測値 553.1734. RT 3.28 分
---	---

10

【0186】

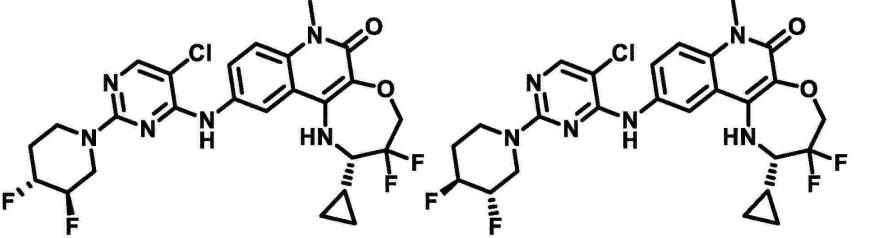
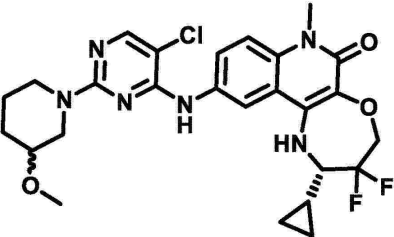
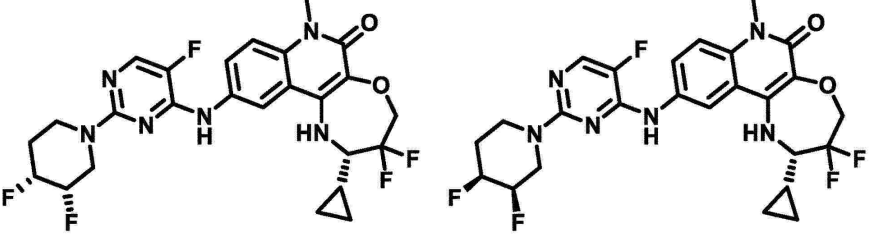
20

30

40

50

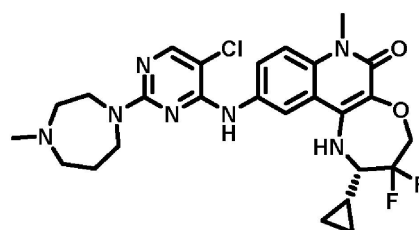
【表 18】

実施例 10b: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,4S)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,4R)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	HRMS (方法 T4) C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 553.1736、実測値 553.1751. RT 2.96 分
実施例 10c: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	HRMS (方法 X4) C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 547.2036、実測値 547.2032. RT 3.11 分
実施例 10d: (S)-10-((5-フルオロ-2-((3S,4R)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-フルオロ-2-((3R,4S)-3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1) 	HRMS (方法 X4) C₂₅H₂₆F₅N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 537.2037、実測値 537.2032. RT = 3.18 分

【0187】

実施例 11a: (2S)-10-[[5-クロロ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル]アミノ]-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-2,4-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化 17】



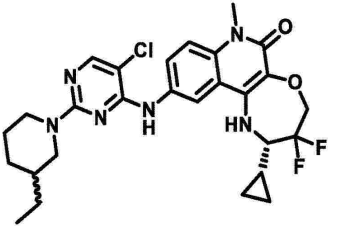
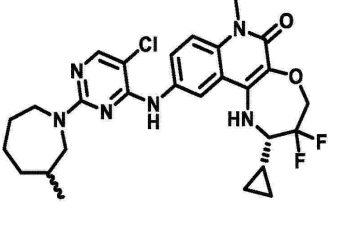
1-メチル-1,4-ジアゼパン (5 mg、0.044 mmol)、(S)-2-シクロプロピル-10-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (中間体 A1、12 mg、0.026 mmol) 及び DIPEA (22 μ L、0.13 mmol) を、アセトニトリル (0.5 mL) 中で組み合わせて、2 日間にわたって 70°C で、密閉容器中で加熱した。得られた混合物を蒸発させ、DMSO に溶解させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (Biotage 12 g SNAP Ultra C18、水中 20-35-75-100% のメタノール、0.1% のギ酸調整剤) を用いて精製した。生成物を含有する画分を SCX-2 (1 g) カラムに充填し、それを、メタノールで洗浄し、DCM 中 20% (1.6 M のメタノールアンモニア) で溶離して、蒸発及び乾燥後に、表題化合物 (10.3 mg、0.017 mmol) を黄色の固体として得た。HRMS (方法 X4) RT=2.38 分; $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2^+$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+$: 546.2190、実測値 546.2186

【0188】

以下の表にした実施例を、実施例 11a の調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。アミンは、商業的な供給業者から入手し、遊離塩基又は塩酸塩として使用される。いくつかのアミンは、ラセミ体として使用され、示されるように異性体の混合物をもたらす。実施例 12a 及び 12d では、反応物を、マイクロ波中で 140°C に加熱した。実施例 12b 及び 12c を形成する反応では、(3S, 5R)-3-(Boc-アミノ)-5-メチルピペリジン又は (3R, 5S)-3-(Boc-アミノ)-5-メチルピペリジンを使用した。Boc 基を、室温で DCM 中の TFA による処理によって除去して、示される生成物を得た。実施例 12e を、4 時間にわたってマイクロ波中で 160°C にさらに加熱した。

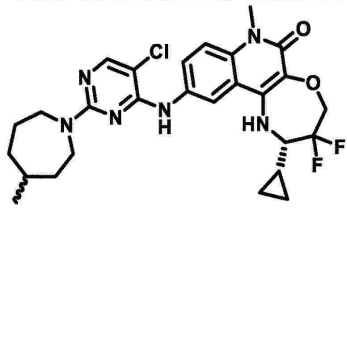
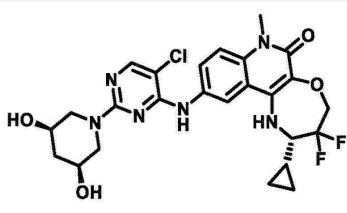
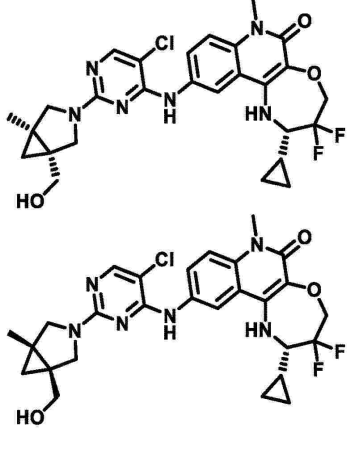
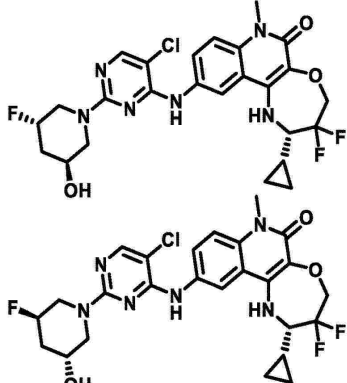
【0189】

【表 19】

実施例 11b: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-エチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 3.05 分、 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+ = 545.2238$、 実測値 545.2233。
実施例 11c: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.91 分、 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ についての m/z 計算値 $[M+H]^+ = 545.2238$、 実測値 545.2240。

【0190】

【表 20】

実施例 11d: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4-メチルアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1))		LCMS (方法 T4) RT 2.94 分、 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 545.2238、 実測値 545.2248。
実施例 11e: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3,5-ジヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		LCMS (方法 T4) RT 3.05 分、 C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₄ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 549.1823、 実測値 549.1827。
実施例 11f: (S)-10-((5-クロロ-2-((1R,5R)-1-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((1S,5S)-1-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.66 分、 C₂₇H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 559.2030、 実測値 559.2026。
実施例 11g: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5R)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5S)-3-フルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.72 分、 C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 551.1780、 実測値 551.1785。

【0191】

10

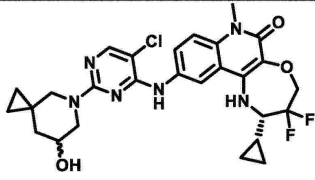
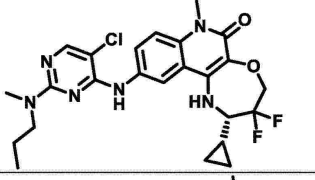
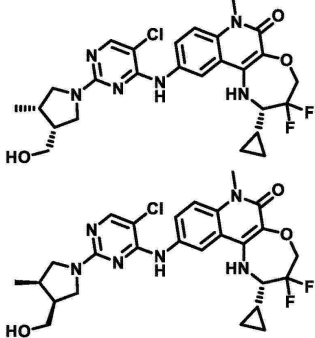
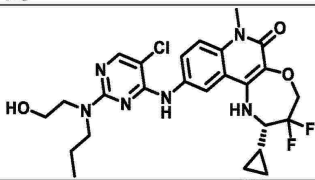
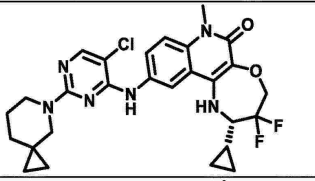
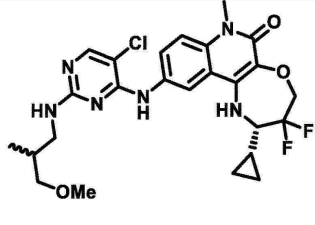
20

30

40

50

【表 2 1】

実施例 11h: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン:(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-7-ヒドロキシ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.73 分、 C ₂₇ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₃ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 559.2030、 実測値 559.2023。
実施例 11i: (S)-10-((5-クロロ-2-(メチル(プロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		LCMS (方法 T4) RT 2.68 分、 C ₂₄ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 505.1925、 実測値 505.1929。
実施例 11j: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,4S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン : (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,4R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.55 分、 C ₂₆ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₃ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 547.2030、 実測値 547.2033。
実施例 11k: (S)-10-((5-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)(プロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		LCMS (方法 T4) RT 2.60 分、 C ₂₅ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₃ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 535.2030、 実測値 535.2035。
実施例 11l: (S)-10-((5-クロロ-2-(5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		LCMS (方法 T4) RT 2.95 分、 C ₂₇ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 543.2081、 実測値 543.2086。
実施例 11m: (S)-10-((5-クロロ-2-(((R)-3-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン : (S)-10-((5-クロロ-2-(((S)-3-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.53 分、 C ₂₅ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₃ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 535.2030、 実測値 535.2033。

【 0 1 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

実施例 11n: (S)-10-((5-クロロ-2-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 T4) C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 517.1925、実測値: 517.1923
実施例 11o: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 T4) C ₂₄ H ₂₆ ClF ₂ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 503.1769、実測値: 503.1768
実施例 11p: (S)-1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル		HRMS (方法 X4) C ₂₄ H ₂₃ ClF ₂ N ₇ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ : 514.1570、実測値: 514.1570
実施例 11q: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 X4) C ₂₃ H ₂₃ ClF ₃ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ : 507.1518、実測値: 507.1519
¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (dtt, J = 57.2, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.54 – 4.29 (m, 4H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 – 3.25 (m, 1H), 1.48 – 1.36 (m, 1H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.74 – 0.66 (m, 1H), 0.66 – 0.58 (m, 1H), 0.45 – 0.32 (m, 1H).		
実施例 11r: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		HRMS (方法 T4) RT 3.05 分、 C ₂₆ H ₂₈ ClF ₄ N ₆ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ = 567.1893、実測値 567.1900。
実施例 11s: (S)-1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリル		HRMS (方法 T4) C ₂₅ H ₂₅ ClF ₂ N ₇ O ₂ についての m/z 計算値 [M+H] ⁺ : 528.1721、実測値: 528.1721

【 0 1 9 3 】

10

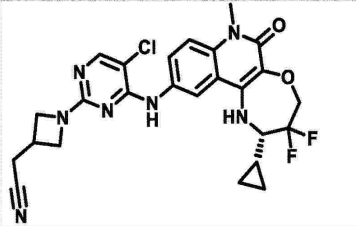
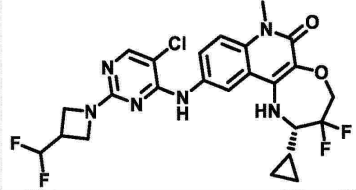
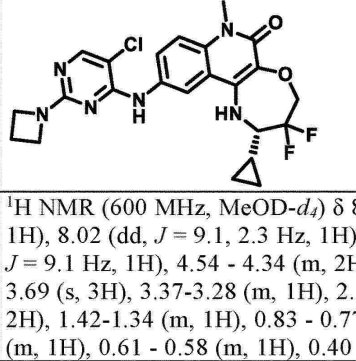
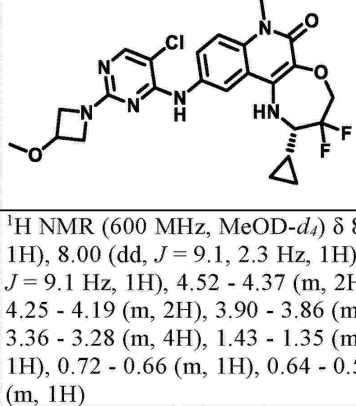
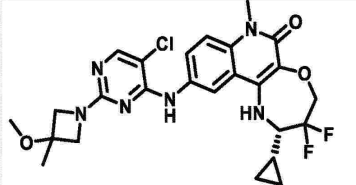
20

30

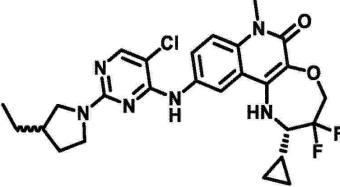
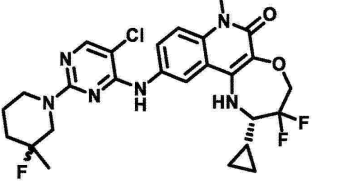
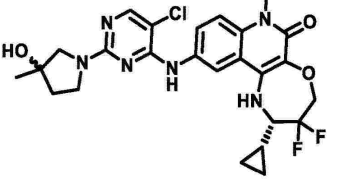
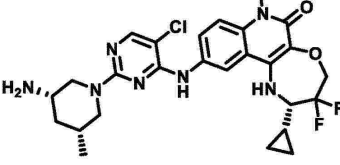
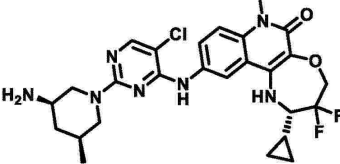
40

