

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-510656

(P2025-510656A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

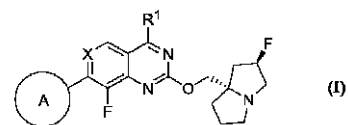
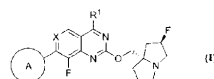
(51)国際特許分類		F I			テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D	487/04	1 3 7	4 C 0 8 6	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)		C 0 7 D	487/04		C S P	
A 6 1 K 31/517(2006.01)		C 0 7 D	519/00	3 0 1		
A 6 1 K 31/55 (2006.01)		C 0 7 D	519/00	3 1 1		
A 6 1 K 31/5386(2006.01)		A 6 1 K	31/517			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求	(全154頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-555128(P2024-555128)			(71)出願人	519371552	
(86)(22)出願日	令和5年3月23日(2023.3.23)				ベイジーン スウィツァーランド ゲー	
(85)翻訳文提出日	令和6年9月17日(2024.9.17)				エムペーハー	
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/083294				スイス連邦、4 0 5 1 バーゼル、アエ	
(87)国際公開番号	WO2023/179703				ツシェングラーベン 2 7	
(87)国際公開日	令和5年9月28日(2023.9.28)			(74)代理人	110001896	
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/082722				弁理士法人朝日奈特許事務所	
(32)優先日	令和4年3月24日(2022.3.24)			(72)発明者	ユー、チャオ	
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV				、チャンピン ディストリクト、チョン	
	最終頁に続く				グアンクン ライフ サイエンス パーク	
					、サイエンス パーク ロード、ナンバー	
					3 0	
				(72)発明者	チェン、ジー	
					中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6	
					最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 複素環式化合物、その組成物、及びそれらを用いた治療方法

(57)【要約】

置換基が、本明細書で定義されるとおりである、以下の構造 (I) を有する化合物、有効量の化合物を含む組成物、及びKRAS G12D及び／またはG12Vの活性を調節する方法が本明細書に提供される。

【化1】



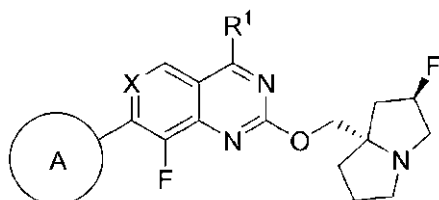
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



(I)

10

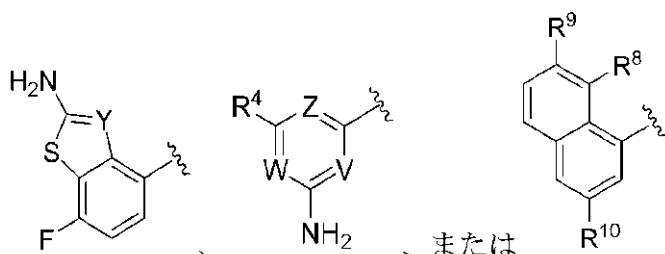
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくは鏡像異性体であって、

式中、

環 A は、

【化 2】

20



30

であり、

X は、N、または C - R² であり、

Y は、N、または C - CN であり、

Z は、N、または C - R³ であり、W は、N、または C - R⁵ であり、V は、N、または C - R⁷ であり、R¹ は、-NR^{1a}R^{1b} であり、R² は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、R³ は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、R⁴ は、ハロゲン、-NO₂、または非置換もしくは置換アルキルであり、R⁵ は、水素、ハロゲン、または-CN であり、R⁷ は、水素、ハロゲン、または-CN であり、

R⁸、R⁹、及び R¹⁰ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、非置換もしくは置換アルキル、または-OH であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々、独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換シクロアルキルアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルであり、ただし、R^{1a} 及び R^{1b} は、両方とも水素ではないか、または

R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換もしくは置換ヘテロシクリルを形成する、前記式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される

40

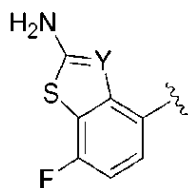
50

塩、互変異性体、立体異性体、もしくは鏡像異性体。

【請求項 2】

環 A が、

【化 3】



10

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Y が、N である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

Y が、C - C N である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

X が、C - R² である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R² が、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキルであり、好ましくは、C₁、または C F₃ であり、より好ましくは、C F₃ である、請求項 2 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 7】

R¹ が、- N H R^{1a} である、請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

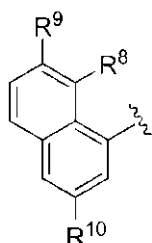
R^{1a} が、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、R^{1a} の少なくとも 1 つの環が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである、請求項 7 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

環 A が、

【化 4】



40

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が、C - R² である、請求項 9 に記載の化合物。

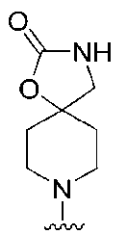
【請求項 11】

R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルを形成し、前記非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは前記非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルが、酸素、窒素、もしくは任意選択的に酸化された硫黄から選択されるゼロまた

50

は1つまたは2つの追加のヘテロ原子を含み、好ましくは、 R^1 が、非置換もしくは置換アゼチジニル、非置換もしくは置換ピロリジニル、非置換もしくは置換ピペリジニル、非置換もしくは置換アゼパニル、非置換もしくは置換

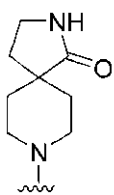
【化5】



10

非置換もしくは置換

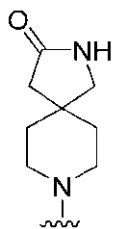
【化6】



20

非置換もしくは置換

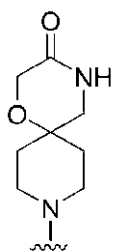
【化7】



30

非置換もしくは置換

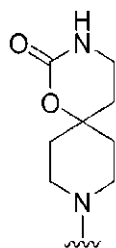
【化8】



40

50

または非置換もしくは置換
【化 9】



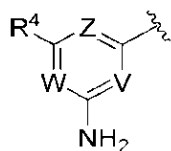
10

から選択される、非置換または置換ヘテロシクリルである、請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

環 A が、

【化 1 0】



20

である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が、 $C - R^2$ である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

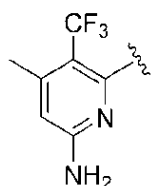
R^2 が、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキルであり、好ましくは CH_3 、または CF_3 であり、より好ましくは CH_3 である、請求項 1 3 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5】

環 A が、

【化 1 1】



40

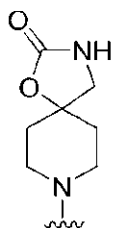
である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルを形成し、前記非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは前記非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルが、酸素、窒素、もしくは任意選択的に酸化された硫黄から選択されるゼロまたは 1 つまたは 2 つの追加のヘテロ原子を含み、好ましくは、 R^1 が、非置換もしくは置換アゼチジニル、非置換もしくは置換ピロリジル、非置換もしくは置換ピペリジル、非置換

50

もしくは置換モルホリニル、または非置換もしくは置換
【化 1 2】



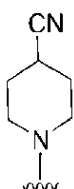
10

から選択される、非置換または置換ヘテロシクリルである、請求項 1 2 ～ 1 5 のいずれか
1 項に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R¹ が、

【化 1 3】



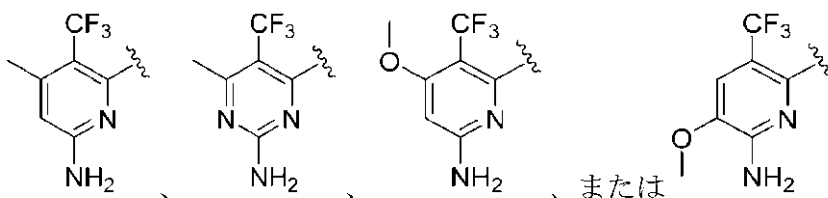
20

である、請求項 1 2 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

環 A が、

【化 1 4】



30

である、請求項 1 7 に記載の化合物。

40

【請求項 1 9】

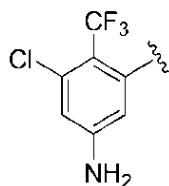
X が、N である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

環 A が、

50

【化 1 5】



である、請求項 19 に記載の化合物。

10

【請求項 2 1】

R^1 が、 $-NHR^{1a}$ である、請求項 19 または 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

R^{1a} が、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも 1 つの環が、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルを形成し、前記非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリル、または前記非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルが、酸素、窒素、もしくは任意選択的に酸化された硫黄から選択されるゼロまたは 1 つまたは 2 つの追加のヘテロ原子を含み、好ましくは、 R^1 の少なくとも 1 つの環が、ピペリジル、またはモルホリニルである、請求項 19 または 20 に記載の化合物。

20

【請求項 2 4】

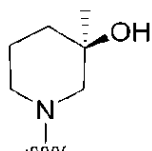
R^1 が、1 つ以上の、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OH$ によって任意選択的に置換されており、前記 C_{1-4} アルキルの各々が、独立して、1 つ以上の、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OH$ によって任意選択的に置換されている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

30

R^1 が、

【化 1 6】



40

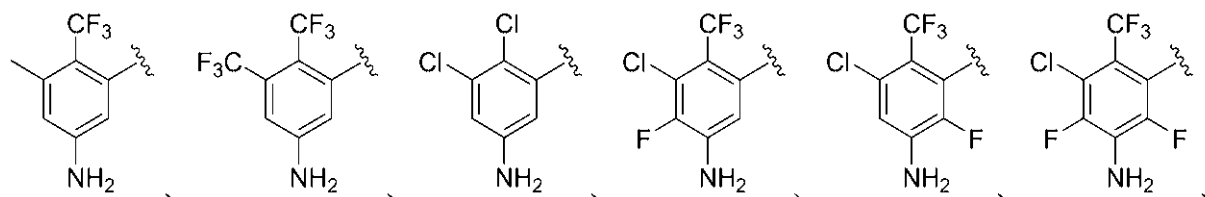
である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

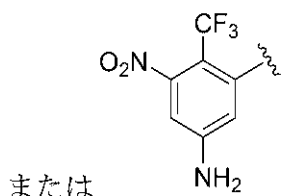
環 A が、

50

【化 1 7】



10



である、請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換二環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換三環式ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換スピロ環式ヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 2 8】

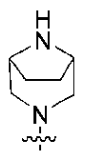
R^1 が、非置換または置換ピペラジニルではない、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^1 が、非置換もしくは置換

【化 1 8】

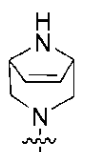
30



非置換もしくは置換

【化 1 9】

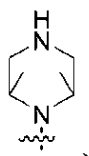
40



非置換もしくは置換

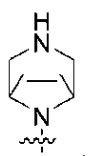
50

【化 2 0】



非置換もしくは置換
【化 2 1】

10



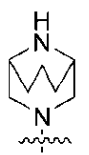
非置換もしくは置換
【化 2 2】

20



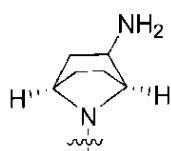
非置換もしくは置換
【化 2 3】

30



または非置換もしくは置換
【化 2 4】

40



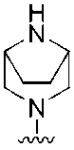
ではない、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 30】

R¹ が、非置換もしくは置換 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、または非置換もしくは置換

【化 25】



10

ではない、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

前記化合物が、表 1、表 2、及び表 3 から選択される、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

有効量の請求項 1～31 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルとを含む、薬学的組成物。

20

【請求項 33】

細胞中の K R A S 変異体タンパク質の活性を阻害するための方法であって、前記細胞を、有効量の請求項 1～31 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含み、任意選択的に、前記 K R A S 変異体タンパク質が、K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V 変異体タンパク質である、前記方法。

【請求項 34】

がんの治療または予防のための方法であって、前記方法が、有効量の請求項 1～31 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、任意選択的に、前記がんが、K R A S 変異、好ましくは K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V 変異によって媒介される、前記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書に提供されるのは、がんの治療に有用な複素環式化合物、この化合物を含む薬学的組成物、及び有効量の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、がんまたは K R A S G 1 2 V 活性の阻害によって治療可能または予防可能な状態を治療するためのこの化合物の使用方法である。

【背景技術】

40

【0002】

R a s は、C 末端膜標的化領域を介して細胞膜と会合するタンパク質のファミリーであり、細胞内シグナル伝達ネットワークにおける分子スイッチとして周知である (C o x A D, D e r C J. R a s h i s t o r y : T h e s a g a c o n t i n u e s . S m a l l G T P a s e s . 2 0 1 0 ; 1 (1) : 2 - 2 7) 。 R a s タンパク質は、G T P または G D P のいずれかと結合し、「オン」状態と「オフ」状態との間で切り替える。R a s タンパク質が G D P と結合するとき、それはオフ (または非活性) 状態にある。そして、R A S が成長因子のようなある特定の成長促進刺激によってオンになると、R A S タンパク質は、その結合 G D P を G T P と交換するように誘導され、オン (または活性) 状態になる (M a l u m b r e s M, B a r b a c i d M. R A S o n c o

50

genes: the first 30 years. Nat Rev Cancer. 2003; 3 (6): 459-465)。活性状態に切り替えることによって、Ras タンパク質は、様々な下流タンパク質と相互作用し、関連するシグナル伝達経路を活性化することができる (Berndt N, Hamilton AD, Sebti SM. Targeting protein prenylation for cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2011; 11 (11): 775-791)。Ras スーパーファミリーは、Ras、Ral、Rap、Rheb、Rad、Rit 及び Miro などの様々なサブファミリーが含まれる (Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance. J Cell Sci. 2005; 118 (Pt 5): 843-846)。HRas、NRas 及び KRas は、これらのタンパク質がヒトのがんにおいて最も一般的ながん遺伝子であるため、Ras ファミリーにおいて最もよく研究されているタンパク質である (O' Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. Pharmacol Res. 2019; 139: 503-511)。
【0003】

KRas は、ヒトがんにおいて最も頻繁に変異する遺伝子のうちの1つである。体細胞変異カタログ (Catalogue of Somatic Mutations) (COSMIC) データベースからのデータに基づいて、KRas 変異は、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、皮膚癌などを含むヒトがんの約20%で見出すことができる (O' Bryan JP. Pharmacological targeting of RAS: Recent success with direct inhibitors. Pharmacol Res. 2019; 139: 503-511)。GTPアーゼ活性化タンパク質 (GAP) がKRas のGTP加水分解活性を刺激するのを遮断することによって、最も一般的なKRas 変異がG12及びG13位に見出される (Wang W, Fang G, Rudolph J. Ras inhibition via direct Ras binding— is there a path forward? Bioorg Med Chem Lett. 2012; 22 (18): 5766-5776)。それは、KRas タンパク質の過剰活性化をもたらし、最終的に制御されていない細胞増殖及びがんにつながる。

【0004】

様々ながんの中で、膵臓癌は最もKRas 依存性のがんタイプと考えられている。KRas 変異は、膵管腺癌 (PDAC) の94.1%に見られる。KRas のG12D (41%) 及びG12V (34%) 変異は、全てのKRas 変異PDACの中でも最も優勢な2つのがんである (Waters AM, Der CJ. KRAS: The Critical Driver and Therapeutic Target for Pancreatic Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8 (9): a031435)。マウスモデルによって生成されたインビボデータは、膵臓癌の進行及び維持が、KRas 下流シグナル伝達の構成的活性化に大きく依存していることを証明している (Siveke JT, Schmid RM. Chromosomal instability in mouse metastatic pancreatic cancer— it's Kras and Tp53 after all. Cancer Cell. 2005; 7 (5): 405-407)。これは、変異したKRas タンパク質が、膵臓癌及びKRas 変異を有する他のがんのための非常に魅力的な薬物標的であることを示している。WT KRas タンパク質はまた、正常組織の機能においても重要な役割を果たし、WT KRas 機能は、成人の造血に不可欠であることが実証されている (Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. Nat Rev Cancer. 2003; 3 (6): 459-465)。潜在的な薬物分子が、がん細胞における変異したKRas タンパク質を選択的に阻害し、正常細胞におけるそのWTコン

10

20

30

40

50

パニオンを残すことができることは、非常に価値がある。

【0005】

したがって、KRAS G12D及びG12V変異は、膀胱癌及びこの変異を有する他のがんにとって非常に魅力的な標的である。そのため、KRAS G12D及び／またはG12Vと選択的に結合し、その機能を阻害することができる低分子治療薬は、この変異を有するがんを標的とするための魅力的な戦略とみなされる。

【0006】

本セクションにおける任意の参考文献の引用または特定は、参考文献が本出願の先行技術であることを認めるものと解釈されるべきではない。

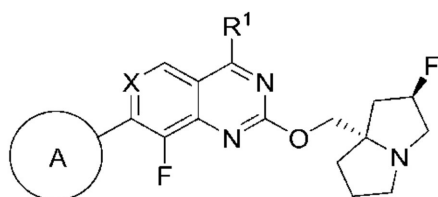
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本明細書では、以下の式(I)を有する化合物：

【化1】



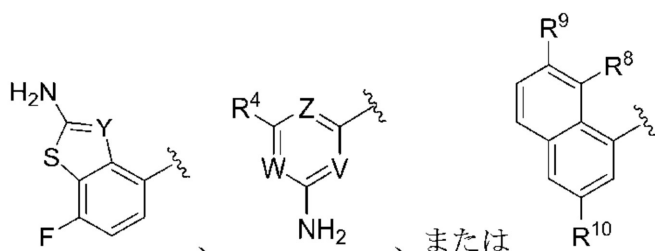
(I)

ならびにその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アトロプ異性体、同位体置換体、及びプロドラッグが提供され、

式中、

環Aは、

【化2】



であり、

Xは、N、またはC-R²であり、

Yは、N、またはC-CNであり、

Zは、N、またはC-R³であり、

Wは、N、またはC-R⁵であり、

Vは、N、またはC-R⁷であり、

R¹は、-NR^{1a}R^{1b}であり、

R²は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R³は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R⁴は、ハロゲン、-NO₂、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R⁵は、水素、ハロゲン、または-CNであり、

R⁷は、水素、ハロゲン、または-CNであり、

R⁸、R⁹、及びR¹⁰の各々は、独立して、水素、ハロゲン、非置換もしくは置換ア

ルキル、または $-OH$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々、独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換シクロアルキルアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルであり、ただし、 R^{1a} 及び R^{1b} は、両方とも水素ではないか、または

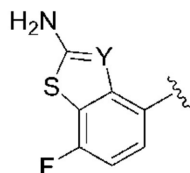
R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換もしくは置換ヘテロシクリルを形成する。

【0008】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、

【化3】

10



である、化合物である。一実施形態では、Y は、N である。一実施形態では、Y は、 $C-CN$ である。一実施形態では、X は、 $C-R^2$ である。一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキルであり、好ましくは、 CH_3 、または CF_3 であり、より好ましくは、 CH_3 である。一実施形態では、 R^1 は、 $-NHR^{1a}$ である。一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。

20

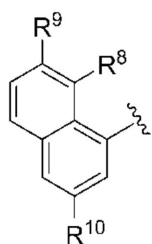
【0009】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、

環 A が、

【化4】

30



である、化合物である。一実施形態では、X は、 $C-R^2$ である。一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキル、好ましくは CH_3 、または CF_3 、より好ましくは CH_3 である。一実施形態では、 R^8 は、メチル、エチル、 CH_3 、 $-CN$ 、または $-CCH_3$ であり、好ましくは、 $-CCH_3$ である。一実施形態では、 R^9 は、水素、または F である。一実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ である。一実施形態では、 R^1 は、 $-NHR^{1a}$ である。一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} のうちの少なくとも1つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。一実施形態では、 R^{1a} は、シクロプロピルである。

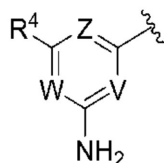
40

【0010】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、

50

環 A が、
【化 5】

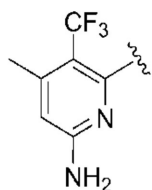


である、化合物である。一実施形態では、X は、 $C-R^2$ である。一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキル、好ましくは C₁、または CF₃、より好ましくは C₁ である。

10

【0011】

一実施形態では、環 A は、
【化 6】

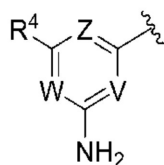


20

である。一実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒に
なって、非置換または置換ヘテロシクリルを形成する。

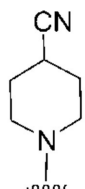
【0012】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、
【化 7】



30

であり、 R^1 が、
【化 8】

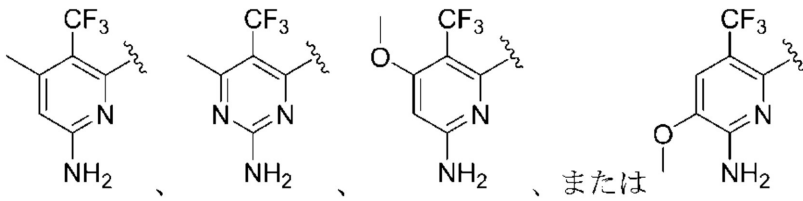


40

である、化合物である。一実施形態では、環 A は、

50

【化 9】



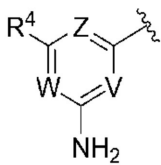
である。

10

【0013】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、

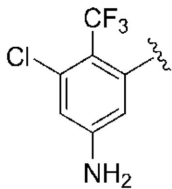
【化 10】



20

であり、X が、N である、化合物である。一実施形態では、環 A は、

【化 11】



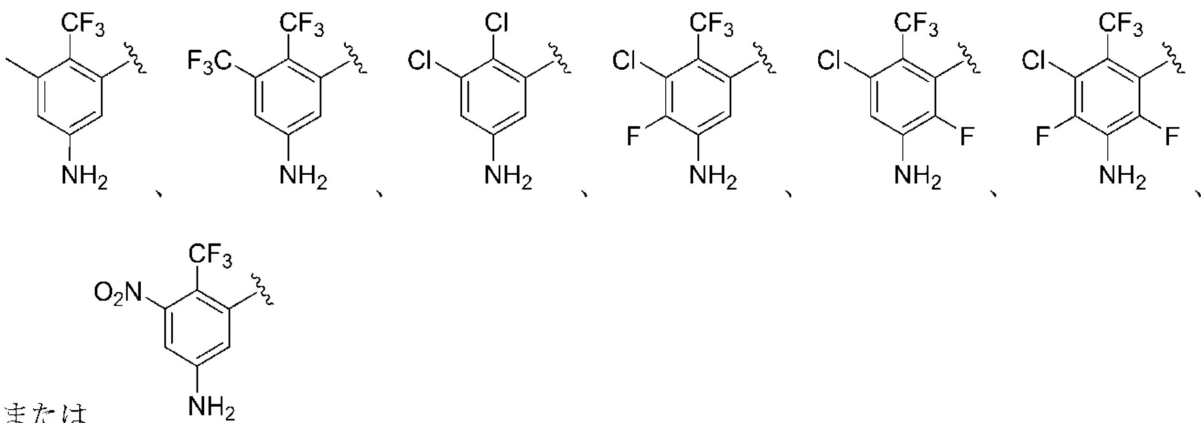
である。一実施形態では、 R^1 は、 $-NHR^{1a}$ である。一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} のうちの少なくとも 1 つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。

30

【0014】

一実施形態では、環 A は、

【化 12】



40

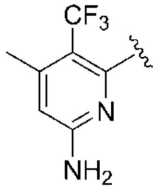
50

である。

【0015】

一実施形態では、環 A は、

【化13】



10

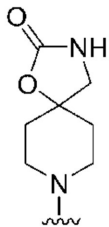
である。

【0016】

一実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルを形成し、当該非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルは、酸素、窒素、もしくは任意選択的に酸化された硫黄から選択されるゼロまたは1つまたは2つの追加のヘテロ原子を含み、好ましくは、 R^1 は、非置換もしくは置換アゼチジニル、非置換もしくは置換ピロリジル、非置換もしくは置換ピペリジル、非置換もしくは置換モルホリニル、または非置換もしくは置換

20

【化14】



から選択される、非置換または置換ヘテロシクリルである。

30

【0017】

一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、 R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換または置換ヘテロシクリルを形成し、このヘテロシクリルは、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換二環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換三環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換四環式ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換スピロ環式ヘテロシクリルである、化合物である。

【0018】

一実施形態では、化合物は、表1、表2、及び表3から選択される。

【0019】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、細胞内の K R A S 変異体タンパク質の活性を阻害する方法であって、当該細胞を、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含み、任意選択的に、K R A S 変異体タンパク質は、K R A S G 1 2 V 変異体タンパク質である、方法である。

40

【0020】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、がんの治療または予防のための方法であって、方法は、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、任意選択的に、がんは、K R A S 変異、好ましくは K R A S G 1 2 V 変異によって媒介される、方法である。

50

【発明を実施するための形態】

【0021】

定義

本明細書で使用される場合、「KRAS遺伝子」は、DIRAS1、DIRAS2、DIRAS3、ERAS、GEM、HRAS、KRAS、MRAS、NKIRAS1、NKIRAS2、NRAS、RALA、RALB、RAP1A、RAP1B、RAP2A、RAP2B、RAP2C、RASD1、RASD2、RASL10A、RASL10B、RASL11A、RASL11B、RASL12、REM1、REM2、RERG、RERGL、RRAD、RRAS、RRAS2、及びそれらの変異体からなる群から選択される遺伝子を指す。

10

【0022】

本明細書で使用される場合、「KRASタンパク質」は、KRAS遺伝子によって発現されるタンパク質またはそのアイソフォームを指す (Scolnick EM, Papageo AG, Shih TY (1979), "Guanine nucleotide-binding activity for src protein of rat-derived murine sarcoma viruses," Proc Natl Acad Sci USA. 76 (5): 5355-5559, Kranenburg O (November 2005) "The KRAS oncogene: past, present, and future," Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 1756 (2): 81-2)。

20

【0023】

本明細書で使用される場合、「G12V変異」は、KRASタンパク質のGドメインに位置する12番目のアミノ酸残基の、グリシンからバリンへの変異を指す。

【0024】

本明細書で使用される場合、「KRAS G12V」または「G12V」は、G12V変異を有するKRASタンパク質を指す。

【0025】

本明細書、ならびに本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、不定冠詞「a」及び「an」、ならびに定冠詞「the」は、文脈が明確に別段の指示を示さない限り、複数及び単数の指示対象を含む。

30

【0026】

本明細書で使用される場合、及び別途指定されない限り、「約」及び「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量、もしくは重量パーセントと関連して使用される場合、指定された用量、量、または重量パーセントから得られるものと同等の薬理学的効果を提供することが当業者によって認識される用量、量、または重量パーセントを意味する。ある特定の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、この文脈で使用される場合、特定の用量、量、または重量パーセントの30%以内、20%以内、15%以内、10%以内、または5%以内の用量、量、または重量パーセントを企図する。

【0027】

40

本明細書で使用される場合、及び別途特定されない限り、「約」及び「およそ」という用語は、特定の固体形態を特徴付けるために提供される数値または値の範囲、例えば、特定の温度もしくは温度範囲（例えば、溶融、脱水、脱溶媒和、もしくはガラス遷移温度を説明するものなど）、質量変化（例えば、温度もしくは湿度の関数としての質量変化など）、溶媒含有量もしくは水含有量（例えば、質量もしくはパーセンテージに関して）、またはピーク位置（例えば、IRもしくはラマン分光法もしくはXRPDによる分析など）に関して使用される場合、その値または値の範囲が、固体形態を依然として説明しながらも、当業者に相応であるとみなされる程度まで逸脱し得ることを示す。結晶形態及び非晶質固体を特徴付けるための技術としては、熱重量分析 (TGA)、示差走査熱量測定 (DSC)、X線粉末回折法 (XRPD)、単結晶X線回折法、振動分光法、例えば、赤外線

50

(IR) 及びラマン分光法、固体及び溶液核磁気共鳴 (NMR) 分光法、光学顕微鏡法、ホットステージ光学顕微鏡法、走査型電子顕微鏡法 (SEM)、電子線結晶学及び定量分析、粒径分析 (PSA)、表面積分析、溶解度 (solubility) 研究、及び溶解 (dissolution) 研究が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、この文脈で使用される場合、数値または値の範囲が、列挙される値または値の範囲の 30%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%、または 0.25% 以内で変化し得ることを示す。例えば、いくつかの実施形態では、XRPD ピーク位置の値は、依然として特定の XRPD ピークを説明しながら、最大 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ (または ± 0.2 度 2θ) まで変動し得る。

10

【0028】

「アルキル」基は、飽和、部分飽和、もしくは不飽和直鎖または分岐鎖非環式炭化水素であり、1~10 個の炭素原子、通常は 1~8 個の炭素、いくつかの実施形態では 1~6 個、1~4 個、または 2~6 個の炭素原子を有する。代表的なアルキル基には、-メチル、-エチル、-n-プロピル、-n-ブチル、-n-ペンチル、及び -n-ヘキシルが挙げられ、飽和分枝アルキルには、-イソプロピル、-sec-ブチル、-イソブチル、-tert-ブチル、-イソペンチル、-ネオペンチル、tert-ペンチル、-2-メチルペンチル、-3-メチルペンチル、-4-メチルペンチル、-2,3-ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、とりわけ、ビニル、アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_7\text{CH}_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。本明細書に記載のアルキル基が「置換されている」と言われる場合、それらは、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態に見られるような任意の置換基または複数の置換基、ならびにハロゲン (クロロ、ヨード、ブromo、またはフルオロ)、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホナト、ホスフィン、チオカルボニル、スルホニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、ウレタン、オキシム、ヒドロキシルアミン、アルコシアミン、アラルコシアミン、N-オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、または O (アルキル) アミノカルボニルで置換されてもよい。

20

30

【0029】

「シクロアルキル」基は、1~3 個のアルキル基で任意選択的に置換され得る、単環式環または多重縮合環もしくは架橋環を有する、3~10 個の炭素原子の飽和、部分飽和、または不飽和の環式アルキル基である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3~8 個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は、3~5 個、3~6 個、または 3~7 個の範囲である。2 つ以上の環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロ、もしくは架橋、またはそれらの組み合わせであってもよい。そのようなシクロアルキル基としては、例として、単環構造、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロペンチル、2-メチルシクロオクチルなど、または多環もしくは架橋環構造、例えば、1-ビスシクロ [1.1.1] ペンチル、ビスシクロ [2.1.1] ヘキシル、ビスシクロ [2.2.1] ヘプチル、ビスシクロ [2.2.2] オクチル、アダマンチルなどが挙げられる。不飽和シクロアルキル基の例としては、とりわけ、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような置換シクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノールなどが挙げられる。

40

50

【0030】

「アリール」基は、単環（例えば、フェニル）または多重縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する、6～14個の炭素原子の芳香族炭素環式基である。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～14個の炭素を含有し、他の実施形態では、6～12個、または6～10個の炭素原子を基の環部分に含む。具体的なアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。「アリール基」という句にはまた、縮合環、例えば、縮合芳香族脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）を含有する基も含まれる。

【0031】

「ヘテロシクリル」は、環炭素原子の1～4個が、O、S、及びNからなる群からのヘテロ原子で独立して置き換えられている芳香族（ヘテロアリールとも称される）または非芳香族シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、3～10個の環員を含むが、他のそのような基は、3～5個、3～6個、または3～8個の環員を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子（すなわち、複素環の任意の炭素原子またはヘテロ原子）で他の基に結合することができる。ヘテロシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。ヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、二環式、三環式、及び四環式の環、ならびに架橋されたまたはスピロ環式の環系を含む多重縮合環を含み得る。ヘテロシクリル基は、不飽和、部分飽和、及び飽和環系、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン-4-オンまたはイミダゾリジン-2,4-ジオニル）基などを包含する。ヘテロシクリルという句は、例えば、1及び2-アミノテトラリン、ベンゾトリアゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル）、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、及びベンゾ[1,3]ジオキサニルなどの縮合芳香族及び非芳香族基を含む縮合環種を含む。この句にはまた、ヘテロ原子を含む架橋多環式環系も含まれ、例えば、これに限定されないが、キヌクリジルが含まれる。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、これらに限定されないが、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン-4-オニルまたはイミダゾリジン-2,4-ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ[d]イソオキサゾリル）、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン-2-オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジオキシニル、ジチアニル、ピラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロジチニル、ジヒドロジチオニル、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、3-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、3-オキソ-1-オキサ-4,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、2-オキソ-1-オキサ-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル（例えば、インドリル-2-オニルまたはイソインドリン-1-オニル）、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、アザンドリル（ピロロピリジニルまたは1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、1H-ベンゾ[d]イミダゾリルまたは1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル）、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾチオキサゾリル（すなわち、ベンゾ[d]オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル

