

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7629922号
(P7629922)

(45)発行日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(24)登録日 令和7年2月5日(2025.2.5)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/94 (2006.01)

C 0 7 D 239/94

C S P

A 6 1 K 31/517(2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/5383

請求項の数 21 (全213頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-531526(P2022-531526)

(86)(22)出願日 令和2年11月28日(2020.11.28)

(65)公表番号 特表2023-504113(P2023-504113
A)

(43)公表日 令和5年2月1日(2023.2.1)

(86)国際出願番号 PCT/IB2020/061248

(87)国際公開番号 WO2021/105960

(87)国際公開日 令和3年6月3日(2021.6.3)

審査請求日 令和5年11月15日(2023.11.15)

(31)優先権主張番号 201921049157

(32)優先日 令和1年11月29日(2019.11.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(31)優先権主張番号 202021035414

(32)優先日 令和2年8月17日(2020.8.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 504265031

ルピン・リミテッド

インド マハーラーシュトラ ムンバイ
400055 サンタクルツ (イースト
) オフ ウェスターン エクスプレス ハ
イウェイ カルパタルー インスパイア
サード フロアーKalpataru Inspire,
3rd Floor, Off Weste
rn Express Highway,
Santacruz (East), Mu
mbai 400055, Mahara
shtra India

(74)代理人 110000947

弁理士法人あーく事務所

最終頁に続く

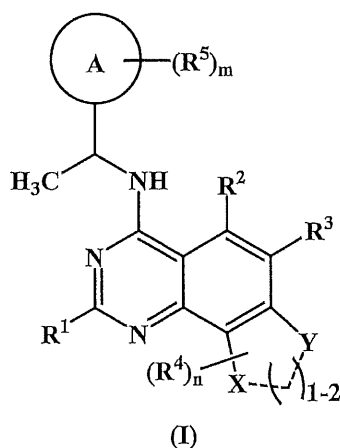
(54)【発明の名称】 置換三環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化96】



(I)

(式中、

環 A は、フェニル及び、N、O、又は S から選択された 1～4 個のヘテロ原子を含む 5

～14員のヘテロアリールから選択されており、

「――」は、単結合又は二重結合の何れかであり、

X及びYは独立して、C、O及びNR^cから選択されており、ただし、X及びYの両方が同時にOであることはできず、

R¹は、C₁～C₆アルキルであり、

R²は、水素であり、

R³は、－OR⁶；－NR^aR^b；置換又は非置換のC₃～C₆シクロアルキル；N、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換又は非置換のヘテロシクリルで置換されたC₁～C₆アルキル；N、O、又はSから選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～14員の置換又は非置換のヘテロアリール；及びN、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換又は非置換のヘテロシクリルから選択されており、

R⁴は、オキソ、及びC₁～C₆アルキルから選択されており、

R⁵は、ハロゲン、シアノ、－NR^cR^d、置換又は非置換のC₁～C₆アルキル、－C(＝O)（置換又は非置換のC₁～C₆アルキル）から選択されており、任意に、隣接する炭素原子に結合した2つのR⁵基が、N、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換又は非置換の複素環を形成しており、

R⁶は、C₁～C₆アルキル；N、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換又は非置換のヘテロシクリル；及びN、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換ヘテロシクリルで置換されたC₁～C₆アルキルから選択されており、

R^a及びR^bは独立して、水素；置換又は非置換のC₁～C₆アルキル；及びN、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の置換又は非置換のヘテロシクリルから選択されており、

R^c及びR^dは独立して、水素及びC₁～C₆アルキルから選択されており、

mは、0、1、2及び3から選択した整数であり、

nは、0、1、2、3及び4から選択した整数であり、

C₁～C₆アルキル基が置換されているときには、そのアルキル基は、オキソ(＝O)、ハロゲン、シアノ、C₃～C₆シクロアルキル、フェニル、5～14員のヘテロアリール、3～14員のヘテロシクリル、－OR⁷、－C(＝O)OH、－C(＝O)O(C₁～C₆アルキル)、－NR⁸R^{8a}、－NR⁸C(＝O)R⁹及び－C(＝O)NR⁸R^{8a}から独立して選択した1～5個の置換基で置換されており、

C₃～C₆シクロアルキル基が置換されているときには、そのシクロアルキル基は、オキソ(＝O)、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、シアノ、フェニル、5～14員のヘテロアリール、3～14員のヘテロシクリル、－OR⁷、－C(＝O)OH、－C(＝O)O(C₁～C₆アルキル)、－NR⁸R^{8a}、－NR⁸C(＝O)R⁹及び－C(＝O)NR⁸R^{8a}から独立して選択した1～4個の置換基で置換されており、
N、O、又はSから選択された1～4個のヘテロ原子を含む5～14員のヘテロアリール基が置換されているときには、そのヘテロアリール基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、C₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₆アルキル、ペルハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₆シクロアルキル、3～14員のヘテロシクリル、フェニル、5～14員のヘテロアリール、－OR⁷、－NR⁸R^{8a}、－NR⁷C(＝O)R⁹、－C(＝O)R⁹、－C(＝O)NR⁸R^{8a}、－SO₂－C₁～C₆アルキル、－C(＝O)OH及び－C(＝O)O－C₁～C₆アルキルから独立して選択した1～4個の置換基で置換されており、

N、O、又はSから選択された1～3個のヘテロ原子を含む3～14員の複素環基が置換されているときには、その複素環基は、環炭素原子上又は環ヘテロ原子上のいずれかで置換されており、その複素環基が、環炭素原子上で置換されているときには、その複素環基は、オキソ(＝O)、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、ハロC₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシC₁～C₆アルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、ペルハロC₁～C₆アルキル、－OR⁷、－C(＝O)NR⁸R^{8a}、－C(＝O

10

20

30

40

50

）OH、 $-C(=O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)C(=O)(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-N(H)R^8$ 及び $-N(C_1\sim C_6$ アルキル)₂から独立して選択した1～4個の置換基で置換されており、その複素環基が、環窒素上で置換されているときには、その複素環基は、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロ $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-SO_2(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)R^9$ 及び $-C(=O)O(C_1\sim C_6$ アルキル)から独立して選択した置換基で置換されており、その複素環基が、環硫黄上で置換されているときには、その複素環基は、1つ又は2つのオキソ(=O)基で置換されており、

R^7 は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ペルハロ $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択されており、

R^8 及び R^{8a} はそれぞれ独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択されており、

R^9 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル及び $C_3\sim C_6$ シクロアルキルから選択されている。）

【請求項2】

式中、Aが、フェニル及びピリジルから選択されている、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

式中、 R^1 がメチルである、請求項1に記載の一般式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式中、 R^3 が、
 $-OCH_3$ 、

10

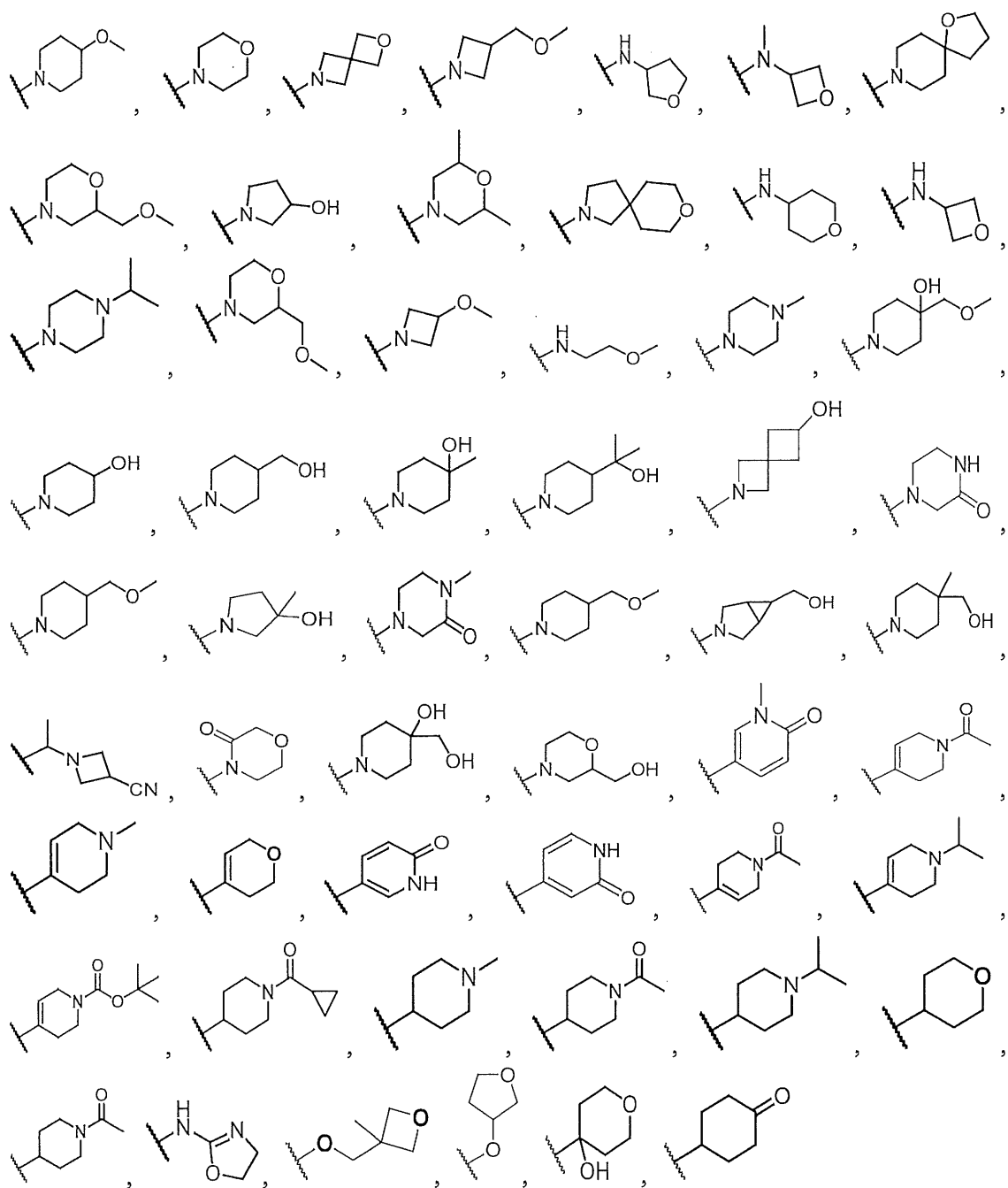
20

30

40

50

【化 9 7】



10

20

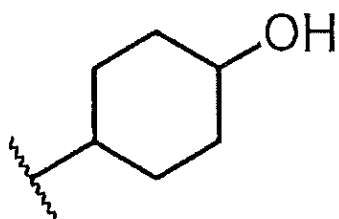
30

及び

40

50

【化 9 8】



10

から選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

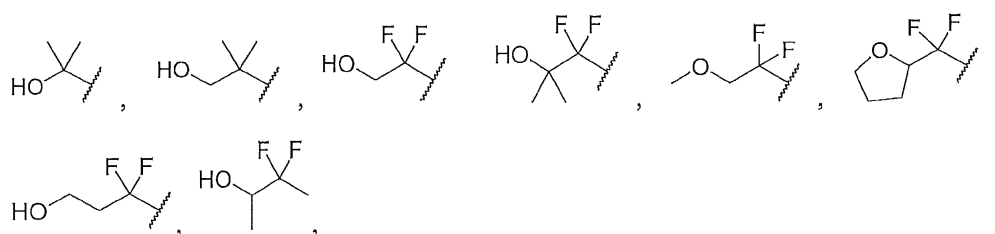
式中、 R^4 が、オキソ及びメチルから選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式中、 R^5 が、フッ素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COCF_3$ 、

20

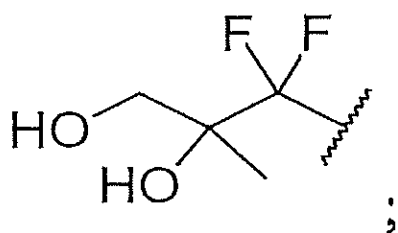
【化 9 9】



30

及び

【化 1 0 0】

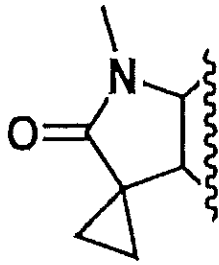


40

から選択されており、
任意に、隣接する炭素原子に結合した 2 つの R^5 基が、

50

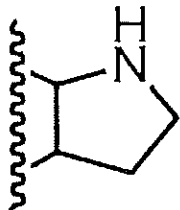
【化 1 0 1】



10

及び

【化 1 0 2】



20

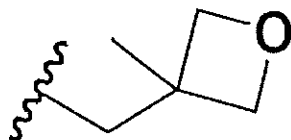
を形成している、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

30

式中、 R^6 が、メチル、テトラヒドロフラン-3-イル及び

【化 1 0 3】



40

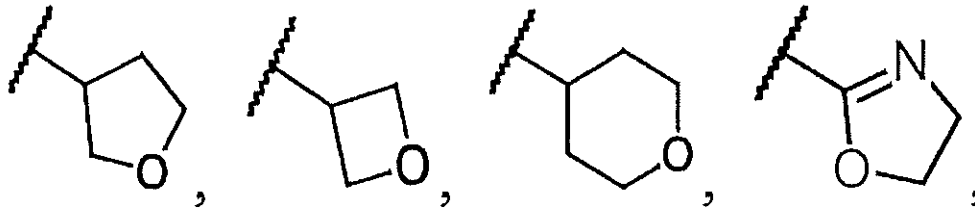
から選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

式中、 R^a 及び R^b が独立して、水素、メチル、

50

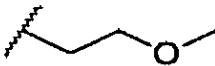
【化 1 0 4】



10

及び

【化 1 0 5】



20

から選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式中、 R^c 及び R^d が独立して、水素及びメチルから選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

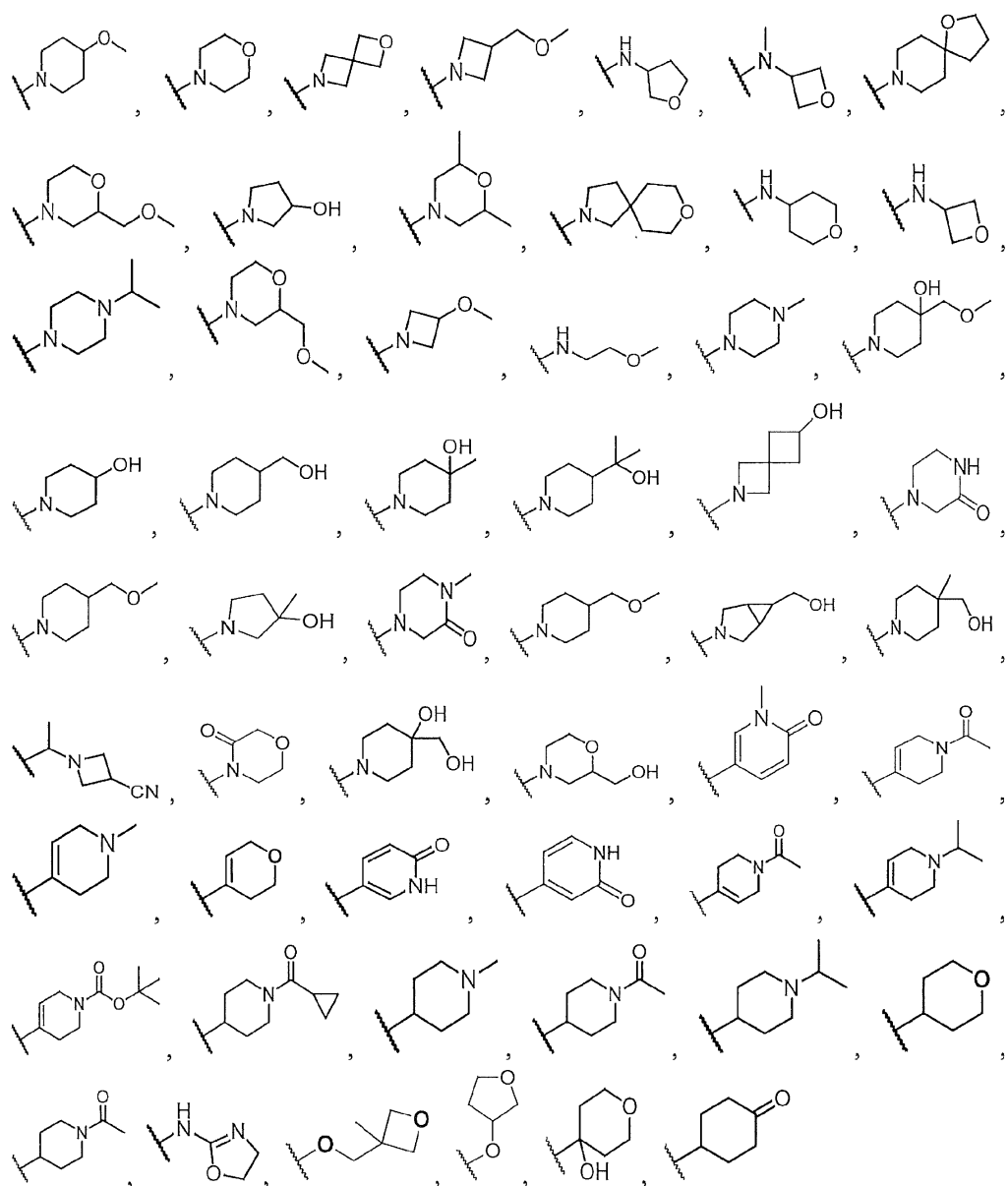
【請求項 10】

式中、A が、フェニル及びピリジルから選択されており、「—」が、単結合又は二重結合のいずれかであり、X 及び Y が独立して、C、O 及び NR^c から選択されており、ただし、X 及び Y の両方が同時に O であることはできず、 R^1 がメチルであり、 R^2 が水素であり、 R^3 が、
—OCH₃、

40

50

【化 1 0 6】



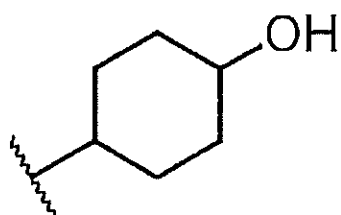
10

20

30

及び

【化 1 0 7】



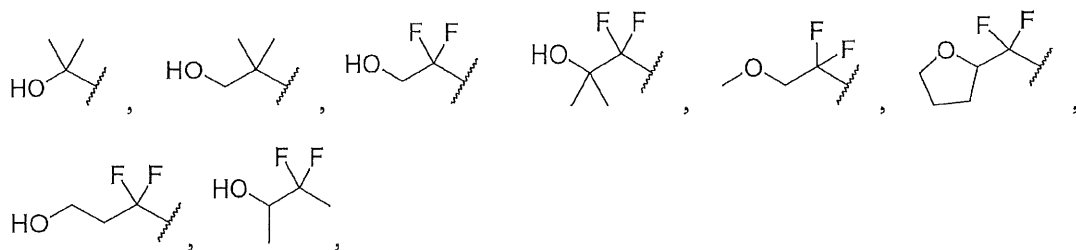
40

から選択されており、

R^4 が、オキソ及びメチルから選択されており、 R^5 が、フッ素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COCF_3$ 、

50

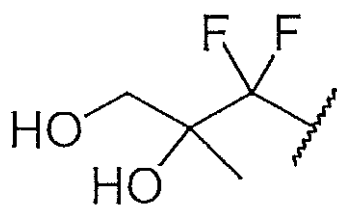
【化 1 0 8】



10

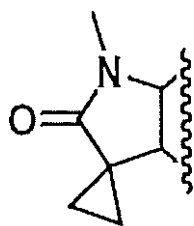
及び

【化 1 0 9】



20

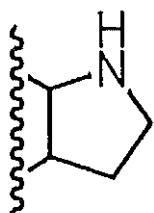
からなる群から選択されており、
任意に、隣接する炭素原子に結合した 2 つの R⁵ 基が、
【化 1 1 0】



30

及び

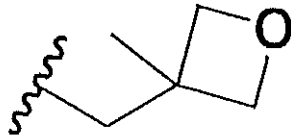
【化 1 1 1】



40

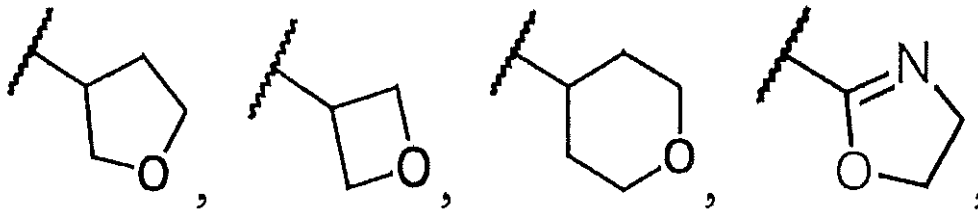
50

を形成しており、
 R^6 が、メチル、テトラヒドロフラン-3-イル及び
 【化 1 1 2】



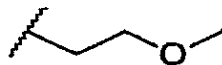
10

から選択されており、
 R^a 及び R^b が独立して、水素、メチル、
 【化 1 1 3】



20

及び
 【化 1 1 4】



30

から選択されており、
 R^c 及び R^d が独立して、水素及びメチルから選択されており、 m が、0、1、2 及び 3
 から選択した整数であり、 n が、0、1、2、3 及び 4 から選択した整数である、請求項
 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 1 1】

前記化合物が、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-
 6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シ
 クロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-1)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-
 2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン
 -4-アミン (化合物-2)、

2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ
 [3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾ

50

リン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン-2-オール (化合物-3)、
 2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン-2-オール (化合物-4)、
 N-(1-(5-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェニル) エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-5)、
 2-メチル-2-(3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン-1-オール (化合物-6)、
 1, 1-ジフルオロ-2-メチル-1-(3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン-2-オール (化合物-7)、
 N-(1-(2-アミノ-6-(トリフルオロメチル) ピリジン-4-イル) エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-8)、
 (R)-2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(6-(3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-9)、
 (R)-1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール (化合物-10)、
 2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-((R)-1-(2-メチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-11)、
 (R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-N⁶, 2-ジメチル-N⁶-(オキセタン-3-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4, 6-ジアミン (化合物-12)、
 (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-2-メチル-6-(1-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-13)、
 N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-6-((R)-2-(メトキシメチル) モルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-14)、
 (S)-1-(4-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-15)、
 (R)-1-(4-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-16)、
 N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-6-((2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-17)、
 (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-2-メチル-6-(8-オキサ-2-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル)-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-18)、
 N⁴-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)

10

20

30

40

50

－２－メチル－ N^6 －（（ S ）－テトラヒドロフラン－３－イル）－８，９－ジヒドロ－
 ７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４，６－ジアミン（化合物－１９）、

N －（１－（３－アミノ－５－メチルフェニル）エチル）－２－メチル－６－（２－オ
 キサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シク
 ロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－２０）、

（ R ）－ N^4 －（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）
 －２－メチル－ N^6 －（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－８，９－ジヒドロ－
 ７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４，６－ジアミン（化合物－２１）、

（ S ）－１－（４－（（ R ）－１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエ
 チル）－２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７
 Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－６－イル）ピロリジン－３－オール（化合物－２２
 ） 、

10

（ R ）－２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－３－（１－（（２－メチル－６－
 （２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－８，９－ジヒドロ－７
 Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）フェニル）エタン－１
 －オール（化合物－２３）、

（ R ）－ N －（１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－メトキシエチル）－２－フルオ
 ロフェニル）エチル）－２－メチル－６－（２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプ
 タン－６－イル）－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミ
 ン（化合物－２４）、

20

（ S ）－１－（４－（（ R ）－１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－メトキシエチ
 ル）－２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７
 Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－６－イル）ピロリジン－３－オール（化合物－２５）、

（ R ）－ N －（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－
 ６－（３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－イル）－２－メチル－８，９－ジヒドロ
 －７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－２６）、

N －（（ R ）－１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－
 ６－（（ R ）－２－（メトキシメチル）モルホリノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－
 ７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－２７）、

（ R ）－ N^4 －（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）
 －２－メチル－ N^6 －（オキセタン－３－イル）－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペン
 タ[h]キナゾリン－４，６－ジアミン（化合物－２８）、

30

（ R ）－２，２－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－３－（１－（（２－メチル－６－
 （オキセタン－３－イルアミノ）－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾ
 リン－４－イル）アミノ）エチル）フェニル）エタン－１－オール（化合物－２９）、

（ R ）－１－（４－（（ R ）－１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシエ
 チル）－２－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７
 Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－６－イル）ピロリジン－３－オール（化合物－３０
 ） 、

（ R ）－ N －（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－
 ６－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７
 Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－３１）、

40

N －（（ R ）－１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－
 ６－（（ S ）－２－（メトキシメチル）モルホリノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－
 ７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－３２）、

（ R ）－ N －（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－
 ２－メチル－６－（２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－８，
 ９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－４－アミン（化合物－３３）、

N －（１－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２－メ
 チル－６－（２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）－８，９－ジ

50

ヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-34)、

2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-((R)-1-(6-((R)-2-(メトキシメチル) モルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-35)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-36)、

1'-メチル-4'-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) スピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン (化合物-37)、

N-(1-(3-(ジフルオロ (テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) フェニル) エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-38)、

N-((S/R) 1-(3-(ジフルオロ ((S/R)-テトラヒドロフラン-2-イル) メチル) フェニル) エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-39)、

2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-40)、

2, 2-ジフルオロ-2-(2-メチル-3-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-41)、

2, 2-ジフルオロ-2-(3-(1-((6-((R)-2-(メトキシメチル) モルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル)-2-メチルフェニル) エタン-1-オール (化合物-42)、

(R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-N⁶-(2-メトキシエチル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4, 6-ジアミン (化合物-43)、

(R)-1-(4-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-44)、

2, 2-ジフルオロ-2-(2-メチル-3-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-45)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル)-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-46)、

(R)-1-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル) ピペリジン-4-オール (化合物-47)、

(R)-1-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピペリジン-4-オール (化合物-48)、

(R)-(1-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)

10

20

30

40

50

エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メタノール (化合物 - 49) 、

(R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - オール (化合物 - 50) 、

(R) - 2 - (1 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 4 - イル) プロパン - 2 - オール (化合物 - 51) 、

(R) - 2 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - オール (化合物 - 52) 、

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペラジン - 2 - オン (化合物 - 53) 、

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 54) 、

1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 55) 、

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン (化合物 - 56) 、

(R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((6 - (4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 57) 、

1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((1R , 5S , 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 58) 、

(R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 59) 、

(R) - 1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 60) 、

1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 61) 、

1 , 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 62) 、

(R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 63) 、

10

20

30

40

50

(R) - 1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール(化合物-64)、

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-オール(化合物-65)、

(R) - 4-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペラジン-2-オン(化合物-66)、

10

1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール(化合物-67)、

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-68)、

20

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-69)、

(R) - 3, 3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-1-オール(化合物-70)、

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-71)、

30

1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-72)、

1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール(化合物-73)、

40

1-(1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エチル)アゼチジン-3-カルボニトリル(化合物-74)、

(R) - 2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-75)、

N-(1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-76)、

N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル

50

－6－モルホリノ－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－アミン（化合物－77）、

N－（1－（3－アミノ－5－（ジフルオロメチル）フェニル）エチル）－2－メチル－6－（2－オキサ－6－アザスピロ[3.3]ヘプタン－6－イル）－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－アミン（化合物－78）、

3－（1－（（2－メチル－6－モルホリノ－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－イル）アミノ）エチル）ベンゾニトリル（化合物－79）、

N－（1－（3－アミノ－5－メチルフェニル）エチル）－2－メチル－6－モルホリノ－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－アミン（化合物－80）、

N－（1－（インドリン－4－イル）エチル）－2－メチル－6－モルホリノ－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－アミン（化合物－81）、

3，3－ジフルオロ－3－（2－フルオロ－3－（1－（（2－メチル－6－モルホリノ－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－イル）アミノ）エチル）フェニル）－2－メチルプロパン－1，2－ジオール（化合物－82）、

(R)－4－（4－（（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）モルホリン－3－オン（化合物－83）、

(R)－1－（4－（（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－4－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－4－オール（化合物－84）、

(R)－1－（4－（（1－（3－（1，1－ジフルオロ－2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル）－2－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－4－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－4－オール（化合物－85）、

2，2－ジフルオロ－2－（2－フルオロ－3－（（R）－1－（（6－（（R）－2－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－イル）アミノ）エチル）フェニル）エタン－1－オール（化合物－86）、

(R)－5－（4－（（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－1－メチルピリジン－2（1H）－オン（化合物－87）、

(R)－5－（4－（（1－（3－（1，1－ジフルオロ－2－ヒドロキシエチル）－2－フルオロフェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－1－メチルピリジン－2（1H）－オン（化合物－88）、

1－メチル－5－（2－メチル－4－（（1－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）ピリジン－2（1H）－オン（化合物－89）、

(R)－1－（4－（4－（（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－2－メチル－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）エタン－1－オン（化合物－90）、

(R)－N－（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－2－メチル－6－（1－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル）－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－4－アミン（化合物－91）、

1－（4－（2－メチル－4－（（1－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－8，9－ジヒドロ－7H－シクロペンタ[h]キナゾリン－6－イル）－3，6－ジヒドロピリジン－1（2H）－イル）エタン－1－オン（化合物－92）、

(R)－N－（1－（3－アミノ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－

10

20

30

40

50

6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-93)、

(R)-5-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物-94)、

(R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン(化合物-95)、

(R)-1-(4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(化合物-96)、

10

(R)-5-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(化合物-97)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(1-イソプロピル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-98)、

tert-ブチル-(R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(化合物-99)、

20

(R)-(4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン(化合物-100)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1-メチルピペリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-101)、

(R)-1-(4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物-102)、

30

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-103)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-104)、

(R)-1-(4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物-105)、

40

(R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-N⁶-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4,6-ジアミン(化合物-106)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-107)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-108)、

50

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-109)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-110)、

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-111)、

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-112)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-113)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-114)、

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-115)、

N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-116)、

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-117)、

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-118)、

(R)-4-(4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(化合物-119)、

2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オン(化合物-120)、

(R)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-((6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-121)、

(R)-4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,8,8,10-テトラメチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8H-[1,4]オキサジノ[2,3-h]キナゾリン-9(10H)-オン(化合物-122)、

(R)-4-(4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)モルホリン-3-オン(化合物-123)、

(R)-4-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エ

10

20

30

40

50

チル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) シクロヘキサン - 1 - オン (化合物 - 1 2 4) 及び

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール (化合物 - 1 2 5) 、

からなる群から選択されている、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

有効量投与された対象において、S O S 1 を阻害することによって、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

有効量投与された対象において、S O S 1 と R A S ファミリーのタンパク質の相互作用を阻害することによって、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

前記疾患、障害及び／又は状態が、がんである、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための化合物。

【請求項 1 6】

前記がんが、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、クラス 3 B R A F 変異がん、血液がん、胆管癌、多発性骨髄腫、メラノーマ、子宮がん、子宮体がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、尿路上皮がん、胃がん、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、食道がん、慢性リンパ性白血病、肝細胞がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、グリオブラストーマ、腎臓がん、純粋粘膜神経腫症候群、線維性エプーリス及び肉腫からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための化合物。

【請求項 1 7】

前記疾患が、急性 S t a p h y l o c c o c c u s a u r e u s 感染症 (小児患者)、急性呼吸窮迫症候群／急性肺障害及び敗血症である、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための化合物。

【請求項 1 8】

前記疾患が、ラソパチーである、請求項 1 3 又は 1 4 に記載の、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための化合物。

【請求項 1 9】

前記ラソパチーが、神経線維腫症 1 型 (N F 1) 、ヌーナン症候群 (N S) 、多発性黒子症を伴うヌーナン症候群 (N S M L) 、毛細血管奇形 - 動静脈奇形症候群 (C M - A V M) 、コステロ症候群 (C S) 、心臓・顔・皮膚症候群 (C F C) 、レギウス症候群、ヌーナン様／多発性巨細胞病変症候群及び遺伝性歯肉線維腫症 (H G F) からなる群から選択される、請求項 1 8 に記載の、疾患、障害及び／又は状態を治療及び／又は予防するための化合物。

【請求項 2 0】

前記化合物が、少なくとも 1 つ以上の薬理学的に活性な物質と組み合わせて投与するものである、がんを治療及び／又は予防するための、請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

前記化合物が、少なくとも 1 つの他の薬理学的に活性な物質の前、その後又はそれと一緒に投与するものである、がんを治療及び／又は予防するための、請求項 1 に記載の一般

10

20

30

40

50

式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

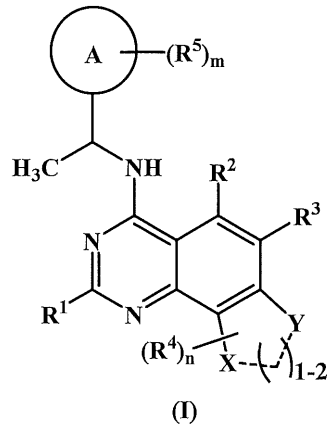
【技術分野】

【0001】

本発明は、下記の一般式 (I) の化合物、

【0002】

【化1】



10

【0003】

その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、その医薬組成物、その化合物の作製方法、SOS1阻害剤としてのその使用、及び様々な病理学的状態における、その治療上の有用性に関するものである。

【0004】

関連出願の相互参照

本願は、2019年11月29日に出願したインド特許仮出願第IN201921049157号及び2020年8月17日に出願した同第IN202021035414号に基づく利益を主張するものであり、それらの開示内容は、参照により、あらゆる目的で、その全体が本明細書に援用される。

30

【背景技術】

【0005】

複数のシグナル伝達経路が、がんのイニシエーション、進行、拡散、転移、免疫回避を制御する。重要なシグナル伝達経路としては、RTK/RAS経路、PI3K経路、Wnt経路、Myc経路及び細胞周期経路が挙げられる (Francisco Sanchez-Vega et al., Cell, 2018, 173 (2): 321-337. e10)。RASファミリータンパク質 (KRAS、HRAS及びNRA、並びにそれらの各変異体) は、GTP結合状態 (不活性状態) 又はGDP結合状態 (活性状態) のいずれかで、細胞に存在する低分子量GTPaseである (Siqui Li et al, Nat. Rev. Cancer, 2018, 18 (12): 767-777)。RASタンパク質の活性は、GTPase活性化タンパク質 (GAP) 又はグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) として知られるタンパク質によって調節される。RASファミリーに属するGAPタンパク質には、RASタンパク質のGTPase機能を活性化して、ひいては、GTPのGDPへの加水分解を触媒することによって、シグナル伝達を停止させるNF1、TSC2、IQGAP1などのようなメンバーが含まれる。これに対して、RASファミリーのGEFには、GTPをGDPに交換することによって、RASタンパク質を活性化するSOS1、SOS2、RASGRP、RASGRF2などのようなタンパク質が含まれる (Johannes L. Bos et al, Cell, 2007, 129 (5): 865-77)。

40

50

【0006】

Ras-GTPは、Raf及びPI3Kのようなエフェクタータンパク質に結合し、その結果、RAF-MEK-ERK (MAPK) 及びPI3K-mTOR-AKT (PI3K) シグナル伝達経路を活性化させる (Suzanne Schubbert et al., Nat. Rev. Cancer, 2007, 7 (4): 295-308)。これらの細胞内シグナル伝達経路のうちの1つ以上が誘導されると、腫瘍化表現型が出現して、その表現型が維持され、細胞増殖の増強、細胞生存の上昇、代謝の変化、血管新生、遊走能及び免疫回避を伴い、最終的には、がんの樹立及び転移に至る (Yousef Ahmed Fouad et al., Am. J. Cancer Res., 2017, 1; 7 (5): 1016-1036, Douglas Hanahan et al., Cell, 2011, 4; 144 (5): 646-74)。RASタンパク質では、いくつかのアミノ酸残基で点変異が生じ、重要なホットスポットは、G12位、G13位及びQ61位である。これらの変異により、RASタンパク質は、構成的に活性なタンパク質となる。そのタンパク質は、大部分が、GTPと結合した活性型であるからである (Ian A. Prior et al., Cancer Res. 2012, 15; 72 (10): 2457-2467, Adrienne D. Cox, et al., Nat. Rev. Drug. Discov., 2014, 13 (11): 828-51)。RASタンパク質と、Son of Sevenless1 (SOS1) のようなGEFとの相互作用は、シグナルを下流のエフェクターに中継する際に、重要な役割を果たす。SOS1タンパク質は、Dblホモロジードメイン (DH)、Pleckstrinホモロジードメイン (PH)、RAS交換モチーフ (REM)、CDC25ホモロジードメイン及びC末端プロリンリッチドメイン (PxXP) といったいくつかのドメインを有する (Pradeep Bandaru et al., Cold Spring Harb Perspect Med., 2019, 1; 9 (2). pii: a031534)。SOS1は、触媒部位とアロステリック部位を有することが示されている。その触媒部位には、RAS-GDPが優先的に結合するのに対して、アロステリック部位とは、RAS-GDPよりも高い親和性で、RAS-GTPが結合する (S. Mariana Margarit et al., Cell, 2003, 7; 112 (5): 685-95, Hao-Hsuan Jeng et al., Nat. Commun., 2012; 3: 1168)。さらに、発がん性KRASがSOS1に結合すると、野生型のHRAS及びNRASの活性化が促進される (Hao-Hsuan Jeng et al., Nat. Commun., 2012; 3: 1168)。SOS1の触媒機能 (グアニンヌクレオチド交換機能) は、がん細胞におけるKRASの発がん性に不可欠である (You X et al., Blood. 2018, 13; 132 (24): 2575-2579, Erin Sheffels et al., Sci Signal. 2018, 4; 11 (546). pii: eaar8371)。SOS1は、レセプター型チロシンキナーゼ (RTK) による細胞活性化後、シグナル伝達において、重要な役割を果たす (Frank McCormick et al., Nature, 1993, 6; 363 (6424): 45-51, Stephane Pierre et al., Biochem Pharmacol. 2011, 1; 82 (9): 1049-56)。加えて、リンパ球 (B細胞及びT細胞の受容体) (Mateusz Poltorak et al., Eur J Immunol. 2014, 44 (5): 1535-40, Stephen R. Brooks et al., J Immunol. 2000, 15; 164 (6): 3123-31)、並びに造血細胞 (Mario N. Lioubin et al., Mol Cell Biol., 1994, 14 (9): 5682-91) 上の受容体。

【0007】

RASを介するシグナル伝達経路におけるSOS1の役割から、SOS1は、がん療法での魅力的な標的となっている。SOS1阻害剤による薬理的介入は、RASを介する経路の下流のエフェクター事象を減弱又は排除させることが示されている (Roman C. Hillig et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.

10

20

30

40

50

2019, 12; 116 (7): 2551-2560、Chris R. Evelyn et al., J Biol Chem., 2015, 15; 290 (20): 12879-98)。

【0008】

がんに加えて、遺伝性のSOS1変異は、例えば、ヌーナン症候群(NS)、心臓・顔・皮膚症候群(CFC)及び遺伝性歯肉線維腫症1型のようなラソパチーの病因に関与している(Pierre et al., Biochem. Pharmacol., 2011, 82 (9): 1049-56)。

【0009】

加えて、hSOS1の発現と関連する他の疾患は、Staphylococcus aureus急性市中感染症である小児患者の全血細胞抽出物、並びに急性呼吸窮迫症候群(ARDS)／急性肺障害(ALI)及び敗血症である患者において有意にアップレギュレーションする(F. C. Baltanas, et al. BBA-Reviews on Cancer 1874 (2020) 188445)。

【0010】

加えて、WO2004003152、WO2014144148、WO2016077793、WO2018115380、WO2018172250、WO2019122129、WO2019201848、WO2020180768及びWO2020180770のように、SOS1に関する特許出願がいくつか公開されている。

【0011】

上記により、SOS1が関与する疾患又は障害、特に、SOS1依存性であるがんを治療するためのSOS1阻害化合物に対する未充足ニーズが存在することが示されている。

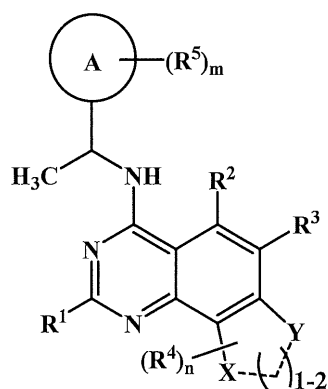
【発明の概要】

【0012】

本発明は、下記の一般式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、結晶多形、溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬及び医薬組成物、並びにがんを含む様々な疾患又は障害の治療に、それらを使用することを提供し、

【0013】

【化2】



(I)

【0014】

式中、環A、R¹～R⁵、X、Y、m及びnについては、下に詳述されている。本発明の化合物は、SOS1の強力な阻害剤である。

【0015】

本発明の一態様によれば、一般式(I)によって表される化合物、その互変異性体、その立体異性体、その結晶多形、その溶媒和物、その薬学的に許容される塩、それを適切な医薬と組み合わせたもの及びその医薬組成物を提供し、式中、環A、R¹～R⁵、X、Y

、m及びnについては、下に詳述されている。

【0016】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されているような一般式（I）の化合物、その互変異性体及びその立体異性体、その結晶多形、その溶媒和物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に使用される通常の担体、希釈剤などと組み合わせて含む医薬組成物であって、SOS1介在性の疾患又は障害の治療に有用である医薬組成物を提供する。

【0017】

別の態様では、本発明は、本明細書に定義されているような一般式（I）の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その結晶多形、その溶媒和物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に使用される通常の担体、希釈剤などと組み合わせて含む医薬組成物であって、がん、感染性の疾患若しくは障害、又はラソパチー疾患若しくは障害のような疾患又は障害の治療に有用である医薬組成物を提供する。

10

【0018】

さらに別の態様では、本発明は、がんのように、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患を治療するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供する。

【0019】

別の態様では、本発明は、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、クラス3 BRAF変異がん、血液がん、胆管癌、多発性骨髄腫、メラノーマ、子宮がん、子宮体がん、甲状腺がん、急性骨髄性白血病、膀胱がん、尿路上皮がん、胃がん、子宮頸がん、頭頸部扁平上皮癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道がん、慢性リンパ性白血病、肝細胞がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、グリオブラストーマ、腎臓がん、純粋粘膜神経腫症候群、線維性エプーリス及び肉腫のような疾患を治療するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供する。

20

【0020】

別の態様では、本発明は、神経線維腫症1型（NF1）、多発性黒子症を伴うヌーナン症候群（NSML）、ヌーナン様／多発性巨細胞病変症候群、遺伝性歯肉線維腫症（HGF）、毛細血管奇形－動静脈奇形症候群（CM-AVM）、レギウス症候群、急性Staphylococcus aureus感染症（小児患者）、純粋粘膜神経腫症候群、線維性エプーリス、急性呼吸窮迫症候群／急性肺障害及び敗血症、コステロ症候群（CS）、並びに心臓・顔・皮膚症候群（CFC症候群）のような疾患を治療するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供する。

30

【0021】

別の態様では、本発明は、ファーストライン、セカンドライン又はいずれかのさらなる治療ラインの状況において、治療レジメンで使用するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供する。

40

【0022】

別の態様では、本発明は、上述の疾患の予防、短期治療又は長期治療において、任意に放射線治療及び／又は手術と組み合わせて使用するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供する。

【0023】

さらに別の態様では、本発明は、RASタンパク質及び又はSOS1タンパク質の関与するシグナル伝達経路が亢進又は異常活性化している上述の様々ながんを治療するための式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物を提供

50

する。

【0024】

別の態様では、本発明は、上述のような複数のがん及びそのサブタイプにおいて、式Ⅰの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、又はその溶媒和物を、放射線、化学療法剤及び／又は標的薬剤のような他の薬剤と組み合わせて使用することを提供する。併用療法に使用できる薬剤としては、R TK阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤、Ser-Thrキナーゼ阻害剤、非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、エピジェネティック機構（ヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（PRMT）など）の阻害剤、RAS阻害剤、KRAS阻害剤、MEK阻害剤、ERK1／2阻害剤、フォーカルアドヒージョンキナーゼ（FAK）阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、及びmTOR阻害剤のような標的薬剤が挙げられる。

10

【発明を実施するための形態】

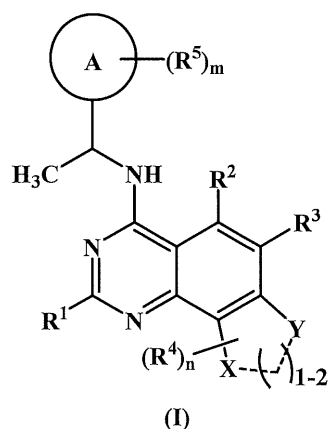
【0025】

本発明は、一般式（Ⅰ）の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを1つ以上の適切な他の医薬と組み合わせたもの、その医薬組成物、その化合物の作製方法、SOS1阻害剤としてのその使用、並びに様々な病理学的状態の治療又は改善における、その治療上の有用性に関するものである。式（Ⅰ）の化合物は、下に示されているようなものである。

20

【0026】

【化3】



30

【0027】

式中、

環Aは、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから選択されており、

「——」は、単結合又は二重結合のいずれかであり、

X及びYは独立して、C、O及びNR^cから選択されており、ただし、X及びYの両方が同時にOであることはできず、

40

R¹は、水素、及び置換又は非置換のアルキルから選択されており、

R²は、水素、ハロゲン、アルキル及びシクロアルキルから選択されており、

R³は、-OR⁶、-NR^aR^b、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクリルで置換されたアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択されており、

R⁴は、オキソ、及び置換又は非置換のアルキルから選択されており、

R⁵は、ハロ、シアノ、-NR^cR^d、置換又は非置換のアルキル、-C(=O)で置換されたアルキル又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールから選択されており、任意に、隣接する炭素原子に結合した2つのR⁵基が、置換又は非置換の複素環を形成しており、

50

R^6 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルで置換されたアルキルから選択されており、

R^a 及び R^b は独立して、水素、置換又は非置換のアルキル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルから選択されており、

R^c 及び R^d は独立して、水素及びアルキルから選択されており、

m は、0、1、2及び3から選択した整数であり、

n は、0、1、2、3及び4から選択した整数であり、

アルキル基が置換されているときには、そのアルキル基は、オキソ(=O)、ハロゲン、シアノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (アルキル)、 $-NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 及び $-C(=O)NR^8R^{8a}$ から独立して選択した1~5個の置換基で置換されており、

シクロアルキル基が置換されているときには、そのシクロアルキル基は、オキソ(=O)、ハロゲン、アルキル、ヒドロキシアルキル、シアノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (アルキル)、 $-NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 及び $-C(=O)NR^8R^{8a}$ から独立して選択した1~4個の置換基で置換されており、

アリール基が置換されているときには、そのアリール基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-C(=O)OH$ 及び $-C(=O)O$ -アルキルから独立して選択した1~4個の置換基で置換されており、

ヘテロアリール基が置換されているときには、そのヘテロアリール基は、ハロゲン、ニトロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-OR^7$ 、 $-NR^8R^{8a}$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-SO_2$ -アルキル、 $-C(=O)OH$ 及び $-C(=O)O$ -アルキルから独立して選択した1~4個の置換基で置換されており、

複素環基が置換されているときには、その複素環基は、環炭素原子上又は環ヘテロ原子上のいずれかで置換されており、その複素環基が、環炭素原子上で置換されているときには、その複素環基は、オキソ(=O)、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、ペルハロアルキル、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)NR^8R^{8a}$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ -アルキル、 $-N(H)C(=O)$ (アルキル)、 $-N(H)R^8$ 及び $-N$ (アルキル)₂から独立して選択した1~4個の置換基で置換されており、その複素環基が、環窒素上で置換されているときには、その複素環基は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-SO_2$ (アルキル)、 $-C(=O)R^9$ 及び $-C(=O)O$ (アルキル)から独立して選択した置換基で置換されており、その複素環基が、環硫黄上で置換されているときには、その複素環基は、1つ又は2つのオキソ(=O)基で置換されており、

R^7 は、水素、アルキル、ペルハロアルキル及びシクロアルキルから選択されており、

R^8 及び R^{8a} はそれぞれ独立して、水素、アルキル及びシクロアルキルから選択されており、

R^9 は、アルキル及びシクロアルキルから選択されている。

【0028】

本発明の実施形態によれば、Aは、アリール及びヘテロアリールから選択されている。

【0029】

特定の実施形態では、Aは、フェニル及びピリジルから選択されている。

【0030】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^1 は、置換又は非置換のアルキルである。

【0031】

特定の実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0032】

10

20

30

40

50

上記の実施形態のいずれかでは、 R^2 は、水素である。

【0033】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^3 は、 $-OR^6$ 、 $-NR^aR^b$ 、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクリルで置換されたアルキル、置換又は非置換のヘテロアリアル、及び置換又は非置換のヘテロシクリルからなる群から選択されている。

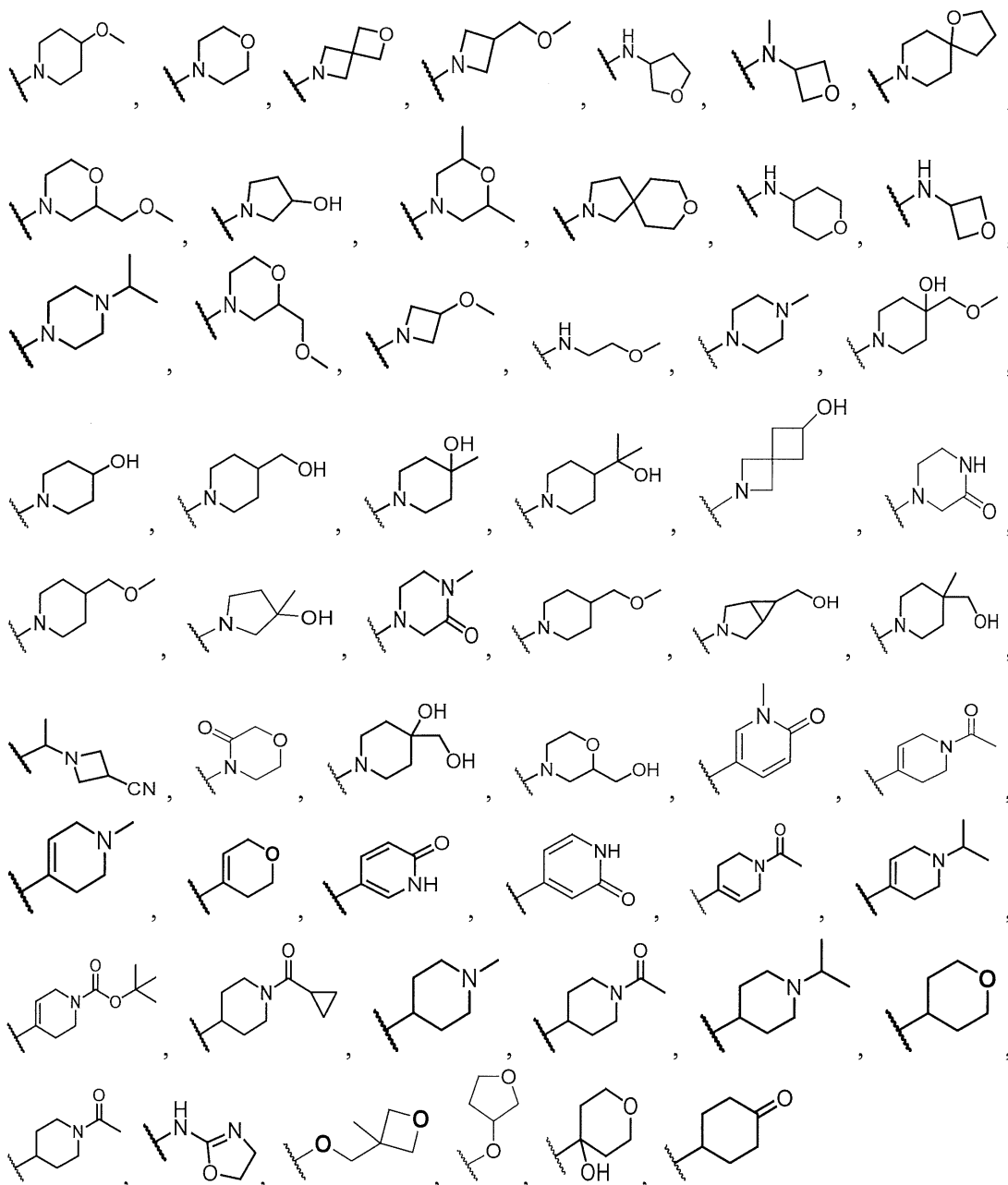
【0034】

特定の実施形態では、 R^3 は、

$-OCH_3$ 、

【0035】

【化4】



及び

【0036】

10

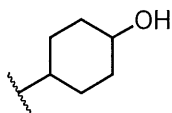
20

30

40

50

【化 5】



からなる群から選択されている。

【0037】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^4 は、オキソ及びメチルから選択されている。

【0038】

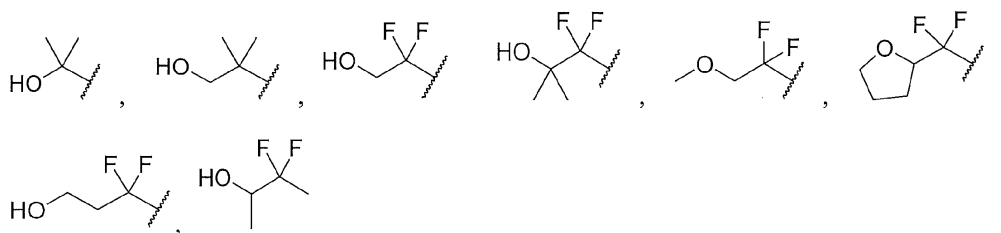
上記の実施形態のいずれかでは、 R^5 は、ハロゲン、シアノ、 $-NR^cR^d$ 、置換又は非置換のアルキル、及び $-C(=O)$ で置換されたアルキル又は非置換のアルキルからなる群から選択されており、それらと結合している炭素原子と隣接する2つの R^5 基は、置換又は非置換のヘテロシクリルを形成している。

【0039】

特定の実施形態では、 R^5 は、フッ素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-COCF_3$ 、

【0040】

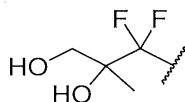
【化 6】



及び

【0041】

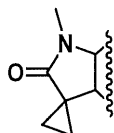
【化 7】



からなる群から選択されており、それらと結合している炭素原子と隣接する2つの R^5 基は、

【0042】

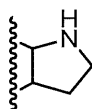
【化 8】



及び

【0043】

【化 9】



10

20

30

40

50

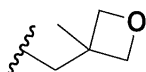
を形成する。

【0044】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^6 は、メチル、テトラヒドロフラン-3-イル及び

【0045】

【化10】



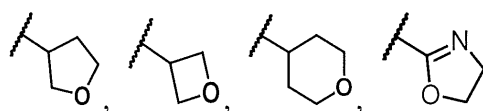
からなる群から選択されている。

【0046】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^a 及び R^b は独立して、水素、メチル、

