

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-508755

(P2024-508755A)

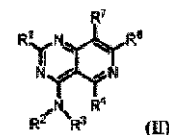
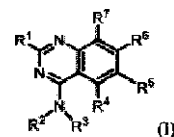
(43)公表日 令和6年2月28日(2024.2.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	4 C 0 5 0	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	4 C 0 6 3	1 1 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 0 6 5	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 7 2	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517	4 C 0 8 4	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全560頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-549605(P2023-549605)	(71)出願人	523310549		
(86)(22)出願日	令和4年2月15日(2022.2.15)		セラス, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年9月29日(2023.9.29)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/016487		0 4, パロ アルト, ポーター ドライ		
(87)国際公開番号	WO2022/177917		ブ 3 1 6 0		
(87)国際公開日	令和4年8月25日(2022.8.25)	(71)出願人	517384800		
(31)優先権主張番号	63/150,011		ライドス・バイオメディカル・リサーチ		
(32)優先日	令和3年2月16日(2021.2.16)		・インコーポレイテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、メリーランド・2 1 7		
(31)優先権主張番号	63/246,181		0 2、フレデリック、ボイルズ・ストリ		
(32)優先日	令和3年9月20日(2021.9.20)		ート・1 0 5 0、ビー・オー・ボックス		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(71)出願人	522457759		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		ローレンス リバーモア ナショナル		
			セキュリティ, エルエルシー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 K R A S を阻害するための組成物及び方法

(57)【要約】

本明細書では、化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、ならびにこれらを含む医薬組成物が提供される。また、K R A S（例えば、G 1 2 D突然変異を有する K R A S）を調節（例えば、阻害）し、がんなどの疾患または障害の治療を必要とする対象の疾患または障害を治療するのにこれらを使用する方法も本明細書に提供される。別の態様では、本開示は、式 I または式 I I で表される化合物を、薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。

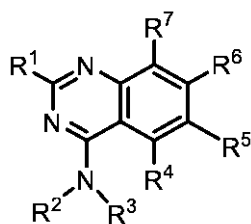


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I で表される化合物：

【化 1】



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、前記複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H、3～6 員の炭素環、及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、ただし、前記 3～6 員の炭素環または前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

20

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、3～6 員の複素環、5～6 員のヘテロアリール、及びフェニルから選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環、複素環、ヘテロアリール、及びフェニルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

30

R^6 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、または二環式ヘテロアリールであり、ただし、任意のフェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、及び二環式ヘテロアリールは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、任意のアルキル複素環のアルキル部分は $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

40

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、ハロゲン、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

50

、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び3～6員の複素環から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、3～6員の複素環、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、及び3～6員の炭素環から独立して選択され、各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

10

20

30

40

50

【請求項2】

R^1 が、 $-OR^8$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^8 が複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^8 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

R^8 が、アルキル複素環であり、前記アルキル複素環が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項6】

前記アルキル複素環が $-CH_2$ （複素環）であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

前記アルキル複素環の前記複素環が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環であり、前記複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項5または6に記載の化合物。

【請求項8】

R^8 が、1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

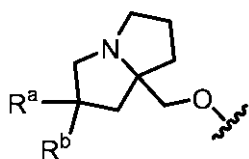
各 R^{16} が、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただ

し、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

— OR^8 が、

【化 2】



10

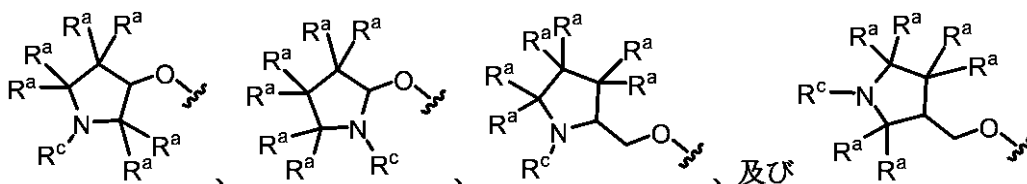
であり、

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、— OR^{12} 、及び H から選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、請求項 1、2、及び 5 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

— OR^8 が、

【化 3】



20

から選択され、

ただし、

各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、— OR^{12} 、及び H から独立して選択され、

R^c は、 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

ただし、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

1 つの R^a が、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び — OR^{12} から選択され、他の R^a が H である、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