10

20

30

40

50

、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [1, 3] ジオキサゾリル、ピラゾロピリジル（例えば、1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジル、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジル）、トリアゾロピリジル、イソキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オニル）、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン及びテトラヒドロキノリニル基を含む。代表的な非芳香族ヘテロシクリル基は、縮合芳香族基を含む縮合環種を含まない。非芳香族ヘテロシクリル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン-4-オニルまたはイミダゾリジン-2, 4-ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラヒドロフラニル、ペペリジニル、ペペラジニル（例えば、ペペラジン-2-オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカニル、ホモペペラジニル、キヌクリジニル、またはテトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オンが挙げられる。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換でも複数置換でもよく、例えば、これに限定されないが、以下に記載するものなどの各種置換基で、2-, 3-, 4-, 5-, もしくは6-置換、または二置換されている、ピリジルまたはモルホリニル基である。

【0032】

「ヘテロアリール」基は、1~4個のヘテロ原子を環原子としてヘテロ芳香環系に有するアリール環系であり、環系の残りの原子は炭素原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、3~6個の環原子を含有し、他の実施形態では、6~9個、または6~10個の原子を基の環部分に含む。好適なヘテロ原子には、酸素、硫黄、及び窒素が含まれる。ある特定の実施形態では、ヘテロアリール環系は単環式または二環式である。非限定的な例としては、これらに限定されないが、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ [d] イソオキサゾリル）、チアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフエニル、ベンゾチオフエニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル（例えば、インドリル-2-オニルまたはイソインドリン-1-オニル）、アザインドリル（ピロロピリジルまたは1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル（例えば、1H-ベンゾ [d] イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル（例えば、1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ [d] オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、3, 4-ジヒドロイソキノリン-1 (2H)-オニル）、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニル基などの基が挙げられる。

【0033】

本明細書で使用される場合、「スピロ環式環」とは、隣接する環が単一の原子を介して結合している2つ以上の環を指す。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なってもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換であっても非置換であってもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。

【0034】

「シクロアルキルアルキル」基は、次式： —アルキル—シクロアルキル 、のラジカルであり、ここで、アルキル及びシクロアルキルは、上記で定義したとおりである。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル、シクロアルキル、またはアルキル及びシクロアルキルの両方の部分で置換され得る。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【0035】

「アラルキル」基は、次式： —アルキル—アリール 、のラジカルであり、ここで、アルキル及びアリールは上記で定義される。置換アラルキル基は、基のアルキル、アリール、またはアルキル及びアリールの両方の部分で置換され得る。代表的なアラルキル基としては、ベンジル及びフェネチル基ならびに縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基、例えば、4-エチル-インダニルが挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0036】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、次式： —アルキル—ヘテロシクリル 、のラジカルであり、ここで、アルキル及びヘテロシクリルが上記で定義される。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキル及びヘテロシクリルの両方の部分で置換され得る。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、4-エチル-モルホリニル、4-プロピルモルホリニル、フラン-2-イルメチル、フラン-3-イルメチル、ピリジン-3-イルメチル、テトラヒドロフラン-2-イルエチル、及びインドール-2-イルプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0037】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である。

【0038】

「ヒドロキシアルキル」基は、1つ以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【0039】

「アルコキシ」または「アルコキシル」基は、 —O— （アルキル）であり、ここで、アルキルは上記で定義される。

30

【0040】

「アルコキシアルキル」基は、 —（アルキル）—O—（アルキル） であり、ここで、アルキルは上記で定義される。

【0041】

「アミノ」基は、次式： NH_2 のラジカルである。

【0042】

「アルキルアミノ」基は、次式： —NH—アルキル または —N（アルキル）_2 、のラジカルであり、ここで、各アルキルは、独立して、上記で定義したとおりである。

【0043】

「カルボキシ」基は、次式： —C（O）OH 、のラジカルである。

40

【0044】

「アミノカルボニル」基は、次式： $\text{—C（O）N（R}^\# \text{）}_2$ 、 $\text{—C（O）NH（R}^\# \text{）}$ または —C（O）NH_2 、のラジカルであり、ここで、各 $\text{R}^\#$ は、独立して、本明細書で定義したとおりの、置換または非置換アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル基である。

【0045】

「アシルアミノ」基は、次式： $\text{—NH—C（O）（R}^\# \text{）}$ または $\text{—N（アルキル）C（O）（R}^\# \text{）}$ 、のラジカルであり、ここで、各アルキル及び $\text{R}^\#$ は、独立して、上記で定義したとおりである。

【0046】

50

「スルホニルアミノ」基は、次式： $-NH SO_2 (R^{\#})$ または $-N (アルキル) SO_2 (R^{\#})$ 、のラジカルであり、ここで、各アルキル及び $R^{\#}$ は上記で定義される。

【0047】

「尿素」基は、次式： $-N (アルキル) C (O) N (R^{\#})_2$ 、 $-N (アルキル) C (O) NH (R^{\#})$ 、 $-N (アルキル) C (O) NH_2$ 、 $-NHC (O) N (R^{\#})_2$ 、 $-NHC (O) NH (R^{\#})$ 、または $-NH (CO) NHR^{\#}$ のラジカルであり、ここで、各アルキル及び $R^{\#}$ は、独立して、上記で定義されたとおりである。

【0048】

アルキル基を例外として、本明細書に記載の基が「置換される」といわれる場合、それらは任意の適切な置換基または複数の置換基で置換され得る。置換基の例示的な例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態に見られるもの、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブromo、またはフルオロ）；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルホニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；N-オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；酸素（=O）； $B(OH)_2$ 、 $O(アルキル)$ アミノカルボニル；単環式または縮合もしくは非縮合多環式（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）であってもよいシクロアルキル；または、単環式または縮合もしくは非縮合多環式（例、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチアジニル）であってもよいヘテロシクリル；単環式または縮合もしくは非縮合多環式アリールまたはヘテロアリール（例、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル）アリールオキシ；アラルキルオキシ；ヘテロシクリルオキシ；及びヘテロシクリルアルコキシである。

【0049】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、無機酸及び塩基、ならびに有機酸及び塩基を含む、薬学的に許容される非毒性酸または塩基から調製される塩を指す。式（I）の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、当該技術分野において周知のものが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) または Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Publishing, Easton PA (1995) を参照されたい。

【0050】

本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「立体異性体」または「立体異性体的に純粋な」という用語は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の1つの立体異性体を意味する。例えば、キラル中心を1つ有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の反対側の鏡像異性体を実質的に含まない。キラル中心を2つ有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の1つの立体異性体を約80重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約20重量%未満、その化合物の1つの立体異性体を約90重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約10重量%未満、その化合物の1つの立体異性体を約95重量%超及びその化合物の他の立体異性体を約5重量%未満、またはその化合物の1つの立体異性体を約97重量%超及びその化合物の他の立体異性体

を約 3 重量%未満含む。化合物は、キラル中心を有し得、ラセミ体、個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、及びそれらの混合物として存在し得る。全てのそのような異性体形態は、それらの混合物を含め、本明細書に開示する実施形態に含まれる。

【0051】

そのような化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用、ならびにそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示される実施形態によって包含される。例えば、等量または非等量の特定の化合物の鏡像異性体を含む混合物は、本明細書に開示される方法及び組成物で使用され得る。これらの異性体は、不斉合成しても、キラルカラムまたはキラル分割剤のような標準的な技法を用いて分割してもよい。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981)、Wilens, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977)、Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、及びWilens, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

10

【0052】

また、化合物には、E 及び Z 異性体、またはそれらの混合物、ならびにシス及びトランス異性体、またはそれらの混合物が含まれる可能性があることにも留意すべきである。ある特定の実施形態では、化合物は、E 異性体または Z 異性体のいずれかとして単離される。他の実施形態では、本化合物は、E 異性体及び Z 異性体の混合物である。

20

【0053】

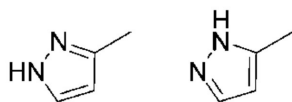
本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、「アトロプ異性体」は、回転障壁が個々の回転異性体の単離を可能にするのに十分高い、単一の結合軸の周りの妨げられた回転から生じる立体異性体を指す。

【0054】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある、化合物の異性体形態を指す。異性体形態の濃度は、化合物が見出される環境に応じて異なり、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液中にあるのかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは、以下の異性体形態を示し得、これらは、互いの互変異性体と称される。

30

【化15】



【0055】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造は、互変異性を示し得、式 (I) の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。

40

【0056】

また、化合物は、1つ以上の原子で不自然な割合の原子同位体を含み得ることにも留意すべきである。例えば、化合物は、例えば、トリチウム (^3H)、ヨウ素-125 (^{125}I)、硫黄-35 (^{35}S)、または炭素-14 (^{14}C) などの放射性同位体で放射性標識化されてもよく、重水素 (^2H)、炭素-13 (^{13}C)、または窒素-15 (^{15}N) などの同位体的に濃縮されてもよい。本明細書で使用される場合、「同位体置換体 (isotopologue)」とは、同位体的に濃縮された化合物である。「同位体的に濃縮された」という用語は、その原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮された」はまた、その原子の天然同位体組成以外の同位体組

50

成を有する少なくとも1つの原子を含有する化合物を指す場合もある。「同位体組成」という用語は、所与の原子に存在する各同位体の量を指す。放射性標識化合物及び同位体濃縮化合物は、治療剤、例えば、がん及び炎症治療剤、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬、及び診断薬、例えば、インビボの造影剤として有用である。本明細書に記載される化合物の全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本明細書に提供される実施形態の範囲内に包含されるよう意図されている。いくつかの実施形態では、化合物の同位体置換体が提供され、例えば、同位体置換体は、重水素、炭素13、または窒素15が濃縮された化合物である。

【0057】

本明細書で使用される、「治療すること」とは、障害、疾患、もしくは状態、または障害、疾患、もしくは状態に伴う1つ以上の症状を全体的にまたは部分的に軽減すること、あるいは、それら症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延または停止させること、あるいは、障害、疾患、もしくは状態自体の原因（複数可）を軽減または根絶することを意味する。いくつかの実施形態では、「治療すること」とは、障害、疾患もしくは状態の全体的または部分的な緩和、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止を意味する。別の実施形態では、「治療すること」とは、障害、疾患もしくは状態、または状態に関連する症状の全体的または部分的な緩和を意味し、その状態は、KRAS G12Vの阻害によって治療可能または予防可能である。

【0058】

本明細書で使用される、「予防すること」とは、障害、疾患、もしくは状態の発症、再発、または広がりを全体的にもしくは部分的に遅延及び／または予防する方法、対象が障害、疾患、もしくは状態を獲得するのを阻止する方法、または、対象が障害、疾患、もしくは状態を獲得するリスクを低下させる方法を意味する。一実施形態では、状態は、KRAS G12Vの阻害によって治療可能または予防可能な状態である。

【0059】

化合物に関連する「有効量」という用語は、本明細書に開示される障害、疾患、もしくは状態、またはその症状を治療または予防することができる量を意味する。

【0060】

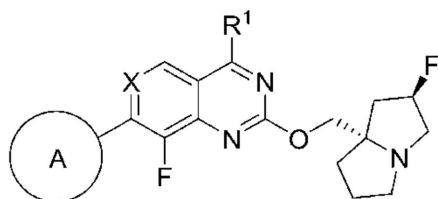
「対象」という用語には、これらに限定されないが、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットのような動物を含めた動物が含まれ、1つの実施形態では、哺乳類が含まれ、別の実施形態では、ヒトが含まれる。

【0061】

化合物

態様1：本明細書では、以下の式(I)を有する化合物：

【化16】



(I)

ならびにその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、鏡像異性体、アトロブ異性体、同位体置換体、及びプロドラッグが提供され、

式中、

環Aは、

10

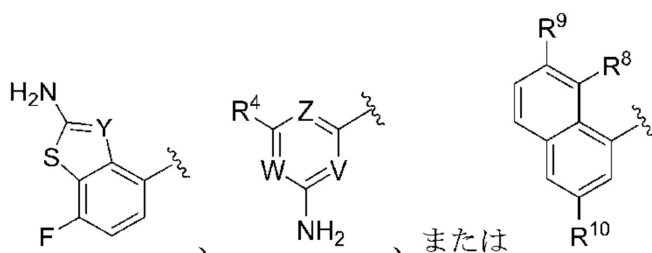
20

30

40

50

【化 17】



10

であり、

X は、 N 、または $C-R^2$ であり、

Y は、 N 、または $C-CN$ であり、

Z は、 N 、または $C-R^3$ であり、

W は、 N 、または $C-R^5$ であり、

V は、 N 、または $C-R^7$ であり、

R^1 は、 $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、

R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R^3 は、ハロゲン、または非置換もしくは置換アルキルであり、

R^4 は、ハロゲン、 $-NO_2$ 、または非置換もしくは置換アルキルであり、

20

R^5 は、水素、ハロゲン、または $-CN$ であり、

R^7 は、水素、ハロゲン、または $-CN$ であり、

R^8 、 R^9 、及び R^{10} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、非置換もしくは置換アルキル、または $-OH$ であり、

R^{1a} 及び R^{1b} は、各々、独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換シクロアルキルアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクリル、非置換もしくは置換ヘテロシクリルアルキルであり、ただし、 R^{1a} 及び R^{1b} は、両方とも水素ではないか、または

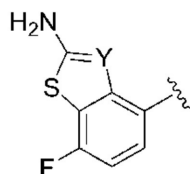
R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換もしくは置換ヘテロシクリルを形成する。

30

【0062】

態様 2：一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、

【化 18】



40

である、化合物である。

【0063】

一実施形態では、 Y は、 N である。

【0064】

一実施形態では、 Y は、 $C-CN$ である。

【0065】

一実施形態では、 X は、 $C-R^2$ である。一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキルであり、好ましくは、 Cl 、または CF_3 であり、より好ましくは、 CF_3 である。

【0066】

50

一実施形態では、 R^{1a} は、 $-NHR^{1a}$ である。一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。一実施形態では、 R^{1a} は、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピルであり、 R^{1a} は、1つ以上の、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、またはアセチルによって任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシルの各々が、独立して、1つ以上の、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ によって任意選択的に置換されているか、または炭素-炭素三重結合を含有する。一実施形態では、 R^{1a} 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、スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、3-オキサビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル、1-(3-アザビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オン-6-イル、または

【化19】

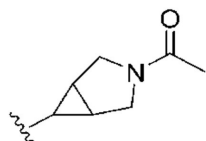
10

20

30

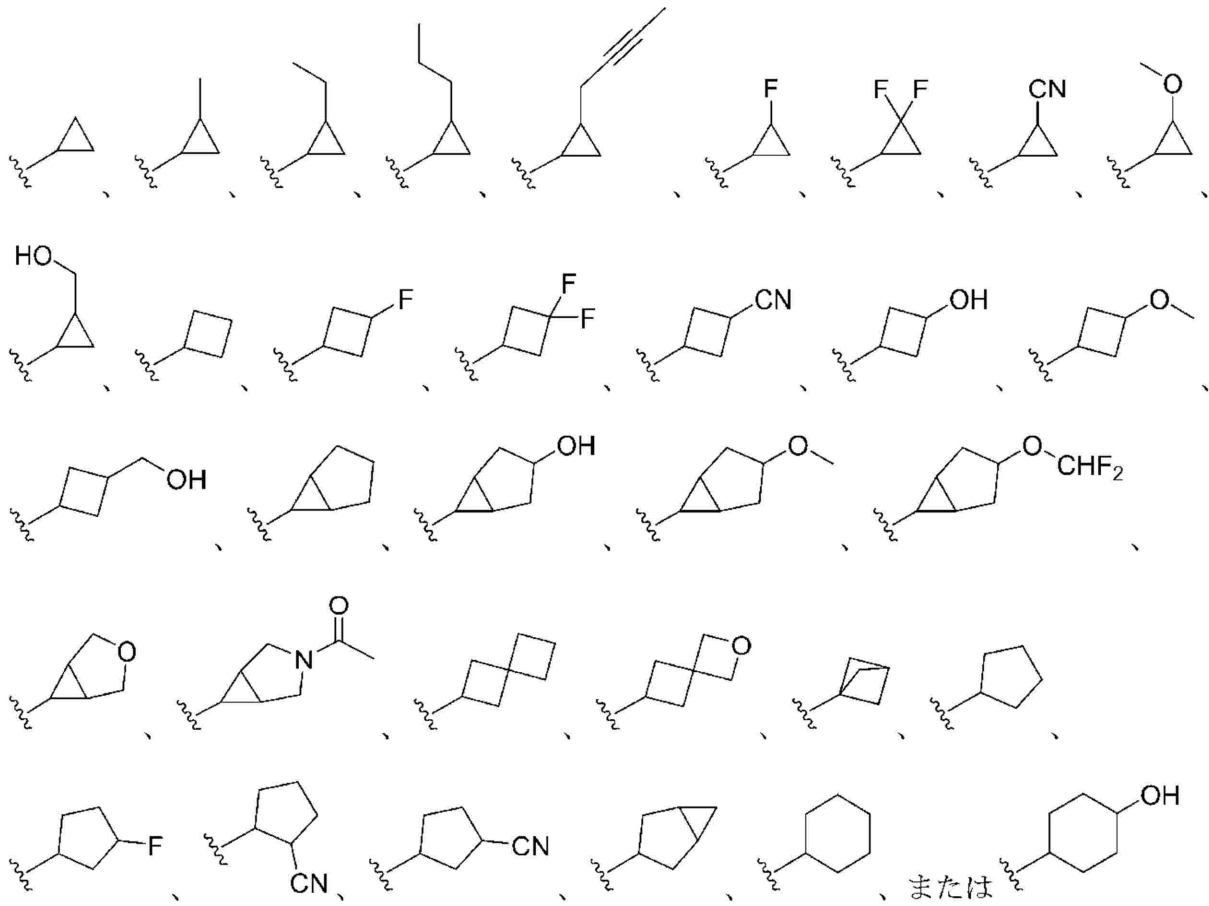
40

50



であり、好ましくはシクロプロピルであり、 R^{1a} は、1つ以上の C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または C_{1-4} アルコキシルによって任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシルの各々が、独立して、1つ以上のハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ によって任意選択的に置換されているか、または炭素-炭素三重結合を含有する。一実施形態では、 R^{1a} は、

【化 2 0】



であり、好ましくは

【化 2 1】

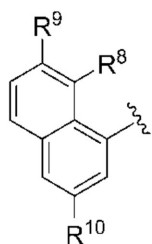


である。

【0 0 6 7】

態様 3：一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、
環 A が、

【化 2 2】



である、化合物である。

【0068】

一実施形態では、 X は、 $C-R^2$ である。一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキル、好ましくは Cl 、または CF_3 、より好ましくは Cl である。

【0069】

一実施形態では、 R^8 は、メチル、エチル、 Cl 、 $-CN$ 、または $-CCH$ であり、好ましくは、 $-CCH$ である。

【0070】

一実施形態では、 R^9 は、水素、または F である。

【0071】

一実施形態では、 R^{10} は、 $-OH$ である。

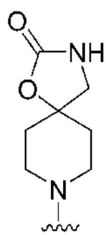
【0072】

一実施形態では、 R^1 は、 $-NHR^{1a}$ である。一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。一実施形態では、 R^{1a} は、シクロプロピルである。

【0073】

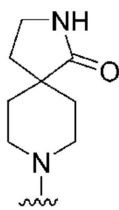
一実施形態では、 R^1 は、 $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルを形成する。いくつかの実施形態では、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリルまたは非置換もしくは置換スピロヘテロシクリルは、酸素、窒素、または任意選択的に酸化された硫黄から選択される1または2つの追加のヘテロ原子を含む。一実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合する窒素原子と一緒に、非置換もしくは置換アゼチジニル、非置換もしくは置換ピロリジニル、非置換もしくは置換ピペリジニル、非置換もしくは置換アゼパニル、非置換もしくは置換

【化23】



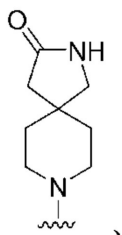
非置換もしくは置換

【化24】



非置換もしくは置換

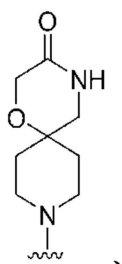
【化 2 5】



10

非置換もしくは置換

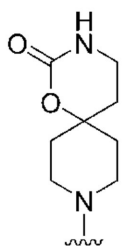
【化 2 6】



20

または非置換もしくは置換

【化 2 7】



30

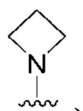
から選択される、非置換または置換ヘテロシクリルを形成する。一実施形態では、ヘテロシクリルは、1つ以上の、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシル、シクロアルキルアルキル、またはメチルスルホニルによって任意選択的に置換され、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシルの各々は、独立して、1つ以上の、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または C_{1-4} アルコキシルによって任意選択的に置換されている。

【0074】

一実施形態では、 R^1 は、アゼチジン-1-イル、

40

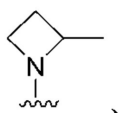
【化 2 8】



2-メチル-アゼチジン-1-イル、

50

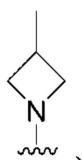
【化 2 9】



3-メチル-アゼチジン-1-イル、

【化 3 0】

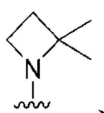
10



2, 2-ジメチル-アゼチジン-1-イル、

【化 3 1】

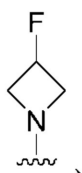
20



3-フルオロ-アゼチジン-1-イル、

【化 3 2】

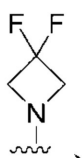
30



3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル、

【化 3 3】

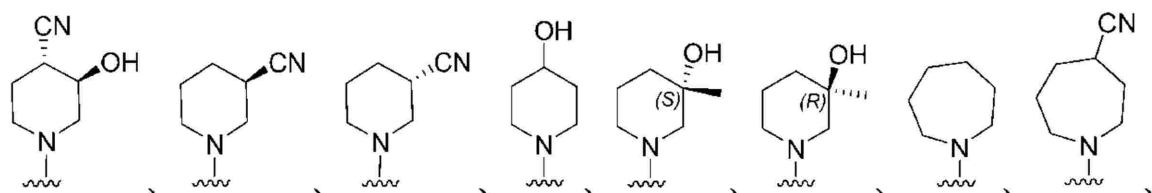
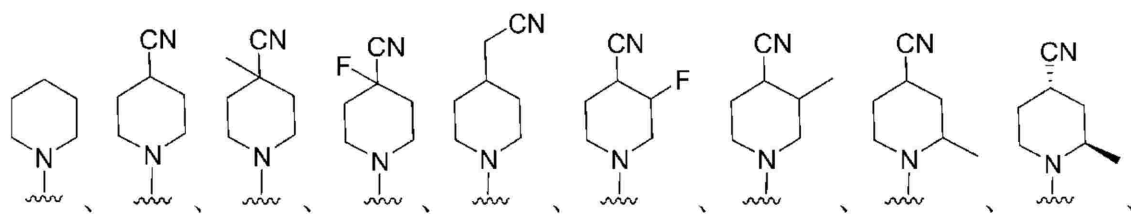
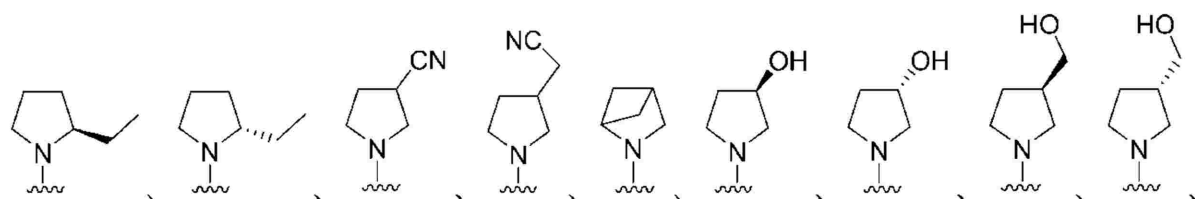
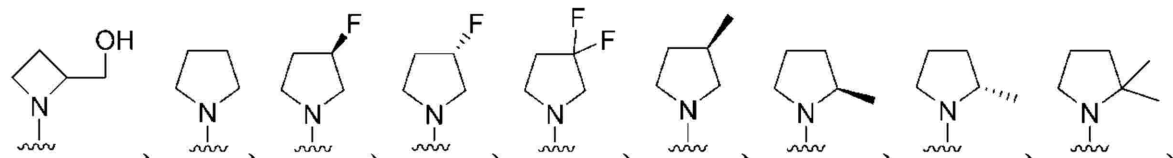
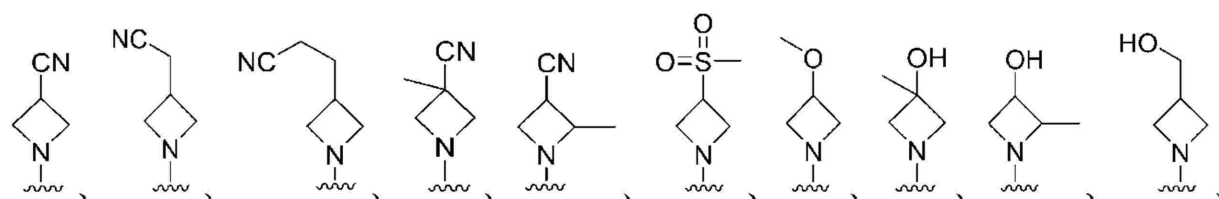
40



3-シアノ-アゼチジン-1-イル、

50

【化 3 4 - 1】



10

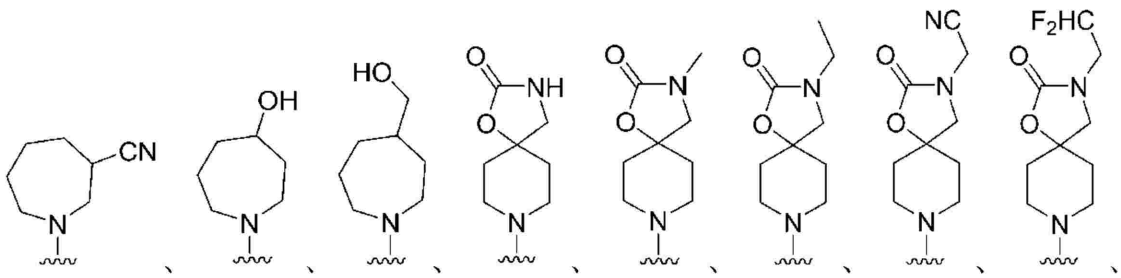
20

30

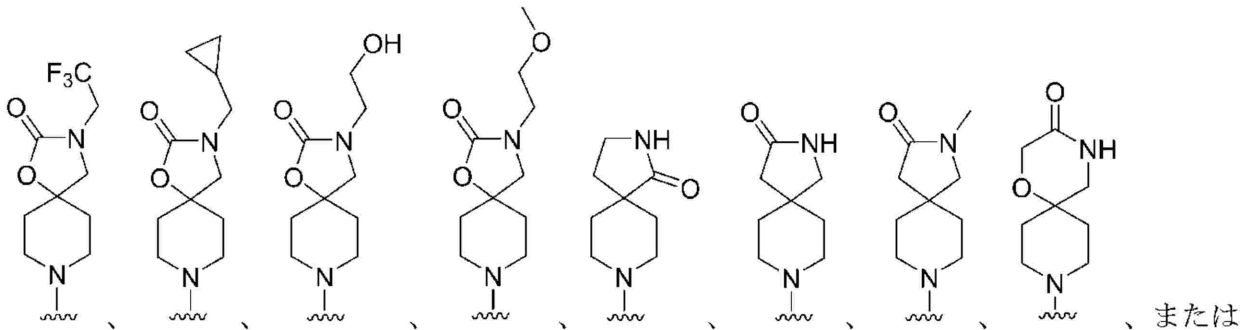
40

50

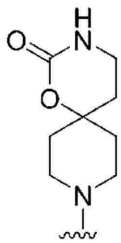
【化 3 4 - 2】



10



20



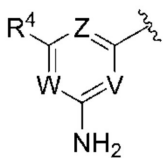
である。

【0075】

態様 4：一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、
環 A が、

30

【化 3 5】



である、化合物である。

40

【0076】

一実施形態では、X は、 $C-R^2$ である。

【0077】

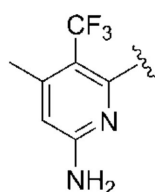
一実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、または非置換もしくはハロゲンで置換されたアルキル、好ましくは C1、または CF_3 、より好ましくは C1 である。

【0078】

一実施形態では、環 A は、

50

【化 3 6】

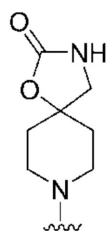


である。

【0079】

一実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換または置換アゼチジニル、非置換または置換ピロリジニル、非置換または置換ペリジニル、非置換または置換モルホリニル、非置換または置換

【化 3 7】

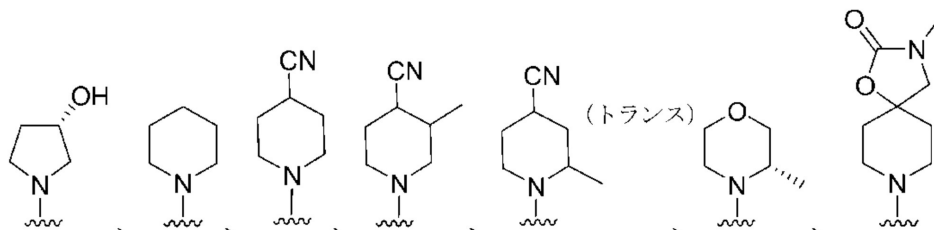


から選択される、非置換または置換ヘテロシクリルを形成する。一実施形態では、ヘテロシクリルは、1 個以上の C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OH$ によって任意選択的に置換されている。

【0080】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 3 8】

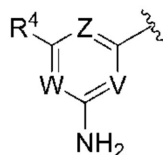


である。

【0081】

態様 5：一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、

【化 3 9】



であり、 R^1 が、

10

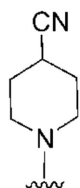
20

30

40

50

【化 4 0】



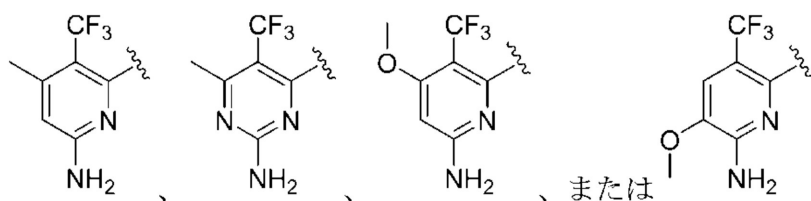
10

である、化合物である。

【 0 0 8 2】

一実施形態では、環 A は、

【化 4 1】



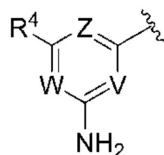
20

である。

【 0 0 8 3】

態様 6：一実施形態では、式 (I) を有する化合物は、環 A が、

【化 4 2】



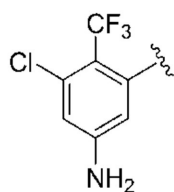
30

であり、X は、N である、化合物である。

【 0 0 8 4】

一実施形態では、環 A は、

【化 4 3】



40

である。

【 0 0 8 5】

一実施形態では、 R^1 は、 $-NHR^{1a}$ である。

【 0 0 8 6】

50

一実施形態では、 R^{1a} は、非置換もしくは置換シクロアルキル、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、好ましくはシクロプロピルである。

【0087】

一実施形態では、 R^{1a} は、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、式中、 R^{1a} の少なくとも1つの環は、シクロプロピルであり、 R^{1a} は、1つ以上の C_{1-4} アルキルによって任意選択的に置換されている。

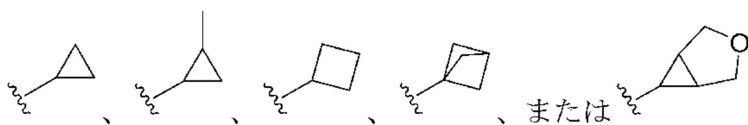
【0088】

一実施形態では、 R^{1a} は、シクロプロピル、シクロブチル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、または3-オキサビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルであり、好ましくはシクロプロピルであり、 R^{1a} は、1つ以上の C_{1-4} アルキルによって任意選択的に置換されている。

【0089】

一実施形態では、 R^{1a} は、

【化44】



であり、好ましくは、

【化45】



である。

【0090】

一実施形態では、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、非置換または置換ヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルの少なくとも1つの環は、ピペリジル、またはモルホリニルである。

【0091】

一実施形態では、 R^1 は、1つ以上の、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OH$ によって任意選択的に置換されており、 C_{1-4} アルキルの各々が、独立して、1つ以上の、ハロゲン、 $-CN$ 、または $-OH$ によって任意選択的に置換されている。