【0047】

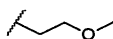
【化11】



及び

【0048】

【化12】



からなる群から選択されている。

【0049】

上記の実施形態のいずれかでは、 R^c 及び R^d は独立して、水素及びメチルから選択されている。

【0050】

構造内の原子数の範囲が示されている場合（例えば $C_1 \sim C_{20}$ アルキルなど）、その示されている範囲に入るいずれの小範囲又は個々の数の炭素原子も使用できることが具体的に想定されている。すなわち、例えば、本明細書で言及されているいずれかの化学基（例えばアルキルなど）に関して用いられている場合、1～6個の炭素原子（例えば $C_1 \sim C_6$ ）、2～6個の炭素原子（例えば $C_2 \sim C_6$ ）、3～6個の炭素原子（例えば $C_3 \sim C_6$ ）という範囲が示されている際には、適宜、1個、2個、3個、4個、5個及び／又は6個の炭素原子、並びにそのあらゆる小範囲（例えば、適宜、1～2個の炭素原子、1～3個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～5個の炭素原子、1～6個の炭素原子、2～3個の炭素原子、2～4個の炭素原子、2～5個の炭素原子、2～6個の炭素原子、3～4個の炭素原子、3～5個の炭素原子、3～6個の炭素原子、4～5個の炭素原子、4～6個の炭素原子）が含まれるとともに、具体的に記載されている。

【0051】

式で用いられている一般的な用語は、下記のとおり定義できるが、示されている意味は、その用語自体の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

【0052】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素原子を1～20個含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。好ましくは、そのアルキル鎖は、炭素原子を1～10個含んでよい。より好ましくは、アルキル鎖は、炭素原子を最大で6個含んでよい。アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオ

10

20

30

40

50

ペンチル及びn-ヘキシルが挙げられるが、これらに限らない。

【0053】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、上で定義したようなアルキル基のうち、前記アルキル基の水素原子の少なくとも1つが、ハロゲンで置換されている基を意味する。ハロアルキル基は、クロロメチル、1-クロロエチルなどによって例示される。

【0054】

「ペルハロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、上で定義したようなアルキル基のうち、前記アルキル基の水素原子がすべて、ハロゲンで置換されている基を意味する。ペルハロアルキル基は、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどによって例示される。

【0055】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素原子を3～14個含む単環式、二環式又は三環式の非芳香族環系、好ましくは、炭素原子を3～6個含む単環式シクロアルキル環を意味する。単環式環系の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。二環式環系には、結合を通じて、別の環状系と縮合した単環式環系が含まれ、その別の環状系は、脂環式環又は芳香族環であってよい。二環式環系には、第2の環が、1つの炭素原子上で付加されているスピロ環式系も含まれる。二環式環系は、単環式環の、2つの非隣接炭素原子が、アルキレン架橋によって連結されている架橋単環式環系によっても例示される。二環式環系の代表的な例としては、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、ビシクロ[3.3.1]ノナン及びビシクロ[4.2.1]ノナン、ビシクロ[3.3.2]デカン、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン、ビシクロ[4.1.0]ヘプタン、ビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-インデン、スピロ[2.5]オクタン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2,1'-シクロペンタン]、ヘキサヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,1'-ペンタレン]が挙げられるが、これらに限らない。三環式環系は、上記のような二環式系に、第3の環がさらに付加されている系であり、その第3の環は、脂環式環又は芳香族環であってよい。三環式環系は、二環式環の2つの非隣接炭素原子が、結合又はアルキレン架橋によって連結されている二環式環系によっても例示される。三環式環系の代表的な例としては、トリシクロ[3.3.1.0^{3,7}]ノナン及びトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン（アダマンタン）が挙げられるが、これらに限らない。

【0056】

「シクロアルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、上で定義したようなシクロアルキル基のうち、二重結合を少なくとも1つ含む基を意味する。

【0057】

「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、一価の単環式、二環式又は三環式の芳香族炭化水素環系を指す。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニルなどが挙げられる。アリール基には、部分飽和の二環式及び三環式の芳香族炭化水素、例えばテトラヒドロナフタレンも含まれる。アリール基には、2,3-ジヒドロ-インデン-5-イル及び2,3-ジヒドロ-1-インデノン-5-イルのような二環式系も含まれる。

【0058】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用する場合、O、N又はSから選択した環ヘテロ原子を1～4個有する5～14員の単環式、二環式又は三環式の環系であって、その残りの環原子が、（別段に示されていない限り、適切な水素原子とともに、）炭素であり、その環系における少なくとも1つの環が、芳香族である環系を指す。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語には、部分飽和の二環式及び三環式の芳香族環系、例えば、2,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-

10

20

30

40

50

1-イソベンゾフラノン-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル及び2,3-ジヒドロ-1-イソインドリノン-5-イルも含まれる。ヘテロアリール基は任意に、1つ以上の置換基で置換されていてもよい。一実施形態では、ヘテロアリール基の各環の0個、1個、2個、3個又は4個の原子が、置換基によって置換されていてもよい。ヘテロアリール基の例としては、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、ピリジル、1-オキソ-ピリジル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、チアジアゾリル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、キナゾリニル、プリニル、ピロロ[2,3]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4]ピリミジニル及びベンゾ(b)チエニル、2,3-チアジアゾリル、1H-ピラゾロ[5,1-c]-1,2,4-トリアゾリル、ピロロ[3,4-d]-1,2,3-トリアゾリル、シクロペンタトリアゾリル、3H-ピロロ[3,4-c]イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-4-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-6-イル、2,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-5-イル、2,3-ジヒドロ-1-イソベンゾフラノン-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-インドール-7-イル、2,3-ジヒドロ-1-イソインドリノン-5-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニン-4-イル、2-オキソインドリン-5-イルなどが挙げられるが、これらに限らない。
【0059】

「複素環」又は「複素環式」又は「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」又は「シクロアルケニル」基のうち、その炭素原子の1つ以上が、N、S、SO₂及びOから選択したヘテロ原子／ヘテロ基によって置き換えられている基を意味する。複素環は、その複素環内に含まれるいずれかの炭素原子又はいずれかの窒素原子を通じて、親分子部分に連結されていてもよい。単環式複素環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限らない。二環式複素環の代表的な例としては、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,3-ベンゾジチオリル、2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシニル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフランニル、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル及び1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルが挙げられるが、これらに限らない。複素環という用語には、アザビシクロ[3.2.1]オクタン、アザビシクロ[3.3.1]ノナン、8-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル、6-オキサー-3-アザビ

シクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル、8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル、3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル、5-アザスピロ [2. 5] オクタン-5-イル、4-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-4-イル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、オキサタン-3-イル、1-オキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル、8-オキサ-2-アザスピロ [4. 5] デカン-2-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール-2-イル、モルホリン-3-オン-4-イル、1-メチルピリジン-2 (1H)-オン-5-イル、1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル、ピリジン-2 (1H)-オン-5-イル、ピリジン-2 (1H)-オン-4-イルなどのような架橋ヘテロ環状系及びスピロヘテロ環状系も含まれる。

【0060】

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0061】

「オキソ」という用語は、親基に結合された二価の酸素 (=O) を意味する。例えば、炭素に結合されたオキソは、カルボニルを形成し、シクロヘキサン上で置換されたオキソは、シクロヘキサノン形成するなどである。

【0062】

「環が付加された」という用語は、縮合環系又はスピロ環系の場合のように、当該環系に、その環状系の炭素原子の位置で、又はその環状系の結合手を通じて、別の環が付加されていることを意味する。

【0063】

「架橋」という用語は、当該環系が、メチレン単位を1~4個有するアルキレン架橋であって、2つの非隣接環原子を連結する架橋を含むことを意味する。

【0064】

上に記載されているような化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、その医薬組成物では、一般式 (I) の化合物は、

【0065】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-1)、

【0066】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-2)、

【0067】

2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール (化合物-3)、

【0068】

2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール (化合物-4)、

【0069】

N-(1-(5-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-5)、

【0070】

10

20

30

40

50

2-メチル-2-(3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-1-オール(化合物-6)、

【0071】

1,1-ジフルオロ-2-メチル-1-(3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール(化合物-7)、

【0072】

N-(1-(2-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-8)、

10

【0073】

(R)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(6-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-9)、

【0074】

(R)-1,1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール(化合物-10)、

20

【0075】

2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-((R)-1-(2-メチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-11)、

【0076】

(R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-N⁶,2-ジメチル-N⁶-(オキセタン-3-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4,6-ジアミン(化合物-12)、

30

【0077】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-13)、

【0078】

N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-((R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-14)、

【0079】

(S)-1-(4-((1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール(化合物-15)、

40

【0080】

(R)-1-(4-((1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール(化合物-16)、

【0081】

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-17)、

50

【0082】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (8 - オキサ - 2 - アザスピロ [4. 5] デカン - 2 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 18)、

【0083】

N⁴ - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - N⁶ - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (化合物 - 19)、

【0084】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - メチルフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 20)、

10

【0085】

(R) - N⁴ - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - N⁶ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (化合物 - 21)、

【0086】

(S) - 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - オール (化合物 - 22)、

20

【0087】

(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オール (化合物 - 23)、

【0088】

(R) - N - (1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 24)、

30

【0089】

(S) - 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - メトキシエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - オール (化合物 - 25)、

【0090】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 26)、

【0091】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 27)、

40

【0092】

(R) - N⁴ - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - N⁶ - (オキセタン - 3 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (化合物 - 28)、

【0093】

(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - (オキセタン - 3 - イル) アミノ) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾ

50

リン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-29)、
【0094】

(R)-1-(4-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール (化合物-30)、

【0095】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-31)、

【0096】

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-((S)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-32)、

【0097】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-33)、

【0098】

N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-34)、

【0099】

2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-((R)-1-((6-((R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール (化合物-35)、

【0100】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-36)、

【0101】

1'-メチル-4'-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン (化合物-37)、

【0102】

N-(1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-38)、

【0103】

N-((S/R)1-(3-(ジフルオロ((S/R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-39)、

【0104】

2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール

10

20

30

40

50

(化合物-40)、

【0105】

2,2-ジフルオロ-2-(2-メチル-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-41)、

【0106】

2,2-ジフルオロ-2-(3-(1-(6-(R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-メチルフェニル)エタン-1-オール(化合物-42)、

【0107】

(R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-N⁶-(2-メトキシエチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4,6-ジアミン(化合物-43)、

【0108】

(R)-1-(4-(R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール(化合物-44)、

【0109】

2,2-ジフルオロ-2-(2-メチル-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-45)、

【0110】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-46)、

【0111】

(R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-47)、

【0112】

(R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-オール(化合物-48)、

【0113】

(R)-(1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール(化合物-49)、

【0114】

(R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-メチルピペリジン-4-オール(化合物-50)、

【0115】

(R)-2-(1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(化合物-51)、

【0116】

(R)-2-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール(化合物-52)、

10

20

30

40

50

【0117】

(R) - 4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペラジン - 2 - オン (化合物 - 53)、

【0118】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 54)、

【0119】

1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 55)、

10

【0120】

(R) - 4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン (化合物 - 56)、

【0121】

(R) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((6 - (4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 57)、

20

【0122】

1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((1R, 5S, 6R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ - 3 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 58)、

【0123】

(R) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 59)、

30

【0124】

(R) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((6 - (4 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 60)、

【0125】

1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 61)、

40

【0126】

1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - オール (化合物 - 62)、

【0127】

(R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 63)、

50

【0128】

(R) - 1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(6-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール(化合物-64)、

【0129】

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペリジン-4-オール(化合物-65)、

10

【0130】

(R) - 4-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピペラジン-2-オン(化合物-66)、

【0131】

1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール(化合物-67)、

20

【0132】

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-68)、

【0133】

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-69)、

30

【0134】

(R) - 3, 3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-1-オール(化合物-70)、

【0135】

(R) - 1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-71)、

40

【0136】

1-(4-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-72)、

【0137】

1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール(化合物-73)、

50

【0138】

1 - (1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) エチル) アゼチジン - 3 - カルボニトリル (化合物 - 74)、

【0139】

(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オール (化合物 - 75)、

【0140】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - フルオロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 76)、

【0141】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 77)、

【0142】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 78)、

【0143】

3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) ベンゾニトリル (化合物 - 79)、

【0144】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - メチルフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 80)、

【0145】

N - (1 - (インドリン - 4 - イル) エチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 81)、

【0146】

3, 3 - ジフルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) - 2 - メチルプロパン - 1, 2 - ジオール (化合物 - 82)、

【0147】

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) モルホリン - 3 - オン (化合物 - 83)、

【0148】

(R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 84)、

【0149】

(R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 85)、

【0150】

2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペ

10

20

30

40

50

ンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-86)、

【0151】

(R)-5-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (化合物-87)、

【0152】

(R)-5-(4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (化合物-88)、

10

【0153】

1-メチル-5-(2-メチル-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン (化合物-89)、

【0154】

(R)-1-(4-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン (化合物-90)、

20

【0155】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-91)、

【0156】

1-(4-(2-メチル-4-((1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン (化合物-92)、

【0157】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-93)、

30

【0158】

(R)-5-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン (化合物-94)、

【0159】

(R)-4-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピリジン-2(1H)-オン (化合物-95)、

40

【0160】

(R)-1-(4-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン (化合物-96)、

【0161】

(R)-5-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (化合物-97)、

【0162】

50

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (1 - イソプロピル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 98)、

【0163】

tert - ブチル - (R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (化合物 - 99)、

【0164】

(R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (化合物 - 100)、

【0165】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 101)、

【0166】

(R) - 1 - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 - 102)、

【0167】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 103)、

【0168】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 104)、

【0169】

(R) - 1 - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロベンゾ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 - 105)、

【0170】

(R) - N⁴ - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - N⁶ - (4, 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4, 6 - ジアミン (化合物 - 106)、

【0171】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メトキシ) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 107)、

【0172】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 108)、

【0173】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 109)、

【0174】

10

20

30

40

50

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - メトキシ - 2, 8 - ジメチルフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 110)、

【0175】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8 - ジメチル - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) フロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 111)、

【0176】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8, 8 - トリメチル - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 112)、

【0177】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8, 8 - トリメチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 113)、

【0178】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8, 8 - トリメチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 114)、

【0179】

(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8, 8 - トリメチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 115)、

【0180】

N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8, 8 - トリメチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 116)、

【0181】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8 - ジメチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 117)、

【0182】

N - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2, 8 - ジメチル - 6 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) - 8, 9 - ジヒドロフロ [2, 3 - h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 118)、

【0183】

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - オール (化合物 - 119)、

【0184】

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オン (化合物 - 120)、

【0185】

(R) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((6 - メトキシ - 2, 7 - ジメチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - [1, 4] オキサジノ [3, 2 - h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オール (化合物 - 121)、

【0186】

10

20

30

40

50

(R) - 4 - ((1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 , 8 , 8 , 1 0 - テトラメチル - 6 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 8 H - [1 , 4] オキサジノ [2 , 3 - h] キナゾリン - 9 (1 0 H) - オン (化合物 - 1 2 2) 、
【 0 1 8 7 】

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - (1 , 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) モルホリン - 3 - オン (化合物 - 1 2 3) 、
【 0 1 8 8 】

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) シクロヘキサン - 1 - オン (化合物 - 1 2 4) 及び
【 0 1 8 9 】

(R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール (化合物 - 1 2 5) 、
からなる群から選択されている。

【 0 1 9 0 】

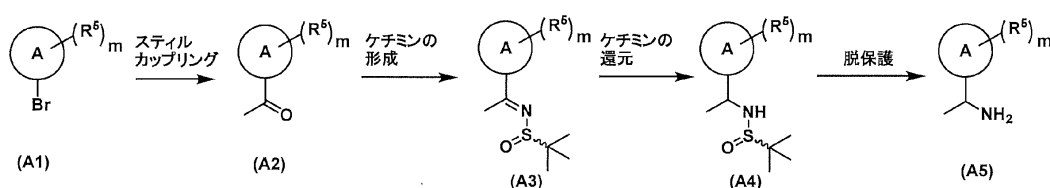
本発明の特徴によれば、一般式 (I) の化合物 (いずれの符号も、上で定義したとおりである) は、本明細書において後述されているスキーム及び実施例に例示されている方法によって調製できる。しかしながら、その開示内容は、本明細書において上で開示したような式 (I) の化合物に到達する本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

【 0 1 9 1 】

スキーム - A は、式 (A 5) の化合物の合成を例示するものである。

【 0 1 9 2 】

【 化 1 3 】



スキーム - A

【 0 1 9 3 】

式 (A 1) の化合物と、アルコキシビニルスタンナン、例えばトリブチル (1 - エトキシビニル) スズとにおいて、Pd (Ph ₃ P) ₂ Cl ₂、Pd ₂ (d b a) ₃ などのようなパラジウム触媒の存在下で、任意に、トルエンのような炭化水素溶媒又は 1 , 4 - ジオキサンのようなエーテル溶媒中の塩基 (トリエチルアミン、N , N - ジイソプロピルエチルアミンなど) を用いて、金属触媒によるクロスカップリングを行って、アルコキシビニル中間体をもたらし、続いて、T H F、1 , 4 - ジオキサンなどのようなエーテル溶媒中の水性鉱酸 (塩酸など) を用いることによって、酸性条件で式 (A 2) の化合物をもたらす。

【 0 1 9 4 】

続いて、式 (A 2) の化合物を、キラル的に純粋な対応する t e r t - ブタンスルフィンアミドと、1 , 4 - ジオキサン、T H F などのようなエーテル溶媒中のルイス酸 (チタンアルコキシド、例えば、チタンテトラエトキシド、チタンイソプロポキシドなど) の存在下で反応させて、式 (A 3) の化合物を得た。

【 0 1 9 5 】

式 (A 3) の化合物と、T H F、1 , 4 - ジオキサン、メタノールなどのような溶媒中

【 0 1 9 6 】

【 0 1 9 7 】

10

【 0 1 9 8 】

【化 1 4】



スキーム-B

【 0 1 9 9 】

式(B1)の化合物は、市販購入したか、Russian Journal of Organic Chemistry, 2002, vol. 38, #12, p. 1764-1768に報告されている手順に従うことによって調製した。N-ハロスクシンイミド試薬(NBS、NIS及びNCSなどであるが、これらに限らない)を用いて、カルボン酸(B1)をハロゲン化して、式(B2)の対応するジハロ化合物を得、その化合物と、式(B3)の種々のアミジンとをカップリングさせて、式(B4)(式中、R¹はアルキルである)の化合物を得る。

【 0 2 0 0 】

式(B4)の化合物は、極性溶媒(ACN、DMF及びDMSOなどであるが、これらに限らない)中の種々のベンジルアミン(A5)及びカップリング試薬(BOPなどであるが、これに限らない)を用いて、式(B6)の化合物に直接変換できたか、又は式(B4)の化合物は、溶媒(クロロホルム、ジクロロエタン及びクロロベンゼンなどであるが、これらに限らない)中の試薬(POCl_3 、 POBr_3 、塩化オキサリル若しくは SOCl_2 のような塩素化剤などであるが、これらに限らない)及び塩基(DIPEA、TEA及びN,N-ジメチルアニリンなどであるが、これらに限らない)を用いることによって、さらにハロゲン化して、式(B5)の化合物を得ることができた。

【 0 2 0 1 】

式 (B 5) の化合物を種々のベンジルアミン (A 5) と求核置換反応させて、式 (B 6)

30

40

50

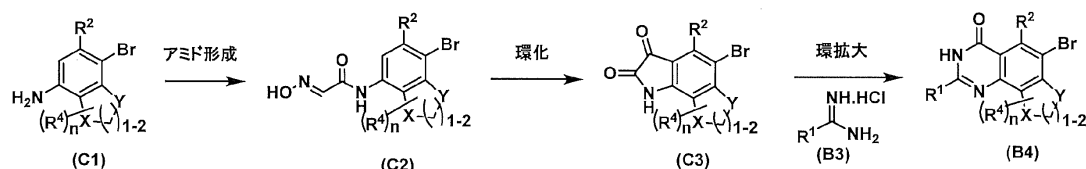
）の化合物を得る。式（Ｂ６）の化合物は、スティール反応条件を用いてさらにアシル化して、式（Ｂ７）の化合物にでき、その化合物は、適切な置換アミンを用いた還元的アミノ化を通じて、式（Ｉ－Ａ）の化合物にさらに変換できた。式（Ｂ６）の化合物をさらに官能化して、例えば、対応する物質、すなわち置換アミン又は置換ボロネートを用いて、遷移金属触媒によるＣ－Ｃカップリング、Ｃ－Ｎ結合の形成反応又はＣ－Ｏ結合の形成反応（鈴木反応又はバクワルド反応など）を行って、式（Ｉ）の化合物を得ることができた。

【０２０２】

スキーム－Ｃは、式（Ｂ４）の化合物の合成を例示するものである。

【０２０３】

【化１５】



【０２０４】

式（Ｃ１）の化合物は、市販のものを入手するか、又はWO2017139778及び Helvetica Chimica Acta, 1981, vol. 64, #2, p. 572-578に報告されている手順に従うことを通じて入手できる。

【０２０５】

式（Ｃ１）の化合物を抱水クロラル及びヒドロキシルアミンで処理して、式（Ｃ２）の化合物を適切な温度で得た。

【０２０６】

式（Ｃ２）の化合物は、 H_2SO_4 のような無機酸で処理すると、適切な温度で環化し、式（Ｃ３）の化合物としてのイサチン誘導体が得られ、適切な温度で、DMF、DMSOなどのような極性非プロトン性溶媒中の塩基（ K_3PO_4 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 など）を用いることによって、その化合物を種々のアミジン（Ｂ３）とカップリングさせて、式（Ｂ４）（式中、 R^1 はアルキルである）の化合物を得る。

【０２０７】

スキーム－Ｄは、式（Ｉ－Ｂ）の化合物の合成を例示するものである。

【０２０８】

10

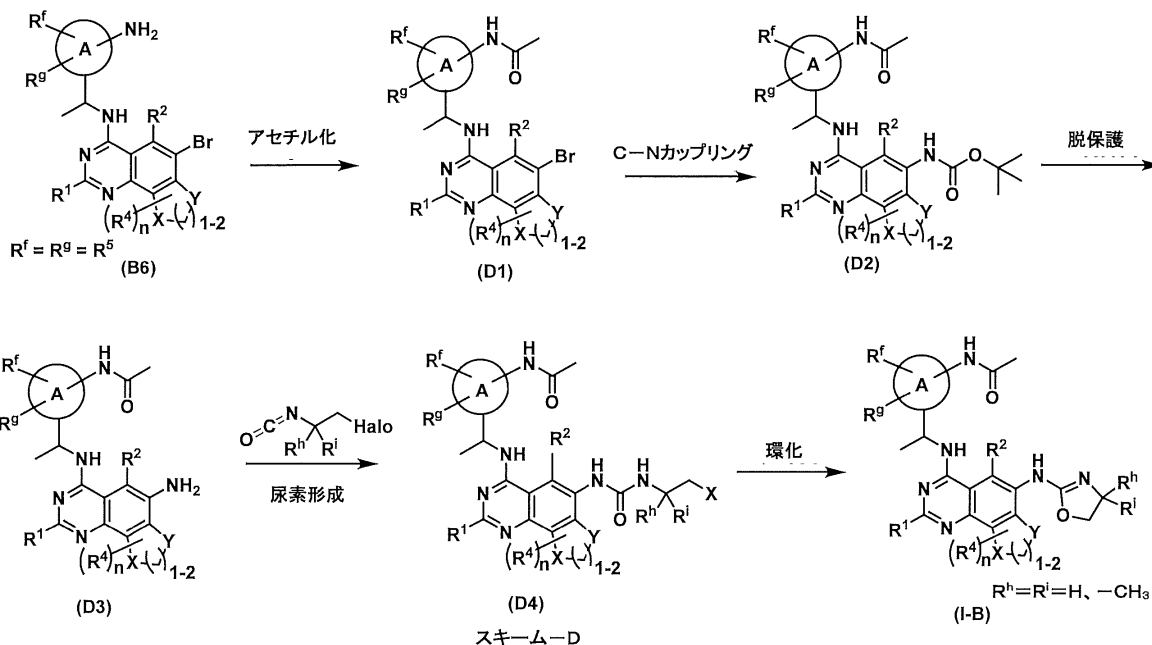
20

30

40

50

【化 1 6】



10

【 0 2 0 9】

式 (D1) の化合物は、上記のスキーム-Bで述べたように、式 (B6) の対応するアニリン化合物をアセチル化することによって合成できる。

【 0 2 1 0】

遷移金属触媒によるクロスカップリングを用いて（バックワルド・ハートウィグカップリングによるなど）、式 (D1) の化合物を式 (D2) の対応するカルバメート化合物に変換し、その化合物をさらに脱保護すると、式 (D3) の中間体化合物が得られる。

【 0 2 1 1】

式 (D3) の化合物は、対応するイソシアネート（式中、 $R^h = R^i = H, CH_3$ ）で処理することによって、さらに官能化して、式 (D4) の尿素化合物にできた。

【 0 2 1 2】

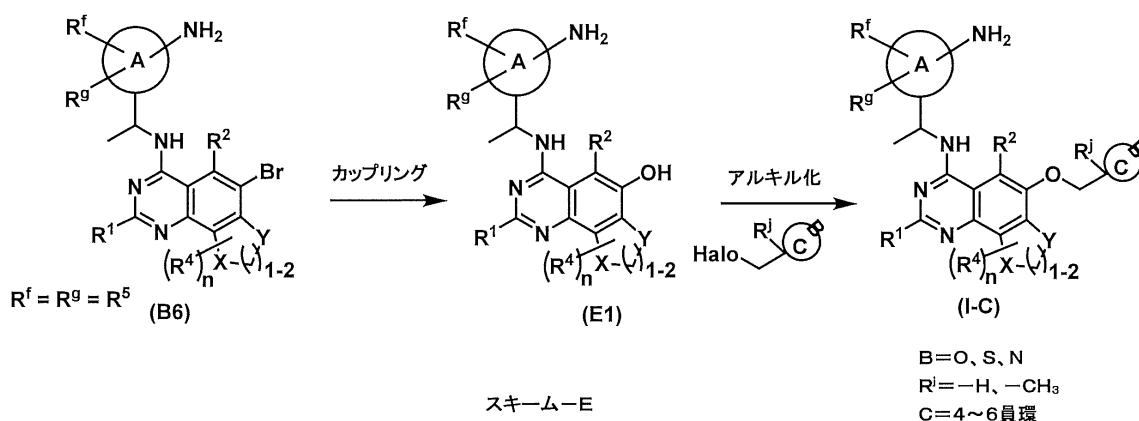
式 (D4) の化合物は、DMF、DMSOなどのような極性非プロトン性溶媒中の塩基（ $KOtBu$ 、 NaH など）を適切な温度で用いてさらに環化して、式 (I-B) の最終化合物を得ることができた。

【 0 2 1 3】

スキーム-Eは、式 (I-C) の化合物の合成を例示するものである。

【 0 2 1 4】

【化 1 7】



40

50

【0215】

スキーム-Bに従って調製したような式(B6)の化合物は、例えば遷移金属触媒によるクロスカップリングによって、式(E1)の化合物の対応するヒドロキシ誘導体に変換できた。

【0216】

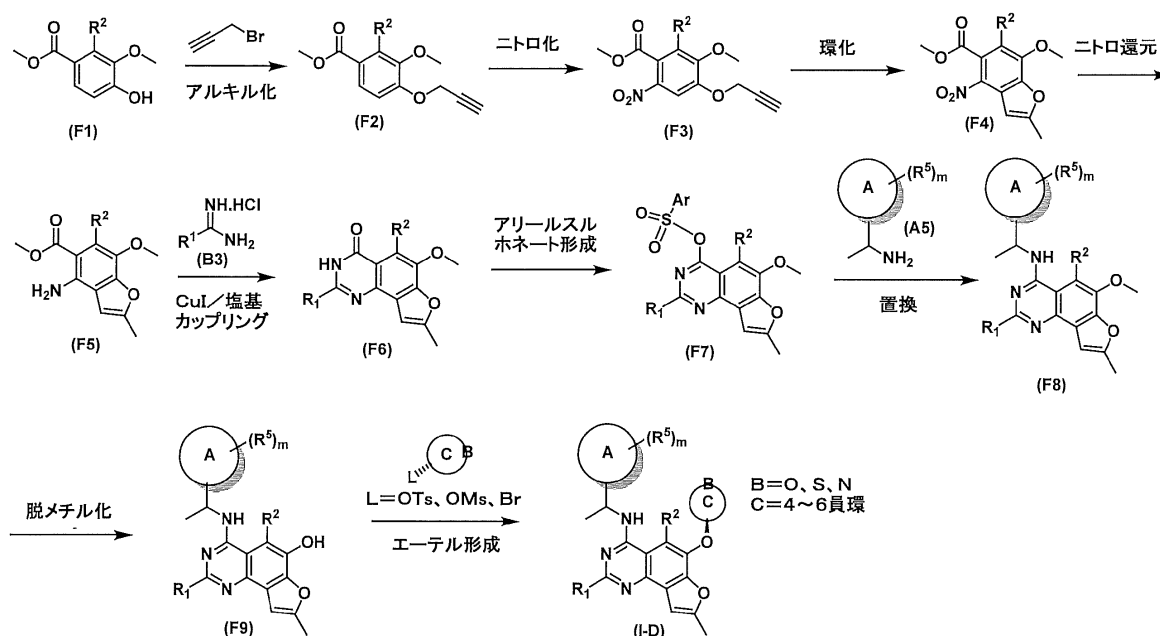
式(E1)の化合物は、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 のような塩基を用いることによってさらにアルキル化して、式(I-C)の化合物にできた。

【0217】

スキーム-Fは、市販されている式(F1)の化合物から開始して、式(I-D)の化合物を形成するのを例示している。

【0218】

【化18】



【0219】

臭化プロパルギルを用いて、式(F1)の化合物をアルキル化して、式(F2)の対応する化合物を得る。

【0220】

酸(塩化スズ(IV)、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などであるが、これらに限らない)、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのような無水物、又はこれらの混合物(単一若しくは複数)などであるが、これらに限らない)中のニトロ化試薬(硝酸、硝酸カリウムなどであるが、これらに限らない)で、式(F2)の化合物をニトロ化して、式(F3)の化合物を得、その化合物のクライゼン転移及び*in situ*環化を適切な温度で行って、式(F4)の化合物を得る。このような反応は、ニートで、又は高沸点溶媒(NMP、ジフェニルエーテル、キシレン、N,N-ジエチルアニリンなど、若しくはこれらの混合物などであるが、これらに限らない)の存在下でのいずれかで、塩基(フッ化セシウムなどであるが、これに限らない)及び高沸点溶媒(N,N-ジエチルアニリン、NMP、ジフェニルエーテル、キシレンなど、若しくはこれらの混合物などであるが、これらに限らない)と組み合わせて行うことができる。

【0221】

還元剤を用いることによって、ニトロ基の選択的還元を行うことを通じて、式(F4)の化合物を式(F5)の化合物の対応するアニリン誘導体に変換し、このような還元剤としては、パラジウム炭素を用いた水素化、鉄、スズ又は塩化スズのような金属による還元

10

20

30

40

50

などが挙げられるが、これらに限らない。このような還元は、1つ以上の溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサンなどのようなエーテル、メタノール、エタノールなどのようなアルコールにおいて、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸など、又はこれらの混合物を伴う酸性条件下で行うことができる。

【0222】

式(F5)の化合物をさらに環化して、式(F6)の化合物を三環式ビルディングブロックとして得ることができた。このような反応は、酸(メタンスルホン酸又は塩酸などであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、アセトニトリルのような極性溶媒において行うことができる。

【0223】

式(F6)の化合物をトリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドで処理して、溶媒(THF又は1,4-ジオキサンのようなエーテルなど)中に、式(F7)の化合物の対応するスルホネート誘導体を適切な温度で得る。

【0224】

ジオキサン又はTHFのような極性非プロトン性溶媒中の有機塩基試薬(DIPEA又はTEAなどであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、式(F7)の化合物を適切なキラルベンジルアミンと求核置換反応させて、式(F8)の化合物を得る。

【0225】

極性溶媒(DMF、CANなど、又はこれらの混合物などであるが、これらに限らない)及びハロゲン化溶媒(クロロホルム、ジクロロメタンなど、又はこれらの混合物などであるが、これらに限らない)中のルイス酸(BBr_3 、 AlCl_3 などであるが、これらに限らない)及び塩基性試薬(NaSEt などであるが、これに限らない)のような試薬を用いることによって、式(F8)の化合物を脱メチル化して、式(F9)の化合物の対応するヒドロキシ誘導体にする。

【0226】

DMF、DMSOなどのような極性非プロトン性溶媒中の無機塩基(K_2CO_3 、 Na_2CO_3 及び Cs_2CO_3 などであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いることによって、式(F9)の化合物をさらにアルキル化して、式(I-D)の最終化合物を得ることができる。

【0227】

スキーム-Gは、式(G1)の化合物から開始して、式(I-E)の化合物を形成するのを例示している(参照:CN105884699)。

【0228】

10

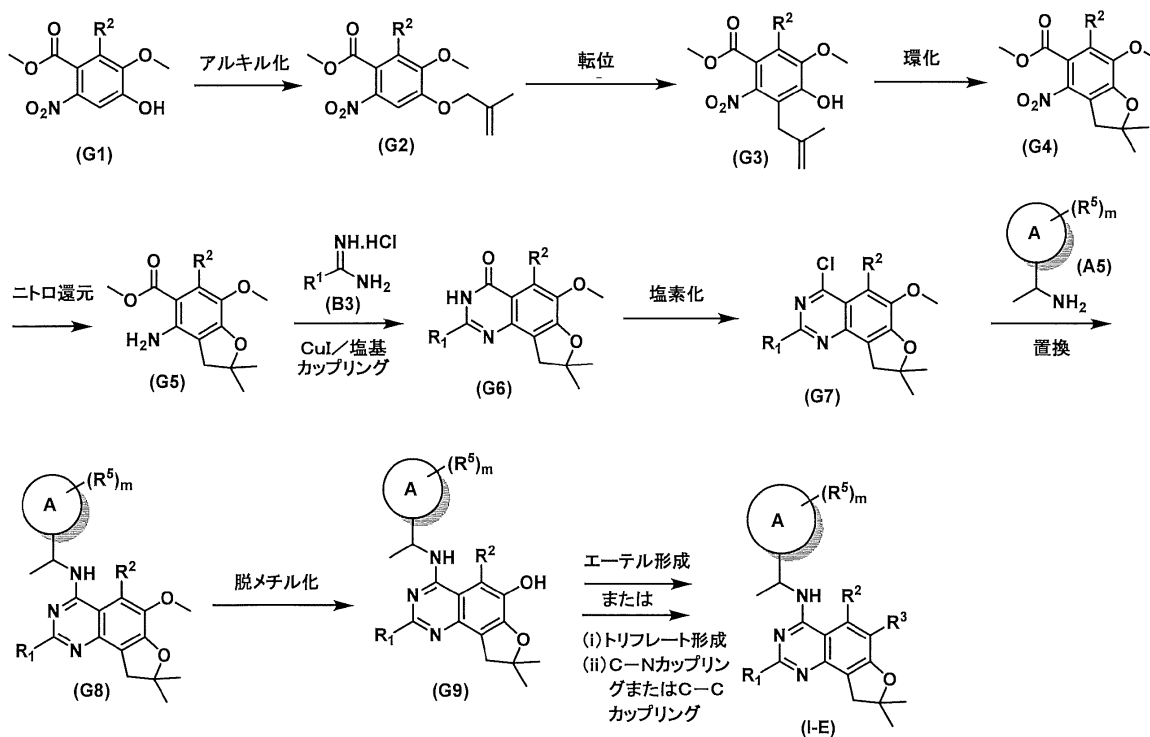
20

30

40

50

【化 19】



10

20

【0229】

3-クロロ-2-メチルプロブ-1-エンを用いて、式 (G1) の化合物をアルキル化して、式 (G2) の化合物を得る。このような反応は、無機塩基 (K_2CO_3 、 Cs_3CO_3 、 Na_2CO_3 などであるが、これらに限らない)、有機塩基 (DIPEA、TEA、ジイソプロピルアミンなどであるが、これらに限らない) など、並びに極性非プロトン性溶媒 (アセトン、アセトニトリル及びDMF、又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) などであるが、これらに限らない) を用いることによって行うことができた。

【0230】

式 (G2) の化合物を適切な温度でクライゼン転移して、式 (G3) の化合物のヒドロキシル誘導体を得る。このような反応は、ニートで、又は高沸点溶媒 (NMP、ジフェニルエーテル、キシレン、N, N-ジエチルアニリンなど、若しくはこれらの混合物などであるが、これらに限らない) の存在下でのいずれかで行うことができる。

【0231】

溶媒 (THF、ジエチルエーテル、ジオキサン及びACNなどであるが、これらに限らない) において、酸性条件下 (ギ酸、酢酸、塩酸など、これらの混合物 (単一又は複数) などであるが、これらに限らない) で、適切な温度で、式 (G3) の化合物を環化して、式 (G4) の化合物を得る。

【0232】

還元剤を用いることによって、ニトロ基の選択的還元を行うことを通じて、式 (G4) の化合物を、式 (G5) の化合物の対応するアニリン誘導体に変換し、このような還元剤としては、パラジウム炭素を用いた水素化、鉄、スズ又は塩化スズのような金属による還元などが挙げられるが、これらに限らない。このような還元反応は、1つ以上の溶媒、例えば、THF、1, 4-ジオキサンなどのようなエーテル、メタノール、エタノールなどのようなアルコールにおいて、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸など、又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) を伴う酸性条件下で、行うことができる。

【0233】

式 (G5) の化合物をさらに環化して、式 (G6) の化合物を三環式ビルディングブロックとして得ることができた。このような反応は、酸 (メタンスルホン酸、塩酸などであ

30

40

50

るが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、アセトニトリルのような極性溶媒において行うことができる。

【0234】

式(G6)の化合物は、ハロゲン化溶媒(クロロベンゼン、クロロホルム、DCMなどであるが、これらに限らない)中の有機塩基(DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない)と組み合わせて、試薬(POCl_3 又は POBr_3 などであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いることによってハロゲン化して、式(G7)の化合物を得ることができた。

【0235】

ジオキサン、THFなどのような極性非プロトン性溶媒中の有機塩基試薬(DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、式(G7)の化合物を種々のキラルベンジルアミン(A5)と求核置換反応させて、式(G8)の化合物を得る。

10

【0236】

極性溶媒(DMF、ACNなど)、ハロゲン化溶媒(クロロホルム、ジクロロメタンなど)中の試薬(BBr_3 、 NaSEt などであるが、これらに限らない)を用いることによって、式(G8)の化合物を脱メチル化して、式(G9)の化合物の対応するヒドロキシ誘導体を得る。

【0237】

有機塩基(DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いることによって、式(G9)の化合物をさらにアルキル化して、一般式(I-E)のエーテル化合物を形成でき、又は前記アルキル化は、DMF、DMSOなどのような極性非プロトン性溶媒中の塩基(K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 など)を適切な温度で用いることによって行うことができる。光延反応によっても、式(G9)の化合物を一般式(I-E)のエーテル化合物に変換できた。

20

【0238】

しかしながら、式(G9)の化合物は、ハロゲン化溶媒(DCM、 CHCl_3 などであるが、これらに限らない)中の無水トリフルオロメタンスルホン酸でも、対応するトリフレートに変換でき、さらに、このトリフレート中間体を適切な脂肪族アミン又はボロン酸と反応させて、一般式(I-E)の化合物を得た。この反応は、例えば $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 又はこれらの混合物(単一若しくは複数)のような適切な触媒、適切な配位子(キサントホス、BINAP、Ru-Phos又はこれらの混合物(単一若しくは複数)などであるが、これらに限らない)によって、適切な塩基、好ましくは無機塩基(例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaO^tBu 、リン酸カリウム又はこれらの混合物(単一若しくは複数)などであるが、これらに限らない)の存在下で媒介できた。このような反応は、例えば、エーテル(THF、ジオキサンなど)、炭化水素、例えばトルエン、アミド(DMF、DMAなど)、又はこれらの混合物(単一若しくは複数)のような溶媒において行うことができる。

30

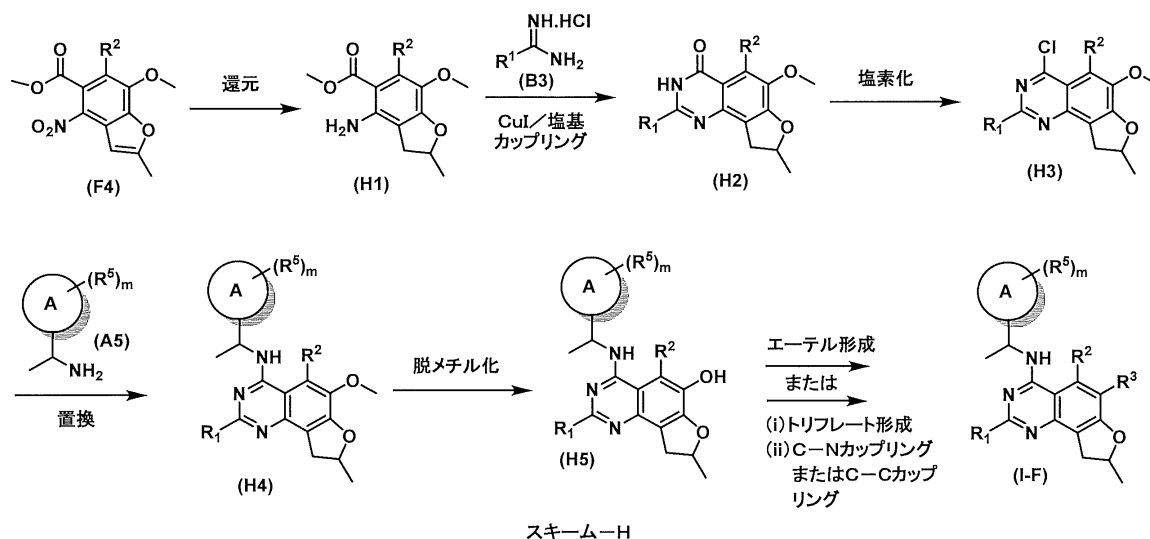
【0239】

スキーム-Hは、式(F4)の化合物から開始して、式(I-F)の化合物を形成するのを例示している。

40

【0240】

【化 20】



10

【0241】

還元剤を用いることによって、ニトロ基及び芳香族二重結合の選択的還元を行うことを通じて、式（F4）の化合物を還元して、対応するアニリン誘導体（H1）にでき、このような還元剤としては、パラジウム炭素を用いた水素化、鉄、スズ又は塩化スズのような金属による還元などが挙げられるが、これらに限らない。このような還元反応は、1つ以上の溶媒（例えば、THF、1,4-ジオキサンなどのようなエーテル、メタノール、エタノールなどのようなアルコールであるが、これらに限らない）において、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸など、又はこれらの混合物（単一若しくは複数）を伴う中性条件下又は酸性条件下のいずれかで行うことができる。

20

【0242】

式（H1）の化合物をさらに環化して、式（H2）の化合物を三環式ビルディングブロックとして得ることができる。このような反応は、酸（メタンスルホン酸、塩酸などであるが、これらに限らない）を適切な温度で用いて、アセトニトリルのような極性溶媒において行うことができる。

30

【0243】

クロロベンゼン、クロロホルム、DCMなどのようなハロゲン化溶媒中の有機塩基（DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない）と組み合わせて、試薬（POCl₃又はPOBr₃などであるが、これらに限らない）を適切な温度で用いることによって、式（H2）の化合物をハロゲン化して、式（H3）の化合物を得ることができる。

【0244】

ジオキサン、THFなどのような極性非プロトン性溶媒中の有機塩基試薬（DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない）を適切な温度で用いて、式（H3）の化合物を式（A5）の化合物の種々のキラルベンジルアミンと求核置換反応させて、式（H4）の化合物を得る。

40

【0245】

極性溶媒（DMF、CANなどであるが、これらに限らない）、ハロゲン化溶媒（クロロホルム、ジクロロメタンなどであるが、これらに限らない）中のルイス酸試薬（BBr₃、AlCl₃などであるが、これらに限らない）及び塩基性試薬（NaSEtなどであるが、これに限らない）を用いることによって、式（H4）の化合物を脱メチル化して、式（H5）の化合物の対応するヒドロキシ誘導体にする。

【0246】

有機塩基（DIPEA、TEAなどであるが、これらに限らない）を適切な温度で用いることによって、式（H5）の化合物をさらにアルキル化して、一般式（I-F）のエーテル化合物を形成でき、前記アルキル化は、DMF、DMSOなどのような極性非プロト

50

ン性溶媒中の塩基 (K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 など) を適切な温度で用いることによって行うことができる。光延反応によっても、式 (H5) の化合物を一般式 (I-F) のエーテル化合物に変換できた。

【0247】

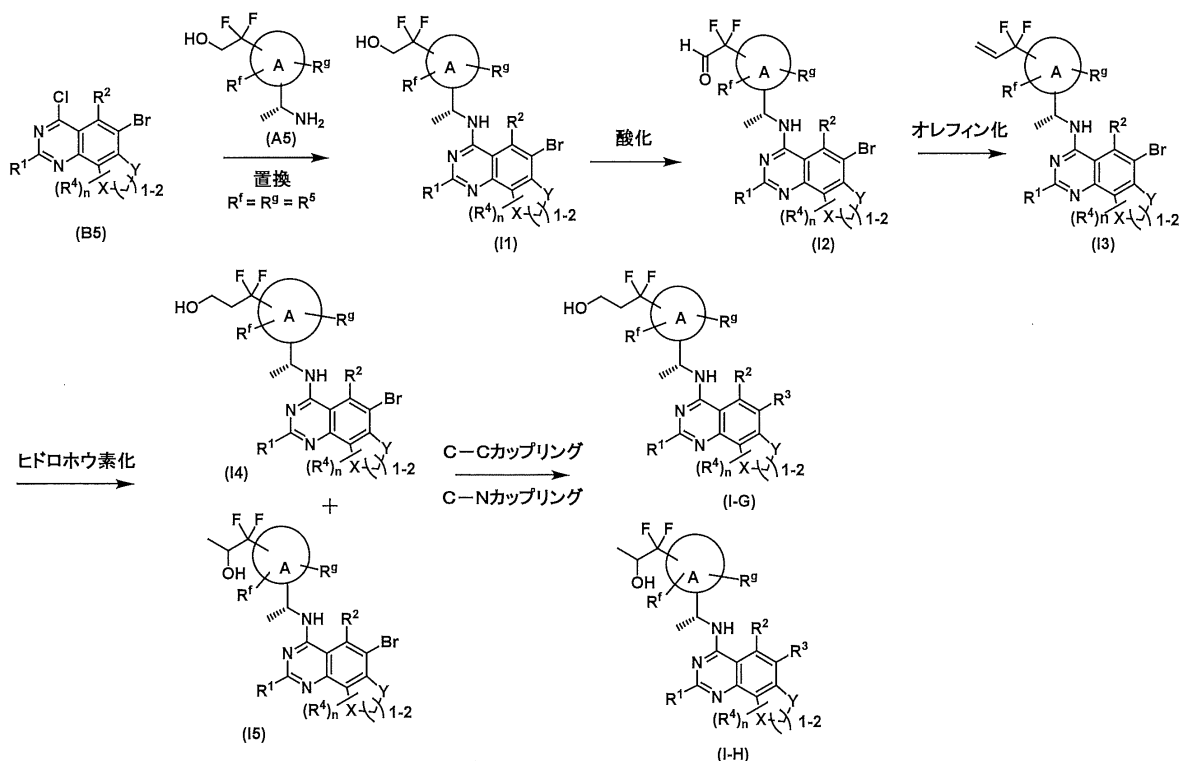
しかしながら、式 (H5) の化合物は、ハロゲン化溶媒 (DCM 、 $CHCl_3$ などであるが、これらに限らない) 中の無水トリフルオロメタンスルホン酸でも、対応するトリフレートに変換でき、さらに、このトリフレート中間体を適切な脂肪族アミン又はボロン酸と反応させて、一般式 (I-F) の化合物を得た。この反応は、例えば $Pd(PPh_3)_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) のような適切な触媒、適切な配位子 (キサントホス、BINAP、Ru-Phos 又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) などであるが、これらに限らない) によって、適切な塩基、好ましくは無機塩基 (例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaO^tBu 、リン酸カリウム又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) などであるが、これらに限らない) の存在下で媒介できた。このような反応は、エーテル (THF、ジオキサンなど)、炭化水素、例えばトルエン、アミド (DMF、DMA など) 又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) のような溶媒において行うことができる。

【0248】

スキーム-I は、式 (I-G) 及び (I-H) の化合物の合成を例示するものである。

【0249】

【化21】



【0250】

有機塩基 (TEA、ピリジン、DIPEA 又は DMAP などであるが、これらに限らない) の存在下で、式 (B5) の化合物を式 (A5) の化合物と求核置換反応させて、式 (I1) の化合物を得る。このような反応は、極性プロトン性溶媒 (MeOH、EtOH、IPA など)、アミド (DMF、DMA など)、エーテル (THF 又は 1,4-ジオキサンなど)、ハロゲン化溶媒 ($CHCl_3$ 、DCE、クロロベンゼンなど)、極性非プロトン性溶媒 (DMSO、CAN など) において行うことができる。

【0251】

有機塩基（トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミンなどであるが、これらに限らない）の存在下で、有機溶媒（DCM、CHCl₃、DCEなど）中の試薬（塩化オキサリルとDMSOを組み合わせたものなどであるが、これに限らない）を用いることによって、式（I 1）の化合物に対して、制御された酸化処理を行って、式（I 2）のアルデヒド化合物を得る。

【0252】

続いて、エーテル溶媒（THF、1，4－ジオキサンなどであるが、これらに限らない）の存在下の塩基（KHMD S、LDAなどであるが、これらに限らない）の存在下で、試薬（アルキルトリフェニルホスホニウムハライドなどであるが、これに限らない）を用いることによって、式（I 2）の化合物をオレフィン化反応させて、式（I 3）の化合物を得た。

10

【0253】

エーテル溶媒（THF、1，4－ジオキサンなどであるが、これらに限らない）中の試薬（ボラン－THF錯体、ボラン－DMS錯体、又は過酸化水素のような過酸などであるが、これらに限らない）を用いることによって、式（I 3）の化合物をヒドロホウ素化反応させて、式（I 4）の化合物の2つの位置異性体及びラセミ混合物（I 5）を得る。

【0254】

式（I－G）の化合物及びラセミ混合物（I－H）は、式（I 4）の化合物及びラセミ混合物（I 5）をそれぞれ適切な脂肪族アミンとバックワルドカップリングさせることによって調製できた。この反応は、適切な塩基、好ましくは、無機塩基（アルカリ金属炭酸塩、例えば、Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、ナトリウムtert－ブトキシド、リン酸カリウム又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）の存在下で、適切な触媒（Pd（PPh₃）₂Cl₂、Pd₂dba₃、Pd（PPh₃）₄、Pd（OAc）₂又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）、適切な配位子（2－ジ－tert－ブチルホスフィノー－2’－（N，N－ジメチルアミノ）ピフェニル、キサントホス、BINAP、Ru－Phos又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）によって媒介できた。このような反応は、エーテル（THF、ジオキサンなど）、炭化水素、例えばトルエンなど、アミド（DMF、DMAなど）又はこれらの混合物（単一若しくは複数）のような溶媒において行うことができた。キラルクロマトグラフィーによって最後に分離すれば、式（I－G）の化合物の純粋なジアステレオマーが得られるであろう。

20

30

【0255】

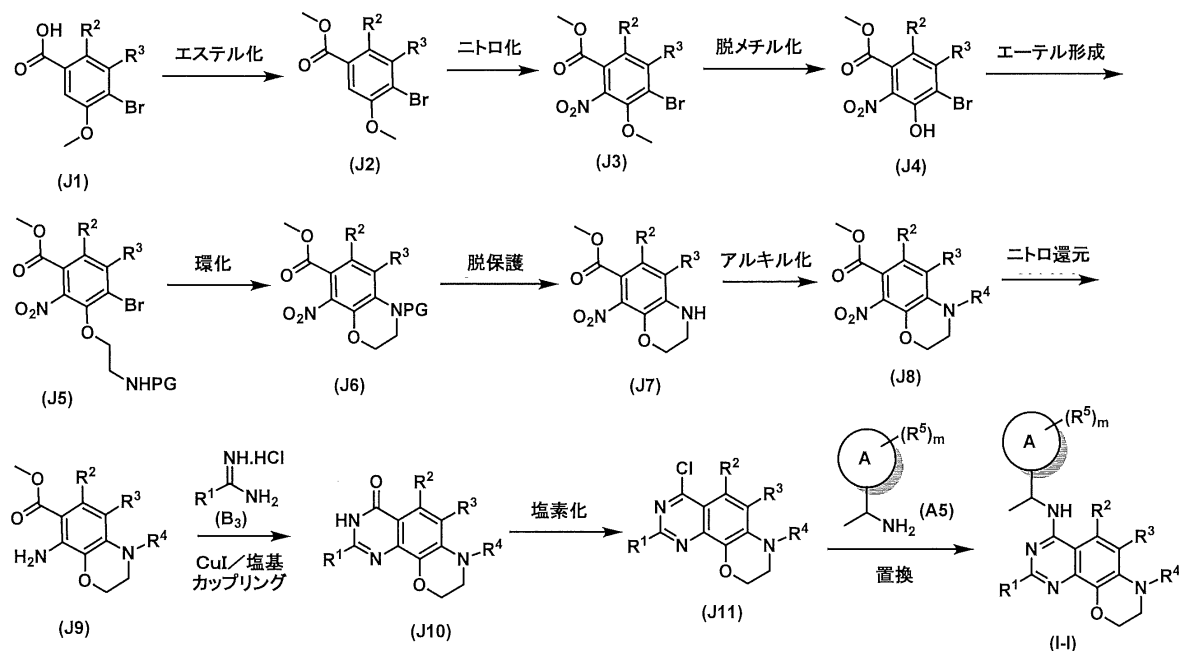
スキーム－Jは、式（L 1）の化合物から開始して、式（I－I）の化合物を形成するのを例示している（参照：CN105884699）。

【0256】

40

50

【化 2 2】



スキーム-J

【0 2 5 7】

メタノール中の塩素化試薬（塩化チオニル、塩化オキサリルなどであるが、これらに限らない）を用いて、式（J 1）の化合物をエステル化して、式（J 2）の化合物を得る。

【0 2 5 8】

酸（塩化スズ（IV）、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸などであるが、これらに限らない）、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などのような無水物、又はこれらの混合物（単一若しくは複数）中のニトロ化試薬（硝酸、硝酸カリウムなどであるが、これらに限らない）で、式（J 2）の化合物をニトロ化して、式（J 3）の化合物を得る。

【0 2 5 9】

極性溶媒（DMF、CANなど）、ハロゲン化溶媒（クロロホルム、ジクロロメタンなど）中の試薬（ $AlCl_3$ 、 BBr_3 、 $NaSEt$ などであるが、これらに限らない）を用いることによって、式（J 3）の化合物を選択的に脱メチル化して、式（J 4）の化合物の対応するヒドロキシ誘導体にする。

【0 2 6 0】

tert-ブチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメートのような保護アミノアルコールを用いて、式（J 4）の化合物でエーテル形成を行って、式（J 5）の化合物を得る。このような反応は、試薬（DIAD、DEAD、トリフェニルホスフィンなどであるが、これらに限らない）及び溶媒（THF、ジオキサンなどのようなエーテル、炭化水素、例えばトルエン、又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）を用いることによって行うことができた。