50

【表 2 3】

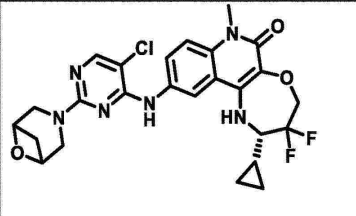
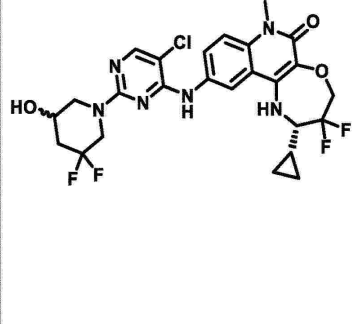
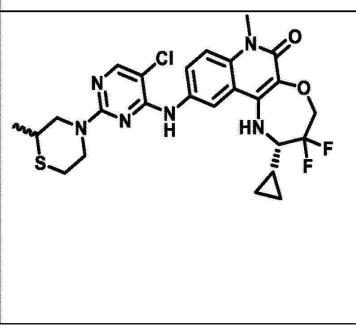
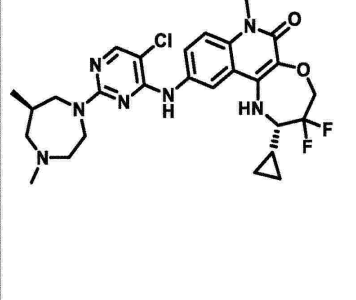
実施例 11t: (S)-2-(1-(5-クロロ-4-(2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル		HRMS (方法 T4) C₂₅H₂₅ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 528.1721、 実測値: 528.1726
実施例 11u: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 T4) C₂₄H₂₄ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 539.1580、 実測値: 539.1585
実施例 11v: (S)-10-((2-(アゼチジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	 ¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.32 (quin, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.42-1.34 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H), 0.61 - 0.58 (m, 1H), 0.40 - 0.33 (m, 1H).	HRMS (方法 T4) C₂₃H₂₄ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 489.1617、 実測値: 489.1602。
実施例 11w: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	 ¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.34 (m, 1H).	HRMS (方法 T4) C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 519.1723、 実測値: 519.1708。
実施例 11x: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 T4) C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 533.1874、 実測値: 533.1884

【表 2 4】

実施例 11y: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-エチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-エチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 X2) RT 1.63 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂⁺ についての m/z 計算値 531.2081 実測値 531.2085
実施例 11z: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン : (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 X4) RT 3.29 分; C₂₆H₂₉ClF₃N₆O₂⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 549.1992 実測値 549.1983
実施例 12a: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.49 分, C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ = 533.1874、実測値 533.1873
実施例 12b: (S)-10-((2-((3S,5R)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 X4) C₂₆H₃₁ClF₂N₇O₂⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 546.2195、実測値: 546.2202。
実施例 12c: (S)-10-((2-((3R,5S)-3-アミノ-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		HRMS (方法 X4) C₂₆H₃₁ClF₂N₇O₂⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺: 546.2195、実測値: 546.2182。

【 0 1 9 5 】

【表 2 5】

実施例 12d: (2S)-10-((2-(6-オキサ-3-アザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン		LCMS (方法 T4) RT 2.62 分、 C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 ([M+H]⁺) 531.1717; 実測値 531.1679
実施例 12e: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3,3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3,3-ジフルオロ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 X4) RT 3.20 分; C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₃⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 569.1691 実測値 569.1688
実施例 12f: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-メチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 X4) RT 3.63 分、 C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₂S⁺ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 549.1646 実測値 549.1635
実施例 12g: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4,6-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4,6-ジメチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.50 分、 C₂₇H₃₃ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 560.2347 実測値 560.2351

【0196】

10

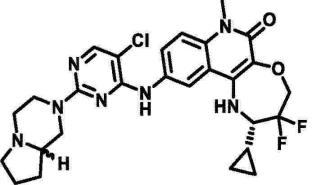
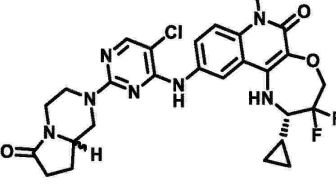
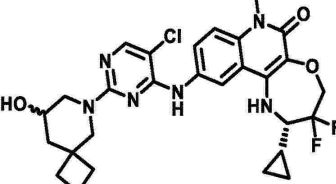
20

30

40

50

【表 2 6】

実施例 12h: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) RT 2.49 分; C₂₇H₃₁ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 558.2190 実測値 558.2188
実施例 12i: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン : (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 T4) Rt 2.81 分; C₂₇H₂₉ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 572.1983 実測値 572.1994
実施例 12j: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-8-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン : (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-8-ヒドロキシ-6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (1:1)		LCMS (方法 X4) Rt 3.20 分; C₂₈H₃₂ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 [M+H]⁺ 573.2192 実測値 573.2183

【0197】

以下の実施例 12x01~12x50 は、実施例 9a、11a 又は 12a について上述される方法と同様の方法によって調製され得る。アミンは、商業的な供給業者から入手されるか、又は公知の方法によって調製され得、遊離塩基又は塩酸塩として使用され得る。いくつかのアミンは、ラセミ体として使用され、示されるように異性体の混合物をもたらす。保護基は、反応性官能基をマスクするために使用され得；例えば、実施例 12x14 の調製において、tert-ブチル 6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを使用し、Boc 基を、室温で DCM 中の TFA による処理によって除去した。実施例 12x26 の調製において、tert-ブチル 2-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを使用し、Boc 脱保護が、反応中に起こった。

【0198】

10

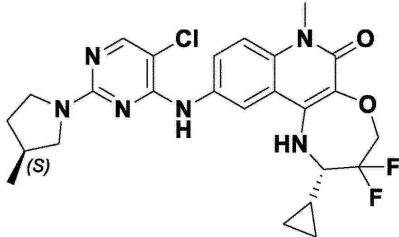
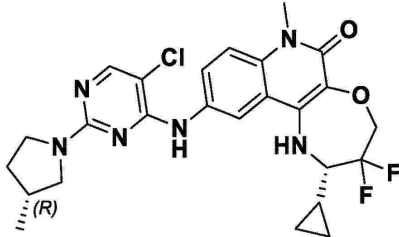
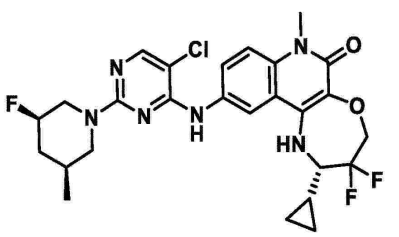
20

30

40

50

【表 2 7】

実施例 12x01: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11a と同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.75 分; C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺ 517.1925 実測値 517.1929
実施例 12x02: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11a と同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.70 分; C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺ 517.1925 実測値 517.1894
実施例 12x03: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11a と同様の方法を用いて調製され、18 時間にわたって 120℃ に加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.84 分; C₂₆H₂₉ClF₃N₆O₂ についての m/z 計算値[M+H]⁺ 549.1987; 実測値 549.1973

【 0 1 9 9 】

10

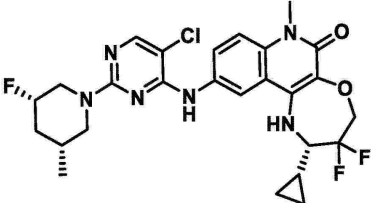
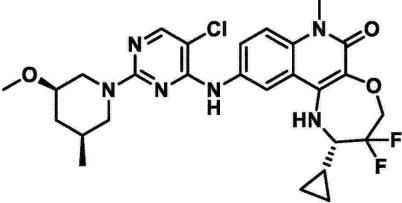
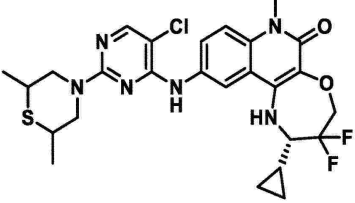
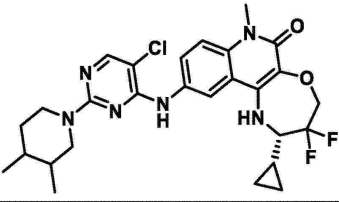
20

30

40

50

【表 28】

実施例 12x04: (S)-10-((5-クロロ-2-((3S,5R)-3-フルオロ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	
実施例 12x05: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-メトキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、rac-(3S,5R)-3-メトキシ-5-メチル-ピペリジン:TFA から[[(3S,5R)異性体との 1:1 混合物として)]調製される。 LCMS (方法 T4) Rt 3.03 分; C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値[M+H]⁺ 561.2187 実測値 561.2188
実施例 12x06: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2,6-ジメチルチオモルホリノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、チオモルホリン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 X4) rt 3.54 分、 m/z 563.1790 及び rt 3.62 分、 m/z 563.1786 でピークの 1:1 比。C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₂S についての m/z 計算値 563.1807[M+H]⁺
実施例 12x07: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3,4-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、ピペリジン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 X4) rt 3.34 分、 m/z 545.2227 及び rt 3.42 分、 m/z 545.2229 の 2:1 比。 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値 545.2243 [M+H]⁺

【0200】

10

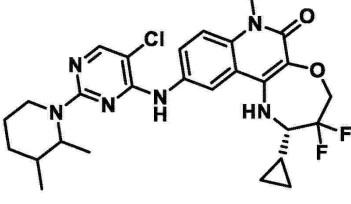
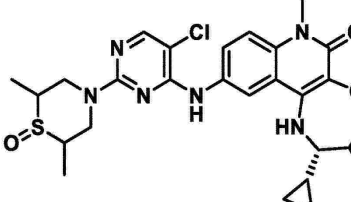
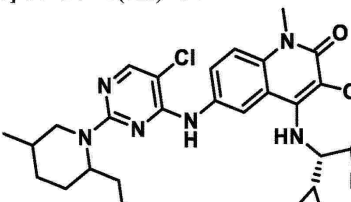
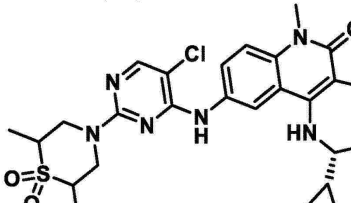
20

30

40

50

【表 29】

実施例 12x08: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2,3-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、ピペリジン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で2時間にわたって160℃にさらに加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.27 分、93%の純度; $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ についての m/z 計算値 545.2243 $[M+H]^+$、実測値 545.2237
実施例 12x09: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2,6-ジメチル-1-オキシドチオモルホリン)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、チオモルホリン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で5時間にわたって160℃にさらに加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.85 分; $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3S^+$ についての m/z 計算値 579.1751 $[M+H]^+$、実測値 579.1752
実施例 12x10: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、(2R,5S)及び(2S,5R) ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で16時間にわたって160℃で、アセトニトリル及びNMPの1:1混合物中でさらに加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.86 分; $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3$ についての m/z 計算値 561.2192 $[M+H]^+$、実測値 561.2199
実施例 12x11: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2,6-ジメチル-1,1-ジオキシドチオモルホリン)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、チオモルホリン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で4時間にわたって160℃で、アセトニトリル及びNMPの1:1混合物中でさらに加熱される。主要なジアステレオ異性体(約80%)は、<i>cis</i>である。 LCMS (方法 T4) Rt 2.93 分; $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_4S^+$ についての m/z 計算値 595.1700 $[M+H]^+$、実測値 595.1700

【0201】

10

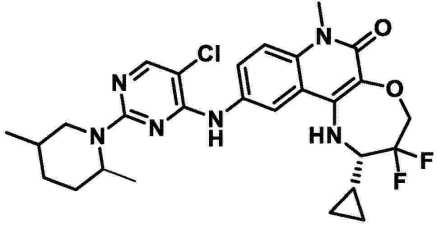
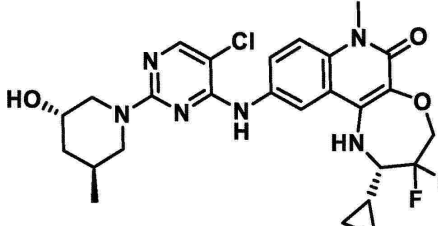
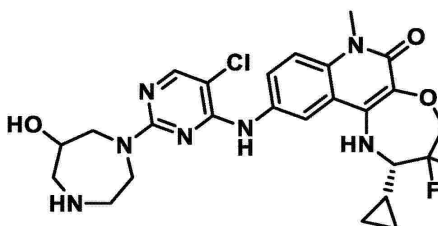
20

30

40

50

【表 30】

実施例 12x12: (2<i>S</i>)-10-((5-クロロ-2-(2,5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	9a と同様の方法を用いて、(2<i>R</i>,5<i>R</i>)及び(2<i>S</i>,5<i>S</i>) ピペリジンジアステレオ異性体の 1:1 混合物として調製され、マイクロ波中で、8 時間にわたって 160℃で、アセトニトリル及び NMP の 1:1 混合物中で加熱される。 LCMS (方法 X4) <i>rt</i> 3.20 分; C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₂ についての <i>m/z</i> 計算値 545.2243 [M+H]⁺、 実測値 545.2235
実施例 12x13: (S)-10-((5-クロロ-2-((3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	11a と同様の方法を用いて、ギ酸塩として調製され、22 時間にわたって 140℃に加熱される。 LCMS (方法 X4) <i>RT</i> = 2.66 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての <i>m/z</i> 計算値 547.2036 [M+H]⁺; 実測値 547.2020
実施例 12x14: (2<i>S</i>)-10-((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	11a と同様の方法を用いて、<i>R</i> 及び <i>S</i> ヒドロキシアピマーの 1:1 混合物として調製される。 LCMS (方法 T4) <i>rt</i> 2.45 分、 C₂₅H₂₉ClF₂N₇O₃ についての <i>m/z</i> 計算値 548.1983 [M+H]⁺、 実測値 548.1987
実施例 12x15: (2<i>S</i>)-10-((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン	トリジュウテロメチル形態を調製した—以下を参照。