【0092】

一実施形態では、 R^1 は、

10

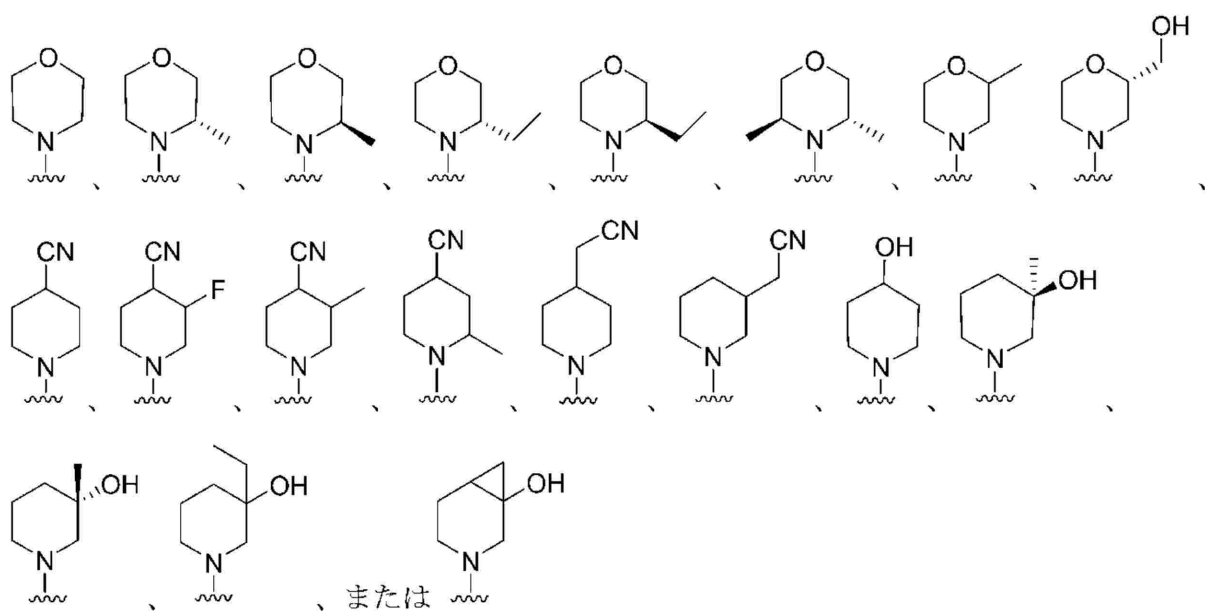
20

30

40

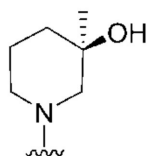
50

【化 4 6】



であり、好ましくは、

【化 4 7】

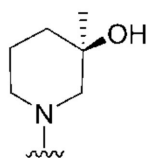


である。

【 0 0 9 3 】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 4 8】

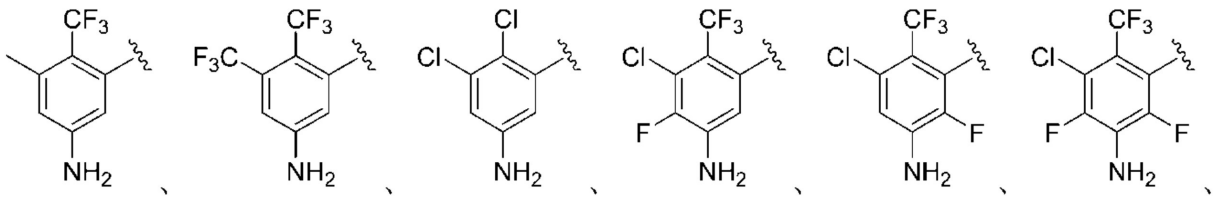


である。

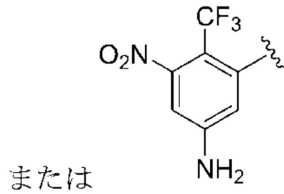
【 0 0 9 4 】

一実施形態では、環 A は、

【化 4 9】



10



である。

【0095】

態様7：一実施形態では、式(I)を有する化合物は、 R^{1a} 及び R^{1b} が、それらが結合している窒素原子と一緒に、非置換または置換ヘテロシクリルを形成し、このヘテロシクリルは、非置換もしくは置換単環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換二環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換三環式ヘテロシクリル、非置換もしくは置換四環式ヘテロシクリル、または非置換もしくは置換スピロ環式ヘテロシクリルである、化合物である。

20

【0096】

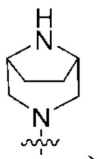
一実施形態では、 R^1 は、非置換または置換ピペラジニルではない。

【0097】

一実施形態では、 R^1 は、非置換もしくは置換

【化 5 0】

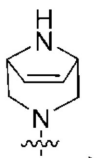
30



非置換もしくは置換

【化 5 1】

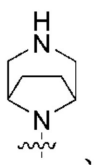
40



非置換もしくは置換

50

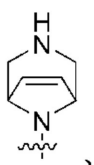
【化 5 2】



非置換もしくは置換

【化 5 3】

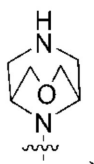
10



非置換もしくは置換

【化 5 4】

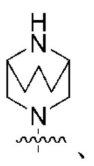
20



非置換もしくは置換

【化 5 5】

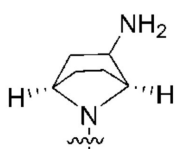
30



または非置換もしくは置換

【化 5 6】

40



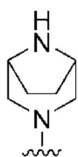
ではない。

【0098】

一実施形態において、 R^1 は、非置換もしくは置換 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル、または非置換もしくは置換

50

【化 5 7】



ではない。

【0099】

態様 8：一実施形態では、化合物は、表 1、表 2、及び表 3 から選択される。

【0100】

態様 9：一実施形態では、本明細書に提供されるのは、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルとを含む、薬学的組成物である。

【0101】

態様 10：一実施形態では、本明細書に提供されるのは、細胞内の K R A S 変異体タンパク質の活性を阻害するための方法であり、当該細胞を、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含み、任意選択的に、K R A S 変異体タンパク質は、K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V 変異体タンパク質である。

【0102】

態様 11：一実施形態では、本明細書に提供されるのは、がんの治療または予防のための方法であり、方法は、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、任意選択的に、がんは、K R A S 変異、好ましくは K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V 変異によって媒介される。

【0103】

態様 12：本明細書に提供されるのは、K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V の活性を調節する方法であり、当該細胞を、有効量の、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含む。

【0104】

態様 13：本明細書に提供されるのは、がんの治療または予防のための方法であり、方法は、有効量の本明細書に提供される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0105】

態様 14：本明細書に提供されるのは、がんを治療するためのキットであり、キットは、(a) 本明細書に提供される化合物を含む薬学的組成物、及び (b) 個体においてがんを治療するために本明細書に提供される K R A S G 1 2 D 及び／または G 1 2 V 阻害剤を含む有効量の薬学的組成物の投与のための説明書を含む。

【0106】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを目的とする詳細な説明及び実施例を参照することによって、さらに十分に理解することができる。

【0107】

化合物の製造方法

化合物は、従来の有機合成及び市販の出発物質を使用して製造することができる。限定するものではなく例として、式 (I) の化合物は、以下に示されるスキーム 1～3、ならびに本明細書に記載される実施例に概説されるように調製することができる。当業者には

10

20

30

40

50

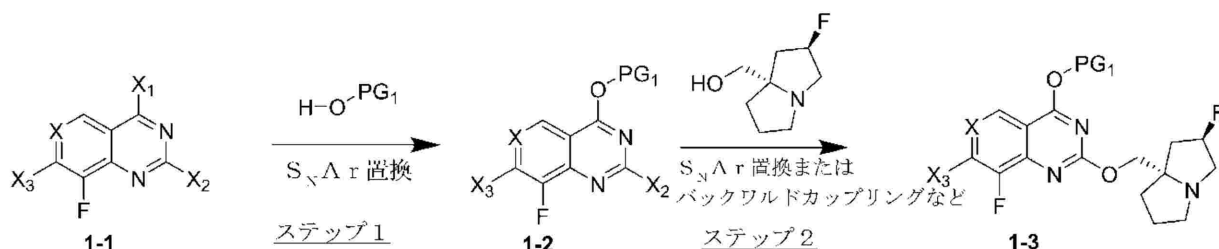
、例示的スキーム及び実施例に記載する手順を修正して所望の製品に達する方法が知られることに留意されたい。ある特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために一般的な保護基が、使用される場合がある。例示的な保護基は、“*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 4th, P. G. M. Wuts; T. W. Greene, John Wiley, 2007、及びその中で引用されている参考文献に記載されている。

【0108】

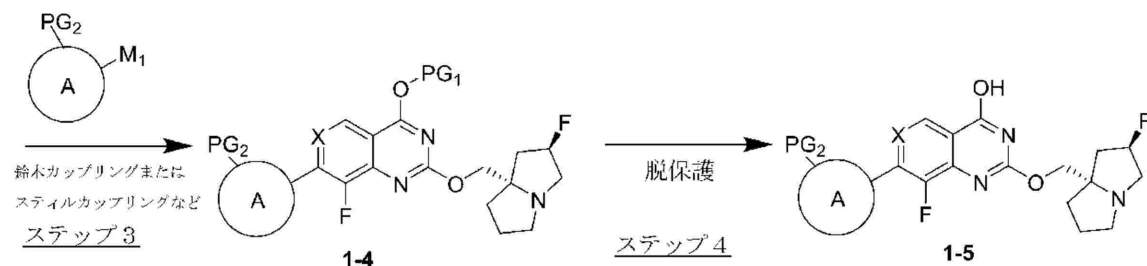
スキーム 1

【化58】

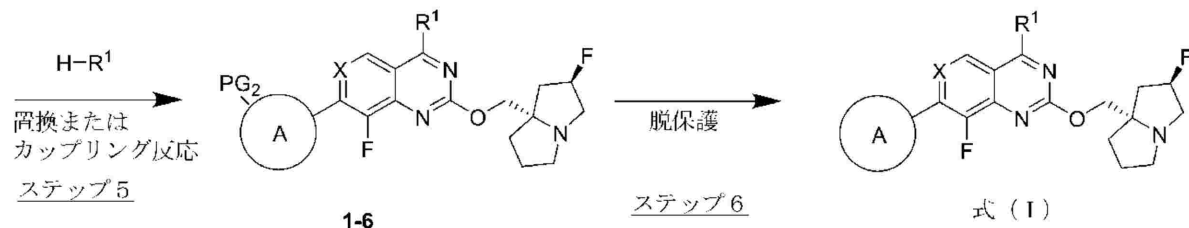
10



20



30



40

いくつかの実施形態では、スキーム 1 に示すように、式 (I) で定義される化合物を調製する方法が本明細書に提供される。ハロゲン置換化合物 1-1 (X_1 、 X_2 、 X_3 は、ハロゲンである) を、塩基性条件下 (例えば、 NaH 、 THF) で化合物 1-2 に変換させ；次いで、化合物 1-2 を、塩基性条件下 (例えば、 Cs_2CO_3 、1,4-ジオキサン) またはバックワルドカップリング条件下 (例えば、 RuPhos Pd 触媒、 Cs_2CO_3 、1,4-ジオキサン) で化合物 1-3 に変換させ；化合物 1-3 はさらに、 A-M_1 との、鈴木またはスティールカップリング (例えば、鈴木カップリングの場合、 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ 、 K_3PO_4 、1,4-ジオキサン、水) などの金属触媒クロスカップリング反応を受けて、化合物 1-4 を得、ここで、 A は、保護基 (PG_2) を含有しても含有しなくてもよく、 M_1 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、金属 (Zn など)、トリブチルスズなどであり得；化合物 1-5 は、化合物 1-4 を脱保護して調製され (例えば、 PG_1 が Bn である場合、ベンジルを脱保護するために 10% Pd/C 、 H_2 、 EtOAc)；化合物 1-5 を、置換またはカップリング反応条件下 (例えば、 BOP または PyBOP 、 DIPEA 、 MeCN) で 1-6 に変換させ；化合物 1-6 を、次いで脱保護して (例えば、 PG_1 が Boc である場合、 Boc 基を脱保護するために TFA 及び DC

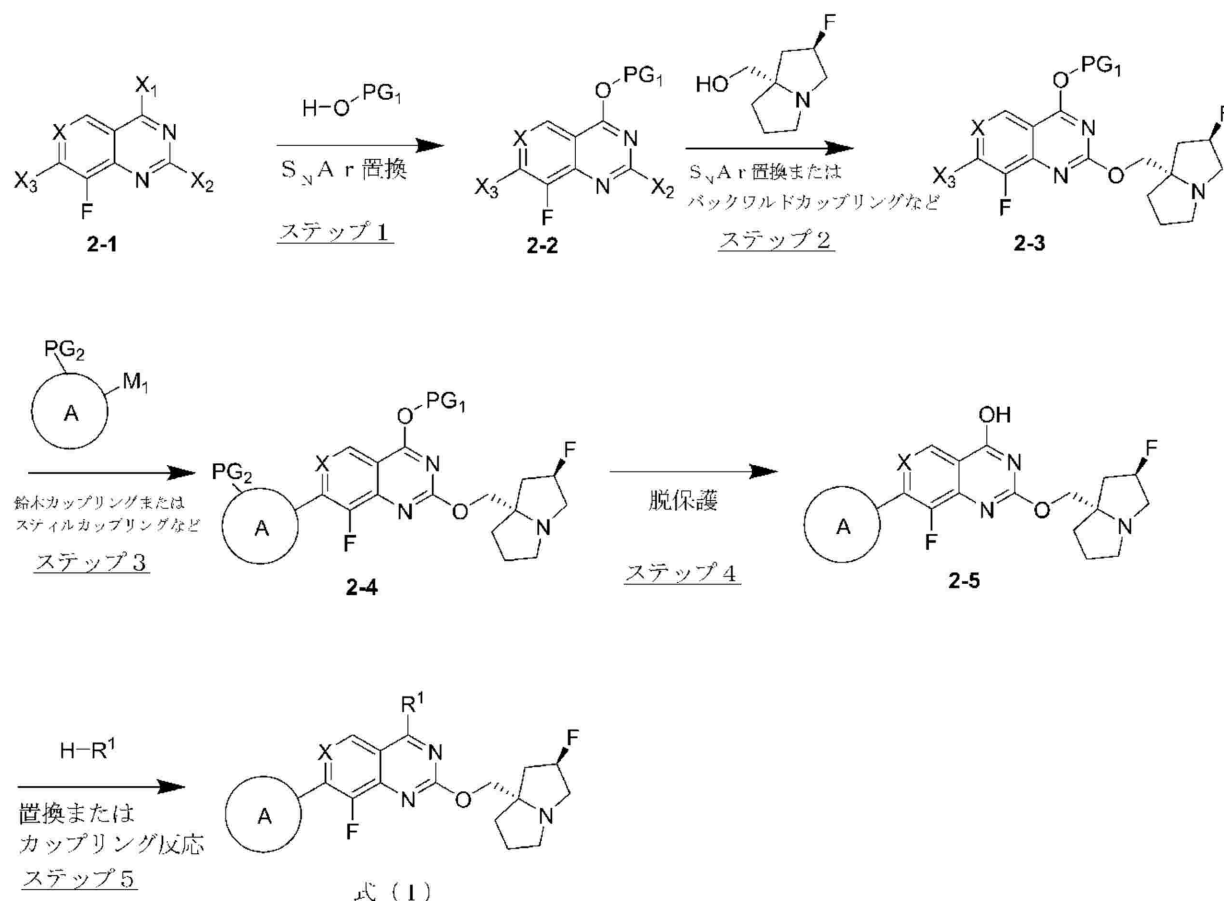
50

M)、式(I)として定義される化合物を得る。

【0109】

スキーム2

【化59】



10

20

30

40

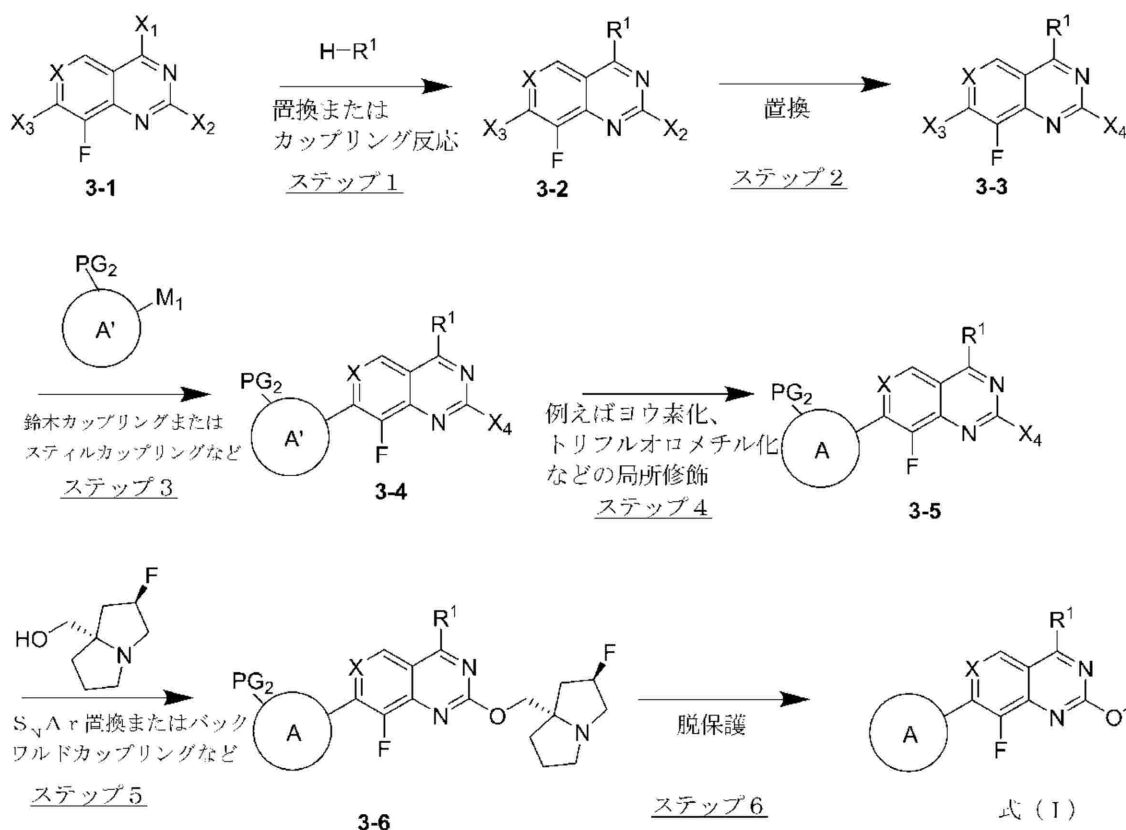
50

スキーム2に示されるように、いくつかの実施形態では、式(I)で定義される化合物を調製する方法が本明細書に提供される。ハロゲン置換化合物2-1(X₁、X₂、X₃はハロゲンである)を、塩基性条件下(例えば、NaH、THF)で、化合物2-2に変換させ；次いで化合物2-2を、塩基性条件下(例えば、Cs₂CO₃、1,4-ジオキサン)またはバックワードカップリング条件下(例えば、RuPhos Pd触媒、Cs₂CO₃、1,4-ジオキサン)で、化合物2-3に変換させ；化合物2-3は、さらに、A-M₁との、鈴木またはスティールカップリング(例えば、鈴木カップリングの場合、Pd(dtbpf)Cl₂、K₃PO₄、1,4-ジオキサン、水)などの金属触媒クロスカップリング反応を受けて、化合物2-4を得、ここで、Aは、保護基(PG₂)を含有しても含有しなくてもよく、M₁は、ボロン酸、ボロン酸エステル、金属(Znなど)、トリブチルスズなどであり得；化合物2-5は、化合物2-4を脱保護して調製され(例えば、PG₁がBnであり、PG₂がBocである場合、ベンジル及びBocを脱保護するためにTFA)；化合物2-5を、置換またはカップリング反応条件下(例えば、BOPまたはPyBOP、DIPEA、MeCN)で、式(I)として定義される化合物(I)に変換させる。

【0110】

スキーム3

【化 6 0】



10

20

30

40

50

【0111】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを目的とする詳細な説明及び実施例を参照することによって、さらに十分に理解することができる。

【実施例】

【0112】

以下の実施例は、単に例示することを意図されており、いかなる形であれ限定するものとみなされるべきではない。特に明記しない限り、以下に記載される実施例における実験方法は、従来方法である。特に明記しない限り、試薬及び材料は全て市販のものである

。使用される全ての溶媒及び化学物質は、分析グレードまたは化学的純度のものである。溶媒は、使用前に全て再蒸留される。無水溶媒は全て、標準的な方法または参照方法に従って調製される。カラムクロマトグラフィー用シリカゲル（100～200メッシュ）及び薄層クロマトグラフィー（TLC）用シリカゲル（GF254）は、中国の青島海陽化学有限公司（Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.）または煙台化学有限公司（Yantai Chemical Co., Ltd）から市販されており、特に明記しない限り、石油エーテル（60～90℃）／酢酸エチル（v／v）で溶出し、ヨウ素またはモリブドリン酸（molybdophosphoric acid）のエタノール溶液により可視化した。特に明記しない限り、全ての抽出溶媒を無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。

10

【0113】

別途指示されない限り、以下に記載の反応を、窒素もしくはアルゴンの陽圧下で、または乾燥チューブを用いて、無水溶媒中で行い、反応フラスコに、シリンジを介して基質及び試薬を導入するためのゴム隔膜を取り付け、ガラス器具をオープン乾燥及び／または加熱乾燥させた。

【0114】

別途指示されない限り、カラムクロマトグラフィー精製を、シリカゲルカラムもしくはシリカ Sep Pak カートリッジ（Waters）を有する Biotage システム（製造業者：Dyax Corporation）で、またはプレパックシリカゲルカートリッジを使用した Teledyne Isco Combiflash 精製システムで行った。

20

【0115】

^1H NMR スペクトルを、TMS（テトラメチルシラン）を内部標準として、400 MHz または 500 MHz で動作する Varian 機器で記録した。 ^1H -NMR スペクトルを、 CDCl_3 、 CD_2Cl_2 、 CD_3OD 、 D_2O 、 d_6 -DMSO、 d_6 -アセトン、または $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ を溶媒として使用し、テトラメチルシラン（0.00 ppm）または残留溶媒（ CDCl_3 ：7.25 ppm、 CD_3OD ：3.31 ppm、 D_2O ：4.79 ppm、 d_6 -DMSO：2.50 ppm、 d_6 -アセトン：2.05、 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ：2.05）を参照標準として使用して得た。ピーク多重度が報告された場合、以下の略語を使用する：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、qn（五重線）、sx（六重線）、m（多重線）、br（広がり）、dd（二重の二重線）、dt（二重の三重線）。結合定数を示す場合、ヘルツ（Hz）で報告する。

30

【0116】

LC/MS データは、214 nm 及び 254 nm で検出されるダイオードアレイ検出器（DAD）、ならびにイオントラップ（ESI 源）を備えた Agilent 1100, 1200 高性能液体クロマトグラフィーイオントラップ質量分析計（LC-MSD トラップ）を使用して記録した。試薬以外の全ての化合物名は、ChemDraw（登録商標）バージョン 19.1 によって生成されたものである。

【0117】

以下の実施例では、下記の略語を使用する：

40

【表 1 - 1】

AcOH	酢酸	
Aq.	水溶液	
BINAP	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン	
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液	
Bn	ベンジル	
BnBr	ベンジルブロミド	
Boc	Tert-ブトキシカルボニル	
BOP	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	10
CH ₂ Cl ₂ または DCM	ジクロロメタン	
CAN	硝酸セリウム(IV)アンモニウム(硝酸セリウムアンモニウム)	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
DAST	二フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DCM	ジクロロメタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
Dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DHP	3,4-ジヒドロ-2H-ピラン	20
DIEA または DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-N,N-ジメチルアミノピリジン	
DMB	(2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン	
デス・マーチン/DMP	デス・マーチンペルヨージナン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMF-DMA	N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールプルム (purum)	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DMEDA	ジメチルエチレンジアミン	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルプロピル)カルボジイミド塩酸塩	30
EtOAc または EA	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
Et ₃ SiH	トリエチルシルヒドريد(Triethyl silhydride)	
Et ₂ O または エーテル	ジエチルエーテル	
g	グラム	

40

50

【表 1 - 2】

h または hr	時間	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
Hex	ヘキサン	
HCl	塩酸	
HMDS	ヘキサメチルジシラザン	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	10
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IBX	2-ヨージル安息香酸	
i-PrOH	イソプロピルアルコール	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析計	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
K ₂ OsO ₄ · H ₂ O	オスmium(VI)酸カリウム二水和物	
K ₃ PO ₄	リン酸三カリウム	20
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
Min	分	
ms または MS	マススペクトル	
m-CPBA	2-クロラニル(2-chloranyl)ベンゼンカルボペルオキシ酸	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	30
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NaBH(OAc) ₃ /STAB	トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム	
NaH	水素化ナトリウム	
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMO	4-メチルモルホリン N-オキシド	
NMP	N-メチルピロリドン	40

【表 1 - 3】

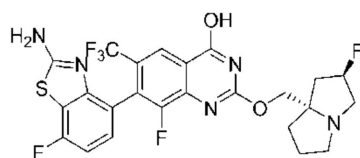
PE	石油エーテル	
PMB	(4-メトキシフェニル)メタンアミン	
POCl ₃	オキシ塩化リン	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
PddppfCl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	10
Pd ₂ (dba) ₃	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
Prep	分取	
PTSA	4-メチルベンゼンスルホン酸	
Rt または rt	室温	
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル	
sat.	飽和した	
SEMCI	(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン	
TBSCl	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリルクロリド	
TEA/Et ₃ N	トリエチルアミン	20
<i>t</i> -BuOK	カリウム <i>tert</i> -ブトキシド	
<i>t</i> -BuONa	ナトリウム <i>tert</i> -ブトキシド	
T ₃ P	<i>n</i> -プロピルホスホン酸環状無水物	
TMSCN	トリメチルシリルシアニド	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
<i>t</i> BuXPhospd-G3	メタンスルホナト(2-ジ- <i>t</i> -ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリ- <i>i</i> -プロピル-1,1'-ビフェニル)(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)	30
<i>t</i> BuXPhos	2-ジ- <i>tert</i> -ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	
UHP	過酸化尿素	
μL	マイクロリットル	
XantPhos	4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン	
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル	
4CzIPN	(4 <i>r</i> ,6 <i>r</i>)-2,4,5,6-テトラ(9 <i>H</i> -カルバゾール-9-イル)イソフタロニトリル	40

【0118】

化合物の合成

実施例 1 a (共通中間体) : 7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール

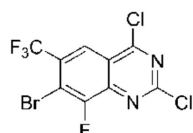
【化 6 1】



【0119】

ステップ1：7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン 10

【化 6 2】

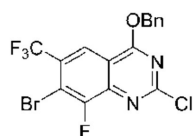


120 mL の POCl_3 中の 7-ブromo-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2,4-ジオール (20.0 g、61.2 mmol) の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (40.0 mL) を加え、得られた混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。冷却した反応混合物を真空下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラム ($\text{PE}/\text{DCM}=1/1$) により精製して、表題化合物 (16.5 g) を得た。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.7. 20

【0120】

ステップ2：4-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン

【化 6 3】

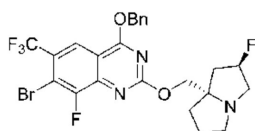


50 mL の THF 中の NaH (2.20 g、54.4 mmol、60%) の攪拌溶液に、BnOH (5.15 g、47.6 mmol) を 0°C で添加し、 0°C で 30 分間攪拌した。その後、150 mL の THF 中の 7-ブromo-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (16.5 g、45.3 mmol) の溶液に、上記混合物を -40°C で添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーカラムによって精製して、表題生成物 (16.7 g) を得た。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.7. 40

【0121】

ステップ3：4-(ベンジルオキシ)-7-ブromo-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン

【化 6 4】



120 mL のジオキサン中の 4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (12.5 g、28.7 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (23.4 g、71.8 mmol) 及び ((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (6.85 g、43.1 mmol) を添加し、得られた混合物を 80℃で一晩攪拌した。冷却した反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1で溶出) により精製して、表題生成物を得た (13.1 g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 557.8.

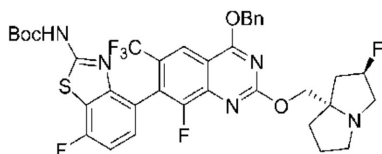
10

【0122】

ステップ4: tert-ブチル (4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート

20

【化 6 5】



250 mL の丸底フラスコに、4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン (10.0 g、17.9 mmol)、(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸 (11.2 g、35.8 mmol)、K₃PO₄ (15.2 g、71.6 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (1.17 g、1.79 mmol)、ジオキサン (120 mL)、及び H₂O (24 mL) を添加し、反応混合物を 100℃で3時間攪拌した。得られた冷却した混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20/1) により精製して、表題生成物を得た (8.67 g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 745.9.

30

【0123】

ステップ5: 7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール

40

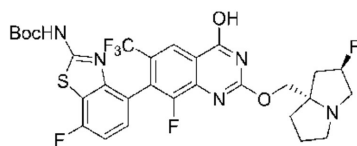
250 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル (4-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート (10.0 g、13.4 mmol) 及び TFA (100 mL) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させた。残留物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (6.1 g) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 556.3.

50

10

20

30

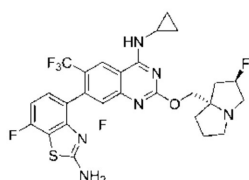


40

50

【 0 1 2 6 】

【化 6 7】



アセトニトリル（5 mL）中の 7-（2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R, 7a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キ

ナゾリン-4-オール (25 mg、0.04 mmol) の溶液に、シクロプロパンアミン (5 mg、0.09 mmol)、(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 (36 mg、0.08 mmol)、及び0.2 mLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを室温で添加した。添加後、混合物を室温で16時間攪拌した。その後、ジクロロメタンと水で希釈した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて蒸発させ、残留物を分取HPLCにより精製して、表題化合物 (6 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 6.99–6.92 (m, 1H), 5.46–5.30 (m, 1H), 4.51–4.35 (m, 2H), 3.55–3.36 (m, 3H), 3.19–3.06 (m, 2H), 2.53–2.18 (m, 3H), 2.16–2.05 (m, 2H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.00–0.89 (m, 2H), 0.82–0.74 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 595.4.

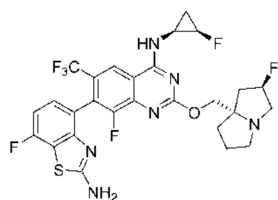
10

【0128】

実施例2：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化68】

20

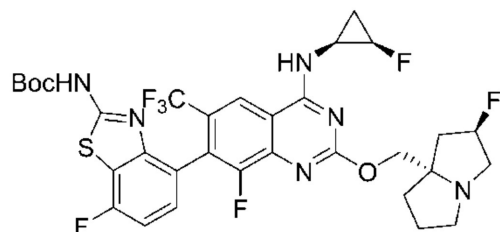


【0129】

ステップ1：tert-ブチル(7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)アミノ)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート

30

【化69】



40

10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中のtert-ブチル(7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート (50 mg、0.08 mmol) の溶液に、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミン塩化水素 (17 mg、0.15 mmol)、((1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)オキシ)トリ(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフル

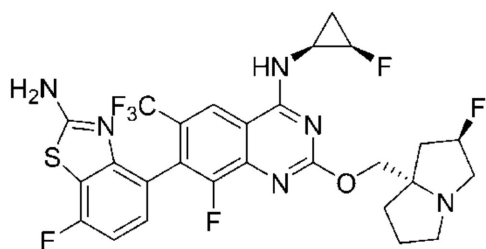
50

オロホスフェート（80 mg、0.15 mmol）、及び0.3 mLのN、N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、その後、それを酢酸エチル及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（10 mg、15%）を得た。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 713.4.

【0130】

ステップ2：7-フルオロ-4-（8-フルオロ-4-（（（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）アミノ）-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化70】

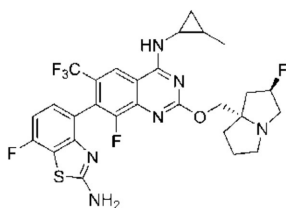


ジクロロメタン（2 mL）中のtert-ブチル（7-フルオロ-4-（8-フルオロ-4-（（（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロピル）アミノ）-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）カルバメート（10 mg、0.015 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（1 mL）を室温で添加した。添加後、混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、溶液を蒸発させ、炭酸ナトリウム水溶液で残留物のpHを11に調整し、混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物を分取HPLCにより精製して、表題化合物（2 mg）を得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃OD）δ 8.55（s, 1H）, 7.22-7.16（m, 1H）, 7.00-6.93（m, 1H）, 5.50-5.33（m, 1H）, 4.95-4.75（m, 2H）, 4.60-4.47（m, 2H）, 3.73-3.45（m, 3H）, 3.17-3.10（m, 1H）, 2.58-2.22（m, 3H）, 2.22-1.94（m, 3H）, 1.42-1.28（m, 2H）。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 613.4.