【0 2 6 1】

式（J 5）の化合物を環化して、式（J 6）の化合物を得る。この反応は、適切な塩基、好ましくは無機塩基（例えば、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 NaO^tBu 、リン酸カリウム又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）の存在下で、適切な触媒（ $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）、適切な配位子（キサントホス、BINAP、Ru-Phos又はこれらの混合物（単一若しくは複数）などであるが、これらに限らない）によって媒介できた。このような反応は、例えば、エーテル（THF、ジオキサンなど）、炭化水素、例えばトルエン、アミド（DMF、DMAなど）又はこれらの混合物（単一若しくは複数）のよう

10

20

30

40

50

な溶媒において行うことができる。

【0262】

酸性条件下の式(J6)の化合物を脱保護して、式(J7)の化合物を生成させる。その変換で用いる酸は、塩酸のような鉱酸、又はトリフルオロ酢酸のような有機酸を含んでよい。

【0263】

ハロゲン化アルキルを用いて、式(J7)の化合物をアルキル化するか、又はアルデヒドを用いて、式(J7)の化合物を還元的アミノ化して、式(J8)の化合物を得る。このような反応は、アルキル化の場合には、無機塩基(K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 及び Na_2CO_3 などであるが、これらに限らない)及び極性非プロトン性溶媒(アセトン、アセトニトリル及びDMF、又はこれらの混合物(単一若しくは複数)などであるが、これらに限らない)を用いることによって、並びに極性プロトン性溶媒(メタノール、エタノール、酢酸及びDMEなどであるが、これらに限らない)のような溶媒中の還元剤($NaCNBH_4$ 、 $Na(CH_3COO)_3BH$ など)を用いることによって行うことができた。

10

【0264】

還元剤を用いることによって、ニトロ基の選択的還元を行うことを通じて、式(J8)の化合物を、式(J9)の化合物の対応するアニリン誘導体にさらに変換し、このような還元剤としては、パラジウム炭素を用いた水素化、鉄、スズ又は塩化スズのような金属による還元などが挙げられるが、これらに限らない。このような還元反応は、1つ以上の溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサンなどのようなエーテル、メタノール、エタノールなどのようなアルコールにおいて、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸など、又はこれらの混合物(単一若しくは複数)を伴う酸性条件下で、行うことができる。

20

【0265】

式(J9)の化合物を、式(B3)の化合物の種々のアミジンとカップリングさせて、式(J10)の化合物を三環式ビルディングブロックとして得る。

【0266】

ハロゲン化溶媒(クロロベンゼン、クロロホルム及びDCMなどであるが、これらに限らない)中の試薬($POCl_3$ 及び $POBr_3$ などであるが、これらに限らない)又は有機塩基(DIPEA及びTEAなどであるが、これらに限らない)と組み合わせたものを適切な温度で用いることによって、式(J10)の化合物をハロゲン化して、式(J11)の化合物を得ることができた。

30

【0267】

ジオキサン及びTHFのような極性非プロトン性溶媒中の有機塩基試薬(DIPEA及びTEAなどであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、式(J11)の化合物を式(A5)の化合物の種々のキラルベンジルアミンと求核置換反応させて、式(I-E)の化合物を得る。

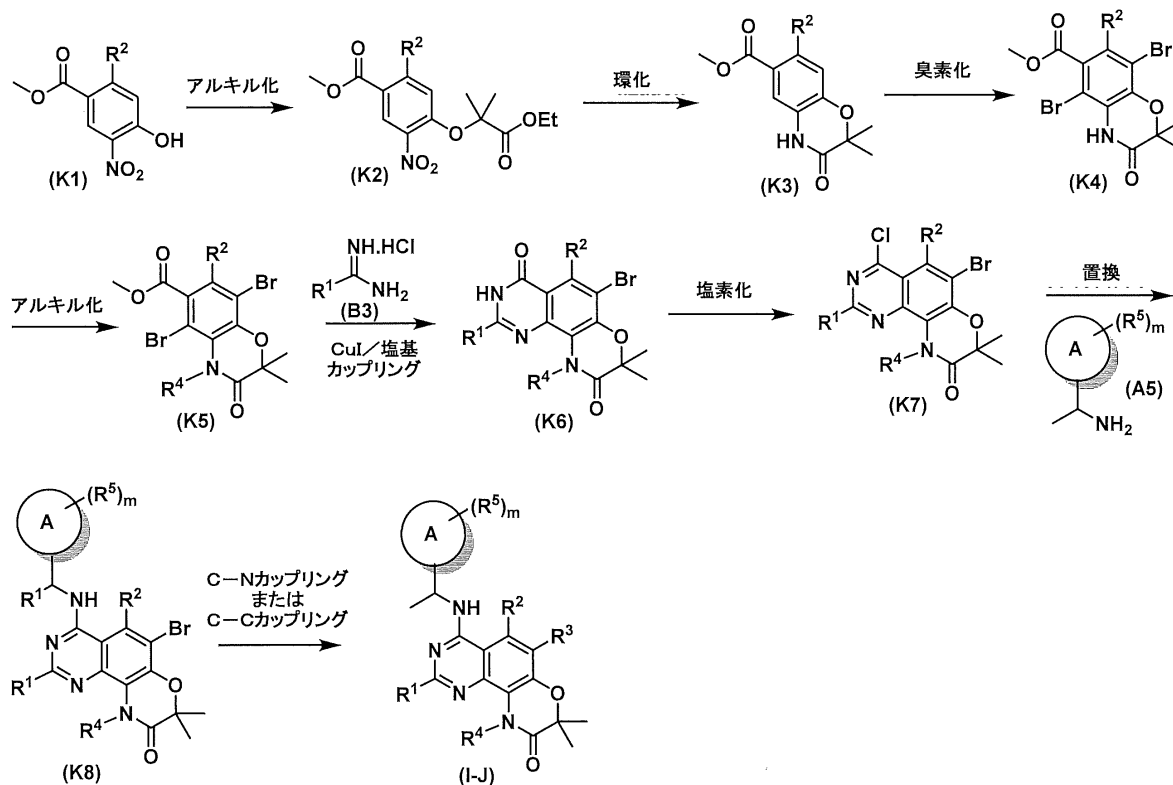
【0268】

スキーム-Kは、式(M1)の化合物から開始して、式(I-J)の化合物を形成するのを例示している(参照:CN105884699)。

【0269】

40

【化 2 3】



スキーム-K

【0270】

エチル 2-ブromo-2-メチルプロパノエートを用いて、式 (K1) の化合物をアルキル化して、式 (K2) の化合物を得る。このような反応は、無機塩基 (K_2CO_3 、 Cs_3CO_3 及び Na_2CO_3 などであるが、これらに限らない)、有機塩基 (DIPEA、TEA、ジイソプロピルアミンなどであるが、これらに限らない)、並びに極性非プロトン性溶媒 (アセトン、アセトニトリル及び DMF、又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) などであるが、これらに限らない) を用いることによって行うことができる。

【0271】

還元剤を用いることによって、ニトロ基の選択的還元を行うことを通じて、式 (K2) の化合物を式 (K3) の化合物の対応する環化誘導体に変換し、このような還元剤としては、パラジウム炭素を用いた水素化、鉄、スズ又は塩化スズのような金属による還元などが挙げられるが、これらに限らない。このような還元反応は、1つ以上の溶媒、例えば、THF、1,4-ジオキサンなどのようなエーテル、メタノール、エタノールなどのようなアルコールにおいて、塩化アンモニウム、酢酸、塩酸など、又はこれらの混合物 (単一若しくは複数) を伴う酸性条件下で、行うことができる。

【0272】

N-ハロスクシンイミド試薬 (NBS、NIS 及び NCS などであるが、これらに限らない) を用いて、式 (K3) の化合物をハロゲン化して、式 (K4) の対応するジハロ化合物を得、ハロゲン化アルキルを用いて、その化合物をアルキル化して、式 (K5) の化合物を得る。このような反応は、無機塩基 (K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 及び Na_2CO_3 などであるが、これらに限らない)、並びに極性非プロトン性溶媒 (アセトン、アセトニトリル及び DMF、又はこれらの混合物 (単一又は複数) などであるが、これらに限らない) を用いることによって行うことができた。

【0273】

式 (K5) の化合物を式 (B3) の化合物の種々のアミジンとカップリングさせて、式 (K6) (式中、 R^1 はアルキルである) の化合物を得、ハロゲン化溶媒 (クロロベンゼン

ン、クロロホルム及びDCMなどであるが、これらに限らない)中の有機塩基(DIPEA及びTEAなどであるが、これらに限らない)と組み合わせて、試薬(POCl_3 及び POBr_3 などであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いることによって、(K6)の化合物をハロゲン化して、式(K7)の化合物を得ることができた。

【0274】

ジオキサン及びTHFのような極性非プロトン性溶媒中の有機塩基試薬(DIPEA及びTEAなどであるが、これらに限らない)を適切な温度で用いて、式(K7)の化合物を種々のキラルベンジルアミン(A5)と求核置換反応させて、式(K8)の化合物を得る。

【0275】

式(K8)の化合物をさらに官能化して、例えば、対応する物質、すなわち、置換アミン又は置換ボロネートを用いて、遷移金属触媒によるC-C又はC-Nカップリング反応(鈴木反応又はバクワルド反応など)を行って、式(I-J)の化合物を得ることができた。

【0276】

本発明の化合物の調製に用いるいずれの中間体も、文献に報告されているアプローチ、又は有機合成分野の当業者に知られている方法によって調製した。中間体を合成するための詳細な実験手順は、下に示されている。

【0277】

本発明の中間体及び化合物は、いずれかの適切な方法によって、例えば、溶媒を真空中で留去し、及び／又は適切な溶媒(ペンタン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、アセトン若しくはこれらを組み合わせたものなど)から得られた残渣を再結晶化させることによって、あるいは、適切な担体物質(アルミナ又はシリカゲル)上で、溶離剤(ジクロロメタン、酢酸エチル、ヘキサン、メタノール、アセトン及び／又はこれらを組み合わせたもの)を用いるカラムクロマトグラフィー(例えばフラッシュクロマトグラフィー)のような精製方法のうちの1つを行うことによって、純粋な形態で得ることができる。分取LC-MS法も、本明細書に記載されている分子の精製に用いることができる。

【0278】

別段の記載のない限り、後処理には、反応混合物を、カッコ内に示されている有機相と水相に分け、それらの層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させることが含まれる。精製には、別段の言及のない限り、概して、適切な極性を持つ移動相を用いることによるシリカゲルクロマトグラフ技法による精製、及び選択的晶出を用いる精製が含まれる。

【0279】

式(I)の化合物の塩は、その化合物を適切な溶媒、例えば、塩化メチル若しくはクロロホルムのような塩素化炭化水素、又は低分子量脂肪族アルコール、例えば、エタノール若しくはイソプロパノールに溶解させてから、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences volume 66, page 1-19 (1977)"及びP. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuthによる"Handbook of Pharmaceutical Salts-Properties, Selection, and Use"(Wiley-VCH(2002))に記載されているように、その溶液を所望の酸又は塩基で処理することによって得ることができる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p. 1445及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977)でも見ることができる。例えば、その塩は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム若しくはカリウム)、アルカリ土類金属(例えばカルシウム)、又はアンモニウム

10

20

30

40

50

の塩であることができる。

【0280】

本発明の化合物又はその組成物は潜在的に、塩酸、臭化水素酸、過塩素酸、硝酸、チオシアン酸、硫酸及びリン酸のような無機酸、並びにギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸及びフマル酸のような有機酸との反応によって、又は水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウムのような無機塩基との反応によって形成された薬学的に許容される酸付加塩、塩基で中和された塩又は塩付加塩として投与できる。塩への変換は、塩基化合物を少なくとも化学量論的量の適切な酸で処理することによって行う。典型的には、遊離塩基をジエチルエーテル、酢酸エチル、クロロホルム、エタノール、メタノールなどのような不活性な有機溶媒に溶解させ、酸を同様の溶媒に加える。その混合物を適切な温度（例えば0℃～50℃）に維持する。得られる塩は、自然に析出するか、又は低極性溶媒によって、溶液から取り出すことができる。

10

【0281】

本発明の式（I）の化合物の立体異性体は、立体特異的合成によって、又は光学活性アミン、酸若しくは錯体形成剤を用いることによって、ラセミ化合物混合物を分割するとともに、分別晶出若しくはカラムクロマトグラフィーによって、ジアステレオマー塩／錯体を分離することによって調製できる。

【0282】

本発明の化合物のプロドラッグは、その化合物の単離及び精製の際に *in situ* で、又はその精製化合物を適切な誘導体化剤と別々に反応させることによって調製できる。例えば、触媒の存在下で、カルボン酸で処理することによって、ヒドロキシ基をエステル基に変換できる。開裂可能なアルコールプロドラッグ部分の例としては、置換又は非置換の分岐又は非分岐の低級アルキルエステル部分、例えば、エチルエステル、低級アルケニルエステル、ジ低級アルキルアミノ低級アルキルエステル、例えば、ジメチルアミノエチルエステル、アシルアミノ低級アルキルエステル、アシルオキシ低級アルキルエステル（例えばピバロイルオキシメチルエステル）、アリールエステル、例えば、フェニルエステル、アリールー低級アルキルエステル、例えば、ベンジルエステル、例えばメチル置換基、ハロ置換基又はメトキシ置換基で任意に置換されたアリールエステル及びアリールー低級アルキルエステル、アミド、低級アルキルアミド、ジ低級アルキルアミド、並びにヒドロキシアミドが挙げられる。

20

30

【0283】

本発明の式（I）の化合物は、ケト-エノール互変異性体のような互変異性体で存在できる。このような互変異性体は、本発明の態様として想定されており、このような互変異性体は、平衡状態にあっても、又はその変異体のうちの1つに偏っていてもよい。

【0284】

本発明には、1つ以上の原子が、通常自然界において豊富に存在する原子の質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数である原子によって置き換えられている以外は、本明細書に記載されている化合物と同一である、本発明の同位体標識化合物も含まれる。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体（ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及び ^{123}I など）が挙げられる。

40

【0285】

したがって、本発明は、上で定義したような一般式（I）の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その結晶多形、その溶媒和物、その薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤などと組み合わせて含む医薬組成物をさらに提供する。

【0286】

その薬学的に許容される担体又は賦形剤は好ましくは、本発明の化合物に対して化学的に不活性であるものであり、使用条件下で、有害な副作用又は毒性のないものである。このような薬学的に許容される担体又は賦形剤としては、生理食塩水（例えば0.9%生理

50

食塩水)、Cremophor EL (登録商標) (Sigma Chemical Co., St. Louis, MOから入手可能な、ヒマシ油及び酸化エチレンの誘導体である) (例えば、Cremophor EL 5% / エタノール 5% / 生理食塩水 90%、Cremophor EL 10% / 生理食塩水 90%、又はCremophor EL 50% / エタノール 50%)、プロピレングリコール (例えば、プロピレングリコール 40% / エタノール 10% / 水 50%)、ポリエチレングリコール (例えば、PEG 400 40% / 生理食塩水 60%)、及びアルコール (例えば、エタノール 40% / 水 60%) が挙げられる。好ましい製剤用担体は、PEG 400 のようなポリエチレングリコール、特に、PEG 400 を 40% と、水又は生理食塩水を 60% 含む組成物である。担体の選択は部分的には、選択した特定の化合物、及びその組成物を投与するのに使用する特定の方法によって判断することになる。したがって、本発明の医薬組成物の適切な製剤には、多種多様なものが存在する。

【0287】

式 (I) の化合物、その互変異性体、その立体異性体、その結晶多形、その溶媒和物、及びその薬学的に許容される塩においては、経口投与、エアゾール投与、非経口投与、皮下投与、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、髄腔内投与、腹腔内投与、直腸投与及び腔投与用の製剤を開発できる。

【0288】

その医薬組成物は、非経口投与、例えば、静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、皮内投与、髄腔内投与又は筋肉内投与できる。すなわち、本発明は、水性及び非水性の等張無菌注射液剤を含め、非経口投与に適した許容される担体に、本発明の化合物が溶解又は懸濁している溶液を含む非経口投与用組成物を提供する。

【0289】

概して、非経口組成物に有効な製剤用担体の要件は、当業者に周知である。Pharmaceuticals and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982) 及び ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986) を参照されたい。このような組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を投与対象者の血液と等張にする溶質を含有する溶液、並びに、懸濁化剤、溶解補助剤、増粘剤、安定剤及び保存剤を含むことができる水性及び非水性の無菌の懸濁液が挙げられる。本発明の化合物は、薬学的に許容される界面活性剤 (石けん若しくは洗剤など)、懸濁化剤 (ペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくはカルボキシメチルセルロースなど)、又は乳化剤、及びその他の薬学的アジュバントを加えた状態又は加えない状態で、水、生理食塩水、水性デキストロース及び関連する糖溶液、アルコール (エタノール、イソプロパノール (例えば局所用途におけるもの) 若しくはヘキサデシルアルコールなど)、グリコール (プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなど)、ジメチルスルホキシド、グリセロールケタール (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールなど)、エーテル (ポリ (エチレングリコール) 400 など)、油、脂肪酸、脂肪酸エステル、又はグリセリド若しくはアセチル化脂肪酸グリセリドを含む無菌液体又は液体混合物のような製剤用担体中の生理学的に許容される希釈剤中で投与できる。

【0290】

非経口製剤において有用な油としては、石油、動物油、植物油、及び合成油が挙げられる。このような製剤において有用な油の具体例としては、ピーナッツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリン及び鉱油が挙げられる。非経口製剤で用いるのに適切な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸が挙げられる。オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルは、適切な脂肪酸エステルの例である。

【0291】

非経口製剤で用いるのに適切な石けんとしては、脂肪酸アルカリ金属塩、アンモニウム塩及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、適切な洗剤としては、（a）陽イオン性洗剤（例えば、ジメチルジアルキルアンモニウムハロゲン化物及びアルキルピリジニウムハロゲン化物など）、（b）陰イオン性洗剤（例えば、アルキルスルホネート、アリアルスルホネート、オレフィンスルホネート、アルキルサルフェート、オレフィンサルフェート、エーテルサルフェート、モノグリセリドサルフェート、スルホサクシネートなど）、（c）非イオン性洗剤（例えば、脂肪族アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミド及びポリオキシエチレンポリプロピレンコポリマーなど）、（d）両性洗剤（例えば、アルキルβ-アミノプロピオネート及び2-アルキル-イミダゾリン四級アンモニウム塩など）、並びに（e）これらの混合物が挙げられる。

10

【0292】

本発明の非経口製剤は典型的には、溶液中に、本発明の化合物を約0.5重量%以下、約25重量%以上含むことになる。保存剤及び緩衝剤を用いることができる。注射部位の刺激を最小限にするか又は排除するために、上記の組成物は、親水性-親油性バランス（HLB）が約12～約17である非イオン性界面活性剤を1つ以上含むことができる。上記のような製剤中の界面活性剤の量は典型的には、約5重量%～約15重量%の範囲となる適切な界面活性剤としては、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル（ソルビタンモノオレートなど）、及びプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合によって形成される、エチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物が挙げられる。本発明の非経口製剤は、単位用量又は複数回用量の密封容器（アンプル及びバイアルなど）で提供できるとともに、注射の際には、使用直前に無菌液体賦形剤、例えば水を加えるだけでよい凍結乾燥状態で保存できる。即時調合注射液及び即時調合懸濁液は、無菌の散剤、顆粒剤及び錠剤から調製できる。

20

【0293】

局所製剤は、経皮薬物放出に有用である製剤を含め、当業者に周知であり、本発明の関連では、皮膚に塗布するのに適している。

【0294】

経口投与に適する製剤は、（a）水、生理食塩水又はオレンジジュースのような希釈剤に、本発明の化合物が有効量溶解しているような液体溶液、（b）固体又は顆粒として、本発明の化合物を所定量それぞれ含むカプセル剤、サッシュ剤、錠剤、ロゼンジ剤及びトローチ剤、（c）散剤、（d）適切な液体中の懸濁剤、並びに（e）適切な乳剤からなることができる。液体製剤は、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤又は乳化剤を加えた状態又は加えない状態で、希釈剤（水、並びにアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコール及びポリエチレンアルコールなど）を含むことができる。カプセル剤形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、並びに不活性な充填剤（ラクトース、スクロース、リン酸カルシウム及びコーンスターチなど）を含む通常の硬カプセルシェルゼラチンタイプ又は軟カプセルシェルゼラチンカプセルタイプの形態であることができる。錠剤形態は、ラクトース、スクロース、マンニトール、コーンスターチ、バレイショデンブ、アルギン酸、微結晶性セルロース、アカシア、ゼラチン、グアーガム、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、並びにその他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、崩壊剤、湿潤剤、保存剤、香味剤及び薬理学的に相溶性の賦形剤のうちの1つ以上を含むことができる。ロゼンジ剤形態は、香味剤、通常スクロース及びアカシア又はトラガカント中に化合物成分を含むことができ、本発明の化合物を不活性基剤（ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアなど）中に含む香錠、本発明の化合物に加えて、上記のような賦形剤を含む乳剤、ゲルなどが、当該技術分野において知られている。

30

40

【0295】

本発明の化合物は、単独で、又は他の適切な構成成分と組み合わせて、吸入によって投与するエアゾール製剤にすることができる。本発明の化合物は好ましくは、界面活性剤及び噴射剤とともに、微粉化形態で供給する。本発明の化合物の典型的なパーセンテージは

50

、約0.01重量%～約20重量%、好ましくは約1重量%～約10重量%であることができる。界面活性剤は当然ながら、無毒性でなければならず、噴射剤に溶解できるのが好ましい。このような界面活性剤の代表的なものは、6～22個の炭素原子を含む脂肪酸のエステル又は部分エステル（カプロン酸、オクタン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、リノール酸、リノレン酸、オレステアリン酸及びオレイン酸と脂肪族多価アルコール又はその環状無水物とのものなど）である。混合エステル（混合グリセリド又は天然グリセリドなど）を用いることができる。界面活性剤は、本発明の組成物の約0.1重量%～約20重量%、好ましくは約0.25%～約5%を構成することができる。本発明の組成物の残部は通常、噴射剤である。所望に応じて、鼻腔内送達のために、担体、例えばレシチンも含めることができる。これらのエアゾール製剤は、許容可能な加圧噴射剤（ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素など）の中に配置できる。エアゾール製剤は、ネブライザー又はアトマイザーにおけるように、非加圧調製剤用の医薬としても調合できる。このような噴霧製剤を用いて、粘膜に噴霧することができる。

10

【0296】

加えて、本発明の化合物は、様々な基剤（乳化基剤又は水溶性基剤など）と混合することによって、座剤にすることができる。腔投与に適する製剤は、本発明の化合物成分に加えて、当該技術分野において適切であることが知られているような担体を含む腔坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又は噴霧配合物としてもたらしることができる。

【0297】

20

本発明の医薬製剤中の化合物の濃度は、例えば、約1重量%～約10重量%未満、約20重量%～約50重量%以上ほどまで、様々であることができ、選択した特定の投与方法に従って、主に、流体体積及び粘度によって選択することができる。

【0298】

例えば、典型的な静注用医薬組成物は、無菌リンゲル液を250mlと、本発明の少なくとも1つの化合物を100mg含むように作製できる。非経口投与できる本発明の化合物を調製するための実際の方法は、当業者には既知又は明らかであろうし、例えば、Remington's Pharmaceutical Science (17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985) にさらに詳細に記載されている。

30

【0299】

上記の医薬組成物に加えて、本発明の化合物は、包接錯体（シクロデキストリン包接錯体など）又はリポソームとして調合できることは当業者には明らかであろう。リポソームは、本発明の化合物を特定の組織（リンパ組織又は癌性肝細胞など）に導く働きをすることができる。リポソームを用いて、本発明の化合物の半減期を延長することもできる。例えば、Szoka et al., Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980)、並びに米国特許第4235871号、同第4501728号、同第4837028号及び同第5019369号に記載されているように、リポソームを調製するには、多くの方法を利用可能である。

【0300】

40

本発明の化合物は、疾患、状態、又は障害を治療するのに十分な用量で投与できる。このような用量は、当該技術分野において知られている（例えば、Physicians' Desk Reference (2004) を参照されたい）。本発明の化合物は、例えば、Wasserman et al., Cancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) 及び Physicians' Desk Reference, 58th ed., Thomson PDR (2004) に記載されているような技法を用いて投与できる。

【0301】

好適な用量及び投与レジメンは、当業者に知られている従来の用量範囲決定技法によって決定できる。概して、治療は、本発明の化合物の最適用量未満である少なめの用量で開

50

始する。その後、その状況下における最適の作用に達するまで、用量を少しずつ増やす。本発明の方法は、本発明の化合物の少なくとも1つを個体の体重1 kg 当たり約0.1 μ g ~ 約50 mg 投与することを含むことができる。70 kg の患者では、患者の生理反応に応じて、本発明の化合物を約10 μ g ~ 約200 mg の用量で用いるのが、より一般的である。

【0302】

例として、かつ本発明を限定するようには意図せずに、本明細書に記載されている薬学的活性剤（単一又は複数）の用量であって、上記のような疾患又は状態を治療する方法のための用量は、1日当たり、対象の体重1 kg 当たり約0.001 ~ 約1 mg、例えば、1日当たり体重1 kg 当たり約0.001 mg、0.002 mg、0.005 mg、0.010 mg、0.015 mg、0.020 mg、0.025 mg、0.050 mg、0.075 mg、0.1 mg、0.15 mg、0.2 mg、0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg 又は1 mg であることができる。本明細書に記載されている薬学的活性剤（単一又は複数）の用量であって、記載されている方法のための用量は、1日当たり、治療する対象の体重1 kg 当たり約1 ~ 約1000 mg、例えば、1日当たり体重1 kg 当たり約1 mg、2 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、500 mg、750 mg 又は1000 mg であることができる。

【0303】

「治療する」、「予防する」及び「阻害する」という用語、並びに、これらの用語に起因する単語は、本明細書で使用する場合、必ずしも100%又は完全な治療、改善又は阻害を示すわけではない。むしろ、潜在的な利点又は治療効果があると当業者が認識する治療、改善及び阻害の程度は様々である。この点では、開示されている方法は、哺乳動物における障害のいずれかの量のいずれかのレベルで治療、改善、又は阻害させることができる。例えば、障害（その症状又は状態を含む）を例えば100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%又は10%軽減し得る。さらに、本発明の方法によって実現される治療、改善又は阻害としては、その障害、例えばがんの状態又は症状の1つ以上を治療、改善又は阻害することを挙げることができる。また、本発明における目的上、「治療」、「改善」又は「阻害」には、その障害、又はその症状若しくは状態の発現を遅らせることを含めることができる。

【0304】

本発明によれば、対象という用語には、「動物」が含まれ、ひいては、マウスのようなげっ歯目、及びウサギのようなウサギ目など（これらに限らない）の哺乳動物が含まれる。一態様では、哺乳動物は、ネコ科（ネコ）及びイヌ科（イヌ）を含む食肉目のものである。別の態様では、哺乳動物は、ウシ科（ウシ）及びイノシシ科（ブタ）を含む偶蹄目、又はウマ科（ウマ）を含む奇蹄目のものである。さらなる態様では、哺乳動物は、霊長目、セボイド目（Ceboids）若しくはシモイド目（Simoids）（サル）、又は真猿亜目（ヒト及び類人猿）のものである。さらに別の態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0305】

本発明に属する化合物は、下に述べられている様々ながんであって、SOS1タンパク質の関与するシグナル伝達経路が亢進又は異常活性化しているがんの治療に使用できる。

【0306】

本発明に属する化合物は、下に述べられている様々ながんであって、RASタンパク質及び又はSOS1タンパク質の関与するシグナル伝達経路が亢進又は異常活性化しているがんの治療に使用できる。

【0307】

以下に記載されているような化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、又はその溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、その医薬組成物は、過剰又は異常な細胞増殖を特徴とする疾患（がんなど）の治療に適

することがある。

【0308】

本発明の化合物で治療できるがん、腫瘍及びその他の増殖性疾患は、以下のものであるが、これらに限らない。

【0309】

1. 頭頸部のがん、例えば、鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭、口腔（口唇、歯肉、歯槽突起、臼後三角、口腔底、舌、硬口蓋、口腔内粘膜を含む）、口腔咽頭部（舌根、扁桃、扁桃柱、軟口蓋、扁桃窩、咽頭壁を含む）、中耳、喉頭（声門上、声門、声門下、声帯、下咽頭、唾液腺（小唾液腺を含む））のがん

【0310】

2. 肺のがん、例えば、非小細胞肺癌（NSCLC）（扁平上皮細胞癌、紡錘細胞癌、腺癌、大細胞癌、明細胞癌、気管支肺胞上皮）、小細胞肺癌（SCLC）（燕麦細胞がん、中間細胞がん、複合燕麦細胞がん）、クラス3 BRAF変異肺がん

【0311】

3. 縦隔の新生物、例えば、神経原性腫瘍（神経線維腫、神経鞘腫、悪性シュワン腫、神経肉腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫、神経芽腫、褐色細胞腫、傍神経節腫を含む）、胚細胞腫瘍（精上皮腫、奇形腫、非精上皮腫を含む）、胸腺腫瘍（胸腺腫瘍、胸腺脂肪腫、胸腺癌、胸腺カルチノイドを含む）、間葉腫瘍（線維腫、線維肉腫、脂肪腫、脂肪肉腫、粘液腫、中皮腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、黄色肉芽腫、間葉腫瘍、血管腫、血管内皮腫、血管周囲細胞腫、リンパ管腫、リンパ管周囲細胞腫、リンパ管筋腫を含む）

【0312】

4. 胃腸（GI）管のがん、例えば、食道のがん、胃のがん（胃がん）、食道胃腺癌、膵臓、肝臓及び胆道系のがん（肝細胞癌（HCC）、例えば、小児HCC、線維層板HCC、複合HCC、紡錘細胞HCC、明細胞HCC、巨細胞HCC、癌肉腫HCC、硬化性HCC、肝芽腫、胆管癌

【0313】

5. 胆管細胞癌、肝嚢胞腺癌、血管肉腫、血管内皮腫、平滑筋肉腫、悪性シュワン腫、線維肉腫、Klatskin腫瘍を含む）、胆嚢のがん、肝外胆管のがん、小腸のがん（十二指腸、空腸、回腸を含む）、大腸のがん（盲腸、結腸、直腸、肛門、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍（GIST）を含む）、泌尿生殖器系のがん（腎臓のがん、例えば、腎盂のがん、腎細胞癌（RCC）、腎芽細胞腫（ウィルムス腫瘍）、副腎腫、グラビッツ腫瘍、尿管のがん、膀胱のがん、例えば、尿膜管がん、尿路上皮がん、尿道、例えば、遠位球膜様部のがん、前立腺（アンドロゲン依存性、アンドロゲン非依存性、去勢抵抗性、ホルモン非依存性、ホルモン抵抗性）のがん、陰茎のがんを含む）

【0314】

6. 精巣のがん、例えば、精上皮腫、非精上皮腫

【0315】

7. 婦人科がん、例えば、卵巣、卵管、腹膜、子宮頸、外陰、膣、子宮体（子宮内膜、子宮底を含む）のがん

【0316】

8. 乳房のがん、例えば、乳癌（浸潤性乳腺管癌、膠様癌、侵襲性小葉癌、管状腺癌、腺嚢胞癌、乳頭状癌、髄様癌、粘液癌）、ホルモン受容体陽性乳がん（エストロゲン受容体陽性乳がん、プロゲステロン受容体陽性乳がん）、Her2陽性乳がん、トリプルネガティブ乳がん、乳房のパジェット病

【0317】

9. 内分泌系のがん、例えば、内分泌腺のがん、甲状腺のがん（甲状腺癌／腫瘍、乳頭状癌、濾胞状癌、未分化癌、髄様癌）、副甲状腺のがん（副甲状腺癌／腫瘍）、副腎皮質のがん（副腎皮質細胞癌／腫瘍）、下垂体のがん（プロラクチノーマ、頭蓋咽頭腫を含む）、胸腺のがん、副腎のがん、松果体のがん、頸動脈小体のがん、膵島細胞腫瘍、パラ

10

20

30

40

50

ガングリオン、膵内分泌腫瘍（P E T、非機能性P E T、P P o m a、ガストリノーマ、インスリノーマ、V I P o m a、グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、G R F o m a、A C T H o m a）、カルチノイド腫瘍

【0318】

10．軟組織の肉腫、例えば、線維肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、カポジ肉腫、グロムス腫瘍、血管周囲細胞腫、滑膜肉腫、腱鞘巨細胞腫、胸膜及び腹膜の単発性線維性腫瘍、びまん性中皮腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（M P N S T）、顆粒細胞腫瘍、明細胞肉腫、メラニン性神経鞘腫、プレクソサルコーム、神経芽腫、神経節芽細胞腫、神経上皮腫、骨外性ユーイング肉腫、傍神経節腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、間葉腫瘍、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、腎外性ラブドイド腫瘍、線維形成性小細胞腫瘍

10

【0319】

11．骨の肉腫、例えば、骨髄腫、細網肉腫、軟骨肉腫（中心性軟骨肉腫、末梢性軟骨肉腫、明細胞軟骨肉腫、間葉性軟骨肉腫を含む）、骨肉腫（傍骨性骨肉腫、骨膜性骨肉腫、高悪性度表在性骨肉腫、小細胞骨肉腫、放射線誘発骨肉腫、パジェット肉腫を含む）、ユーイング腫瘍、悪性巨細胞腫瘍、アダマンチノーマ、（線維性）組織球腫、線維肉腫、脊索腫、小円形細胞肉腫、血管内皮腫、血管周囲細胞腫、骨軟骨腫、類骨骨腫、骨芽細胞腫、好酸球性肉芽腫、軟骨芽細胞腫

【0320】

12．中皮腫、例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫

20

【0321】

13．皮膚のがん、例えば、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、メルケル細胞癌、メラノーマ（皮膚メラノーマ、表在拡大型メラノーマ、悪性黒子メラノーマ、末端部黒子メラノーマ、結節性メラノーマ、眼内メラノーマを含む）、光線性角化症、眼瞼がん、クラス3 B R A F 変異メラノーマ

【0322】

14．中枢神経系及び脳の新生物、例えば、星状細胞腫（大脳星状細胞腫、小脳星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、線維性星状細胞腫、未分化星状細胞、毛様細胞性星状細胞腫、原形質性星状細胞腫、肥胖性星状細胞腫）、グリオブラストーマ、神経膠腫、希突起神経膠腫、乏突起星細胞腫、上衣腫、上衣芽腫、脈絡叢腫瘍、髄芽腫、髄膜腫、神経鞘腫、血管芽腫、血管腫、血管周囲細胞腫、神経腫、神経節細胞腫、神経芽腫、網膜芽腫、神経鞘腫（例えば聴神経鞘腫）、脊髄軸腫瘍

30

【0323】

15．リンパ腫及び白血病、例えば、B細胞非ホジキンリンパ腫（N H L）（小リンパ球性リンパ腫（S L L）、リンパ形質細胞性リンパ腫（L P L）、マントル細胞リンパ腫（M C L）、濾胞性リンパ腫（F L）、びまん性大細胞型リンパ腫（D L C L）、バーキットリンパ腫（B L）を含む）、T細胞非ホジキンリンパ腫（未分化大細胞型リンパ腫（A L C L）、成人T細胞白血病／リンパ腫（A T L L）、皮膚T細胞性リンパ腫（C T C L）、末梢性T細胞リンパ腫（P T C L）を含む）、リンパ芽球性T細胞リンパ腫（T - L B L）、成人T細胞リンパ腫、リンパ芽球性B細胞リンパ腫（B - L B L）、免疫細胞腫、慢性B細胞リンパ性白血病（B - C L L）、慢性T細胞リンパ性白血病（T - C L L）、B細胞小リンパ球性リンパ腫（B - S L L）、皮膚T細胞リンパ腫（C T L C）、中枢神経系原発リンパ腫（P C N S L）、免疫芽細胞腫、ホジキン病（H D）（結節性リンパ球優位型H D（N L P H D）、結節硬化型H D（N S H D）、混合細胞型H D（M C H D）、リンパ球豊富型古典的H D、リンパ球減少型H D（L D H D）を含む）、大顆粒リンパ球白血病（L G L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、急性骨髄性白血病（A M L）、急性リンパ性／リンパ芽球性白血病（A L L）、急性前骨髄球性白血病（A P L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、前リンパ球性白血病（P L L）、有毛細胞白血病、慢性骨髄性白血病（C M L）、骨髄腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫（M M）、形質細胞腫、骨髄異形成症候群（M D S）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）

40

50

【0324】

16. 原発部位不明のがん（CUP）

【0325】

17. 上皮性がん、例えば、扁平上皮細胞癌（SCC）（上皮内癌、表在性侵襲性癌、疣状癌、偽肉腫、未分化癌、移行細胞癌、リンパ上皮癌）、腺癌（AC）（高分化腺癌、粘液腺癌、乳頭状腺癌、多形巨細胞腺癌、管腺癌、小細胞、印環細胞、紡錘細胞腺癌、明細胞腺癌、燕麦細胞腺癌、膠様腺癌、腺扁平上皮癌、粘表皮腺癌、腺様嚢胞腺癌）、ムチン性嚢胞腺癌、腺房細胞癌、大細胞癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍（小細胞癌、傍神経節腫、カルチノイド）、膨大細胞癌

【0326】

18. 非上皮性がん、例えば、肉腫（線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、巨細胞肉腫、リンパ肉腫、線維性組織球腫、脂肪肉腫、血管肉腫、リンパ管肉腫、神経線維肉腫）、リンパ腫、メラノーマ、胚細胞腫瘍、血液新生物、混合及び未分化癌

【0327】

体内における具体的な位置又は起源を特徴とする上述のがんのすべてには、その位置又は起源に由来する原発腫瘍及び転移腫瘍の両方が含まれることが意図されている。

【0328】

上述のがんのすべてはさらに、病理組織学的分類によって区別し得る。

【0329】

本明細書で上記したような式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物は、神経線維腫症1型（NF1）、多発性黒子症を伴うヌーナン症候群（NSML）、ヌーナン様／多発性巨細胞病変症候群、遺伝性歯肉線維腫症（HGF）、毛細血管奇形－動静脈奇形症候群（CM-AVM）、レギウス症候群、急性Staphylococcus aureus感染症（小児患者）、純粋粘膜神経腫症候群、線維性エプーリス、急性呼吸窮迫症候群／急性肺障害及び敗血症、コステロ症候群（CS）、並びに心臓・顔・皮膚症候群（CFC症候群）のような疾患を治療するのに適することができる。

【0330】

上記したような式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物は、ファーストライン、セカンドライン又はいずれかのさらなる治療ラインの状況における治療レジメンで用いてもよい。

【0331】

上記したような式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物、それを適切な医薬と組み合わせたもの、又はその医薬組成物は、任意に放射線治療及び／又は手術と組み合わせて、上述の疾患の予防、短期治療又は長期治療に用いてもよい。

【0332】

本発明に属する式Iの化合物、その互変異性体、その立体異性体、その薬学的に許容される塩、その結晶多形、その溶媒和物は、上述したような複数のがん及びそれらのサブタイプにおいて、放射線、化学療法剤及び／又は標的薬剤のような他の薬剤と組み合わせることができる。併用療法に使用できる薬剤としては、RTKの阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤、Ser-Thrキナーゼ阻害剤、非受容体型チロシンキナーゼ阻害剤、エピジェネティック機構（ヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）、DNAMメチルトランスフェラーゼ（DNMT）、タンパク質アルギニンメチルトランスフェラーゼ（PRMT）など）の阻害剤、RAS阻害剤、KRAS阻害剤、MEK阻害剤、ERK1／2阻害剤、フォーカルアドヒージョンキナーゼ（FAK）阻害剤、PI3K阻害剤、AKT阻害剤、及びmTOR阻害剤のような標的薬剤が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0333】

下記の実施例は、本発明をさらに例示する目的で示されており、いずれにおいても、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

【0334】

いずれの¹H NMRスペクトルも、示されている溶媒中で求めたものであり、化学シフトは、 δ という単位で、内部標準物質テトラメチルシラン（TMS）の化学シフトから低磁場方向に示されており、プロトン間のカップリング定数は、ヘルツ（Hz）で示されている。

【0335】

本発明の代表的な例のいくつかは、上記したような1つ以上の反応スキームに従うことによって調製した。

【実施例】

【0336】

本発明は、下記の実施例によってさらに例示されており、それらの実施例は、本発明を例示するものとして示されているに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。下に示されている実施例には、関連する化合物を調製するための合成手順が示されている。特定の修正物及び均等物は、当業者には明らかであろうし、それらは、本発明の範囲内に含まれるように意図されている。本明細書で言及されている特許及び特許出願は、参照により、本明細書に援用される。

【0337】

構造式における「or 1」、「or 2」及び「or 3」という表記は、キラル中心が、R又はSのいずれかに定められ、その式において、絶対配置が未定であることを示す。

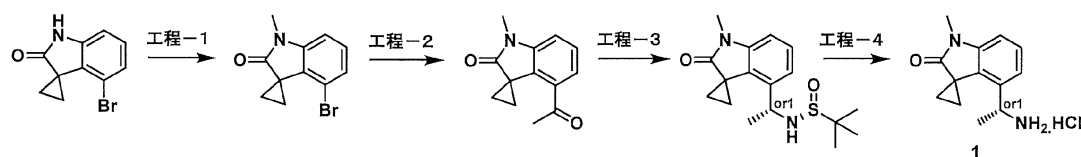
【0338】

中間体の合成：

中間体-1：（R/S）-4'-（1-アミノエチル）-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン塩酸塩

【0339】

【化24】



【0340】

工程-1：4'-ブromo-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン

【0341】

乾燥DMF（100 mL）中の4'-ブromospiro[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン（10 g、42.0 mmol）（市販のもの）の攪拌溶液に、NaH（1.210 g、50.4 mmol）を0℃で加え、15分攪拌してから、MeI（3.94 mL、63.0 mmol）を0℃で加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の終了後、その反応混合物を氷水溶液でクエンチした。形成された固体をろ過し、真空下で乾燥して、4'-ブromo-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン（9.0 g、収率85%）を褐色固体として得た。

【0342】

MS（ES+） m/z = 254.21（M+2）

¹H NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 7.25–7.10（m, 3H）, 3.21（s, 3H）, 2.17（q, J = 3.9 Hz, 2H）, 1.40（q, J = 3.9

H z, 2 H)

【0343】

工程-2: 4'-アセチル-1'-メチルスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -2'-オン

【0344】

1, 4-ジオキサン (50 ml) 中の4'-ブromo-1'-メチルスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -2'-オン (9.0 g、35.7 mmol)、トリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (16.76 g、46.4 mmol)、PdCl₂ (PPh₃)₂ (2.506 g、3.57 mmol) 及びトリエチルアミン (9.95 ml、71.4 mmol) の混合物を100℃で16時間攪拌した。反応の終了後、混合物を室温まで冷やし、セライト床でろ過した。ろ液を濃縮し、残渣を2 NのHCl (20 ml) 及びTHF (50 ml) に懸濁させ、30分攪拌してから、酢酸エチル (500 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、粗物 (7.3 g) を得た。その粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルという溶離剤 (0→30%) を用いて精製し、4'-アセチル-1'-メチルスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -2'-オン (5.1 g、収率66.4%) を淡褐色固体として得た。

【0345】

MS (ES+) m/z = 216.45 (M+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H)

【0346】

工程-3: (R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(1'-メチル-2'-オキソスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -4'-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【0347】

THF (50 ml) 中の4'-アセチル-1'-メチルスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -2'-オン (5.0 g、23.23 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.38 g、27.9 mmol) の攪拌溶液に、チタン (IV) イソプロポキシド (17.02 ml、58.1 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。得られた反応塊を80℃まで16時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を-78℃まで放冷してから、水素化ホウ素ナトリウム (3.08 g、81 mmol) を加えた後、その混合物の温度を室温まで徐々に昇温させ、2時間攪拌した。続いて、反応塊を氷冷水 (50 ml) に注いでから、酢酸エチル (500 ml) を加え、30分攪拌した。その残渣をろ過し、酢酸エチルで洗浄し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の60%酢酸エチルという溶離剤を用いることによって精製して、(R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(1'-メチル-2'-オキソスピロ [シクロプロパン-1, 3'-インドリン] -4'-イル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド (1.9 g、収率25.5%) を粘性液体として得た。

【0348】

MS (ES+) m/z = 320.53 (M+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.26 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)

【0349】

工程-4: (R/S)-4'-(1-アミノエチル)-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン塩酸塩

【0350】

DCM (20 ml) 中の (R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(1'-メチル-2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-4'-イル)エチル)プロパン-2-スルフィナムド (1.9 g, 5.93 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (7.41 ml, 29.6 mmol) 中の 4 M の HCl の溶液を 0℃ で、窒素雰囲気下で滴下し、攪拌を 3 時間継続した。反応の終了後、その溶媒を減圧下で、35℃ で留去し、得られた残渣をジエチルエーテル (15 ml) でトリチュレーションし、ろ過し、固体を真空で乾燥して、(R/S)-4'-(1-アミノエチル)-1'-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-2'-オン塩酸塩 (0.5 g、収率 33.4%) を黄色固体として得た。

10

【0351】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 2H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.13–7.08 (m, 1H), 3.84–3.88 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 1H), 1.71–1.73 (m, 1H), 1.50–1.56 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

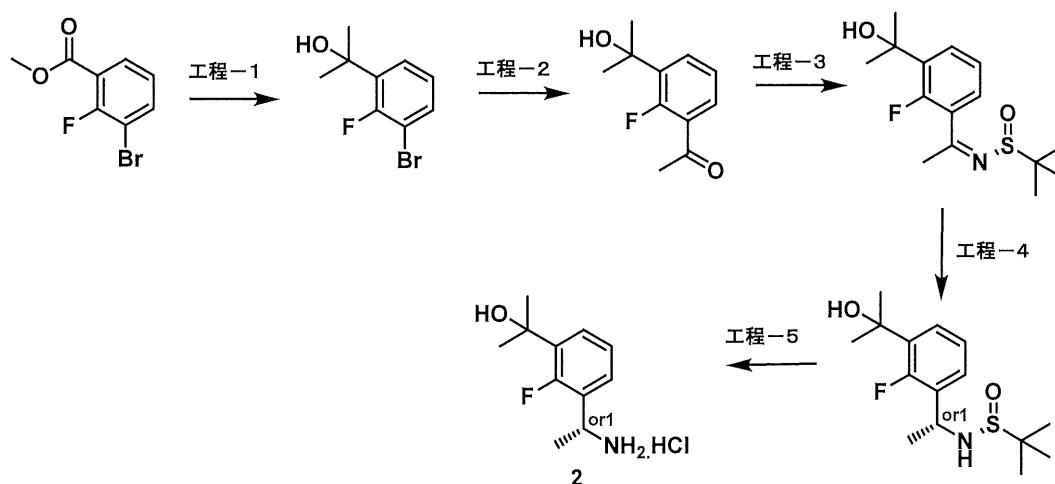
【0352】

中間体-2: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール塩酸塩

20

【0353】

【化25】



30

【0354】

工程-1: 2-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール

【0355】

メチル3-ブromo-2-フルオロベンゾエート (9.5 g, 40.8 mmol) (市販のもの) を THF (40 ml) 中に取り、氷浴で冷やし、ジエチルエーテル中の塩化メチルマグネシウム (40.8 ml, 122 mmol) をそれに滴下した。1.5 時間、室温で攪拌後、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (5 ml) と、水 (20 ml) をその反応混合物に順に加え、酢酸エチル (40 ml) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0→10% 酢酸エチルという溶離剤を用いることによって精製して、2-

40

50

(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール (7.0 g、収率 73.7%) を無色液体として得た。

【0356】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65–7.60 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.48 (d, $J=1.4$ Hz, 6H)

【0357】

工程-2: 1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタン-1-オン

【0358】

2-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オールを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0359】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90–7.83 (m, 1H), 7.70–7.61 (m, 1H), 7.27 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.52 (d, $J=1.4$ Hz, 6H)

【0360】

工程-3: (R)-N-(1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0361】

THF (30 ml) 中の 1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エタン-1-オン (3.9 g、19.88 mmol) 及び (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (3.13 g、25.8 mmol) の攪拌溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド (14.56 ml、49.7 mmol) を窒素雰囲気下で加えた。得られた反応混合物を 80°C で 16 時間加熱した。出発物質が完全に消費された後、その反応混合物を室温にし、酢酸エチル (100 ml) で希釈した。水 (10 ml) を滴下し、得られた白色沈殿物をセライトでろ過し、残渣を酢酸エチル (30 ml $\times$ 2) で洗浄した。そのろ液を水 (50 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 $\rightarrow$ 30% 酢酸エチルを用いることによって精製して、(R)-N-(1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (5 g、84%) を無色液体として得た。

【0362】

工程-4: (R)-N-((R/S)-1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0363】

MeOH (30 ml) 中の (R)-N-(1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (5 g、16.70 mmol) の溶液に、NaBH₄ (0.634 g、16.70 mmol) を 0°C で加え、27°C で 1 時間攪拌した。その反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル (50 $\times$ 2 ml) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 0 $\rightarrow$ 40% 酢酸エチル) によって精製して、(R)-N-((R/S)-1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.3 g、収率 45.7%) を褐色粘性固体として得た。

【0364】

MS (ES+) m/z = 324.15 (M+Na)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54–7.47 (m, 1H), 7.43–7.36 (m, 1H), 7.17–7.09 (m, 1H), 5.75 (s, 1H)

, 5.23 (s, 1H), 4.72–4.63 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)

【0365】

工程-5: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)プロパン-2-オール塩酸塩

【0366】

(R)-N-((R/S)-1-(2-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0367】

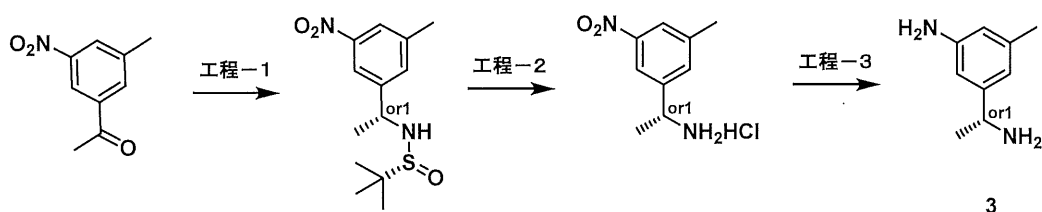
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (s, 2H), 7.69–7.62 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.72–4.56 (m, 1H), 1.56–1.44 (m, 9H)

【0368】

中間体-3: (R/S)-3-(1-アミノエチル)-5-メチルアニリン

【0369】

【化26】



【0370】

工程-1: (R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(3-メチル-5-ニトロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【0371】

1-(3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-オン(市販のもの)を用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0372】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.06–8.01 (m, 1H), 8.00–7.97 (m, 1H), 7.52–7.50 (m, 1H), 4.66–4.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H)

【0373】

工程-2: (R/S)-1-(3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0374】

(R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(3-メチル-5-ニトロフェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0375】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (s, 3H), 8.29–8.26 (m, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 4.60–4.51 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.8

10

20

30

40

50

H z , 3 H)

【0376】

工程-3: (R/S)-3-(1-アミノエチル)-5-メチルアニリン

【0377】

(R/S)-1-(3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (4.6 g、21.23 mmol)、10%湿式Pd-C (0.226 g、2.123 mmol) 及びMeOH (50 ml) の混合物をパールシェーカーにおいて、水素雰囲気 (40 psi) の存在下で、27℃において5時間攪拌した。その反応混合物をろ過し、濃縮した。得られた残渣を水に溶解させ、炭酸ナトリウムで塩基性にし、DCM (100 ml × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、(R/S)-3-(1-アミノエチル)-5-メチルアニリン (2.8 g、収率88%) を赤色液体として得た。

10

【0378】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.36-6.34 (m, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.76 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 3H)

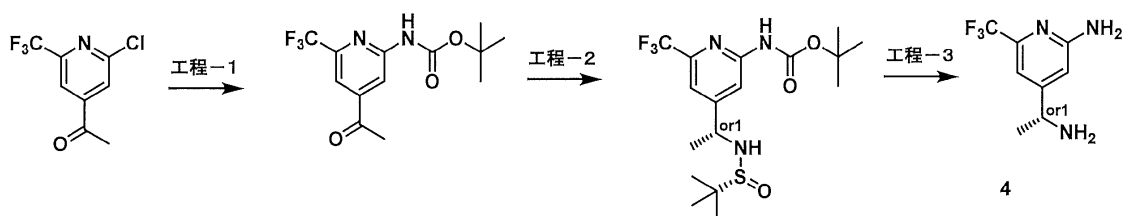
【0379】

中間体-4: (R/S)-4-(1-アミノエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

20

【0380】

【化27】



【0381】

工程-1: tert-ブチル (4-アセチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート

30

【0382】

1,4-ジオキサン (4 ml) 中の1-(2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)エタン-1-オン (2.8 g、12.52 mmol) (市販のもの)、tert-ブチルカルバメート (1.761 g、15.03 mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.147 g、1.252 mmol)、Cs₂CO₃ (8.16 g、25.05 mmol) 及びキサントホス (1.449 g、2.505 mmol) の混合物を90℃で12時間攪拌した。終了後、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→20%酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、tert-ブチル (4-アセチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート (1.4 g、収率36.7%) を黄色固体として得た。

40

【0383】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.95-7.72 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)

【0384】

工程-2: tert-ブチル (4-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート

50

【0385】

tert-ブチル(4-アセチル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバメートを用いることによって、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 410.3 (M+1)

【0386】

工程-3: (R/S)-4-(1-アミノエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

【0387】

DCM (20 ml) 中のtert-ブチル(4-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)カルバメート (1.0 g, 5.50 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (5 ml) 中の4 MのHClを0℃で滴下し、攪拌を0℃で1時間継続した。反応の終了後、反応混合物を35℃で濃縮した。得られた残渣を水に溶解させ、炭酸ナトリウムで塩基性にし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(R/S)-4-(1-アミノエチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (0.4 g, 収率80.0%) を黄色液体として得た。

【0388】

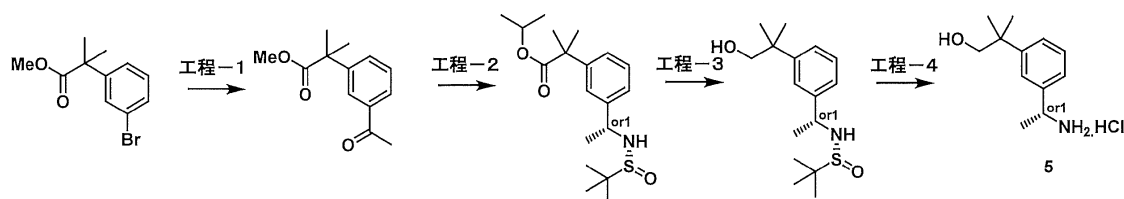
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 3.87 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H)

【0389】

中間体-5: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1-オール塩酸塩

【0390】

【化28】



【0391】

工程-1: メチル2-(3-アセチルフェニル)-2-メチルプロパノエート

【0392】

中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、メチル2-(3-ブロモフェニル)-2-メチルプロパノエート (Journal of Medicinal Chemistry, 51 (3), 392-395; 2008) を用いることによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 221.2 (M+1)

【0393】

工程-2: イソプロピル2-(3-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパノエート

【0394】

メチル2-(3-アセチルフェニル)-2-メチルプロパノエートを用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 354.3 (M+1)

【0395】

10

20

30

40

50

工程-3: (R)-N-((R/S)-1-(3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド
【0396】