【0202】

10

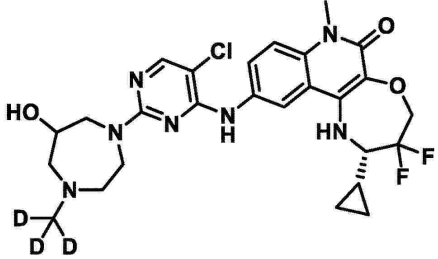
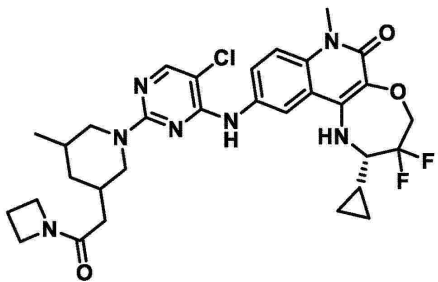
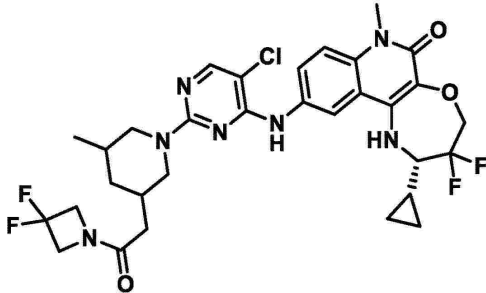
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例 12x15-d3: (2S)-10-((5-クロロ-2-(6-ヒドロキシ-4-(メチル-<i>d</i>₃)-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7H)-オン 	11a と同様の方法を用いて、R 及び S ヒドロキシエピマーの 1:1 混合物として調製される。 LCMS (方法 T4) Rt 2.22 分; C₂₆H₂₈D₃ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値 565.2328 [M+H]⁺ 実測値 565.2330
実施例 12x16: (2S)-10-((2-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7H)-オン 	9a と同様の方法を用いて調製される。異なるピペリジンジアステレオ異性体を含む HPLC 精製後に2つのピークが得られた。 実施例 12x16a: LCMS (方法 X4) rt 2.96 分; C₃₁H₃₇ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値 628.2614 [M+H]⁺、実測値 628.2601。実施例 12x16b: LCMS (方法 X4) rt 3.06 及び 3.09、約 1:1 比、m/z 実測値 628.2614。
実施例 12x17: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7H)-オン 	9 と同様の方法を用いて調製される。異なるピペリジンジアステレオ異性体を含む HPLC 精製後に2つのピークが得られた。 実施例 12x17a: LCMS (方法 X4) rt 3.07 分; C₃₁H₃₅ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 664.2426 [M+H]⁺、実測値 664.2413。実施例 12x17b: LCMS (方法 X4) rt 3.18 及び 3.20、約 1:1 比、m/z 実測値 664.2410。

【 0 2 0 3 】

10

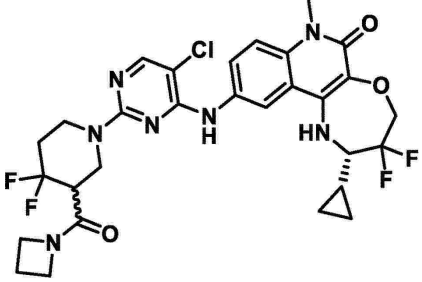
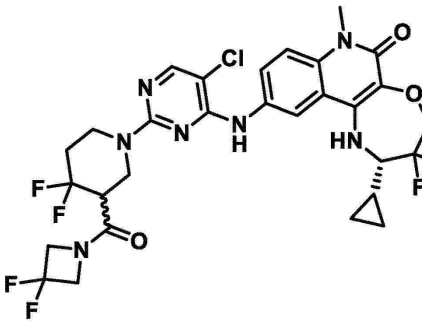
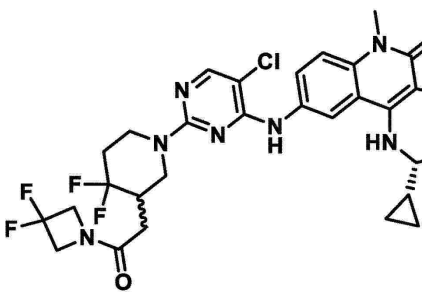
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例 12x18: (2<i>S</i>)-10-((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンの3位においてエピマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、160℃で8時間さらに加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.99 分; $C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_3$ についての m/z 計算値 636.2113 [$M+H$]⁺、実測値 636.2112
実施例 12x19: (2<i>S</i>)-10-((5-クロロ-2-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンの3位においてエピマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、140℃で12時間加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.76 分; $C_{29}H_{29}ClF_6N_7O_3$ についての m/z 計算値 672.1919 [$M+H$]⁺、実測値 672.1930
実施例 12x20: (2<i>S</i>)-10-((5-クロロ-2-(3-(2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-<i>c</i>]キノリン-6(7<i>H</i>)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンの3位においてエピマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、140℃で4時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.42 分; $C_{30}H_{31}ClF_6N_7O_3$ についての m/z 計算値 686.2081、実測値 686.2072

【0204】

10

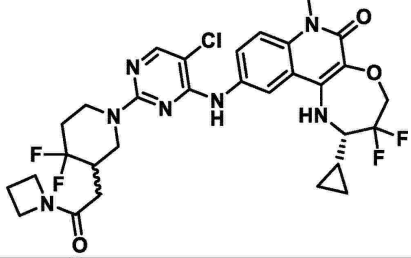
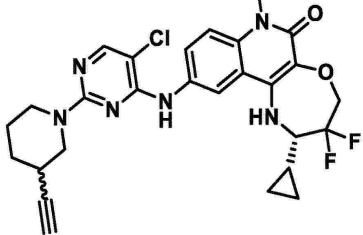
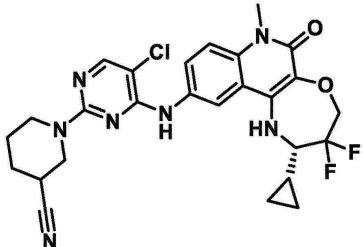
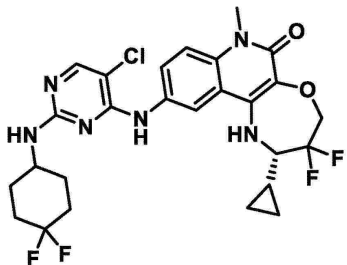
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例 12x21: (2S)-10-((2-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンの3位においてエビマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、140℃で4時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.39 分; C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₃ についての m/z 計算値 650.2269、実測値 650.2280
実施例 12x22: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-エチニルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、(3R)及び(3S)-エチニルエビマーの1:1混合物として調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.93 分; C₂₇H₂₈ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値 541.1925、実測値 541.1919
実施例 12x23: 1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボニトリル 	9aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.67 分; C₂₆H₂₆ClF₂N₇O₂ についての m/z 計算値 542.1877 [M+H]⁺、実測値 542.1875
実施例 12x24: (S)-10-((5-クロロ-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製され、>10 当量のアミンの存在下で、マイクロ波中で、4 時間にわたって 160℃にさらに加熱され、さらに 4 時間にわたって 140℃で加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.72 分; C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₂ についての m/z 計算値 567.1898 [M+H]⁺、実測値 567.1898

【 0 2 0 5 】

10

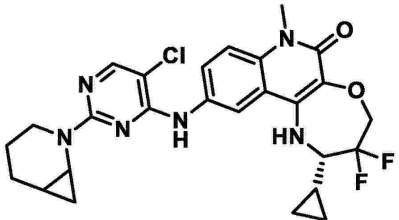
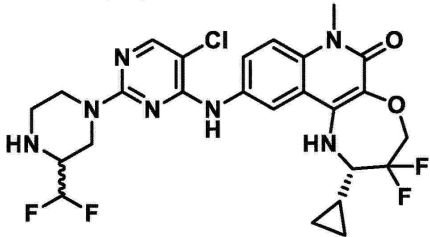
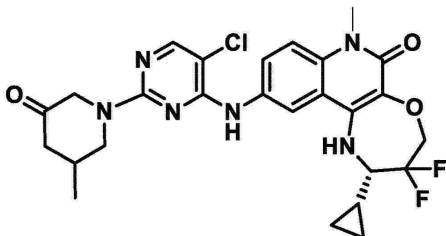
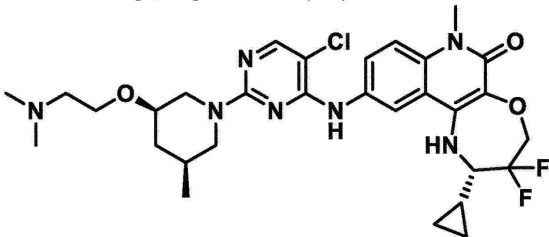
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例 12x25: (2S)-10-((2-(2-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、縮合ピペリジン環におけるジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.64 分; C₂₆H₂₈ClF₂N₆O₂ についての m/z 計算値 529.1925 [M+H]⁺、 実測値 529.1926
実施例 12x26: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ジフルオロメチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、(3R)及び(3S)-ジフルオロメチルエピマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、120℃で1時間、次に160℃で4時間、アセトニトリル及びNMPの1:1混合物中でさらに加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.49 分; C₂₅H₂₇ClF₄N₇O₂ についての m/z 計算値 568.1845 [M+H]⁺、 実測値 568.1849
実施例 12x27: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-メチル-5-オキソピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	
実施例 12x28: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.29 分; C₃₀H₃₉ClF₂N₇O₃ についての m/z 予測値 618.2771 [M+H]⁺、 実測値 618.2766

【0206】

10

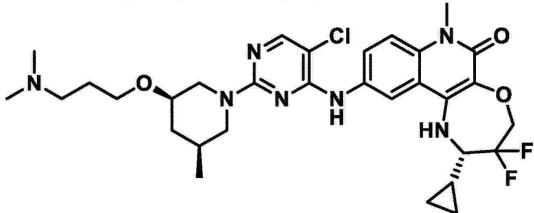
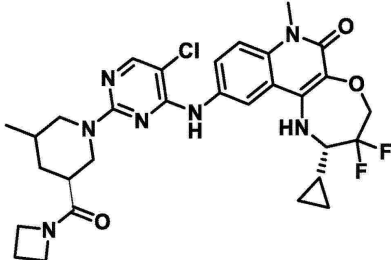
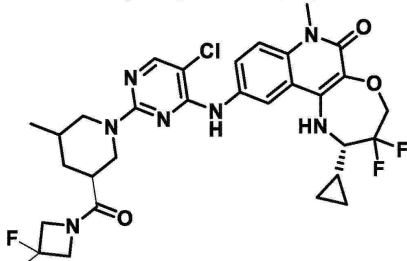
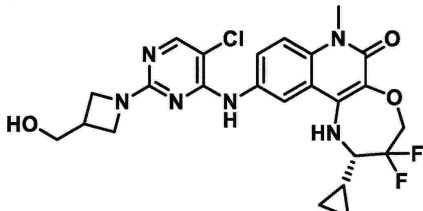
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例 12x29: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R,5S)-3-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	
実施例 12x30: (2S)-10-((2-(3-(アゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、(3S,5R)及び(3R,5S)-ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.91 分; C₃₀H₃₃ClF₂N₇O₃ についての m/z 計算値 614.2458 [M+H]⁺、 実測値 614.2452
実施例 12x31: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、(3S,5R)及び(3R,5S)-ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で、160℃で1時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.05 分; C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₃ についての m/z 予測値 650.2269 [M+H]⁺、 実測値 650.2259
実施例 12x32: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製され、90分間にわたって80℃に加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.31 分; C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 519.1723 [M+H]⁺、 実測値 519.1715

【 0 2 0 7 】

10

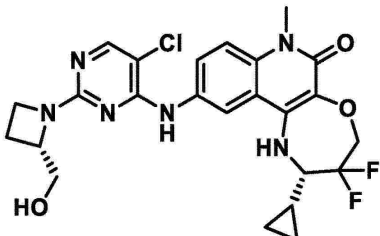
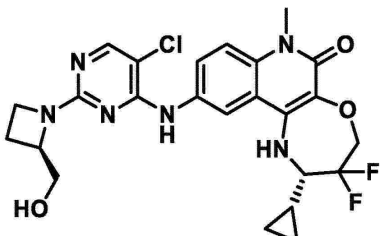
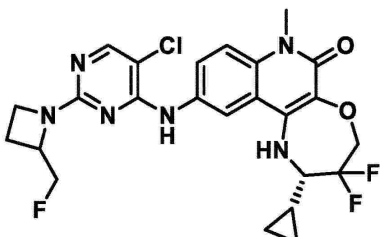
20

30

40

50

【表 3 6】

実施例 12x33: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	単一のジアステレオ異性体、実施例 12x33a 及び 12x33b として調製される(以下を参照)。
実施例 12x33a: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製され、90 分間にわたって 80℃に加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.50 分; C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 519.1723 [M+H]⁺、 実測値 519.1723
実施例 12x33b: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製され、90 分間にわたって 80℃に加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.17 分; C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 519.1723 [M+H]⁺、 実測値 519.1727
実施例 12x34: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	

【0208】

10

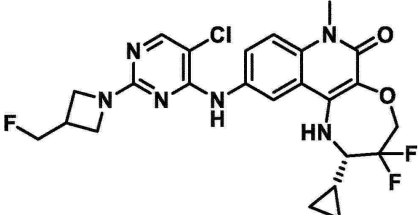
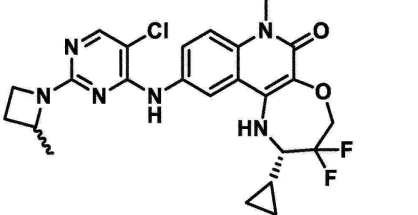
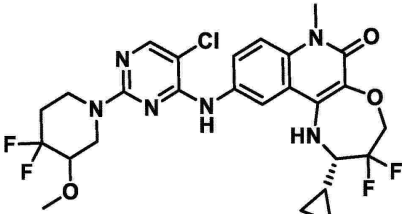
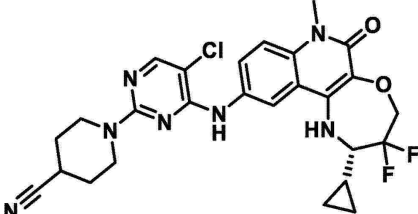
20

30

40

50

【表 3 7】

実施例 12x35: (S)-10-((5-クロロ-2-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製され、90 分間にわたって 80℃に加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.68 分; C₂₄H₂₅ClF₃N₆O₂ についての m/z 計算値 521.1680 [M+H]⁺、 実測値 521.1668
実施例 12x36: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-メチルアゼチジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、ジアステレオ異性体の混合物として調製され、90 分間にわたって 80℃に加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.63 分; C₂₄H₂₆ClF₂N₆O についての m/z 計算値 503.1774[M+H]⁺、 実測値 503.1772
実施例 12x37: (2S)-10-((5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	
実施例 12x38: (S)-1-(5-クロロ-4-((2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル 	11aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.79 分; C₂₆H₂₇ClF₂N₇O₂についての m/z 計算値 542.1877 [M+H]⁺、 実測値 542.1875

【 0 2 0 9 】

10

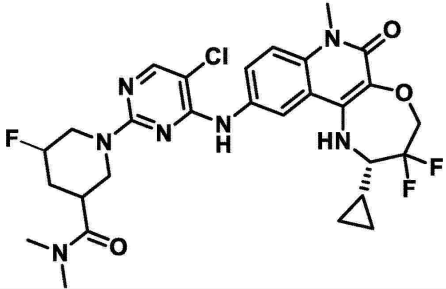
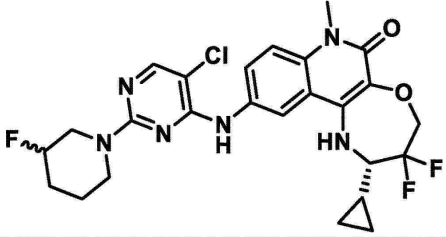
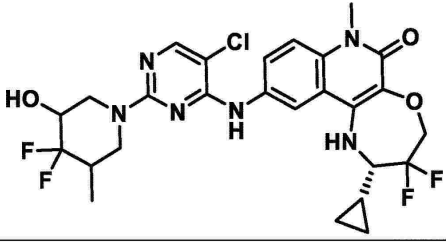
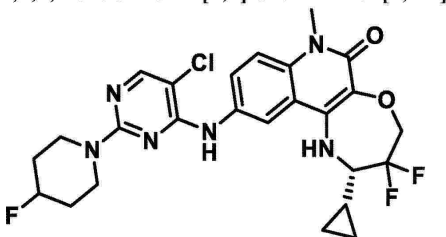
20