【0131】

実施例3：7-フルオロ-4-（8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4-（（2-メチルシクロプロピル）アミノ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化71】



【0132】

10

20

30

40

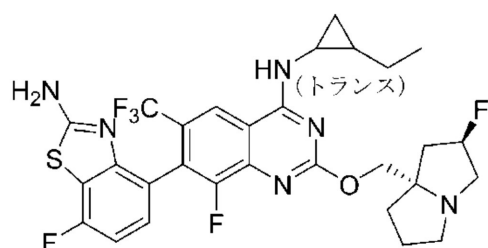
50

実施例 3 は、シクロプロパンアミンを 2-メチルシクロプロパン-1-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.22–7.15 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.50–5.30 (m, 1H), 4.55–4.35 (m, 2H), 3.65–3.35 (m, 3H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.78–2.70 (m, 1H), 2.53–1.91 (m, 6H), 1.26–0.70 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 609.6.

【0133】

実施例 4 : 4-(4-((trans-2-エチルシクロプロピル)アミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化72】



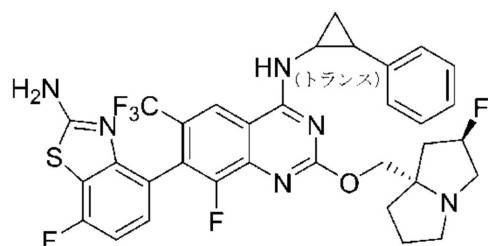
【0134】

実施例 4 は、シクロプロパンアミンを trans-2-エチルシクロプロパン-1-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.19–7.13 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 5.43–5.27 (m, 1H), 4.47–4.32 (m, 2H), 3.50–3.33 (m, 4H), 3.13–3.05 (m, 1H), 2.88–2.81 (m, 1H), 2.45–1.89 (m, 6H), 1.58–1.47 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 1H), 1.15–1.05 (m, 3H), 0.97–0.89 (m, 1H), 0.79–0.70 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.3.

【0135】

実施例 5 : 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((trans)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化73】



【0136】

実施例 5 は、シクロプロパンアミンを trans-2-フェニルシクロプロパン-1-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た

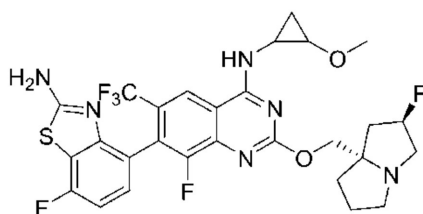
。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.53–8.45 (m, 1H), 7.41–7.06 (m, 6H), 7.01–6.90 (m, 1H), 5.45–5.25 (m, 1H), 4.28–4.00 (m, 2H), 3.62–3.37 (m, 3H), 3.18–2.99 (m, 1H), 2.39–1.68 (m, 7H), 1.66–1.50 (m, 1H), 1.48–1.34 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 671.5.

【0137】

実施例6：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((2-メトキシシクロプロピル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

10

【化74】



20

【0138】

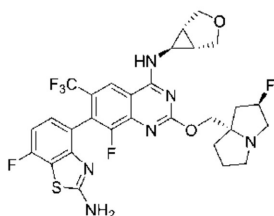
実施例6は、シクロプロパンアミンを2-メトキシシクロプロパン-1-アミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.23–7.14 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 5.48–5.29 (m, 1H), 4.55–4.38 (m, 2H), 3.64–3.40 (m, 4H), 3.37–3.32 (m, 3H), 3.24–3.15 (m, 2H), 2.52–1.91 (m, 6H), 1.19–1.08 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4.

【0139】

実施例7：4-(4-((1R, 5S, 6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

30

【化75】



40

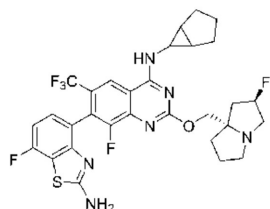
【0140】

実施例7は、シクロプロパンアミンを(1R, 5S, 6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-アミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 6.98–6.94 (m, 1H), 5.50–5.39 (m, 1H), 4.59–4.50 (m, 2H), 4.10–4.08 (m, 2H), 3.83–3.71 (m, 2H), 3.74–3.61 (m, 3H),

50

3.27-3.23 (m, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.57-2.38 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.20-2.18 (m, 2H), 2.11-1.98 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 637.4. 【0141】

実施例8：4-(4-(ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イルアミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
【化76】

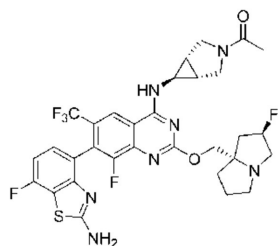


【0142】

実施例8は、シクロプロパンアミンをビスクロ[3.1.0]ヘキサン-6-アミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.60-5.41 (m, 1H), 4.72-4.55 (m, 2H), 3.94-3.66 (m, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 3H), 2.22-1.95 (m, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.37-1.20 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 635.4.

【0143】

実施例9：1-((1R, 5S, 6s)-6-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オン
【化77】



【0144】

実施例9は、シクロプロパンアミンを1-((1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.25-7.06 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 1H), 5.51-5.33 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3

10

20

30

40

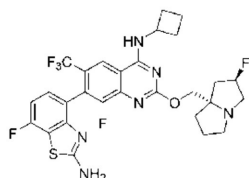
50

. 71-3.41 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.59-2.23 (m, 3H), 2.21-1.88 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 678.4.

【0145】

実施例10：4-(4-(シクロブチルアミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化78】



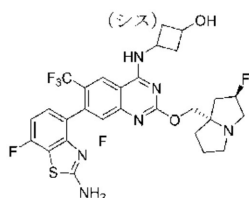
【0146】

実施例10は、シクロプロパンアミンをシクロブタンアミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.46-5.30 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.53-2.18 (m, 7H), 2.16-1.81 (m, 5H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 609.3.

【0147】

実施例11：シス-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール

【化79】



【0148】

実施例11は、シクロプロパンアミンをシス-3-アミノシクロブタノールに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61-8.54 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.02-6.89 (m, 1H), 5.49-5.34 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 2H), 4.33-4.09 (m, 2H), 3.66-3.49 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625.6.

【0149】

実施例12：(トランス)-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒ

10

20

30

40

50

ドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-オール
【化80】



10

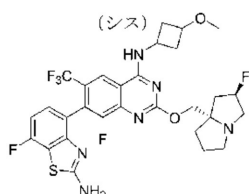
【0150】

実施例12は、シクロプロパンアミンをトランス-3-アミノシクロブタノールに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.55-5.40 (m, 1H), 4.63-4.47 (m, 3H), 3.85-3.63 (m, 3H), 2.58-2.00 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625.5.

【0151】

実施例13: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((シス)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
【化81】

20



30

【0152】

実施例13は、シクロプロパンアミンをシス-3-メトキシシクロブタンアミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.28-7.10 (m, 1H), 7.11-6.84 (m, 1H), 5.59-5.42 (m, 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.96-3.70 (m, 5H), 3.43-3.37 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 638.2.

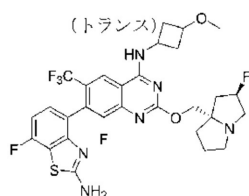
40

【0153】

実施例14: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((トランス)-3-メトキシシクロブチル)アミノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

50

【化 8 2】



【0154】

実施例 14 は、シクロプロパンアミンをトランス-3-メトキシシクロブタンアミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1 H), 7.21–7.14 (m, 1 H), 6.99–6.92 (m, 1 H), 5.58–5.31 (m, 1 H), 4.50–4.35 (m, 2 H), 4.20–4.10 (m, 1 H), 3.62–3.46 (m, 3 H), 2.20–3.12 (m, 1 H), 2.55–1.96 (m, 9 H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+ 639.5$.

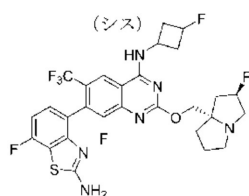
10

【0155】

実施例 15 : 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((シス)-3-フルオロシクロブチル) アミノ)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル) ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

20

【化 8 3】



【0156】

実施例 15 は、シクロプロパンアミンをシス-3-フルオロシクロブタンアミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1 H), 7.17–7.05 (m, 1 H), 6.95–6.78 (m, 1 H), 5.47–5.35 (m, 1 H), 4.61–4.19 (m, 3 H), 3.90–3.69 (m, 3 H), 3.36–3.29 (m, 2 H), 2.96–2.84 (m, 2 H), 2.53–2.28 (m, 5 H), 2.26–2.16 (m, 2 H), 2.06–1.96 (m, 1 H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+ 627.6$.

30

【0157】

実施例 16 : 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((トランス)-3-フルオロシクロブチル) アミノ)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ)-6-(トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル) ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

40

【化 8 4】



【0158】

実施例 16 は、シクロプロパンアミンをトランス-3-フルオロシクロブタンアミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1 H), 7.21–7.14 (m, 1 H), 7.00–6.92 (m, 1 H), 5.48–5.24 (m, 2 H), 5.01–4.92 (m, 1 H), 4.51–4.36 (m, 2 H), 3.63–3.46 (m, 3 H), 3.28–3.16 (m, 1 H), 2.80–1.96 (m, 10 H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627.4.

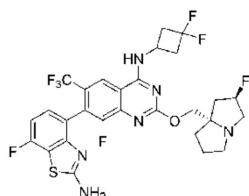
10

【0159】

実施例 17: 4-(4-(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

20

【化 8 5】



30

【0160】

実施例 17 は、シクロプロパンアミンを 3,3-ジフルオロシクロブタン-1-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1 H), 7.24–7.07 (m, 1 H), 7.02–6.91 (m, 1 H), 5.52–5.37 (m, 1 H), 4.65–4.30 (m, 3 H), 3.82–3.50 (m, 3 H), 3.20–3.04 (m, 2 H), 2.96–2.78 (m, 2 H), 2.60–2.37 (m, 2 H), 2.37–2.26 (m, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 2.03 (m, 1 H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 645.4.

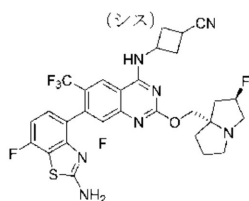
【0161】

実施例 18: (シス)-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル

40

50

【化 8 6】



【0162】

10

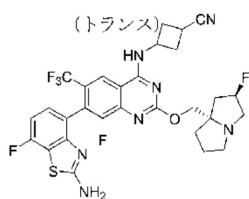
実施例 18 は、シクロプロパンアミンをシス-3-アミノシクロブタンカルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.26–7.10 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.54–5.37 (m, 1H), 4.60–4.46 (m, 2H), 3.77–3.61 (m, 3H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.19–3.09 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 2H), 2.67–2.58 (m, 2H), 2.60–2.42 (m, 2H), 2.36–2.29 (m, 1H), 2.27–2.15 (m, 2H), 2.08–2.00 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.2.

【0163】

20

実施例 19: (トランス)-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブタン-1-カルボニトリル

【化 8 7】



30

【0164】

実施例 19 は、シクロプロパンアミンをトランス-3-アミノシクロブタンカルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.19–7.13 (m, 1H), 7.00–6.91 (m, 1H), 5.48–5.33 (m, 1H), 4.54–4.40 (m, 2H), 3.75–3.46 (m, 3H), 3.28–3.23 (m, 2H), 2.56–1.96 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 639.5.

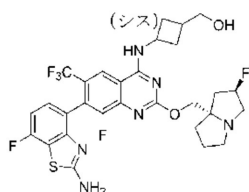
40

【0165】

実施例 20: ((シス)-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)メタノール

50

【化 8 8】



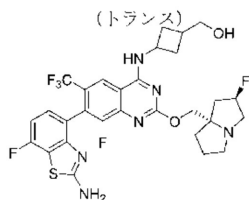
【0166】

実施例 20 は、シクロプロパンアミンをシス-3-アミノ-シクロブタンメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.26–7.12 (m, 1H), 7.04–6.88 (m, 1H), 5.58–5.40 (m, 1H), 4.76–4.50 (m, 3H), 3.81–3.51 (m, 4H), 2.64–1.95 (m, 11H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 639.2.

【0167】

実施例 21: ((トランス)-3-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロブチル)メタノール

【化 8 9】



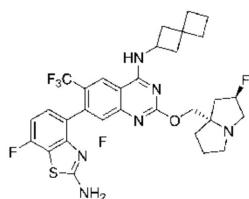
【0168】

実施例 21 は、シクロプロパンアミンをトランス-3-アミノ-シクロブタンメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 5.50–5.36 (m, 1H), 4.54–4.40 (m, 2H), 3.75–3.56 (m, 5H), 2.56–1.96 (m, 11H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 639.5.

【0169】

実施例 22: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルアミノ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 9 0】



【0170】

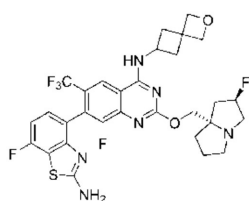
実施例 22 は、シクロプロパンアミンをスピロ[3.3]ヘプタン-2-アミンに置き

換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.25–7.08 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.48–5.30 (m, 1H), 4.70–4.55 (m, 1H), 4.50–4.30 (m, 2H), 3.69–3.39 (m, 3H), 3.25–3.12 (m, 1H), 2.61–2.51 (m, 2H), 2.51–2.31 (m, 2H), 2.30–2.08 (m, 7H), 2.07–1.95 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 2H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 649.4.

【0171】

実施例 23: 4-(4-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化91】



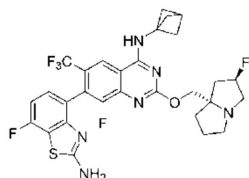
【0172】

実施例 23 は、シクロプロパンアミンを 2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.25–7.07 (m, 1H), 7.00–6.90 (m, 1H), 5.49–5.33 (m, 1H), 4.72–4.36 (m, 5H), 3.72–3.42 (m, 3H), 3.25–3.12 (m, 1H), 2.93–2.76 (m, 2H), 2.55–2.33 (m, 4H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 2H), 2.06–1.90 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 651.4.

【0173】

実施例 24: 4-(4-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化92】



【0174】

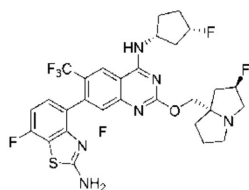
実施例 24 は、シクロプロパンアミンをビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.21–7.13 (m, 1H), 6.97–6.94 (m, 1H), 5.49–5.38 (m, 1H), 4.52–4.44 (m, 2H), 3.73–3.48 (m, 3H), 3.29–3.21 (m, 1H), 2.65–1.98 (m, 13H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+$

H] + 621.5.

【0175】

実施例25：7-フルオロ-4-((8-フルオロ-4-((1*S*, 3*R*)-3-フルオロシクロペンチル)アミノ)-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化93】



10

【0176】

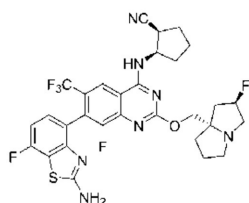
実施例25は、シクロプロパンアミンを(1*S*, 3*R*)-3-フルオロシクロペンタン-1-アミンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 5.47-5.15 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.72-3.48 (m, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.66-2.35 (m, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.22-1.82 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 641.5.

20

【0177】

実施例26：(1*S*, 2*R*)-2-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボニトリル

【化94】



30

【0178】

実施例26は、シクロプロパンアミンを(1*S*, 2*R*)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボニトリルに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.50-5.33 (m, 1H), 4.58-4.35 (m, 2H), 3.71-3.43 (m, 4H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.56-2.34 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 3H), 2.20-1.96 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 648.4.

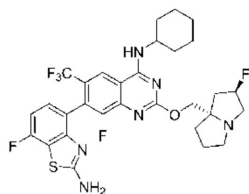
40

【0179】

実施例27：4-(4-(シクロヘキシルアミノ)-8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]

50

チアゾール－２－アミン
【化 9 5】



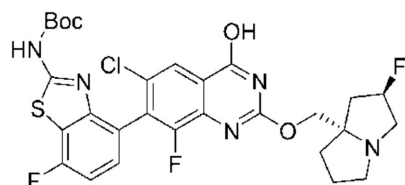
【0180】

実施例 27 は、シクロプロパンアミンをシクロヘキサミンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.23–7.13 (m, 1H), 7.01–6.92 (m, 1H), 5.52–5.36 (m, 1H), 4.60–4.44 (m, 2H), 4.33–4.24 (m, 1H), 3.80–3.54 (m, 3H), 2.56–1.70 (m, 11H), 1.59–1.50 (m, 4H), 1.34–1.22 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 637.4.

【0181】

実施例 28 a (共通中間体) : tert-ブチル (4- (6-クロロ-8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4-ヒドロキシキナゾリン-7-イル) -7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルバメート

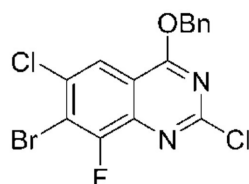
【化 9 6】



【0182】

ステップ 1 : 4- (ベンジルオキシ) -7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン

【化 9 7】

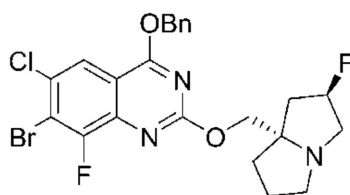


THF (200 mL) 中のベンジルアルコール (3.27 g、30.27 mmol) の溶液に、NaH (1.33 g、33.3 mmol) を 0℃ で滴加し、混合物を 0℃ でさらに 30 分間攪拌した。混合物を -40℃ まで冷却し、7-ブロモ-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (10 g、30.27 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、固体を収集して、表題生成物 (11 g、91%) を得た。MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 400.

【0183】

ステップ 2 : 4- (ベンジルオキシ) -7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イ

ル) メトキシ) キナゾリン
【化 9 8】

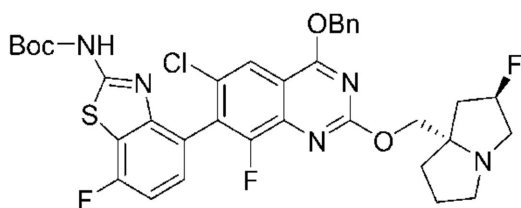


4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (11 g、27.5 mmol)、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (4.4 g、27.5 mmol)、RuPhos Pd G3 (2.3 g、2.8 mmol)、及び Cs₂CO₃ (17.9 g、55 mmol) をジオキサン (110 mL) 中に入れた。混合物を 16 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 2/1) により精製して、表題生成物 (9 g) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ = 524.3.

【0184】

ステップ3: tert-ブチル (4-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート

【化 9 9】



4-(ベンジルオキシ)-7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (9 g、17.2 mmol)、(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ボロン酸 (8.1 g、25.8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (1.2 g、1.7 mmol)、及び NaHCO₃ (2.9 g、34.4 mmol) をジオキサン (90 mL) 中に入れた。混合物を 80℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc = 1/2) により精製して、表題生成物 (8.8 g) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ = 712.4.

【0185】

ステップ4: tert-ブチル (4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート

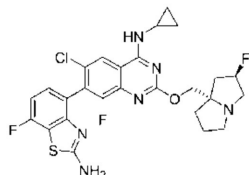
tert-ブチル (4-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート (8.8 g、12.4 mmol) を EtOAc (100 mL) 中に入

れ、混合物を 50℃で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10/1) により精製して、表題生成物 (4.6 g、60%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺=622.3.

【0186】

実施例 28: 4-(6-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化100】



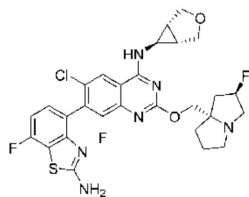
【0187】

実施例 28 は、tert-ブチル(7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート及び(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを、tert-ブチル(4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメート及びシクロプロパンアミンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 5.62-5.48 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 2H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 0.89-0.70 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 561.5.

【0188】

実施例 29: 4-(4-((1R, 5S, 6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル)アミノ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化101】



【0189】

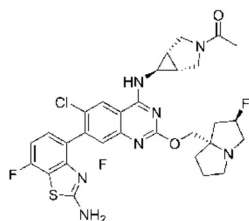
実施例 29 は、シクロプロパンアミンを(1R, 5S, 6r)-3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-アミンに置き換えて、実施例 28 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ

8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.28–7.16 (m, 1H), 7.10–7.00 (m, 1H), 5.49–5.28 (m, 1H), 4.20–4.15 (m, 2H), 4.00–3.88 (m, 2H), 3.79–3.63 (m, 2H), 3.25–3.05 (m, 2H), 2.98–2.84 (m, 2H), 2.30–2.10 (m, 2H), 2.11–1.98 (m, 3H), 1.95–1.75 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 603.5.

【0190】

実施例30：1-((1R, 5S, 6s)-6-((7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オン

【化102】



10

20

【0191】

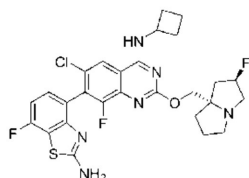
実施例30は、シクロプロパンアミンを1-((1R, 5S, 6s)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)エタン-1-オンに置き換えて、実施例28に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.31–7.17 (m, 1H), 7.10–7.00 (m, 1H), 5.47–5.23 (m, 1H), 4.20–4.08 (m, 2H), 3.80–3.64 (m, 3H), 3.47–3.36 (m, 1H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.23–3.00 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.25–2.00 (m, 4H), 2.00–1.66 (m, 7H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 644.5.

30

【0192】

実施例31：4-(6-クロロ-4-(シクロブチルアミノ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化103】



40

【0193】

実施例31は、シクロプロパンアミンをシクロブタンアミンに置き換えて、実施例28に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.83–8.75 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7

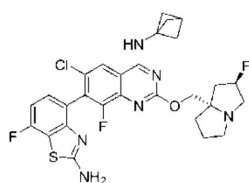
50

. 08 – 7. 05 (m, 1H), 5. 65 – 5. 45 (m, 1H), 4. 73 – 4. 68 (m, 1H), 4. 62 – 4. 47 (m, 2H), 3. 90 – 3. 74 (m, 3H), 2. 48 – 2. 45 (m, 1H), 2. 36 – 2. 31 (m, 3H), 2. 19 – 2. 17 (m, 4H), 2. 04 – 2. 02 (m, 1H), 1. 84 – 1. 72 (m, 2H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ = 575. 4.

【0194】

実施例32：4-（4-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化104】



【0195】

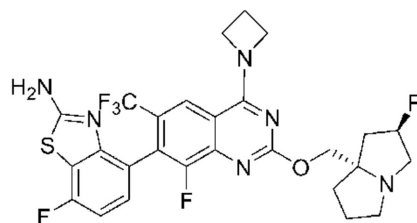
実施例32は、シクロプロパンアミンをビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミンに置き換えて、実施例28に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 5.56 – 5.28 (m, 1H), 4.50 – 4.00 (m, 2H), 3.75 – 3.40 (m, 1H), 3.20 – 2.85 (m, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.32 – 1.80 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 587. 4.

【0196】

実施例33：4-（4-（アゼチジン-1-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化105】



【0197】

実施例33は、（1S, 2R）-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをアゼチジンに置き換えて、実施例2に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 5.43 – 5.27 (m, 1H), 4.79 – 4.52 (m, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 2H), 3.54 – 3.34 (m, 5H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 2H), 2.44 – 1.87 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 595. 4.

10

20

30

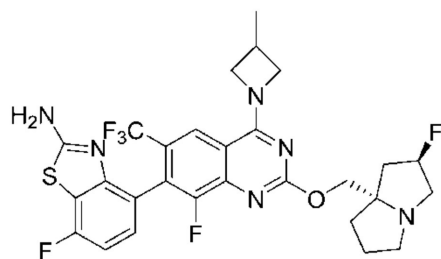
40

50

【0198】

実施例34：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化106】



10

【0199】

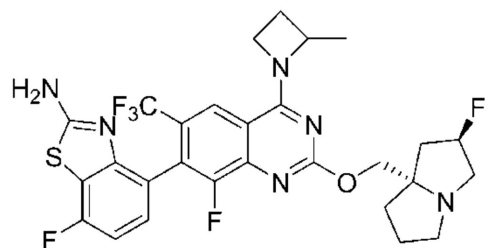
実施例34は、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを3-メチルアゼチジンに置き換えて、実施例2に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.47-5.25 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.18-2.98 (m, 3H), 2.41-1.86 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 609.4.

20

【0200】

実施例35：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(2-メチルアゼチジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化107】



30

【0201】

実施例35は、シクロプロパンアミンを2-メチルアゼチジンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 5.61-5.47 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.77-4.53 (m, 3H), 4.03-3.79 (m, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.88-2.76 (m, 1H), 2.71-2.06 (m, 7H), 1.74-1.66 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 609.4.

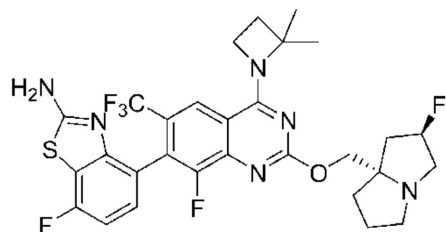
40

【0202】

実施例36：4-(4-(2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H

50

)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フル
 オロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
 【化108】



10

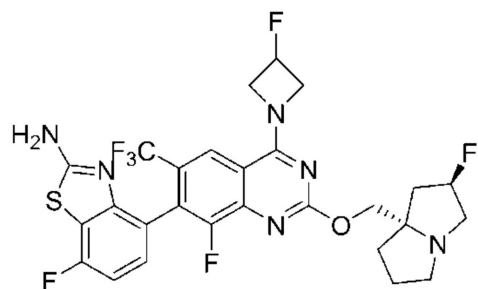
【0203】

実施例36は、シクロプロパンアミンを2,2-ジメチルアゼチジンに置き換えて、実施例1に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.19–7.14 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 5.42–5.26 (m, 1H), 4.85–4.76 (m, 3H), 4.37–4.21 (m, 2H), 3.51–3.34 (m, 3H), 3.15–3.06 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 2H), 2.36–1.87 (m, 5H), 1.82 (s, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 623.4.

20

【0204】

実施例37: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン
 【化109】



30

【0205】

実施例37は、(1S,2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを3-フルオロアゼチジンに置き換えて、実施例2に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.23–7.14 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 5.69–5.43 (m, 2H), 5.15–4.92 (m, 2H), 4.80–4.54 (m, 4H), 3.98–3.78 (m, 3H), 3.46–3.37 (m, 1H), 2.64–2.03 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 708.4.

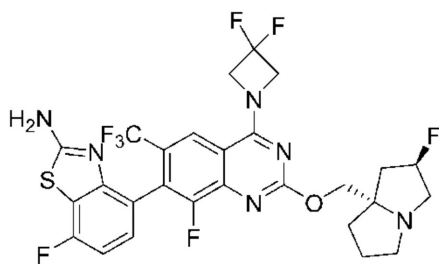
40

【0206】

実施例38: 4-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

50

【化 1 1 0】



10

【0 2 0 7】

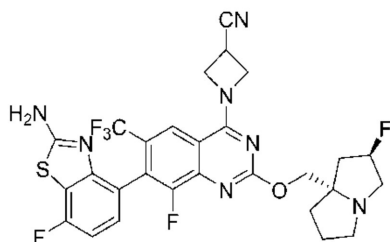
実施例 38 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 3, 3-ジフルオロアゼチジンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 5.44-5.28 (m, 1H), 5.11-4.99 (m, 4H), 4.45-4.32 (m, 2H), 3.55-3.34 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.46-1.92 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 631.4.

【0 2 0 8】

実施例 39: 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-カルボニトリル

20

【化 1 1 1】



30

【0 2 0 9】

実施例 39 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをアゼチジン-3-カルボニトリルに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.56-5.41 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 3H), 2.61-2.01 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 620.3.

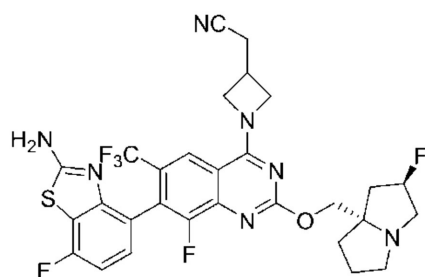
40

【0 2 1 0】

実施例 40: 2-(1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル

50

【化 1 1 2】



10

【0 2 1 1】

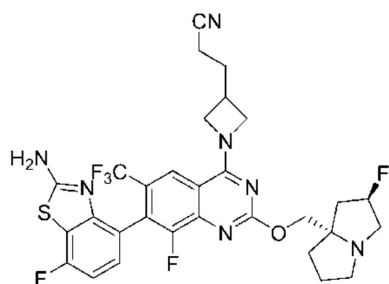
実施例 40 は、シクロプロパンアミンを 2-（アゼチジン-3-イル）アセトニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順によって調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.20–7.14 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 5.47–5.32 (m, 1H), 4.53–4.32 (m, 4H), 3.68–3.42 (m, 4H), 3.24–3.13 (m, 3H), 2.99–2.93 (m, 2H), 2.50–1.92 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.6.

20

【0 2 1 2】

実施例 41：3-（1-（7-（2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）アゼチジン-3-イル）プロパンニトリル

【化 1 1 3】



30

【0 2 1 3】

実施例 41 は、シクロプロパンアミンを 3-（アゼチジン-3-イル）プロパンニトリルに置き換えることによって、実施例 1 に記載されるのと同様の手順によって調製し、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.00–6.93 (m, 1H), 5.49–5.32 (m, 1H), 4.74–4.36 (m, 4H), 3.71–3.45 (m, 3H), 3.25–3.15 (m, 3H), 3.11–3.01 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 2H), 2.52–1.91 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 648.5.

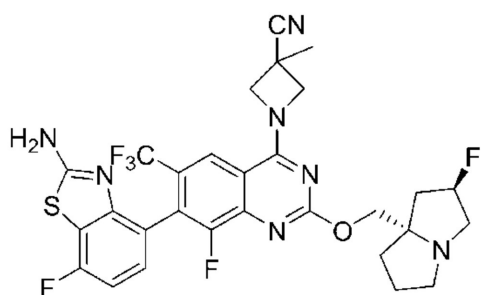
40

【0 2 1 4】

実施例 42：1-（7-（2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）-3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリル

50

【化 1 1 4】



10

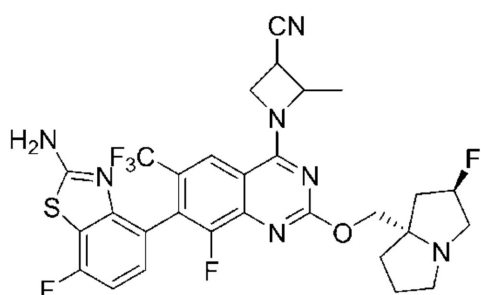
【0 2 1 5】

実施例 4 2 は、シクロプロパンアミンを 3-メチルアゼチジン-3-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.22–7.13 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 5.55–5.41 (m, 1H), 4.62–4.53 (m, 4H), 3.83–3.67 (m, 3H), 2.61–1.97 (m, 9H), 1.83 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.2.

【0 2 1 6】

実施例 4 3 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-2-メチルアゼチジン-3-カルボニトリル

【化 1 1 5】



30

【0 2 1 7】

実施例 4 3 は、シクロプロパンアミンを 2-メチルアゼチジン-3-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.22–7.13 (m, 1H), 7.02–6.93 (m, 1H), 5.60–5.40 (m, 1H), 5.26–5.03 (m, 2H), 4.68–4.51 (m, 2H), 4.20–4.11 (m, 1H), 3.92–3.70 (m, 3H), 3.43–3.35 (m, 1H), 2.66–2.02 (m, 6H), 1.87–1.78 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634.4.

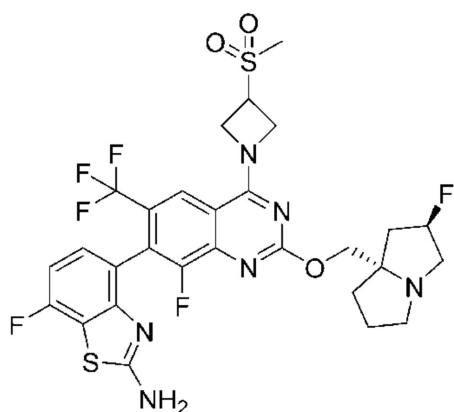
40

【0 2 1 8】

実施例 4 4 : 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

50

【化 1 1 6】



10

【0 2 1 9】

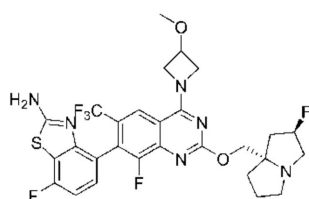
実施例 44 は、シクロプロパンアミンを 3-(メチルスルホニル)アゼチジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.24–7.14 (m, 1H), 7.01–6.92 (m, 1H), 5.59–5.42 (m, 1H), 4.66–4.48 (m, 3H), 3.93–3.54 (m, 3H), 3.47–3.35 (m, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.90–2.85 (m, 1H), 2.70–2.10 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 673.5.