MeOH (30 ml) 中のイソプロピル 2-(3-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパノエート (3 g、8.49 mmol) の溶液に、LAH (0.322 g、8.49 mmol) を 0℃ で加え、27℃ で 2 時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) でクエンチし、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、(R)-N-((R/S)-1-(3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.9 g、収率 75%) を無色液体として得た。

MS (ES+) m/z = 298.3 (M+1)

【0397】

工程-4: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1-オール塩酸塩

【0398】

(R)-N-((R/S)-1-(3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0399】

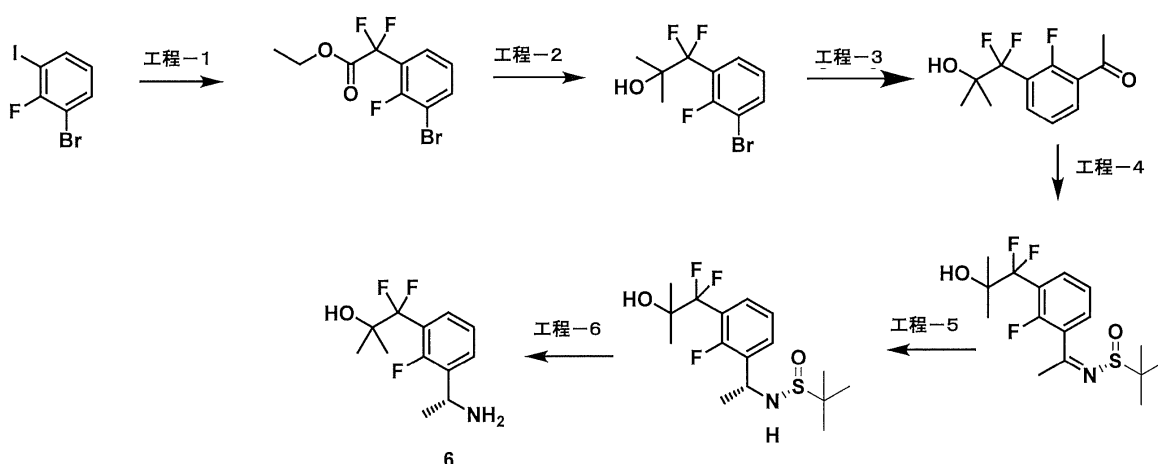
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.47-7.22 (m, 3H), 4.48-4.26 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.24 (s, 6H)

【0400】

中間体-6: (R)-1-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール

【0401】

【化29】



【0402】

工程-1: エチル 2-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート

【0403】

DMSO (200 ml) 中のエチル 2-ブromo-2,2-ジフルオロアセテート (33.7 g、166 mmol) (市販のもの) 及び銅 (10.56 g、166 mmol) の懸濁液を室温で 30 分、窒素雰囲気下で攪拌した。この反応混合物に、DMSO (50 ml

）中の１－ブロモ－２－フルオロ－３－ヨードベンゼン（２０ｇ、６６．５ｍｍｏｌ）を滴下してから、反応物を５０℃で１５分攪拌した。反応の終了後、反応を水（１００ｍｌ）でクエンチし、ジエチルエーテル（５００ｍｌ）で抽出した。有機層を分離し、セライトでろ過し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させて、粗化合物（１６ｇ）を得た。その粗化合物をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の５％酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、エチル２－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２，２－ジフルオロアセテート（１２ｇ、収率６０．８％）を無色液体として得た。

【０４０４】

¹H NMR（４００ＭＨｚ，クロロホルム－*d*）δ ７．７７－７．７０（*m*，１Ｈ），
７．６５－７．５９（*m*，１Ｈ），７．２１－７．１５（*m*，１Ｈ），４．３９（*q*，*J*
＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３６（*t*，*J*＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）

10

【０４０５】

工程－２：１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－オール

【０４０６】

エチル２－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２，２－ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体－２の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０４０７】

¹H NMR（４００ＭＨｚ，クロロホルム－*d*）δ ７．７０－７．６５（*m*，１Ｈ），
７．４５－７．４０（*m*，１Ｈ），７．１４－７．０８（*m*，１Ｈ），１．３８－１．３
６（*m*，６Ｈ）

20

【０４０８】

工程－３：１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－フルオロフェニル）エタン－１－オン

【０４０９】

１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－１，１－ジフルオロ－２－メチルプロパン－２－オールを用いるとともに、中間体－１の工程－２に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０４１０】

¹H NMR（４００ＭＨｚ，クロロホルム－*d*）δ ７．９９－７．９４（*m*，１Ｈ），
７．６８－７．６３（*m*，１Ｈ），７．３４－７．２７（*m*，１Ｈ），２．６８（*d*，*J*
＝５．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４０－１．３６（*m*，６Ｈ）

30

【０４１１】

工程－４：（*R*）－*N*－（１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－フルオロフェニル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【０４１２】

１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－フルオロフェニル）エタン－１－オンを用いるとともに、中間体－２の工程－３に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

40

【０４１３】

MS（ES⁺）*m/z*＝３７２．２８（*M*＋２３）

¹H NMR（４００ＭＨｚ，DMSO－*d*₆）δ ７．７７－７．７０（*m*，１Ｈ），７．
６１－７．５５（*m*，１Ｈ），７．４１－７．３４（*m*，１Ｈ），５．４１（*s*，１Ｈ），
２．８０－２．５７（*m*，３Ｈ），１．２２（*s*，１５Ｈ）

【０４１４】

工程－５：（*R*）－*N*－（（*R*）－１－（３－（１，１－ジフルオロ－２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－２－フルオロフェニル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

50

【0415】

THF (450 ml) 及びエタノール (45 ml) 中の (R)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (29 g、83 mmol) の攪拌溶液に、 NaBH_4 (6.28 g、166 mmol) を分割して、 -40°C で加えた。得られた反応混合物を -40°C で1時間攪拌し、ゆっくり室温にし、3時間、 25°C で再び攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応塊を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液 (50 ml) でクエンチした。有機層を水 (100 ml) 及びブライン (100 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→70%酢酸エチルを用いることによって精製して、(R)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (10.5 g、29.9 mmol、収率36.0%) を粘性無色固体として得た。

10

【0416】

MS (ES+) $m/z = 352.28$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70–7.63 (m, 1H), 7.37–7.31 (m, 1H), 7.30–7.25 (m, 1H), 5.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.74–4.62 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 9H)

20

【0417】

工程-6: (R)-1-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール

【0418】

(R)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-4の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0419】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73–7.67 (m, 1H), 7.36–7.19 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.28 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.22–1.18 (m, 6H)

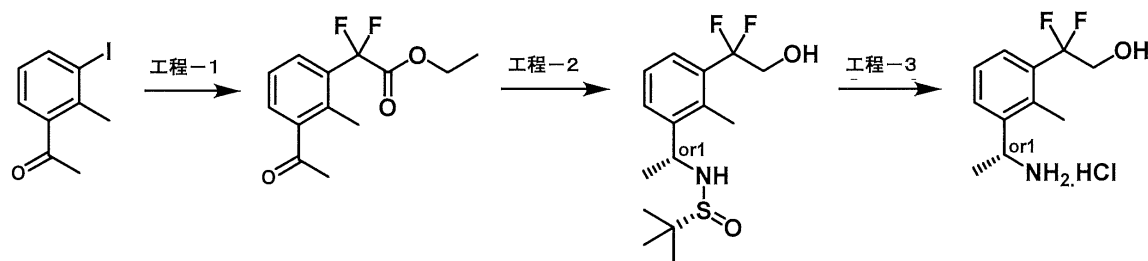
30

【0420】

中間体-7: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール塩酸塩

【0421】

【化30】



40

7

【0422】

工程-1: エチル 2-(3-アセチル-2-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート

50

【0423】

1-(3-ヨード-2-メチルフェニル)エタン-1-オン(市販のもの)を用いるとともに、中間体-6の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコルに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 257.2 (M+1)

【0424】

工程-2: (R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイド

【0425】

エチル2-(3-アセチル-2-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコルに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0426】

MS (ES+) m/z = 320.03 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64-7.59 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 4.77-4.65 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 2H), 2.40-2.37 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H)

【0427】

工程-3: (R/S)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール塩酸塩

【0428】

(R)-N-((R/S)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-メチルフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムイドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコルに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0429】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72-8.58 (m, 3H), 7.86-7.73 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 4.72-4.54 (m, 1H), 3.90 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 2.43-2.39 (m, 3H), 1.49-1.46 (m, 3H)

【0430】

中間体-8: (R)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

【0431】

10

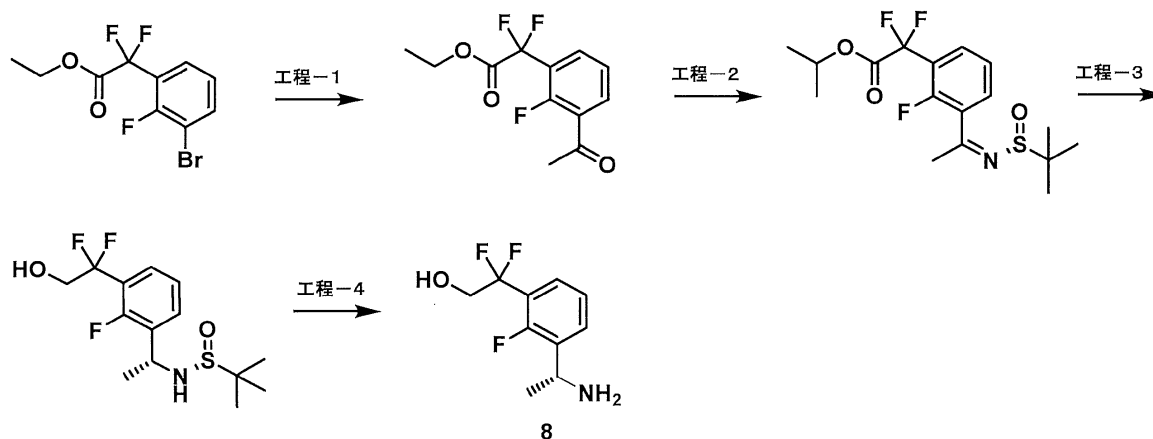
20

30

40

50

【化 3 1】



10

【0 4 3 2】

工程-1：エチル 2-（3-アセチル-2-フルオロフェニル）-2，2-ジフルオロアセテート

【0 4 3 3】

エチル 2-（3-ブromo-2-フルオロフェニル）-2，2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

20

【0 4 3 4】

GCMS (m/z) = 260.20 (M^+)

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.09–8.00 (m, 1H), 7.91–7.79 (m, 1H), 7.38 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.67 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)

【0 4 3 5】

工程-2：イソプロピル (R)-2-（3-（1-（tert-ブチルスルフィニル）イミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2，2-ジフルオロアセテート

30

【0 4 3 6】

エチル 2-（3-アセチル-2-フルオロフェニル）-2，2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0 4 3 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97–7.90 (m, 1H), 7.88–7.82 (m, 1H), 7.54–7.46 (m, 1H), 5.24–5.06 (m, 1H), 2.70 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.21 (s, 9H)

【0 4 3 8】

工程-3：(R)-N-（(R)-1-（3-（1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル）-2-フルオロフェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

【0 4 3 9】

イソプロピル (R)-2-（3-（1-（tert-ブチルスルフィニル）イミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2，2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-6の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0 4 4 0】

MS (ES+) m/z = 324.34 ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (t, $J=7.0$ Hz, 1H)

50

, 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.71 (t, J=6.5 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)

【0441】

工程-4: (R)-2-(3-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

【0442】

(R)-N-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドを用いるとともに、中間体-4の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0443】

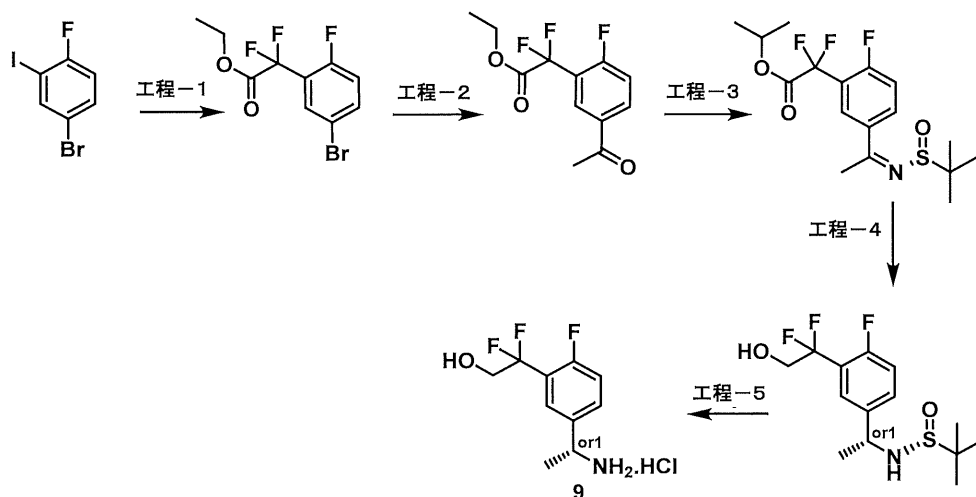
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.71 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 5.69 (brs, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 3.91 (t, J=14.4 Hz, 2H), 1.33-1.19 (m, 3H)

【0444】

中間体-9: (R/S)-2-(5-(1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール塩酸塩

【0445】

【化32】



【0446】

工程-1: エチル 2-(5-ブromo-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート

【0447】

4-ブromo-1-フルオロ-2-ヨードベンゼン (市販のもの) を用いるとともに、中間体-6の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0448】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97-7.83 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H)

【0449】

工程-2: エチル 2-(5-アセチル-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセテート

10

20

30

40

50

【0450】

エチル 2-（5-ブロモ-2-フルオロフェニル）-2, 2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0451】

GCMS (m/z) = 260.13.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32–8.26 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.65–7.85 (m, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

10

【0452】

工程-3：イソプロピル (R)-2-（5-（1-（tert-ブチルスルフィニル）イミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2, 2-ジフルオロアセテート

【0453】

エチル 2-（5-アセチル-2-フルオロフェニル）-2, 2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0454】

MS (ES+) m/z = 378.22 ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24–8.19 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 1H), 7.61–7.56 (m, 1H), 5.20–5.10 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H)

20

【0455】

工程-4：(R)-N-（(R/S)-1-（3-（1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル）-4-フルオロフェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0456】

イソプロピル (R)-2-（5-（1-（tert-ブチルスルフィニル）イミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2, 2-ジフルオロアセテートを用いるとともに、中間体-6の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

30

【0457】

MS (ES+) m/z = 324.03 ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63–7.55 (m, 2H), 7.34–7.25 (m, 1H), 5.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.45 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 3.97–3.83 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)

【0458】

工程-5：(R/S)-2-（3-（1-アミノエチル）フェニル）-2, 2-ジフルオロエタン-1-オール塩酸塩

40

【0459】

(R)-N-（(R/S)-1-（3-（1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル）-4-フルオロフェニル）エチル）-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0460】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 3H), 7.86–7.71 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 1H), 5.82–5.79 (m, 1H), 4.55–4.44 (m, 1H), 3.95–3.92 (m, 2H), 1.52 (d,

50

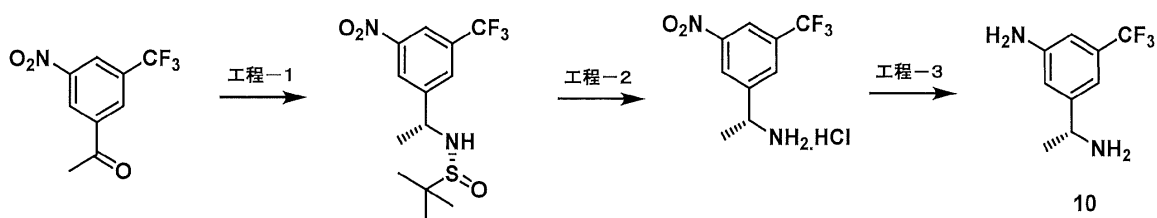
$J = 6.8 \text{ Hz}$, 3 H)

【0461】

中間体-10: (R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

【0462】

【化33】



10

【0463】

工程-1: (R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【0464】

1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン(市販のもの)を用いることによって、中間体1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

20

【0465】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.66–8.62 (m, 1H), 8.43–8.37 (m, 1H), 8.32–8.29 (m, 1H), 6.09 (d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.74–4.66 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H), 1.14 (s, 9H)

【0466】

工程-2: (R)-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0467】

(R)-2-メチル-N-((R)-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

30

【0468】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (s, 3H), 8.81 (t, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.63–8.40 (m, 2H), 4.82–4.69 (m, 1H), 1.60 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)

【0469】

工程-3: (R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン

【0470】

パールシェーカーにおいて、MeOH (100 ml) 中の (R)-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (14 g、51.7 mmol) の攪拌溶液に、10%湿式Pd-C (1.101 g、10.35 mmol) を加えた。得られた反応混合物を3時間、室温で、水素圧下 (40 psi) にて攪拌した。その反応混合物をろ過し、そのろ液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。その残渣をジクロロメタン (200 ml) に溶解させ、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (100 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (6 g、収率56.8%) を得た。

40

【0471】

50

MS (ES+) $m/z = 205.82$, (M+1)

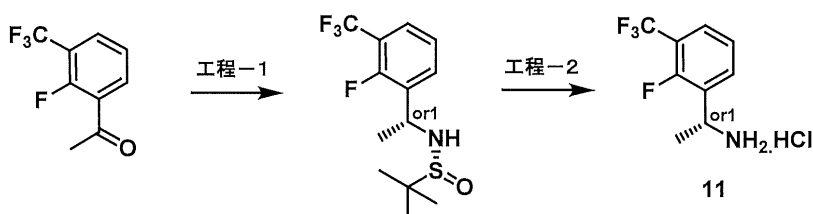
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.83–6.78 (m, 2H), 6.69–6.65 (m, 1H), 5.45 (bs, 2H), 3.93–3.86 (m, 1H), 1.79 (bs, 2H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)

【0472】

中間体-11: (R/S)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0473】

【化34】



10

【0474】

工程-1: (R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミド

【0475】

1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-オン (WO 2007 40382007) を用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0476】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93–7.87 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.79–4.67 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)

【0477】

工程-2: (R/S)-1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0478】

(R)-2-メチル-N-((R/S)-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0479】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 3H), 8.21–8.09 (m, 1H), 7.90–7.75 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.74–4.64 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

【0480】

中間体-12: (R/S)-3-(1-アミノエチル)-5-(ジフルオロメチル)アニリン

【0481】

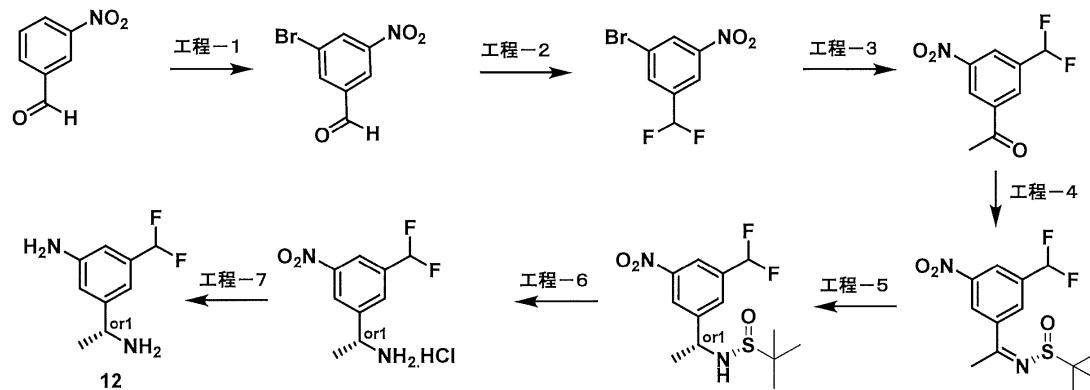
20

30

40

50

【化 3 5】



10

【0 4 8 2】

工程-1：3-ブロモ-5-ニトロベンズアルデヒド

【0 4 8 3】

実験データ及び分析データは、Journal of Medicinal Chemistry, 2018, vol. 61, #12, p. 5235-5244及びWO201175515に報告されているものであった。

【0 4 8 4】

工程-2：1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロベンゼン

【0 4 8 5】

3-ブロモ-5-ニトロベンズアルデヒド (35 g、152 mmol) を DCM (350 ml) に溶解させ、DAST (101 ml、761 mmol) を 0℃ で滴下し、その反応物を室温にし、攪拌を 18 時間継続した。反応の終了後、得られた溶液を氷上に注ぎ、ジクロロメタン (400 ml) で抽出した。有機層を水 (500 ml × 2) 及びブライン (300 ml) で洗浄した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 → 5% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロベンゼン (36.0 g、収率 94%) を褐色油として得た。

20

30

【0 4 8 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59–8.57 (m, 1H), 8.42–8.39 (m, 1H), 8.31–8.28 (m, 1H), 7.20 (t, J = 5.0 Hz, 1H)

【0 4 8 7】

工程-3：1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エタン-1-オン

【0 4 8 8】

1-ブロモ-3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロベンゼンを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

40

【0 4 8 9】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78–8.76 (m, 1H), 8.66–8.63 (m, 1H), 8.55–8.53 (m, 1H), 7.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H)

【0 4 9 0】

工程-4：(R)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0 4 9 1】

1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エタン-1-オンを用いると

50

ともに、中間体－２の工程－３に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０４９２】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76–8.74 (m, 1H), 8.57–8.54 (m, 1H), 8.49–8.46 (m, 1H), 7.30 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)

【０４９３】

工程－５：(R)－N－((R/S)－1－(3－(ジフルオロメチル)－5－ニトロフェニル)エチル)－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミド

【０４９４】

(R)－N－(1－(3－(ジフルオロメチル)－5－ニトロフェニル)エチリデン)－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドを用いるとともに、中間体－２の工程－４に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０４９５】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53–8.51 (m, 1H), 8.29–8.31 (m, 1H), 8.12–8.10 (m, 1H), 7.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.70–4.58 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H)

【０４９６】

工程－６：(R/S)－1－(3－(ジフルオロメチル)－5－ニトロフェニル)エタン－1－アミン塩酸塩

【０４９７】

(R)－N－((R/S)－1－(3－(ジフルオロメチル)－5－ニトロフェニル)エチル)－2－メチルプロパン－2－スルフィンアミドの生成物を用いるとともに、中間体－２の工程－５に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０４９８】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 3H), 8.69–8.66 (m, 1H), 8.45–8.41 (m, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 7.26 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.75–4.66 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【０４９９】

工程－７：(R/S)－3－(1－アミノエチル)－5－(ジフルオロメチル)アニリン

【０５００】

EtOH (25 ml) : 水 (5 ml) 中の (R/S)－1－(3－(ジフルオロメチル)－5－ニトロフェニル)エタン－1－アミン塩酸塩 (2 g, 7.92 mmol) の攪拌溶液に、鉄 (0.884 g, 15.83 mmol) 及び塩化アンモニウム (0.847 g, 15.83 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を 95℃ で 1 時間加熱した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を室温にし、マグネチックビッドを鉄の力で取り除いた。その反応混合物を水 (50 ml) で希釈し、生成物を酢酸エチル (100 ml $\times$ 2) において抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 $\rightarrow$ 70% 酢酸エチルを溶離剤として用いることによって精製して、(R/S)－3－(1－アミノエチル)－5－(ジフルオロメチル)アニリン (1.4 g、収率 95%) を濃厚な褐色油として得た。

【０５０１】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.80 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.71–6.67 (m, 2H), 6.57–6.54 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.91–3.83 (m, 1H), 1.92–1.71 (m, 2H), 1.20 (

10

20

30

40

50

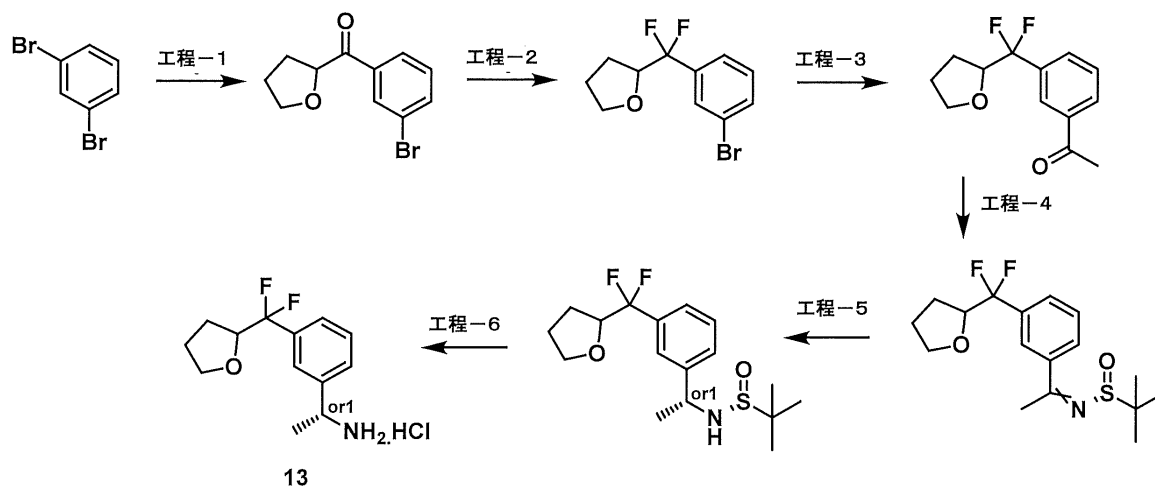
d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H)

【0502】

中間体-13: (R/S)-1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0503】

【化36】



10

20

【0504】

工程-1: 3-ブロモフェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン

【0505】

THF (50.0 mL) 中の 1,3-ジブロモベンゼン (6.45 mL, 53.4 mmol) の攪拌溶液に、nBuLi (21.36 mL, 53.4 mmol) を -78°C でゆっくり加え、それを 30 分、 -78°C で攪拌した。これに、THF (30.0 mL) 中の N-メトキシ-N-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (5.0 g, 31.4 mmol) の溶液を -78°C でゆっくり加えた。反応混合物が室温になるまで、これを 1 時間攪拌した。その反応混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得た。その粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0→5% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、標題化合物 3-ブロモフェニル(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン (2.0 g, 24.96%) を得た。

30

MS (ES+) $m/z = 255.51$.

【0506】

工程-2: 2-((3-ブロモフェニル)ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン

【0507】

(3-ブロモフェニル)(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン (2.00 g, 7.84 mmol) の攪拌溶液に、DAST (10.36 mL, 78 mmol) を加え、 50°C で 48 時間加熱した。その反応混合物を氷水においてゆっくりクエンチしてから、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性にし、酢酸エチル (75.0 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗残渣 (2.3 g) を得た。その粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって、n-ヘキサン中の 0→5% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、2-((3-ブロモフェニル)ジフルオロメチル)テトラヒドロフラン (1.5 g, 69%) を得た。

40

【0508】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72–7.69 (m, 1 H), 7.62–7.57 (m, 1 H), 7.51–7.46 (m, 1 H), 7.35–7.30 (m, 1 H), 4.38–4.27 (m, 1 H), 3.88–3.82 (m, 2 H),

50

2.10-2.02 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H)

【0509】

工程-3: 1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エタン-1-オン

【0510】

2-(3-ブロモフェニル)ジフルオロメチル)テトラヒドロフランを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0511】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16-8.12 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.45-4.28 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H)

10

【0512】

工程-4: (R)-N-(1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0513】

1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エタン-1-オンを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

20

【0514】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.06-8.03 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)

【0515】

工程-5: (R)-N-((R/S)-1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

30

【0516】

(R)-N-(1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0517】

MS (ES+) m/z = 346.2.

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H)

40

【0518】

工程-6: (R/S)-1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0519】

(R)-N-((R/S)-1-(3-(ジフルオロ(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

50

【0520】

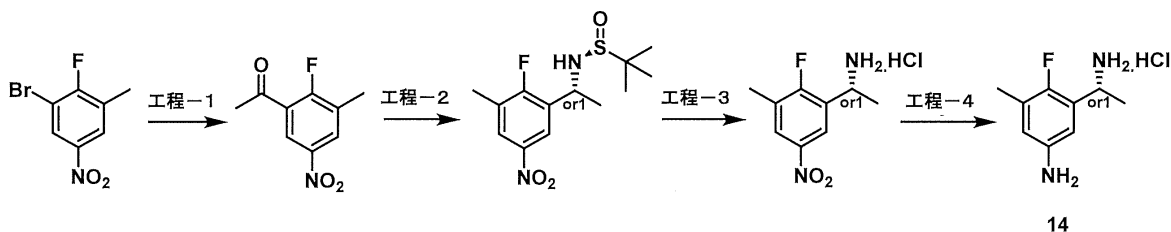
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 7.73–7.63 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.54–4.32 (m, 2H), 3.78–3.65 (m, 2H), 2.05–1.89 (m, 2H), 1.85–1.65 (m, 3H), 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

【0521】

中間体-14: (R/S)-3-(1-アミノエチル)-4-フルオロ-5-メチルアニリン塩酸塩

【0522】

【化37】



【0523】

工程-1: 1-(2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-オン

【0524】

1-ブロモ-2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロベンゼン(市販のもの)を用いることによって、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0525】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.67–8.54 (m, 1H), 8.35–8.21 (m, 1H), 2.72 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.48–2.45 (m, 3H)

【0526】

工程-2: (R)-N-((R/S)-1-(2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0527】

1-(2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-オンを用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0528】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (dd, $J=6.0$, 2.9 Hz, 1H), 8.17 (dd, $J=6.4$, 2.9 Hz, 1H), 6.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.79–4.61 (m, 1H), 2.36 (d, $J=2.2$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)

【0529】

工程-3: (R/S)-1-(2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0530】

(R)-N-((R/S)-1-(2-フルオロ-3-メチル-5-ニトロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いることによって、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0531】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 2H), 8.49 (dd

10

20

30

40

50

, $J = 6.0, 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.37–8.21 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.38 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.55 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)
【0532】

工程－4：(R/S)－3－(1－アミノエチル)－4－フルオロ－5－メチルアニリン塩酸塩

【0533】

メタノール (80 mL) 中の (R/S)－1－(2－フルオロ－3－メチル－5－ニトロフェニル) エタン－1－アミン塩酸塩 (2.2 g、9.38 mmol) の攪拌溶液に、Pd-C (0.998 g、0.938 mmol) を加え、60 psi の水素雰囲気下で6時間、室温で攪拌した。反応の終了後、反応塊をセライトでろ過し、蒸発させて、(R/S)－3－(1－アミノエチル)－4－フルオロ－5－メチルアニリン塩酸塩 (1.8 g、収率94%) を灰白色固体として得た。

【0534】

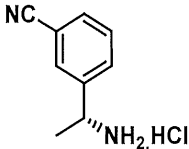
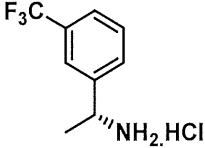
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 3H), 6.61–6.40 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.54–4.36 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.46 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)

【0535】

中間体－1における上述の手順に従うとともに、対応する原料を用いることによって、表1に示されている下記の間接体を調製した。

【0536】

【表1】

中間体	化学構造	NMR/LCMS (m/z) データ
15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.94–7.81 (m, 2H), 7.71–7.63 (m, 1H), 4.55–4.44 (m, 1H), 1.54 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H).
16		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 3H), 7.97–7.94 (m, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.78–7.73 (m, 1H), 7.71–7.64 (m, 1H), 4.59–4.50 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H).

【0537】

中間体－17：(R/S)－1－(インドリン－4－イル) エタン－1－アミン塩酸塩

【0538】

10

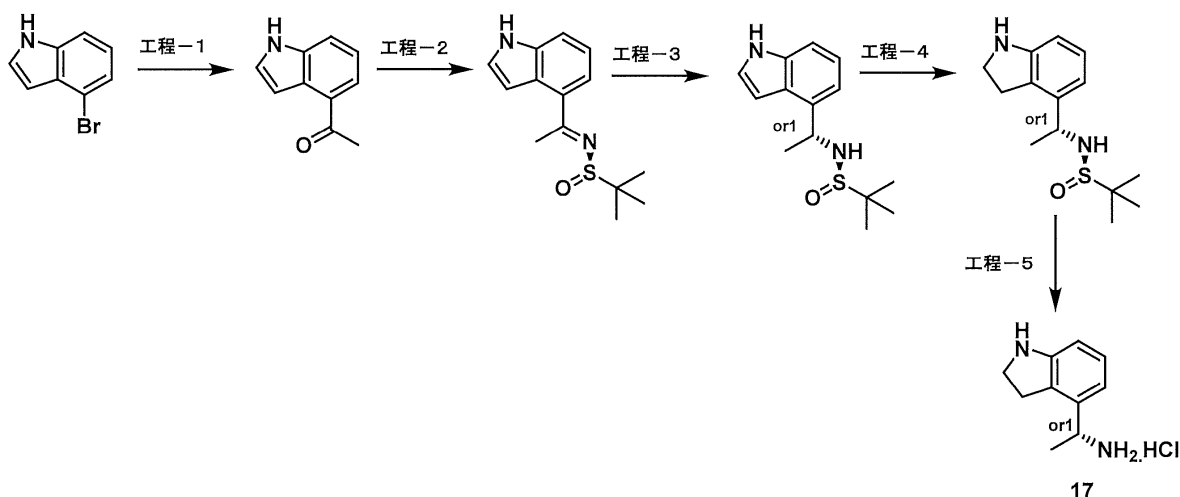
20

30

40

50

【化 38】



【0539】

工程-1: 1-(1H-インドール-4-イル)エタン-1-オン

【0540】

市販の4-ブロモ-1H-インドールを用いることによって、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0541】

MS (ES+) $m/z = 160.2$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (bs, 1H), 7.78–7.75 (m, 1H), 7.72–7.68 (m, 1H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.24–7.17 (m, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 2.65 (s, 3H)

【0542】

工程-2: (R)-N-(1-(1H-インドール-4-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0543】

1-(1H-インドール-4-イル)エタン-1-オンを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0544】

MS (ES+) $m/z = 263.15$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.67 (s, 1H), 7.81–7.77 (m, 1H), 7.66–7.62 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)

【0545】

工程-3: (R)-N-((R/S)-1-(1H-インドール-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0546】

(R)-N-(1-(1H-インドール-4-イル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0547】

MS (ES+) $m/z = 265.21$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34–7.27 (m, 2H), 7.09–7.04 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 3.45–3.37 (m,

1 H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.11 (s, 9 H)

【0548】

工程-4: (R)-N-((R/S)-1-(インドリン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【0549】

酢酸 (15 ml) 中の (R)-N-((R/S)-1-(1H-インドール-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1.3 g, 4.92 mmol) の攪拌溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.618 g, 9.83 mmol) を室温でゆっくり加え、攪拌を1.5時間継続した。反応の終了後、その反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗残渣 (1.7 g) を得た。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→60%酢酸エチルという溶離剤を用いることによって精製して、(R)-N-((R/S)-1-(インドリン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (1 g, 収率76%) を得た。

【0550】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.89 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 6.38 (dd, J = 7.7, 0.9 Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.32 (p, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.44-3.45 (m, 2 H), 2.97-2.88 (m, 2 H), 1.34 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.10 (s, 9 H)

【0551】

工程-5: (R/S)-1-(インドリン-4-イル)エタン-1-アミン塩酸塩

【0552】

(R)-N-((R/S)-1-(インドリン-4-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0553】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.64 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.47-4.34 (m, 1 H), 3.69 (t, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.41-3.21 (m, 2 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)

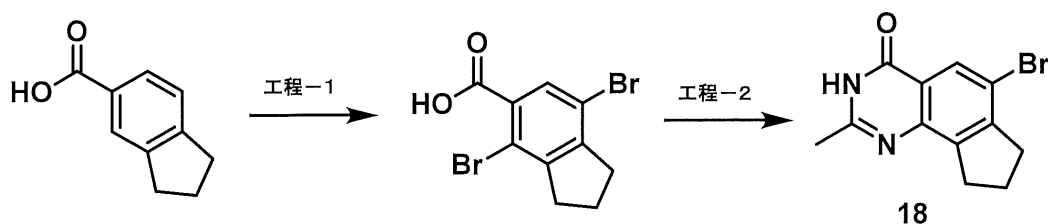
【0554】

中間体-18: 6-ブromo-2-メチル-3, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン

経路-I:

【0555】

【化39】



【0556】

工程-1: 4, 7-ジブromo-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸

【0557】

濃 H₂SO₄ (20 ml) 中の 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸 (市販のもの) (2.00 g, 12.33 mmol) の溶液に、NBS (5.49 g, 30.8 mmol) を分割して、室温で加え、その混合物を一晩、室温で攪拌してから、その

反応塊を、砕いた氷で冷やした水溶液に注いだ。その溶液を30分攪拌し、その固体をろ過し、空気乾燥し、EtOAc及びヘキサンで沈殿させて、4,7-ジブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(3.81g、収率97%(粗物))を褐色固体として得た。

【0558】

MS (ES+) $m/z = 319.94$ (M+)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.49 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.71 (s, 1H), 3.11–3.96 (m, 4H), 2.15–2.04 (m, 2H)

【0559】

工程-2: 6-ブromo-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン

【0560】

DMF (500ml) 中の4,7-ジブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルボン酸(70g、219mmol)、アセトアミドアミド塩酸塩(31.0g、328mmol)、ヨウ化銅(I)(8.33g、43.8mmol)及び炭酸セシウム(143g、438mmol)の混合物を70℃で16時間加熱した。反応の終了後、その反応塊を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機層を水(100ml)、ブライン(50ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、粗化合物(45.2g)を得た。その粗化合物をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の20→30%酢酸エチルを用いて精製して、標題化合物6-ブromo-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(27g、収率44.2%)を白色固体として得た。

【0561】

MS (ES+) $m/z = 279.15$ (M+)

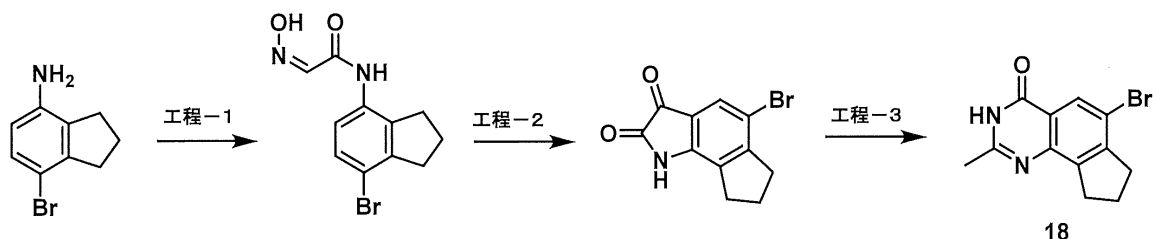
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.20 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.20–2.09 (m, 2H)

【0562】

経路-III:

【0563】

【化40】



【0564】

工程-1: N-(7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミド

【0565】

DM水(140ml)中の2,2,2-トリクロロエタン-1,1-ジオール(4.29g、25.9mmol)及び硫酸ナトリウム(26.8g、189mmol)の溶液を40℃まで加熱した。7-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-アミン(5g、23.57mmol)(WO2017/139778A1)の懸濁液、DM水(38ml)及びHCl(3.93ml、47.1mmol)を順に加えた。この反応混合物に、DM水(21ml)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(4.91g、70.7mmol)

の溶液を加えた。続いて、反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応の終了後、10℃まで冷やし、沈殿物をろ過し、水、ヘキサンで洗浄し、乾燥して、N-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ヒドロキシミノ)アセトアミド(6g、収率90%)を得た。

【0566】

MS (ES+) m/z = 283.09 (M+)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 2H)

10

【0567】

工程-2: 5-ブロモ-1,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g] インドール-2,3-ジオン

【0568】

室温の硫酸(3.77mL、70.6mmol)に、N-(7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-(ヒドロキシミノ)アセトアミド(1g、3.53mmol)を少しずつ加えてから、内部温度を60℃超に昇温させることなく、その反応混合物を60℃で1時間加熱した。続いて、反応混合物を氷水溶液に注ぎ、沈殿した固体をろ過した。残存固体を10%MeOH/DCMに溶解させ、この混合物を真空下で排出した。続いて、その残渣を酢酸エチルにおいて攪拌し、ろ過し、酢酸エチルで洗浄して、所望の生成物(900mg、収率96%)を得た。

20

【0569】

MS (ES+) m/z = 265.90 (M+)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 2.89 (t, J=7.3Hz, 4H), 2.16-2.04 (m, 2H)

【0570】

工程-3: 6-ブロモ-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h] キナゾリン-4-オン

【0571】

DMSO(10mL)中の5-ブロモ-1,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[g] インドール-2,3-ジオン(100mg、0.376mmol)の溶液に、アセトアミド塩酸塩(42.6mg、0.451mmol)、tert-ブチルヒドロペルオキシド(0.102mL、0.564mmol)及び炭酸ナトリウム(119mg、1.127mmol)を室温で加え、攪拌を16時間継続した。反応の終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、粗残渣(130mg)を得た。この残渣を、カラムクロマトグラフィー(Rf200, Teledyne/Isco)装置に取り付けたredisepp(登録商標)Rfカラムによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離(0→40%)で精製して、6-ブロモ-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h] キナゾリン-4-オン(90mg、86%)を得た。

30

40

【0572】

MS (ES+) m/z = 279.02 (M+)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.20 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.02 (m, 2H)

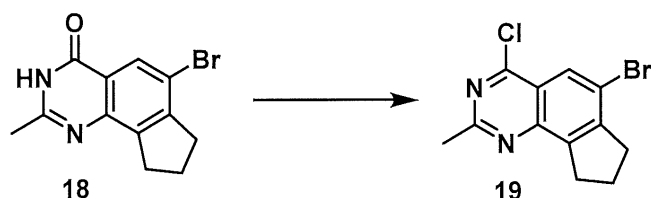
【0573】

中間体-19: 6-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h] キナゾリン

【0574】

50

【化 4 1】



【0575】

クロロベンゼン（10ml）中の6-ブromo-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン（0.290g、1.039mmol）の攪拌溶液に、DIPEA（0.272ml、1.558mmol）に続いて、POCl₃（0.116ml、1.247mmol）を0℃で加え、室温で0.5時間攪拌した。続いて、反応混合物を90℃まで2時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を真空中で濃縮して、粗物（0.41g）を得た。粗残渣をBiotageの精製装置によって、ヘキサン中の0→5%酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、6-ブromo-4-クロロ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン（130mg、収率42.0%）を淡黄色固体として得た。

【0576】

MS (ES+) m/z = 299.21 (M+1)

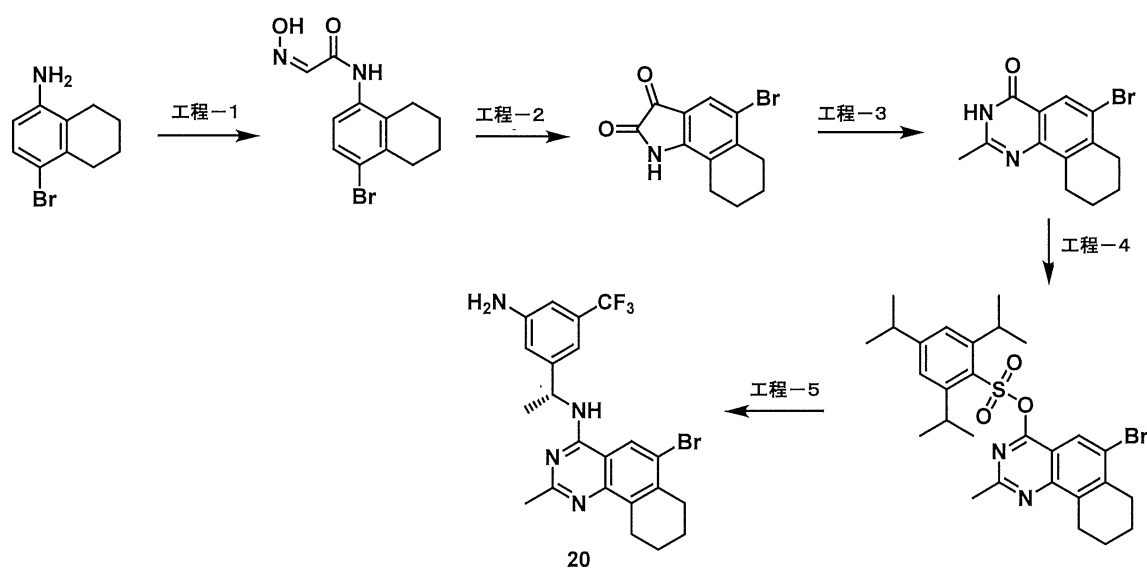
¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (d, J = 1.0Hz, 1H), 3.59–3.44 (m, 2H), 3.26–3.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.35–2.28 (m, 2H)

【0577】

中間体-20：(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブromo-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-アミン

【0578】

【化 4 2】



【0579】

工程-1：N-(4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-(ヒドロキシイミノ)アセトアミド

【0580】

4-ブromo-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-アミン（市販のもの）を

用いることによって、中間体-18の経路-IIの工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0581】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 2.69–2.66 (m, 2H), 2.61–2.58 (m, 2H), 1.74–1.69 (m, 4H)

【0582】

工程-2: 5-ブロモ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [g] インドール-2, 3-ジオン

【0583】

N-(4-ブロモ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-2-(ヒドロキシミノ) アセトアミドを用いるとともに、中間体-18の経路-IIの工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0584】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.75–2.57 (m, 4H), 1.76–1.71 (m, 4H)

【0585】

工程-3: 6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [h] キナゾリン-4 (3H)-オン

【0586】

5-ブロモ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [g] インドール-2, 3-ジオンを用いるとともに、中間体-18の経路-IIの工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0587】

MS (ES+) m/z = 293.1 (M+)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.02 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.79–1.63 (m, 4H)

【0588】

工程-4: 6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [h] キナゾリン-4-イル-2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート

【0589】

テトラヒドロフラン (60 mL) 中の6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [h] キナゾリン-4 (3H)-オン (0.3 g、1.023 mmol) の攪拌懸濁液に、炭酸カリウム (0.424 g、3.07 mmol)、DMAP (0.125 g、1.023 mmol) に続いて、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0.682 g、2.251 mmol) を25℃で加えた。その反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、粗残渣 (0.41 g) を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→15%酢酸エチルというグラジエント溶離剤を用いることによって精製して、6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ [h] キナゾリン-4-イル-2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート (0.26 g、収率45.4%) を灰白色固体として得た。

【0590】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.23 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 4.40–4.27 (m, 2H), 3.30–3.17 (m, 2H), 2.97–2.88 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.92–1.82 (m, 4H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 18H)

10

20

30

40

50

【0591】

工程-5: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-アミン

【0592】

DMSO (2.5 mL) 中の6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-イル2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート (0.25 g, 0.447 mmol) の攪拌溶液に、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (0.109 g, 0.536 mmol) に続いて、トリエチルアミン (0.498 mL, 3.57 mmol) を25℃で加えた。その反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を室温にし、DCM (50 mL) で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。分離した有機層を水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗残渣 (0.321 g) を得た。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0→0.5%メタノールという溶離剤を用いることによって精製して、(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブロモ-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロベンゾ[h]キナゾリン-4-アミン (0.14 g, 収率65.4%) を得た。

【0593】

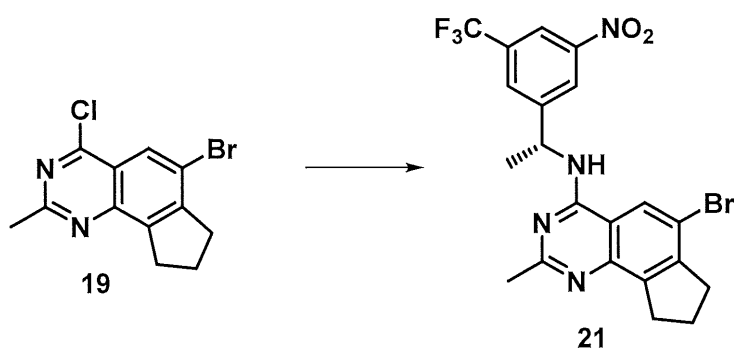
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 4H), 1.53 (d, J=7.0 Hz, 3H)

【0594】

中間体-21: (R)-6-ブロモ-2-メチル-N-(1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

【0595】

【化43】



【0596】

1, 4-ジオキサソ (30 mL) 中の6-ブロモ-4-クロロ-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン (1 g, 3.36 mmol) (中間体-19) の攪拌溶液に、(R)-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (0.909 g, 3.36 mmol) 及びジイソプロピルアミン (1.761 mL, 10.08 mmol) をマイクロウェーブバイアルにおいて室温で加えた。その反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を真空で濃縮して、粗化合物を2.0 g得た。この粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー

によって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離（0→50％）で精製して、（R）-6-ブromo-2-メチル-N-（1-（3-ニトロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン（1.5 g、収率90％）を粘性黄色固体として得た。

【0597】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.61（t, $J=1.8$ Hz, 1H）, 8.53（d, $J=7.3$ Hz, 1H）, 8.46（s, 1H）, 8.36-8.30（m, 2H）, 5.73-5.55（m, 1H）, 3.29-3.13（m, 2H）, 3.13-2.85（m, 2H）, 2.36（s, 3H）, 2.19-2.08（m, 2H）, 1.66（d, $J=7.1$ Hz, 3H） MS（ m/z ）=495.10（ $M+1$ ）

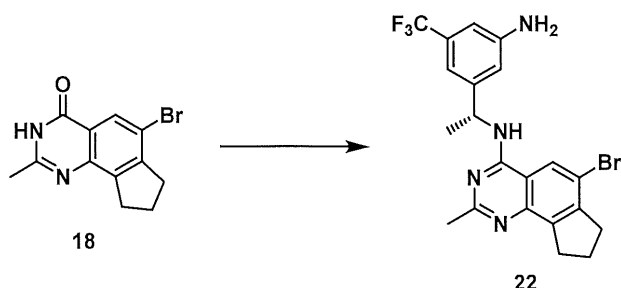
10

【0598】

中間体-22：（R）-N-（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

【0599】

【化44】



20

【0600】

DMF（60 mL）中の6-ブromo-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン（中間体-18）（2.0 g、7.16 mmol）（中間体-18）及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（4.75 g、10.75 mmol）の溶液に、DBU（5.40 mL、35.8 mmol）を加えてから、（R/S）-3-（1-アミノエチル）-5-（トリフルオロメチル）アニリン（1.975 g、9.67 mmol）を室温で加えた。得られた反応混合物を120℃で2時間攪拌した。その反応混合物を氷冷水（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（60 mL×3）で抽出し、水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、粗残渣（3.1 g）を得た。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→30％酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いることによって精製して、（R）-N-（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン（1.5 g、収率45.0％）を無色油として得た。

30

40

【0601】

MS（ES+） m/z =465.1（ $M+$ ）

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.52（s, 1H）, 8.35（d, $J=7.8$ Hz, 1H）, 6.91-6.81（m, 2H）, 6.70（d, $J=1.9$ Hz, 1H）, 5.53（d, $J=11.8$ Hz, 3H）, 3.23（t, $J=7.7$ Hz, 2H）, 3.03（t, $J=7.5$ Hz, 2H）, 2.39（s, 3H）, 2.19-2.09（m, 2H）, 1.54（d, $J=7.1$ Hz, 3H）

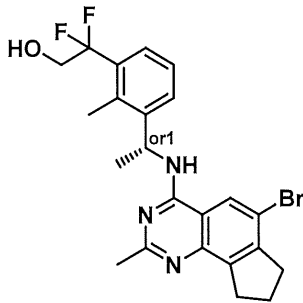
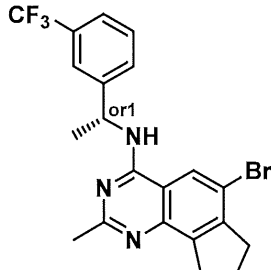
【0602】

中間体18及び適切なアミンを用いて、中間体-22において上記されているのと同様の手順に従って、表2に開示されている下記の間体を調製した。

50

【0603】

【表2】

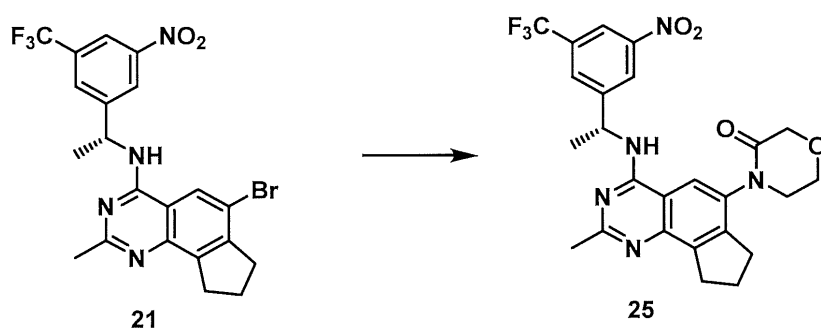
中間体	化学構造	L C M S (m/z) データ
23		476.11
24		450.10

【0604】

中間体-25: (R)-4-(2-メチル-4-(1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)モルホリン-3-オン

【0605】

【化45】



【0606】

ジオキサン(20mL)中の(R)-6-ブromo-2-メチル-N-(1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(中間体-21)(500mg、1.009mmol)、モルホリン-3-オン(306mg、3.03mmol)、 K_2CO_3 (279mg、2.019mmol)の溶液を取り、マイクロウェーブバイアルにおいて、 N_2 で5分脱気してから、 $Cu(I)I$ (19.23mg、0.101mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で16時間加熱した。その反応混合物を真空中で濃縮し、粗物(0.9g)を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン

中の酢酸エチルによるグラジエント溶離（0→60％）で精製して、（R）-4-（2-メチル-4-（（1-（3-ニトロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル）モルホリン-3-オン（450mg、収率86％）を灰白色固体として得た。

【0607】

MS (ES+) $m/z = 516.0$ (M+1)

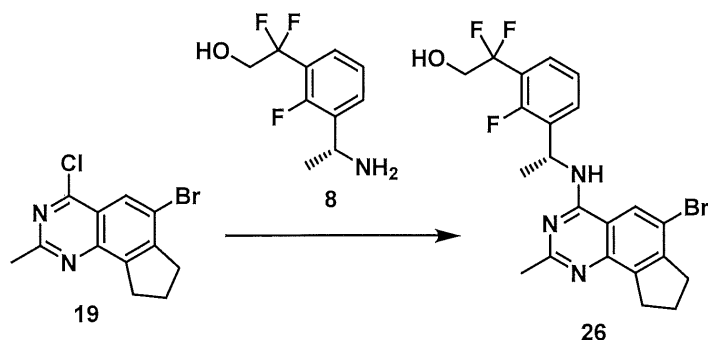
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.37–8.30 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 5.73–5.64 (m, 1H), 4.09–4.00 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 4H), 3.28–3.19 (m, 3H), 3.19–3.11 (m, 2H), 2.95–2.85 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 2H), 1.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0608】

中間体-26: (R)-2-（3-（1-（（6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2,2-ジフルオロエタン-1-オール

【0609】

【化46】



【0610】

ジオキサン（5.0ml）中の6-ブromo-4-クロロ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン（中間体-19）（200mg、0.672mmol）の攪拌溶液に、（R）-2-（3-（1-アミノエチル）-2-フルオロフェニル）-2,2-ジフルオロエタン-1-オール（中間体-8）（147mg、0.672mmol）及びDIPEA（0.352ml、2.016mmol）をマイクロウェーブバイアルにおいて加えた。得られた反応混合物を100℃で16時間加熱した。出発物質が完全に消費された後、その反応混合物を真空で濃縮して、粗生成物（371mg）を得た。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→40％酢酸エチルという溶離剤を用いることによって精製して、（R）-2-（3-（1-（（6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）-2-フルオロフェニル）-2,2-ジフルオロエタン-1-オール（300mg、収率93％）を得た。