30

40

50

【表 3 8】

実施例 12x39: 1-(5-クロロ-4-(((S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-6-オキソ-1,2,3,4,6,7-ヘキサヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-10-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-N,N-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド 	9a と同様の方法を用いて、ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で、160℃で 1 時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.94 分; C₂₈H₃₂ClF₃N₇O₃ についての m/z 計算値 606.2207 [M+H]⁺、実測値 606.2200
実施例 12x40: (2S)-10-((5-クロロ-2-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9a と同様の方法を用いて、(3S)-及び(3R)-フルオロピペリジンエピマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、140℃で 4 時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.06 及び 3.11 分; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₂ についての m/z 計算値 535.1836 [M+H]⁺、実測値 535.1836 及び 535.1837
実施例 12x41: (2S)-10-((5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	
実施例 12x42: (S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11a と同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 X4) rt 3.12 分; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₂ についての m/z 計算値 535.1836 [M+H]⁺、 実測値 535.1836

【 0 2 1 0 】

10

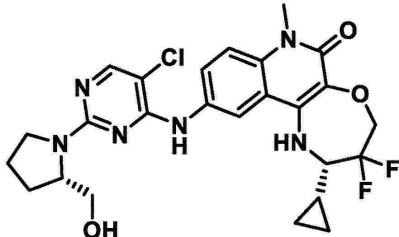
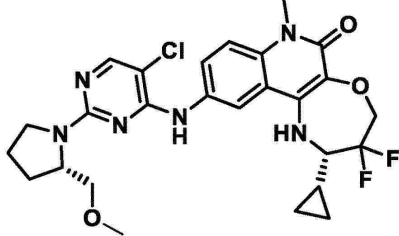
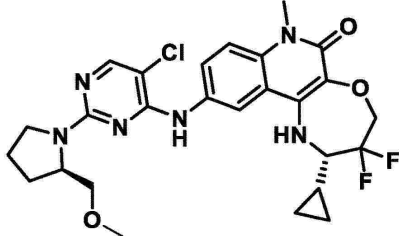
20

30

40

50

【表 3 9】

実施例 12x44: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.46 分; C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 533.1879 [M+H]⁺、 実測値 533.1873
実施例 12x45: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン。	単一のジアステレオ異性体 実施例 12x45a 及び 12x45b と して調製される(以下を参照)。
実施例 12x45a: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.75 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 547.2036 [M+H]⁺、 実測値 547.2061
実施例 12x45b: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 T4) rt 2.63 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 547.2036 [M+H]⁺、 実測値 547.2022

【0 2 1 1】

10

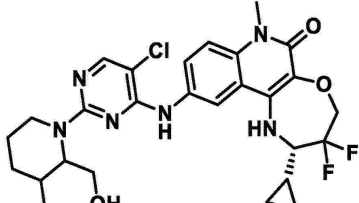
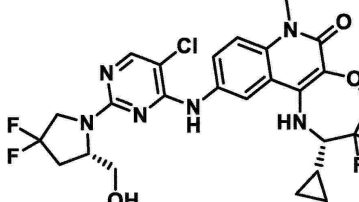
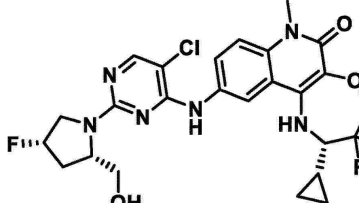
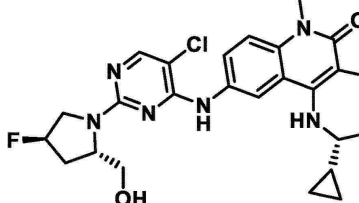
20

30

40

50

【表 40】

実施例 12x46: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、ピペリジンジアステレオ異性体の混合物として調製され、マイクロ波中で、160℃で12時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 2.83 及び 2.87 分、比 2:3、 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 561.2192 [M+H]⁺、 実測値 561.2200
実施例 12x47: (S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4,4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて調製される。マイクロ波中で8時間にわたって160℃にさらに加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.07 分、 C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₃ についての m/z 計算値 569.1691 [M+H]⁺、 実測値 569.1688
実施例 12x48: (2S)-10-((5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	単一のジアステレオ異性体、実施例 12x48a 及び 12x48b として調製される(以下を参照)。
実施例 12x48a: (S)-10-((5-クロロ-2-((2S,4S)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.64 分; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ についての m/z 計算値 551.1785 [M+H]⁺、 実測値 551.1783
実施例 12x48b: (S)-10-((5-クロロ-2-((2S,4R)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	12aと同様の方法を用いて調製され、マイクロ波中で、3時間にわたって140℃に、次に90分間にわたって160℃に加熱される。 LCMS (方法 T4) rt 2.44 分; C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ についての m/z 計算値 551.1785 [M+H]⁺、 実測値 551.1782

【0212】

10

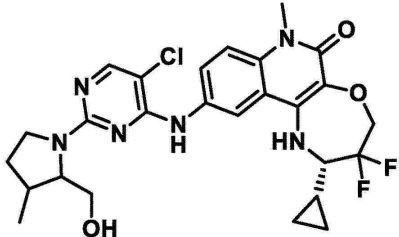
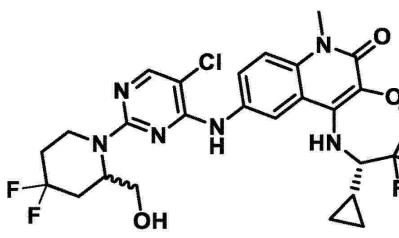
20

30

40

50

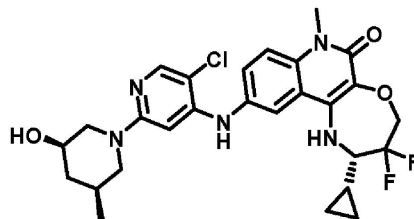
【表 4 1】

実施例 12x49: (2S)-10-((5-クロロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピロリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	11aと同様の方法を用いて、ピロリジンジアステレオ異性体の混合物として調製される。 LCMS (方法 X4) rt 2.58 分; C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ についての m/z 計算値 547.2036 [M+H]⁺、実測値 547.2042
実施例 12x50: (2S)-10-((5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	9aと同様の方法を用いて、2-ピペリジンエビマーの混合物として調製され、マイクロ波中で、160℃で 12 時間、次に 180℃で 12 時間加熱される。 LCMS (方法 X4) rt 3.07 分; C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₃ についての m/z 計算値 583.1848 [M+H]⁺、実測値 583.1846

【0213】

実施例 13a: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化18】



工程 1: (3R, 5S)-1-((5-クロロ-4-ヨードピリジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-オール

(3R, 5S)-5-メチルピペリジン-3-オール (中間体 M2a、8 mg、0.097 mmol)、5-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン (25 mg、0.097 mmol)、及び炭酸カリウム (26.8 mg、0.19 mmol) を、MeCN (0.5 mL) 中で組み合わせて、反応混合物を、12 時間にわたって 120℃に加熱した。反応混合物を、逆相クロマトグラフィー (水中 50~100%の MeOH、0.1%のギ酸) によって精製し、生成物を含む画分を、SCX-2 カートリッジに充填し、メタノールで洗浄し、MeOH 中 2 M の NH₃ で溶離して、表題化合物を白色の固体 (8.3 mg) として得た。LCMS (方法 X2) RT 1.61 分、m/z 352.9928 [M+H]⁺

【0214】

工程 2: (S)-10-((5-クロロ-2-((3R, 5S)-3-ヒドロキシ-5-

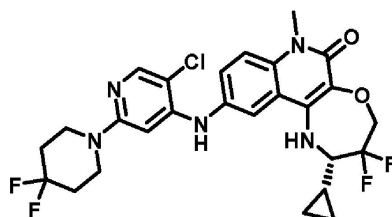
メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

(3R,5S)-1-(5-クロロ-4-ヨードピリジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-オール(工程1、8.3mg、0.023mmol)、(S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン(中間体B1、6mg、0.019mmol)、及びトリフルオロ酢酸(3.6μL、0.047mmol)を、TFE(0.5mL)中で組み合わせて、反応混合物を、4時間にわたって170℃に加熱した。反応混合物を、逆相カラムに直接充填し、精製し(水中30~60%のMeOH、0.1%のギ酸)、次に、フラッシュカラムクロマトグラフィー((DCM中1~10%のMeOH、10gのKPSil)によってさらに精製して、表題化合物(3mg)を得た。¹H NMR(600MHz、メタノール-d₄) δ 7.97(d, J=2.3Hz、1H)、7.87(d, J=1.4Hz、1H)、7.63(d, J=9.0Hz、1H)、7.58(dd, J=9.0、2.3Hz、1H)、6.18(s, 1H)、4.55-4.39(m, 2H)、4.06-3.94(m, 2H)、3.75(s, 3H)、3.59-3.51(m, 1H)、3.33-3.26(m, 1H)、2.39(dd, J=12.2、10.4Hz、1H)、2.21(dd, J=12.8、11.3Hz、1H)、2.08-2.02(m, 1H)、1.69-1.60(m, 1H)、1.46-1.37(m, 1H)、1.01(q, J=11.8Hz、1H)、0.93(d, J=6.6Hz、3H)、0.83-0.76(m, 1H)、0.69-0.57(m, 2H)、0.38-0.31(m, 1H)。HRMS(方法X4)RT=2.38分、C₂₇H₃₁ClF₂N₅O₃についてのm/z計算値[M+H]⁺=546.2083、実測値546.2070

【0215】

実施例13b: ((S)-10-((5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化19】



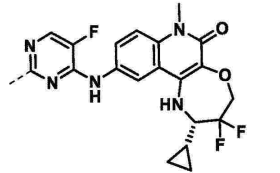
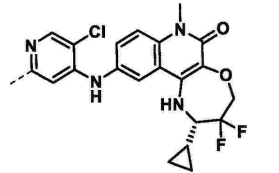
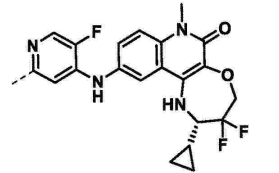
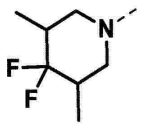
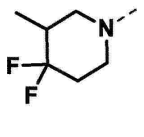
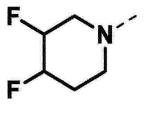
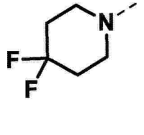
実施例13bを、実施例12aを調製するのに使用されるものと同様の2工程手順によって調製した。¹H NMR(600MHz、メタノール-d₄) δ 7.97(d, J=2.3Hz、1H)、7.91(s, 1H)、7.62(d, J=9.0Hz、1H)、7.57(dd, J=8.9、2.3Hz、1H)、6.24(s, 1H)、4.54-4.38(m, 2H)、3.74(s, 3H)、3.56-3.46(m, 4H)、3.33-3.26(m, 1H)、1.95(tt, J=13.6、5.7Hz、4H)、1.45-1.36(m, 1H)、0.83-0.76(m, 1H)、0.68-0.57(m, 2H)、0.36-0.29(m, 1H)。HRMS(方法X4)RT=2.75分、C₂₆H₂₇ClF₄N₅O₂についてのm/z計算値[M+H]⁺=552.1790、実測値552.1780。

【0216】

以下の表にした実施例は、実施例2a、4a、9a、10a、12a及び13aについて上述されるものと同様の方法によって調製され得る。

【 0 2 1 7 】

【 表 4 2 】

			
	実施例 13p01: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c01: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f01: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p02: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c02: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f02: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	[上記の実施例 10d]	実施例 13c03: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f03: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(3,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	[上記の実施例 2b]	[上記の実施例 13b]	実施例 13f04: (S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【 0 2 1 8 】

10

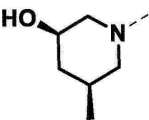
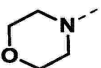
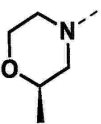
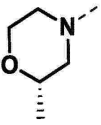
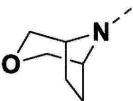
20

30

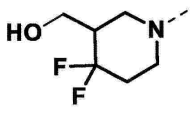
40

50

【表 4 3】

	[上記の実施例 2a]	[上記の実施例 13a]	実施例 13f05: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((3R,5S)-3-ヒドロキシ-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p06: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c06: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-クロロ-2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f06: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-モルホリノピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p07: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c07: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-クロロ-2-((R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f07: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((R)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p08: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((S)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c08: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-クロロ-2-((S)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f08: (S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-10-((5-フルオロ-2-((S)-2-メチルモルホリノ)ピリジン-4-イル)アミノ)-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p09: (2S)-10-((2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c09: (2S)-10-((2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f09: (2S)-10-((2-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
		実施例 13c10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f11: (S)-10-((2-((1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【表 4 4】

	実施例 13p12: (S)-2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c12: (S)-2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f12: (S)-2-シクロプロピル-10-((2-(ジメチルアミノ)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン
	実施例 13p13: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13c13: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-クロロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン	実施例 13f13: (2S)-2-シクロプロピル-10-((2-(4,4-ジフルオロ-3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロピリジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

10

【0 2 2 0】

例えば：

実施例 13 p 0 1 を、実施例 2 a と同様の方法によって調製し、4 日間にわたって 120 °C に加熱した。LCMS (方法 X 4) *r t* 3.46 分、 $C_{27}H_{30}F_5N_6O_2$ についての m/z 計算値 565.2350 $[M+H]^+$ 、実測値 565.2383。

20

【0 2 2 1】

実施例 13 p 0 6 を、実施例 2 a と同様の方法によって調製し、4 日間にわたって 120 °C に加熱した。LCMS (方法 T 4) *r t* 2.37 分、 $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3$ についての m/z 計算値 503.2013 $[M+H]^+$ 、実測値 503.2014。

【0 2 2 2】

実施例 13 p 0 8 を、実施例 2 a と同様の方法によって調製し、4 日間にわたって 120 °C に加熱した。LCMS (方法 X 4) *r t* 2.81 分、 $C_{25}H_{28}F_3N_6O_3$ についての m/z 計算値 517.2175 $[M+H]^+$ 、実測値 517.2200。