20

【0 2 2 0】

実施例 45：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 1 1 7】



30

【0 2 2 1】

実施例 45 は、シクロプロパンアミンを 3-メトキシアゼチジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.22–7.12 (m, 1H), 7.02–6.91 (m, 1H), 5.51–5.32 (m, 1H), 4.62–4.23 (m, 5H), 3.75–3.46 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.26–3.15 (m, 2H), 2.56–1.90 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4.

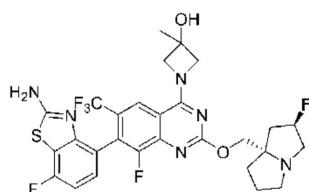
40

【0 2 2 2】

実施例 46：1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-メチルアゼチジン-3-オール

50

【化 1 1 8】



【 0 2 2 3】

実施例 46 は、シクロプロパンアミンを 3-メチルアゼチジン-3-オールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.22–7.12 (m, 1H), 7.02–6.91 (m, 1H), 5.45–5.27 (m, 1H), 4.75–4.25 (m, 6H), 3.54–3.35 (m, 3H), 3.20–3.05 (m, 1H), 2.47–1.80 (m, 6H), 1.61 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4.

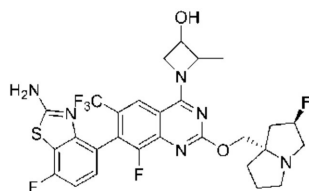
10

【 0 2 2 4】

実施例 47：1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-2-メチルアゼチジン-3-オール

20

【化 1 1 9】



【 0 2 2 5】

実施例 47 は、シクロプロパンアミンを 2-メチルアゼチジン-3-オールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.25–7.09 (m, 1H), 7.02–6.91 (m, 1H), 5.45–5.28 (m, 1H), 5.22–5.03 (m, 1H), 4.63–4.24 (m, 3H), 3.55–3.34 (m, 3H), 3.20–3.06 (m, 1H), 2.48–1.87 (m, 6H), 1.70–1.54 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4.

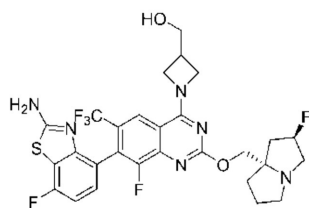
30

【 0 2 2 6】

実施例 48：(1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール

40

【化 1 2 0】



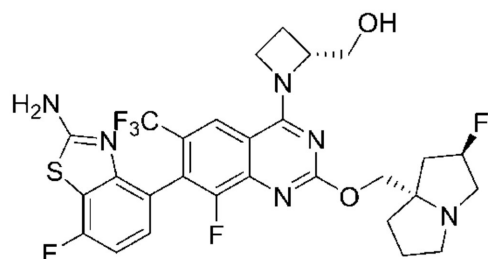
【0 2 2 7】

実施例 48 は、シクロプロパンアミンをアゼチジン-3-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.30–7.12 (m, 1H), 7.02–6.91 (m, 1H), 5.48–5.28 (m, 1H), 4.73–4.25 (m, 5H), 3.88–3.75 (m, 2H), 3.67–3.37 (m, 4H), 3.23–3.00 (m, 2H), 2.48–1.89 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.4.

【0 2 2 8】

実施例 49: ((2R)-1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼチジン-2-イル)メタノール

【化 1 2 1】



【0 2 2 9】

実施例 49 は、シクロプロパンアミンを (R)-アゼチジン-2-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.22–7.12 (m, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 5.49–5.34 (m, 1H), 5.04–4.96 (m, 1H), 4.83–4.76 (m, 1H), 4.72–4.64 (m, 1H), 4.48–4.40 (m, 2H), 4.24–4.17 (m, 1H), 3.88–3.84 (m, 1H), 3.69–3.43 (m, 3H), 3.25–3.20 (m, 1H), 2.70–1.94 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 625.5.

【0 2 3 0】

実施例 50: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(ピロリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

10

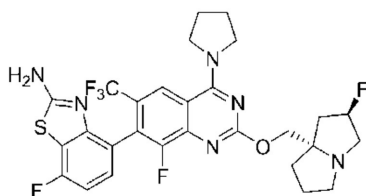
20

30

40

50

【化 1 2 2】



【0 2 3 1】

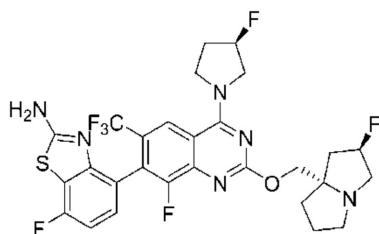
実施例 50 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをピロリジンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 6.99–6.92 (m, 1H), 5.47–5.30 (m, 1H), 4.48–4.32 (m, 2H), 4.09–3.98 (m, 4H), 3.62–3.39 (m, 3H), 3.22–3.12 (m, 1H), 2.50–1.91 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 609.4.

【0 2 3 2】

実施例 51: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

【化 1 2 3】



【0 2 3 3】

実施例 51 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを (R) - 3-フルオロピロリジンで置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順によって調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 7.00–6.91 (m, 1H), 5.55–5.25 (m, 2H), 4.41–4.01 (m, 6H), 3.49–3.40 (m, 1H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.58–1.83 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 627.4.

【0 2 3 4】

実施例 52: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

10

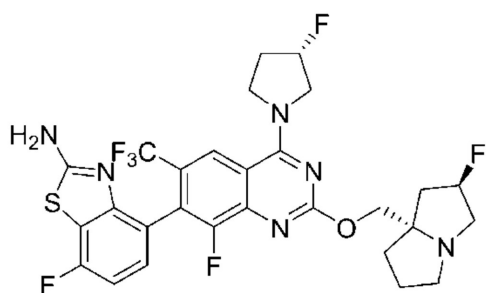
20

30

40

50

【化 1 2 4】



10

【0 2 3 5】

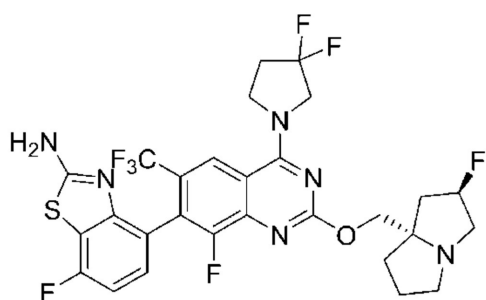
実施例 5 2 は、(1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - アミンを (S) - 3 - フルオロピロリジンで置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順によって調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 5.57 - 5.41 (m, 2H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 3.98 - 3.68 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.66 - 2.02 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627.4.

20

【0 2 3 6】

実施例 5 3 : 4 - (4 - (3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

【化 1 2 5】



30

【0 2 3 7】

実施例 5 3 は、(1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - アミンを 3, 3 - ジフルオロピロリジンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 6.99 - 6.93 (m, 1H), 5.47 - 5.31 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 6H), 3.61 - 3.38 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.50 - 1.93 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 645.4.

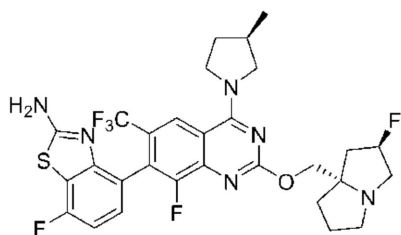
40

【0 2 3 8】

実施例 5 4 : 7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 4 - ((R) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

50

【化 1 2 6】



【0 2 3 9】

10

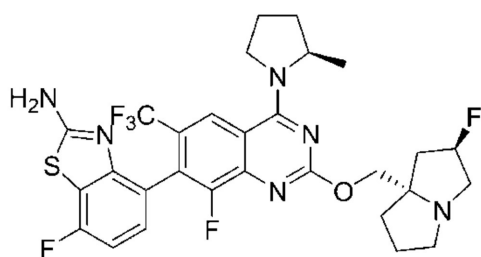
実施例 5 4 は、シクロプロパンアミンを (R) - 3 - メチルピロリジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 5.42–5.27 (m, 1H), 4.42–4.25 (m, 2H), 4.23–3.98 (m, 3H), 3.65–3.34 (m, 3H), 3.14–3.03 (m, 1H), 2.55–1.68 (m, 10H), 1.24–1.18 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.5.

【0 2 4 0】

実施例 5 5 : 7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 4 - ((R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

20

【化 1 2 7】



30

【0 2 4 1】

実施例 5 5 は、シクロプロパンアミンを (R) - 2 - メチルピロリジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.24–7.13 (m, 1H), 7.02–6.91 (m, 1H), 5.65–5.43 (m, 1H), 4.87–4.57 (m, 3H), 4.31–3.82 (m, 5H), 3.49–3.42 (m, 1H), 2.74–1.81 (m, 10H), 1.52–1.45 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.5.

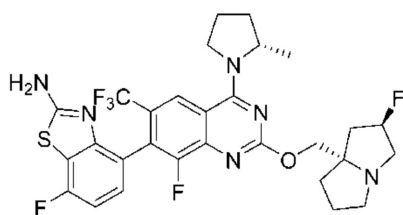
40

【0 2 4 2】

実施例 5 6 : 7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 4 - ((S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

50

【化 1 2 8】



【0 2 4 3】

10

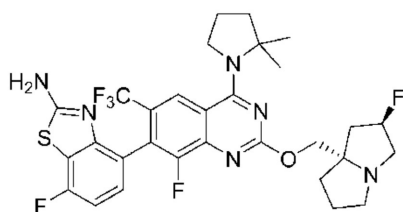
実施例 5 6 は、シクロプロパンアミンを (S) - 2 - メチルピロリジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.28–7.14 (m, 1H), 7.03–6.93 (m, 1H), 5.60–5.43 (m, 1H), 4.86–4.68 (m, 2H), 4.30–3.85 (m, 5H), 3.48–3.43 (m, 1H), 2.72–1.85 (m, 10H), 1.52–1.45 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.5.

【0 2 4 4】

実施例 5 7 : 4 - (4 - (2, 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

20

【化 1 2 9】



30

【0 2 4 5】

実施例 5 7 は、(1S, 2R) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - アミンを 2, 2 - ジメチルピロリジンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.21–7.15 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 5.41–5.25 (m, 1H), 4.40–4.26 (m, 2H), 4.26–4.20 (m, 2H), 3.23–3.01 (m, 4H), 2.43–1.84 (m, 10H), 1.79 (s, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 636.9.

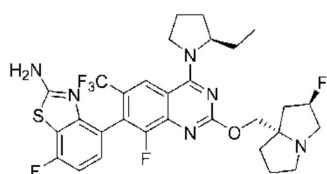
【0 2 4 6】

40

実施例 5 8 : 4 - (4 - ((R) - 2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

50

【化 1 3 0】



【 0 2 4 7】

実施例 58 は、シクロプロパンアミンを (R) - 2 - エチルピロリジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 1H), 5.55 - 5.35 (m, 1H), 4.70 - 4.42 (m, 3H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.83 - 3.55 (m, 3H), 2.63 - 2.41 (m, 2H), 2.33 - 1.89 (m, 10H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M + H]⁺ 637.5.

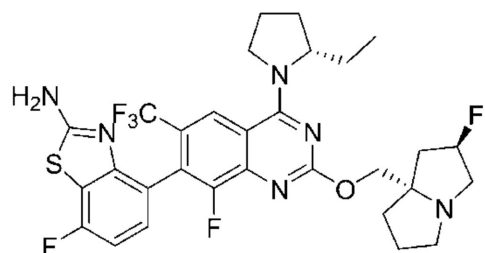
10

【 0 2 4 8】

実施例 59 : 4 - (4 - ((S) - 2 - エチルピロリジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

20

【化 1 3 1】



30

【 0 2 4 9】

実施例 59 は、シクロプロパンアミンを (S) - 2 - エチルピロリジンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 5.62 - 5.44 (m, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 3H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 4.04 - 3.81 (m, 3H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 1.92 (m, 10H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M + H]⁺ 637.5.

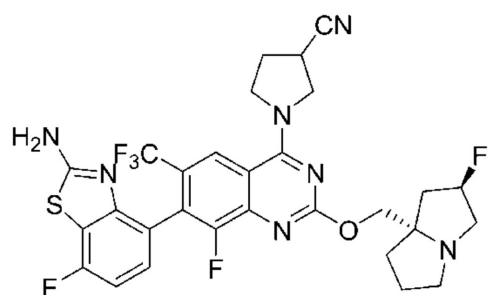
40

【 0 2 5 0】

実施例 60 : 1 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - カルボニトリル

50

【化 1 3 2】



10

【0 2 5 1】

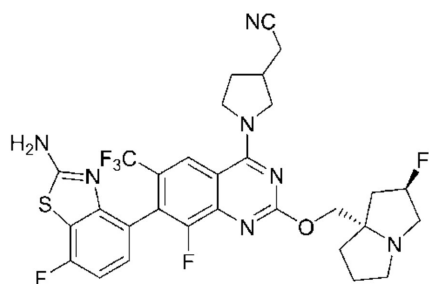
実施例 60 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをピロリジン-3-カルボニトリルに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 5.42-5.25 (m, 1H), 4.44-4.15 (m, 6H), 3.63-3.54 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.59-1.85 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 634.4.

20

【0 2 5 2】

実施例 61: 2-(1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イル)アセトニトリル

【化 1 3 3】



30

【0 2 5 3】

実施例 61 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 2-(ピロリジン-3-イル)アセトニトリルに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 5.41-5.27 (m, 1H), 4.43-4.07 (m, 5H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.45-1.86 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 647.8.

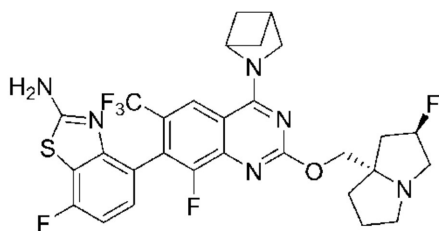
40

【0 2 5 4】

実施例 62: 4-(4-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

50

【化 1 3 4】



【0 2 5 5】

実施例 6 2 は、シクロプロパンアミンを 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.23–7.14 (m, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 5.50–5.29 (m, 2H), 4.42–4.27 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 2H), 3.56–3.39 (m, 3H), 3.19–3.10 (m, 2H), 2.47–1.93 (m, 8H), 1.62–1.53 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 621.4.

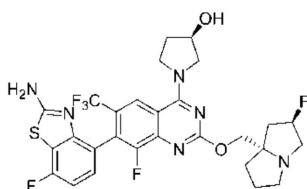
10

【0 2 5 6】

実施例 6 3 : (3R) - 1 - (7 - (2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピロリジン-3-オール

20

【化 1 3 5】



30

【0 2 5 7】

実施例 6 3 は、シクロプロパンアミンを (R) - ピロリジン-3-オールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.25–7.13 (m, 1H), 7.01–6.90 (m, 1H), 5.50–5.32 (m, 1H), 4.65–4.37 (m, 3H), 4.32–4.03 (m, 3H), 3.99–3.91 (m, 1H), 3.75–3.40 (m, 3H), 3.27–3.12 (m, 1H), 2.60–1.88 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625.3.

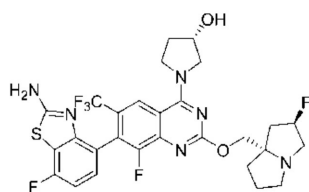
【0 2 5 8】

実施例 6 4 : (3S) - 1 - (7 - (2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) ピロリジン-3-オール

40

50

【化 1 3 6】



【 0 2 5 9】

実施例 6 4 は、シクロプロパンアミンを (S) -ピロリジン-3-オールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順により調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.25-7.11 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 4.65-4.33 (m, 3H), 4.31-4.02 (m, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.62-3.37 (m, 3H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.54-1.89 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 625.4.

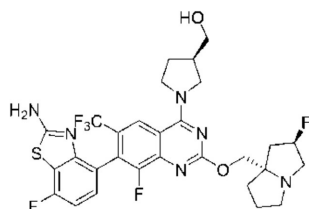
10

【 0 2 6 0】

実施例 6 5 : ((3R)-1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール

20

【化 1 3 7】



30

【 0 2 6 1】

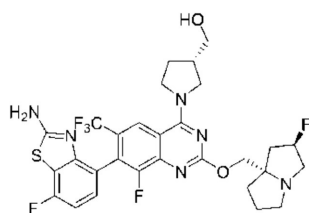
実施例 6 5 は、シクロプロパンアミンを (R) -ピロリジン-3-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.27-3.80 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.57-3.33 (m, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 1H), 2.48-1.87 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 639.5.

【 0 2 6 2】

実施例 6 6 : ((3S)-1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール

40

【化 1 3 8】



【 0 2 6 3】

10

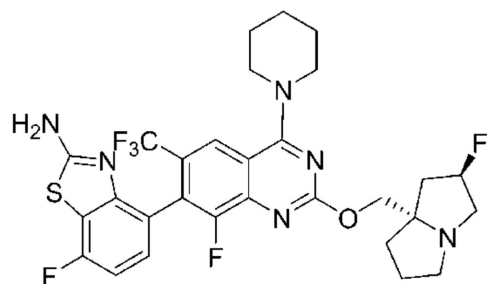
実施例 66 は、シクロプロパンアミンを (S) -ピロリジン-3-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.25–7.09 (m, 1H), 7.01–6.90 (m, 1H), 5.47–5.30 (m, 1H), 4.48–4.29 (m, 2H), 4.24–3.80 (m, 4H), 3.76–3.60 (m, 2H), 3.57–3.34 (m, 3H), 3.20–3.06 (m, 1H), 2.69–2.56 (m, 1H), 2.49–1.85 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 639.5.

【 0 2 6 4】

実施例 67: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(ピペリジン-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

20

【化 1 3 9】



30

【 0 2 6 5】

実施例 67 は、(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをピペリジンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.22–7.15 (m, 1H), 6.99–6.93 (m, 1H), 5.46–5.30 (m, 1H), 4.46–4.27 (m, 2H), 4.00–3.89 (m, 4H), 3.56–3.35 (m, 3H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.48–1.90 (m, 6H), 1.88–1.79 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 623.4.

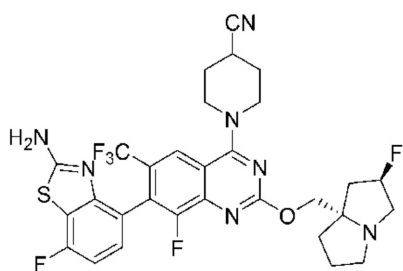
40

【 0 2 6 6】

実施例 68: 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

50

【化 1 4 0】



10

【0 2 6 7】

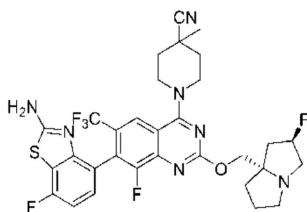
実施例 68 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 7.00–6.93 (m, 1H), 5.37–5.21 (m, 1H), 4.35–4.14 (m, 4H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.26–3.14 (m, 4H), 3.04–2.96 (m, 1H), 2.35–1.85 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 648.4.

【0 2 6 8】

実施例 69：1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

20

【化 1 4 1】



30

【0 2 6 9】

実施例 69 は、シクロプロパンアミンを 4-メチルピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.23–7.13 (m, 1H), 7.00–6.92 (m, 1H), 5.40–5.21 (m, 1H), 4.56–4.47 (m, 2H), 4.36–4.22 (m, 2H), 3.70–3.54 (m, 2H), 3.28–3.15 (m, 3H), 3.08–2.97 (m, 1H), 2.39–1.79 (m, 10H), 1.49 (s, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.6.

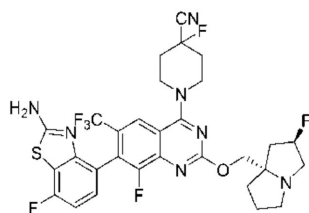
40

【0 2 7 0】

実施例 70：1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-4-フルオロピペリジン-4-カルボニトリル

50

10

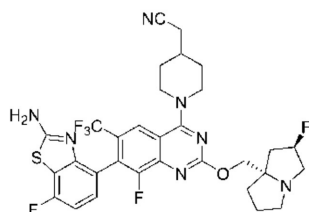


20

実施例 70 は、シクロプロパンアミンを 4-フルオロピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.51-5.31 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 2H), 4.25-3.96 (m, 4H), 3.74-3.41 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 1H), 2.59-1.95 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 666.5.

実施例 7 1 : 2 - (1 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセトニトリル

30

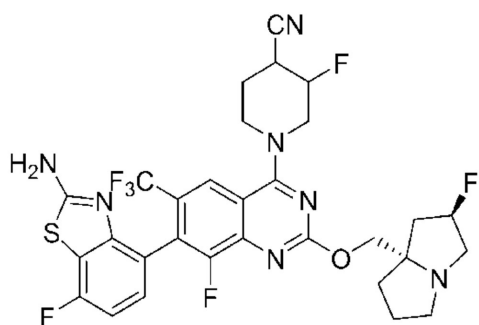


40

実施例 71 は、シクロプロパンアミンを 2-（ピペリジン-4-イル）アセトニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃OD）δ 8.12（s, 1H）, 7.23-7.14（m, 1H）, 7.01-6.92（m, 1H）, 5.46-5.28（m, 1H）, 4.66-4.52（m, 2H）, 4.45-4.28（m, 2H）, 3.53-3.32（m, 5H）, 3.19-3.05（m, 1H）, 2.60-2.50（m, 2H）, 2.47-1.89（m, 9H）, 1.67-1.53（m, 2H）。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 662.4.

実施例 72: 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7a S)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-カルボニトリル

【化 1 4 4】



10

【0 2 7 5】

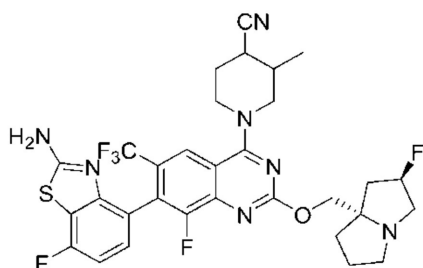
実施例 7 2 は、シクロプロパンアミンを 3-フルオロピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.59-5.39 (m, 1H), 5.14-5.00 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 4H), 3.91-3.45 (m, 6H), 2.62-2.06 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 666.5.

20

【0 2 7 6】

実施例 7 3 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

【化 1 4 5】



30

【0 2 7 7】

実施例 7 3 は、シクロプロパンアミンを 3-メチルピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.16-8.09 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 3H), 3.73-3.35 (m, 6H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 1H), 2.54-1.90 (m, 8H), 1.25-1.16 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 662.6.

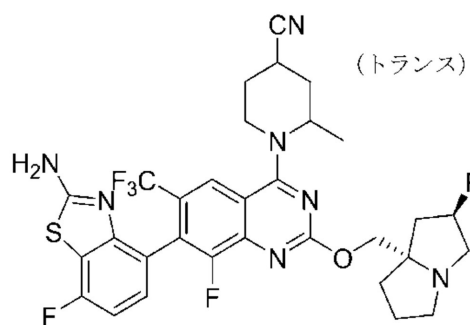
40

【0 2 7 8】

実施例 7 4 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

50

【化 1 4 6】



10

【0 2 7 9】

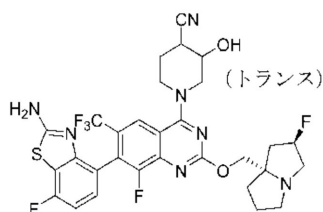
実施例 7 4 は、シクロプロパンアミンをトランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.55-4.36 (m, 3H), 3.68-3.46 (m, 4H), 2.44-1.85 (m, 8H), 1.59-1.51 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 662.5.

20

【0 2 8 0】

実施例 7 5 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-トランス-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボニトリル

【化 1 4 7】



30

【0 2 8 1】

実施例 7 5 は、シクロプロパンアミンをトランス-3-ヒドロキシピペリジン-4-カルボニトリルで置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.49-5.32 (m, 1H), 4.55-4.34 (m, 3H), 4.26-4.95 (m, 2H), 3.78-3.41 (m, 5H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.56-1.92 (m, 8H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 664.4.

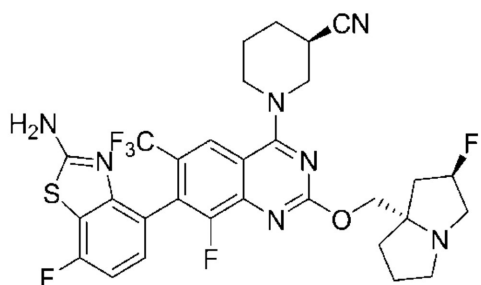
40

【0 2 8 2】

実施例 7 6 : (3R)-1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-3-カルボニトリル

50

【化 1 4 8】



10

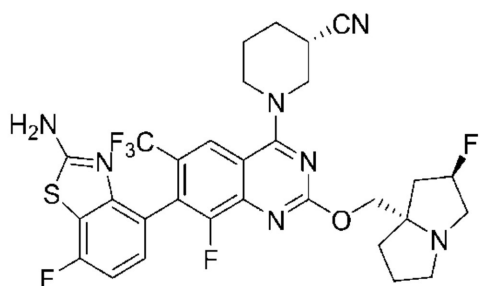
【0 2 8 3】

実施例 76 は、シクロプロパンアミンを (R) - ピペリジン - 3 - カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.27-7.15 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 4.61-4.28 (m, 4H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.69-3.50 (m, 3H), 2.56-1.84 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 648.4.

【0 2 8 4】

実施例 77: (3S) - 1 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル

【化 1 4 9】



30

【0 2 8 5】

実施例 77 は、シクロプロパンアミンを (3S) - ピペリジン - 3 - カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.27-7.13 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.63-5.47 (m, 1H), 4.79-4.16 (m, 4H), 4.05-3.78 (m, 5H), 2.69-1.84 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 648.4.

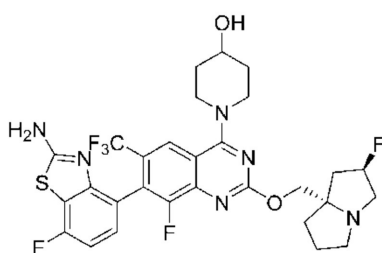
40

【0 2 8 6】

実施例 78: 1 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - オール

50

【化 1 5 0】



10

【0 2 8 7】

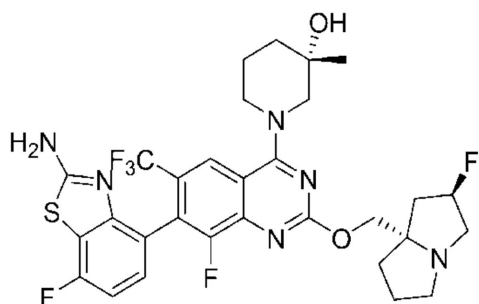
実施例 78 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンをピペリジン-4-オールに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.47-5.29 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 4H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.49-1.67 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 639.4.

20

【0 2 8 8】

実施例 79: (3S) - 1 - (7 - (2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) - 3-メチルピペリジン-3-オール

【化 1 5 1】



30

【0 2 8 9】

実施例 79 は、シクロプロパンアミンを (S) - 3-メチルピペリジン-3-オールで置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 5.48-5.31 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 5H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.53-1.73 (m, 10H), 1.27 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 653.5.

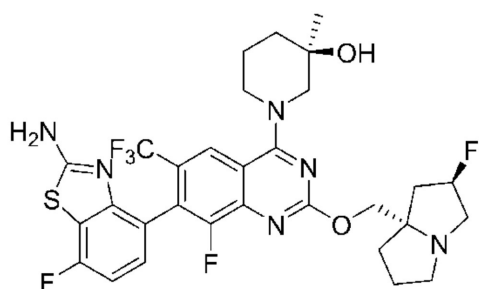
40

【0 2 9 0】

実施例 80: (3R) - 1 - (7 - (2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) - 3-メチルピペリジン-3-オール

50

【化 1 5 2】



10

【0 2 9 1】

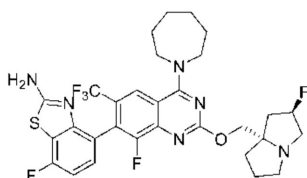
実施例 80 は、シクロプロパンアミンを (R) - 3 - メチルピペリジン - 3 - オールで置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.46 - 5.28 (m, 1H), 4.46 - 4.30 (m, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 5H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.47 - 1.68 (m, 10H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 653.5.

20

【0 2 9 2】

実施例 81: 4 - (4 - (アゼパン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a(5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン

【化 1 5 3】



30

【0 2 9 3】

実施例 81 は、シクロプロパンアミンをアゼパンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 5.46 - 5.26 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.54 - 3.32 (m, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.45 - 1.88 (m, 10H), 1.80 - 1.62 (m, 4H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 637.5.

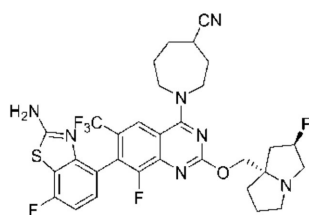
40

【0 2 9 4】

実施例 82: 1 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a(5H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) アゼパン - 4 - カルボニトリル

50

【化 1 5 4】



【0 2 9 5】

10

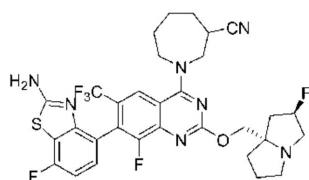
実施例 8 2 は、シクロプロパンアミンをアゼパン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.27–7.11 (m, 1H), 7.01–6.92 (m, 1H), 5.46–5.29 (m, 1H), 4.48–4.30 (m, 2H), 4.25–3.96 (m, 4H), 3.60–3.35 (m, 3H), 3.23–3.08 (m, 2H), 2.50–1.87 (m, 12H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.5.

【0 2 9 6】

実施例 8 3 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼパン-3-カルボニトリル

20

【化 1 5 5】



30

【0 2 9 7】

実施例 8 3 は、シクロプロパンアミンをアゼパン-3-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.28–7.14 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 5.50–5.29 (m, 1H), 4.67–4.39 (m, 3H), 4.36–3.98 (m, 3H), 3.70–3.40 (m, 4H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.61–1.78 (m, 11H), 1.65–1.45 (m, 1H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662.4.

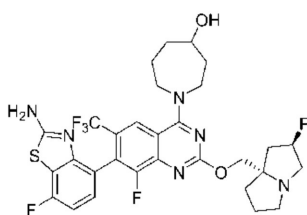
【0 2 9 8】

実施例 8 4 : 1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼパン-4-オール

40

50

【化 1 5 6】



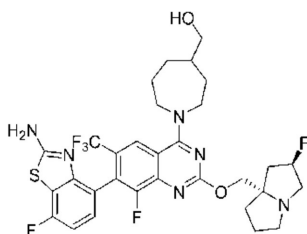
【 0 2 9 9 】

実施例 84 は、シクロプロパンアミンをアゼパン-4-オールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.24–7.13 (m, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 5.48–5.29 (m, 1H), 4.49–4.28 (m, 2H), 4.21–3.86 (m, 5H), 3.58–3.35 (m, 3H), 3.20–3.08 (m, 1H), 2.48–1.68 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 653.5.

【 0 3 0 0 】

実施例 85：(1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)アゼパン-4-イル)メタノール

【化 1 5 7】



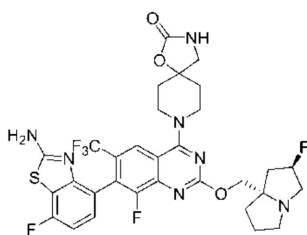
【 0 3 0 1 】

実施例 85 は、シクロプロパンアミンをアゼパン-4-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.28–7.14 (m, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 5.49–5.29 (m, 1H), 4.51–4.20 (m, 4H), 4.02–3.86 (m, 2H), 3.64–3.39 (m, 6H), 3.24–3.10 (m, 1H), 2.53–1.62 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 667.5.

【 0 3 0 2 】

実施例 86：8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

【化 1 5 8】



【0 3 0 3】

10

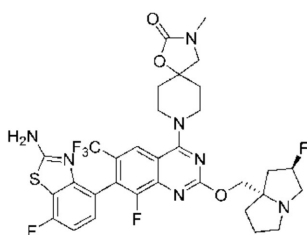
実施例 86 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01-6.91 (m, 1H), 5.52-5.32 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.93-3.79 (m, 2H), 3.71-3.43 (m, 5H), 3.28-3.19 (m, 1H), 2.55-1.95 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 694.5.

【0 3 0 4】

20

実施例 87: 8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

【化 1 5 9】



【0 3 0 5】

30

実施例 87 は、シクロプロパンアミンを 3-メチル-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.42-5.25 (m, 1H), 4.46-4.26 (m, 4H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 5H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.43-1.89 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 708.6.