【0611】

MS (ES+) $m/z = 481.11$ (M+1)

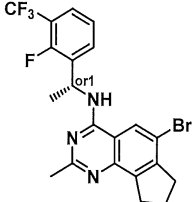
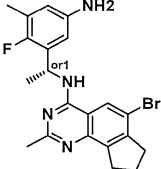
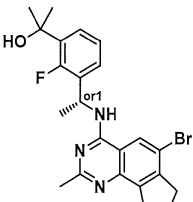
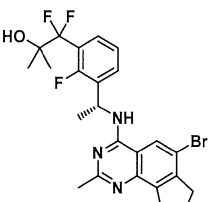
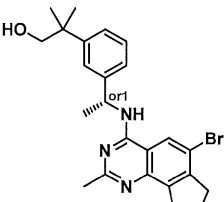
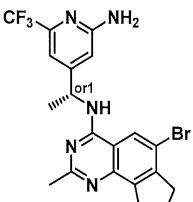
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.68–7.60 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.84–5.76 (m, 1H), 4.84–4.73 (m, 1H), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.29–3.16 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20–2.07 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

【0612】

上記の中間体－２６と同様の手順を用いるとともに、中間体－１９及び適切なアミンを用いて、表３に開示されている下記の実施例を調製した。

【０６１３】

【表３】

中間体	化学構造	L C M S (m / z) データ
27		468.0
28		429.04
29		460.10
30		510.11
31		454.11
32		466.10

10

20

30

40

50

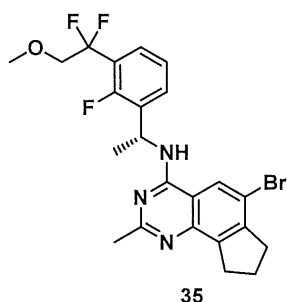
33		504.18
34		482.05

【0614】

中間体-35: (R)-6-ブromo-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

【0615】

【化47】



【0616】

DCM (10 mL) 中の (R)-2-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール (300 mg、0.625 mmol) (中間体-26) の攪拌溶液に、1,8-ビス(ジメチルアミノ)ナフタレン (361 mg、1.686 mmol)、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (231 mg、1.561 mmol) を 0℃ で加えた。得られた不均一な反応塊を室温で 20 時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を DCM (50 mL) で希釈し、セライトでろ過し、ろ液を 10% HCl 水溶液で洗浄した。分離した有機層を水 (20 mL)、ブライン (30 mL) で再び洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物 (500 mg) を得た。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 20% 酢酸エチルによるグラジエント溶離で精製して、(R)-6-ブromo-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]

キナゾリン-4-アミン (120 mg、収率 38.83%) を無色液体として得た。

【0617】

MS (ES+) $m/z = 496.05$ (M+2)

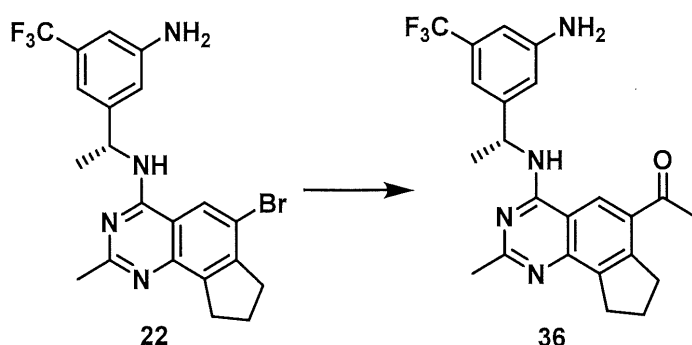
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65–2.60 (m, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.28–7.23 (m, 1H), 5.81–5.73 (m, 1H), 4.05–3.93 (m, 2H), 3.26–3.29 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17–1.99 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0618】

中間体-36: (R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン

【0619】

【化48】



【0620】

トルエン (20 ml) 中の (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (1.8 g、3.87 mmol) (中間体-22)、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン (1.075 ml、5.03 mmol) 及び $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.272 g、0.387 mmol) の混合物を 100°C で 16 時間加熱した。反応の終了後、その反応塊を室温まで冷やし、セライト床でろ過し、溶媒を真空で除去し、その残渣を 2 N の HCl (10 ml) 及び THF (30 ml) に懸濁させた。得られた混合物を 2 時間、室温で攪拌し、 NaHCO_3 水溶液で塩基性にしてから、 EtOAc (3×50 ml) で抽出した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空で濃縮して、粗化合物を 5.5 g 得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 20→30% 酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いることによって精製して、(R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン (1.2 g、収率 72.4%) を無色油として得た。

【0621】

MS (ES+) $m/z = 429.1$ (M+1)

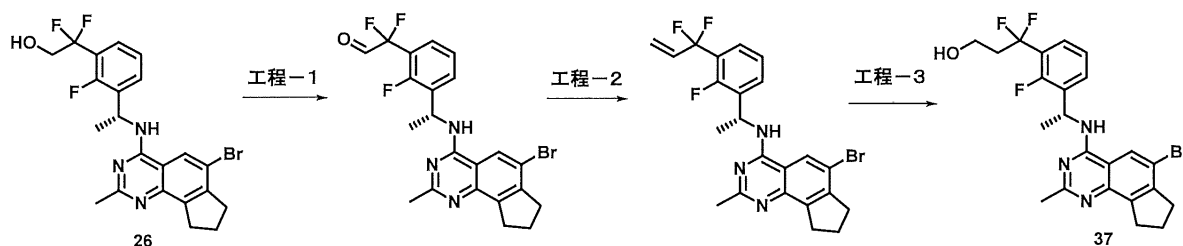
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90–6.88 (m, 1H), 6.87–6.85 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 5.68–5.61 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

【0622】

中間体-37: (R)-3-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロプロパン-1-オール

【0623】

【化49】



10

【0624】

工程-1: (R)-2-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセトアルデヒド

【0625】

ジクロロメタン(20ml)中の塩化オキサリル(0.087ml、0.999mmol)の溶液を-78℃で取り、その溶液に、無水DMSO(0.136ml、1.915mmol)を加えた。その混合物を-60℃で30分維持した。その反応混合物に、ジクロロメタン(10ml)中の(R)-2-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オール(400mg、0.833mmol)(中間体-26)の溶液を加え、-60℃で30分、激しく攪拌した。その後、トリエチルアミン(0.522ml、3.75mmol)をその反応混合物に加え、室温で6時間攪拌した。終了後、反応混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈し、水(50ml)及びブライン(50ml)で洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させて、粗物(R)-2-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセトアルデヒドを得た。その粗生成物は、次の工程では、そのままの状態を使用した。

20

MS(ES+)m/z=478.05(M+)

【0626】

工程-2: (R)-6-ブromo-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロアリル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

【0627】

THF(20ml)中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド(892mg、2.496mmol)の懸濁液に、KHMDs(2.496ml、2.496mmol)を0℃で加えた。その黄色混合物を0℃で30分攪拌した。5mlのTHF中の(R)-2-(3-(1-(6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセトアルデヒド(398mg、0.832mmol)の溶液をその反応混合物に加えた。その黄色懸濁液を再び、室温で16時間攪拌した。終了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離(0→30%)で精製して、(R)-6-ブromo-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロアリル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

30

40

50

(140mg、収率35.3%)を無色粘性固体として得た。

【0628】

MS (ES+) $m/z = 476.1$ (M+)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.57–8.54 (m, 1H), 8.48–8.45 (m, 1H), 7.67–7.59 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 1H), 7.29–7.22 (m, 1H), 6.47–6.34 (m, 1H), 5.78–5.68 (m, 1H), 5.67–5.54 (m, 2H), 3.24–3.17 (m, 2H), 3.07–2.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17–2.06 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H)

【0629】

工程-3: (R)-3-(3-(1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロプロパン-1-オール

【0630】

THF (10ml) 中の (R)-6-ブロモ-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロアリル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (142mg, 0.298mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.491ml, 1.491mmol) を 0°C で加えた。得られた溶液を室温まで昇温させてから、3時間攪拌した。その溶液を再び 0°C まで冷やし、10NのNaOH (0.298ml, 1.49mmol) で滴下処理してから、 H_2O_2 (0.304ml, 2.98mmol) をゆっくり加えた。得られた混合物を室温まで昇温させ、再び、1時間攪拌した。その反応混合物を10% HCl (10ml) で希釈し、酢酸エチル (20ml $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗物 (R)-3-(3-(1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロプロパン-1-オール (70mg) を緑色粘性固体として得、次の工程では、そのままの状態を使用した。

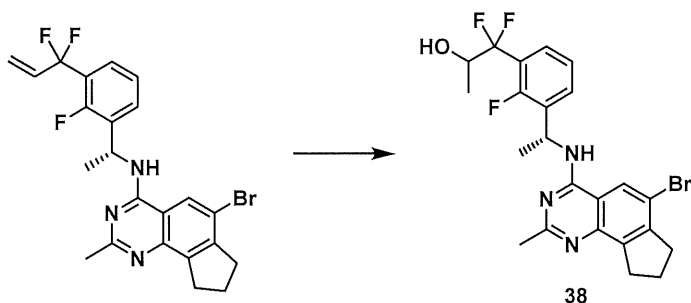
MS (ES+) $m/z = 494.11$ (M+)

【0631】

中間体-38: 1-(3-(1-((R)-1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【0632】

【化50】



【0633】

THF (20ml) 中の (R)-6-ブロモ-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロアリル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (800mg, 1.679mmol) の溶液に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (8.40ml, 8.40mmol) を 0°C で加えた。その溶液を室温まで昇温させてから、3時間攪拌した。その溶液を再び 0°C まで冷やし、10NのNaO

H (2.0 ml) で滴下処理してから、 H_2O_2 (1.715 ml、16.79 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温まで昇温させ、1時間攪拌した。その反応混合物を10% HCl水溶液 (10 ml) で希釈し、酢酸エチル (60 ml $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0 $\rightarrow$ 30%) で精製して、1-(3-((R)-1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル)-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール (360 mg、収率43.4%) を白色固体として得た。

【0634】

MS (ES+) m/z = 494.17 (M+)

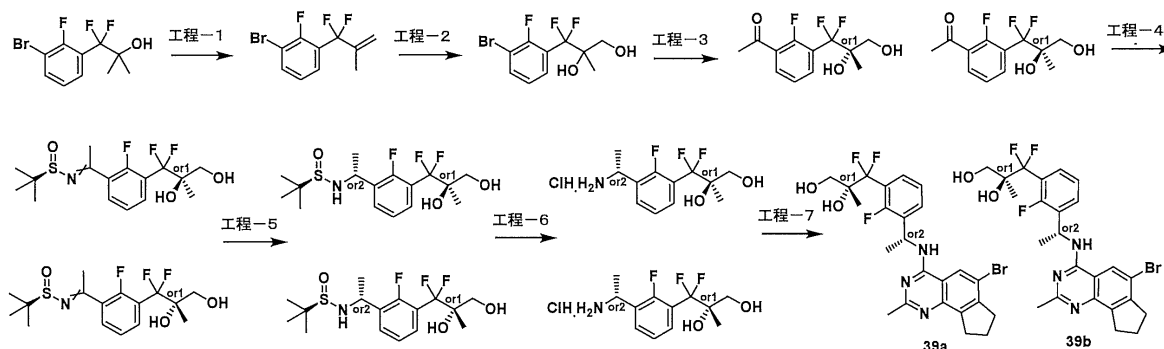
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.49–8.41 (m, 1H), 7.66–7.56 (m, 1H), 7.41–7.32 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 1H), 5.85–5.75 (m, 1H), 5.60–5.55 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.27–3.18 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.40–2.28 (m, 3H), 2.18–2.08 (m, 2H), 1.62–1.54 (m, 3H), 1.17–1.12 (m, 3H)

【0635】

中間体-39: 3-(3-((R/S)-1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4) アミノ) エチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (化合物-39a) 及び3-(3-((S/R)-1-((6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4) アミノ) エチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (化合物-39b)

【0636】

【化51】



【0637】

工程-1: 1-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルアリル)-2-フルオロベンゼン

【0638】

ジクロロメタン (130 ml) 中の1-(3-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (12.5 g、44.2 mmol) の溶液に、マーティンスルフラン (29.7 g、44.2 mmol) を室温に加えた。その反応混合物を室温で30分攪拌した。反応の終了後、その反応混合物を減圧下で濃縮して、粗残渣を21.0 g得た。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0 $\rightarrow$ 2%) で精製して、1-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルアリル)-2-フルオロベンゼン (8.1 g、収率69.2%) を無色液体として得た。

【0639】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.72–7.64 (m, 1H),

7.55–7.47 (m, 1H), 7.17–7.08 (m, 1H), 5.36–5.21 (m, 2H), 1.91–1.84 (m, 3H) GCMS (m/z) = 264.10 (M+)

【0640】

工程-2: 3-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

【0641】

アセトン(60ml)及び水(15ml)中の1-ブromo-3-(1,1-ジフルオロ-2-メチルアリル)-2-フルオロベンゼン(7.0g、26.4mmol)の溶液に、N-メチルモルホリンN-オキシド(6.19g、52.8mmol)及びカリウムオスレート二水和物(0.584g、1.584mmol)を室温に加えた。その反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を冷水(70ml)で希釈し、化合物を酢酸エチル(70ml×3)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を14.0g得た。得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離(0→60%)で精製して、3-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール(6.7g、収率85%)を褐色液体として得た。

【0642】

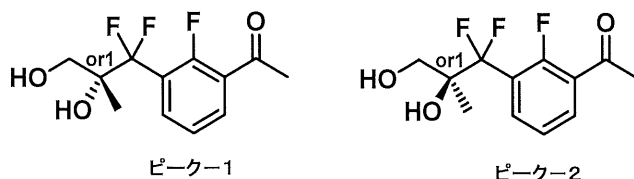
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90–7.79 (m, 1H), 7.54–7.42 (m, 1H), 7.31–7.20 (m, 1H), 4.07–3.98 (m, 1H), 3.57–3.55 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 3.38–3.30 (m, 1H), 1.18 (s, 3H)

【0643】

工程-3: (R/S)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(ピーク-1)及び(S/R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン(ピーク-2)

【0644】

【化52】



【0645】

3-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオールを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成し、キラルクロマトグラフィー(装置の方法: ME OH__0.1% DEA__100__B__1.0ML__8MIN、流速: 1.00ml/分)によってさらに分離して、2つの異性体をそれぞれピーク-1及びピーク-2として得た。

【0646】

ピーク-1: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98–7.83 (m, 1H), 7.73–7.62 (m, 1H), 7.45–7.34 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.74 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.52–3.36 (m, 2H), 2.59 (d, J=4.3Hz, 3H), 1.21 (s, 3H)

キラル純度-99.93%、(RT-3.75)

【0647】

ピーク-2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.95–7.84 (m, 1H), 7.72–7.64 (m, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.74 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.50–3.33 (m, 2H), 2.59 (d, $J=4.3$ Hz, 3H), 1.21 (s, 3H)

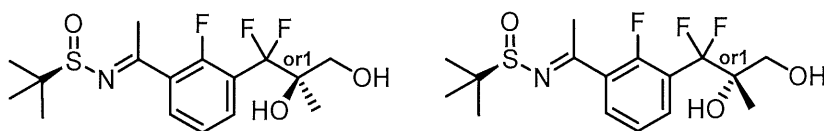
キラル純度-93.76%、(RT-4.28)

【0648】

工程-4: (R)-N-(1-(3-((R/S)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-1) 及び (R)-N-(1-(3-((S/R)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-2)

【0649】

【化53】



【0650】

(R/S)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン (ピーク-1) 及び (S/R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-オン (ピーク-2) (ピーク-1及びピーク-2は、別々に供した)を用いることによって、中間体-1の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成して、ピーク-1及びピーク-2をそれぞれ得た。

【0651】

ピーク-1:

MS (ES+) m/z = 366.35 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79–7.68 (m, 1H), 7.64–7.55 (m, 1H), 7.42–7.32 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.73 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.48–3.36 (m, 2H), 2.68 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)

【0652】

ピーク-2:

MS (ES+) m/z = 366.35 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78–7.68 (m, 1H), 7.63–7.54 (m, 1H), 7.42–7.31 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.73 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.50–3.38 (m, 2H), 2.68 (d, $J=2.6$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)

【0653】

工程-5: (R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-1) 及び (R)-N-((S/R)-1-(3-((S/R)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-2)

【0654】

10

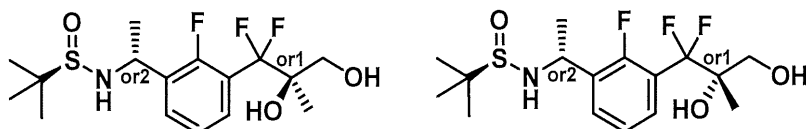
20

30

40

50

【化54】



【0655】

(R)-N-(1-(3-((R/S)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-1) 及び (R)-N-(1-(3-((S/R)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-2) (ピーク-1 及びピーク-2 は、別々に供した) を用いるとともに、中間体-2 の工程-4 に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成して、それぞれピーク-1 及びピーク-2 の主要異性体を得た。

【0656】

ピーク-1:

MS (ES+) $m/z = 368.35$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69–7.63 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.31–7.23 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.71–4.65 (m, 2H), 3.48–3.35 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 9H)

【0657】

ピーク-2:

MS (ES+) $m/z = 368.35$ (M+1)

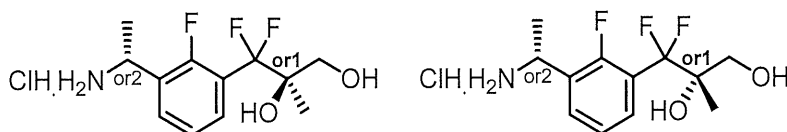
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69–7.63 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 7.30–7.23 (m, 1H), 5.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.76–4.61 (m, 2H), 3.44–3.38 (m, 2H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 9H)

【0658】

工程-6: (R/S)-3-(3-((R/S)-1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール塩酸塩 (ピーク-1) 及び (S/R)-3-(3-((S/R)-1-アミノエチル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチルプロパン-1,2-ジオール塩酸塩 (ピーク-2)

【0659】

【化55】



【0660】

(R)-N-((R/S)-1-(3-((R/S)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-1) 及び (R)-N-((S/R)-1-(3-((S/R)-1,1-ジフルオロ-2,3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (ピーク-2)

ー２）を用いるとともに、中間体ー１の工程ー４に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【０６６１】

ピークー１：

MS (ES+) $m/z = 263.95$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 2H), 7.84–7.76 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 5.43–5.21 (m, 1H), 4.77–4.55 (m, 1H), 3.46–3.37 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)

【０６６２】

ピークー２：

MS (ES+) $m/z = 364.15$ (M+1)

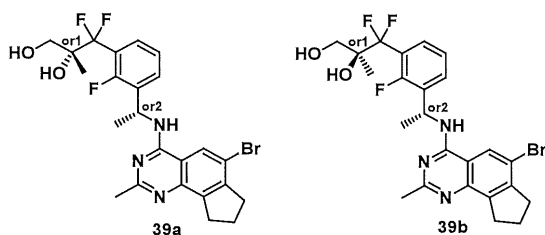
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 2H), 7.81–7.74 (m, 1H), 7.53–7.45 (m, 1H), 7.41–7.33 (m, 1H), 5.37–5.28 (m, 1H), 4.77–4.55 (m, 1H), 3.46–3.37 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)

【０６６３】

工程ー７：(R/S)ー３ー(３ー((R/S)ー１ー((６ーブromoー２ーメチルー８，９ージヒドロー７Hーシクロペンタ[h]キナゾリンー４ーイル)アミノ)エチル)ー２ーフルオロフェニル)ー３，３ージフルオロー２ーメチルプロパンー１，２ージオール(ピークー１)(39a)及び(S/R)ー３ー(３ー((S/R)ー１ー((６ーブromoー２ーメチルー８，９ージヒドロー７Hーシクロペンタ[h]キナゾリンー４ーイル)アミノ)エチル)ー２ーフルオロフェニル)ー３，３ージフルオロー２ーメチルプロパンー１，２ージオール(ピークー２)(39b)

【０６６４】

【化５６】



【０６６５】

中間体ー１９、並びに(R/S)ー３ー(３ー((R/S)ー１ーアミノエチル)ー２ーフルオロフェニル)ー３，３ージフルオロー２ーメチルプロパンー１，２ージオール塩酸塩(ピークー１)及び(S/R)ー３ー(３ー((S/R)ー１ーアミノエチル)ー２ーフルオロフェニル)ー３，３ージフルオロー２ーメチルプロパンー１，２ージオール塩酸塩(ピークー２)を用いるとともに、中間体ー２１の合成に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を調製した。

中間体ー３９a：MS (ES+) $m/z = 526.32$ (M+2)，

中間体ー３９b：MS (ES+) $m/z = 526.30$ (M+2)

【０６６６】

中間体ー４０：(R/S)ーNー(３ー(１ーアミノエチル)ー５ーフルオロフェニル)アセトアミド塩酸塩

【０６６７】

10

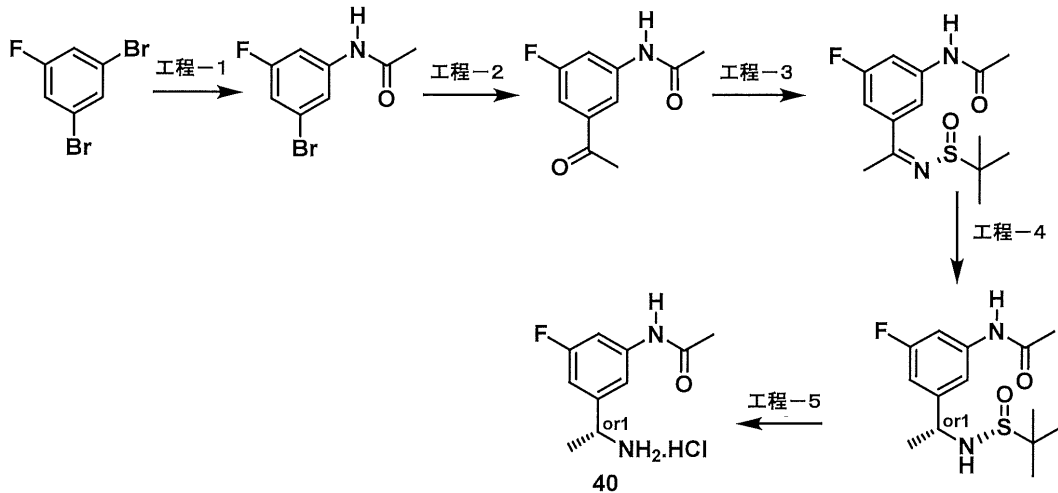
20

30

40

50

【化 57】



10

【0668】

工程-1：N-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)アセトアミド

【0669】

ジオキサン(200ml)中に1,3-ジブロモ-5-フルオロベンゼン(25g、98mmol)(市販のもの)及びアセトアミド(7.56g、128mmol)の溶液を含むRBに、 Cs_2CO_3 (48.1g、148mmol)を加えた。窒素を15分パージすることによって、その混合物を十分に脱酸素してから、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.803g、1.969mmol)及びキシントホス(1.140g、1.969mmol)を加えた。得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の終了後、反応塊を室温まで冷やし、酢酸エチル(500ml)で希釈し、セライトでろ過した。そのろ液を真空下で濃縮し、その粗生成物(30g)をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の30%酢酸エチルによるグラジエント溶離によって精製して、N-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)アセトアミド(15g、収率65.6%)を得た。

20

【0670】

MS(ES+) $m/z = 234.1$ (M+2)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.29(s, 1H), 7.64-7.61(m, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 2.07(s, 3H)

30

【0671】

工程-2：N-(3-アセチル-5-フルオロフェニル)アセトアミド

【0672】

N-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコルに従うことによって、標題化合物を合成した。

40

【0673】

GCMS(m/z) = 195.15 (M+)

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(s, 1H), 7.88-7.81(m, 2H), 7.45-7.35(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.08(s, 3H)

【0674】

工程-3：(R)-N-(3-(1-(tert-butylsulfinyl)イミノ)エチル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド

【0675】

N-(3-アセチル-5-フルオロフェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体

50

－ 2 の工程－ 3 に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【 0 6 7 6 】

MS (ES+) $m/z = 299.34$ (M+1)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 1H), 7.83–7.79 (m, 1H), 7.39–7.32 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)

【 0 6 7 7 】

工程－ 4 : N－ (3－ ((R/S)－ 1－ ((R)－tert－ブチルスルフィニル) アミノ) エチル)－ 5－フルオロフェニル) アセトアミド

【 0 6 7 8 】

(R)－N－ (3－ (1－ (tert－ブチルスルフィニル) イミノ) エチル)－ 5－フルオロフェニル) アセトアミドを用いるとともに、中間体－ 2 の工程－ 4 に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【 0 6 7 9 】

MS (ES+) $m/z = 301.28$ (M+1)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.25–7.21 (m, 1H), 6.96–6.92 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.38–4.28 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 1.12 (s, 9H)

【 0 6 8 0 】

工程－ 5 : (R/S)－N－ (3－ (1－アミノエチル)－ 5－フルオロフェニル) アセトアミド塩酸塩

【 0 6 8 1 】

N－ (3－ ((R/S)－ 1－ ((R)－tert－ブチルスルフィニル) アミノ) エチル)－ 5－フルオロフェニル) アセトアミドを用いるとともに、中間体－ 2 の工程－ 5 に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【 0 6 8 2 】

MS (ES+) $m/z = 301.28$ (M+1)

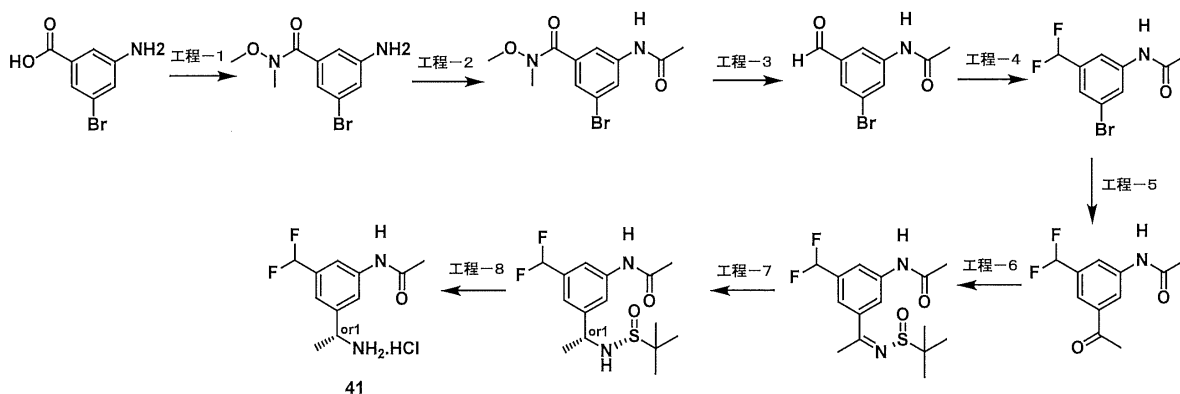
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.71–8.47 (m, 3H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.18–7.13 (m, 1H), 4.42–4.23 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H)

【 0 6 8 3 】

中間体－ 41 : (R/S)－N－ (3－ (1－アミノエチル)－ 5－ (ジフルオロメチル) フェニル) アセトアミド塩酸塩

【 0 6 8 4 】

【 化 5 8 】



10

20

30

40

50

【0685】

工程-1: 3-アミノ-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0686】

DMF (10 ml) 中の3-アミノ-5-ブロモ安息香酸 (24 g、111 mmol) (市販のもの) の攪拌溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (108 g、111 mmol) 及び DIPEA (233 ml、1333 mmol) を加え、この混合物を15分攪拌してから、HATU (46.5 g、122 mmol) を室温で加えた。得られた反応塊を25℃で16時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応塊を0℃まで冷やし、冷水を加え、固体生成物を沈殿させた。その固体生成物をろ過し、真空下で乾燥して、3-アミノ-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (28 g、収率97%) を灰白色固体として得た。

10

【0687】

MS (ES+) $m/z = 260.96$ (M+2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.83–6.81 (m, 1H), 6.78–6.73 (m, 1H), 6.73–6.70 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)

【0688】

工程-2: 3-アセトアミド-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

【0689】

DCM (200 ml) 中の3-アミノ-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (28 g、108 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (37.7 ml、216 mmol) 及び触媒量のDMAP (0.660 g、5.40 mmol) を室温で加えた。その反応塊を0℃まで冷やしてから、塩化アセチル (9.22 ml、130 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を室温にし、16時間攪拌した。DCM (500 ml) を加え、それを水 (200 ml) 及びブライン (200 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗塊 (32 g) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→30%酢酸エチルをグラジエント溶離剤として用いて精製して、3-アセトアミド-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (12 g、収率36.9%) を白色固体として得た。

20

【0690】

MS (ES+) $m/z = 303.21$ (M+2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.01–8.00 (m, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

30

【0691】

工程-3: N-(3-ブロモ-5-ホルミルフェニル)アセトアミド

【0692】

THF (100 ml) 中の3-アセトアミド-5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (12 g、39.8 mmol) の攪拌溶液に、トルエン (47.8 ml、47.8 mmol) 中の1MのDIBAL-Hを-78℃で30分滴下した。得られた反応塊を3時間、-78℃で攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応塊を塩化アンモニウムの氷冷飽和溶液に注ぎ、酢酸エチル (900 ml) で希釈した。その層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗塊 (18 g) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→50%EtOAcをグラジエント溶離剤として用いて精製して、N-(3-ブロモ-5-ホルミルフェニル)アセトアミド (6 g、収率62.2%) を白色固体として得た。

40

【0693】

MS (ES+) $m/z = 244.1$ (M+2)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.18–8.15 (m, 1H), 8.07–8.02 (m, 1H), 7.7

50

7-7.75 (m, 1H), 2.09 (s, 3H)

[0694]

工程-4: N-(3-ブromo-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0695]

DCM (100 ml) 中の N-(3-ブromo-5-ホルミルフェニル)アセトアミド (5 g, 20.66 mmol) の冷やした (-15°C) の溶液に、DAST (13.64 ml, 103 mmol) を滴下した。その混合物を15分攪拌してから、室温にした。反応の終了後、その混合物を、氷冷した飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 ml) に注ぎ、生成物を DCM (100 ml × 2) において抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml) 及びブライン (100 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で蒸発させた。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0→10% 酢酸エチルをグラジエント溶離剤として用いることによって精製して、N-(3-ブromo-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (0.7 g, 収率 12.83%) を得た。

[0696]

MS (ES+) m/z = 266.1 (M+2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.03 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H)

[0697]

工程-5: N-(3-アセチル-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0698]

N-(3-ブromo-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

[0699]

MS (ES+) m/z = 228.2 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.12 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

[0700]

工程-6: (R)-N-(3-(1-(tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0701]

N-(3-アセチル-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

[0702]

MS (ES+) m/z = 331.34 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.11 (t, J = 55.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)

[0703]

工程-7: N-(3-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

[0704]

(R)-N-(3-(1-(tert-ブチルスルフィニル)イミノ)エチル)-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-

10

20

30

40

50

4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0705】

MS (ES+) $m/z = 333.40$ (M+1)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 7.81–7.79 (m, 1H), 7.63–7.61 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.40–4.37 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H)

【0706】

工程-8: (R/S)-N-(3-(1-アミノエチル)-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミド塩酸塩

【0707】

N-(3-((R/S)-1-((R)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-5-(ジフルオロメチル)フェニル)アセトアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0708】

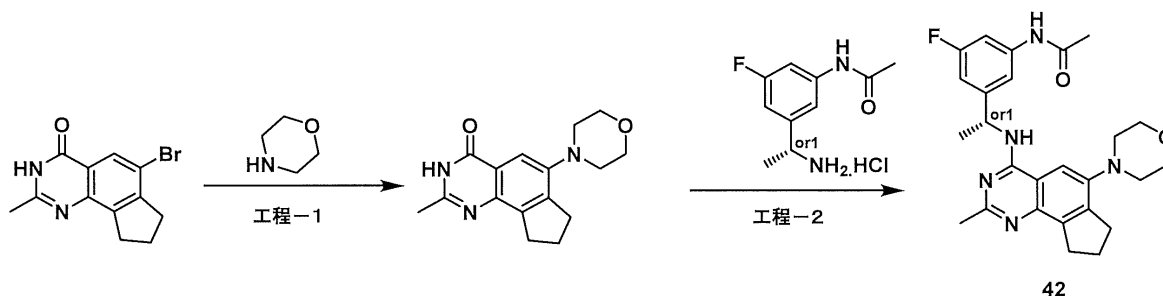
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 8.53–8.36 (m, 3H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 55.7$ Hz, 1H), 4.55–4.31 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)

【0709】

中間体-42: (R/S)-N-(3-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド

【0710】

【化59】



【0711】

工程-1: 2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン

【0712】

NMP (200ml) 中の6-ブロモ-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン (5g, 17.91mmol) (中間体-18) の攪拌溶液に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.640g, 1.791mmol)、BINAP (2.231g, 3.58mmol) 及びナトリウムtert-ブトキシド (3.44g, 35.8mmol) を室温で加えた。得られた混合物を120℃で16時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を水 (100ml) で希釈し、酢酸エチル (150ml×2) で抽出した。有機層を水 (100ml)、ブライン (100ml) によって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗生成物 (5.4g) を得た。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ

ーによって、ヘキサン中の0→80%酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いることによって精製して、2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(1.8g、収率35.2%)を灰色固体として得た。

【0713】

MS (ES+) m/z = 286.34 (M+1)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.79–3.74 (m, 4H), 3.07 (t, J = 7.3Hz, 2H), 3.00–2.91 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.12–2.04 (m, 2H)

10

【0714】

工程-2: (R/S)-N-(3-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド

【0715】

DMF (10ml) 中の2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(0.25g、0.876mmol)の攪拌溶液に、DBU (1.321ml、8.76mmol) 及びBOP (0.581g、1.314mmol) を順に加え、15分、室温で攪拌してから、(R/S)-N-(3-(1-アミノエチル)-5-フルオロフェニル)アセトアミド塩酸塩(0.306g、1.314mmol) (中間体-40)を加えた。得られた混合物を120℃で2時間加熱した。その反応塊を室温にし、それを氷冷水(20ml)に注いだ。その黄色固体を沈殿させ、ろ過し、乾燥した。その残渣をDCM (50ml)に溶解させ、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗塊(300mg)をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→100%酢酸エチルをグラジエント溶離剤として用いて精製して、(R/S)-N-(3-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド(0.2g、収率49.2%)を褐色固体として得た。

20

MS (ES+) m/z = 464.23 (M+1)

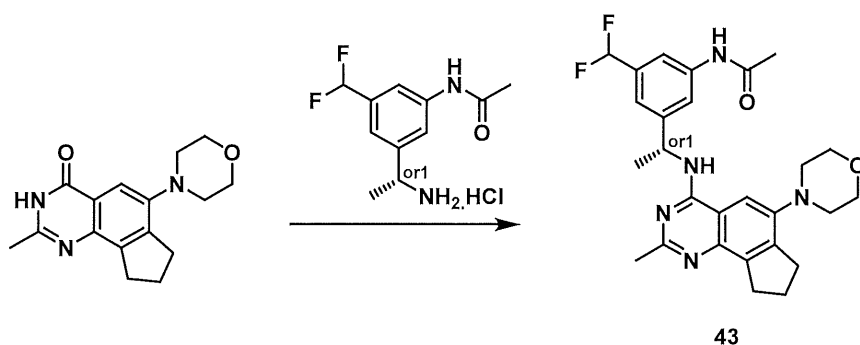
30

【0716】

中間体-43: (R/S)-N-(3-(ジフルオロメチル)-5-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド

【0717】

【化60】



40

【0718】

2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オンを用いるとともに、中間体-42の工程-2に記載されている

50

ようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

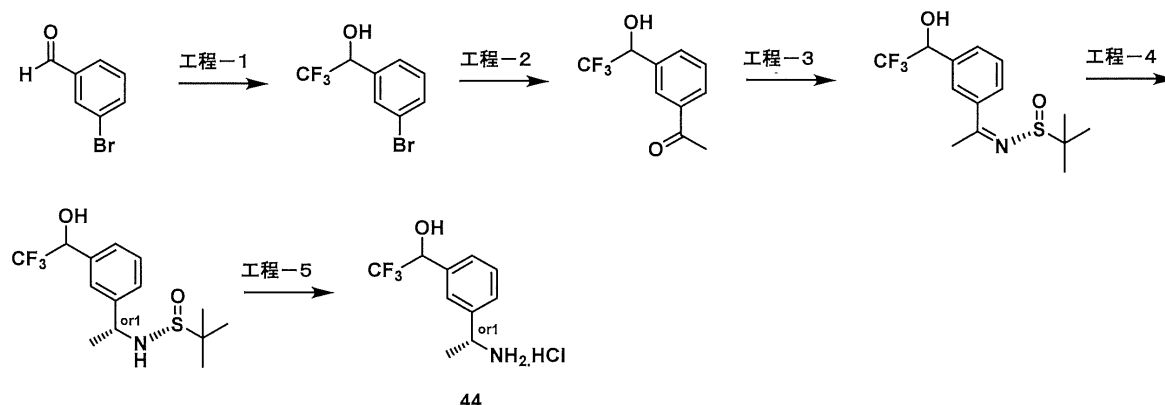
MS (ES+) $m/z = 496.24$ (M+)

【0719】

中間体-44：1-(3-((R/S)-1-アミノエチル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール塩酸塩

【0720】

【化61】



【0721】

工程-1：1-(3-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【0722】

テトラヒドロフラン(100ml)中の3-ブロモベンズアルデヒド(12g、64.9mmol)の攪拌溶液に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(13.83g、97mmol)及び触媒量のTBAF(12.97ml、12.97mmol)を0℃で加えた。その反応混合物を室温にし、16時間攪拌した。反応の終了後、その反応混合物を3NのHCl溶液(30ml)で希釈してから、30分攪拌した。その反応混合物を水(30ml)で希釈し、酢酸エチル(100ml×3)で抽出した。合わせた有機物をブライン(100ml)で洗浄し、Na2SO4で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗物(22g)を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→20%酢酸エチルを溶離剤として用いることによって精製して、1-(3-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(13g、収率79%)を淡褐色液体として得た。

【0723】

GCMS (m/z) = 255.97 (M+)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.67 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.00 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H)

【0724】

工程-2：1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エタン-1-オン

【0725】

1-(3-ブロモフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールを用いるとともに、中間体-1の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0726】

GCMS (m/z) = 218.13 (M+)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11-8.05 (m, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 6.99 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.36-5.24 (m, 1H)

), 2.60 (s, 3H)

【0727】

工程-3: (R/S)-2-メチル-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0728】

1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エタン-1-オンを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 321.28 (M+)

【0729】

工程-4: (R/S)-2-メチル-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミド

【0730】

(R/S)-2-メチル-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0731】

MS (ES+) m/z = 323.97 (M+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52-7.47 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)

【0732】

工程-5: 1-(3-((R/S)-1-アミノエチル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール塩酸塩

【0733】

(R/S)-2-メチル-N-(1-(3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)フェニル)エチリデン)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-1の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0734】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57-8.26 (m, 3H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【0735】

中間体-45: (R/S)-1-(3-(1-((6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール

【0736】

10

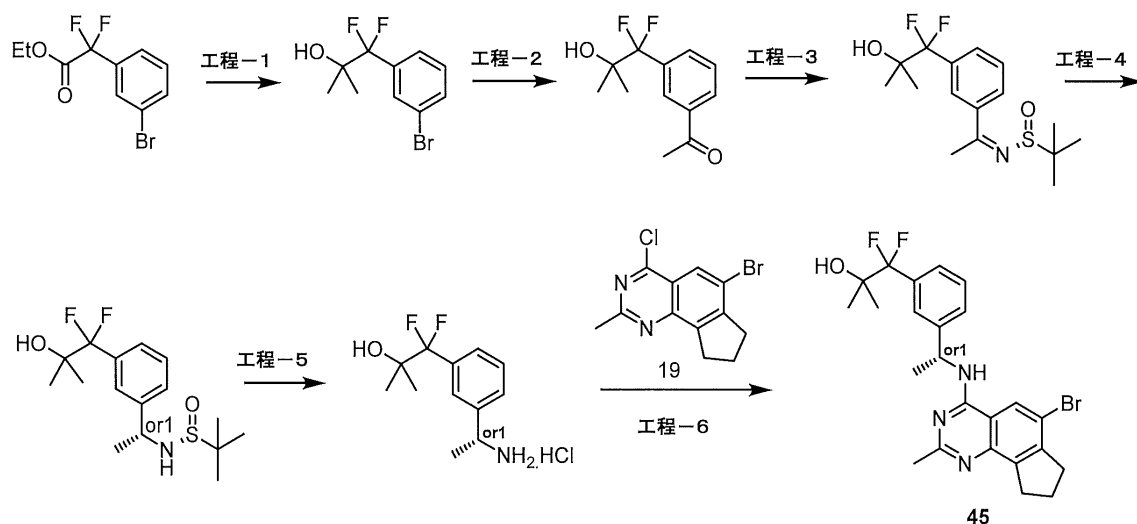
20

30

40

50

【化 6 2】



10

【0 7 3 7】

工程-1: 1-(3-ブロモフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール

【0 7 3 8】

中間体-2の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、市販のエチル2-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジフルオロアセテートから標題化合物を合成した。

20

【0 7 3 9】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73-7.69 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 6H)

【0 7 4 0】

工程-2: 1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エタン-1-オン

30

【0 7 4 1】

1-(3-ブロモフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オールを用いるとともに、中間体-2の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0 7 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13-8.07 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)

【0 7 4 3】

工程-3: (R/S)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

40

【0 7 4 4】

1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エタン-1-オンを用いるとともに、中間体-2の工程-3に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

LCMS $m/z = 332.28$ (M+1)

【0 7 4 5】

工程-4: (R/S)-2-メチル-N-((R/S)-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィ

50

ンアミド

【0746】

(R/S)-N-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル)エチリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

LCMS $m/z = 334.11$ ($M+1$)

【0747】

工程-5: (R/S)-1-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩

【0748】

(R/S)-2-メチル-N-((R/S)-1-(3-(1,1,2,2-テトラフルオロ-2-ヒドロキシエチル)フェニル)エチル)プロパン-2-スルフィンアミドを用いるとともに、中間体-2の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0749】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68–8.53 (m, 3 H), 7.69–7.64 (m, 1 H), 7.63–7.59 (m, 1 H), 7.55–7.45 (m, 2 H), 5.32 (s, 1 H), 4.57–4.38 (m, 1 H), 1.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.22–1.13 (m, 6 H)

【0750】

工程-6: (R/S)-1-(3-(1-((6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール

【0751】

(R/S)-1-(3-(1-アミノエチル)フェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール塩酸塩及び中間体-19を用いるとともに、中間体-21に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

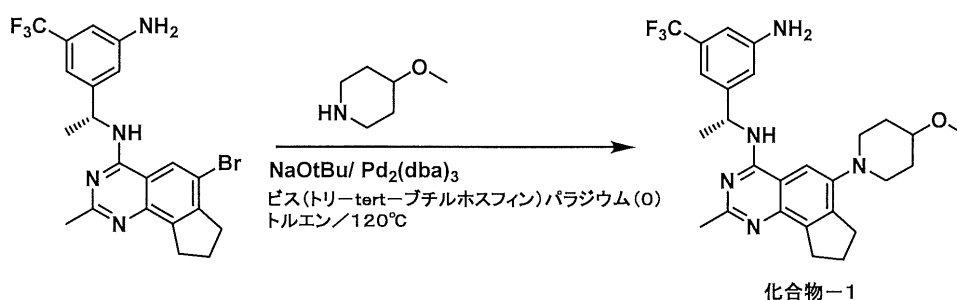
LCMS $m/z = 492.11$ ($M+2$)

【0752】

実施例-1: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(化合物-1)

【0753】

【化63】



【0754】

ジオキサン(10 ml)中の(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(200 mg, 0.430 mmol)(中間体-22)、4-メトキシピペリジン(49.5 mg, 0.430 mmol)、ナトリウム t e

rt-ブトキシド (83 mg、0.860 mmol) 及び 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (29.4 mg、0.086 mmol) の溶液を N₂ で 15 分脱気してから、Pd₂(dba)₃ (79 mg、0.086 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を 100 °C で 1 時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を酢酸エチル (40 ml) で希釈し、セライトでろ過し、残渣を酢酸エチル (20 ml × 2) で洗浄した。そのろ液を真空下で濃縮して、粗生成物 (291 mg) を得た。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 0 → 0.5 % MeOH によるグラジエント溶離を用いることによって精製して、(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (21 mg、収率 9.78%) を得た。

【0755】

MS (ES+) m/z = 500.24 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.54 (bs, 1H), 6.88–6.87 (m, 1H), 6.86–6.83 (s, 1H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.63–5.56 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27–3.17 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.85–2.78 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.13–2.04 (m, 2H), 2.03–1.91 (m, 3H), 1.75–1.65 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0756】

実施例-1において上記されているものと同様の手順を用いるとともに、市販の適切なアミンを用いて、表4に開示されている実施例を調製した。

【0757】

10

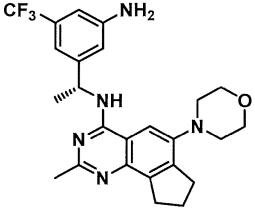
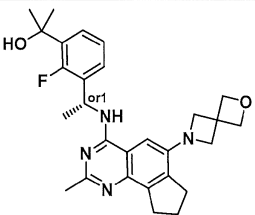
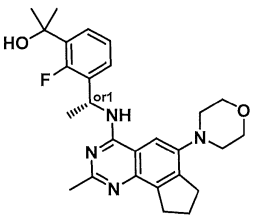
20

30

40

50

【表 4】

実施例	化学構造	L C M S 及び ^1H N M R データ
2	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 2)	MS (ES+) m/z = 472.30 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.86 – 6.82 (m, 1H), 6.73 – 6.66 (m, 1H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 4H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 4H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
3	 (R / S) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン - 2 - オール (化合物 - 3)	MS (ES+) m/z = 477.20 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.29 – 4.14 (m, 4H), 3.09 – 3.04 (m, 2H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).
4	 (R / S) - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - ((2 - メチル - 6 - モルホリノ - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル)	MS (ES+) m/z = 465.20 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (bs, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 1H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.82 – 8.80 (m, 4H), 3.24 – 2.93 (m, 8H), 2.51 - 2.47 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.52 – 1.50 (m, 6H).

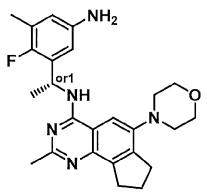
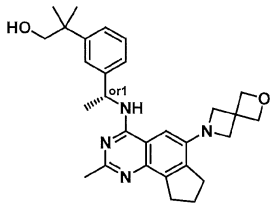
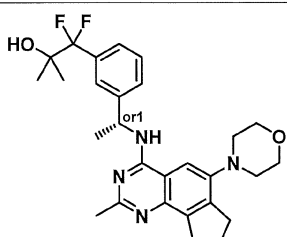
10

20

30

40

50

	ル) プロパン-2-オール (化合物-4)	
5	 (R/S)-N-(1-(5-アミノ-2-フルオロ-3-メチルフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-5)	MS(ES+) $m/z = 436.17$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.44 - 6.42 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 4H), 3.25 - 2.87 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.14 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
6	 (R/S)-2-メチル-2-(3-(1-((2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-1-オール (化合物-6)	MS (ES+) $m/z = 473.36$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (s, 6H).
7	 (R/S)-1,1-ジフルオロ-2-メチル-1-(3-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール (化合物-7)	MS (ES+) $m/z = 497.24$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14-8.13 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 5.70-5.63 (1H), 5.23 (s, 1H), 3.79-3.10 (m, 4H), 3.09-3.03 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 4H), 2.96-2.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 6H).

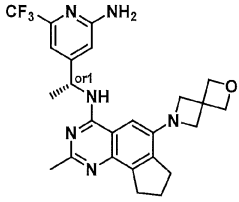
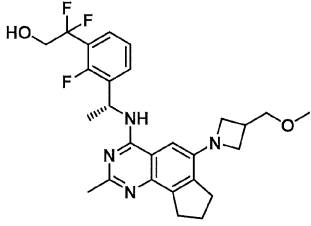
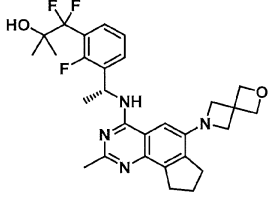
10

20

30

40

50

8	 (R/S) - N - (1 - (2 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 8)	MS (ES+) m/z = 485.05 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.57 - 5.42 (m, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
9	 (R) - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - (6 - (3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オール (化合物 - 9)	MS (ES+) m/z = 501.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.83 - 5.81 (m, 1H), 5.72 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.56 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.08 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 - 2.05 (m, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
10	 (R) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - (2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニ	MS (ES+) m/z = 527.24 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.29 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 - 5.75 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.31 - 4.04 (m, 4H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 -

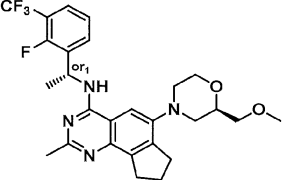
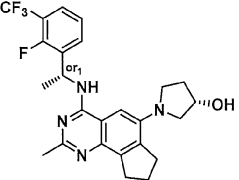
10

20

30

40

50

	(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - オキサ - 8 - アザスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 13)	= 6.7 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 3.06 - 2.94 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 6H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
14	 N - ((R/S) - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - ((R) - 2 - (メトキシメチル) モルホリノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 14)	MS (ES+) $m/z = 519.07(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 4H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
15	 (S) - 1 - (4 - ((R/S) - 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピロリジン - 3 - オール (化合物 - 15)	MS (ES+) $m/z = 475.17(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.97 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

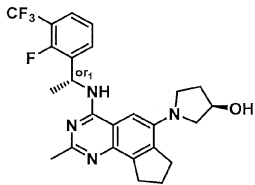
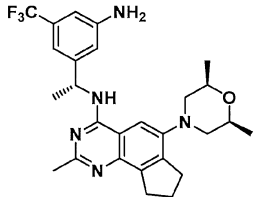
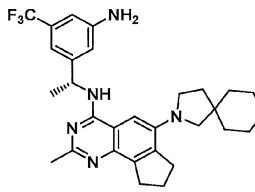
10

20

30

40

50

16	 (R) - 1 - (4 - ((R/S) - 1 - (2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-16)	MS (ES⁺) m/z = 475.17 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 3.68 – 3.66 (m, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
17	 N - ((R) - 1 - (3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - ((2S, 6R) - 2, 6-ジメチルモルホリン) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-17)	MS (ES⁺) m/z = 500.24 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.07 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89 – 6.86 (m, 2H), 6.72 – 6.69 (m, 1H), 5.68 – 5.50 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.24 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.34 (m, 5H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.20 - 1.16 (m, 6H).
18	 (R) - N - (1 - (3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2-メチル-6 - (8-オキサ-2-アザスピロ [4.5] デカン-2-イル) - 8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-18)	MS (ES⁺) m/z = 526.19 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.71 – 6.68 (m, 1H), 5.62 - 5.57 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 4H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.28 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (t, <i>J</i> = 7.0

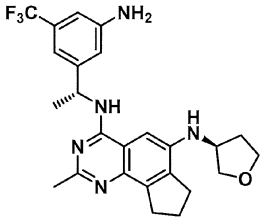
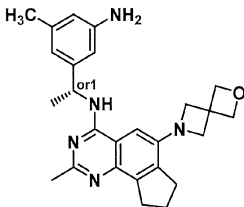
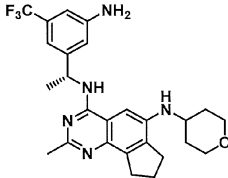
10

20

30

40

50

		Hz, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 4H), 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
19	 N⁴ – (R) – 1 – (3 – アミノ – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) – 2 – メチル – N⁶ – ((S) – テトラヒドロフラン – 3 – イル) – 8, 9 – ジヒドロ – 7 H – シクロペンタ [h] キナゾリン – 4, 6 – ジアミン (化合物 – 19)	MS (ES+) $m/z = 472.2$ (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.63 – 5.60 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 2H), 3.54 – 3.50 (m, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
20	 (R / S) – N – (1 – (3 – アミノ – 5 – メチルフエニル) エチル) – 2 – メチル – 6 – (2 – オキサ – 6 – アザスピロ [3. 3] ヘプタン – 6 – イル) – 8, 9 – ジヒドロ – 7 H – シクロペンタ [h] キナゾリン – 4 – アミン (化合物 – 20)	MS (ES+) $m/z = 430.17$ (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.23 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 3.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
21	 (R) – N⁴ – (1 – (3 – アミノ – 5 – (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) – 2 – メチル – N⁶	MS (ES+) $m/z = 486.17$ (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 2H), 6.71 – 6.67 (m, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 –

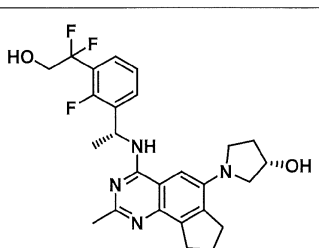
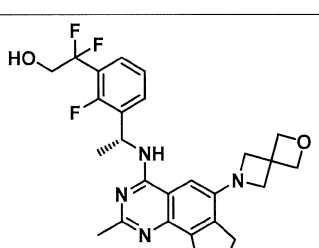
10

20

30

40

50

	ー (テトラヒドロフランー 2 Hーピ ランー 4ーイル)ー 8, 9ージヒド ロー 7 Hーシクロペンタ [h] キナ ゾリンー 4, 6ージアミン (化合物 ー 2 1)	3.89 (m, 2H), 3.82ー3.75 (m, 1H), 3.53ー3.46 (m, 2H), 3.13ー3.06 (m, 2H), 2.89ー2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13ー2.05 (m, 2H), 1.97ー 1.93 (m, 2H), 1.57 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.55ー 1.47 (m, 2H).
22	 (S)ー1ー(4ー((R)ー1 ー(3ー(1, 1ージフルオロー 2 ーヒドロキシエチル)ー2ーフルオ ロフェニル)エチル)アミノ)ー2 ーメチルー 8, 9ージヒドロー 7 H ーシクロペンタ [h] キナゾリン 6ーイル)ピロリジンー 3ーオール (化合物ー 2 2)	MS (ES+) $m/z = 487.24$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.66ー7.60 (m, 1H), 7.42ー 7.37 (m, 1H), 7.26ー7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85ー5.82 (m, 1H), 5.74ー5.71 (m, 1H), 4.99ー4.96 (m, 1H), 4.43ー4.40 (m, 1H), 3.95 ー3.90 (m, 2H), 3.66ー3.60 (m, 1H), 3.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.45ー3.40 (m, 1H), 3.28ー3.25 (m, 1H), 3.19ー3.12 (m, 2H), 3.06 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14ー1.95 (m, 3H), 1.90ー1.86 (m, 1H), 1.59 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
23	 (R)ー2, 2ージフルオロー 2ー (2ーフルオロー 3ー(1ー(2 ーメチルー 6ー(2ーオキサー 6ー アザスピロ [3. 3] ヘプタンー 6 ーイル)ー 8, 9ージヒドロー 7 H ーシクロペンタ [h] キナゾリン 4ーイル)アミノ)エチル)フェニ ル)エタンー 1ーオール (化合物ー 2 3)	MS (ES+) $m/z = 499.24$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65ー7.59 (m, 1H), 7.43ー 7.38 (m, 1H), 7.26ー7.22 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.85ー5.78 (m, 1H), 5.72 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.20ー4.11 (m, 4H), 3.99ー 3.90 (m, 2H), 3.11ー2.99 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10ー2.03 (m, 2H), 1.60 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).