30

【0 2 2 3】

実施例 13 p 1 1 を、実施例 9 a と同様の方法によって調製し、8 時間にわたって 160 °C に、次に 3 時間にわたって 180 °C にさらに加熱した。LCMS (方法 X 4) *r t* 2.71 分； $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O_3$ についての m/z 計算値 529.2175 $[M+H]^+$ 、実測値 529.2155。

【0 2 2 4】

実施例 13 p 1 2 を、実施例 9 a と同様の方法によって調製した。LCMS (方法 T 4) *r t* 2.00 分； $C_{22}H_{24}F_3N_6O_2$ についての m/z 計算値 461.1907 $[M+H]^+$ 、実測値 461.1909。

40

【0 2 2 5】

実施例 13 c 0 6 を、実施例 4 a と同様の方法によって調製した：アルゴン下で (S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン (中間体 B 1、16.5 mg、0.051 mmol)、4-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)モルホリン (中間体 C 4、24.5 mg、0.076 mmol)、炭酸二セシウム (126 mg、0.39 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (4.7 mg、0.005 mmol)、及びキサントホス (18.7 mg、0.032 mmol) の混合物に、DMF (0.3 mL) 及びトルエン (0.3 mL) を加えた。得られた混合物を、18 時間にわたって 80 °C に加熱した。溶媒を減圧下

50

で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～10%のMeOH）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をDMSO（1.0mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（C-18；水中40%～90%のメタノール（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製した。生成物を含有する画分をIsolute SCX-2カラム（2g）に充填し、カラムをメタノールで洗浄し、次に、20%の1.4Mのメタノールアンモニアでフラッシュし、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物（16mg）を白色の固体として得た。LCMS（方法T4）：Rt 1.95分； $C_{25}H_{27}ClF_2N_5O_2$ についてのm/z計算値518.1765 [M+H]⁺：実測値：518.1751。

【0226】

実施例13c08を、実施例4aと同様の方法によって調製した：アルゴン下で（S）-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン（中間体B1、16.5mg、0.051mmol）、（S）-4-（5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル）-2-メチルモルホリン（中間体C5、25.7mg、0.076mmol）、炭酸二セシウム（126mg、0.39mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（4.7mg、0.005mmol）、及びキサントホス（18.7mg、0.032mmol）の混合物に、DMF（0.3mL）及びトルエン（0.3mL）を加えた。得られた混合物を、18時間にわたって80℃に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～10%のMeOH）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をDMSO（1.0mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（C-18；水中40%～90%のメタノール（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製した。生成物を含有する画分をIsolute SCX-2カラム（2g）に充填し、カラムをメタノールで洗浄し、次に、20%の1.4Mのメタノールアンモニアでフラッシュし、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中20～100%のEtOAc）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物（4.8mg）を白色の固体として得た。LCMS（方法T4）：Rt 2.08分； $C_{26}H_{29}ClF_2N_5O_3$ についてのm/z計算値532.1921 [M+H]⁺：実測値：532.1917。

【0227】

実施例13c12を、実施例4aと同様の方法によって調製した：アルゴン下で（S）-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン（中間体B1、16.5mg、0.051mmol）、5-クロロ-4-ヨード-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン（中間体C3、21.4mg、0.076mmol）、炭酸二セシウム（126mg、0.39mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（4.7mg、0.005mmol）、及びキサントホス（18.7mg、0.032mmol）の混合物に、DMF（0.3mL）及びトルエン（0.3mL）を加えた。得られた混合物を、18時間にわたって80℃に加熱し、次に、マイクロ波中で、20時間にわたって140℃にさらに加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～10%のMeOH）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をDMSO（1.0mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（C-18；水中40%～90%のメタノール（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製した。生成物を含有する画分をIsolute SCX-2カラム（2g）に充填し、カラムをメタノールで洗浄し、次に、20%の1.4Mのメタノールアンモニアでフラッシュし、溶媒を減圧下で除去して、表題化合物（13mg、53%、0.0273mmol）を白色の固体として得た。LCMS（方法T4）：Rt 1.90分； $C_{23}H_{25}ClF_2N_5O_2$ についてのm/z計算値476.1659 [M+H]⁺：実測値：476.1673。

【0228】

実施例13f04を、実施例4aと同様の方法によって一ギ酸塩として調製した：アルゴン下で（S）-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6（7H）-オン（中間体B1、10mg、0.031mmol）、2-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-4-ヨードピリジン（中間体C2、10.7mg、0.031mmol）、炭酸二セシウム（41mg、0.125mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（3.7mg、0.004mmol）、及びキサントホス（4.5mg、0.008mmol）の混合物に、DMF（0.3mL）及びトルエン（0.3mL）を加えた。得られた混合物を、1時間にわたって90℃に加熱し、次に、シリカゲルに充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（25gのKP-Sil、DCM～0～10%のMeOH）によって精製して、27mgのオレンジ色の油を得た。これをメタノールに溶解させ、5滴のギ酸を加え、混合物をSCX2カートリッジに充填し、MeOHで洗浄し、MeOH中2MのNH₃で溶離して、14mgの黄色の油を得て、それを攪拌すると（on scratching）固化した。これを、逆相フラッシュクロマトグラフィー（Biotage 12g SNAP Ultra C18、水中30～100%のメタノール、0.1%のギ酸調整剤）によってさらに精製して、8mgの白色の固体を得た。¹H NMR（600MHz、メタノール-d₄）δ 7.91（d, J=2.3Hz、1H）、7.83（d, J=3.4Hz、1H）、7.59（d, J=9.0Hz、1H）、7.55（dd, J=9.0、2.3Hz、1H）、6.40（d, J=6.1Hz、1H）、4.54-4.38（m, 2H）、3.72（s, 3H）、3.55-3.44（m, 4H）、3.35-3.26（m, 1H）、1.97（tt, J=13.8、5.7Hz、4H）、1.46-1.37（m, 1H）、0.83-0.76（m, 1H）、0.68-0.57（m, 2H）、0.38-0.31（m, 1H）。LCMS（方法T4）rt 2.30分、C₂₆H₂₇F₅N₅O₂についてのm/z計算値536.2079 [M+H]⁺ 実測値536.2058。

【0229】

実施例13f05を、（3R,5S）-1-（5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル）-5-メチルピペリジン-3-オール（中間体C2と同様の方法によって調製される）から、実施例13f04と同様の方法によって調製した。¹H NMR（600MHz、メタノール-d₄）δ 7.94（d, J=2.3Hz、1H）、7.81（d, J=3.7Hz、1H）、7.62（d, J=9.0Hz、1H）、7.56（dd, J=9.0、2.3Hz、1H）、6.31（d, J=6.2Hz、1H）、4.54-4.34（m, 2H）、3.99（ddt, J=12.2、4.1、1.7Hz、1H）、3.89（ddt, J=12.7、3.9、1.6Hz、1H）、3.72（s, 3H）、3.59（tt, J=10.7、4.5Hz、1H）、3.34-3.26（m, 1H）、2.45（dd, J=12.2、10.4Hz、1H）、2.27（dd, J=12.7、11.2Hz、1H）、2.09-2.03（m, 1H）、1.77-1.64（m, 1H）、1.46-1.37（m, 1H）、1.03（q, J=11.9Hz、1H）、0.95（d, J=6.6Hz、3H）、0.84-0.76（m, 1H）、0.68-0.57（m, 2H）、0.41-0.33（m, 1H）。LCMS（方法T4）rt 1.99分、C₂₇H₃₀F₃N₅O₃についてのm/z計算値530.2374、実測値530.2375。

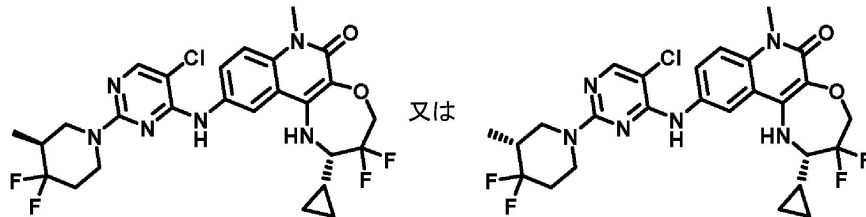
【0230】

実施例14a及び14bは、3-メチルピペリジン中心におけるエピマーを表す。それぞれは、合成の初期段階における中間体のキラル分離から得られる単一の化合物であるが、それぞれの立体化学は、決定されていない。

【0231】

実施例14a：（S）-10-（（5-クロロ-2-（（S）-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）アミノ）-2-シクロプロピル

－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン又は（S）－10－（（5－クロロ－2－（（R）－4，4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン－4－イル）アミノ）－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン【化20】



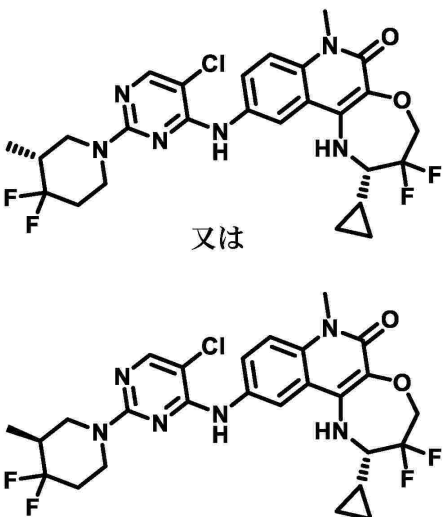
NMP（2mL）中の（S）－4，5－ジクロロ－2－（4，4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン又は（R）－4，5－ジクロロ－2－（4，4－ジフルオロ－3－メチルピペリジン－1－イル）ピリミジン（中間体L2a；7mg、0.025mmol）、DIPEA（30μL、0.17mmol）、及び（S）－10－アミノ－2－シクロプロピル－3，3－ジフルオロ－7－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロ－[1，4]オキサゼピノ[2，3－c]キノリン－6（7H）－オン（中間体B1、8mg、0.025mmol）を含むバイアルを、5.5時間にわたってマイクロ波照射下で、140℃で加熱した。反応混合物を、逆相クロマトグラフィー（Biota ge 逆相12g Ultra C－18カラム；H₂O中35～80%のMeOH（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製して、表題化合物（0.3mg）を得た。LCMS（方法T4）RT＝3.17分、C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₂についてのm/z計算値567.1893[M+H]⁺；実測値567.1898。¹H NMR（600MHz、メタノール－d₄）δ 8.08（d，J＝2.3Hz、1H）、8.00（s，1H）、7.90（dd，J＝9.1、2.3Hz、1H）、7.58（d，J＝9.1Hz、1H）、4.55－4.36（m，3H）、4.33（d，J＝13.7Hz、1H）、3.75（s，3H）、3.38－3.24（m，1H）、3.03－2.95（m，1H）、2.11－1.95（m，1H）、1.92－1.79（m，1H）、1.46－1.37（m，1H）、1.31（s，2H）、1.01（d，J＝6.7Hz、3H）、0.84－0.77（m，1H）、0.71－0.59（m，2H）、0.40－0.32（m，1H）。

【0232】

以下の表にした実施例を、表中に示される中間体から出発して、実施例14aの調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。

【0233】

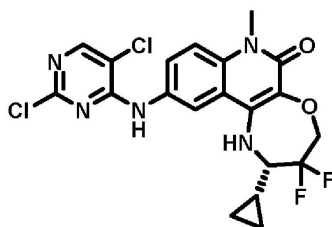
【表 4 5】

実施例	データ及び注釈	中間体
実施例 14b: (S)-10-((5-クロロ-2-((R)-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン又は(S)-10-((5-クロロ-2-((S)-4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン 	LCMS (方法 T4) RT = 3.17 分、 $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_2$ についての m/z 計算値[M+H] ⁺ = 567.1893; 実 測値 567.1892。 ¹ H NMR (600 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.36 (m, 3H), 4.30 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 – 3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 1H), 1.46 – 1.39 (m, 1H), 1.35 – 1.30 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.71 – 0.59 (m, 2H), 0.40 – 0.33 (m, 1H).	中間体 L2b: (R)-4,5-ジクロ ロ-2-(4,4-ジフ ルオロ-3-メチ ルピペリジン-1- イル)ピリミジン 又は(S)-4,5-ジ クロロ-2-(4,4- ジフルオロ-3-メ チルピペリジン -1-イル)ピリミ ジン

【0234】

中間化合物

中間体 A 1 : (S) - 2 - シクロプロピル - 10 - ((2 , 5 - ジクロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン
 【化 2 1】



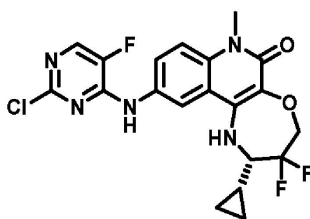
アルゴン下で NMP (5 mL) 中の (S) - 10 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (中間体 B 1 ; 1 . 7 g 、 5 . 3 mmol) 及び 2 , 4 , 5 - トリクロロピリミジン (0 . 67 mL 、 5 . 82 mmol) の混合物に、DIPEA (3 . 7 mL 、 21 mmol) を加えた。反応混合物を、1 時間にわたってマイクロ波照射下で、140℃で加熱し、次に、室温に冷却した。反応混合物を水 (5 mL) に加え、ベージュ色の沈殿物が形成された。さらなる水 (10 mL) を加え、水性混合物を 5 分間攪拌した。沈殿物をろ過し、水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させ、次に、フラッシュカラムクロマトグラフィー (10 g の KP - Si l 、 DCM 中 0 ~ 10 % のメ

タノール)によって精製して、表題化合物(2.16g、88%)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR(500MHz、クロロホルム-d) δ 8.39(d, J=2.4Hz、1H)、8.26(s, 1H)、7.48(dd, J=9.1、2.3Hz、1H)、7.41(s, 1H)、7.36(d, J=9.0Hz、1H)、4.70-4.58(m, 1H)、4.49-4.29(m, 2H)、3.71(s, 3H)、3.42-3.32(m, 1H)、1.41-1.31(m, 1H)、0.90-0.82(m, 1H)、0.81-0.74(m, 1H)、0.73-0.66(m, 1H)、0.42-0.27(m, 1H); LCMS(方法X4); RT 3.19分; m/z 468.0801[M+H]⁺。

【0235】

中間体A2: (S)-10-((2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)アミノ)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化22】