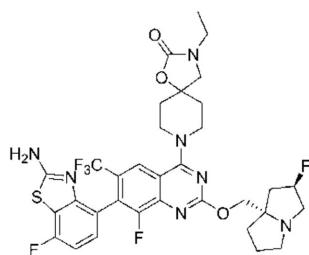
40

【0 3 0 6】

実施例 88: 8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-エチル-1-オキサー-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

50

【化 1 6 0】



10

【0307】

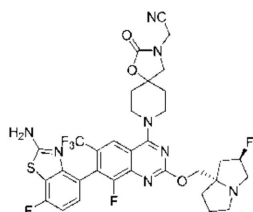
実施例 88 は、シクロプロパンアミンを 3-エチル-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1 H), 7.24–7.14 (m, 1 H), 7.01–6.92 (m, 1 H), 5.45–5.28 (m, 1 H), 4.50–4.31 (m, 4 H), 3.96–3.78 (m, 2 H), 3.65–3.38 (m, 5 H), 3.19–3.10 (m, 1 H), 2.52–1.98 (m, 10 H), 1.23–1.14 (m, 3 H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 722.5.

20

【0308】

実施例 89：2-(8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル)アセトニトリル

【化 1 6 1】



30

【0309】

実施例 89 は、シクロプロパンアミンを 2-(2-オキソ-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-3-イル)アセトニトリルに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.37 (s, 1 H), 7.47–7.30 (m, 1 H), 7.27–7.10 (m, 1 H), 5.66–5.50 (m, 1 H), 4.87–4.67 (m, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 4.15–3.85 (m, 5 H), 3.61–3.46 (m, 3 H), 2.78–2.09 (m, 10 H). MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 733.4.

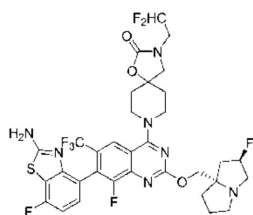
40

【0310】

実施例 90：8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-オン

50

【化 1 6 2】



【0 3 1 1】

10

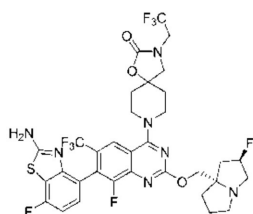
実施例 90 は、シクロプロパンアミンを 3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.23–7.15 (m, 1H), 7.02–6.92 (m, 1H), 6.20–5.90 (m, 1H), 5.52–5.35 (m, 1H), 4.56–4.32 (m, 4H), 3.94–3.78 (m, 2H), 3.74–3.51 (m, 8H), 2.51–2.00 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 758.5.

【0 3 1 2】

20

実施例 91: 8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

【化 1 6 3】



【0 3 1 3】

30

実施例 91 は、シクロプロパンアミンを 3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.24–7.14 (m, 1H), 7.01–6.92 (m, 1H), 5.43–5.26 (m, 1H), 4.42–4.32 (m, 4H), 4.08–3.96 (m, 2H), 3.91–3.82 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.20–3.12 (m, 1H), 2.46–1.98 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M} + \text{H}]^+$ 776.5.

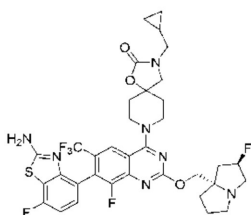
40

【0 3 1 4】

実施例 92: 8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-(シクロプロピルメチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

50

【化 1 6 4】



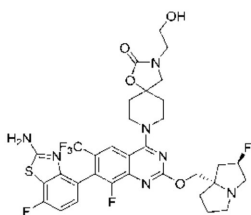
【 0 3 1 5 】

実施例 92 は、シクロプロパンアミンを 3-（シクロプロピルメチル）-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃OD）δ 8.19（s, 1H）, 7.24-7.15（m, 1H）, 7.02-6.92（m, 1H）, 5.59-5.42（m, 1H）, 4.62-4.50（m, 2H）, 4.43-4.32（m, 2H）, 3.87-3.42（m, 8H）, 3.21-3.14（m, 2H）, 2.65-1.87（m, 10H）, 1.06-0.97（m, 1H）, 0.72-0.53（m, 2H）, 0.34-0.21（m, 2H）。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 748.4.

【 0 3 1 6 】

実施例 93：8-（7-（2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）-3-（2-ヒドロキシエチル）-1-オキサ-3，8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

【化 1 6 5】



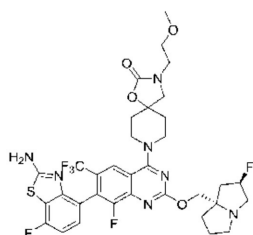
【 0 3 1 7 】

実施例 93 は、シクロプロパンアミンを 3-(2-ヒドロキシエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.51-5.34 (m, 1H), 4.53-4.29 (m, 4H), 3.92-3.83 (m, 2H), 3.73-3.36 (m, 8H), 3.21-3.10 (m, 2H), 2.51-1.98 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 738.5.

【 0 3 1 8 】

実施例 94：8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3-(2-メトキシエチル)-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

【化 1 6 6】



【0 3 1 9】

10

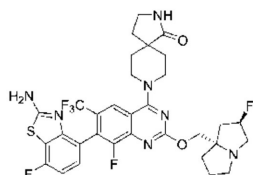
実施例 9 4 は、シクロプロパンアミンを 3 - (2 - メトキシエチル) - 1 - オキサ - 3 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8 . 15 (s , 1 H) , 7 . 23 - 7 . 15 (m , 1 H) , 7 . 01 - 6 . 92 (m , 1 H) , 5 . 45 - 5 . 28 (m , 1 H) , 4 . 47 - 4 . 29 (m , 4 H) , 3 . 91 - 3 . 79 (m , 2 H) , 3 . 65 - 3 . 37 (m , 12 H) , 3 . 20 - 3 . 13 (m , 1 H) , 2 . 47 - 1 . 90 (m , 10 H) . MS (ESI , m/e) [M + H] $^+$ 752 . 7 .

【0 3 2 0】

20

実施例 9 5 : 8 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オン

【化 1 6 7】



30

【0 3 2 1】

実施例 9 5 を、(1 S , 2 R) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - アミンを 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 1 - オンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8 . 15 (s , 1 H) , 7 . 24 - 7 . 15 (m , 1 H) , 7 . 01 - 6 . 91 (m , 1 H) , 5 . 45 - 5 . 28 (m , 1 H) , 4 . 51 - 4 . 32 (m , 4 H) , 3 . 74 - 3 . 65 (m , 2 H) , 3 . 51 - 3 . 36 (m , 5 H) , 3 . 15 - 3 . 08 (m , 1 H) , 2 . 48 - 1 . 61 (m , 12 H) . MS (ESI , m/e) [M + H] $^+$ 692 . 5 .

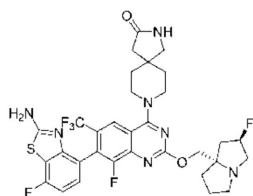
40

【0 3 2 2】

実施例 9 6 : 8 - (7 - (2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) - 2 , 8 - ジアザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - オン

50

【化 1 6 8】



【0 3 2 3】

実施例 96 を、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 4.01-3.79 (m, 5H), 3.48-3.37 (m, 3H), 2.64-1.83 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 692.5.

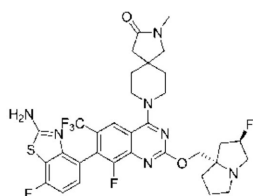
10

【0 3 2 4】

実施例 97 : 8-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-2-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

20

【化 1 6 9】



【0 3 2 5】

実施例 97 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 2-メチル-2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-3-オンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.09-3.95 (m, 4H), 3.53-3.37 (m, 5H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.48-1.78 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 706.5.

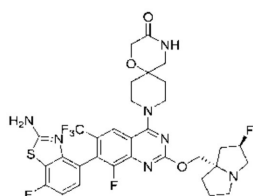
30

【0 3 2 6】

実施例 98 : 9-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-1-オキサ-4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-オン

40

【化 170】



【0327】

実施例 98 は、(1S, 2R) - 2-フルオロシクロプロパン-1-アミンを 1-オキサー 4, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-オンに置き換えて、実施例 2 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 5.54-5.37 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 4H), 4.23 (s, 2H), 3.78-3.54 (m, 5H), 2.53-1.86 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 708.4.

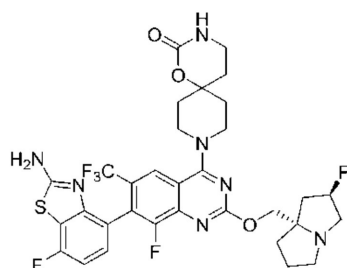
10

【0328】

実施例 99: 9-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-1-オキサー 3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2-オン

20

【化 171】



30

【0329】

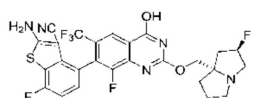
実施例 99 は、シクロプロパンアミンを 1-オキサー 3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2-オンに置き換えて、実施例 1 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.49-5.32 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 4H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.65-3.37 (m, 5H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.53-1.98 (m, 12H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 708.5.

40

【0330】

実施例 100a (共通の中間体): 2-アミノ-7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル

【化 172】

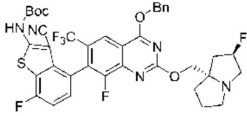


50

【0331】

ステップ1: *tert*-ブチル (4- (4- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル) -3-シアノー-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルバメート

【化173】



10

【0332】

トルエン (38 mL) 中の 4- (4- (ベンジルオキシ) -7-ブromo-8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン (578 mg、1.04 mmol) の混合物に、*tert*-ブチル (3-シアノー-7-フルオロ-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) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルバメート (1739 mg、4.160 mmol)、Dephos Pd Cl₂ (149 mg、0.208 mmol)、及び Cs₂CO₃ (1016 mg、3.120 mmol) を室温で添加した。混合物を 100 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮して残留物を得て、これをフラッシュによってさらに精製して、表題生成物 (123 mg) を得た。

20

【0333】

ステップ2: 2-アミノ-7-フルオロ-4- (8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -4-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル) ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル

【0334】

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (4- (4- (ベンジルオキシ) -8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル) -3-シアノー-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルバメート (123 mg、0.160 mmol) の溶液に、TFA (5 mL) を室温で添加し、混合物を 45 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮して残留物を得て、これを逆相によってさらに精製して、表題生成物 (54 mg) を得た。

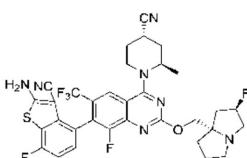
30

【0335】

実施例 100: (2R, 4S) -1- (7- (2-アミノ-3-シアノー-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-4-イル) -8-フルオロ-2- (((2R, 7a S) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) -2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

40

【化174】



【0336】

50

アセトニトリル（5 mL）中の 2-アミノ-7-フルオロ-4-（8-フルオロ-2-（（（2 R, 7 a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）-4-ヒドロキシ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル）ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル（50 mg、0.086 mmol）の混合物に、（2 R, 4 S）-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル（42 mg、0.26 mmol）、BOP（114 mg、0.258 mmol）、及び DIPEA（66 mg、0.52 mmol）を添加した。混合物を、40℃で一晩攪拌した。得られた混合物を濃縮して、残留物を得、これを分取 HPLC によってさらに精製して、表題生成物（75 mg）を得た。¹H NMR（500 MHz, CD₃OD）δ 8.10–8.00（m, 1H）, 7.26–7.16（m, 1H）, 7.03–6.99（m, 1H）, 5.48–5.30（m, 1H）, 4.99–4.91（m, 1H）, 4.48–4.34（m, 3H）, 3.63–3.33（m, 5H）, 3.20–3.12（m, 1H）, 2.50–1.95（m, 10H）, 1.60–1.49（m, 3H）。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 686.7.

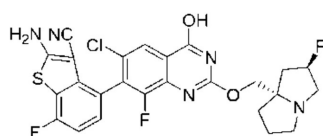
10

【0337】

実施例 101 a（共通中間体）：2-アミノ-4-（6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2 R, 7 a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）-4-ヒドロキシキナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル

20

【化 175】

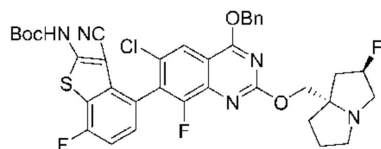


【0338】

ステップ 1：tert-ブチル（4-（4-（ベンジルオキシ）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2 R, 7 a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-3-シアノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル）カルバメート

30

【化 176】



100 mL の丸底フラスコに、4-（ベンジルオキシ）-7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2 R, 7 a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a（5 H）-イル）メトキシ）キナゾリン（600 mg、1.14 mmol）、tert-ブチル（3-シアノ-7-フルオロ-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）ベンゾ [b] チオフェン-2-イル）カルバメート（1.43 g、3.42 mmol）、Cs₂CO₃（1.11 g、3.42 mmol）、PdCl₂（DPEphos）（122 mg、0.17 mmol）、及びトルエン（40 mL）を添加し、反応混合物を 100℃で 4 時間攪拌した。得られた冷却混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20/1）によって精製して、表題生成物（295 mg、35%）を得た。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 736.3.

40

【0339】

50

ステップ 2: 2-アミノ-4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-ヒドロキシキナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル

50 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル(4-(4-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバメート (295 mg, 0.40 mmol) 及び TFA (20 mL) を添加し、得られた混合物を 40℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ (reverse flash) (H₂O (0.2% FA) / CH₃CN で溶出) により精製して、表題生成物 (82 mg, 37%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 546.1.

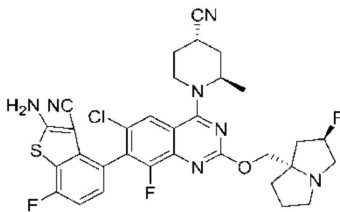
10

【0340】

実施例 101: (2R, 4S)-1-(7-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

【化 177】

20



【0341】

50 mL の丸底フラスコに、2-アミノ-4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-ヒドロキシキナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル (82 mg, 0.15 mmol)、(2R, 4S)-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル塩酸塩、BOP (99 mg, 0.22 mmol)、DIEA (78 mg, 0.60 mmol)、及び CH₃CN (8.0 mL) を添加し、得られた混合物を 40℃ で 24 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を逆相フラッシュ (H₂O (0.2% FA) / CH₃CN で溶出) により精製して、表題生成物 (45.1 mg, 46%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 1H), 5.40-5.19 (m, 1H), 4.37-4.13 (m, 3H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.27-3.10 (m, 4H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.39-1.80 (m, 10H), 1.54-1.43 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 652.4.

30

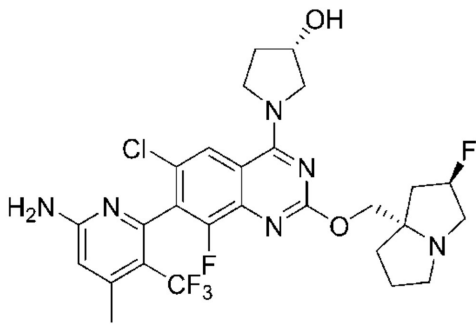
40

【0342】

実施例 102: (3S)-1-(7-(6-アミノ-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-オール

50

【化 1 7 8】

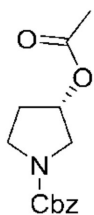


10

【0 3 4 3】

ステップ 1 : ベンジル (S) - 3 - アセトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 7 9】



20

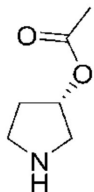
DCM (40 mL) 中のベンジル (S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.21 g、10 mmol) の溶液に、塩化アセチル (1.02 g、13 mmol)、及び DIPEA (3.58 g、20 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 7 / 3) により精製して、表題化合物 (2.34 g、88%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 264.1.

【0 3 4 4】

30

ステップ 2 : (S) - ピロリジン - 3 - イルアセテート

【化 1 8 0】



THF (80 mL) 中のベンジル (S) - 3 - アセトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート (2.21 g、10 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、468 mg) を 1 回で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾別し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物 (1.18 g、粗製物) を得、これをさらに精製することなく次のステップで利用した。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 130.2.

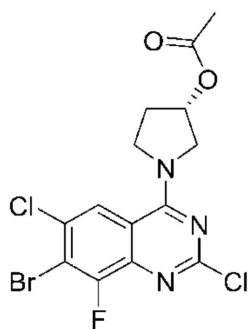
40

【0 3 4 5】

ステップ 3 : (S) - 1 - (7 - ブロモ - 2, 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルアセテート

50

【化 181】



10

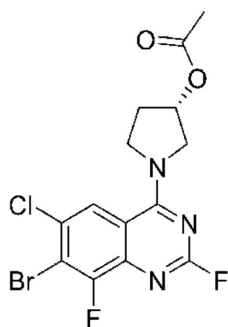
D C M (3 0 m L) 中の 7-ブromo-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (2. 5 g、7. 6 2 m m o l) の溶液に、(S)-ピロリジン-3-イルアセテート (1. 1 8 g、9. 1 5 m m o l) 及び D I P E A (2 g、1 5. 2 m m o l) を一度に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 4 / 1) により精製して、表題化合物 (2. 9 6 g、9 2 %) を得た。M S (E S I , m / e) [M + H] ⁺ 4 2 2 . 0 .

【0346】

ステップ4：(S)-1-(7-ブromo-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イルアセテート

20

【化 182】



30

D M S O (3 0 m L) 中の 7-ブromo-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (2. 9 6 g、7. 0 3 m m o l) 及び K F (4. 1 g、7 0. 3 m m o l) の混合物を、1 1 0 ° C で 2 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水 (3 0 0 m L) に注いだ。沈殿物を懸濁液から濾過し、真空中で乾燥させて、表題化合物 (2. 2 9 g、8 0 %) を得た。M S (E S I , m / e) [M + H] ⁺ 4 0 6 . 1 .

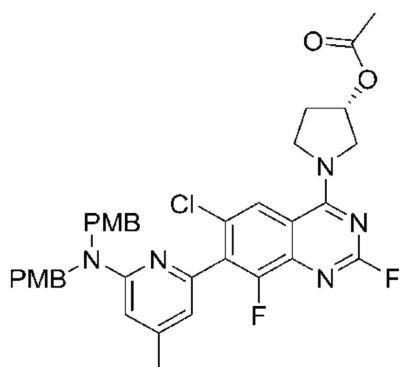
【0347】

ステップ5：(S)-1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イルアセテート

40

50

【化 1 8 3】



10

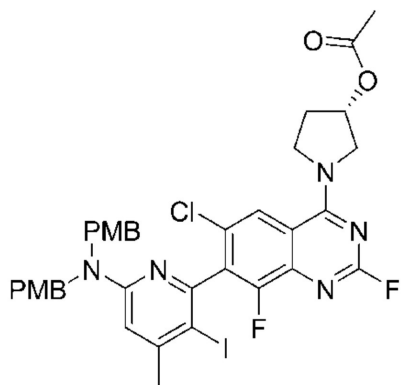
THF / 水 (15 mL / 3 mL) 中の (S) - 1 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (581 mg、1.43 mmol)、(6 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) ボロン酸 (900 mg、2.3 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (104.5 mg、0.143 mmol) 及び K₃PO₄ (756 mg、3.57 mmol) の混合物を、65℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 4) により精製して、表題生成物を得た (274 mg、28%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 674.5.

20

【0348】

ステップ6：(3S) - 1 - (7 - (6 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 3 - ヨード - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルアセテート

【化 1 8 4】



30

DMF / AcOH (6 mL / 3 mL) 中の (S) - 1 - (7 - (6 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) ピロリジン - 3 - イルアセテート (274 mg、0.4 mmol) の攪拌溶液に、NIS (274 mg、1.22 mmol) を0℃で滴加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をEtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (40 mL)、NaHCO₃ 溶液 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 8 / 2) により精製して、表題化合物 (116 mg、35%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 800.4.

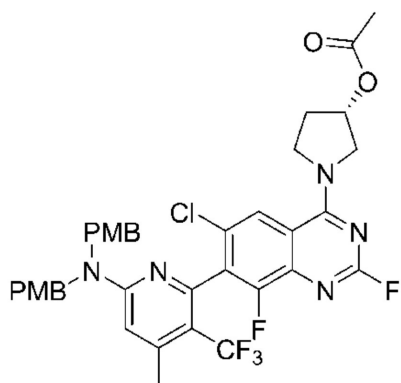
40

【0349】

ステップ7：(3S) - 1 - (7 - (6 - (ビス(4 - メトキシベンジル)アミノ) -

50

4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イルアセテート
【化185】



10

DMA (10 mL) 中の (3S)-1-(7-(6-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イルアセテート (116 mg、0.145 mmol)、CuI (275 mg、1.45 mmol)、及び 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (139 mg、0.725 mmol) の混合物を、120℃で2時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、氷冷水で希釈し、次いで、EtOAc (30 mL×3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/Ea=1/4) により精製して、表題生成物を得た (80 mg、48%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 742.5.

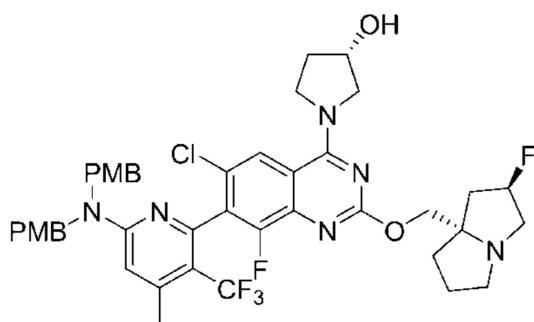
20

【0350】

ステップ8: (3S)-1-(7-(6-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-オール

30

【化186】



40

THF (10 mL) 中の ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (35 mg、0.221 mmol) の溶液に、NaH (16 mg、0.333 mmol) を0℃で添加し、混合物を0℃で30分間撹拌した。次に、(3S)-1-(7-(6-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピロリジン-3-イルアセテート (82 mg、0.111 mmol) を添加した。混合物を0℃から室温まで撹拌し、次いで室温でさらに2時間撹拌した。混合物を水 (1 mL) によってクエンチし、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた

50

有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=4/1）により精製して、表題生成物を得た（108 mg、粗製物）。MS（ESI, m/e） $[\text{M}+\text{H}]^+$ 742.5.

【0351】

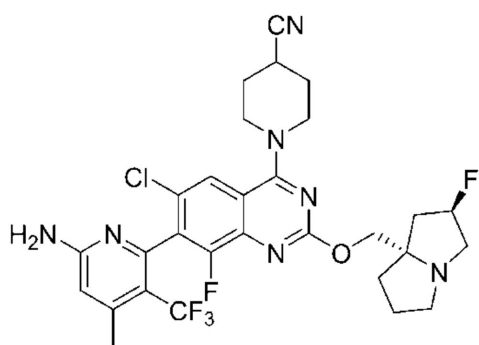
ステップ9：（3S）-1-（7-（6-アミノ-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピロリジン-3-オール

（3S）-1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピロリジン-3-イルアセテート（108 mg、0.129 mmol）及びTFA（5 mL）の混合物。混合物を50℃で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して粗生成物を得て、これを分取HPLCにより精製して、表題生成物を得た（1.28 mg、1.6%）。 ^1H NMR（500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.09（s, 1H）, 6.86（s, 2H）, 6.49（s, 1H）, 5.49-5.28（m, 1H）, 5.09（s, 1H）, 4.43（s, 1H）, 4.35-3.67（m, 6H）, 3.28-2.70（m, 4H）, 2.37（s, 3H）, 2.27-1.64（m, 8H）。MS（ESI, m/e） $[\text{M}+\text{H}]^+$ 599.4.

【0352】

実施例103：1-（7-（6-アミノ-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R, 7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

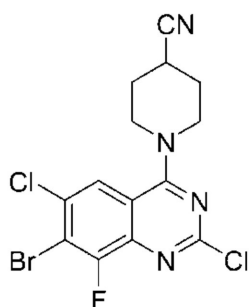
【化187】



【0353】

ステップ1：1-（7-ブromo-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化188】



10

20

30

40

50

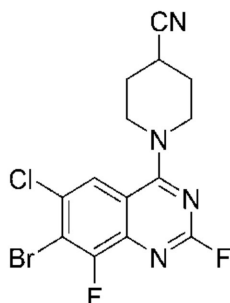
DCM (100 mL) 中の 7-ブロモ-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (2.5 g、7.62 mmol) の溶液に、ピペリジン-4-カルボニトリル (0.924 g、8.38 mmol) 及び DIPEA (3.24 g、25.1 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 7/3) により精製して、表題化合物を得た (390 mg、13%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 403.1.

【0354】

ステップ 2: 1-(7-ブロモ-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル

【化189】

10



20

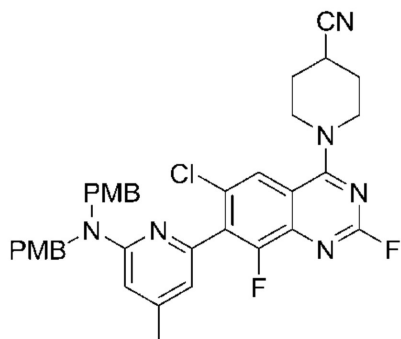
DMSO (10 mL) 中の 1-(7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (385 mg、0.958 mmol) 及び KF (278 mg、4.79 mmol) の混合物を、115 °C で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水 (150 mL) に注いだ。固体を粗生成物として濾過し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 19/1) により精製して、表題化合物 (269 mg、72%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 387.1.

【0355】

ステップ 3: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル

【化190】

30



40

THF/水 (30 mL/6 mL) 中の 1-(7-ブロモ-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (982 mg、2.54 mmol)、(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル) ボロン酸 (1.75 g、4.45 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (185 mg、0.25 mmol)、及び K₃PO₄ (1.08 g、5.08 mmol) の混合物を、65 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA = 100%:0% ~ 0%:100%)

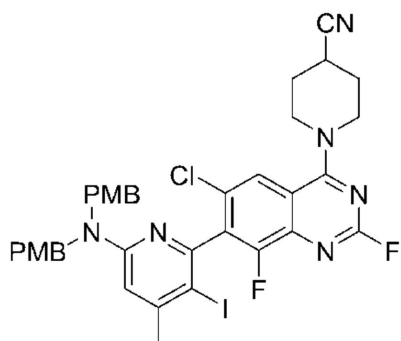
50

により精製して、表題生成物を得た（670mg、40%）。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 655.5.

【0356】

ステップ4：1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化191】

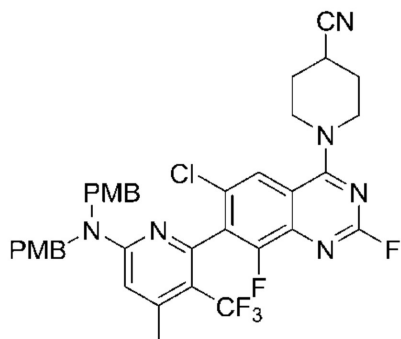


DMF/AcOH（20mL/10mL）中の1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（570mg、0.871mmol）の溶液に、NIS（784mg、3.486mmol）を添加した。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物をEtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（80mL）、Na₂S₂O₃溶液（40mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=10/1）により精製して、表題化合物（550mg、81%）を得た。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 781.5.

【0357】

ステップ5：1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化192】



DMA（20mL）中の1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（550mg、1.964mmol）、CuI（2.02g、9.82mmol）及び2，2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（746mg、3.93mmol）の混合物を、120℃で2時間攪拌した。冷却した反応混合物をEtOAc（50mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（50mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留

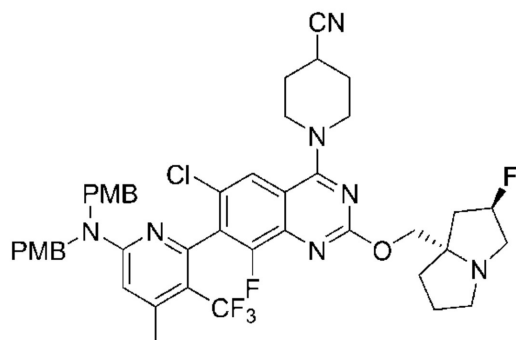
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（P E / E A = 1 / 1）により精製して、表題生成物を得た（455 mg、89%）。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 723.5.

【0358】

ステップ6：1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化193】

10



20

THF（10 mL）中の（（2R，7a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノール（150 mg、0.943 mmol）の溶液に、NaH（50 mg、1.25 mmol）を0℃で添加した。混合物を0℃で30分間撹拌した。次に、1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（455 mg、0.625 mmol）を添加した。混合物を0℃から室温まで撹拌し、次いで室温でさらに3時間撹拌した。混合物を水（1 mL）でクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（P E / E A = 1 / 4）により精製して、表題生成物を得た（390 mg、72%）。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 862.7.

30

【0359】

ステップ7：1-（7-（6-アミノ-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7a S）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（390 mg、0.452 mmol）及びTFA（5 mL）の混合物。混合物を50℃で2.5時間撹拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得て、これを分取HPLCにより精製して、表題生成物を得た（245 mg、87%）。¹H NMR（500 MHz，DMSO-d₆）δ 7.82（s，1H），6.86（s，2H），6.50（s，1H），5.50-5.22（m，1H），4.40-3.90（m，4H），3.66-3.55（m，2H），3.28-3.10（m，3H），3.02-2.90（m，1H），2.37（s，3H），2.25-1.73（m，10H）。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 622.5.

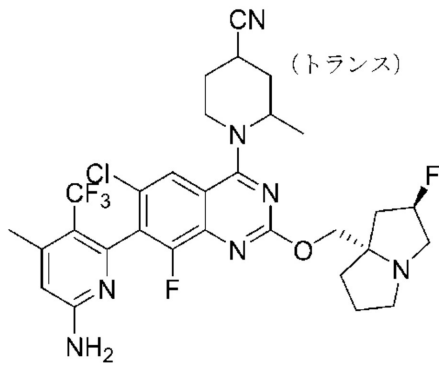
40

【0360】

実施例104：1-（7-（6-アミノ-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7a S）-2-フル

50

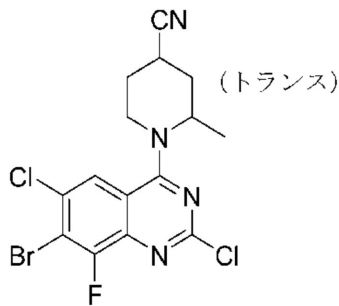
オロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル
【化194】



10

【0361】

ステップ1：1-(7-ブromo-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル
【化195】



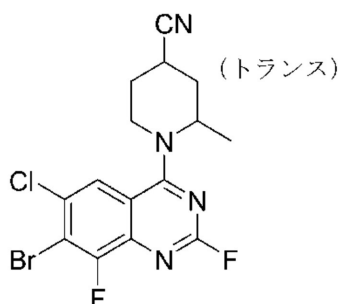
20

DCM(25mL)中の7-ブromo-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン(759mg、2.3mmol)の溶液に、トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル(370mg、2.3mmol)及びDIPEA(890mg、6.9mmol)を室温に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残留物をシリカによるクロマトグラフィーカラム(PE/EA=5/1で溶出)によって精製して、表題生成物(700mg、73%)を得た。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 417.0.

30

【0362】

ステップ2：1-(7-ブromo-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル
【化196】



40

50

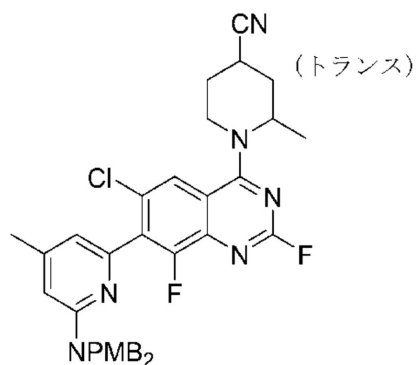
DMSO (30 mL) 中の 1-(7-ブロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (700 mg、1.68 mmol) の溶液に、KF (292 mg、5.04 mmol) を室温に加え、混合物を 100 °C で一晚攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して残留物を得、これをシリカによるクロマトグラフィーカラム (PE/EA = 10/1 で溶出) によって精製して、表題生成物を得た (370 mg、53%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 401.0.

【0363】

ステップ 3: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

10

【化197】



20

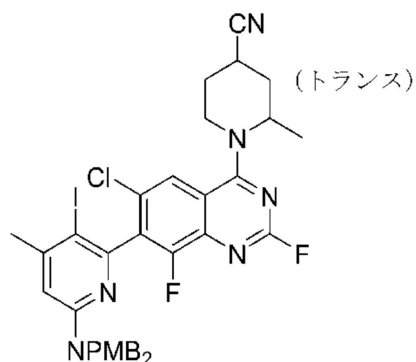
ジオキサン (30 mL) 中の 1-(7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (304 mg、0.758 mmol) の溶液に、(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル) ボロン酸 (743 mg、1.895 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (124 mg、0.15 mmol)、K₃PO₄ (482 mg、2.274 mmol) 及び水 (6 mL) を室温に加え、混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、粗生成物をシリカによるクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 20/1 で溶出) によって精製して、表題生成物 (344 mg、38%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 669.0.