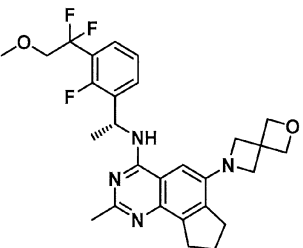
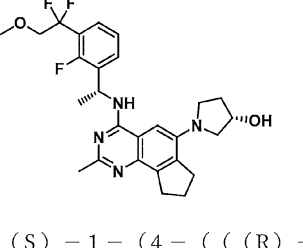
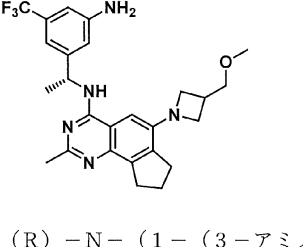
10

20

30

40

50

24	 (R) -N- (1- (3- (1, 1-ジフルオロ-2-メトキシエチル) -2-フルオロフェニル) エチル) -2-メチル-6- (2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) -8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-アミン (化合物-24)	MS (ES+) m/z = 512.36 (M+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.83 - 5.73 (m, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.21 – 4.12 (m, 4H), 4.01 – 3.98 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.10 – 2.99 (m, 2H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
25	 (S) -1- (4- ((R) -1- (3- (1, 1-ジフルオロ-2-メトキシエチル) -2-フルオロフェニル) エチル) アミノ) -2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-25)	MS (ES+) m/z = 501.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.85 – 5.77 (m, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.37 (s, 3H) 3.28 - 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.11 (m, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 3H), 1.90 – 1.89 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
26	 (R) -N- (1- (3-アミノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) -6- (3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-イル)	MS (ES+) m/z = 486.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.83 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.62 – 5.49 (m, 3H), 4.01 - 4.06 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.57 – 3.55 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.96 –

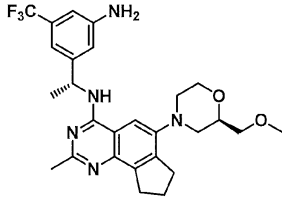
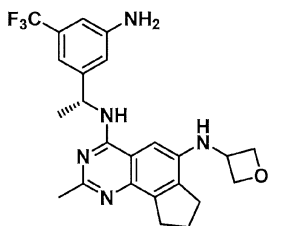
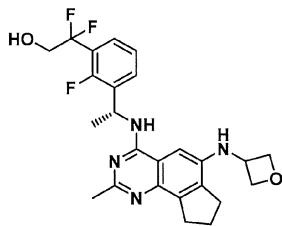
10

20

30

40

50

	ー2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-26)	2.85 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
27	 N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-((R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-27)	MS (ES+) $m/z = 516.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.61 - 5.58 (m, 3H), 3.98 - 3.95 (m, 2H), 3.86 - 3.66 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.84 - 2.81 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
28	 (R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-N⁶-(オキシタン-3-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4, 6-ジアミン (化合物-28)	MS (ES+) $m/z = 458.2$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (s, 1H), 6.91 - 6.78 (m, 3H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 - 5.49 (m, 3H), 4.97 - 4.91 (m, 2H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 3.11 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
29	 (R)-2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-(オキシタン-3-イル)アミノ)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フ	MS (ES+) $m/z = 473.2$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.01 - 5.97 (m, 1H), 5.85 - 5.78 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 4.99 - 4.96 (m, 2H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m,

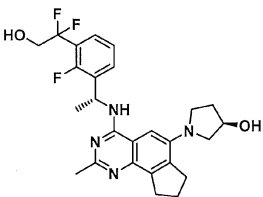
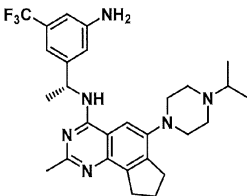
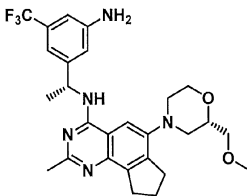
10

20

30

40

50

	エニル) エタン-1-オール (化合物-29)	2H), 2.92 - 2.87 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
30	 (R)-1-(4-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)ピロリジン-3-オール (化合物-30)	MS (ES+) $m/z = 487.24$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.85 - 5.82 (m, 1H), 5.74 - 5.70 (m, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 2H), 3.41 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.87 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
31	 (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-31)	MS (ES+) $m/z = 512.43$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 - 8.13 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 6.89 - 6.85 (m, 2H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.67 (s, 4H), 2.40 - 2.36 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 6H).
32	 N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(2-(メトキシメチル)モルホリノ)-	MS (ES+) $m/z = 515.57$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 1H), 5.64 - 5.49 (m, 3H), 3.97 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.16

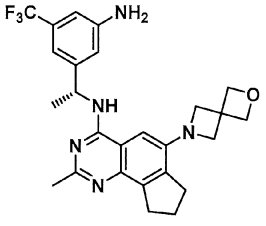
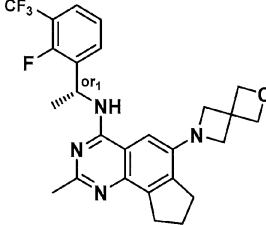
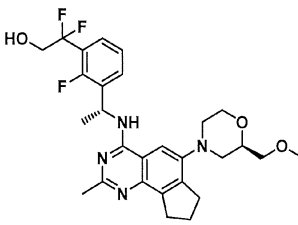
10

20

30

40

50

	2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-32)	(m, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.97 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.57 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).
33	 (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-33)	MS (ES+) $m/z=483.99$ (M⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 2H), 6.73 - 6.67 (m, 1H), 5.57 - 5.61 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.05 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
34	 (R/S)-N-(1-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-34)	MS (ES+) $m/z=487.24$ (M⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.22 - 4.08 (m, 4H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.94 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.62 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).
35		MS (ES+) $m/z=531.19$ (M⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 5.85 - 5.80 (m, 1H), 5.76 - 5.70 (m, 1H), 3.98 -

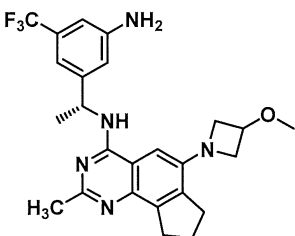
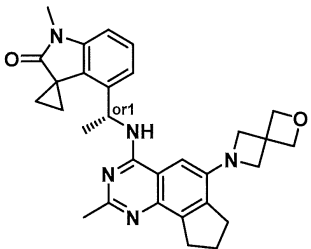
10

20

30

40

50

	2, 2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(R)-1-(6-(R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタノール (化合物-35)	3.96 (m, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 3.20 - 3.17 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.61 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).
36	 (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-36)	MS (ES+) $m/z = 472.23$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.57 - 5.54 (m, 3H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.78 - 3.73 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.06 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
37	 (R/S)-1'-メチル-4'-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)スピロ[シクロプロパン-1, 3'-インドリン]-2'-オン (化合物-37)	MS (ES+) $m/z = 496.30$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 - 6.90 (m, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.77 (s, 4H), 4.19 - 4.13 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 5H).

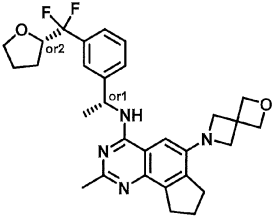
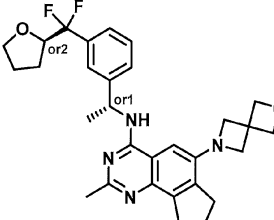
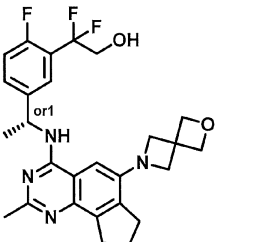
10

20

30

40

50

38	 N-((R/S)-1-(3-(ジフルオロ((R/S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-38)	MS (ES+) m/z = 521.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.75 – 5.62 (m, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
39	 N-((S/R)-1-(3-(ジフルオロ((S/R)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-39)	MS (ES+) m/z = 521.3 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.75 – 5.62 (m, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.44 – 4.32 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
40	 ((R/S)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-5-(1-(2-メチル-6-(2-オキサ-	MS (ES+) m/z = 499.24 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.71 – 5.64 (m, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.05 (t, <i>J</i> = 7.5

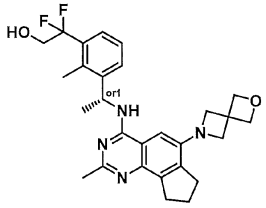
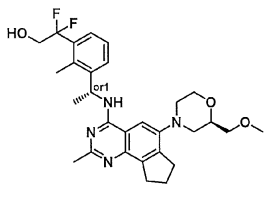
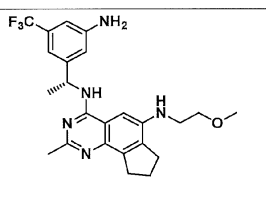
10

20

30

40

50

	6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-40)	Hz, 2H), 2.95 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.61 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
41	 (R/S)-2,2-ジフルオロ-2-(2-(2-メチル-3-(1-(2-メチル-6-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-41)	MS (ES+) $m/z = 495.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 5.67 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.22-4.06 (m, 4H), 3.99-3.81 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.53 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
42	 2,2-ジフルオロ-2-(3-(R/S)-1-(6-(R)-2-(メトキシメチル)モルホリノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-メチルフェニル)エタン-1-オール(化合物-42)	MS (ES+) $m/z = 527.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 5.74-5.82 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.02-3.85 (m, 3H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.09-3.07 (m, 2H), 2.96 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 4H).
43	 (R)-N⁴-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェ	MS (ES+) $m/z = 460.17$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.69 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.68-5.42 (m, 3H),

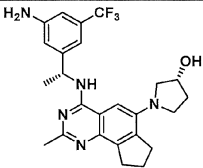
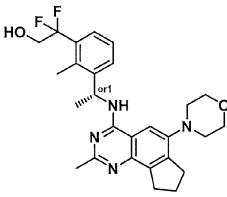
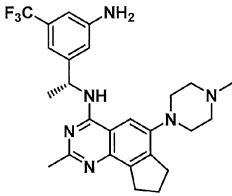
10

20

30

40

50

	ニル) エチル) -N⁶- (2-メトキシエチル) -2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4, 6-ジアミン (化合物-4 3)	5.09 – 5.06 (m, 1H), 3.63 – 3.61 (m, 2H), 3.48 – 3.39 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.10 – 3.08 (m, 2H), 2.82 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.04 – 2.14 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
44	 (R) - 1 - (4 - ((R) - 1 - (3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) ピロリジン-3-オール (化合物-4 4)	MS (ES+) <i>m/z</i> = 472.23 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 – 6.79 (m, 2H), 6.71 – 6.67 (m, 1H), 5.71 – 5.44 (m, 3H), 4.96 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 4.43 – 4.37 (m, 1H), 3.67 – 3.50 (m, 2H), 3.37 – 3.45 (m, 1H), 3.30 – 2.96 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.14 – 1.96 (m, 3H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
45	 (R/S) - 2, 2-ジフルオロ-2 - (2-メチル-3 - (1 - ((2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン-1-オール (化合物-4 5)	MS (ES+) <i>m/z</i> = 482.67(M+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 5.81 – 5.74 (m, 1H), 5.70 – 5.66 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.81 – 3.77 (m, 4H), 3.11 – 3.00 (m, 6H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
46	 (R) - N - (1 - (3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル) - 2-メチル-6 - (4-メチルピペラジン-1-イル)	MS (ES+) <i>m/z</i> = 485.18 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 13.66 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.34 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.88 – 5.69 (m, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 4H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 4H), 3.09

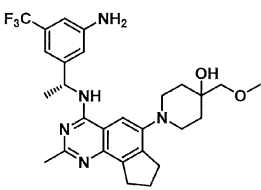
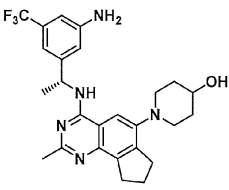
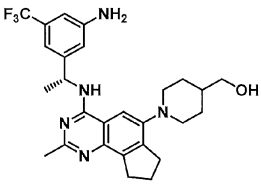
10

20

30

40

50

	－ 8, 9－ジヒドロ－7 H－シクロペンタ [h] キナゾリン－4－アミン (化合物－ 4 6)	－ 2.98 (m, 2H), 2.89－2.79 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.25－2.09 (m, 2H), 1.70 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
47	 (R)－1－(4－((1－(3－アミノ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)－2－メチル－8, 9－ジヒドロ－7 H－シクロペンタ [h] キナゾリン－6－イル)－4－(メトキシメチル)ピペリジン－4－オール (化合物－ 4 7)	MS (ES+) $m/z = 530.3$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.93－6.82 (m, 2H), 6.69－6.68 (m, 1H), 5.61－5.53 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 3.11－3.04 (m, 6H), 2.94 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08－2.02 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.62－1.51 (m, 5H).
48	 (R)－1－(4－((1－(3－アミノ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)－2－メチル－8, 9－ジヒドロ－7 H－シクロペンタ [h] キナゾリン－6－イル)ピペリジン－4－オール (化合物－ 4 8)	MS (ES+) $m/z = 486.2$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92－6.83 (m, 2H), 6.73－6.66 (m, 1H), 5.62－5.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.71 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.76－3.61 (m, 1H), 3.29－3.20 (m, 2H), 3.09 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.83－2.72 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12－2.02 (m, 2H), 1.94－1.86 (m, 2H), 1.66－1.49 (m, 5H).
49	 (R)－(1－(4－((1－(3－アミノ－5－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)－2－メチル－8, 9－ジヒドロ－7 H－シクロペンタ [h] キナゾリン	MS (ES+) $m/z = 500.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.93－6.83 (m, 2H), 6.72－6.68 (m, 1H), 5.63－5.56 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.52 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.41－3.34 (m, 4H), 3.09 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.4$ Hz, 2H).

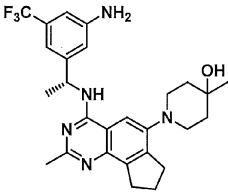
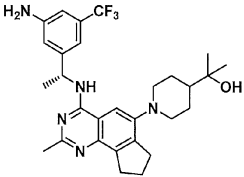
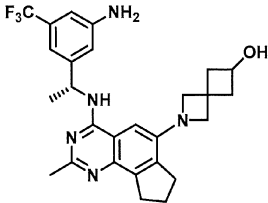
10

20

30

40

50

	－ 6－イル) ピペリジン－ 4－イル) メタノール (化合物－ 4 9)	7.3 Hz, 2H), 2.73－ 2.62 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 4H), 1.40－ 1.28 (m, 2H).
50	 (R)－ 1－ (4－ ((1－ (3－ アミノ－ 5－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) － 2 －メチル－ 8, 9－ジヒドロ－ 7 H －シクロペンタ [h] キナゾ リン－ 6－イル) － 4－メチルピペリジン － 4－オール (化合物－ 5 0)	MS (ES+) m/z = 500.24 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.08 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.64－ 5.49 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.20－ 2.98 (m, 6H), 2.94 (t, <i>J</i>= 7.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12－ 2.02 (m, 2H), 1.72－ 1.62 (m, 4H), 1.55 (d, <i>J</i>= 7.1 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H).
51	 (R)－ 2－ (1－ (4－ ((1－ (3－アミノ－ 5－ (トリフルオロ メチル) フェニル) エチル) アミノ) － 2－メチル－ 8, 9－ジヒドロ － 7 H－シクロペンタ [h] キナゾ リン－ 6－イル) ピペリジン－ 4－ イル) プロパン－ 2－オール (化 合物－ 5 1)	MS m/z= 528.30 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.04 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.90－ 6.88 (m, 1H), 6.86－ 6.84 (m, 1H), 6.70－ 6.68 (m, 1H), 5.65－ 5.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.47－ 3.37 (m, 2H), 3.10 (t, <i>J</i>= 7.3 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i>= 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12 － 2.03 (m, 2H), 1.89－ 1.79 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.51－ 1.24 (m, 5H), 1.10 (s, 6H).
52	 (R)－ 2－ (4－ ((1－ (3－ アミノ－ 5－ (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) － 2	MS (ES+) m/z = 498.42 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.86 (d, <i>J</i>= 8.1 Hz, 1H), 6.91 - 6.89 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.61－ 5.49 (m, 3H), 5.07 (d, <i>J</i>= 6.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.90 (s,

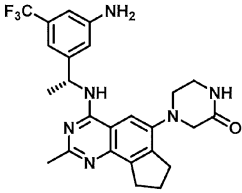
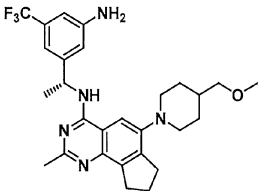
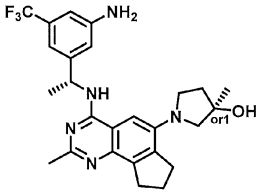
10

20

30

40

50

	ーメチルー 8, 9ージヒドロー 7 Hーシクロペンタ [h] キナゾリンー 6ーイル)ー 2ーアザスピロ [3. 3] ヘプタンー 6ーオール (化合物ー 5 2)	2H), 3.04 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.48ー2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12ー1.95 (m, 4H), 1.76 (s, 1H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
53	 (R)ー 4ー (4ー ((1ー (3ーアミノー 5ー (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)ー 2ーメチルー 8, 9ージヒドロー 7 Hーシクロペンタ [h] キナゾリンー 6ーイル) ピペラジーンー 2ーオン (化合物ー 5 3)	MS (ES+) $m/z = 485.36$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04ー8.00 (m, 1H), 7.55ー7.50 (m, 1H), 6.90ー6.87 (m, 1H), 6.86ー6.84 (m, 1H), 6.72ー6.68 (m, 1H), 5.66ー5.58 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.39ー3.33 (m, 2H), 3.24ー3.16 (m, 2H), 3.11 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.14ー2.04 (m, 2H), 1.56 (d, $J=7.0$ Hz, 3H).
54	 (R)ー Nー (1ー (3ーアミノー 5ー (トリフルオロメチル) フェニル) エチル)ー 6ー (4ー (メトキシメチル) ピペリジンー 1ーイル)ー 2ーメチルー 8, 9ージヒドロー 7 Hーシクロペンタ [h] キナゾリンー 4ーアミン (化合物ー 5 4)	MS (ES+) $m/z = 514.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.92ー6.83 (m, 2H), 6.72ー6.66 (m, 1H), 5.62ー5.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.39ー3.35 (m, 2H), 3.31ー3.24 (m, 5H), 3.09 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.72ー2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11ー2.00 (m, 2H), 1.84ー1.78 (m, 2H), 1.75ー1.66 (m, 1H), 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.44ー1.32 (m, 2H).
55a	 ピークー 1	MS (ES+) $m/z = 486.2$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (bs, 1H), 6.99ー6.97 (m, 1H), 6.89ー6.87 (m, 1H), 6.85ー6.86 (m, 1H), 6.70ー6.69 (m, 1H), 5.66ー

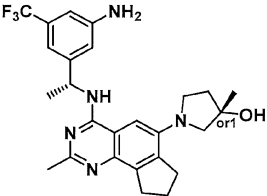
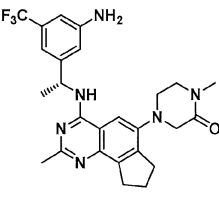
10

20

30

40

50

	(R/S) - 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 5 5 a)	5.57 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.72 - 7.64 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 2.90 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 1.79 (m, 4H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H). キラル R T : 5. 1 3 分、キラル純度 : 9 9. 9 6 %, 装置の方法 : H E X _ 0. 1 % D E A _ I P A - M E O H _ 8 0 _ 2 0 _ A _ B _ 1. 2 M L _ 1 2 M I N _ 2 5 3 n m、流速 : 1. 2 0 m l / 分
55b	 (S/R) - 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3 - メチルピロリジン - 3 - オール (化合物 - 5 5 b)	MS (ES+) $m/z = 486.2$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (bs, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.86 (m, 1H), 6.70 - 6.69 (m, 1H), 5.66 - 5.57 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.72 - 7.64 (m, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 2.90 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 - 1.79 (m, 4H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H). キラル R T : 6. 1 6 分、キラル純度 : 9 7. 1 8 %, 装置の方法 : H E X _ 0. 1 % D E A _ I P A - M E O H _ 8 0 _ 2 0 _ A _ B _ 1. 2 M L _ 1 2 M I N _ 2 5 3 n m、流速 : 1. 2 0 m l / 分
56	 (R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 1 - メチルピペラジン - 2 - オン (化合物 - 5 6)	MS (ES+) $m/z = 499.42$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.47 (m, 1H), 6.98 - 6.80 (m, 2H), 6.77 - 6.61 (m, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 3H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

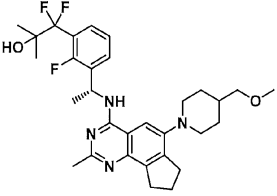
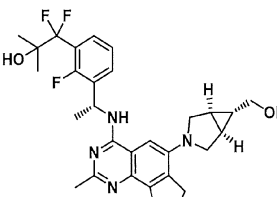
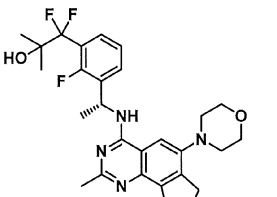
10

20

30

40

50

57	 (R) - 1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(6-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール (化合物-57)	MS (ES+) $m/z = 557.18(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.86 - 5.77 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 5H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.89 - 1.69 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).
58	 1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(R)-1-(6-(1R, 5S, 6R)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-オール (化合物-58)	MS (ES+) $m/z = 541.30(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.88 - 5.78 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (s, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 1H).
59	 (R) - 1, 1-ジフルオロ-1-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ	MS (ES+) $m/z = 514.68(M+)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.68 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 2H), 5.95 - 5.79 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57 - 3.27 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 5H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 2.35 - 2.29 (m,

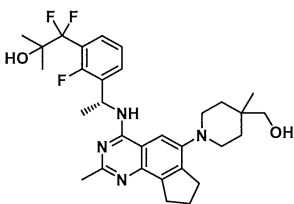
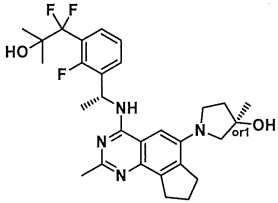
10

20

30

40

50

	h] キナゾリン-4-イル) アミノ) (エチル) フェニル) -2-メチル プロパン-2-オール (化合物-5 9)	2H), 2.14 - 1.97 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).
60	 (R) - 1, 1-ジフルオロ-1- (2-フルオロ-3-(1-(6 -(4-(ヒドロキシメチル)-4 -メチルピペリジン-1-イル)- 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン -4-イル) アミノ) エチル) フェ ニル) -2-メチルプロパン-2- オール (化合物-60)	MS (ES+) $m/z = 557.20$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, $J =$ 7.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.87 - 5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.58 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 3H).
61a	 (R/S) - 1-(4-(R) - 1-(3-(1, 1-ジフルオロ- 2-ヒドロキシ-2-メチルプロピ ル) -2-フルオロフェニル) エチ ル) アミノ) -2-メチル-8, 9 -ジヒドロ-7 H-シクロペンタ [h] キナゾリン-6-イル) -3- メチルピロリジン-3-オール (化 合物-61a)	MS (ES+) $m/z = 529.19$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (bs, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.88 - 5.81 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.26 - 2.90 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.16 - 1.84 (m, 5H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). キラルRT: 3.76分、キラル純度: 99.44%、装置の方法: HEX_0, 1%DEA_IPA-MEOH_80_20 _A_B_1.2ML_12MIN_253n m、流速: 1.20ml/分

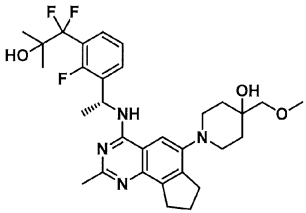
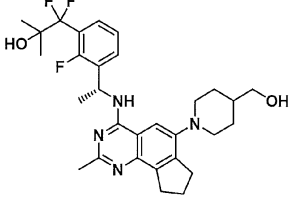
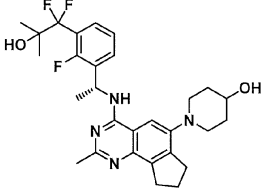
10

20

30

40

50

63	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-fluorophenyl)ethyl)amino)-2-methyl-8,9-dihydro-7H-siklopenta[h]kinaゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール (化合物-63)	MS (ES+) $m/z = 573.12$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 5.86 – 5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.11 – 3.03 (m, 5H), 2.98 – 2.90 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 5H), 1.24 (s, 6H), 1.21 (s, 3H).
64	 (R)-1,1-difluoro-1-(2-fluoro-3-(1-(4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-2-methyl-8,9-dihydro-7H-siklopenta[h]kinaゾリン-4-イル)amino)ethyl)phenyl)-2-methylpropan-2-オール (化合物-64)	MS (ES+) $m/z = 543.2$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 5.85 – 5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10–2.01 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 4H), 1.41 – 1.28 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).
65	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-difluoro-2-hydroxy-2-methylpropyl)-2-fluorophenyl)ethyl)amino)-2-methyl-8,9-dihydro-7H-siklopenta[h]kinaゾリン-6-イル)-4-オール (化合物-65)	MS (ES+) $m/z = 529.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 5.86 – 5.78 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.30

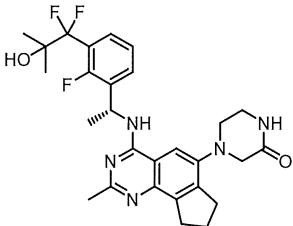
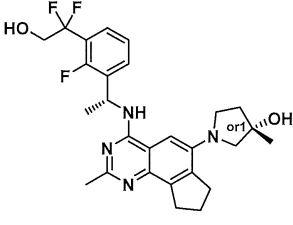
10

20

30

40

50

	リン-6-イル) ピペリジン-4-オール (化合物-65)	(s, 3H), 2.11–2.01 (m, 2H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.68–1.54 (m, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).
66	 (R)-4-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル) ピペラジン-2-オン (化合物-66)	MS (ES+) m/z = 528.44 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.33–8.18 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68–7.54 (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 1H), 7.27–7.16 (m, 1H), 5.89–5.74 (m, 1H), 5.36 (bs, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.39–3.34 (m, 2H), 3.26–3.18 (m, 2H), 3.14–3.04 (m, 2H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15–2.01 (m, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).
67a ピーク -1	 (R/S)-1-(4-(R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (化合物-67a)	MS (ES+) m/z = 501.30 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.05–7.95 (m, 1H), 7.71–7.58 (m, 1H), 7.42–7.35 (m, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.84–5.79 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.75–3.59 (m, 1H), 3.51–2.91 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.14–1.79 (m, 4H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H). キラルRT: 5.81分、キラル純度: 98.76%、装置の方法: HEX_0.1%DEA_IPA-ME OH_80_20_A_B_1. 2ML_12MIN_253nm、流速: 1.20ml/分

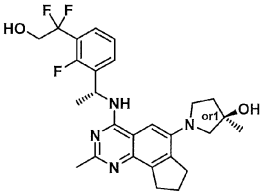
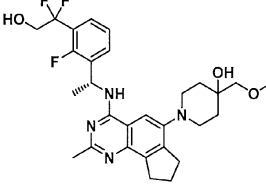
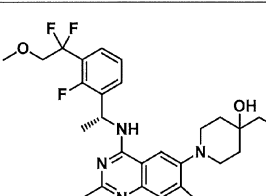
10

20

30

40

50

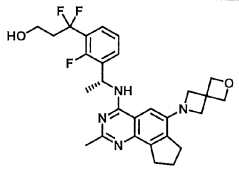
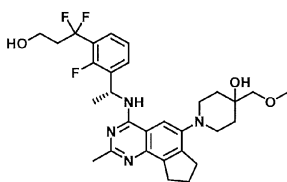
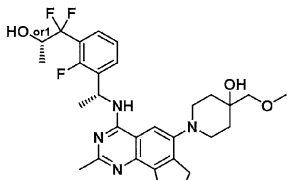
67b ピーク - 2	 (S/R)-1-(4-((R)-1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3-メチルピロリジン-3-オール (化合物-67b)	MS (ES+) m/z = 501.30 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 2H), 3.75 – 3.59 (m, 1H), 3.51 – 2.91 (m, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.14 – 1.79 (m, 4H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.39 (s, 3H). キラルRT : 7.171分、キラル純度 : 98.76%、装置の方法 : H E X _ 0 . 1 % D E A _ I P A - M E O H _ 8 0 _ 2 0 _ A _ B _ 1 . 2 M L _ 1 2 M I N _ 2 5 3 n m、流速 : 1.20 ml / 分
68	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール (化合物-68)	MS (ES+) m/z = 545.20 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 5.87 – 5.79 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.15 – 3.00 (m, 6H), 2.94 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 5H).
69	 (R)-1-(4-((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-メトキシエチル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール (化合物-69)	MS (ES+) m/z = 559.20 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 5.84 – 5.78 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.44 – 3.42 (m, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.24 (s,

10

20

30

40

	シエチル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 6 9)	2H), 3.12 - 3.05 (m, 5H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.58 (m, 3H).
70	 (R) - 3, 3 - ジフルオロ - 3 - (2 - フルオロ - 3 - (1 - (2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) プロパン - 1 - オール (化合物 - 7 0)	MS (ES+) $m/z = 511.56$ (M-1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.88 - 5.70 (m, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 5H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 4H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
71	 (R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 7 1)	MS (ES+) $m/z = 559.20$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.83 - 5.74 (m, 1H), 4.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.16 - 3.01 (m, 7H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 6H).
72a	 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - ((R/S) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 -	MS (ES+) $m/z = 559.20$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.80 - 5.89 (m, 1H), 5.62 - 5.58 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 - 4.15 (bs, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.14 - 3.01 (m,

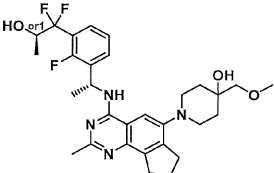
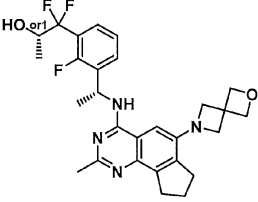
10

20

30

40

50

	フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2-メチル- 8, 9-ジヒドロ- 7H-シクロペンタ [h] キナゾリン- 6-イル) - 4- (メトキシメチル) ピペリジン- 4-オール (化合物- 7 2 a)	6H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 4H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.25 - 1.22 (m, 3H), 1.13 - 1.09 (m, 2H). キラル R T - 6. 2 1 分、キラル純度 : 1 0 0 %, 装置の方法 : H E X _ 0 . 1 % D E A _ E T O H _ 9 0 _ 1 0 _ A _ B _ 1 . 2 M L _ 2 0 M I N _ 2 5 4 n m、流速 : 1 . 2 0 m l / 分
72b ピーク - 2	 1 - (4 - ((R) - 1 - (3 - (S / R) - 1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 7 2 b)	MS (ES+) $m/z = 559.20$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 5.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.22 (bs, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 5H), 2.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 4H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 1.17 - 1.12 (m, 2H). キラル R T - 7. 2 3 分、キラル純度 : 9 9 . 9 1 %, 装置の方法 : H E X _ 0 . 1 % D E A _ E T O H _ 9 0 _ 1 0 _ A _ B _ 1 . 2 M L _ 2 0 M I N _ 2 5 4 n m、流速 : 1 . 2 0 m l / 分
73a ピーク - 1	 (R / S) - 1, 1 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - (2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3]	MS (ES+) $m/z = 513.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (bs, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.18 - 4.14 (m, 4H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.98 -

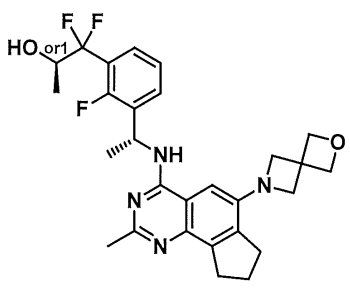
10

20

30

40

50

	ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール(化合物-73a)	2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.23 - 1.26 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 3H). キラルRT: 5.74分、純度: 100%、装置の方法: HEX_0.1%DEA_IPA-MEOH_80_20_AB_1.2ML_12MIN_253nm、流速: 1.20ml/分	10
73b ピーク -2	 (S/R)-1-(2-フルオロ-3-((R)-1-(2-メチル-6-(2-オキサー-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)プロパン-2-オール(化合物-73b)	MS (ES+) $m/z = 513.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (bs, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.70 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.58 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.19 - 4.14 (m, 4H), 3.09 - 3.00 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.60 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.24 - 1.22 (s, 1H), 1.16 - 1.12 (m, 3H). キラルRT: 6.98分、キラル純度: 99.83%、装置の方法: HEX_0.1%DEA_IPA-MEOH_80_20_AB_1.2ML_12MIN_253nm、流速: 1.20ml/分	20 30

【0758】

実施例-74: 1-((R/S)-1-(4-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エチル)アゼチジン-3-カルボニトリル(化合物-74a)及び1-((S/R)-1-(4-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エチル)アゼチジン-3-カルボニトリル(化合物-74b)

【0759】

10

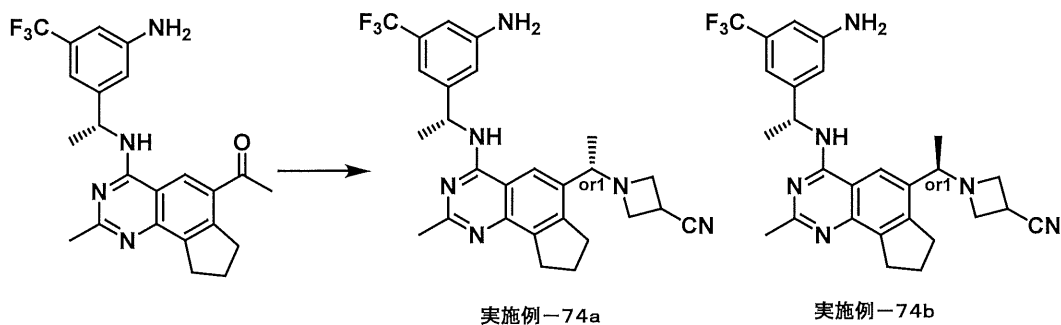
20

30

40

50

【化 6 4】



10

【0760】

MeOH (15 ml) 中の ((R)-1-(4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エタン-1-オン) (0.2 g、0.467 mmol) (中間体-36) 及びアゼチジン-3-カルボニトリル塩酸塩 (0.077 g、0.654 mmol) の攪拌溶液に、酢酸 (0.053 ml、0.934 mmol) を室温で加え、その反応混合物を10分攪拌した。続いて、NaCNBH₃ (0.059 g、0.934 mmol) を室温で加え、その反応混合物を75℃まで16時間、封管において加熱した。反応の終了後、その反応塊を減圧下で蒸留して、褐色半固体を得てから、それを水 (50 ml) に注ぎ、10% NaHCO₃ 水溶液 (50 ml) で塩基性にした。その生成物を酢酸エチル (100 ml × 3) において抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0→3% MeOHという溶離剤を用いることによって精製してから、逆相分取HPLCによって精製して、2つのジアステレオマーを得た。

20

【0761】

ピーク-1: 1-((R/S)-1-(4-(((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エチル)アゼチジン-3-カルボニトリル (化合物-74a)

30

【0762】

MS (ES+) m/z = 495.24 (M+1)、RT: 2.37分、[GENERIC_BASIC_CT_agh p_4.5 min IW、流速: 0.60 ml/分]

【0763】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 3H)

40

【0764】

ピーク-2: 1-((S/R)-1-(4-(((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)エチル)アゼチジン-3-カルボニトリル (化合物-74b)

【0765】

MS (ES+) m/z = 495.24 (M+1)、RT: 2.40分、[GENERIC_BASIC_CT_agh p_4.5 min IW、流速: 0.60 ml/分]

50

【0766】

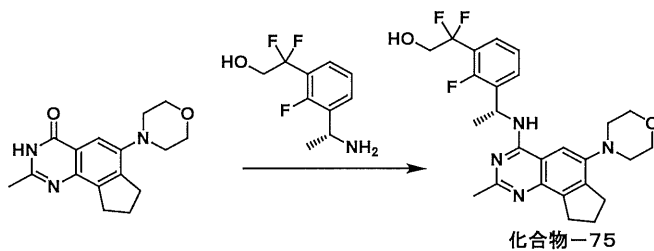
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72–6.69 (m, 1H), 5.62–5.56 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.64–3.54 (m, 1H), 3.55–3.34 (m, 3H), 3.26–3.17 (m, 2H), 3.16–3.06 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16–2.04 (m, 2H), 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)

【0767】

実施例-75: (R)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール (化合物-75)

【0768】

【化65】



【0769】

2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン及び中間体-8を用いるとともに、中間体-42の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0770】

MS (ES+) $m/z = 487.17$ (M+1)

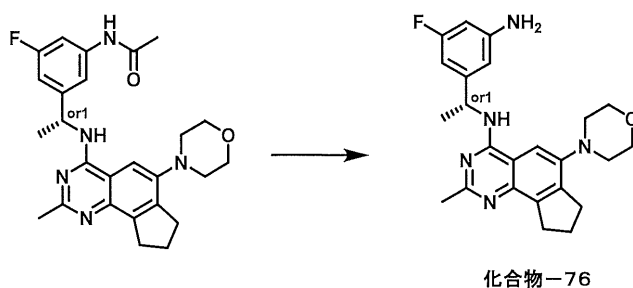
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.27–7.21 (m, 1H), 5.88–5.80 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.00–3.88 (m, 2H), 3.83–3.76 (m, 4H), 3.14–3.02 (m, 6H), 2.97 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.14–2.02 (m, 2H), 1.60 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)

【0771】

実施例-76: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-76)

【0772】

【化66】



10

20

30

40

50

【0773】

MeOH (2 ml) 中の (R/S)-N-(3-フルオロ-5-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド (0.2 g, 0.431 mmol) (中間体-42) の攪拌溶液に、濃 HCl (0.360 ml, 4.31 mmol) を室温に加えた。得られた反応混合物を 50℃ で 16 時間加熱した。出発物質の消費を TLC によってモニタリングし、真空下で濃縮した。その残渣を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で中和し、生成物を酢酸エチル (50 ml) において抽出し、それを水 (20 ml) 及びブライン (20 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、真空下で濃縮した。その粗生成物 (100 mg) をカラムクロマトグラフィーによって、EtOAc 中の 0→5% MeOH をグラジエント溶離剤として用いて精製して、(R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (0.095 g、収率 52.2%) を得た。

【0774】

MS (ES+) m/z = 422.04 (M+1)

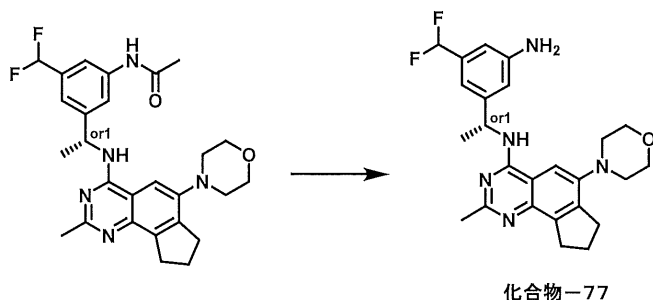
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.44–6.42 (m, 1H), 6.36–6.33 (m, 1H), 6.20–6.12 (m, 1H), 5.62–5.52 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80–3.76 (m, 4H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05–3.00 (m, 4H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12–2.03 (m, 2H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0775】

実施例-77: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-77)

【0776】

【化67】



【0777】

中間体-43を用いるとともに、実施例-76に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0778】

MS (ES+) m/z = 454.17 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.64 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.80–3.77 (m, 4H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06–3.00 (m, 4H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.14–2.05 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

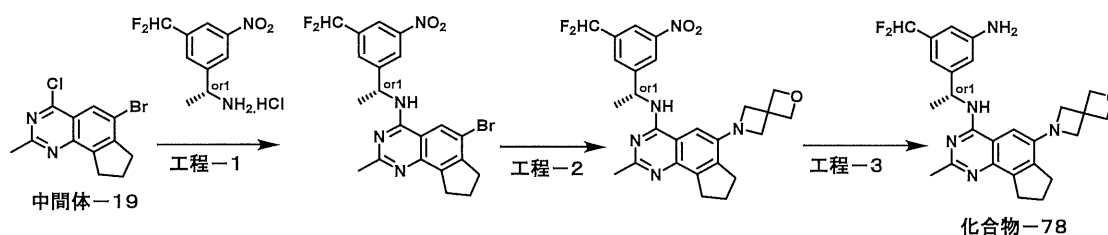
【0779】

実施例-78: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェ

ニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 78)

【0780】

【化68】



10

【0781】

工程 - 1: (R/S) - 6 - ブロモ - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ニトロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン

【0782】

中間体 - 19、及び中間体 12 の工程 - 6 の生成物を用いるとともに、中間体 - 21 の合成に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

20

【0783】

MS (ES+) m/z = 479.11 (M+2)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 2H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.22 (t, J = 55.3 Hz, 1H), 5.71 - 5.59 (m, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0784】

工程 - 2: (R/S) - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ニトロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン

【0785】

(R/S) - 6 - ブロモ - N - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) - 5 - ニトロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミンを用いるとともに、実施例 - 1 の合成に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0786】

MS (ES+) m/z = 496.24 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.04 (m, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 5.73 - 5.59 (m, 1H), 4.76 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0787】

工程 - 3: (R/S) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (ジフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン

50

【0788】

(R/S)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エチル)-2-メチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミンを用いるとともに、中間体-12の工程-7に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0789】

MS (ES+) $m/z = 466.23$ (M+1)

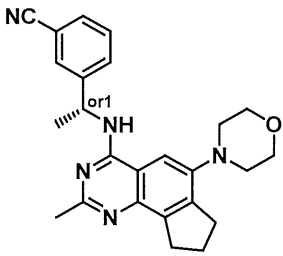
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.58-6.56 (m, 1H), 5.63-5.53 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.75 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)

【0790】

2-メチル-6-モルホリノ-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン及び適切なアミンを用いるとともに、中間体-42の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、表5に開示されている実施例を合成した。

【0791】

【表5】

実施例	化学構造	LCMS (m/z) 及びNMRデータ
79	 (R/S)-3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)ベンゾニトリル (化合物-79)	MS (ES+) $m/z = 414.16$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 5.66-5.61 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 4H), 3.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.07-3.01 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

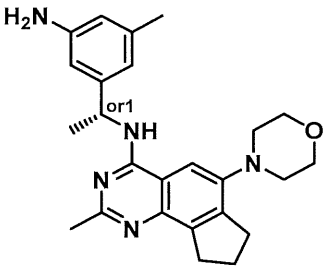
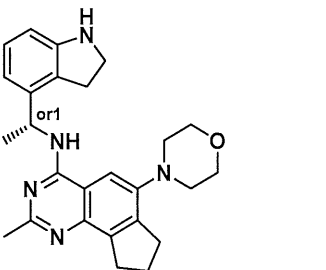
10

20

30

40

50

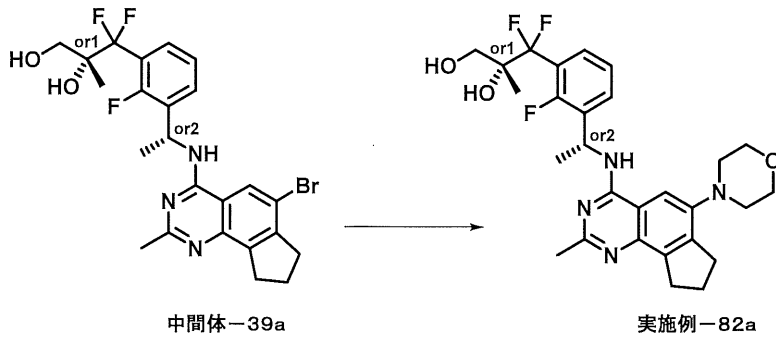
80	 (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-メチルフェニル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-80)	MS (ES+) $m/z = 418.5$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.48 - 6.38 (m, 2H), 6.32 - 6.17 (m, 1H), 5.67 - 5.50 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.10 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
81	 (R/S)-N-(1-(インドリン-4-イル)エチル)-2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-81)	MS (ES+) $m/z = 430.17$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.38 - 6.32 (m, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.43 (bs, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 2H), 3.51 - 3.00 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0792】

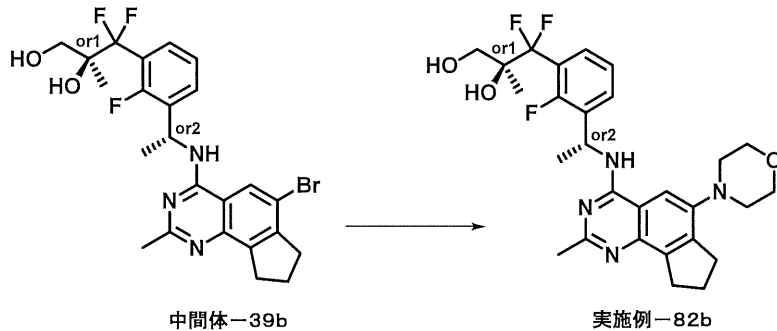
実施例-82: (R/S)-3,3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-(R/S)-1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (化合物-82a) 及び (S/R)-3,3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-(S/R)-1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (化合物-82b)

【0793】

【化 6 9】



10



20

【0794】

モルホリン、並びにそれぞれ中間体-39a及び39bを用いることによって、実施例1で述べたようなものと同様の反応条件に従って、標題化合物を調製した。

【0795】

(R/S)-3, 3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-((R/S)-1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール(化合物-82a)

【0796】

MS $m/z = 531.44$ ($M+1$)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (bs, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 4H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)

【0797】

(S/R)-3, 3-ジフルオロ-3-(2-フルオロ-3-((S/R)-1-(2-メチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2-メチルプロパン-1, 2-ジオール(化合物-82b)

【0798】

MS $m/z = 531.43$ ($M+1$)

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (bs, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.14-3.07 (m, 2H), 3.08-3.0

30

40

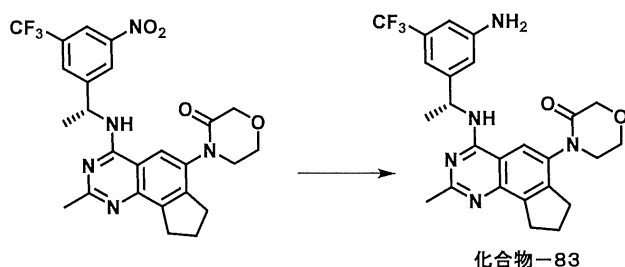
50

1 (m, 4H), 3.00–2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12–2.01 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.22 (s, 3H)
【0799】

実施例-83: (R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)モルホリン-3-オン(化合物-83)

【0800】

【化70】



【0801】

中間体-25を用いるとともに、中間体-12の工程-7に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0802】

MS (ES+) $m/z = 486.2$ (M+1)

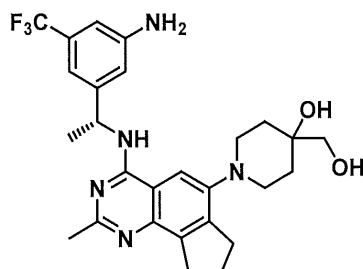
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21–8.17 (m, 2H), 6.90–6.87 (m, 1H), 6.86–6.83 (m, 1H), 6.72–6.69 (m, 1H), 5.60–5.50 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.09–3.96 (m, 3H), 3.80–3.65 (m, 1H), 3.21–3.13 (m, 2H), 2.91–2.86 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.18–2.06 (m, 2H), 1.54 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

【0803】

実施例-84: (R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オール(化合物-84)

【0804】

【化71】



【0805】

氷水浴で冷やしたジクロロメタン (5 mL) 中の ((R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(メトキシメチル)ピペリジン-4-オール) (100 mg、0.189 mmol) の溶液に、ジクロロメタン中の1Mの三臭化ホウ素 (0.283 mL、0.283 mmol) 溶液をゆっくり加え、その混合物を室温で1時間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、ジクロロ

メタン (50 ml × 2) で抽出した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、粗物 (72 mg) を得た。この粗残渣を分取 HPLC 精製によって精製して、(R)-1-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-4-オール (27 mg、収率 27.7%) を白色固体として得た。

【0806】

MS $m/z = 515.57$ (M+)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.92–6.83 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.62–5.55 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.14–2.98 (m, 6H), 2.97–2.91 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.12–2.02 (m, 2H), 1.83–1.72 (m, 2H), 1.60–1.48 (m, 5H)

【0807】

それぞれ、実施例-63 及び実施例-35 に示されている上述の手順を用いることによって、下記の化合物を作製した。

【0808】

10

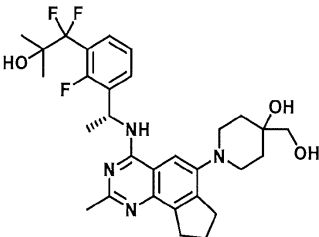
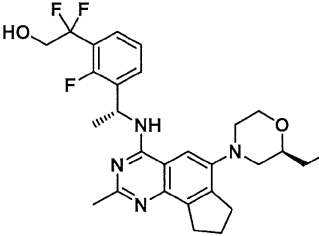
20

30

40

50

【表 6】

85	 (R) - 1 - (4 - ((1 - (3 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 4 - オール (化合物 - 8 5)	MS (ES+) $m/z = 559.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 - 8.13 (m, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.38 - 7.15 (m, 2H), 5.91 - 5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 5H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 4H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).
86	 2, 2 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 3 - ((R) - 1 - ((6 - ((R) - 2 - (ヒドロキシメチル) モルホリン) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) フェニル) エタン - 1 - オール (化合物 - 8 6)	MS (ES+) $m/z = 516.82$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 5.86 - 5.81 (m, 1H), 5.78 - 5.71 (m, 1H), 4.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.37 - 2.30 (m, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 1.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【 0 8 0 9 】

実施例 - 8 7 : (R) - 5 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (化合物 - 8 7)

【 0 8 1 0 】

10

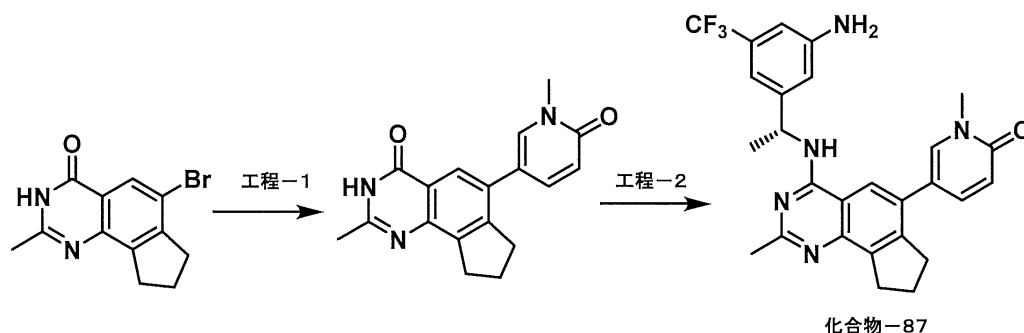
20

30

40

50

【化72】



10

【0811】

工程-1: 2-メチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,7,8,9-テトラヒドロ-4Hシクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン

【0812】

1,4-ジオキサン(10ml)及び水(2ml)中の6-ブロモ-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(1.0g、3.58mmol)(中間体-18)の攪拌溶液に、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オン(1.263g、5.37mmol)(市販のもの)、炭酸セシウム(3.50g、10.75mmol)及びPdCl₂(dppf)・DCM付加体(0.146g、0.179mmol)を室温で加えた。得られた反応混合物を窒素で15分パージし、80℃で3時間、密閉バイアルにおいて加熱した。反応の終了後、反応混合物を蒸発させて、粗物(1.9g)を得、その粗物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0→1%MeOHによるグラジエント溶離を用いることによって精製して、2-メチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,7,8,9-テトラヒドロ-4Hシクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(0.780g、収率70.8%)を淡黄色固体として得た。

20

【0813】

MS(ES+) m/z=308.09(M+1)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.12(s, 1H), 7.94(d, J=2.7Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.70-7.63(m, 1H), 6.50-6.44(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.14(t, J=7.5Hz, 2H), 3.06(t, J=7.4Hz, 2H), 2.37(s, 3H), 2.16-2.02(m, 2H)

30

【0814】

工程-2: (R)-5-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

40

【0815】

ACN(15ml)中の2-メチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン(150mg、0.488mmol)及び(R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(149mg、0.732mmol)(中間体-10)の溶液に、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(324mg、0.732mmol)及びDBU(0.368ml、2.440mmol)を0℃で加え、100℃で16時間攪拌させた。反応の終了後、反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0→5%MeOHによるグラジエント溶離を用いることによって精製し

50

て、(R)-5-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(10mg、収率4.15%)を得た。

【0816】

MS(ES+) m/z = 494.17 (M+1)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J=8.0Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94-7.90(m, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 6.91-6.88(m, 1H), 6.87-6.84(m, 1H), 6.71-6.68(m, 1H), 6.55-6.50(m, 1H), 5.64-5.48(m, 3H), 3.54(s, 3H), 3.20-3.13(m, 2H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.18-2.03(m, 2H), 1.55(d, J=7.0Hz, 3H)

10

【0817】

実施例-87に記載されているものと同様の手順を用いて、2-メチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,7,8,9-テトラヒドロ-4Hシクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン及び適切なアミンを用いて、表7に開示されている実施例を調製した。

【0818】

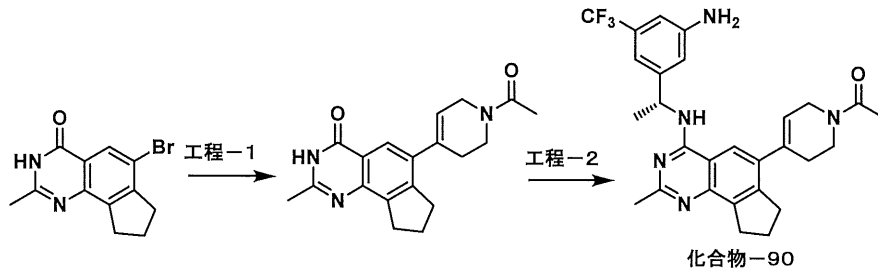
20

30

40

50

【化 7 3】



10

【0821】

工程-1：6-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン

【0822】

中間体-18及び(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ボロン酸を用いることによって、実施例-87の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 324.15 (M+1)

【0823】

工程-2：(R)-1-(4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン

【0824】

6-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-2-メチル-3,7,8,9-テトラヒドロ-4H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-オン及び中間体-10を用いるとともに、実施例-87の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0825】

MS (ES+) m/z = 510.5 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.91-6.84 (m, 1H), 5.61-5.50 (m, 3H), 4.21-4.08 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.17-2.96 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 5H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

【0826】

実施例-91：(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-91)