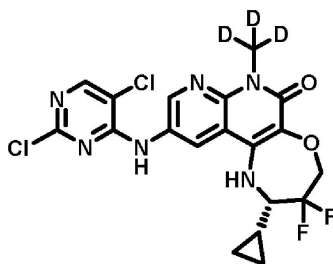


2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンを用いて、中間体A1の調製において使用されるものと同様の方法によって調製される。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 10.12(s, 1H)、8.32(d, J=3.3Hz、1H)、8.20(d, J=2.3Hz、1H)、7.66(dd, J=9.0、2.2Hz、1H)、7.50(d, J=9.0Hz、1H)、6.12(d, J=3.2Hz、1H)、4.53-4.43(m, 1H)、4.43-4.32(m, 1H)、3.57(s, 3H)、3.32-3.22(m, 1H)、1.38-1.25(m, 1H)、0.75-0.67(m, 1H)、0.58-0.48(m, 2H)、0.38-0.32(m, 1H); LCMS(方法X2); RT 1.52分; m/z 452.1098[M+H]⁺。

【0236】

中間体A3: (S)-2-シクロプロピル-10-((2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)アミノ)-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-d₃)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン

【化23】



(S)-10-アミノ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-d₃)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン(中間体B2)を用いて、中間体A1の調製において使用されるものと同様の方法によって調製される。LCMS(方法T2); RT 1.54分; m/z 472.09[M+H]⁺。

【0237】

10

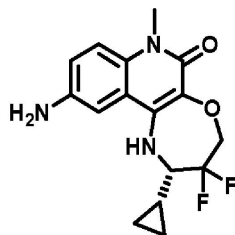
20

30

40

50

中間体 B 1 : (S) - 10 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン
【化 2 4】



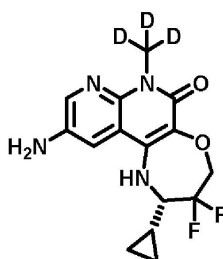
10

以下のように3つの反応を並行して設定した：アルゴン雰囲気下で (S) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - メチル - 10 - ニトロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] キノリン - 6 (7 H) - オン (中間体 E 1 ; 2 . 5 g、7 . 1 mmol) 及び 10 重量% の Pd / C (100 mg) に、エタノール (50 mL) を加えた。反応混合物を、90 分間にわたって水素の雰囲気下で、60 °C で攪拌し、次に、室温に冷却させた。3つの反応混合物を組み合わせて、EtOH (200 mL) で洗浄しながらセライトのパッドに通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (6 . 78 g、99 %) をオレンジ色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。LCMS (方法 X 4) ; RT 1 . 93 分 ; m / z 322 . 14 [M + H]⁺。

20

【0238】

中間体 B 2 : (S) - 10 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - (メチル - d 3) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] [1 , 8] ナフチリジン - 6 (7 H) - オン
【化 2 5】



30

Ar 下で 1 , 2 - ジメトキシエタン (0 . 24 mL) 中の (S) - 10 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - (メチル - d 3) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] [1 , 8] ナフチリジン - 6 (7 H) - オン (中間体 E 2、20 . 3 mg、0 . 059 mmol)、ナトリウム *tert* - ブトキシド (8 . 8 mg、0 . 092 mmol)、ジフェニルメタンイミン (16 mg、0 . 088 mmol)、酢酸パラジウム (II) (1 . 3 mg、0 . 006 mmol) 及び J o s i p h o s (3 . 2 mg、0 . 006 mmol) を含む密閉バイアルを 70 °C で 2 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、3 M の HCl (0 . 5 mL) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に、Celite のパッドに通して、SCX - 2 (2 g) カラム上へろ過し、それを、水 (10 mL)、MeOH (20 mL) 及び 2 N のメタノールアンモニア (20 mL) で溶離した。塩基性画分を減圧下で濃縮して、(2S) - 10 - アミノ - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 7 - (トリジュウテリオメチル) - 2 , 4 - ジヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサゼピノ [2 , 3 - c] [1 , 8] ナフチリジン - 6 - オン (18 . 5 mg) を暗黄色の固体として得た。LCMS (方法 T 2) ; RT 1 . 20 分 ; m / z 326 . 1471 [M + H]⁺。

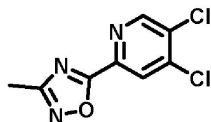
40

50

【0239】

中間体C1：5-（4，5-ジクロロピリジン-2-イル）-3-メチル-1，2，4-オキサジアゾール

【化26】

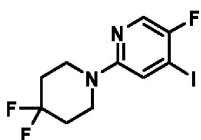


Ar下でTHF（2.7mL）中の4，5-ジクロロピコリン酸（80mg、0.42mmol）に、T3P（EtOAc中50重量、0.34g、0.54mmol）、DIPEA（0.15mL、0.86mmol）及びアセトアミドオキシム（31mg、0.42mmol）を加えた。反応混合物を密閉し、室温で3時間攪拌し、次に、15時間にわたって加熱ブロック中で、80℃で加熱した。水（5mL）を加え、水性混合物をEtOAc（2×10mL）で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、飽和NaHCO₃水溶液（5mL）、塩水（10mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、表題化合物（44mg、45%）をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR（500MHz、CDCl₃）δ 8.80（s，1H）、8.29（s，1H）、2.52（s，3H）；LCMS（2分）；RT 1.32分；m/z 229.9880 [M+H]⁺

【0240】

中間体C2：2-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-4-ヨードピリジン

【化27】

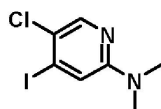


4，4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（63mg、0.40mmol）、2，5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン（80mg、0.33mmol）、及び炭酸カリウム（153mg、1.11mmol）を、MeCN（1.0mL）中で組み合わせて、マイクロ波中で、12時間にわたって170℃に加熱した。得られた混合物をシリカゲルに充填し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（25gのKP-Sil、DCM中0～5%のMeOH）によって精製して、表題化合物（10mg）を透明の油として得た。LCMS（方法X2）rt 1.51分；m/z 342.9942 [M+H]⁺。

【0241】

中間体C3：5-クロロ-4-ヨード-N，N-ジメチルピリジン-2-アミン

【化28】

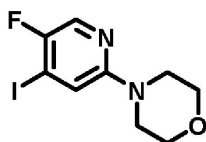


NMP（0.5mL）中のジメチルアミン塩酸塩（21mg、0.26mmol）、5-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン（60mg、0.23mmol）、及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（80μL、0.47mmol）の混合物を、1時間にわたって140℃に加熱し、次に、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（DCM中0～5%のMeOH）によって精製して、表題化合物をオフホワイトの固体（56mg）として得た。¹H NMR（500MHz、クロロホルム-d）δ 8.07（s，1H）、6.99（s，1H）、3.05（s，6H）。

【0242】

中間体C4：4-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)モルホリン

【化29】

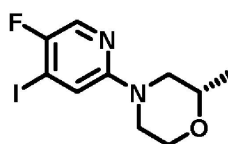


MeCN (0.5 mL) 中のモルホリン (18 μ L、0.21 mmol)、5-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン (50 mg、0.19 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (67 μ L、0.38 mmol) の混合物を、18時間にわたって80℃に加熱し、次に、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM中0~5%のMeOH) によって精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (29 mg) として得た。¹H NMR (600 MHz、クロロホルム-d) δ 8.12 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、3.84-3.79 (m, 4H)、3.50-3.45 (m, 4H)。

【0243】

中間体C5：(S)-4-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)-2-メチルモルホリン

【化30】

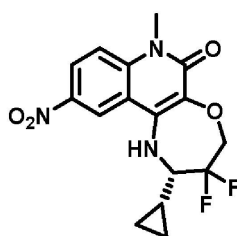


MeCN (0.5 mL) 中の(S)-2-メチルモルホリン塩酸塩 (29 mg、0.21 mmol)、5-クロロ-2-フルオロ-4-ヨードピリジン (50 mg、0.19 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (67 μ L、0.38 mmol) の混合物を、18時間にわたって80℃に加熱し、次に、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM中0~5%のMeOH) によって精製して、表題化合物をオフホワイトの固体 (27 mg) として得た。¹H NMR (600 MHz、クロロホルム-d) δ 8.11 (s, 1H)、7.12 (s, 1H)、4.00 (tdd, J=12.6、3.1、1.5 Hz、2H)、3.90 (ddt, J=12.7、3.1、1.6 Hz、1H)、3.73-3.62 (m, 2H)、3.01-2.91 (m, 1H)、2.60 (dd, J=12.7、10.4 Hz、1H)、1.27 (d, J=6.3 Hz、3H)。

【0244】

中間体E1：(S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-10-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノー[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

【化31】



10

20

30

40

50

工程1：(S)-4-((1-シクロプロピル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン

オープン乾燥されたマイクロ波バイアル(10~20mLの体積)に、(S)-3-アミノ-3-シクロプロピル-2,2-ジフルオロプロパン-1-オール塩酸塩(3g、13.3mmol)及びエチル4-クロロ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(中間体F1;3g、9.7mmol)を充填した。反応バイアルを、Arでフラッシュし、キャップで密閉した。無水アセトニトリル(15mL)を加えた後、DIPEA(4.2mL)を加えた。反応混合物を、15時間にわたってマイクロ波照射下で、160℃で加熱した。4つのさらなるバッチを、同じ方法によって調製した。バッチを組み合わせ、2Mの水酸化ナトリウム(150mL)を加え、反応混合物を85℃で2時間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。水(80mL)を加え、反応混合物を、3MのHClを用いてpH5~6になるまで酸性化した。得られた沈殿物をろ過し、H₂O(500mL)で洗浄し、乾燥させて、表題化合物(15.83g、93%)をベージュ色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.31(d, J=2.5Hz、1H)、8.40(dd, J=9.4、2.5Hz、1H)、7.62(d, J=9.4Hz、1H)、7.47(d, J=8.7Hz、1H)、5.72(s, 1H)、5.60(t, J=6.1Hz、1H)、3.90-3.71(m, 2H)、3.55(s, 3H)と重複する3.57-3.45(m, 1H)、1.38-1.29(m, 1H)、0.71-0.64(m, 1H)、0.63-0.56(m, 1H)、0.53-0.46(m, 1H)、0.27-0.21(m, 1H); LCMS(方法X2) RT 1.17分; m/z 354.1264 [M+H]⁺。

【0245】

工程2：(S)-3-ブromo-4-((1-シクロプロピル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン

トリフルオロ酢酸(8.83mL)を、Ar下で、0℃で無水CH₂Cl₂(150mL)中の(S)-4-((1-シクロプロピル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン(工程1から; 8.15g、23mmol)及び新たに再結晶化されたN-ブromosuccinimide(4.1g、23mmol)の攪拌混合物に加えた。反応混合物を0℃で15分間攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(3×100mL)で洗浄した。水性洗浄液をCH₂Cl₂(100mL)でさらに抽出した。有機抽出物を組み合わせ、塩水(100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮した。第2のバッチを、7.69gの、工程1からのキノリノンから出発して、同様の方法によって調製した。生成物のバッチを組み合わせ、表題化合物を黄色の固体(18.6g、96%)として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.95(d, J=2.5Hz、1H)、8.43(dd, J=9.4、2.5Hz、1H)、7.75(d, J=9.4Hz、1H)、5.85(d, J=11.1Hz、1H)、5.63(t, J=5.8Hz、1H)、4.05-3.95(m, 1H)、3.88-3.73(m, 2H)、3.71(s, 3H)、1.29-1.21(m, 1H)、0.68-0.62(m, 1H)、0.62-0.51(m, 2H)、0.50-0.44(m, 1H); LCMS(方法T2) RT 1.45分; m/z 432.0373 [M+H]⁺。

【0246】

工程3：(S)-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-メチル-10-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ-[2,3-c]キノリン-6(7H)-オン

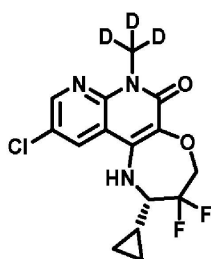
リチウムtert-ブトキシド(THF中1M;35mL)を、Ar下でTHF(220mL)中の(S)-3-ブromo-4-((1-シクロプロピル-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)アミノ)-1-メチル-6-ニトロキノリン-2(1H)-オン(工程2から;9.48g、22mmol)の攪拌懸濁液に加えた。還流冷却器及び

Arバルーンを装着し、反応混合物を60℃で15分間加熱した。反応混合物を室温に冷却した。水(100mL)を加え、水性混合物をCH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水(2×100mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。第2のバッチを、さらなる9.17gの、工程2からの化合物を用いて、同じ方法によって調製した。バッチを組み合わせて、表題化合物を黄色の固体(15.4g、100%)として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.12(d, J=2.6Hz、1H)、8.35(dd, J=9.3、2.5Hz、1H)、7.66(d, J=9.3Hz、1H)、7.01(br d、J=5.0Hz、1H)、4.54–4.37(m, 2H)、3.62(s, 3H、NCH₃)、3.29–3.22(m, 1H)、1.39–1.31(m, 1H)、0.76–0.69(m, 1H)、0.58–0.49(m, 2H)、0.37–0.30(m, 1H); LCMS(方法X2) RT 1.34分; m/z 352.1105 [M+H]⁺。生成物は、キラルSFC[YMC Chiral ART Amylose-C、(4.6mm×250mm、5μm); 30:70メタノール:CO₂(定組成、0.2% v/vのアンモニア調整剤); 流量4mL/分; 40℃; 210~400nmにおける検出; 1μLの注入]によって約88%のeeであることが分かった。所望のRt(S)鏡像異性体2.06分; (R)鏡像異性体1.75分。したがって、10gの材料をDCM:メタノール(1:1 v/v、濃度15mg/mL)に溶解させ、キラルSFC[Chiralpak SA(21.2mm×250mm、5μm); 30:70メタノール:CO₂(定組成、0.2% v/vのアンモニア調整剤); 流量21mL/分; 周囲温度; 229nmにおける検出; 注入当たり2.5mL]によって精製した。次に、所望の(S)鏡像異性体の組み合わせられた画分を、ロータリーエバポレータを用いてほぼ乾固するまで蒸発させ、DCMを含む最終的な容器に移し、それを、35℃で圧縮空気の流れ下で除去してから、一定重量になるまで35℃及び5mbarで、真空オープン中で貯蔵して、ベージュ色の固体(7.51g)を得た。Chiral SFC[上記のAmylose-C] rt 2.09分; 副異性体は観察されなかった。

【0247】

中間体E2: (S)-10-クロロ-2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-7-(メチル-d₃)-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[2,3-c][1,8]ナフチリジン-6(7H)-オン

【化32】



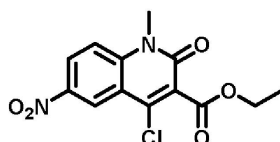
エチル4,6-ジクロロ-1-(メチル-d₃)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート(中間体F2)から出発して、中間体E1の調製に使用されるものと同様の3工程方法によって調製される。キラルSFC分析/精製は、行わなかった。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 8.76(d, J=2.4Hz、1H)、8.60(d, J=2.4Hz、1H)、6.60–6.50(m, 1H)、4.56–4.35(m, 2H)、3.30–3.23(m, 1H)、1.31–1.24(m, 1H)、0.76–0.69(m, 1H)、0.60–0.48(m, 2H)、0.37–0.31(m, 1H); LCMS(方法T2); RT 1.49分; m/z 345.1034 [M+H]⁺。