30

【0364】

ステップ 4: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

【化198】



40

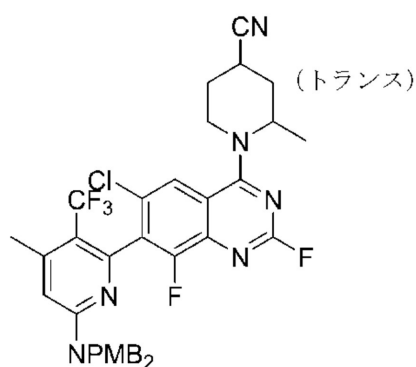
50

DMF (10 mL) 中の 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (324 mg、0.485 mmol) の溶液に、 I_2 (859 mg、3.395 mmol) 及び Ag_2SO_4 (45 mg、0.1455 mmol) を室温に加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を水 (20 mL) で希釈し、DCM (30 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を濃縮して、粗生成物 (304 mg) を得た。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 795.0.

【0365】

ステップ 5: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

【化199】



DMF (10 mL) 中の 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (304 mg、0.382 mmol) の溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (735 mg、3.83 mmol) 及び CuI (728 mg、3.83 mmol) を室温で添加し、混合物を 90 °C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、粗生成物をシリカによるクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH = 20/1 で溶出) によって精製して、表題生成物 (107 mg、38%) を得た。MS (ESI, m/e) $[M+H]^+$ 737.0.

【0366】

ステップ 6: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-トランス-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

10

20

30

40

50

10

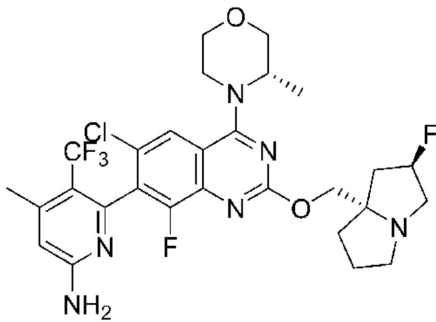


30

40

実施例 105: 6-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

【化 2 0 1】

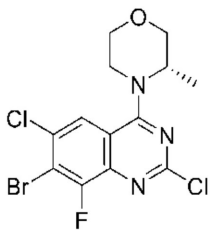


10

【 0 3 6 9】

ステップ 1 : (S) - 4 - (7 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン

【化 2 0 2】



20

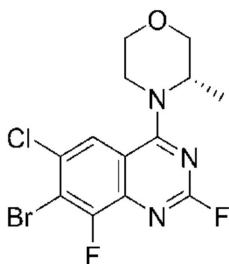
ジクロロメタン (15 mL) 中の 7 - ブロモ - 2 , 4 , 6 - トリクロロ - 8 - フルオロキナゾリン (1.60 g、4.85 mmol) の溶液に、(S) - 3 - メチルモルホリン (600 mg、5.93 mmol)、及び 2 mL の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを 0 °C で添加した。反応物を室温で 0.5 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (1.20 g、63%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 393.5.

30

【 0 3 7 0】

ステップ 2 : (S) - 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン

【化 2 0 3】



40

30 mL のジメチルスルホキシド中の (S) - 4 - (7 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) - 3 - メチルモルホリン (1.20 g、3.03 mmol) の溶液に、フッ化カリウム (1.21 g、20.86 mmol) を加えた。反応物を 95 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、ジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (950 mg、82%) を得た。MS (

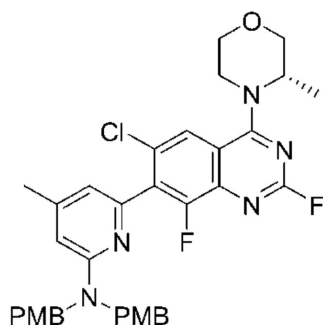
50

ESI, m/e) [M+H]⁺ 377.5.

【0371】

ステップ3：(S)-6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン

【化204】



10

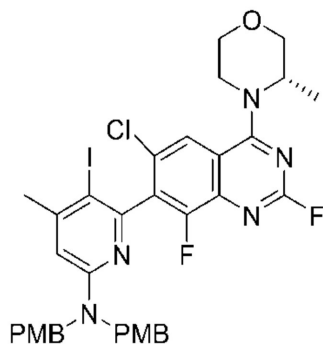
10 mLの1,4-ジオキササン中の(S)-4-(7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-3-メチルモルホリン(368 mg、0.98 mmol)の溶液に、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-6-(トリブチルスタンニル)ピリジン-2-アミン(1.30 g、2.04 mmol)、ヨウ化銅(I)(180 mg、0.94 mmol)、塩化リチウム(180 mg、4.29 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(350 mg、0.30 mmol)を添加した。反応物を、還流下で8時間攪拌し、室温まで冷却した。混合物を、ジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(180 mg、27%)を得た。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 646.3.

20

【0372】

ステップ4：6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-(S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-5-ヨード-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン

【化205】



40

20 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-(3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン(120 mg、0.19 mmol)の溶液に、ヨウ素(110 mg、0.43 mmol)、硫酸銀(20 mg、0.06 mmol)を加えた。反応物を、室温で16時間攪拌し、混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物をシリカによるクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(60 mg、42%)を得た。MS

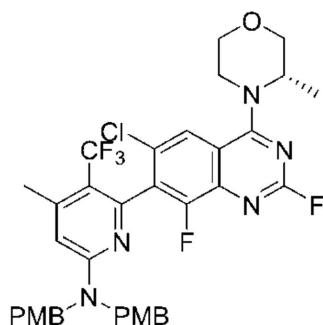
50

(ESI, m/e) [M+H]⁺ 772.5.

【0373】

ステップ5：6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

【化206】



10

5 mL の N-メチル-2-ピロリドン中の 6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-5-ヨード-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチルピリジン-2-アミン (60 mg、0.08 mmol) の溶液に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (150 mg、0.79 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (45 mg、0.24 mmol)、を添加した。反応物を 90℃ で 2 時間攪拌し、次いで、室温まで冷却した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物を分取 TLC により精製して、表題化合物 (30 mg、54%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 714.3

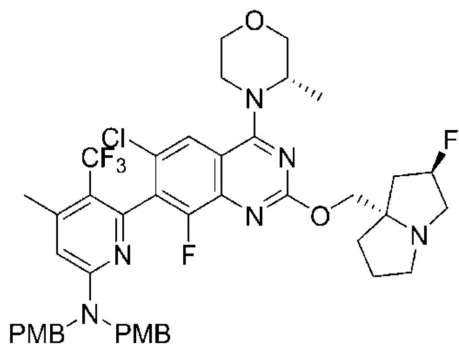
20

【0374】

ステップ6：6-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

30

【化207】



40

2 mL のテトラヒドロフラン中の ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール塩化水素 (24 mg、0.15 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (60%、6 mg、0.15 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。1 mL のテトラヒドロフラン中の 6-(6-クロロ-2,8-ジフルオロ-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (30 mg、0.04 mmol) の溶液を滴加した。添加後、反応

50

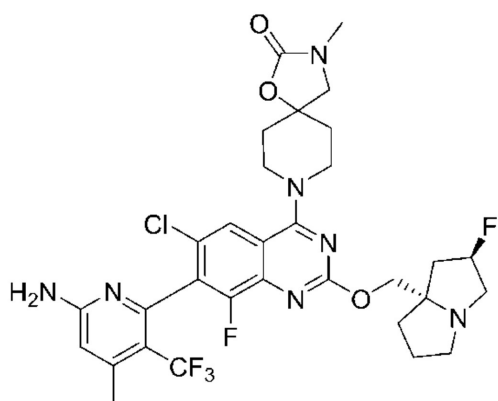
物を室温で 0.5 時間攪拌し、混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物を分取 T L C により精製して、表題化合物 (18 mg、50%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 853.3 [0375]

ステップ 7: 6-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン

トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の 6-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-((S)-3-メチルモルホリノ)キナゾリン-7-イル)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (18 mg、0.02 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌した後、40℃で 8 時間攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、炭酸ナトリウム水溶液で pH を 11 に調整した。混合物をジクロロメタン及び水で希釈し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。残留物を分取 HPLC により精製して、表題化合物 (5 mg、38%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.39-5.23 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 3H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28-1.85 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613.4.

[0376]

実施例 106: 8-(7-(6-アミノ-4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン [化 208]



[0377]

ステップ 1: 8-(7-ブromo-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

10

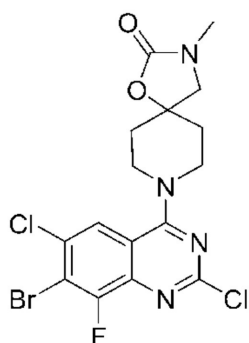
20

30

40

50

【化 2 0 9】



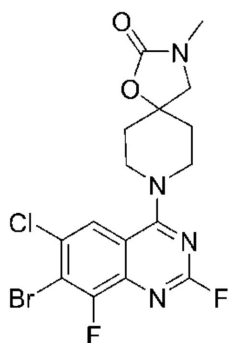
10

DCM (50 mL) 及び DIPEA (6 mL) 中の 7-ブロモ-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (1.27 g、3.9 mmol)、3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン塩化水素 (800 mg、3.9 mmol) の混合物を、0℃～室温で2時間攪拌した。完了後、溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカカラム (PE/EtOAc = 1/4 で溶出) により精製して、表題生成物 (1.4 g) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 463.3.

【0378】

ステップ2：8-(7-ブロモ-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン
【化 2 1 0】

20



30

DMSO (40 mL) 中の 8-(7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン (1.4 g、3.0 mmol) の混合物に、KF (2 g) を添加し、混合物を 100℃ で5時間攪拌した。完了後、得られた混合物を冷却し、水中に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。次いで残留物をシリカゲルカラム (PE/EtOAc = 1/9 で溶出) によりさらに精製して、表題生成物を得た (1 g)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 447.2

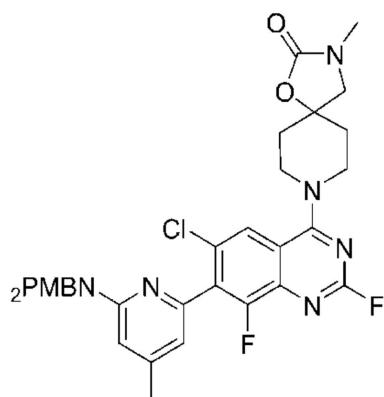
40

【0379】

ステップ3：8-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-6-クロロ-2, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-3-メチル-1-オキサ-3, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-2-オン

50

【化 2 1 1】



10

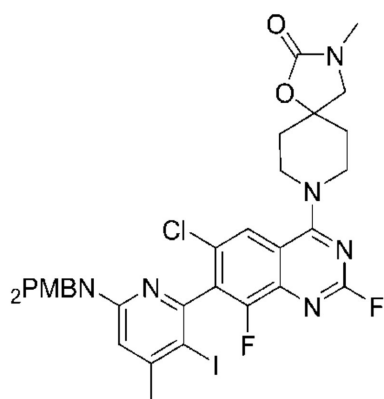
ジオキサン（40 mL）中の4-クロロ-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）-4-メチル-6-（トリブチルスタンニル）ピリジン-2-アミン（1.4 g、2.2 mmol）、8-（7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（500 mg、1.1 mmol）、Pd(PPh₃)₄（387 mg、0.3 mmol）、CuI（225 mg）、LiCl（170 mg）の混合物を、110℃で14時間撹拌した。完了後、得られた混合物を直接濃縮した。次いで、粗生成物をシリカカラム（PE/EtOAc = 1/4で溶出）によりさらに精製して、表題生成物（500 mg）を得た。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 715.4.

20

【0380】

ステップ4：8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン

【化 2 1 2】



30

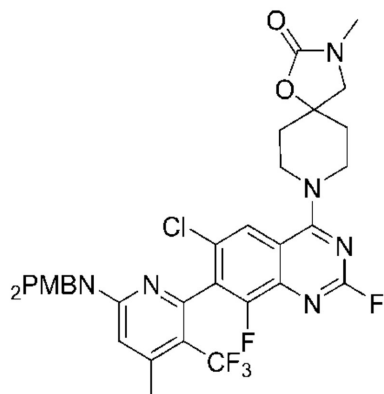
DMF（50 mL）中の8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（500 mg、0.7 mmol）、Ag₂SO₄（100 mg、0.3 mmol）、I₂（500 mg、2 mmol）の混合物を、室温で1時間撹拌した。完了後、得られた混合物を水中に直接注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。次いで、粗生成物をシリカカラムによってさらに精製して、表題生成物（300 mg）を得た。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 841.3.

40

【0381】

50

ステップ5：8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン
【化213】



10

NMP（20 mL）中の8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-ヨード-4-メチルピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン（300 mg、0.36 mmol）、CuI（300 mg、1.6 mmol）、2，2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（1.5 mL）の混合物を、90℃で1時間撹拌した。完了後、得られた混合物を水に直接注ぎ、EtOAcで抽出した。次いで、粗生成物をシリカカラムによってさらに精製して、表題生成物（150 mg）を得た。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 783.4.

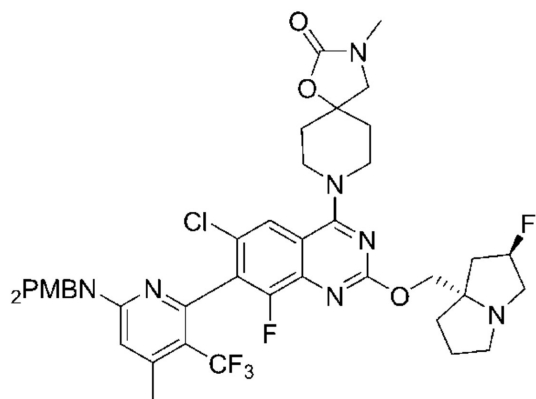
20

【0382】

ステップ6：8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3-メチル-1-オキサ-3，8-ジアザスピロ〔4.5〕デカン-2-オン

30

【化214】



40

THF（20 mL）中の（（2S，4R）-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル）メタノール（150 mg、0.94 mmol）の溶液に、NaH（50 mg）を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、8-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メチル-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）

50

－6－クロロ－2，8－ジフルオロキナゾリン－4－イル）－3－メチル－1－オキサ－3，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－2－オン（150mg、0.19mmol）を添加した。反応混合物を50℃で4時間攪拌した。完了後、H₂Oにより反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカカラム（DCM／MeOH＝4／1で溶出）により精製して、表題生成物を得た（120mg）。MS（ESI，m／e）〔M＋H〕⁺ 922.3.

【0383】

ステップ7：8－（7－（6－アミノ－4－メチル－3－（トリフルオロメチル）ピリジン－2－イル）－6－クロロ－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－4－イル）－3－メチル－1－オキサ－3，8－ジアザスピロ〔4．5〕デカン－2－オン

10

TFA（4mL）中の8－（7－（6－（ビス（4－メトキシベンジル）アミノ）－4－メチル－3－（トリフルオロメチル）ピリジン－2－イル）－6－クロロ－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－4－イル）－3－メチル－1－オキサ－3，8－ジアザスピロ－〔4．5〕デカン－2－オン（120mg、0.13mmol）の混合物を、50℃で3時間攪拌した。完了後、得られた混合物を直接濃縮し、DIPEAで残留物のpHを9に調整した。次いで、残留物をC18カラム（H₂O／CH₃CN＝3／1で溶出）により精製して、表題生成物（14mg）を得た。¹H NMR（500 MHz，CD₃OD）δ 7.88（s，1H），6.60（s，1H），5.50－5.31（m，1H），4.49－4.35（m，2H），4.28－4.10（m，2H），3.87－3.75（m，2H），3.65－3.38（m，5H），3.23－3.15（m，1H），2.89（s，3H），2.51－1.98（m，13H）。MS（ESI，m／e）〔M＋H〕⁺ 682.6.

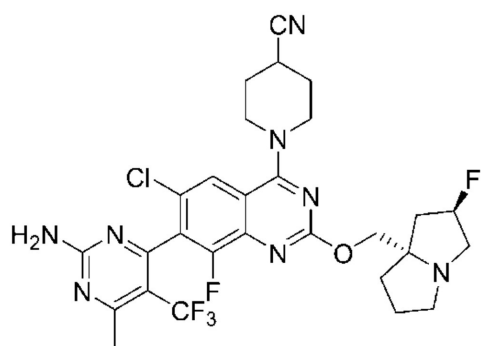
20

【0384】

実施例107：1－（7－（2－アミノ－6－メチル－5－（トリフルオロメチル）ピリミジン－4－イル）－6－クロロ－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－4－イル）ピペリジン－4－カルボニトリル

【化215】

30



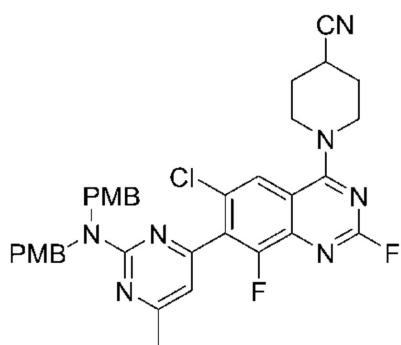
40

【0385】

ステップ1：1－（7－（6－（ビス（4－メトキシベンジル）アミノ）－4－メトキシピリジン－2－イル）－6－クロロ－2，8－ジフルオロキナゾリン－4－イル）ピペリジン－4－カルボニトリル

50

【化 2 1 6】



10

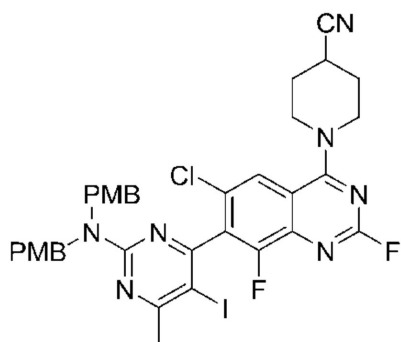
1-((7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (400mg、1.036mmol)、4-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-6-メチルピリミジン-2-アミン (884mg、2.072mmol)、Pd(PPh₃)₄ (120mg、0.104mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72mg、0.104mmol) 及び Bu₆Sn₂ (1.2g、2.07mmol) の混合物を 100℃で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=4:1) により精製して、表題化合物 (329mg、粗製物) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 656.6.

20

【0386】

ステップ2: 1-((7-(2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ヨード-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル

【化 2 1 7】



30

50mLの丸底フラスコに、1-((7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メチルピリジン-2-イル)-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル (130mg、0.387mmol) 及びNIS (261mg、1.161mmol) を添加し、混合物を0℃まで冷却した。次いで、HOAc (10mL) を添加した。混合物を0℃で15分~20分間攪拌した。次いで、混合物をEtOAcで希釈し、Na₂S₂O₃ 溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー (PE/EA=4/1) により精製して、表題生成物を得た (40mg、33%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 782.3.

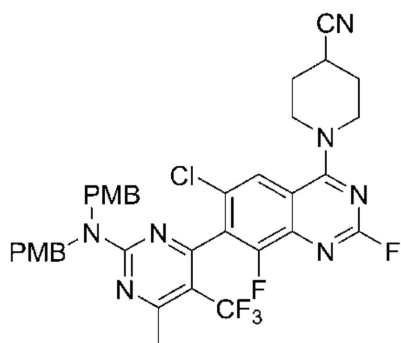
40

【0387】

ステップ3: 1-((7-(2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル

50

【化 2 1 8】



10

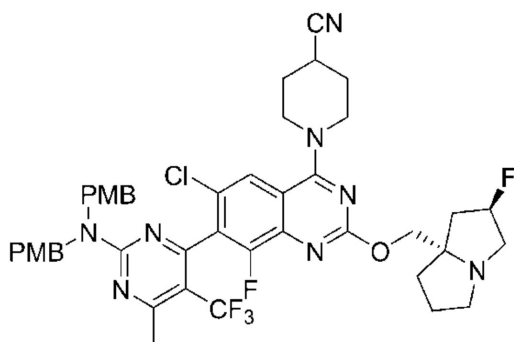
DMA (5 mL) 中の 1-(7-(2-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-ヨード-6-メチルピリミジン-4-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (40 mg、0.055 mmol)、CuI (21 mg、0.11 mmol)、及び 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (53 mg、0.276 mmol) の混合物を、120℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。混合物を真空中で濃縮して、表題生成物を得、これをさらに精製することなく直接使用した (90 mg、粗製物)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 724.5.

20

【0388】

ステップ5: 1-(7-(2-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化 2 1 9】



30

THF (10 mL) 中の ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (20 mg、0.124 mmol) の溶液に、NaH (7.5 mg、0.186 mmol) を 0℃で添加した。混合物を 0℃で30分間撹拌した。次いで、1-(7-(2-(bis(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (90 mg、0.124 mmol) を添加した。混合物を 0℃から室温まで撹拌し、次いで室温でさらに3時間撹拌した。混合物を水 (1 mL) によってクエンチし、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA=1/4) により精製して、表題生成物を得た (35 mg、32%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 863.7.

40

【0389】

ステップ6: 1-(7-(6-アミノ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピ

50

リジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

1-(7-(2-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (35 mg、0.040 mmol) 及び TFA (3 mL) の混合物を、50℃で2時間攪拌し、次いで60℃で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して、表題生成物 (3.63 mg) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.80-7.58 (m, 2H), 5.38-5.17 (m, 1H), 4.14-3.90 (m, 4H), 3.66-3.50 (m, 2H), 3.24 (s, 1H), 3.12-2.97 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.16-1.68 (m, 10H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 623.4.

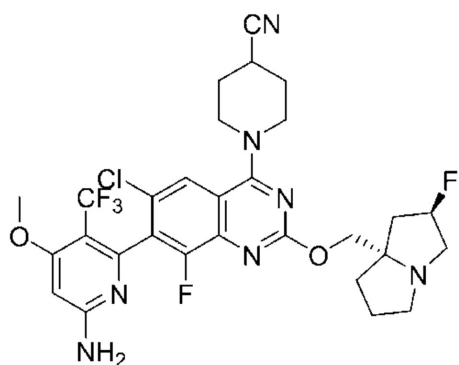
10

【0390】

実施例 108: 1-(7-(6-アミノ-4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

20

【化220】

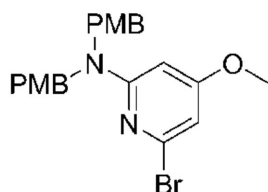


30

【0391】

ステップ 1: 6-ブロモ-4-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン

【化221】



40

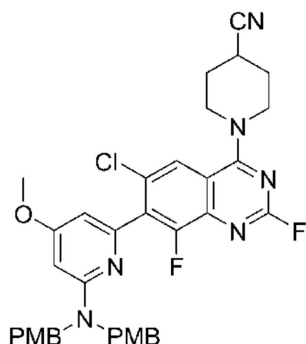
DMF (20 mL) 中の 6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-アミン (1 g、4.92 mmol) の溶液に、NaH (0.43 g、10.8 mmol) を 0℃で滴加し、混合物を 0℃でさらに 30 分間攪拌した。次いで、PMBCl (1.7 g、10.8 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、濾過し、固体を収集して、表題生成物 (2 g、92%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 443.1.

50

【0392】

ステップ2：1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化222】



10

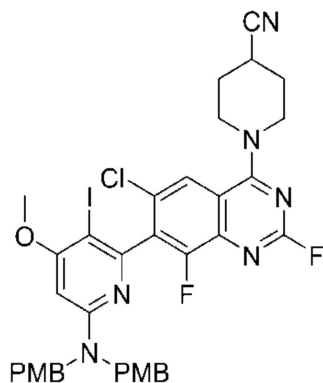
1-(7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(0.4g、0.76mmol)、6-ブロモ-4-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(0.5g、1.14mmol)、Pd(PPh₃)₄(87.8mg、0.076mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(53mg、0.076mmol)及びBu₆Sn₂(0.66g、1.14mmol)の混合物を、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、H₂O(10mL)で希釈し、次いでEtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(PE:EA=20:1~1:1)により精製して、表題生成物(0.5g、72%)を得た。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 671.2.

20

【0393】

ステップ3：1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化223】



40

DMF/AcOH=4:1(5mL)中の1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(0.47g、0.7mmol)の攪拌溶液に、NIS(0.47g、2.1mmol)を0℃で滴加した。混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧によって除去し、残留物を飽和NaHCO₃溶液(100mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライ

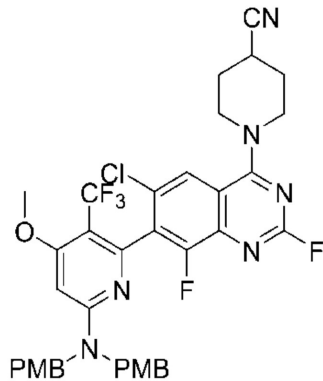
50

ン（20 mL × 2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。固体を濾別し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EA＝20：1～1：1）により精製して、表題生成物（0.45 g、81％）を得た。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 797.1.

【0394】

ステップ4：1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化224】

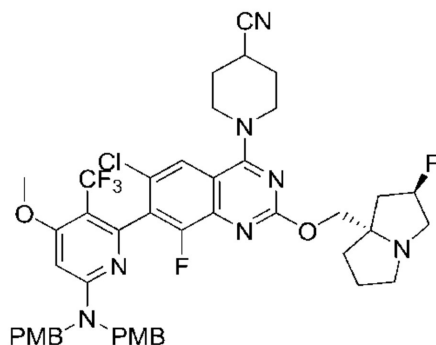


DMA（10 mL）中の1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-3-ヨード-4-メトキシピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（0.4 g、0.5 mmol）、CuI（0.8 g、4.2 mmol）、及び2，2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（1.6 g、8.3 mmol）の混合物を、120℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝50：1～10：1）によって精製して、表題生成物を得た（0.2 g、48％）。MS（ESI，m/e）[M+H]⁺ 739.2.

【0395】

ステップ5：1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル

【化225】



THF（10 mL）中の1-（7-（6-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-4-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-6-クロロ-2，8-ジフルオロキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-カルボニトリル（100 mg、0

． 135 mmol) 及び ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メタノール (21.6 mg、0.135 mmol) の溶液に、NaH (8 mg、0.2 mmol) を 0℃ で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を氷水で希釈し、濾過して、固体を粗生成物として収集し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 50:1 ~ 10:1) によって精製して、表題生成物 (100 mg、90%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 878.3.

【0396】

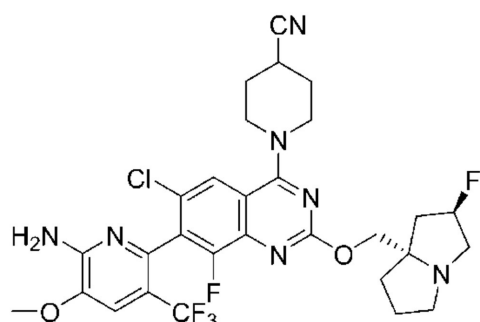
ステップ 6: 1 - (7 - (6 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の 1 - (7 - (6 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - メトキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニトリル (50 mg、0.057 mmol) の混合物に、TFA (1 mL) を滴下で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空中で除去して粗生成物を得て、これを分取 HPLC により精製して、表題生成物を得た (10 mg、36%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.37 - 5.17 (m, 1H), 4.12 - 3.85 (m, 8H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.19 - 1.70 (m, 10H). MS (ESI) m/e [M+H]⁺ = 638.4.

【0397】

実施例 109: 7 - (6 - アミノ - 4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - N, N - ジメチルキナゾリン - 4 - アミン

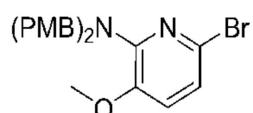
【化 226】



【0398】

ステップ 1: 6-ブロモ-3-メトキシ-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) ピリジン - 2 - アミン

【化 227】



DMF (40 mL) 中の 6-ブロモ-3-メトキシピリジン - 2 - アミン (2.0 g、

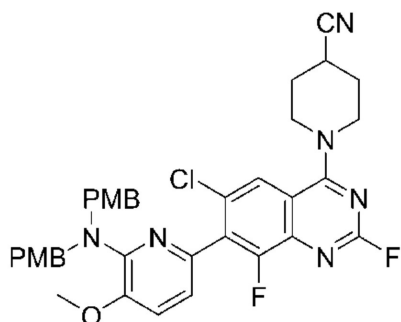
15. 2 mmol) の溶液に、NaH (1.0 g、25 mmol) を 0℃ でゆっくりと添加し、反応混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで、PMBCl (3.3 g、21 mmol) を添加した。反応混合物を 16 時間かけて室温まで温めた。EtOAc (200 mL) を添加し、有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。濾液を濃縮し、カラムクロモグラフ (chromograph) (ヘキサン/EtOAc = 4/1) により精製して、表題生成物を得た (3.7 g、83%)。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 443.2.

【0399】

ステップ 2: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

10

【化228】



20

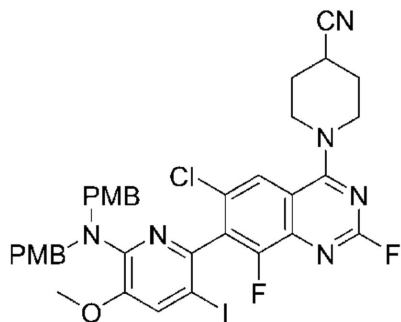
ジオキサン (25 mL) 中の 1-(7-ブロモ-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (1.0 g、2.6 mmol)、6-ブロモ-3-メトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン (1.5 g、3.4 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (150 mg、0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₄ 及び Bu₆Sn₂ (1.8 g、3.1 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで 100℃ まで 16 時間加熱した。混合物を濃縮し、カラムクロモグラフ (ヘキサン/EtOAc = 1/1) によって精製して、表題生成物 (530 mg、30%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 617.6.

30

【0400】

ステップ 3: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-5-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化229】



40

HOAc/DMF (2 mL/10 mL) 中の 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (500 mg、0.75 mmol)

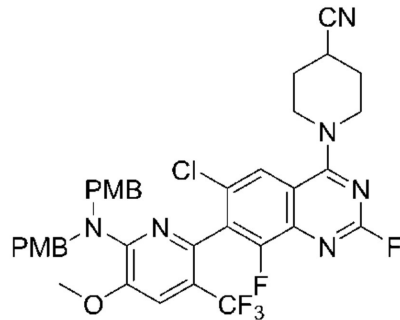
50

o l) の溶液に、NIS (500 mg、2.22 mmol) を室温で少量ずつ添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。EtOAc (50 mL) を添加し、有機相を水 (30 mL × 2) 及びブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、カラムクロモグラフ (ヘキサン/EtOAc = 1/2) によって精製して、表題生成物 (160 mg、27%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 797.4.

【0401】

ステップ4: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化230】

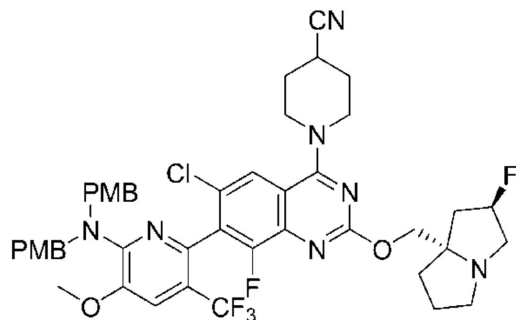


DMA (6 mL) 中の 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヨード-5-メトキシピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル (160 mg、0.2 mmol)、CuI (190 mg、1.0 mmol)、及び 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (300 mg、1.56 mmol) の混合物を 140℃ まで2時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (30 mL × 2) 及びブライン (30 mL × 2) で洗浄して、得られた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、カラムクロモグラフ (ヘキサン/EtOAc = 1/2) によって精製して、表題生成物 (50 mg、34%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 739.4.

【0402】

ステップ5: 1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

【化231】



THF 中の ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (50 mg、0.31 mmol) の溶液に、NaH (10 mg、0.25 mmol、60%) を 0℃ で少量ずつ添加し、混合物を 0℃ で30分間攪拌

した。1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-2,8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(50mg、0.068mmol)を0℃で少量ずつ混合物に添加した。混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、カラムクロモグラフ(DCM/MeOH=10/1)により精製して、表題生成物を得た(35mg、57%)。MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 878.5.

【0403】

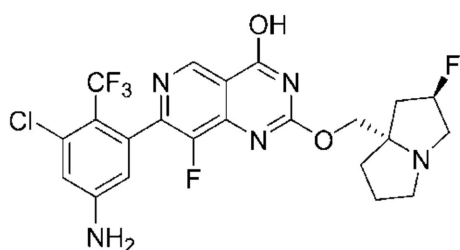
ステップ6: 1-(7-(6-アミノ-5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

1-(7-(6-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-5-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル(35mg、0.039mmol)及びTFA(3mL)の混合物を、50℃で16時間攪拌した。濃縮し、分取HPLCにより精製して、表題生成物を得た(7mg、28%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.82(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.80(s, 2H), 5.43-5.23(m, 1H), 4.20-4.10(m, 2H), 4.05-3.95(m, 5H), 3.64-3.60(m, 2H), 3.30-3.10(m, 4H), 2.94-2.90(m, 1H), 2.22-1.82(m, 10H). MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 638.7.