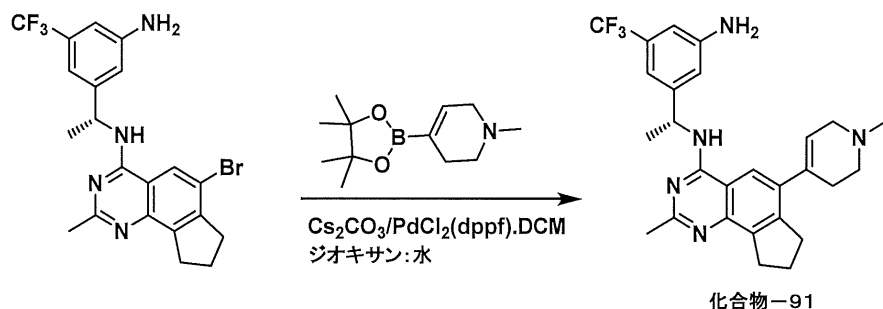
【0827】

30

40

50

【化 7 4】



10

【0828】

1, 4-ジオキサン (50 ml) 中の (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブromo-2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (100 mg、0.215 mmol) (中間体-22) の溶液に、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (57.5 mg、0.258 mmol)、炭酸セシウム (210 mg、0.645 mmol) 及び PdCl₂(dppf)・DCM (8.77 mg、10.75 μmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を 80 °C で 3 時間、密閉バイアルにおいて加熱した。反応の終了後、その反応混合物をろ過し、蒸発させて、粗生成物 (195 mg) を得た。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 22→40% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、所望の (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (10 mg、収率 9.66%) を白色固体として得た。

20

【0829】

MS (ES+) m/z = 481.3 (M+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.92–6.87 (m, 1H), 6.86–6.82 (m, 1H), 6.73–6.67 (m, 1H), 5.84–5.78 (m, 1H), 5.64–5.50 (m, 3H), 3.15–3.08 (m, 2H), 3.07–3.00 (m, 3H), 2.63–2.58 (m, 2H), 2.57–2.54 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.00–2.12 (m, 2H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3H)

30

【0830】

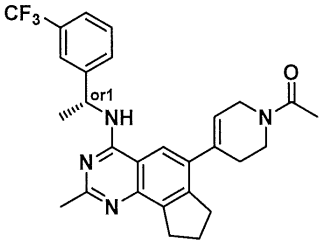
上記のものと同様の手順を用いて、適切な出発物質及び中間体を用いて、表 8 に開示されている実施例を調製した。

【0831】

40

50

【表 8】

実施例	化学構造	¹ H NMR及びLCMSデータ
92	 (R/S)-1-(4-(2-メチル-4-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタン-1-オン(化合物-92)	MS (ES+) m/z = 495.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.70 – 5.63 (m, 1H), 4.08 - 4.12 (m, 2H), 3.60 - 3.77 (m, 2H), 3.19 – 2.97 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.02 - 2.12 (m, 4H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

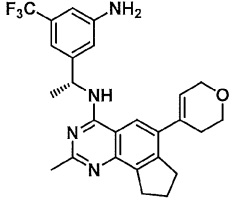
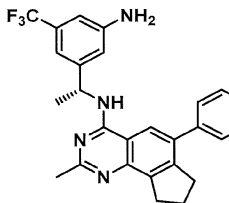
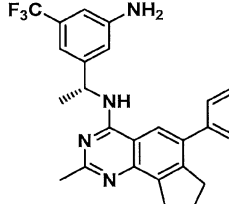
10

20

30

40

50

93	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラノン - 4 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 9 3)	MS (ES+) m/z = 469.23 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.29 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 5.96 - 5.92 (m, 1H), 5.62 - 5.50 (m, 3H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.19 - 3.02 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.21 - 1.95 (m, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
94	 (R) - 5 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (化合物 - 9 4)	MS (ES+) m/z = 480.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.90 (bs, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 3H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).
95	 (R) - 4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピリジン - 2 (1 H) - オン (化合物 - 9 5)	MS (ES+) m/z = 480.2 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.66 (bs, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.70 - 6.68 (m, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 3H), 3.22 - 3.01 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

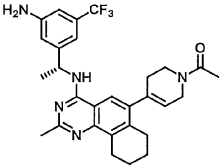
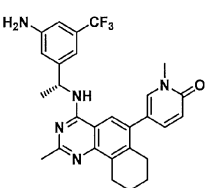
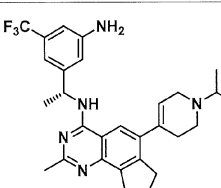
10

20

30

40

50

96	 (R) - 1 - (4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロフランベンゾ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) エタン - 1 - オン (化合物 - 96)	MS (ES+) $m/z = 523.60$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.70 - 6.68 (m, 1H), 5.70 - 5.62 (m, 1H), 5.56 - 5.50 (m, 3H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 3H).
97	 (R) - 5 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロフランベンゾ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (化合物 - 97)	MS (ES+) $m/z = 507.56$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.86 - 6.83 (m, 1H), 6.74 - 6.64 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.61 - 5.46 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).
98	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (1 - イソプロピル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロフランピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7H - シクロペンタ [h]	MS (ES+) $m/z = 510.3$ (M+1). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.87 - 6.85 (m, 1H), 6.73 - 6.71 (m, 1H), 5.95 - 5.93 (m, 1H), 5.64 - 5.59 (m, 1H), 5.56 (bs, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 3H), 3.22 - 3.02 (m, 4H), 2.90 - 2.64 (m, 1H), 2.43

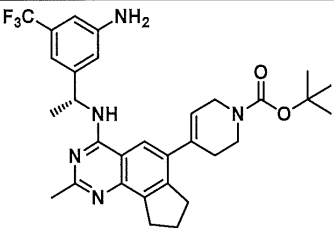
10

20

30

40

50

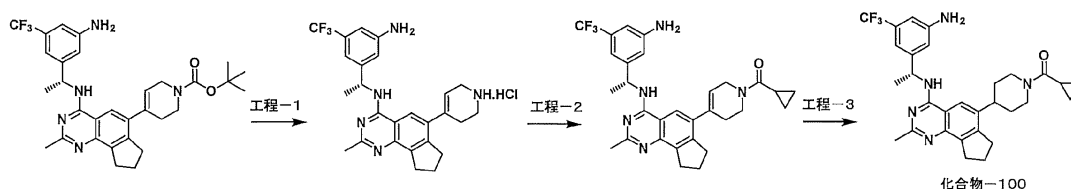
	] キナゾリン-4-アミン (化合物-98)	(s, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 3H), 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.38 - 1.35 (m, 6H).
99	 tert-ブチル (R) - 4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (化合物-99)	MS (ES+) $m/z = 568.2(M+1)$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 - 6.69 (m, 1H), 5.88 - 5.84 (m, 1H), 5.59 - 5.56 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 3H), 3.93 - 3.91 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.09 - 2.06 (m, 2H), 1.55 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0832】

実施例-100: (R) - 4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (化合物-100)

【0833】

【化75】



【0834】

工程-1: (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩

【0835】

1, 4 - ジオキサン (10 ml) 中の tert-ブチル (R) - 4 - (4 - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート (1.1 g, 1.938 mmol) (化合物-99) の攪拌溶液に、ジオキサン (24.22 ml, 97 mmol) 中の 4 M の HCl を 25°C で加えてから、反応混合物を 25°C で 1.5 時間、 N_2 雰囲気下で攪拌した。反応の終了後、反応混合物を蒸発させて、粗生成物 (1.56 g) を得た。その粗物を酢酸エチルにおいて攪拌し、ろ過して、所望の化合物 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (

トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (700 mg、収率 77%) を白色固体として得た。

MS (ES+) m/z = 468.3 (M+1)

【0836】

工程 - 2: (R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) (シクロプロピル) メタノン

【0837】

DMF (5 ml) 中のシクロプロパンカルボン酸 (0.025 g、0.286 mmol) の攪拌溶液に、HATU (0.109 g、0.286 mmol) 及び DIPEA (0.055 ml、0.317 mmol) を室温で加え、得られた混合物を 15 分攪拌した。一方で、別の RB において、DMF (5 ml) 中の (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン塩酸塩 (0.16 g、0.317 mmol) (実施例 - 100 の工程 - 1 の生成物) の溶液に、DIPEA (0.055 ml、0.317 mmol) を室温で加え、0℃まで冷やした。シクロプロピルカルボン酸活性エステルの上記の調製済み溶液を 0℃で滴下し、2 時間、0℃で攪拌した。反応の終了後、氷冷水を加え、固体の沈殿生成物をろ別し、乾燥した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0→80%) を用いて精製して、(R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) (シクロプロピル) メタノン (0.1 g、収率 58.8%) を得た。

MS (ES+) m/z = 536.20 (M+1)

【0838】

工程 - 3: (R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

【0839】

エタノール (10 ml) 及び水 (1 ml) 中の (R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2H) - イル) (シクロプロピル) メタノン (0.1 g、0.187 mmol)、ギ酸アンモニウム (0.082 g、1.307 mmol) 及び水酸化パラジウム炭素 (0.026 g、0.187 mmol) の混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。その反応混合物をセライト床でろ過し、酢酸エチル (50 ml × 2) で洗浄し、合わせたろ液を真空下で濃縮した。その粗塊 (90 mg) を逆相分取によって精製して、(R) - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (0.012 g、0.022 mmol、収率 11.96%) を灰白色固体として得た。

【0840】

MS (ES+) m/z = 538.20 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.1

10

20

30

40

50

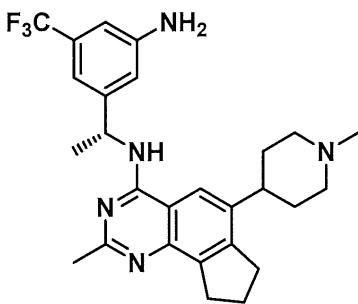
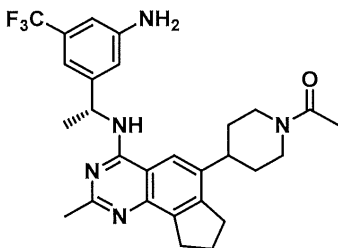
1 (m, 2H), 3.10–3.06 (m, 2H), 3.02–2.84 (m, 1H), 2.75–2.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.18–2.01 (m, 3H), 1.94–1.86 (m, 1H), 1.79–1.76 (m, 1H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.78–0.70 (m, 4H)

【0841】

上記と同様の手順を用いて、適切な出発物質を用いて、表9に開示されている実施例を調製した。

【0842】

【表9】

実施例	化学構造	L C M S 及び ¹ H N M R データ
101	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 1 0 1)	MS (ES+) m/z = 484.05 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.60 - 5.51 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 4H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3H).
102	 (R) - 1 - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 - 1 0 2)	MS (ES+) m/z = 511.81 (M+). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.64 - 5.52 (m, 3H), 4.67 - 4.54 (m, 1H), 3.90 - 4.07 (m, 2H), 3.01 - 3.23 (m, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 4H),

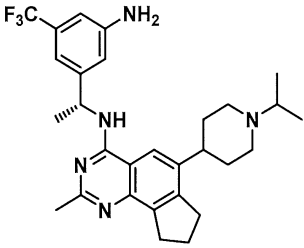
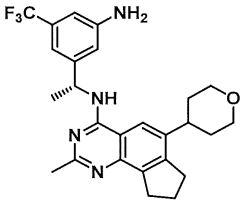
10

20

30

40

50

		2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H).
103	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 1 0 3)	MS (ES+) $m/z = 511.86$ (M^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 – 8.23 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 6.73 – 6.66 (m, 1H), 5.64 – 5.46 (m, 3H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 4H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 – 1.05 (m, 6H).
104	 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (テトラヒドロフラン - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 1 0 4)	MS (ES+) $m/z = 471.17$ ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 6.74 – 6.72 (m, 1H), 5.66 – 5.50 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.03 – 2.87 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

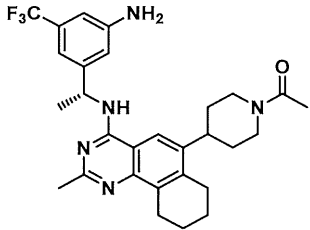
10

20

30

40

50

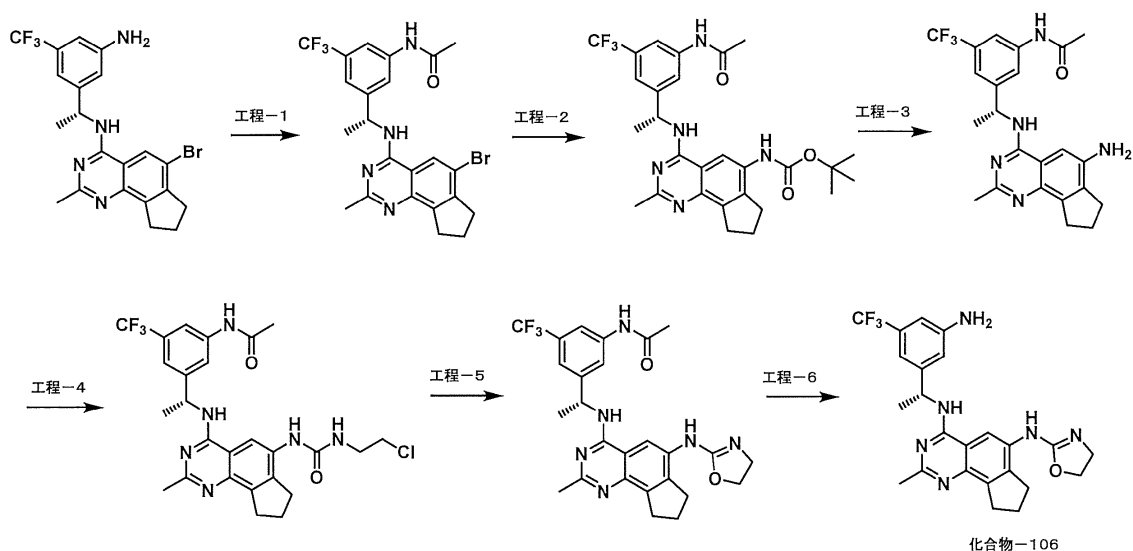
105	 (R) - 1 - (4 - (4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロフランベンゾ [h] キナゾリン - 6 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (化合物 - 105)	MS (ES+) $m/z = 525.6$ (M+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 – 8.17 (m, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.72 – 6.66 (m, 1H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 5.66 – 5.51 (m, 3H), 4.68 – 4.59 (m, 1H), 4.04 – 3.92 (m, 1H), 3.21 – 3.16 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.90 – 2.83 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.85 – 1.69 (m, 8H), 1.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).
-----	--	--

【 0 8 4 3 】

実施例 - 106 : (R) - N⁴ - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - N⁶ - (4 , 5 - ジヒドロオキサゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 , 6 - ジアミン (化合物 - 106)

【 0 8 4 4 】

【 化 7 6 】



【 0 8 4 5 】

工程 - 1 : (R) - N - (3 - (1 - ((6 - ブロモ - 2 - メチル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフル

オロメチル) フェニル) アセトアミド

【0846】

CH₂Cl₂ (15 ml) 中の (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - ブロモ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (0.3 g, 0.645 mmol) (中間体 - 22) の攪拌溶液に、DIPEA (0.338 ml, 1.934 mmol) を加えてから、塩化アセチル (0.055 ml, 0.774 mmol) を 0℃ で、窒素雰囲気下に加え、攪拌を 3 時間、0℃ で継続した。反応の終了後、その反応塊を水 (10 ml) に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 × 50 ml) で抽出し、有機層を水 (20 ml)、ブライン (15 ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。溶媒を減圧下で濃縮し、粗化合物を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 → 40 % 酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物 (R) - N - (3 - (1 - (6 - ブロモ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド (0.279 g、収率 85 %) を白色固体として得た。

10

【0847】

MS (ES+) m/z = 507.2 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 8.28 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.88 - 5.63 (m, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

20

【0848】

工程 - 2: tert - ブチル (R) - (4 - ((1 - (3 - アセトアミド - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) カルバメート

【0849】

封管に、tert - ブチルカルバメート (4.39 g, 37.4 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.686 g, 0.749 mmol)、炭酸セシウム (6.10 g, 18.72 mmol)、キサントホス (0.867 g, 1.498 mmol)、(R) - N - (3 - (1 - ((6 - ブロモ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド (1.9 g, 3.74 mmol) 及びトルエン (30 ml) を加えた。その管を密閉後、その反応混合物を 110℃ で 5 時間攪拌した。その反応塊を室温まで冷やした後、酢酸エチル (100 ml) 及び水 (50 ml) を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (100 ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 ml)、ブライン (50 ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗化合物 (3.4 g) を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、CH₂Cl₂ 中の 0 → 7 % MeOH によるグラジエント溶離を用いて精製して、tert - ブチル (R) - (4 - ((1 - (3 - アセトアミド - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - イル) カルバメート (2.01 g、収率 99 %) を白色固体として得た。

30

40

【0850】

MS (ES+) m/z = 544.2 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 - 7.33 (m, 1H), 5.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14 - 2.02 (m, 5H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)

50

【0851】

工程-3: (R)-N-(3-(1-((6-アミノ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【0852】

CH₂Cl₂ (2.00 ml) 中の tert-ブチル (R)-((4-((1-(3-アセトアミド-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)カルバメート (0.04 g, 0.074 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1.5 ml) を 0℃ で、N₂ 雰囲気下で滴下した。その反応塊を一晩、室温で攪拌した。反応の終了後、その反応塊を減圧下で蒸留して、粗生成物を得、それを 10% NaHCO₃ 水溶液で希釈し、酢酸エチル (25 ml × 3) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。その粗化合物をペンタン中の (20%) 酢酸エチルに沈殿させて、(R)-N-(3-(1-((6-アミノ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (0.03 g, 収率 92%) を白色固体として得た。

【0853】

MS (ES+) m/z = 444.29 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.85 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H)

【0854】

工程-4: (R)-N-(3-(1-((6-(3-(2-クロロエチル)ウレイド)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【0855】

THF (10 ml) 中の (R)-N-(3-(1-((6-アミノ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (0.05 g, 0.113 mmol) の攪拌溶液に、1-クロロ-2-イソシアナトエタン (0.029 g, 0.271 mmol) を室温で、N₂ 雰囲気下で滴下した。続いて、その反応塊を 50℃ で 5 時間攪拌した。その反応塊を減圧下で蒸留して、粗化合物 (86 mg) を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 0→6% MeOH によるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物 (R)-N-(3-(1-((6-(3-(2-クロロエチル)ウレイド)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (0.055 g, 収率 89%) を褐色固体として得た。

【0856】

MS (ES+) m/z = 549.07 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.63 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

【0857】

工程-5: (R)-N-(3-(1-((6-((4,5-ジヒドロオキサゾール-2

ーイル) アミノ) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) - 5- (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド [0858]

DMF (2.0 ml) 中の (R) - N - (3 - (1 - ((6 - (3 - (2-クロロエチル) ウレイド) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド (0.025 g、0.046 mmol) の攪拌溶液に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.015 g、0.137 mmol) を分割して、室温で、N₂ 雰囲気下で加えた。続いて、その反応塊を 70 °C で 7 時間加熱した。反応の終了後、その反応混合物を室温にしてから、水 (5 ml) に注ぎ、酢酸エチル (15 ml) で抽出し、有機層を水 (15 ml)、ブライン (10 ml) によって洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 0 → 6 % MeOH によるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物 (R) - N - (3 - (1 - ((6 - ((4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) アミノ) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド (0.019 g、収率 81 %) を白色固体として得た。

[0859]

MS (ES+) *m/z* = 513.2 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.66 - 5.56 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

[0860]

工程-6: (R) - N⁴ - (1 - (3-アミノ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - N⁶ - (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4, 6-ジアミン

[0861]

(R) - N - (3 - (1 - ((6 - ((4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) アミノ) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) アセトアミド (0.035 g、0.068 mmol) の化合物に、MeOH (1 ml) 中の 4 M の HCl (0.341 ml、1.366 mmol) を加え、その反応塊を 60 °C まで 7 時間加熱した。反応の終了後、その反応塊を減圧下で蒸留して、粗残渣を得た。その残渣を 10 % NaHCO₃ 水溶液によって中和し、酢酸エチル (15 ml) で抽出した。有機層を水 (30 ml)、ブライン (10 ml) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物 (0.057 g) を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の 0 → 7 % MeOH によるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物 (R) - N⁴ - (1 - (3-アミノ-5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - N⁶ - (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル) - 2-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [h] キナゾリン-4, 6-ジアミン (0.027 g、収率 84 %) を白色固体として得た。

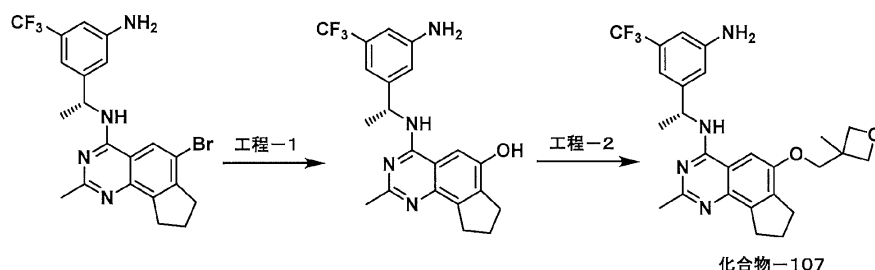
[0862]

MS (ES+) *m/z* = 471.1 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 6.89 - 6.87 (m, 1H), 6.85 - 6.83 (m, 1H), 6.82 - 6.80 (s, 1H), 6.71 - 6.68 (m, 1H), 5.60 - 5.

5.0 (m, 3H), 3.96–3.82 (m, 2H), 3.46 (t, J=7.8 Hz, 2H), 3.19–3.10 (m, 2H), 3.05–2.98 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.12–2.04 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.1 Hz, 3H) [0863]

実施例-107: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-107) [0864]
[化77]



10

[0865]

工程-1: (R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-オール

20

[0866]

1,4ジオキサン(2ml)及び水(0.5ml)中の(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(0.220g、0.473mmol)(中間体-22)の溶液に、KOH(0.080g、1.418mmol)を加えた。窒素を15分パージすることによって、その混合物を十分に脱酸素してから、Pd₂(dba)₃(0.043g、0.047mmol)及びジ-tert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスファン(30.020g、0.047mmol)を加えた。得られた混合物を80℃まで17時間、封管において加熱した。反応の終了後、その反応塊を室温まで冷やし、真空下で濃縮して、油状残渣(0.37g)を得、その残渣を水(20ml)に溶解させ、2NのHCl溶液を用いることによって中和した。水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。有機層を水(20ml)、ブライン(10ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗化合物(0.150g)を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→30%酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物(R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-オール(0.070g、収率36.80%)を白色固体として得た。

40

MS(ES+) m/z = 403.16 (M+1)

[0867]

工程-2: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-((3-メチルオキサタン-3-イル)メトキシ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

[0868]

DMF(2ml)中の(R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-オール(70mg、0.174mmol)の攪拌溶液に、3-(ブ

50

ロモメチル) - 3 - メチルオキシタン (37.3 mg、0.226 mmol) を加えてから、 K_2CO_3 (48.1 mg、0.348 mmol) を加えた。続いて、その反応混合物を $80^\circ C$ で 17 時間攪拌した。反応の終了後、その反応塊を室温まで冷やし、水 (15 ml) でクエンチし、水層を酢酸エチル (20 ml) で抽出し、合わせた有機層を水 (30 ml)、ブライン (10 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。有機層を濃縮して、粗化合物 (65 mg) を得た。その粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の $0 \rightarrow 60\%$ 酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いて精製して、標題化合物 (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - ((3 - メチルオキシタン - 3 - イル) メトキシ) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (0.015 g、収率 17.72%) を白色固体として得た。

【0869】

MS (ES+) $m/z = 487.24 (M+1)$

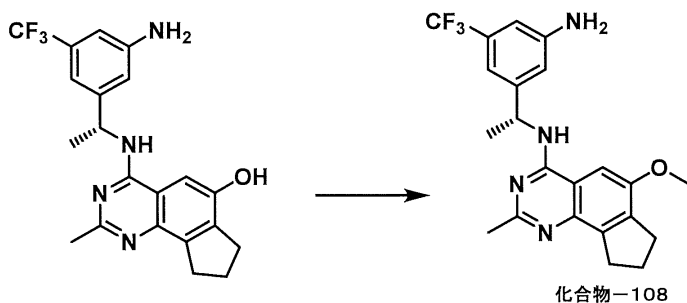
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.01 - 6.83 (m, 2H), 6.74 - 7.69 (m, 1H), 5.70 - 5.44 (m, 3H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.43 (s, 3H)

【0870】

実施例 - 108: (R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (化合物 - 108)

【0871】

【化78】



【0872】

DMF (10 ml) 中の (R) - 4 - ((1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ) - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 6 - オール (250 mg、0.621 mmol) の攪拌溶液に、ヨードメタン (106 mg、0.745 mmol) 及び Cs_2CO_3 (304 mg、0.932 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を $80^\circ C$ で 1 時間、密閉バイアルにおいて攪拌した。その反応混合物を室温にし、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水 (30 ml $\times$ 2) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の $0 \rightarrow 90\%$ 酢酸エチルを溶離剤として用いて精製してから、逆相分取によって精製して、(R) - N - (1 - (3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - シクロペンタ [h] キナゾリン - 4 - アミン (14 mg、収率 5.41%) を得た。

【0873】

MS (ES+) $m/z = 416.41 (M+)$

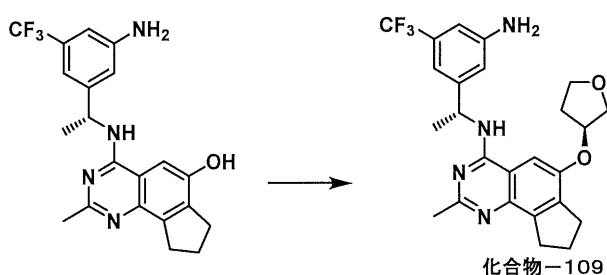
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.90–6.84 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.66–5.45 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.16–2.04 (m, 2H), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

【0874】

実施例-109: N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (化合物-109)

【0875】

【化79】



【0876】

DMF (10 mL) 中の (R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-オール (170 mg, 0.422 mmol) の攪拌溶液に、(R)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (123 mg, 0.507 mmol) 及び Cs_2CO_3 (206 mg, 0.634 mmol) を室温で加えてから、反応混合物を 80℃ で 1 時間、密閉バイアルにおいて加熱した。反応の終了後、反応混合物を室温にし、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を水 (20 mL $\times$ 2) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 80→90% 酢酸エチルを溶離剤として用いることによって精製して、N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン (10 mg、収率 5.01%) を得た。

【0877】

MS (ES+) m/z = 473.23 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03–7.98 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.86–6.84 (m, 1H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.64–5.57 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.25–5.20 (m, 1H), 4.05–4.00 (m, 1H), 3.93–3.86 (m, 1H), 3.85–3.78 (m, 2H), 3.16–3.09 (m, 2H), 2.95–2.88 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.35–2.28 (m, 1H), 2.15–1.98 (m, 3H), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

【0878】

実施例-110: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-110)

【0879】

10

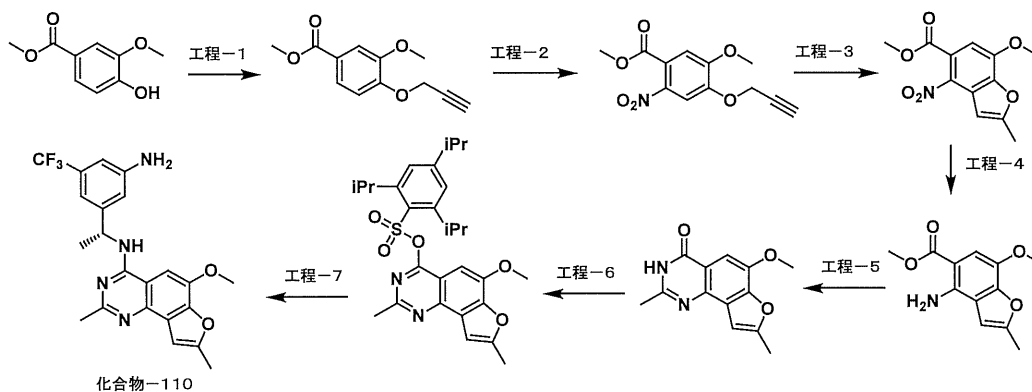
20

30

40

50

【化 80】



10

【0880】

工程-1：メチル3-メトキシ-4-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート

【0881】

DMF (500 ml) 中のメチル4-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾエート (70 g、384 mmol) (市販のもの) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (80 g、576 mmol) を加え、30分攪拌してから、トルエン (43.6 ml、384 mmol) 中の80% 3-ブロモプロプ-1-エンを周囲温度で滴下した。得られた混合物を2時間、25℃で攪拌した。反応の終了後、反応塊を0℃まで冷やし、氷冷水 (1000 ml) をゆっくり加え、固体化合物を沈殿させ、ろ過し、残渣を水 (500 ml × 2) で洗浄し、真空下で乾燥して、メチル3-メトキシ-4-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (80 g、収率95%) を灰白色固体として得た。

20

【0882】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.62 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)

【0883】

工程-2：メチル5-メトキシ-2-ニトロ-4-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート

【0884】

-15℃のDCM (1000 ml) 中のメチル3-メトキシ-4-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (79 g、359 mmol) の攪拌溶液に、塩化スズ (IV) (63.1 ml、538 mmol) 及び発煙硝酸 (16.03 ml、359 mmol) を同時に滴下した。10分後、その溶液を室温まで昇温させ、2時間攪拌した。その混合物を冷水 (1000 ml) にゆっくり注ぎ、ジクロロメタン (1000 ml) で希釈した。有機相を分離し、ブライン (300 ml × 2) で洗浄し、その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。溶媒を真空下で除去した。その粗塊 (98 g) をメタノール (500 ml) から再結晶化させて、メチル5-メトキシ-2-ニトロ-4-(プロプ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (90 g、収率95%) を淡黄色固体として得た。

40

【0885】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.02 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (t, $J=2.4$ Hz, 1H)

【0886】

工程-3：メチル7-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゾフラン-5-カルボキシレート

【0887】

50

メチル 5-メトキシ-2-ニトロ-4-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)ベンゾエート (20 g、75 mmol)、フッ化セシウム (11.45 g、75 mmol) 及び N,N-ジエチルアニリン (320 ml) の混合物を 210 °C で 6 時間加熱した。終了後、反応混合物を室温にし、酢酸エチル (1000 ml) で希釈し、セライトでろ過した。そのろ液を 6 M の HCl (5×300 ml) 及びブライン (300 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残渣 (18 g) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0→30%) で精製して、メチル 7-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゾフラン-5-カルボキシレート (9 g、収率 45.0%) を得た。

【0888】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (d, J=1.0 Hz, 3H)

【0889】

工程-4: メチル 4-アミノ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-5-カルボキシレート

【0890】

EtOH (250 ml): 水 (30 ml) 中のメチル 7-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゾフラン-5-カルボキシレート (24 g、90 mmol) の攪拌溶液に、鉄 (25.3 g、452 mmol) 及び塩化アンモニウム (24.20 g、452 mmol) を室温で加えた。得られた混合物を 85 °C で 1 時間攪拌した。その反応塊を濃縮し、酢酸エチル (1000 ml) で希釈し、形成された懸濁液をセライト床でろ過し、ろ液を水 (500 ml) 及びブライン (500 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その粗固体 (24 g) をジエチルエーテル (200 ml) において結晶化させて、メチル 4-アミノ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-5-カルボキシレート (20 g、収率 94%) を灰白色固体として得た。

【0891】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (s, 1H), 6.86 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H, D₂O 交換可能), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (d, J=1.1 Hz, 3H)

【0892】

工程-5: 6-メトキシ-2,8-ジメチルフルオロ[2,3-h]キナゾリン-4(3H)-オン

【0893】

アセトニトリル (200 ml) 中のメチル 4-アミノ-7-メトキシ-2-メチルベンゾフラン-5-カルボキシレート (20 g、85 mmol) の攪拌溶液に、メタンスルホン酸 (33.1 ml、510 mmol) を 25 °C で加えた。得られた反応混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応の終了後、アセトニトリルを蒸発させ、その残渣を水 (200 ml) で希釈し、飽和 20% 水酸化ナトリウム水溶液で中和した。形成された沈殿物をろ別し、その残渣を水 (30 ml×2) で洗浄し、真空下で乾燥して、6-メトキシ-2,8-ジメチルフルオロ[2,3-h]キナゾリン-4(3H)-オン (15 g、収率 72.2%) を得た。

【0894】

MS (ES+) m/z = 245.1 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H, D₂O 交換可能), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, J=1.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)

【0895】

工程-6: 6-メトキシ-2,8-ジメチルフルオロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル-2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート

10

20

30

40

50

【0896】

THF (250 ml) 中の6-メトキシ-2, 8-ジメチルフロ[2, 3-h]キナゾリン-4 (3H)-オン (2 g、8.19 mmol) の攪拌懸濁液に、炭酸カリウム (3.39 g、24.56 mmol)、DMAP (1.100 g、9.01 mmol) 及び2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (3.72 g、12.28 mmol) を順に、25℃で加えた。得られた反応混合物を75℃で6時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を室温にし、酢酸エチル (500 ml) で希釈した。懸濁された固体塩をろ別し、ろ液を減圧下で濃縮した。この残渣 (6.5 g) をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0→20%) を用いて精製して、6-メトキシ-2, 8-ジメチルフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル-2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート (2.7 g、収率64.6%) を得た。

MS (ES+) m/z : 511.06 (M+1)

【0897】

工程-7: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2, 8-ジメチルフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン

【0898】

DMSO (25 ml) 中の6-メトキシ-2, 8-ジメチルフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル-2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホネート (2.7 g、5.29 mmol) の攪拌溶液に、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (1.080 g、5.29 mmol) 及びTEA (7.37 ml、52.9 mmol) を順に、室温で加えた。得られた混合物を90℃で16時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を室温にし、酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水 (100 ml × 2) 及びブライン (100 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、残渣 (5.2 g) を得た。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0→20%) を用いて精製して、(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2, 8-ジメチルフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン (1.2 g、収率52.7%) を得た。

【0899】

MS (ES+) m/z : 431.08 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J=7.9 Hz, 1H, D₂O交換可能), 7.62 (s, 1H), 6.98 (d, J=1.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 5.62 (p, J=7.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H, D₂O交換可能), 4.05 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.58 (d, J=7.1 Hz, 3H)

【0900】

実施例-111: N-(R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2, 8-ジメチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-111)

【0901】

10

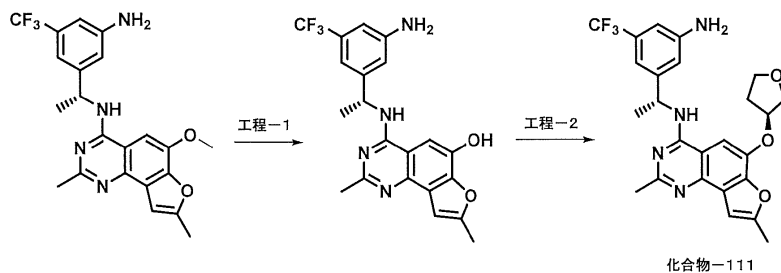
20

30

40

50

【化 8 1】



10

【0902】

工程-1：(R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キナゾリン-6-オール

【0903】

DMF (50 ml) 中の (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (1.2 g, 2.79 mmol) の攪拌溶液に、ナトリウムエタンチオレート (2.345 g, 27.9 mmol) を 25℃ で加えた。得られた反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を室温にし、水 (10 ml) で希釈し、10% HCl (pH: 7) 溶液で、0℃ で中和した。その生成物を酢酸エチル (120 ml) で抽出し、有機層を水 (20 ml × 2) 及びブライン (20 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣 (1.5 g) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中のメタノールによるグラジエント溶離 (0→15%) を用いて精製して、(R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キナゾリン-6-オール (1 g、収率 86%) を得た。

20

【0904】

MS (ES+) m/z: 416.41 (M+)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H, D₂O 交換可能), 8.20 (s, 1H, D₂O 交換可能), 7.52 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.59 (p, J=7.1 Hz, 1H), 5.54 (bs, 2H, D₂O 交換可能), 2.54 (d, J=1.1 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H)

30

【0905】

工程-2：N-(R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)フロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0906】

DMF (10 ml) 中の (R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8-ジメチルフロ[2,3-h]キノリン-6-オール (0.2 g, 0.481 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (0.173 g, 0.530 mmol) 及び (R)-テトラヒドロフラン-3-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (0.128 g, 0.530 mmol) を室温で加え、90℃ で 1 時間加熱した。反応の終了後、その反応塊を室温にし、酢酸エチル (60 ml) で希釈し、それを水 (30 ml × 2) 及びブライン (30 ml) で洗浄した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣 (200 mg) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中のメタノールによるグラジエント溶離 (0→5%) を用いて精製して、N-(R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキ

40

50

シ) フロ [2, 3-h] キナゾリン-4-アミン (0.15 g、収率 64.0%) を灰白色固体として得た。

【0907】

MS (ES+) m/z : 487.17 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.99 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.64 (p, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.42–5.38 (m, 1H), 4.06–4.02 (m, 1H), 3.99–3.89 (m, 2H), 3.87–3.82 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.41–2.32 (m, 1H), 2.18–2.09 (m, 1H), 1.58 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)

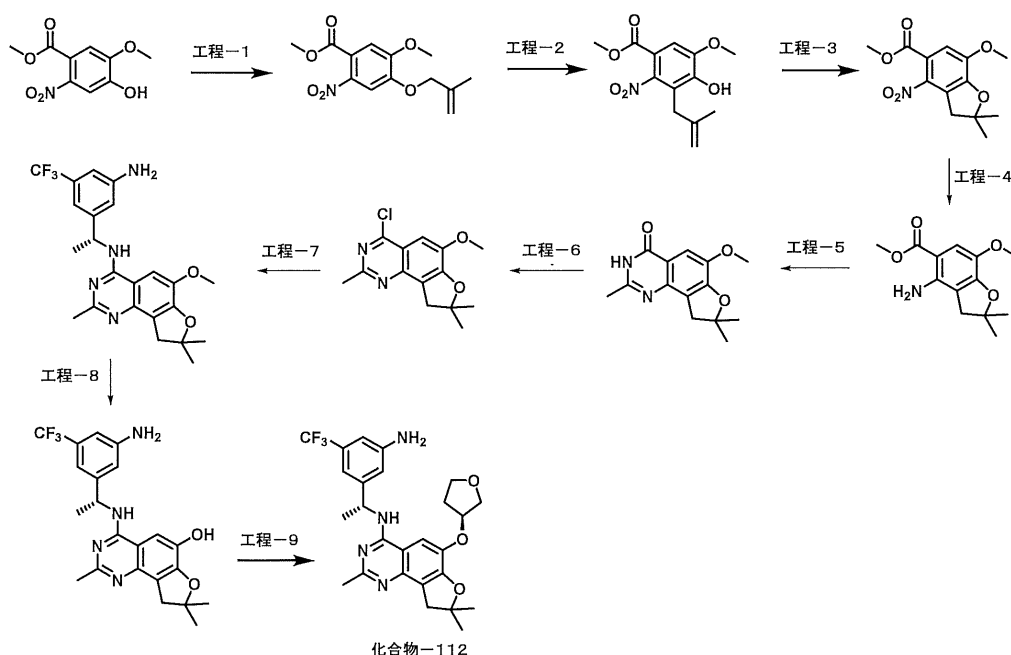
10

【0908】

実施例-112: N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ [2,3-h] キナゾリン-4-アミン (化合物-112)

【0909】

【化82】



20

30

【0910】

工程-1: メチル 5-メトキシ-4-((2-メチルアリル)オキシ)-2-ニトロベンゾエート

【0911】

DMF (200 ml) 中の市販のメチル 4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (26 g、114 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (23.73 g、172 mmol) 及び 3-クロロ-2-メチルプロプ-1-エン (13.47 g、149 mmol) を室温に加えた。得られた混合物を 3 時間、85°C で攪拌した。その反応塊を室温にし、酢酸エチル (500 ml) で希釈し、水 (300 ml $\times$ 3) 及びブライン (300 ml) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 10→20% 酢酸エチルによるグラジエント溶離で精製して、メチル 5-メトキシ-4-((2-メチルアリル)オキシ)-2-ニトロベンゾエート (30 g、収率 93%) を褐色油として得、その油が固体になるまで、長期間静置した。

40

50

【0912】

MS (ES+) $m/z = 281.59$ (M+)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.09 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)

【0913】

工程-2: メチル4-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-(2-メチルアリル)-2-ニトロベンゾエート

【0914】

メチル5-メトキシ-4-((2-メチルアリル)オキシ)-2-ニトロベンゾエート (30 g、107 mmol) 及び NMP (300 ml) の混合物を 210°C で3時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を室温にし、酢酸エチル (1000 ml) で希釈し、有機物を水 (500 ml $\times$ 5)、ブライン (500 ml) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (20 $\rightarrow$ 30%) で精製して、メチル4-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-(2-メチルアリル)-2-ニトロベンゾエート (8.5 g、収率 28.3%) を得た。

【0915】

MS (ES+) $m/z = 282.1$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.40 (s, 1H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.67 (s, 3H)

【0916】

工程-3: メチル7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレート

【0917】

ギ酸 (100 ml) 中のメチル4-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-(2-メチルアリル)-2-ニトロベンゾエート (8.5 g、30.2 mmol) の混合物を 110°C まで2時間加熱した。反応の終了後、反応塊を室温にし、減圧下で濃縮した。その粗塊を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (200 ml $\times$ 2)、水 (200 ml) 及びブライン (200 ml) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の酢酸エチルによるグラジエント溶離 (0 $\rightarrow$ 30%) を用いて精製して、メチル7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレート (6.2 g、収率 72.9%) を白色固体として得た。

【0918】

MS (ES+) $m/z = 282.09$ (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)

【0919】

工程-4: メチル4-アミノ-7-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレート

【0920】

メチル7-メトキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレートを用いるとともに、実施例-110の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0921】

MS (ES+) $m/z = 252.21$ (M+1)

10

20

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.14 (s, 1H), 6.21 (s, 2H, D_2O 交換可能), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)

【0922】

工程-5: 6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-(3H)-オン

【0923】

メチル4-アミノ-7-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレートを用いるとともに、実施例-110の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0924】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.36 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (s, 6H) MS (ES+) m/z = 261.02 (M+1)

【0925】

工程-6: 4-クロロ-6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン

【0926】

クロロベンゼン (100 ml) 中の6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4 (3H)-オン (4.5 g、17.29 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (7.85 ml、44.9 mmol) を加えてから、 POCl_3 (3.54 ml、38.0 mmol) を室温で滴下した。得られた反応混合物を90℃で16時間加熱した。反応の終了後、その反応塊を室温にし、真空下で濃縮した。その粗塊を酢酸エチル (500 ml) で希釈し、水 (100 ml $\times$ 2) 及びブライン (100 ml) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→40%酢酸エチルによるグラジエント溶離を用いて精製して、4-クロロ-6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン (4 g、収率83%) を褐色固体として得た。

【0927】

MS (ES+) m/z = 279.27 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)

【0928】

工程-7: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン

【0929】

EtOH (50 ml) 中の4-クロロ-6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン (3 g、10.76 mmol) の攪拌溶液に、(R)-3-(1-アミノエチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン (1.978 g、9.69 mmol) (中間体-10) 及びTEA (15.00 ml、108 mmol) を室温に加えた。得られた反応混合物を100℃で64時間加熱した。反応の終了後、それを室温にし、真空下で濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中の0→5%MeOHによるグラジエント溶離を用いて精製して、(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン (3.5 g、収率72.8%) を淡褐色固体として得た。

【0930】

MS (ES+) m/z = 447.17 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.91–6.89 (m, 1H), 6.88–6.85 (m, 1H), 6.75–6.71 (m, 1H), 5.68 (p, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)

【0931】

工程-8: (R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-オール

【0932】

(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミンを用いるとともに、実施例-111の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0933】

MS (ES+) m/z = 433.17 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.92 (s, 1H, D_2O 交換可能), 7.54 (s, 1H), 6.90–6.88 (m, 1H), 6.84–6.82 (m, 1H), 6.69–6.67 (m, 1H), 5.56–5.47 (m, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.54–1.47 (m, 9H)

【0934】

工程-9: N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0935】

(R)-4-((1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-オールを用いるとともに、実施例-111の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【0936】

MS (ES+) m/z = 503.30 (M+1)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.88–6.86 (m, 1H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.71–6.68 (m, 1H), 5.62–5.55 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.22–5.17 (m, 1H), 3.99–3.76 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32–2.23 (m, 1H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.55 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)

【0937】

実施例-113: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-113)

【0938】

10

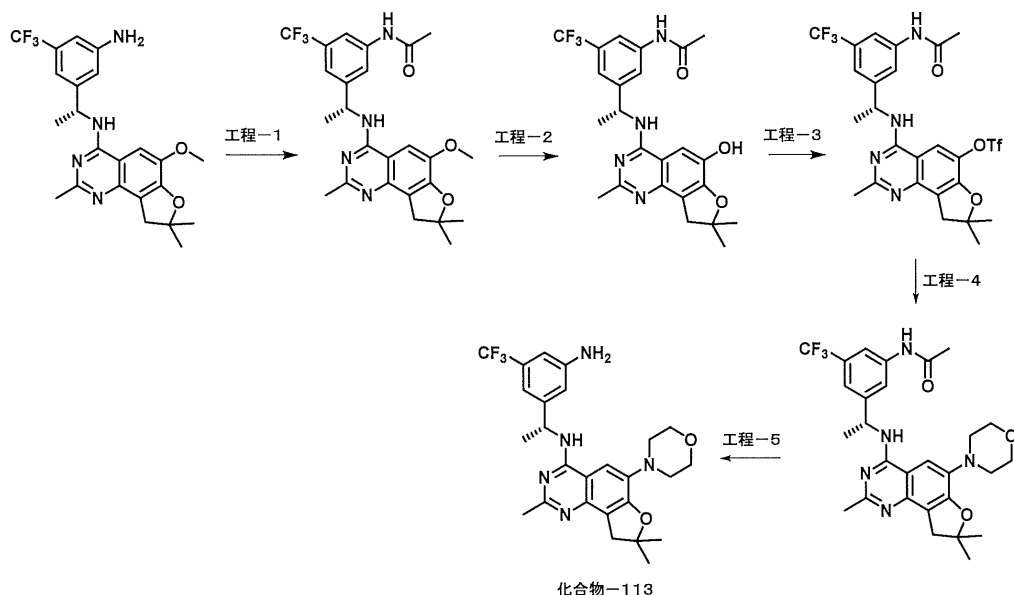
20

30

40

50

【化 8 3】



10

【0939】

工程-1: (R)-N-(3-(1-(6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

20

【0940】

ジクロロメタン(20ml)中の(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(1.34g、3.00mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(2.097ml、12.01mmol)及びDMAP(0.037g、0.300mmol)を室温で加えた。得られた混合物を0℃まで冷やしてから、塩化アセチル(0.256ml、3.60mmol)を滴下した。得られた反応混合物を室温にし、16時間攪拌した。反応の終了後、ジクロロメタン(100ml)で希釈し、水(50ml)及びブライン(50ml)で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM中のMeOH1→5%によるグラジエント溶離を用いて精製して、(R)-N-(3-(1-(6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(1.4g、収率95%)を褐色固体として得た。

30

MS(ES+) m/z = 489.17 (M+1)

【0941】

工程-2: (R)-N-(3-(1-(6-ヒドロキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

40

【0942】

(R)-N-(3-(1-(6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミドを用いるとともに、実施例-111の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS(ES+) m/z = 475.17 (M+1)

【0943】

工程-3: (R)-4-(1-(3-アセトアミド-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-

50

h] キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0944】

ジクロロメタン (10 ml) 中の (R)-N-(3-(1-(6-ヒドロキシ-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (0.271 g、0.571 mmol) 及び DIPEA (0.120 ml、0.685 mmol) の混合物を -15℃まで冷やし、これに、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.115 ml、0.685 mmol) を窒素雰囲気下でゆっくり加えた。得られた混合物を3時間、-15℃で攪拌した。反応の終了後、その反応混合物をメタノール (1.0 ml) でクエンチし、5分室温で攪拌し、それをジクロロメタン (100 ml) で希釈し、NaHCO₃ の飽和溶液 (50 ml) 及びブライン (50 ml) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ジクロロメタン中の MeOH によるグラジエント溶離 (1→5%) を用いて精製して、(R)-4-(1-(3-アセトアミド-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.33 g、95%) を淡褐色油として得た。

MS (ES+) m/z = 606.83 (M+1)

【0945】

工程-4: (R)-N-(3-(トリフルオロメチル)-5-(1-(2, 8, 8-トリメチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド

【0946】

トルエン (14 ml) 中の (R)-4-(1-(3-アセトアミド-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.32 g、0.528 mmol) 及び Cs₂CO₃ (0.516 g、1.583 mmol) の溶液の入った封管に、モルホリン (0.460 g、5.28 mmol) を加えた。窒素を15分パージすることによって、その混合物を十分に脱酸素してから、酢酸パラジウム (II) (0.012 g、0.053 mmol) 及び 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (X-Phos) (0.050 g、0.106 mmol) を加えた。得られた反応混合物を120℃で8時間攪拌した。反応の終了後、反応塊を室温にし、酢酸エチル (50 ml) で希釈し、セライトでろ過した。そのケーキを酢酸エチル (20 ml × 2) で洗浄した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。この残渣 (0.32 g) をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、DCM 中の MeOH によるグラジエント溶離 (1→5%) を用いることによって精製して、(R)-N-(3-(トリフルオロメチル)-5-(1-(2, 8, 8-トリメチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド (0.1 g、34.9%) を灰白色固体として得た。

MS (ES+) m/z = 543.87 (M+1)

【0947】

工程-5: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2, 8, 8-トリメチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン

【0948】

メタノール (5 ml) 中の (R)-N-(3-(トリフルオロメチル)-5-(1-(2, 8, 8-トリメチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)アセトアミド (0.1 g、0.184 mmol) の攪拌溶液に、濃 HCl (0.153 ml、1.840 mmol) を室温で加えた。得られた反応混合物を60℃で6時間加熱した。反応の終了後、反応塊を真空下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル (10 ml × 3) で洗浄した。その固体化合物

を重炭酸ナトリウム（10 mL）の飽和溶液に加え、生成物を酢酸エチル（30 mL × 3）において抽出した。合わせた有機層を水（10 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、蒸発させて、（R）-N-（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-2, 8, 8-トリメチル-6-モルホリノ-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン（0.030 g、32.5%）を淡褐色固体として得た。

【0949】

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.99（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.45（s, 1H）, 6.87（s, 1H）, 6.86-6.84（m, 1H）, 6.70-6.68（m, 1H）, 5.64-5.55（m, 1H）, 5.54（s, 2H）, 3.81-3.76（m, 4H）, 3.17（s, 2H）, 3.16-3.12（m, 4H）, 2.34（s, 3H）, 1.55（d, J = 7.1 Hz, 3H）, 1.49（s, 3H）, 1.47（s, 3H）

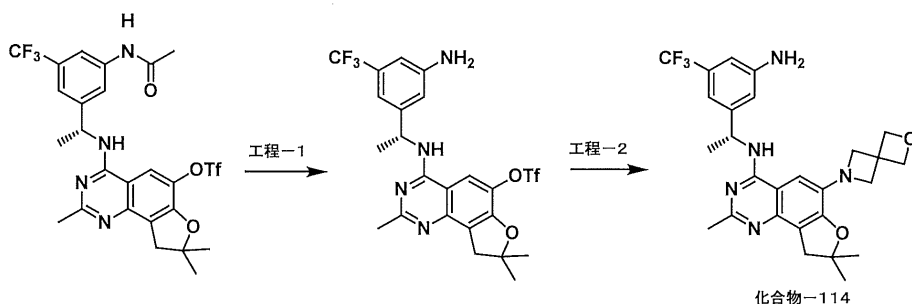
MS（ES+）m/z = 502.24（M+1）

【0950】

実施例-114：（R）-N-（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-2, 8, 8-トリメチル-6-（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン（化合物-114）

【0951】

【化84】



【0952】

工程-1：（R）-4-（（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0953】

（R）-4-（（1-（3-アセトアミド-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いるとともに、実施例-113の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS（ES+）m/z = 565.10（M+1）

【0954】

工程-2：（R）-N-（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-2, 8, 8-トリメチル-6-（2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル）-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-4-アミン

【0955】

（R）-4-（（1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）-2, 8, 8-トリメチル-8, 9-ジヒドロフロ[2, 3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いて、実施例-113の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0956】

MS (ES+) $m/z = 513.24$ (M+)

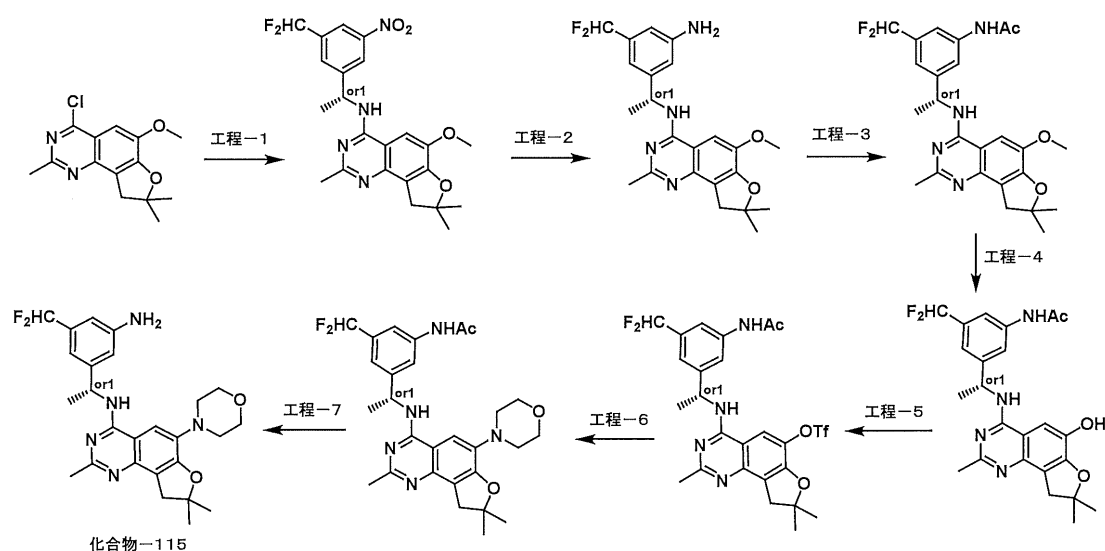
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85–6.83 (m, 1H), 6.67–6.68 (m, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.74 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

【0957】

実施例-115: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-115)

【0958】

【化85】



【0959】

工程-1: (R/S)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0960】

4-クロロ-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリンを用いるとともに、実施例-112の工程-7に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) $m/z = 459.17$ (M+1)

【0961】

工程-2: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0962】

(R/S)-N-(1-(3-(ジフルオロメチル)-5-ニトロフェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミンを用いるとともに、実施例-110の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) $m/z = 429.17$ (M+1)

【0963】

工程-3: (R/S)-N-(3-(ジフルオロメチル)-5-(1-(6-メトキ

シー２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミド

【０９６４】

(R/S)－N－(１－(３－アミノ－５－(ジフルオロメチル) フェニル) エチル)－６－メトキシ－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－アミンを用いるとともに、実施例－１１３の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 471.17 (M+1)

【０９６５】

工程－４：(R/S)－N－(３－(ジフルオロメチル)－５－(１－((６－ヒドロキシ－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミド

10

【０９６６】

(R/S)－N－(３－(ジフルオロメチル)－５－(１－((６－メトキシ－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミドを用いるとともに、実施例－１１１の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 457.17 (M+1)

【０９６７】

工程－５：(R/S)－４－((１－(３－アセトアミド－５－(ジフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－６－イルトリフルオロメタンスルホネート

20

【０９６８】

(R/S)－N－(３－(ジフルオロメチル)－５－(１－((６－ヒドロキシ－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミドを用いるとともに、実施例－１１３の工程－３に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 589.13 (M+1)

【０９６９】

工程－６：(R/S)－N－(３－(ジフルオロメチル)－５－(１－((２，８，８－トリメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミド

30

【０９７０】

(R/S)－４－((１－(３－アセトアミド－５－(ジフルオロメチル) フェニル) エチル) アミノ)－２，８，８－トリメチル－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－６－イルトリフルオロメタンスルホネートを用いるとともに、実施例－１１３の工程－４に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 526.24 (M+1)

【０９７１】

工程－７：(R/S)－N－(１－(３－アミノ－５－(ジフルオロメチル) フェニル) エチル)－２，８，８－トリメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－アミン

40

【０９７２】

(R/S)－N－(３－(ジフルオロメチル)－５－(１－((２，８，８－トリメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ〔２，３－ｈ〕キナゾリン－４－イル) アミノ) エチル) フェニル) アセトアミドを用いるとともに、実施例－１１３の工程－５に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【０９７３】

MS (ES+) m/z = 483.99 (M+1)

50

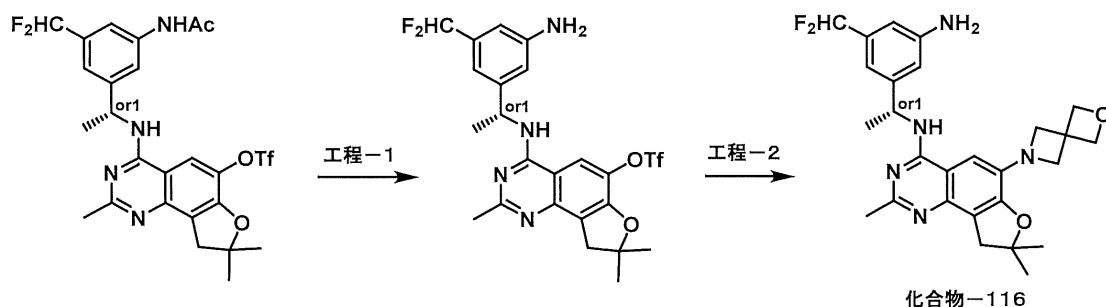
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.77–6.72 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.71–5.57 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.81–3.75 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.17–3.11 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)

【0974】

実施例-116: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-116)

【0975】

【化86】



【0976】

工程-1: (R/S)-4-((1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート

【0977】

(R/S)-4-((1-(3-アセトアミド-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いるとともに、実施例-113の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) $m/z = 547.2$ ($M+1$)

【0978】

工程-2: (R/S)-N-(1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8,8-トリメチル-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0979】

(R/S)-4-((1-(3-アミノ-5-(ジフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8,8-トリメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いるとともに、実施例-113の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【0980】

MS (ES+) $m/z = 496.3$ ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.58 (p, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.73 (s, 4H), 4.08 (s, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.