【0248】

中間体F1: エチル4-クロロ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒド

ロキノリン-3-カルボキシレート

【化33】



工程1：1-メチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン

室温でDMF(241mL)中の5-ニトロ-イサト酸無水物(25.1g、120.6mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%; 7.24g、180.9mmol)を加えた。溶液を、室温に温めながら15分攪拌させた。ヨードメタン(18.8mL、301.5mmol)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、得られた沈殿物をろ過し、水(5リットル)で洗浄した。固体を収集し、減圧下で一晩乾燥させて、1-メチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン(19.7g、73%)をオレンジ色の粉末として得た。LCMS(方法T2)RT 1.35分、 m/z 211.069 $[M+MeOH-CO_2]^+$ 。【0249】

工程2：エチル4-ヒドロキシ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

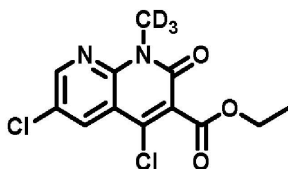
DMF(177mL)中の1-メチル-6-ニトロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2,4(1H)-ジオン(工程1から; 19.6g、88.2mmol)の溶液に、マロン酸ジエチル(40.4mL、264.7mmol)を加えた。溶液を0℃に冷却し、次に、水素化ナトリウム(鉱油中60%)(7.06g、176.46mmol)を、30分間にわたって4回に分けて加えた。溶液を室温に温め、その温度で3時間攪拌した。反応混合物に水を注意深く加えた後、混合物のpHが約pH5になるまで10%のHCl水溶液を加えた。得られた沈殿物を、焼結漏斗に通してろ過し、水(5リットル)で洗浄した。得られた固体を丸底フラスコに移し、減圧下で乾燥させて、エチル4-ヒドロキシ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(24.2g、94%)を淡黄色の固体として得た。LCMS(方法T2)RT 1.45分; m/z 293.074 $[M+H]^+$ 。【0250】

工程3：エチル4-クロロ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

オキシ塩化リン(250mL、2700mmol)を、エチル4-ヒドロキシ-1-メチル-6-ニトロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート(24.1g、82.5mmol)を含むフラスコに加えた。フラスコに、suba-seal及びアルゴンバルーンを装着し、次に、2.5時間にわたって攪拌しながら80℃に加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わされた有機抽出物を、塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(340gのKPSil; CH₂Cl₂中0%~10%のMeOH)による精製により、表題化合物(14.5g、57%)を濃いオレンジ色の固体として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.95(d, J=2.5Hz, 1H)、8.50(dd, J=9.3, 2.5Hz, 1H)、7.53(d, J=9.3Hz, 1H)、4.48(q, J=7.1Hz, 2H)、3.78(s, 3H)、1.42(t, J=7.1Hz, 3H); LCMS(方法T2)RT 1.42分; m/z 311.043 $[M+H]^+$ 。【0251】

中間体F2：エチル4,6-ジクロロ-1-(メチル-d₃)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

【化 3 4】

工程 1：メチル 5-クロロ-2-（（メチル-d₃）アミノ）ニコチネート

マイクロ波バイアル（10～20 mL の体積）に、メチル 5-クロロ-2-フルオロニコチネート（261 mg、1.38 mmol）及びメタン-d₃-アミン塩酸塩（192 mg、2.73 mmol）を充填した。反応バイアルを Ar でフラッシュし、キャップで密閉し、次に、Ar でさらにフラッシュした。THF（4 mL）を加えた後、DIPEA（0.71 mL、4.11 mmol）を加えた。反応混合物を 40℃ で 22 時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。残渣を水（10 mL）で希釈し、EtOAc（2×15 mL）で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10 g の KP-sil；シクロヘキサン中 0%～30% の EtOAc）による精製により、表題化合物（239 mg、85%）を白色の固体として得た。LCMS（方法 T2）RT 1.43 分、m/z 204.06 [M+H]⁺

【0252】

工程 2：エチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

マイクロ波バイアル（2.0～5.0 mL の体積）に、メチル 5-クロロ-2-（（メチル-d₃）アミノ）ニコチネート（工程 1 から；239 mg、1.17 mmol）を充填した。反応バイアルを Ar でフラッシュし、キャップで密閉し、次に、Ar でさらにフラッシュした。DCM（4.5 mL）を加えた後、トリエチルアミン（0.98 mL、7.0 mmol）及びエチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエート（0.6 mL、4.7 mmol）を加えた。反応混合物を、2 時間にわたって加熱ブロック中で、60℃ で加熱した。さらなるエチル 3-クロロ-3-オキソプロパノエート（0.6 mL、4.7 mmol）及びトリエチルアミン（0.98 mL、7.0 mmol）を加え、反応混合物を、さらに 6 時間にわたって 60℃ で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。水（20 mL）を加えた後、10% の HCl 水溶液（10 mL）を加えた。水性混合物を EtOAc（3×20 mL）で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10 g の KP-sil；DCM 中 0%～10% の MeOH）による精製により、表題化合物（335 mg、100%）をオレンジ色の固体として得た。LCMS（方法 T2）RT 1.55 分；m/z 286.066 [M+H]⁺

【0253】

工程 3：エチル 4,6-ジクロロ-1-（メチル-d₃）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート

オキシ塩化リン（3.5 mL、37.4 mmol）を、エチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-1-（メチル-d₃）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート（工程 2 から；335 mg、1.2 mmol）を含むフラスコに加えた。フラッシュに、suba-seal 及びアルゴンバルーンとともに還流冷却器を装着し、次に、2.5 時間にわたって攪拌しながら 80℃ に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を EtOAc（20 mL）に溶解させ、水（2×10 mL）及び飽和 NaHCO₃ 水溶液（10 mL）で洗浄した。水性洗浄液を組み合わせ、EtOAc（20 mL）で抽出した。有機抽出物を組み合わせ、塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（10 g の KP-sil；シクロヘキサン中 0～60% の EtOAc）による精製

により、表題化合物（52 mg、15%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.87（d， $J=2.4$ Hz、1H）、8.46（d， $J=2.4$ Hz、1H）、4.38（q， $J=7.1$ Hz、2H）、1.31（t， $J=7.1$ Hz、3H）；LCMS（方法T2）RT 1.51分； m/z 304.0287 $[\text{M}+\text{H}]^+$

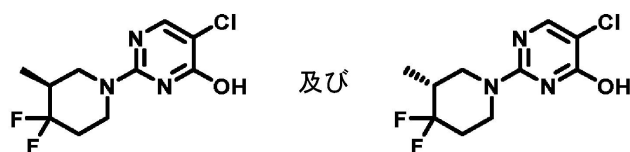
【0254】

中間体L1a及び中間体L1bは、一对の鏡像異性体を表し、一方は、（R）-メチル-ピペリジンであり、他方は、（S）-メチル-ピペリジンである。それは、（R）-鏡像異性体であり、及び（S）-鏡像異性体であると決定されていない。化合物を、後述される方法を用いて、工程3中に分取キラルSFCによって分離した。

【0255】

中間体L1a及び中間体L1b：（S）-5-クロロ-2-（4，4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-オール及び（R）-5-クロロ-2-（4，4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-オール

【化35】



工程1：2，5-ジクロロピリミジン-4-オール

2Mの水酸化ナトリウム（6 mL、12 mmol）を、THF（4 mL）中の2，4，5-トリクロロピリミジン（1.29 g、7.0 mmol）の攪拌溶液に加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水性混合物を、3MのHClで中和した。水性混合物を、Et₂O（2×10 mL）、続いてEtOAc（2×10 mL）で抽出した。有機抽出物を組み合わせて、塩水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、2，5-ジクロロピリミジン-4-オール（923 mg、80%）を黄色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。 ^1H NMR（500 MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.26（s，1H）；LCMS（方法T2）RT 0.19分； m/z 164.9602 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0256】

工程2：rac-5-クロロ-2-（4，4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-オール

マイクロ波バイアル（10～20 mLの体積）に、2，5-ジクロロピリミジン-4-オール（工程1から；502 mg、3.0 mmol）及びrac-4，4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン塩酸塩（522 mg、3.0 mmol）を充填した。反応バイアルをArでフラッシュし、キャップで密閉し、次に、Arでさらにフラッシュした。エタノール（5 mL）を加えた後、DIPEA（1.4 mL、8.0 mmol）を加えた。反応混合物を、10時間にわたって加熱ブロック中で、80℃で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をDMSO（1 mL）に溶解させ、逆相クロマトグラフィー（Biota g 逆相12 g C-18カラム；H₂O中25～80%のMeOH（0.1%のギ酸を含有する））によって直接精製して、rac-5-クロロ-2-（4，4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-オール（264 mg、33%）をオフホワイトの固体として得た。 ^1H NMR（600 MHz、CDCl₃） δ 12.18（br s，1H）、7.89（s，1H）、4.49-4.41（m，1H）、4.34-4.27（m，1H）、3.37-3.30（m，1H）、3.08（dd， $J=13.8$ 、10.9 Hz、1H）、2.26-2.17（m，1H）、2.17-2.08（m，1H）、2.02-1.89（m，1H）、1.16（d， $J=6.8$ Hz、3H）；LCMS（方法T2）RT 1.21分； m/z 264.0675 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0257】

10

20

30

40

50

工程 3 : (S) - 5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - オール及び (R) - 5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - オール

rac - 5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - オール (250 mg) を、MeOH : CH₂Cl₂ (4 : 1) (1% v / v の NH₃) 中で 25 mg / mL に溶解させ、次に、SFC (Amy - C (20 mm × 250 mm、5 μm)、10 : 90 MeOH : CO₂ (0.2% v / v の NH₃) ; 流量 50 mL 分⁻¹) によって精製した。早く溶出する鏡像異性体を、中間体 L 1 a として特定し、遅く溶出する鏡像異性体を、中間体 L 1 b として特定した。中間体 L 1 a の組み合わせられた画分を減圧下で濃縮してから、35℃及び 5 mbar で、真空オープン中で貯蔵して、中間体 L 1 a (85 mg) を白色の固体として得た。中間体 L 1 b の組み合わせられた画分を減圧下で濃縮し、上記のように再度精製及び単離して、中間体 L 1 b (68 mg) を白色の固体として得た。

10

【0258】

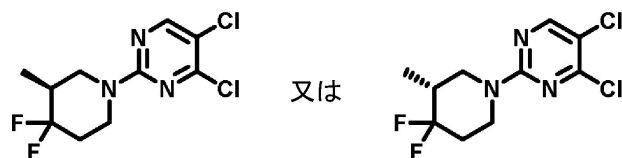
キラル純度分析を、SFC (Amy - C (4.6 mm × 250 mm、5 μm)、10 : 90 MeOH : CO₂ (0.2% v / v の NH₃) ; 流量 4 mL 分⁻¹) によって決定した。中間体 L 1 a : ee = 99.2% ; RT 3.58 分。中間体 L 1 b : ee = 99.0% ; RT 3.83 分。

【0259】

中間体 L 2 a : (S) - 4, 5 - ジクロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン又は (R) - 4, 5 - ジクロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン

20

【化 36】



(S) - 5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - オール又は (R) - 5 - クロロ - 2 - (4, 4 - ジフルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - オール (中間体 L 1 a ; 43 mg、0.16 mmol) を含むバイアルに、POCl₃ (0.6 mL、6.4 mmol) を加え、バイアルを密閉し、3 時間にわたって 90℃ に加熱した。過剰な POCl₃ を減圧下で除去し、残渣を、水と EtOAc とに分けた。層を分離し、有機層を乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮して、表題化合物 (41 mg、89%) を無色油として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H)、4.56 - 4.50 (m, 1H)、4.47 - 4.41 (m, 1H)、3.40 - 3.33 (m, 1H)、3.11 - 3.04 (m, 1H)、2.21 - 2.11 (m, 1H)、2.11 - 1.98 (m, 1H)、1.96 - 1.82 (m, 1H)、1.09 (d, J = 6.8 Hz、3H) ; LCMS (方法 T2) ; RT 1.71 分 ; m/z 282 [M + H]⁺。

30

40

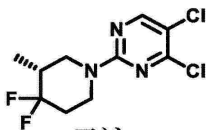
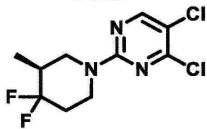
【0260】

以下の表にした実施例を、表中に示される硫化アリールから出発して、中間体 L 2 a の調製に使用されるものと同様の方法によって調製した。

【0261】

50

【表 4 6】

中間体	データ及び注釈	ピリミジン-4-オール
中間体 L2b: (<i>R</i>)-4,5-ジクロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン又は(<i>S</i>)-4,5-ジクロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン  又は 	LCMS (方法 T2); RT 1.71 分; m/z 282 [M+H] ⁺ 。	中間体 L1b: (<i>R</i>)-5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-オール又は(<i>S</i>)-5-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-オール

10

【0262】

中間体 M1a: (3*R*, 5*S*)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オール [及び中間体 M1b: (3*S*, 5*R*)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オール]
【化37】

20



市販の *rac*-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オール・HCl (10 g) を、2:1 MeOH:DCM 中で 66 mg/mL に溶解させ、次に、SFC (Phenomenex Lux Amylose-1 (30 mm×250 mm, 5 μm)、10:90 MeOH:CO₂ (0.2% v/v の DEA; 流量 50 mL 分⁻¹; 40℃; 注入当たり 1.7 mL) によって精製した。早く溶出する鏡像異性体を、中間体 M1a として割り当て、遅く溶出する鏡像異性体を、中間体 M1b として割り当てた。中間体 M1a の組み合わせられた画分を、ロータリーエバポレータを用いて蒸発乾固させ、DCM に再溶解させ、ヘプタンで沈殿させ、溶媒を、ロータリーエバポレータを用いて除去してから、一定重量になるまで 35℃ 及び 5 mbar で、真空オープン中で貯蔵した。これにより、中間体 M1a (3.61 g) を白色の固体として得た。中間体 M1b の組み合わせられた画分を、ロータリーエバポレータを用いて蒸発乾固させ、DCM に再溶解させ、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ヘプタンで沈殿させ、溶媒を、ロータリーエバポレータを用いて除去してから、一定重量になるまで 35℃ 及び 5 mbar で、真空オープン中で貯蔵した。これにより、中間体 M1b (3.26 g) を白色の固体として得た。エーテル/DCM から再結晶化された中間体 M1b の小分子 X 線により、この異性体を (3*S*, 5*R*)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オールとして割り当てた。したがって、中間体 M1a を、(3*R*, 5*S*)-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オール異性体として割り当てた。キラル純度の分析を、SFC [YMC Chiral ART Amylose-C、(4.6 mm×250 mm, 5 μm)、10:90 MeOH:CO₂ (0.2% v/v の DEA); 流量 4 mL 分⁻¹] を用いて行った。中間体 M1a: r t 2.19 分、他の異性体は、検出されなかった。中間体 M1b: r t 3.00 分、e e = 99 %。