【0404】

実施例110a(共通中間体): 7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール

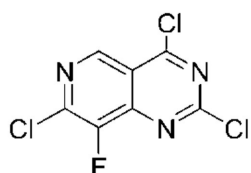
【化232】



【0405】

ステップ1: 2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン

【化233】



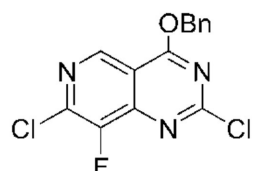
200mLのPOCl₃中の7-クロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジ

ン-2, 4-ジオール (10 g、39.8 mmol) の溶液に、DIPEA (10.0 mL) を加え、混合物を 100 °C で 4 時間攪拌した。次いで、混合物を冷却し、濃縮して、褐色油状物を得た。油状物を DCM 中に溶解し、溶液を氷水で 2 回洗浄した。有機層を濃縮し、PE : EtOAc = 3 : 1 を用いるシリカゲルカラムにより精製して、表題化合物 (7 g、60%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 252.

【0406】

ステップ 2 : 4-(ベンジルオキシ)-2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化234】

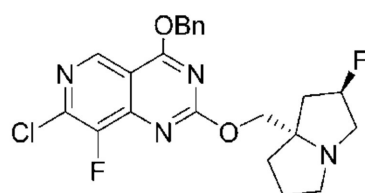


100 mL の 1, 4-ジオキサン中の 2, 4, 7-トリクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (7 g、28 mmol) の溶液に、ベンジルアルコール (6 g、56 mmol)、DIPEA (10.8 g、84 mmol)、及び分子篩 (4 Å、10 g) を添加した。混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。次に、水で希釈し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカによるクロマトグラフィーカラムにより精製して、表題化合物 (4 g、78%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 324.

【0407】

ステップ 3 : 4-(ベンジルオキシ)-7-クロロ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン

【化235】



100 mL の 1, 4-ジオキサン中の 4-(ベンジルオキシ)-2, 7-ジクロロ-8-フルオロピリド [4, 3-d] ピリミジン (4 g、12.38 mmol) の溶液に、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (3.9 g、24.76 mmol)、DIPEA (4.8 g、37.14 mmol)、及び分子篩 (4 Å、10 g) を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカによるクロマトグラフィーカラムにより精製して、表題生成物 (3.4 g、62%) を得た。MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 447.

【0408】

ステップ 4 : 3-(4-(ベンジルオキシ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル)-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン

10

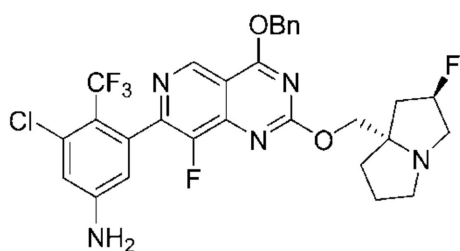
20

30

40

50

【化 2 3 6】



10

250 mL の丸底フラスコに、4-（ベンジルオキシ）-7-クロロ-8-フルオロ-2-（（（2R、7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン（3.4 g、7.6 mmol）、3-クロロ-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）-4-（トリフルオロメチル）アニリン（2.9 g、9.1 mmol）、 K_3PO_4 （3.2 g、15.2 mmol）、メタンスルホナト（ジアダマンチル-n-ブチルホスフィノ）-2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）ジクロロメタン付加物、最低95% [cataCXium (R) APalladacycle Gen. 3]（0.55 g、0.76 mmol）、THF（120 mL）、及び H_2O （24 mL）を添加した。混合物を70℃で3時間攪拌した。得られた冷却した混合物を濃縮して、フラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=30/1）により精製して、表題生成物を得た（2.8 g、61%）。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 606.

20

【0409】

ステップ5：7-（5-アミノ-3-クロロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-8-フルオロ-2-（（（2R、7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール

250 mL の丸底フラスコに、3-（4-（ベンジルオキシ）-8-フルオロ-2-（（（2R、7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル）-5-クロロ-4-（トリフルオロメチル）アニリン（2.8 g、4.6 mmol）及びTFA（50 mL）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCMで希釈した。DIPEAで溶液のpHを7に調整した。混合物を逆相フラッシュにより精製して、表題化合物（1.3 g、55%）を得た。MS（ESI, m/e）[M+H]⁺ 516.2.

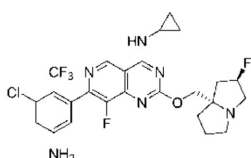
30

【0410】

実施例110：7-（5-アミノ-3-クロロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-N-シクロプロピル-8-フルオロ-2-（（（2R、7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

【化 2 3 7】

40



【0411】

ステップ1：7-（5-アミノ-3-クロロ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-N-シクロプロピル-8-フルオロ-2-（（（2R、7aS）-2-フルオロテトラ

50

ヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

アセトニトリル(5mL)中の7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-オール(25mg、0.0485mmol)の混合物に、シクロプロパンアミン(7.2mg、0.126mmol)、BOP(43mg、0.097mmol)及びDIPEA(37.5mg、0.291mmol)を段階的に添加した。混合物を40℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮して、残留物を得て、これを分取HPLCによってさらに精製して、表題生成物(5.67mg)を得た。¹H NMR(500 MHz, MeOD) δ 9.08(s, 1H), 6.90(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.50-5.35(m, 1H), 4.58-4.44(m, 2H), 3.67-3.43(m, 3H), 3.25-3.12(m, 2H), 2.57-1.96(m, 6H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.81-0.75(m, 2H). MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 555.3.

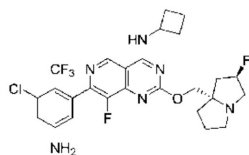
10

【0412】

実施例111: 7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-シクロブチル-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

20

【化238】



【0413】

実施例111は、シクロプロパンアミンをシクロブタンアミンに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 9.17(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.48-5.34(m, 1H), 4.50-4.39(m, 2H), 3.64-3.42(m, 3H), 3.24-3.14(m, 1H), 2.51-2.25(m, 7H), 2.17-1.82(m, 5H). MS(ESI, m/e) [M+H]⁺ 569.4.

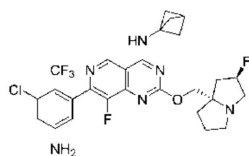
30

【0414】

実施例112: 7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-アミン

40

【化239】



【0415】

実施例112は、シクロプロパンアミンをビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミンに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得

50

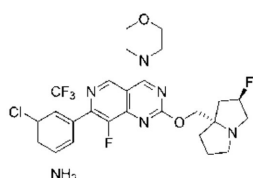
た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.47–5.36 (m, 1H), 4.50–4.37 (m, 2H), 3.67–3.42 (m, 3H), 3.24–3.15 (m, 1H), 2.62–2.31 (m, 9H), 2.28–1.96 (m, 4H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581.4.

【0416】

実施例 113: 3-クロロ-5-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-モルホリノピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリン

10

【化240】



【0417】

実施例 113は、シクロプロパンアミンをモルホリンに置き換えて、実施例 110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 6.94–6.88 (m, 1H), 6.53–6.46 (m, 1H), 5.48–5.34 (m, 1H), 4.50–4.34 (m, 2H), 4.14–4.08 (m, 4H), 3.87–3.85 (m, 4H), 3.60–3.42 (m, 3H), 3.23–3.14 (m, 1H), 2.52–1.94 (m, 6H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 585.3.

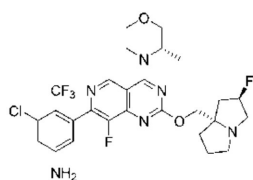
20

【0418】

実施例 114: 3-クロロ-5-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(S)-3-メチルモルホリノ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリン

30

【化241】



【0419】

実施例 114は、シクロプロパンアミンを(S)-3-メチルモルホリンに置き換えて、実施例 110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 6.98–6.84 (m, 1H), 6.54–6.47 (m, 1H), 5.52–5.32 (m, 1H), 4.95–4.92 (m, 1H), 4.55–4.38 (m, 3H), 4.05–3.53 (m, 8H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.59–1.99 (m, 6H), 1.65–1.55 (m, 3H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 599.2.

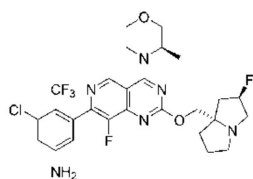
40

【0420】

実施例 115: 3-クロロ-5-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(R)

50

)-3-メチルモルホリノ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリン
【化242】



10

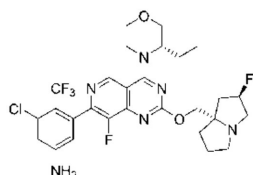
【0421】

実施例115は、シクロプロパンアミンを(R)-3-メチルモルホリンに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.05-3.58 (m, 5H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.48-1.89 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599.4.

【0422】

実施例116: 3-クロロ-5-(4-((S)-3-エチルモルホリノ)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリン
【化243】

20



30

【0423】

実施例116は、シクロプロパンアミンを(S)-3-エチルモルホリンに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.02 (s, 1H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.60-6.41 (m, 1H), 5.50-5.32 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 3H), 4.01-3.92 (m, 3H), 3.82-3.49 (m, 6H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.50-2.01 (m, 8H), 1.05-0.94 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613.2.

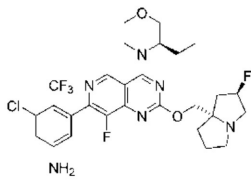
【0424】

実施例117: 3-クロロ-5-(4-((R)-3-エチルモルホリノ)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-4-(トリフルオロメチル)アニリン

40

50

【化 2 4 4】



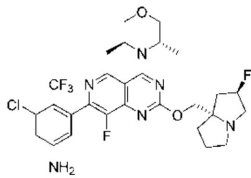
【0 4 2 5】

実施例 1 1 7 は、シクロプロパンアミンを (R) - 3 - エチルモルホリンに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.53 - 6.48 (m, 1H), 5.57 - 5.41 (m, 1H), 4.60 - 4.27 (m, 3H), 4.01 - 3.95 (m, 3H), 3.82 - 3.62 (m, 6H), 2.57 - 2.43 (m, 2H), 2.36 - 2.05 (m, 6H), 1.02 - 0.96 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613.2.

【0 4 2 6】

実施例 1 1 8 : 3 - クロロ - 5 - (4 - ((3S, 5S) - 3, 5 - ジメチルモルホリン) - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン

【化 2 4 5】



【0 4 2 7】

実施例 1 1 8 は、シクロプロパンアミンを (3S, 5S) - 3, 5 - ジメチルモルホリンに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 5.54 - 5.40 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.53 (m, 5H), 2.63 - 2.00 (m, 6H), 1.27 - 1.18 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+1]⁺ 613.5.

【0 4 2 8】

実施例 1 1 9 : 3 - クロロ - 5 - (8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 4 - (2 - メチルモルホリノ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン - 7 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) アニリン

10

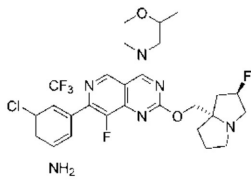
20

30

40

50

【化 2 4 6】



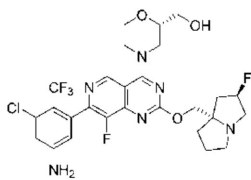
【0 4 2 9】

実施例 1 1 9 は、シクロプロパンアミンを 2-メチルモルホリンに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.13–8.96 (m, 1H), 7.05–6.84 (m, 1H), 6.59–6.42 (m, 1H), 5.53–5.36 (m, 1H), 4.60–4.49 (m, 3H), 4.48–4.41 (m, 1H), 4.07–3.98 (m, 1H), 3.81–3.73 (m, 2H), 3.63–3.56 (m, 3H), 3.29–3.22 (m, 3H), 2.56–1.99 (m, 6H), 1.29–1.21 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599.2.

【0 4 3 0】

実施例 1 2 0 : ((2S)-4-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-イル)メタノール

【化 2 4 7】



【0 4 3 1】

実施例 1 2 0 は、シクロプロパンアミンを (S)-モルホリン-2-イルメタノールに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.07 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.50–5.34 (m, 1H), 4.68–4.32 (m, 4H), 4.08–4.05 (m, 1H), 3.84–3.44 (m, 9H), 3.28–3.34 (m, 1H), 2.51–1.92 (m, 6H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 615.5.

【0 4 3 2】

実施例 1 2 1 : 1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ペリリジン-4-カルボニトリル

10

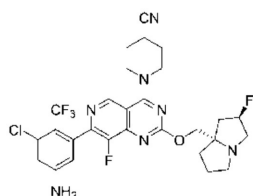
20

30

40

50

【化 2 4 8】



【 0 4 3 3】

実施例 1 2 1 は、シクロプロパンアミンをピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.52–5.34 (m, 1H), 4.54–4.25 (m, 4H), 3.97–3.86 (m, 2H), 3.62–3.47 (m, 3H), 3.26–3.18 (m, 2H), 2.57–1.98 (m, 10H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 608.2.

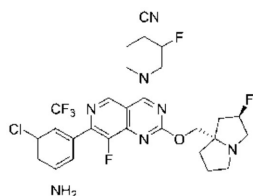
10

【 0 4 3 4】

実施例 1 2 2 : 1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-カルボニトリル

20

【化 2 4 9】



【 0 4 3 5】

実施例 1 2 2 は、シクロプロパンアミンを 3-フルオロピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.53–5.36 (m, 1H), 5.20–5.02 (m, 1H), 4.79–4.46 (m, 4H), 4.00–3.85 (m, 1H), 3.65–3.50 (m, 5H), 2.54–2.01 (m, 8H). MS (ESI, m/e) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 626.2.

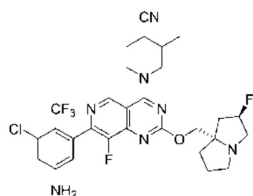
30

【 0 4 3 6】

実施例 1 2 3 : 1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

40

【化 2 5 0】



50

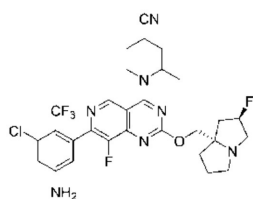
【0437】

実施例123は、シクロプロパンアミンを3-メチルピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.58-5.40 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 6H), 2.88-2.05 (m, 10H), 1.30-1.18 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 622.2.

【0438】

実施例124：1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-2-メチルピペリジン-4-カルボニトリル

【化251】



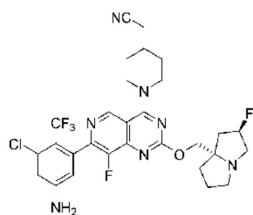
【0439】

実施例124は、シクロプロパンアミンを2-メチルピペリジン-4-カルボニトリルに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H), 6.98-6.86 (m, 1H), 6.64-6.45 (m, 1H), 5.58-5.41 (m, 1H), 5.20-5.06 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 3H), 3.89-3.60 (m, 4H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.68-1.99 (m, 10H), 1.56-1.50 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 622.2.

【0440】

実施例125：2-(1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アセトニトリル

【化252】



【0441】

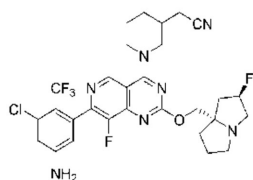
実施例125は、シクロプロパンアミンを2-(ピペリジン-4-イル)アセトニトリルに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.80-3.38 (m, 6

H), 2.56–2.28 (m, 4H), 2.26–1.95 (m, 7H), 1.62–1.56 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 622.5.

【0442】

実施例126: 2-(1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)アセトニトリル

【化253】



10

【0443】

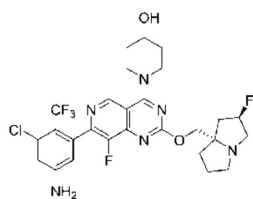
実施例126は、シクロプロパンアミンを2-(ピペリジン-3-イル)アセトニトリルに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.54–5.37 (m, 1H), 4.82–4.70 (m, 2H), 4.60–4.45 (m, 3H), 3.77–3.55 (m, 4H), 2.64–1.50 (m, 14H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 622.2.

20

【0444】

実施例127: 1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オール

【化254】



30

【0445】

実施例127は、シクロプロパンアミンをピペリジン-4-オールに置き換えて、実施例110に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.59–5.42 (m, 1H), 4.65–4.50 (m, 3H), 4.46–4.33 (m, 2H), 4.10–4.00 (m, 1H), 3.90–3.67 (m, 5H), 2.65–2.02 (m, 8H), 1.80–1.69 (m, 2H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 599.2.

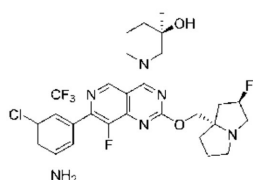
40

【0446】

実施例128: (R)-1-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペリジン-3-オール

50

【化 2 5 5】



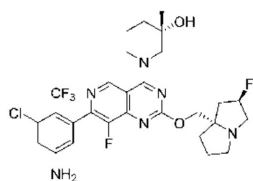
【0 4 4 7】

実施例 1 2 8 は、シクロプロパンアミンを (3 R) - 3 - メチルピペリジン - 3 - オールに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.65 - 5.48 (m, 1H), 4.74 - 4.68 (m, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.06 - 3.84 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.29 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613.2.

【0 4 4 8】

実施例 1 2 9 : (S) - 1 - (7 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル)メトキシ)ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペリジン - 3 - オール

【化 2 5 6】



【0 4 4 9】

実施例 1 2 9 は、シクロプロパンアミンを (S) - 3 - メチルピペリジン - 3 - オールに置き換えて、実施例 1 1 0 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.57 - 5.38 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 3.75 - 3.53 (m, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 1.99 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.28 (s, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 613.2.

【0 4 5 0】

実施例 1 3 0 : 1 - (7 - (5 - アミノ - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル)メトキシ)ピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - エチルピペリジン - 3 - オール

10

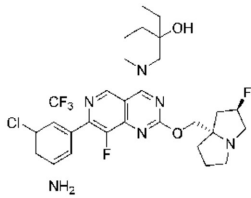
20

30

40

50

【化 2 5 7】



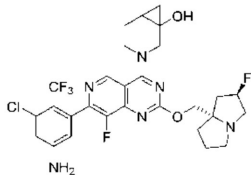
【 0 4 5 1】

実施例 130 は、シクロプロパンアミンを 3-エチルピペリジン-3-オールに置き換えて、実施例 110 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.20 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.51–5.34 (m, 1H), 4.64–4.28 (m, 4H), 3.69–3.39 (m, 5H), 3.26–3.18 (m, 1H), 2.53–1.50 (m, 12H), 1.02–0.94 (m, 3H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 627.4.

【 0 4 5 2】

実施例 131: 3-(7-(5-アミノ-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-オール

【化 2 5 8】



【 0 4 5 3】

実施例 131 は、シクロプロパンアミンを 3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-1-オールに置き換えて、実施例 110 に記載したものと同様の手順で調製して、表題生成物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.53–5.36 (m, 1H), 4.54–4.43 (m, 3H), 4.20–4.17 (m, 1H), 4.06–3.97 (m, 1H), 3.73–3.52 (m, 4H), 3.29–3.21 (m, 1H), 2.57–1.82 (m, 8H), 1.47–1.38 (m, 1H), 1.03–0.97 (m, 1H), 0.64–0.58 (m, 1H). MS (ESI, m/e) [M+H]⁺ 611.5.

【 0 4 5 4】

アッセイ

生化学アッセイ

KRAS WT 及び KRAS G12V プローブ置換アッセイ

このアッセイは、GDP 負荷 KRAS タンパク質に結合し、KRAS 結合部位を占めるビオチン化プローブを置換することができる化合物を同定するために使用された。GST タグ付き GDP 負荷 WT KRAS (アミノ酸 1~169) 及び GST タグ付き GDP 負荷 KRAS G12V (アミノ酸 1~169) を、E. coli で発現させ、社内で精製した。全てのタンパク質及び反応溶液を、50 mM HEPES pH 7.5、50 mM NaCl、1 mM MgCl₂、1 mM TCEP、0.01% BSA、及び 0.008% Brj-35 を含有するアッセイ緩衝液中で調製した。精製した WT KRAS (3

nMの最終濃度)またはKRAS G12Vタンパク質(2nMの最終濃度)を、アッセイプレート(384ウェルマイクロプレート、ブラック、Corning)中の3倍連続希釈した化合物とインキュベートした。プレートを、24℃で1時間インキュベートする。インキュベーション後、WT KRASについてはビオチン化プローブ1(60nMの最終アッセイ濃度)、KRAS G12Vについてはビオチン化プローブ2(2.5nMの最終アッセイ濃度)をそれぞれアッセイプレートに添加した。24℃で1時間インキュベートした後、Mab抗GST-Tbクリプテート(Cisbio)及びストレプトアビジン-XL665(Cisbio)を添加し、さらに24℃でさらに1時間インキュベートした。TR-FRETシグナル(励起337nm、放出665nm/620nm)をBMG PHERAstar FSX機器で読み取った。化合物濃度の増加の存在下でのビオチン化プローブとのKRASタンパク質結合の阻害パーセンテージを、665nmでの蛍光の620nmでの蛍光に対する比率に基づいて計算した。各化合物のIC₅₀値を、Dotmaticsによる4パラメータロジスティックモデルにデータを当てはめて導き出した。

10

【0455】

KRAS WT及びKRAS G12Dプローブ置換アッセイ

このアッセイは、GDP負荷KRASタンパク質に結合し、KRAS結合部位を占めるビオチン化プローブを置換することができる化合物を同定するために使用された。GSTタグ付きGDP負荷WT KRAS(アミノ酸1~188)及びGSTタグ付きGDP負荷KRAS G12D(アミノ酸1~188)を、E.coliで発現させ、社内で精製した。全てのタンパク質及び反応溶液を、50mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、1mM MgCl₂、1mM TCEP、0.01%BSA、及び0.008%Brj-35を含有するアッセイ緩衝液中で調製した。精製したWT KRAS(3nMの最終濃度)またはKRAS G12Dタンパク質(0.5nMの最終濃度)を、アッセイプレート(384ウェルマイクロプレート、ブラック、Corning)中の3倍連続希釈した化合物とインキュベートした。プレートを、24℃で1時間インキュベートする。インキュベーション後、WT KRASについてはビオチン化プローブ1(60nMの最終アッセイ濃度)及びKRAS G12Dについてはビオチン化プローブ2(4nMの最終アッセイ濃度)をそれぞれアッセイプレートに添加した。24℃で1時間インキュベートした後、Mab抗GST-Tbクリプテート(Cisbio)及びストレプトアビジン-XL665(Cisbio)を添加し、さらに24℃でさらに1時間インキュベートした。TR-FRETシグナル(励起337nm、放出665nm/620nm)をBMG PHERAstar FSX機器で読み取った。化合物濃度の増加の存在下でのビオチン化プローブとのKRASタンパク質結合の阻害パーセンテージを、665nmでの蛍光の620nmでの蛍光に対する比率に基づいて計算した。各化合物のIC₅₀値を、Dotmaticsによる4パラメータロジスティックモデルにデータを当てはめて導き出した。

20

30

【0456】

KRAS G12V pERKアッセイ

この研究では、SW620細胞株を使用した。細胞を、10%ウシ胎児血清(Thermo Fisher)、50単位/mLペニシリン及びストレプトマイシン(Thermo Fisher)を補充したRPMI1640中で維持し、空气中5%CO₂の加湿雰囲気中で37℃に保持した。細胞を、購入した元の細胞から30継代以内の凍結ストックから復元した。ウェル当たり40000個の細胞を96ウェルプレートに播種し、一晚インキュベートした。細胞を10点希釈系列で処理した。最終的な化合物濃度は、0~10µMである。化合物処理2時間後、細胞を溶解し、細胞溶解物中のpERK1/2(THR202/TYR204)レベルをHTRFキット(Cisbio)によって検出した。簡単に説明すると、96ウェルプレートの各ウェルから合計16µLの細胞溶解物を384ウェル白色アッセイプレートに移した。各ウェルからの溶解物を、2µLのEu3+クリプテート(ドナー)標識抗ホスホERK1/2、及び2µLのD2(アクセプター)

40

50

標識抗ホスホERK1／2 抗体（C i s b i o）と、暗所で一晚室温でインキュベートした。ドナー及びアクセプターが近接しているとき、レーザーによるドナーの励起が、アクセプターへの蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を引き起こし、次に655nmの波長で蛍光を発する。FRETシグナルを、PHERAstar FSXリーダー（BMGLabtech）を使用して測定した。IC50の決定は、Dotmaticsを使用して、阻害剤濃度の対数に対してパーセント阻害の曲線を適合させることによって実施した。

【0457】

KRAS G12D pERKアッセイ

この研究では、AsPC-1細胞株を使用した。細胞を、10%ウシ胎児血清（ThermoFisher）、50単位／mLペニシリン及びストレプトマイシン（ThermoFisher）を補充したRPMI-1640中で維持し、空气中5%CO₂の加湿雰囲気中で37℃に保持した。細胞を、購入した元の細胞から30継代以内の凍結ストックから復元した。ウェル当たり30000個の細胞を96ウェルプレートに播種し、一晚インキュベートした。細胞を10点希釈系列で処理した。最終的な化合物濃度は、0～10μMである。化合物処理2時間後、細胞を溶解し、細胞溶解物中のpERK1／2（THR202／TYR204）レベルをHTRFキット（C i s b i o）によって検出した。簡単に説明すると、96ウェルプレートの各ウェルから合計16μLの細胞溶解物を384ウェル白色アッセイプレートに移した。各ウェルからの溶解物を、2μLのEu3＋クリプテート（ドナー）標識抗ホスホERK1／2、及び2μLのD2（アクセプター）標識抗ホスホERK1／2 抗体（C i s b i o）と、暗所で一晚室温でインキュベートした。ドナー及びアクセプターが近接しているとき、レーザーによるドナーの励起が、アクセプターへの蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）を引き起こし、次に655nmの波長で蛍光を発する。FRETシグナルを、PHERAstar FSXリーダー（BMGLabtech）を使用して測定した。IC₅₀の決定は、Dotmaticsを使用して、阻害剤濃度の対数に対してパーセント阻害の曲線を適合させることによって実施した。

【0458】

活性の表

表1、2及び3の化合物の各々は、本明細書に提供される生化学アッセイのうちの1つ以上で試験され、その中で活性を有することが見出された。

表1.

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物 番号	G12V プ ローブ IC ₅₀ /nM	G12D プ ローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /N m	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM	化合物 番号	G12V プ ローブ IC ₅₀ /nM	G12D プ ローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /N m	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM
1	4.2	22	129	2464	17	43			
2	16				18	13			
3	6.2				19	9.9			
4	29				20	7.9			
5	45				21	4.1			
6	54				22	367			
7	4.2		220		23	23			
8	43				24	24			
9	2.5				25	38			
10	19				26	11			
11	4.4				27	503			
12	3.7				28	3.8			
13	20				29	15			
14	13				30	3.5			
15	17				31	57			
16	14				32	21			

表 2 .

【表 3 - 1】

化合物番号	G12V プローブ IC ₅₀ /nM	G12D プローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /Nm	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM	化合物番号	G12V プローブ IC ₅₀ /nM	G12D プローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /Nm	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM
33	2.6		333		72	2.0			
34	52				73	6.8			
35	30				74	1.9			
36	19				75	3.8			
37	6.0		449		76	21			
38	25				77	17			
39	5.5		410		78	3.3			
40	12				79	28			
41	12				80	17			
42	70				81	4.9			
43	7.1		356		82	0.74		199	
44	14				83	6.4			
45	15				84	0.98			
46	7.1				85	2.3			
47	1.9				86	0.8	23	715	5440
48	4.1				87	0.77		108	
49	3.0				88	1.4			
50	13				89	2.4			
51	11				90	4.2			
52	19				91	3.8			
53	12				92	2.8			
54	41				93	2.2			
55	168				94	2.5			
56	22				95	2.7			
57	180				96	1.5			
58	40				97	3.8			
59	27				98	51			
60	2.1		413		99	2.8			
61	14				100	0.74	0.34	18	56
62	22				101	0.28		11	
63	11				102	46			
64	4.3				103	11			
65	4.1				104	7.0			
66	7.7				105	25			
67	30				106	23			
68	0.77	6.6	76	686	107	73			

【表 3 - 2】

69	17				108	>1000			
70	7.5				109	>1000			
71	10								

【表 4】

化合物番号	G12V プローブ IC ₅₀ /nM	G12D プローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /Nm	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM	化合物番号	G12V プローブ IC ₅₀ /nM	G12D プローブ IC ₅₀ /nM	SW620 pERK IC ₅₀ /Nm	AsPC-1 pERK IC ₅₀ /nM
110	17				121	13			
111	40				122	28			
112	19				123	22			
113	11				124	15			
114	9.2				125	81			
115	6.5				126	6.3			
116	4.4				127	21			
117	12				128	2.6	1.2	84	76
118	23				129	15			
119	24				130	32			
120	6.6				131	23			

10

20

【0459】

表 1～3 のデータによって実証されるように、本発明者らは、表 1～3 の例示的な化合物が、K R A S G 1 2 V の活性を調節または阻害することを驚くべきことにかつ予想外に発見した。

【0460】

多くの参考文献が引用されており、それらの開示は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/083294
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/14(2006.01)i; A61K31/517(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D,A61K,A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS,DWPI;CNKI;Web of science;REGISTRY(STN);CAPLUS(STN);beigene,KRAS,inhibit,cancer,tumor,pyrrolizin,pyrimidin,pyrido		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022031678 A1 (MIRATI THERAPEUTICS,INC. et al.) 10 February 2022 (2022-02-10) claims 1,48-51,description paragraph [0057]	1-34
PX	WO 2022132200 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 23 June 2022 (2022-06-23) claims 1-67	1-34
PX	WO 2022214102 A1 (HANGZHOU INNOGATE PHARMA CO.,LTD.) 13 October 2022 (2022-10-13) claims 1-23	1-34
PX	CN 115304623 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 November 2022 (2022-11-08) claims 1-12	1-34
PX	WO 2022247760 A1 (SHANGHAI KECHOW PHARMA, INC.) 01 December 2022 (2022-12-01) claim 1,description pages 15-39	1-34
PX	WO 2022248885 A2 (REDX PHARMA PLC.) 01 December 2022 (2022-12-01) claims 1-22	1-34
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 June 2023		Date of mailing of the international search report 15 June 2023
Name and mailing address of the ISA/CN CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China		Authorized officer JIN,Ying Telephone No. (+86) 010-53962308

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/083294

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023020518 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 23 February 2023 (2023-02-23) claims 1-58	1-34
PX	WO 2023020521 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 23 February 2023 (2023-02-23) claims 1-48	1-34
PX	WO 2022177917 A2 (THERAS INC. et al.) 25 August 2022 (2022-08-25) claim 1, description pages 472-493, 510-533	1-34
PX	WO 2023004102 A2 (THERAS INC. et al.) 26 January 2023 (2023-01-26) claim 1, description pages 454-628	1-34
E	WO 2023056951 A1 (MINDRANK AI LTD.) 13 April 2023 (2023-04-13) description pages 56-268	1-34
E	WO 2023061294 A1 (ZAI LAB (SHANGHAI) CO., LTD.) 20 April 2023 (2023-04-20) claims 1-27	1-34
E	WO 2023081840 A1 (FRONTIER MEDICINES CORP.) 11 May 2023 (2023-05-11) claims 1-119	1-34
E	WO 2023072188 A1 (BETTA PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 04 May 2023 (2023-05-04) claims 1-32	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/083294

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **33-34**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 33-34 relates to methods of treatment for diseases of the living human or animal body as defined in PCT Rule 39.1(iv). This report is based on the use of the compounds in the manufacture of medicament for treating the corresponding diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/083294

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022031678	A1	10 February 2022	None			
WO	2022132200	A1	23 June 2022	US	2023072276	A1	09 March 2023
WO	2022214102	A1	13 October 2022	None			
CN	115304623	A	08 November 2022	None			
WO	2022247760	A1	01 December 2022	None			
WO	2022248885	A2	01 December 2022	WO	2022248885	A3	16 February 2023
WO	2023020518	A1	23 February 2023	None			
WO	2023020521	A1	23 February 2023	None			
WO	2022177917	A2	25 August 2022	WO	2022177917	A3	22 September 2022
				TW	202245779	A	01 December 2022
WO	2023004102	A2	26 January 2023	WO	2023004102	A3	02 March 2023
WO	2023056951	A1	13 April 2023	None			
WO	2023061294	A1	20 April 2023	None			
WO	2023081840	A1	11 May 2023	None			
WO	2023072188	A1	04 May 2023	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 35/00	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

(72)発明者 サン、ハンジ
中華人民共和国 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

(72)発明者 リウ、ファキン
中華人民共和国 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

(72)発明者 ワン、セ
中華人民共和国 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

(72)発明者 ワン、ジウェイ
中華人民共和国 ベイジン 102206、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 30

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB05 CB09 CB22 GA16 MA01 MA04
NA14 ZB26 ZC41