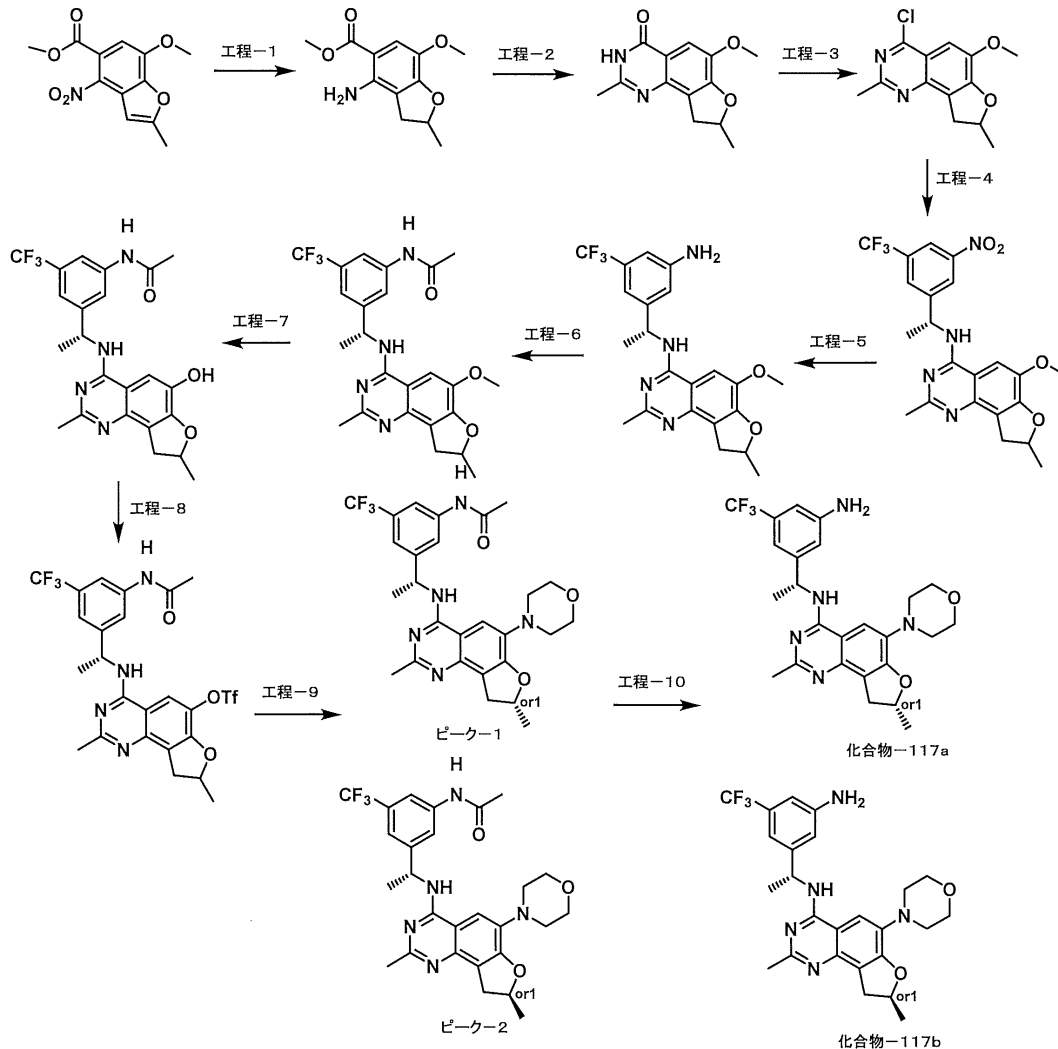
3.3 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

【0981】

実施例-117: (R/S)-N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-117a) 及び (S/R)-N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン (化合物-117b)

【0982】

【化87】



【0983】

工程-1: メチル 4-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレート

【0984】

EtOH (50 ml) 中のメチル 7-メトキシ-2-メチル-4-ニトロベンゾフラン-5-カルボキシレート (5 g, 18.85 mmol) の攪拌溶液に、10% 湿式 Pd-C (2.006 g, 1.885 mmol) を室温に加えた。その反応混合物を 64 時間、H₂ 雰囲気下 (64 psi) で攪拌した。反応の終了後、その反応混合物を MeOH (100 ml) で希釈し、セライトパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗残渣 (2.3 g) を得た。その粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中

の酢酸エチルによるグラジエント溶離（0→30％）で精製して、メチル4-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレート（1.3 g、収率29.1％）を得た。

【0985】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.15（s, 1H）, 6.23（s, 2H）, 5.07–4.98（m, 1H）, 3.75（s, 3H）, 3.66（s, 3H）, 3.28–3.06（m, 1H）, 2.64–2.53（m, 1H）, 1.39（d, $J=6.3$ Hz, 3H）

【0986】

工程-2：6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4（3H）-オン

10

【0987】

メチル4-アミノ-7-メトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボキシレートを用いるとともに、実施例-110の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS（ES+） $m/z=247.33$ （ $M+1$ ）

【0988】

工程-3：4-クロロ-6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン

【0989】

20

6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4（3H）-オンを用いるとともに、実施例-112の工程-6に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS（ES+） $m/z=265.1$ （ $M+1$ ）

【0990】

工程-4：6-メトキシ-2,8-ジメチル-N-（（R）1-（3-ニトロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0991】

4-クロロ-6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリンを用いるとともに、実施例-112の工程-7に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

30

MS（ES+） $m/z=463.17$ （ $M+1$ ）

【0992】

工程-5：N-（（R）-1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン

【0993】

6-メトキシ-2,8-ジメチル-N-（（R）1-（3-ニトロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミンを用いるとともに、実施例-115の工程-2に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

40

MS（ES+） $m/z=433.2$ （ $M+1$ ）

【0994】

工程-6：N-（3-（（R）-1-（（6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド

【0995】

N-（（R）-1-（3-アミノ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）-6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-

50

アミンを用いるとともに、実施例－１１３の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 475.17 (M+1)

【0996】

工程－７：N－（３－（（R）－１－（（６－ヒドロキシ－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド

【0997】

N－（３－（（R）－１－（（６－メトキシ－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミドを用いるとともに、実施例－１１１の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 461.17 (M+1)

【0998】

工程－８：４－（（（R）１－（３－アセトアミド－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－６－イルトリフルオロメタンスルホネート

【0999】

N－（３－（（R）－１－（（６－ヒドロキシ－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミドを用いるとともに、実施例－１１３の工程－３に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 593.83 (M+1)

【1000】

工程－９：N－（３－（（R）－１－（（（R/S）－２，８－ジメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（ピーク－１）及びN－（３－（（R）－１－（（（S/R）－２，８－ジメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（ピーク－２）

【1001】

４－（（（R）１－（３－アセトアミド－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－６－イルトリフルオロメタンスルホネートを用いるとともに、実施例－１１３の工程－４に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

ピーク－１：キラルRT：8.02分、純度：100%。MS (ES+) m/z = 530.2 (M+1)

ピーク－２：キラルRT：8.89分、純度：98.72%。MS (ES+) m/z = 530.2 (M+1)

【1002】

工程－１０：（R/S）－N－（（R）－１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２，８－ジメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－アミン（化合物－１１７a）及び（S/R）－N－（（R）－１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）－２，８－ジメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－アミン（化合物－１１７b）

【1003】

N－（３－（（R）－１－（（（R/S）－２，８－ジメチル－６－モルホリノ－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－イル）アミノ）エチル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）アセトアミド（ピーク－１）及びN－（３－（（R）－１－

10

20

30

40

50

((S/R)-2,8-ジメチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(ピーク-2)を用いるとともに、実施例-113の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【1004】

ピーク-1(化合物-117a):

MS(ES+) m/z = 488.3 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.71 (s, 1H), 9.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.76 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

【1005】

ピーク-2(化合物-117b):

MS(ES+) m/z = 488.3 (M+1)

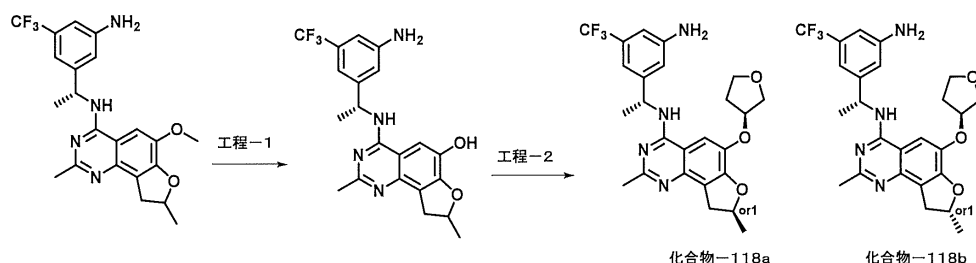
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.71 (s, 1H), 9.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.76 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 4H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.2 Hz, 3H)

【1006】

実施例-118: (R/S)-N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-118a)及び(S/R)-N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2,8-ジメチル-6-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-アミン(化合物-118b)

【1007】

【化88】



【1008】

工程-1: ((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-6-オール

【1009】

N-((R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-6-メトキシ-2,8-ジメチル-8,9-ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン-4-

アミンを用いるとともに、実施例－１１１の工程－１に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 418.35 (M+1)

【1010】

工程－２：(R/S)－N－((R)－１－(３－アミノ－５－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)－２，８－ジメチル－６－((S)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－アミン(ピーク－１)(化合物－１１８a)及び(S/R)－N－((R)－１－(３－アミノ－５－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)－２，８－ジメチル－６－((S)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－４－アミン(ピーク－２)(化合物－１１８b)

10

【1011】

((R)－１－(３－アミノ－５－(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)－２，８－ジメチル－８，９－ジヒドロフロ[2,3-h]キナゾリン－６－オールを用いるとともに、実施例－１１１の工程－２に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【1012】

ピーク－１：(化合物１１８a)：キラルRT：3.86分、純度：99.56%

MS (ES+) m/z = 489.24 (M+1)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.70 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.3 Hz, 3H)

20

【1013】

ピーク－２：(化合物－１１８b)：キラルRT：4.98分、純度：97.63%.

MS (ES+) m/z = 489.24 (M+1)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.62-5.57 (m, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.24-5.17 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 3.99-3.76 (m, 4H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.70 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.45 (d, J=6.3 Hz, 3H)

30

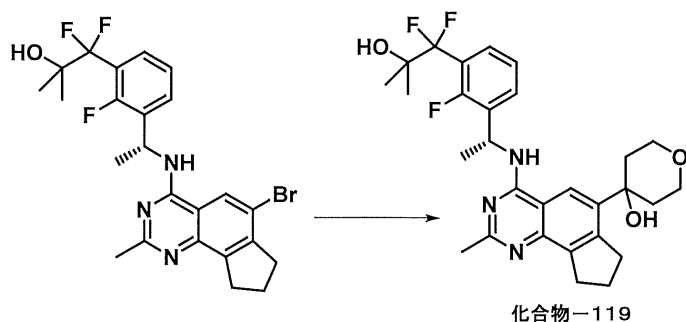
【1014】

実施例－１１９：(R)－４－(４－((1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール(化合物－１１９)

40

【1015】

【化 8 9】



10

【1016】

THF (2 mL) 中の (R)-1-(3-(1-(6-ブロモ-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-2-フルオロフェニル)-1,1-ジフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (中間体-30) (200 mg、0.393 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (0.787 mL、1.967 mmol) を -78℃ で加えた。得られた溶液を 30 分、-78℃ で攪拌した。続いて、THF (0.5 mL) 中のテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (市販のもの) (47.3 mg、0.472 mmol) の溶液を -78℃ で加え、得られた溶液を 3 時間、室温で攪拌させた。続いて、その反応を塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 → 50% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製してから、分取 HPLC で精製して、(R)-4-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール (20 mg、収率 9.60%) を灰白色固体として得た。

20

【1017】

MS (ES+) m/z = 530.19 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.68–7.56 (m, 1H), 7.36–7.24 (m, 1H), 7.24–7.08 (m, 1H), 5.89–5.77 (m, 1H), 5.12 (bs, 1H), 3.93–3.82 (m, 2H), 3.81–3.72 (m, 2H), 3.34–3.24 (m, 2H), 3.11–2.99 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.26–2.13 (m, 2H), 2.07–1.97 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)

30

【1018】

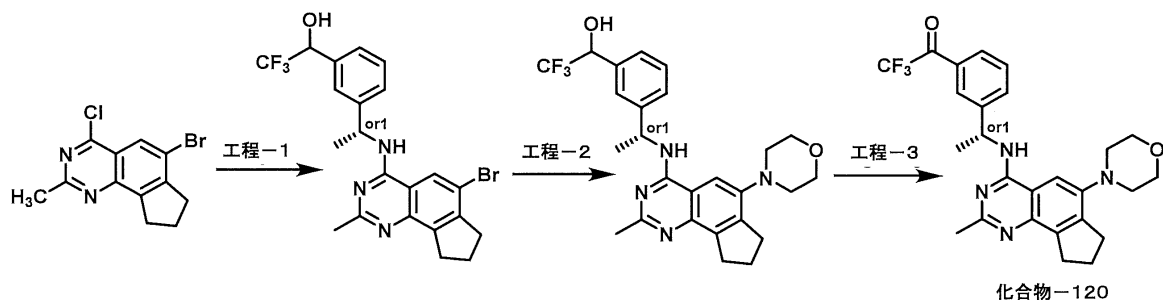
実施例-120: (R/S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オン (化合物-120)

40

【1019】

50

【化 90】



10

【1020】

工程-1: 1-(3-((R/S)-1-((6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【1021】

中間体-19及び中間体-44を用いるとともに、中間体-21に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【1022】

MS (ES+) $m/z = 481.24 (M+1)$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 7.59 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.66-5.49 (m, 1H), 5.22-5.02 (m, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 3.11-2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

20

【1023】

工程-2: 2,2,2-トリフルオロ-1-(3-((R/S)-1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール

【1024】

1-(3-((R/S)-1-((6-ブromo-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール及びモルホリンを用いるとともに、実施例-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

30

【1025】

MS (ES+) $m/z = 487.36 (M+1)$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 7.60 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.80 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 4H), 3.13-3.06 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.60 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)

40

【1026】

工程-3: (R/S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(1-((2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オン

【1027】

DCM (5 ml) 中の 2,2,2-トリフルオロ-1-(3-((R/S)-1-((

50

2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(350mg、0.719mmol)の攪拌溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(610mg、1.439mmol)を0℃で加え、25℃で3時間攪拌した。終了後、反応混合物をセライト床でろ過し、ろ液をDCM(70ml)で希釈し、水(50ml)及びブライン(50ml)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた粗生成物を逆相分取HPLCによって精製して、(R/S)-2,2,2-トリフルオロ-1-(3-(1-(2-メチル-6-モルホリノ-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オン(14mg、収率4.02%)を淡褐色固体として得た。

【1028】

MS(ES+) m/z = 485.36 (M+1)

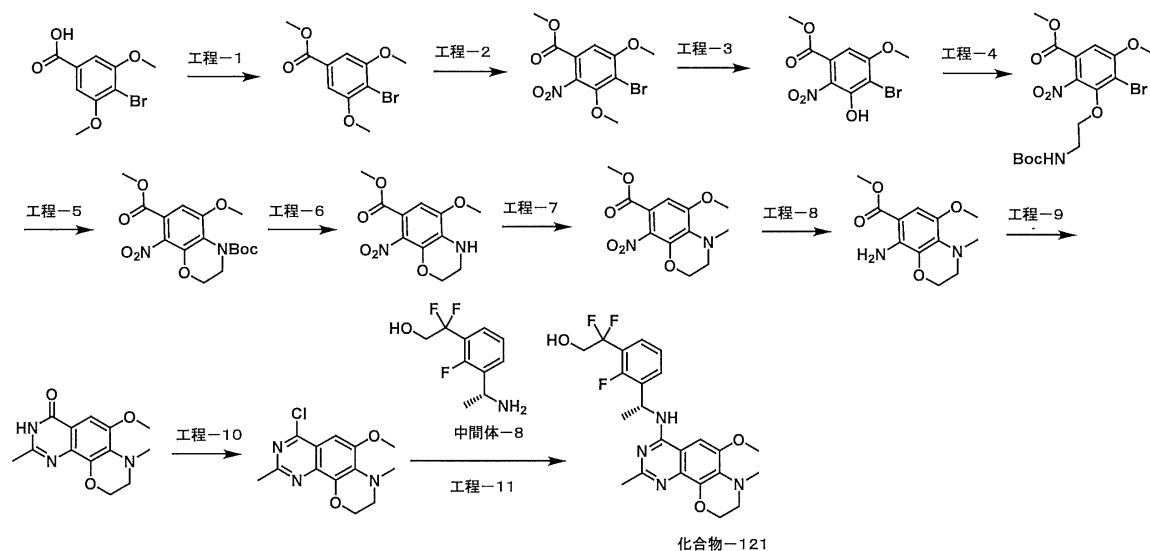
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.03-7.93(m, 1H), 7.93-7.87(m, 1H), 7.71-7.58(m, 1H), 7.57-7.51(m, 1H), 5.71-5.68(m, 1H), 3.83-3.75(m, 4H), 3.18-3.07(m, 2H), 3.06-3.00(m, 4H), 3.00-2.91(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.17-1.98(m, 2H), 1.65(d, J=7.1Hz, 3H)

【1029】

実施例-121: (R)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール(化合物-121)

【1030】

【化91】



【1031】

工程-1: メチル 4-ブromo-3,5-ジメトキシベンゾエート

【1032】

メタノール(600ml)中の4-ブromo-3,5-ジメトキシ安息香酸(125g、479mmol)の攪拌溶液に、塩化チオニル(41.9ml、575mmol)を0~5℃で滴下した。続いて、その混合物を65℃まで6時間加熱した。反応の終了後、反応混合物を減圧下で蒸発させた。その残渣を酢酸エチル(1000ml)で希釈し、有機層を重炭酸塩溶液(300ml×2)で洗浄した。分離した有機層をブライン(300ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、メチル 4-ブromo-

モー 3, 5-ジメトキシベンゾエート (130 g、収率 99%) を無色油として得た。

【1033】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.88 (s, 3H)

【1034】

工程-2: メチル 4-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾエート

【1035】

無水酢酸 (2000 ml) 中のメチル 4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゾエート (130 g、473 mmol) の溶液を 0℃ まで冷やした。70% 硝酸 (45.3 ml、709 mmol) を滴下導入し、その後の混合物を室温まで昇温した。得られた反応混合物を室温にし、16 時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチル (2 リットル) で希釈し、それを水 (500 ml $\times$ 2) 及びブライン (500 ml) で洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、濃縮して、メチル 4-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾエート (151 g、収率 100%) を黄色固体として得た。

【1036】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.29 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)

【1037】

工程-3: メチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

【1038】

ジクロロメタン (200 ml) 中のメチル 4-ブロモ-3, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾエート (25.00 g、78 mmol) の攪拌溶液に、塩化アルミニウム (41.7 g、312 mmol) を分割して、0℃ において 20 分で加えた。得られた鮮赤色溶液を室温まで昇温し、25℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1N の HCl (1000 ml) 及び氷 (1000 g) のスラリーに注ぎ、水相を DCM (3 $\times$ 300 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その粗塊をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル中の 0 $\rightarrow$ 20% 酢酸エチルを溶離剤として用いることによって精製して、メチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (14.2 g、収率 59%) を褐色固体として得た。

【1039】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 11.13 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H)

【1040】

工程-4: メチル 4-ブロモ-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

【1041】

THF (140 ml) 中のメチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (14 g、45.7 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル (2-ヒドロキシエチル) カルバメート (14.75 g、91 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (18.00 g、68.6 mmol) を加えてから、DIAD (13.34 ml、68.6 mmol) を室温で加えた。得られた塊を 1 時間、室温で攪拌した。終了後、反応混合物を濃縮して、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0 $\rightarrow$ 40% 酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、メチル 4-ブロモ-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (14.3 g、収率 69.6%) を白色固体として得た。

【1042】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.29 (s, 1H), 4.28-4.11 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.

10

20

30

40

50

4.6 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

【1043】

工程-5: 4-(tert-ブチル)-7-メチル-5-メトキシ-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジンを4,7-ジカルボキシレート

【1044】

トルエン(160ml)中のメチル4-ブロモ-3-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート(14g, 31.2mmol)及びCs₂CO₃(20.31g, 62.3mmol)の溶液の入った封管に、キサントホス(3.61g, 6.23mmol)を加えた。窒素を15分パージすることによって、その混合物を十分に脱酸素してから、酢酸パラジウム(II)(0.700g, 3.12mmol)を加えた。得られた混合物を120℃で1時間攪拌した。その反応塊を室温まで冷やし、酢酸エチル(200ml)で希釈し、セライトでろ過した。そのろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。

【1045】

この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル中の0→40%酢酸エチルによるグラジエント溶離で精製して、4-(tert-ブチル)-7-メチル-5-メトキシ-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジンを4,7-ジカルボキシレート(5.6g、収率48.8%)を淡黄色固体として得た。

【1046】

¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 7.06 (s, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

【1047】

工程-6: メチル5-メトキシ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシレート

【1048】

DCM(100ml)中の4-(tert-ブチル)-7-メチル5-メトキシ-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-4,7-ジカルボキシレート(5.0g, 13.57mmol)の攪拌溶液に、TFA(10.46ml, 136mmol)を室温で加え、5時間攪拌した。反応の終了後、反応混合物を真空下で濃縮した。その粗残渣をペンタン(30ml×2)で洗浄してから、ジエチルエーテル(30ml×2)で洗浄し、デカントした。その固体をろ過し、乾燥して、メチル5-メトキシ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシレート(3.1g、収率85%)を淡黄色固体として得た。

【1049】

MS(ES+) m/z = 269.2 (M+1)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.02 (s, 1H), 4.26-4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H)

【1050】

工程-7: メチル5-メトキシ-4-メチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシレート

【1051】

酢酸(90ml)中のメチル5-メトキシ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-カルボキシレート(2.9g, 10.81mmol)の攪拌懸濁液に、パラホルムアルデヒド(3.25g, 108mmol)を25℃で、N₂雰囲気下で加えた。1時間、25℃で攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(3.26g, 51.9mmol)を分割して、10分かけて加え、得られた混合物を25℃で14時間攪拌した。その反応混合物を氷水でクエンチし、6NのNaOH溶液を用

いて、pH約7まで中和し、酢酸エチル(100ml×2)で抽出した。層を分離し、合わせた有機層をブライン(50ml)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して、粗化合物を3.5g得た。この残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、石油エーテル中の50→60%酢酸エチルによるグラジエント溶離で精製して、メチル5-メトキシ-4-メチル-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを7-カルボキシレート(2.7g、収率88%)を得た。

【1052】

MS(ES+) m/z = 283.34 (M+1)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.06(s, 1H), 4.23-4.15(m, 2H), 3.90(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.26-3.19(m, 2H), 2.96(s, 3H)

10

【1053】

工程-8: メチル8-アミノ-5-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジンを7-カルボキシレート

【1054】

中間体-12の工程-7に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、適切な試薬を用いて、標題化合物を合成した。

【1055】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.81(s, 1H), 5.93(s, 2H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.13-3.06(m, 2H), 2.85(s, 3H)

20

【1056】

工程-9: 6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-3H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン-4(7H)-オン

【1057】

実施例-110の工程-5に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、適切な試薬を用いて、標題化合物を合成した。

【1058】

MS(ES+) m/z = 262.15 (M+1)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.98(s, 1H), 7.03(s, 1H), 4.19-4.10(m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.14-3.06(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.30(s, 3H)

30

【1059】

工程-10: 4-クロロ-6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン

【1060】

中間体-19に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、適切な試薬を用いて、標題化合物を合成した。

【1061】

MS(ES+) m/z = 280.27 (M+)

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 6.97(s, 1H), 4.28-4.20(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.23-3.16(m, 2H), 2.94(s, 3H), 2.65(s, 3H)

40

【1062】

工程-11: (R)-2,2-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-3-(1-(6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)フェニル)エタン-1-オール

【1063】

4-クロロ-6-メトキシ-2,7-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-[1,4]オキサジノ[3,2-h]キナゾリン及び中間体-8を用いるとともに、中間体-21に

50

記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

【1064】

MS (ES+) $m/z = 463.18 (M+1)$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.44–7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27–7.20 (m, 1H), 5.81 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.75–5.68 (m, 1H), 4.23–4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93–3.90 (m, 2H), 3.12–3.01 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H)

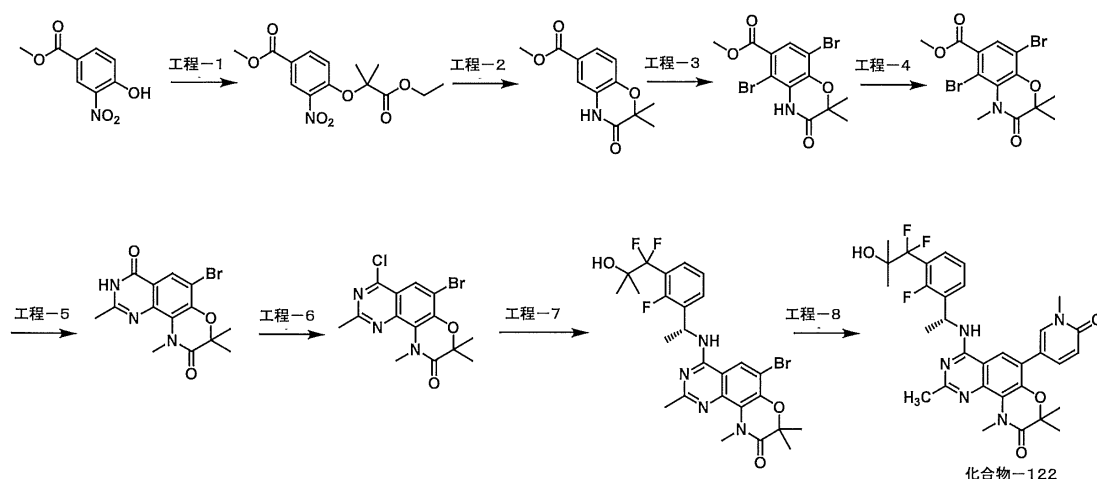
10

【1065】

実施例-122: (R)-4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2,8,8,10-テトラメチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8H-[1,4]オキサジノ[2,3-h]キナゾリン-9(10H)-オン(化合物-122)

【1066】

【化92】



20

30

【1067】

工程-1: メチル 4-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-3-ニトロベンゾエート

【1068】

DMF中のメチル 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾエート (20 g、101 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (29.4 g、213 mmol)、KI (0.337 g、2.029 mmol) を加えてから、エチル 2-ブロモ-2-メチルプロパノエート (市販のもの) (21.77 g、112 mmol) を不活性な雰囲気下に加え、80℃で16時間、加熱を継続した。終了後、反応混合物を水 (500 ml) で希釈し、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→30%酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、メチル 4-(1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-3-ニトロベンゾエート (22 g、70.7 mmol、収率69.7%) を白色固体として得た。

40

【1069】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.16–8.10 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.23–4.16 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.15 (t

50

, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3 H)

【1070】

工程-2: メチル 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート

【1071】

酢酸中のメチル 4-((1-エトキシ-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)オキシ)-3-ニトロベンゾエート (14 g、45.0 mmol) の攪拌溶液に、鉄 (12.56 g、225 mmol) を加え、反応塊を 90°C で 1 時間加熱した。終了後、反応混合物を室温まで冷やし、セライト床でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水 (200 ml) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性にした。水層を酢酸エチル (500 ml) で抽出し、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。得られた化合物をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の 0→70% 酢酸エチルという溶離剤を用いることによって精製して、メチル 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (9 g、収率 85%) を灰白色固体として得た。

【1072】

MS (ES+) $m/z = 236.14$ ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.61–7.44 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)

【1073】

工程-3: メチル 5, 8-ジブロモ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート

【1074】

H_2SO_4 中のメチル 2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (6.5 g、27.6 mmol) の攪拌溶液に、NBS (10.82 g、60.8 mmol) を分割して、室温で、15 分の期間をかけて加え、攪拌を 24 時間継続した。反応混合物を氷冷水にゆっくり注ぎ、沈殿した固体をろ過し、真空で乾燥した。得られた残渣を酢酸エチル (60 ml) において 15 分攪拌した。分離した固体をろ過し、真空下で乾燥して、メチル 5, 8-ジブロモ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (3.7 g、9.41 mmol、収率 34.1%) を得た。

【1075】

MS (ES+) $m/z = 393.97$ ($M+1$)

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)

【1076】

工程-4: メチル 5, 8-ジブロモ-2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート

【1077】

DMF 中のメチル 5, 8-ジブロモ-2, 2-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (2.0 g、5.09 mmol)、KI (0.084 g、0.509 mmol) 及び K_2CO_3 (1.407 g、10.18 mmol) の攪拌溶液に、MeI (0.477 ml、7.63 mmol) を室温で滴下し、攪拌を 16 時間継続した。終了後、反応混合物を氷冷水にゆっくり注ぎ、沈殿した固体をろ過し、真空で乾燥して、メチル 5, 8-ジブロモ-2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (2 g、4.91 mmol、収率 97%) を得た。

【1078】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51 (s, 1H), 3.88 (s,

10

20

30

40

50

3 H), 3.31 (s, 3 H), 1.47 (s, 6 H)

【1079】

工程-5: 6-ブromo-2, 8, 8, 10-テトラメチル-3, 10-ジヒドロ-4H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-4, 9 (8 H) -ジオン

【1080】

DMF中のメチル5, 8-ジブromo-2, 2, 4-トリメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン-6-カルボキシレート (700 mg、1.720 mmol)、アセトイミドアミド塩酸塩 (244 mg、2.58 mmol)、ヨウ化銅 (I) (65.5 mg、0.344 mmol) 及び炭酸セシウム (1121 mg、3.44 mmol) の混合物を120℃で12時間加熱した。終了後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→70%酢酸エチルという溶離剤を用いて精製して、6-ブromo-2, 8, 8, 10-テトラメチル-3, 10-ジヒドロ-4H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-4, 9 (8 H) -ジオン (270 mg、0.767 mmol、収率44.6%) を黄色固体として得た。

MS (ES+) m/z = 354.22 (M+2)

【1081】

工程-6: 6-ブromo-4-クロロ-2, 8, 8, 10-テトラメチル-8H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-9 (10 H) -オン

【1082】

6-ブromo-2, 8, 8, 10-テトラメチル-3, 10-ジヒドロ-4H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-4, 9 (8 H) -ジオン及び適切な試薬を用いることによって、中間体-19に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 372.16 (M+2)

【1083】

工程-7: (R)-6-ブromo-4-((1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 8, 8, 10-テトラメチル-8H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-9 (10 H) -オン

【1084】

6-ブromo-4-クロロ-2, 8, 8, 10-テトラメチル-8H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-9 (10 H) -オン及び中間体-6を用いることによって、中間体-21に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 583.08 (M+2)

【1085】

工程-8: (R)-4-((1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 8, 8, 10-テトラメチル-6-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)-8H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-9 (10 H) -オン

【1086】

(R)-6-ブromo-4-((1-(3-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2, 8, 8, 10-テトラメチル-8H-[1, 4] オキサジノ [2, 3-h] キナゾリン-9 (10 H) -オン及び1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2 (1 H) -オン (市販のもの) を用いることによって、実施例-87の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【1087】

MS (ES+) $m/z = 610.34 (M+1)$

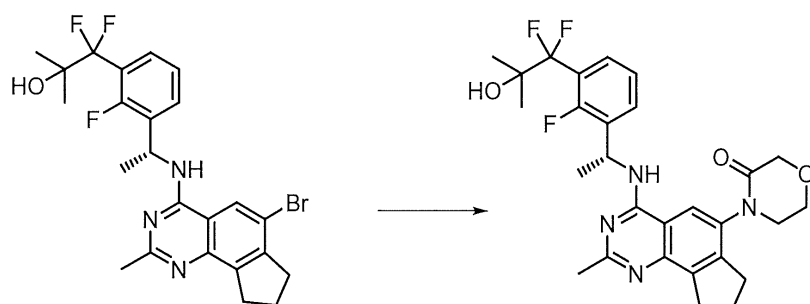
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48–8.37 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.65–7.54 (m, 1H), 7.49–7.40 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 1H), 7.27–7.12 (m, 1H), 6.49–6.35 (m, 1H), 5.90–5.74 (m, 1H), 3.51–3.47 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

【1088】

実施例-123: (R)-4-(4-(1-(3-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-フルオロフェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)モルホリン-3-オン(化合物-123)

【1089】

【化93】



実施例-123

【1090】

中間体-30及びモルホリン-3-オン(市販のもの)を用いることによって、中間体-25に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

【1091】

MS (ES+) $m/z = 529.44 (M+1)$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65–7.53 (m, 1H), 7.37–7.26 (m, 1H), 7.25–7.13 (m, 1H), 5.89–5.71 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.09–3.97 (m, 2H), 3.86–3.53 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.20–3.03 (m, 2H), 2.97–2.79 (m, 2H), 2.17–1.98 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)

【1092】

実施例-124: (R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)シクロヘキサン-1-オン(化合物-124)

【1093】

10

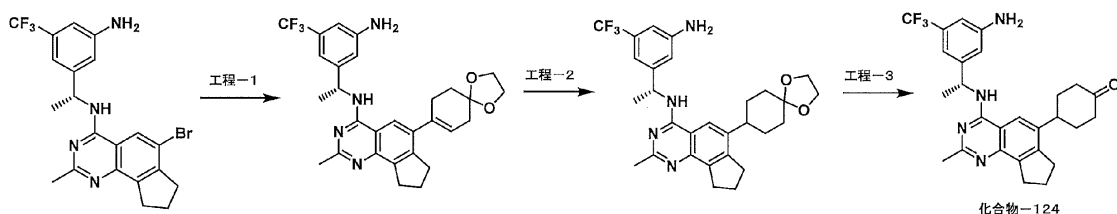
20

30

40

50

【化 9 4】



【1094】

工程-1: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

10

【1095】

中間体-22及び4,4,5,5-テトラメチル-2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-7-エン-8-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(市販のもの)を用いることによって、実施例-87の工程-1に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 525.1 (M+)

【1096】

工程-2: (R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン

20

【1097】

中間体-14の工程-4に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従うことによって、標題化合物を合成した。

MS (ES+) m/z = 527.2 (M+)

【1098】

工程-3: (R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)シクロヘキサン-1-オン

30

【1099】

ジクロロメタン(30ml)中の(R)-N-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)-2-メチル-6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-4-アミン(2g、3.80mmol)の溶液に、TFA(0.585ml、7.60mmol)を加え、反応混合物を25℃で15時間攪拌した。続いて、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって、ヘキサン中の0→50%酢酸エチルという溶離剤を用いて精製し、さらに、分取HPLCで精製して、(R)-4-(4-(1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)アミノ)-2-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[h]キナゾリン-6-イル)シクロヘキサン-1-オン(500mg、収率27.3%)を黄色固体として得た。

40

【1100】

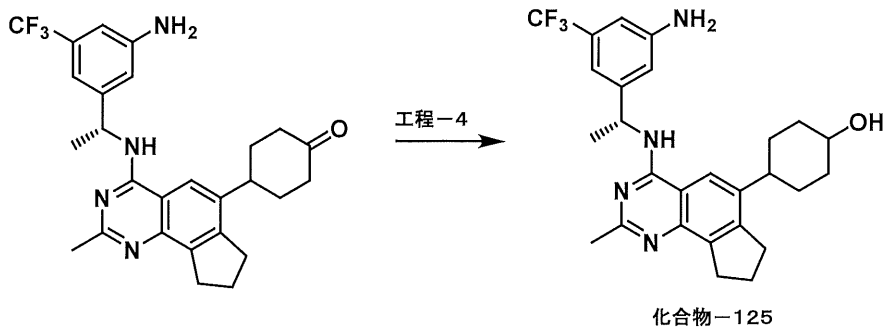
MS (ES+) m/z = 482.86 (M+)

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.62-5.52 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.0Hz, 3H)

【1101】

50

実施例－１２５：（Ｒ）－４－（４－（（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－６－イル）シクロヘキサン－１－オール（化合物－１２５）
 【１１０２】
 【化９５】



10

【１１０３】

（Ｒ）－４－（４－（（１－（３－アミノ－５－（トリフルオロメチル）フェニル）エチル）アミノ）－２－メチル－８，９－ジヒドロ－７Ｈ－シクロペンタ[h]キナゾリン－６－イル）シクロヘキサン－１－オン（化合物－１２４）を用いることによって、中間体－２の工程－４に記載されているようなものと同様の反応プロトコールに従って、標題化合物を合成した。

20

【１１０４】

MS (ES+) $m/z = 485.24 (M+1)$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.91–6.87 (m, 1H), 6.87–6.81 (m, 1H), 6.73–6.65 (m, 1H), 5.60 (p, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.62 (bs, 1H), 3.58–3.48 (m, 1H), 3.12 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.72–2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15–2.03 (m, 2H), 2.05–1.92 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.42–1.26 (m, 2H)

30

【１１０５】

実施例－１２６：KRAS－SOS1相互作用アッセイ

【１１０６】

相互作用アッセイを行って、本発明の化合物が、hSOS1とhKRASG12Cとのタンパク質間相互作用を阻害する能力を評価した。生化学アッセイにおけるHTRF検出技術を用いて、自家で発現させて精製したGST-hSOS1(564～1049aa)と、HIS-hKRASG12C(R06-32DH, SignalChem)との相互作用に対して、化合物が及ぼす阻害作用を評価した。5mMのHEPES(pH7.4)、150mMのNaCl、10mMのEDTA、1mMのDTT、0.05%のBSAフラクションV及び0.0025%のIgепalを含むアッセイ緩衝液において、384ウェルプレート(Perkin Elmer、カタログ番号6007290)の1ウェルあたり10～50nMのhSOS1作業溶液と、化合物を10分、20℃でプレインキュベートした。アッセイ緩衝液において、100～300nMのhKRASG12C作業溶液を加えることによって、反応を開始させた。総アッセイ体積は、15μLであった。反応を30～60分、20℃で継続させた。続いて、MAb Anti-GST-d2(#61GSTDLA, Cisbio BioAssays)及びMAb Anti-HIS-Tb(#61HISTLA, Cisbio BioAssays)を含む検出溶液(いずれも、HTRF検出緩衝液(#61DB10RDF, Cisbio BioAssay

40

50

s)において調製した)を加え、さらに、30～60分、20℃でインキュベートした。HTRFシグナルをマイクロプレートリーダーPHERASstarで記録した。665nm及び620nmで得られたシグナルの比を使用して、下記の式を用いて、化合物の阻害率(%)を計算した。

【1107】

【数1】

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - \left[\frac{(\text{試験化合物の比率} - \text{ネガティブコントロールの比率})}{(\text{ポジティブコントロールの比率} - \text{ネガティブコントロールの比率})} \right] \times 100$$

10

【1108】

式中、

ポジティブコントロールは、hSOS1+hKRASG12C+MAb Anti-GST-d2+MAb Anti-HIS-Tbである。

ネガティブコントロールは、hKRASG12C+MAb Anti-GST-d2+MAb Anti-HIS-Tbである。

【1109】

下記の表10には、本発明の実施形態による化合物がKRAS-SOS1相互作用を阻害するIC₅₀値が示されている。IC₅₀が1nM～10nMの化合物は、グループAに分類されており、IC₅₀が11nM～20nMの化合物は、グループBに分類されている。

20

【1110】

【表10】

グループ	化合物番号
A	2, 10, 19, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 30, 33, 35, 42, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 77, 78, 80, 82a, 82b, 84, 85, 87, 101, 108, 113, 114, 115, 117a, 121
B	1, 17, 21, 44, 54, 55a, 55b, 83, 109, 111, 112, 117b, 119

30

【1111】

実施例-127：グアニンヌクレオチド交換アッセイ(GNEA)

【1112】

GNEAアッセイを行って、hSOS1によって媒介される、hKRASG12Cでのヌクレオチド交換に対して化合物が及ぼす作用を評価した。生化学アッセイにおけるHTRF検出技術を用いて、HIS-hSOS1(564～1049aa)の媒介によって、GST-hKRASG12C(1～169aa)にGTPが付加されるのを(いずれも自家で発現させて精製した)、化合物が阻害する作用を評価した。10mMのHEPES(pH7.4)、150mMのNaCl、5mMのMgCl₂、1mMのDTT、0.05%のBSAフラクションV及び0.0025%のIgепalを含むアッセイ緩衝液において、384ウェルプレート(Perkin Elmer、カタログ番号6007290)の1ウェル当たり10～50nMのhSOS1及び200nMのEDA-GTP-DY-647P1(カスタムメイド、Jena Biosciences)を含むhSOS1作業溶液と、化合物を10分、20℃でプレインキュベートした。アッセイ緩衝液におい

40

50

て、25～125 nMのhKRAS G12C及びMAb Anti-GST-Tb (#61 GSTTLA, Cisbio BioAssays)を含むhKRAS G12C作業溶液を加えることによって、反応を開始させた。総アッセイ体積は、15 μLであった。反応を30～60分、20℃で継続させた。HTRFシグナルをマイクロプレートリーダーHERAStarで記録した。665 nm及び620 nmにおいて得られたシグナルの比を使用して、下記のようにして、化合物の阻害率(%)を計算した。

【1113】

【数2】

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - \left[\frac{(\text{試験化合物の比率} - \text{ネガティブコントロールの比率})}{(\text{ポジティブコントロールの比率} - \text{ネガティブコントロールの比率})} \right] \times 100 \quad 10$$

【1114】

式中、

ポジティブコントロールは、hSOS1+EDA-GTP-DY-647P1+hKRAS G12C+MAb Anti-GST-Tbである。

ネガティブコントロールは、EDA-GTP-DY-647P1+hKRAS G12C+MAb Anti-GST-Tbである。

【1115】

下記の表11には、本発明の化合物が、グアニンヌクレオチド交換を阻害するIC₅₀値が示されている。IC₅₀が1 nM～30 nMの化合物は、グループAに分類されており、IC₅₀が31 nM～70 nMの化合物は、グループBに分類されており、IC₅₀が71 nM～130 nMの化合物は、グループCに分類されている。

【1116】

【表11】

グループ	化合物番号
A	2, 10, 22, 23, 30, 33, 35, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 78, 82a, 82b, 84, 85, 113, 121
B	24, 26, 28, 42, 54, 55a, 87, 114, 115, 117a, 119
C	55b, 83

【1117】

実施例-128：ERKリン酸化アッセイのプロトコール

【1118】

DLD1細胞において、EGF刺激後、化合物がpERKを阻害する能力について試験した。細胞を、96ウェルの細胞結合組織培養プレートの1ウェル当たり20万細胞で、100 μLの完全培地において播種し、一晚(16～20時間)静置した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物で2時間処理した後、200 ng/mlのhEGF(PBSで希釈)で5分刺激した。続いて、細胞をPBSで1回洗浄し、新たに調製した溶解緩衝液(Alphascreen Surefire ERK1/2 p-T202/Y204 Assay Kit(カタログ番号:TGRESB10K, Perkin Elmer)に搭載)に溶解させた。溶解は、プレートシェーカーで10～15分行った。溶解液を白色の

386ウェルOptiPlate (Perkin Elmer)に移し、メーカーの指示に従って、pERKにおいてアルファスクリーン法を行った。プレートシェーカーにおいて、hで、300RPMにおいて25～28℃で、2時間インキュベート後、プレートを読み取った。未刺激のビヒクルコントロールと、刺激したビヒクルコントロールの差をERKリン酸化100%とみなし、それに従って、化合物の阻害率(%)を計算した。

【1119】

【数3】

$$\text{阻害率(\%)} = \left[\frac{(\text{刺激した場合の平均} - \text{未刺激の場合の平均}) - (\text{試験化合物の場合の平均} - \text{未刺激の場合の平均})}{(\text{刺激した場合の平均} - \text{未刺激の場合の平均})} \right] \times 100$$

10

【1120】

下記の表12には、本発明の化合物がERKリン酸化を阻害するIC₅₀値が示されている。IC₅₀が1nM～200nMの化合物は、グループAに分類されており、IC₅₀が201nM～500nMの化合物は、グループBに分類されている。

【1121】

【表12】

グループ	化合物番号
A	1, 2, 10, 13, 19, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55a, 55b, 56, 57, 58, 59, 60, 61a, 62, 63, 64, 65, 66, 67a, 68, 69, 70, 71, 72a, 72b, 73a, 73b, 75, 77, 78, 82a, 82b, 83, 84, 85, 86, 87, 90, 101, 102, 105, 112, 113, 114, 115, 116, 117a, 117b, 118a, 118b, 119, 121, 125
B	6, 9, 20, 21, 32, 61b, 80, 100, 104, 109, 111, 120, 122, 123, 124

20

30

【1122】

実施例-129：コロニー形成アッセイのプロトコール（単剤活性）

【1123】

48ウェルの組織培養プレートにおいて、DLD-1細胞／MIA PaCa-2細胞を1ウェル当たりそれぞれ300細胞／500細胞の密度で播種し、細胞を一晩（16～20時間）静置した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物又は対照化合物で処理し、それらのアッセイプレートを標準的な細胞培養条件下（37℃及び5%CO₂）でインキュベートした。薬物処理の7日後、培地を各ウェルから取り除き、プレートをPBSで洗浄した。コロニーをクリスタルバイオレット溶液で2～5分で染色した。続いて、プレートを水道水で丁寧に洗浄し、空気乾燥した。定量のために、10%氷酢酸を含む脱色溶液200μLを各ウェルに加え、コロニーのクリスタルバイオレットを20～30分、プレートシェーカーで溶解させた。溶解後、抽出された染色部の吸光度をBioTek Synergy Neo IIというプレートリーダーで、590nmにおいて記録した。吸光度は、コロニーの成長に正比例していた。

40

【1124】

【数4】

$$\text{阻害率(\%)} = \left[\frac{(\text{ビヒクルの吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均}) - (\text{試験化合物の吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均})}{(\text{ビヒクルの吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均})} \right] \times 100$$

50

【1125】

注：ブランクは、脱色溶液のみを含む。

化合物87及び82aでは、DLD-1細胞株において、0.5～6 μMの範囲のIC₅₀値が見られた。

【1126】

実施例-130：コロニー形成アッセイのプロトコール（併用試験）

【1127】

コロニー形成アッセイを行って、SOS1阻害剤をKRASG12C阻害剤、EGFR阻害剤又はERK阻害剤と併用した場合に、MIA PaCa-2細胞のコロニー形成活性を低減する作用を*in vitro*において調べた。48ウェルの組織培養プレートにおいて、MIA PaCa-2細胞を1ウェル当たり500細胞で播種し、細胞を一晩（16～20時間）静置した。翌日、漸増濃度のSOS1iの存在下又は非存在下で、IC₅₀を得るために、細胞を様々な濃度の標的薬剤で処理し、それらのアッセイプレートを通常の細胞培養条件下でインキュベートした。薬物処理の7日後、培地を各ウェルから取り除き、プレートをPBSで洗浄した。細胞コロニーをクリスタルバイオレット溶液で2～5分染色した。続いて、プレートを水道水で丁寧に洗浄し、空気乾燥した。定量的ために、10%氷酢酸を含む脱色溶液200 μLを各ウェルに加え、染色されたコロニーを20～30分、プレートシェーカーで溶解させた。溶解後、抽出された染色部の吸光度をBioTek Synergy Neo IIというプレートリーダーで、590 nmにおいて記録した。吸光値は、コロニーの成長に正比例していた。

【1128】

標的薬剤の単剤IC₅₀と、SOS1iと併用した場合の標的薬剤のIC₅₀との比較結果を求めることによって、組み合わせの可能性について調べた。SOS1iの存在下における、標的薬剤のIC₅₀値の低下により、SOS1iが、標的薬剤の抗増殖活性を増強する作用が示唆されている。

【1129】

【数5】

$$\text{阻害率(\%)} = \left[\frac{(\text{ビヒクルの吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均}) - (\text{試験化合物の吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均})}{(\text{ビヒクルの吸光度の平均} - \text{ブランクの吸光度の平均})} \right] \times 100$$

【1130】

注：ブランクは、脱色溶液のみを含む。

【1131】

実施例-131：3Dスフェロイドにおける抗がん活性アッセイ

【1132】

96ウェルの超低結合性組織培養プレートにおいて、完全培地100 μLで、MIA PaCa-2細胞を1ウェル当たり2000細胞で播種し、細胞を一晩（16～20時間）静置した。翌日、細胞を様々な濃度の試験化合物又は対照化合物で処理し、それらのアッセイプレートを、上述したような標準的な細胞培養条件下でインキュベートした。処理から5日目に、プレートを1000 rpmで5分遠心分離し、培地に新鮮な処理剤を補充した。プレートを標準的な細胞培養条件下で5日以上インキュベートした。薬物処理から10日後、培地100 μLを各ウェルから取り除いてから、100 μL／ウェルのCell Titer Glo (CTG) 試薬を加えた。プレートをアルミニウム箔で包み、シェーカー（700 RPM）で3分維持してから、追加のインキュベートを10分、暗黒下で行った。各ウェルの溶液100 μLを96ウェルの白色不透明組織培養プレートに移し、プレートリーダーBioTek Synergy Neo IIで読み取った。RLU（相対発光値）は、活発に増殖している細胞の数に正比例していた。

【1133】

【数6】

$$\text{阻害率(\%)} = \left[\frac{(\text{ビヒクルのRLUの平均} - \text{ブランクのRLUの平均}) - (\text{試験化合物のRLUの平均} - \text{ブランクのRLUの平均})}{(\text{ビヒクルのRLUの平均} - \text{ブランクのRLUの平均})} \right] \times 100$$

【1134】

注：ブランクは、CTG及び培地のみを含む（細胞は含まない）。

【1135】

in vivo 実験：

【1136】

ヌードマウスにおけるMIA PaCa-2ヒト膵臓がん異種移植モデルにおいて、化合物87の*in vivo*での有効性を評価した。

10

【1137】

ヌードマウスにおいて、PBS及びマトリゲル（1：1の比）の存在下で、 2.0×10^6 個のMIA PaCa-2細胞を皮下注射した。腫瘍の平均体積がおおよそ $154 \sim 159 \text{ mm}^3$ に達したら（腫瘍体積範囲： $107 \sim 248 \text{ mm}^3$ ）、その腫瘍担持マウスを無作為に分けた。それらのマウスは、ビヒクルコントロール及び化合物87（ 50 mg/kg 、1日2回）という群（ $n = 7 \sim 8$ 匹／群）に分けた。

【1138】

上記のアッセイ手順を用いて、ヌードマウスにおける亜慢性MIA PaCa-2ヒト膵臓がん異種移植モデルにおいて、化合物87の腫瘍成長阻害性について試験し、 50 mg/kg の用量における腫瘍成長阻害率（%）が、70%超であることがわかった。

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	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/16	(2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	491/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	491/107	(2006.01)	C 0 7 D	491/04	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D	491/107	
			C 0 7 D	498/04	1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

インド(IN)

(72)発明者 セティ・サチン

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 ナイル・ブラタップ・スリードハラン

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 シュクラ・マノジクマール・ランブラサッド

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 シンケドカール・ミリンド・ダッタートレーヤ

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 ペイル・ヴェンカタ・ピー

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 カンボージ・ラジェンデル・クマール

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 ブーカン・サミロン

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 パティル・ブラディーブ・ラングラオ

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 カカデ・ガネッシュ

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 ケドカール・ニレッシュ・ラグナス

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

(72)発明者 ドゥベ・ダガドゥ

インド、4 1 2 1 1 5 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナンバー 4 6 A / 4 7 A、ルビン リサーチ パーク

-
- ンバー 46A/47A、ルピン リサーチ パーク
(72)発明者 タンベ・ヴィカス・シタラム
インド、412115 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナ
ンバー 46A/47A、ルピン リサーチ パーク
(72)発明者 バルグード・スダカール・マルティ
インド、412115 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナ
ンバー 46A/47A、ルピン リサーチ パーク
(72)発明者 ワグ・プラディップ・バル
インド、412115 マハラシュトラ、プネ、タルカ ムルシ、ビレッジ ナンデ、サーベイ ナ
ンバー 46A/47A、ルピン リサーチ パーク
審査官 ▲来▼田 優来
(56)参考文献 国際公開第2018/115380 (WO, A1)
国際公開第2018/172250 (WO, A1)
特表平09-508126 (JP, A)
(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY (STN)