30

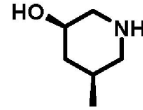
40

【0263】

中間体 M2a: (3*R*, 5*S*)-5-メチルピペリジン-3-オール

50

【化 3 8】



アルゴン下でエタノール（120 mL）中の（3R, 5S）-1-ベンジル-5-メチルピペリジン-3-オール（中間体M1a、1.5 g、0.73 mmol）の溶液に、Pd/C（10重量%；778 mg）を加えた。フラスコを空にし、水素を2回バックフィルしてから、1時間にわたって水素バルーン下で、室温で攪拌した。反応物を、セライト（溶離剤メタノール）に通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物（814 mg、97%）を白色の固体として得て、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR（500 MHz、メタノール-d₄）δ 3.62–3.53（m, 1H）、3.12–3.05（m, 1H）、2.91–2.83（m, 1H）、2.22（dd, J=11.8、10.5 Hz、1H）、2.08–2.00（m, 2H）、1.69–1.56（m, 1H）、0.96（td, J=12.1、11.0 Hz、1H）、0.91（d, J=6.7 Hz、3H）；LCMS（方法T4）RT 0.14分；m/z 116.1216 [M+H]⁺。

【0264】

生物学的アッセイ

HTRFアッセイ

アッセイ緩衝液（25 mMのHepes pH8、100 mMのNaCl、0.05%のTween 20、0.5 mMのTCEP、0.05%のウシ血清アルブミン）中で、1 nMのTrx-6xHis-BCL6（社内で産生された、アミノ酸配列5～129をカバーするヒトBCL6 BTBDメイン）、300 nMのBCOR-AF6333ペプチド（RSEIISTAPSSWVVP GP-Cys-AlexaFluor 633-アミド、Cambridge Research Biochemical）及び0.5 nMの抗6xHis-テルビウムクリプテート（CisBio Bioassays, France）を含有する384ウェル黒色Proxiplate（Perkin Elmer）において、アッセイを行った。DMSO中の試験化合物又は単独のDMSOを、Echo 550アコースティックディスペンサー（Labcyte Inc）を用いてウェルに加えて、最終的に0.7%のv/vのDMSO中の適切な試験濃度を得た。室温で2時間のインキュベーションの後、プレートを、337 nmのレーザー励起フィルタ、620 nmにおける第1の発光フィルタ及び665 nmにおける第2の発光フィルタを備えたPherastar FSX（BMG Labtech）プレートリーダーにおいて読み取った。各濃度における阻害%を、FRET比を、適切な高（全ての試薬を含むDMSO）及び低（BCL6を含まないDMSO）対照に対して正規化することによって計算した。化合物のIC50を、正規化されたデータを、S字状4パラメータロジスティックフィット方程式にフィットさせることによって、GraphPad Prism 6.0又はDotmatics（Bishops Stortford, UK）ソフトウェアを用いて決定した。

【0265】

このアッセイの結果が、上記の表1に示される。

【0266】

Mesoscale Discovery（MSD）分解アッセイ

MSDアッセイは、OCI-Ly1細胞内の内因性BCL6の分解を決定するための化合物のスクリーニングのために開発された。簡潔に述べると、合計で1332.5 nL/ウェルへのDMSO中の試験化合物又は単独のDMSOを、Echo（登録商標）550アコースティックディスペンサー（Labcyte Inc）を用いて96ウェルNunc（商標）Edge 2プレート（ThermoFisher Scientific, 267544）に分配して、最終的に0.67%のv/vのDMSO中の適切な試験濃度を

得た。10%の加熱不活性化ウシ胎仔血清 (Sera Plus, PAN Biotech, P30-3702) を補充されたイスコフ改変ダルベッコ培地 (IMDM, ThermoFisher Scientific, 12440053) 中で継代培養されたOCI-Ly1を、200 μ Lの培地/ウェル中で、 2.5×10^5 個の細胞/mLの密度で化合物/DMSOに加えた。37°C+5%のCO₂で2時間のインキュベーションの後、プレートを、5分間にわたって300 $\times$ gで遠心分離した。全ての洗浄及び吸引工程のためにBioTek 405TSプレートウォッシャーを用いて、培地を除去し、細胞をPBSですすぎ、前述のように遠心分離し、PBSを除去した。細胞を、50mMのトリス-HCl、150mMのNaCl、1%のTriton X-100 (v/v)、1mMのPMSF、1mMの活性化バナジウム酸ナトリウム、1mMのEDTA、ホスファターゼ阻害剤2及び3 (1:50希釈) 及びプロテアーゼ阻害剤混合液 (1:100希釈) を含有する、pH7.4で50 μ Lの氷冷溶解緩衝液中で溶解させた。プレートを、短時間振とうし、5~10分間にわたって氷上でインキュベートしてから、-20°Cで一晩凍結させ、アッセイを続けた。1 μ g/mLの、PBS中の抗ヒトBCL6ヤギ抗体 (R&D Systems, AF5046) で一晩被覆された96ウェルMSD標準結合プレート (MSD, L15XA-3) を、振とうしながら1時間にわたってTBS中3%のBSA+0.1%のTween-20中でブロックした。ウェルを、完全に空にしてから、40 μ L/ウェルの溶解液を、細胞プレートから移した。MSDプレートを、振とうしながら室温で1時間インキュベートし、次に、TBS+0.1%のTween-20で3回洗浄した。抗体を、TBS+0.1%のTween-20+1%のBSA中で調製した。抗ヒトBCL6ウサギ抗体 (Cell Signalling Technology, 14895S) を、25 μ L/ウェルで、1:100希釈で加えた。プレートをインキュベートし、前述のように洗浄した。25 μ L/ウェルにおける1:1000希釈におけるMSDスルホタグ抗ウサギ検出抗体 (MSD, R32AB-1) を加えた。プレートをインキュベートし、前述のように洗浄し、150 μ L/ウェルにおける水による1:1希釈におけるMSD Gold read buffer (MSD R92TG) を加えた。プレートを、MSD Quickplex readerにおいて10分以内に読み取った。各濃度における阻害%を、電気化学発光シグナルを、適切な高 (DMSO) 及び低 (2 μ Mの (5-((5-クロロ-2-((3R,5S)-4,4-ジフルオロ-3,5-ジメチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オン)) 対照に対して正規化することによって計算した。DC50値 (内因性BCL6タンパク質の50%が分解される化合物濃度) を、正規化されたデータを、S字状4パラメータロジスティックフィット方程式にフィットさせることによって、GraphPad Prism 6.0又はDotmatics (Bishops Stortford, UK) ソフトウェアを用いて決定した。

【0267】

このアッセイを用いて得られた結果が、上記の表2に示される。

【0268】

マウス脾細胞フローサイトメトリー免疫学実験

雄C57BL/6マウスを、両側面の皮下において、CFA (100 μ Lの4mg/mLのCFA) で免疫化した。8日目に、動物を殺処分し、脾臓を採取し、単一の細胞懸濁液へと処理した。

【0269】

脾細胞を、完全培地 (4mMのL-グルタミン、100 U/mL~100 μ g/mL) ペニシリン/ストレプトマイシン及び50 μ MのB-メルカプトエタノール (Gibco) を補充された、RPMI 1640+10%のウシ胎仔血清) 中で再懸濁させた。細胞を、加湿CO₂培養器中で、37°Cで2 μ g/mLの α CD40 (ThermoFisher) +0.002 μ g/mLのIL-4 (Bio-technique) を用いて、48時間にわたって活性化した。実施例4bを、8点用量漸増において活性化と同時に加えた。培

養期間の後、細胞を収集し、PBS (Gibco) で洗浄し、選択されたウェルを、LUNA (商標) Counter (Logos Biosystems) を用いて計数した。

【0270】

収集された細胞を、PBS (Gibco) で洗浄し、Invitrogen (商標) eBioscience (商標) Fixable Viability Dye eFluor 780 (Fisher scientific)、次に、FcR blocked (Miltenyi Biotec) で染色し、表面受容体抗体 (以下の表3を参照) で染色した。次に、細胞を、フローサイトメトリー緩衝液 (1%のBSA及び0.05%のアジドを補充されたPBS) 中で洗浄し、二次ストレプトアビジンを加えた。次に、製造業者の説明書にしたがって、細胞を洗浄し、固定し、転写因子染色緩衝液 (Fisher scientific) 中で透過処理した。次に、細胞内抗体を試料に加えた。最後の洗浄の後、細胞を1%のPFA中で固定し、BD LSR Fortessa (商標) (BD Bioscience) において捕捉した。全ての分析を、FlowJoソフトウェアv10を用いて行った。

【0271】

【表47】

表3 – 表面受容体抗体染色

抗体	蛍光色素	クローン	供給業者
CD19	BV785	1D3	BD
CD4	BUV395	GK1.5	BD
Bcl6	PEDazzle	K112-91	BD
Blimp-1	AF647	5e7	BD
CD20	Percepcy5.5	SA275A11	Biolegend
CD95	BV605	SA367H8	Biolegend
GL7	ビオチン	GL7	Biolegend

【0272】

Bcl6の分解又は阻害が、免疫系の初代細胞を調節することが可能であり得、自己抗体を産生するそれらの可能性の低下をもたらすという仮説を試験するために、上記の実験を行った。マウスを、胚中心 (GC) B細胞の産生を誘導するために免疫化した。次に、脾臓を、48時間にわたってBcl6阻害剤 (実施例4b) の存在下又は非存在下で培養し、非GC B細胞又はGC B細胞を、フローサイトメトリーを用いて同定した (図1)。

【0273】

予想されるように、Bcl6阻害剤の添加は、非GC B細胞内のBCL6発現の低下をもたらさなかった一方 (図2)、それは、GC B細胞によるBlimp発現の増加をもたらした (図3)。Blimpは、B細胞代謝及びGC B細胞形成の抑制に関与している。それは、B細胞による抗体クラススイッチング及び抗原提示をブロックする。

【0274】

脾臓細胞培養物へのBcl6阻害剤の添加は、系統マーカーGL7及びCD95の発現によって決定される際、GC B細胞の数を減少させた (図4)。

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

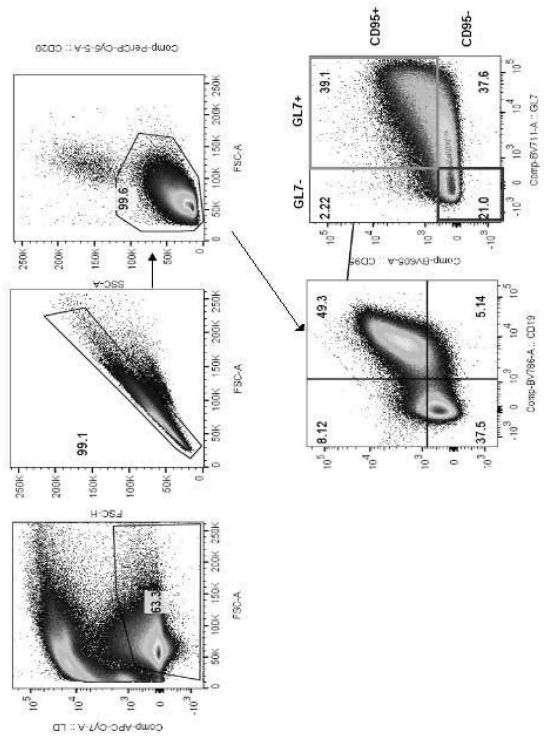


FIG. 1

【図 2】

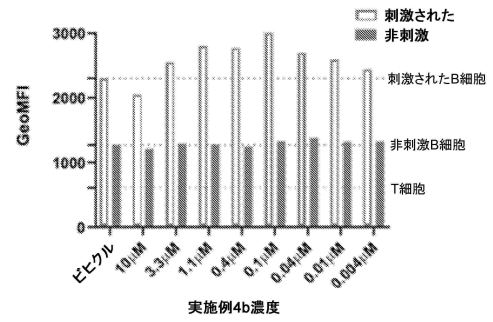


図 2

【図 3】

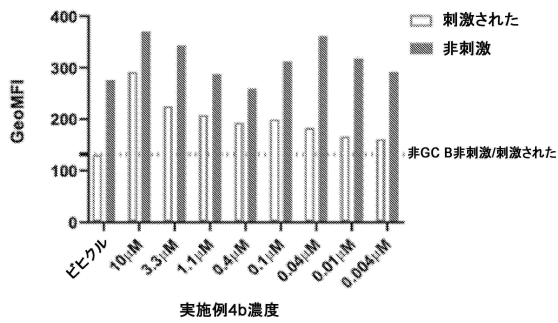


図 3

【図 4】

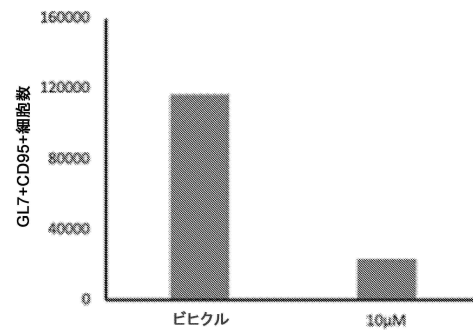


図 4

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/04
			A 6 1 P	37/06

(74)代理人 100099623
弁理士 奥山 尚一

(74)代理人 100125380
弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100142996
弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100166268
弁理士 田中 祐

(74)代理人 100180231
弁理士 水島 亜希子

(74)代理人
有原 幸一

(72)発明者 ベレニー, ベンジャミン・リチャード
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル

(72)発明者 ブレナン, アルフィー
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル気付

(72)発明者 チェン, カイ・ミン・ジャック
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル

(72)発明者 デイヴィス, オーウェン・アレクサンダー
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル気付

(72)発明者 ハーnden, アリス・クレア
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル

(72)発明者 ヘルダー, スウェン
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル

(72)発明者 ハックヴェール, ローズマリー
イギリス国, ロンドン, オールド・ブロンプトン・ロード 1 2 3, ジ・インスティテュート・オブ・キャンサー・リサーチ:ロイヤル・キャンサー・ホスピタル

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 国際公開第2018/215798 (WO, A1)
国際公開第2018/108704 (WO, A1)
特表2017-536409 (JP, A)
特表2015-526395 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)