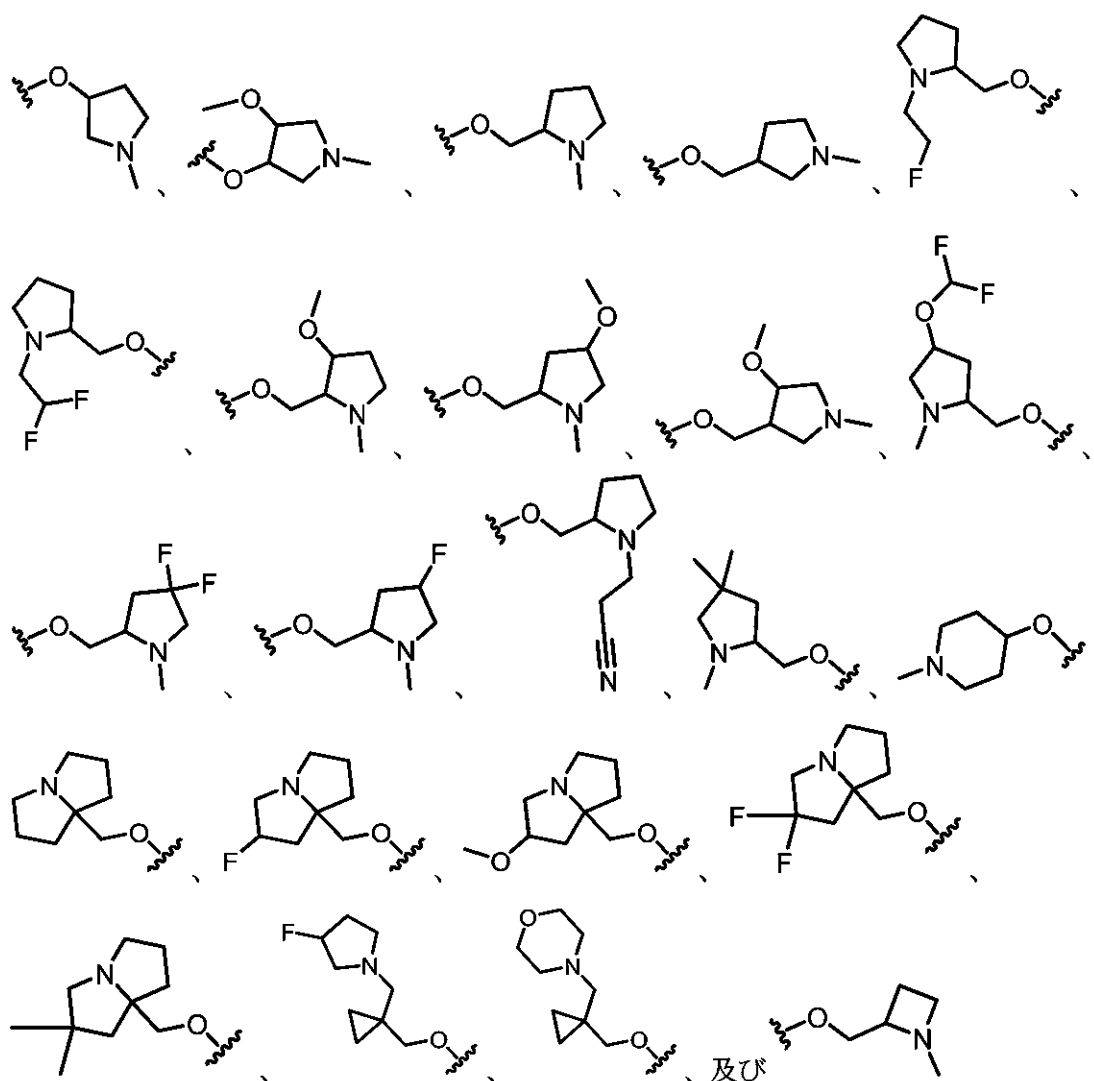
— OR^8 が、

30

40

50

【化 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R¹が、窒素原子を含む4～6員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁶で置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 15】

各 R¹⁶ が、-N(R¹²)₂、C₁~₆ アルキル、及び 3~6 員の複素環から独立して選択される、請求項 1 または 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 が、

【化 5】



から選択される、請求項 1、14、及び 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R¹が、Hである、請求項1に記載の化合物

【請求項 18】

R^2 が、Hである、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^2 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 が 3～6 員の炭素環である、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

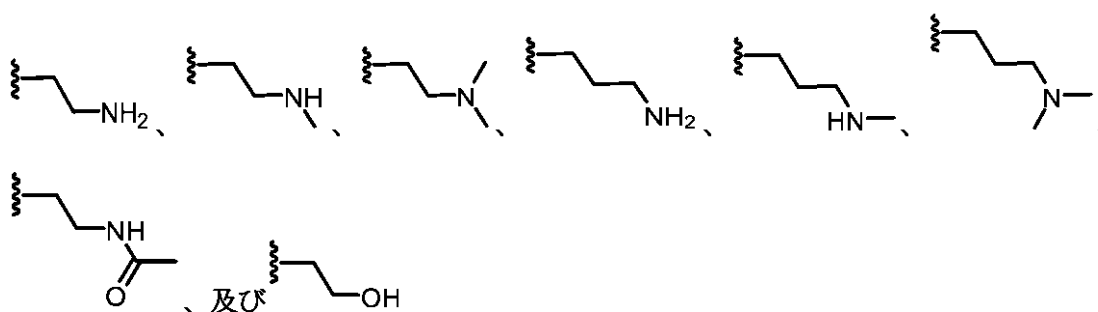
【請求項 22】

R^9 が、 $-N(R^{17})_2$ である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^3 が、

【化 6】



20

から選択される、請求項 1 または 21 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された炭素環である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 25】

R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された 4～6 員の炭素環である、請求項 24 に記載の化合物。

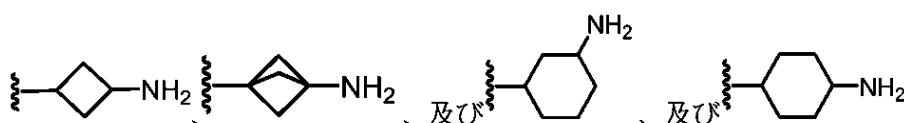
【請求項 26】

R^{10} が $-N(R^{19})_2$ であり、各 R^{19} が、非置換または置換 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択される、請求項 24 または 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R^3 が、

【化 7】



40

から選択される、請求項 1、25、及び 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された複素環である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 29】

50

R^3 が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、請求項 28 に記載の化合物。

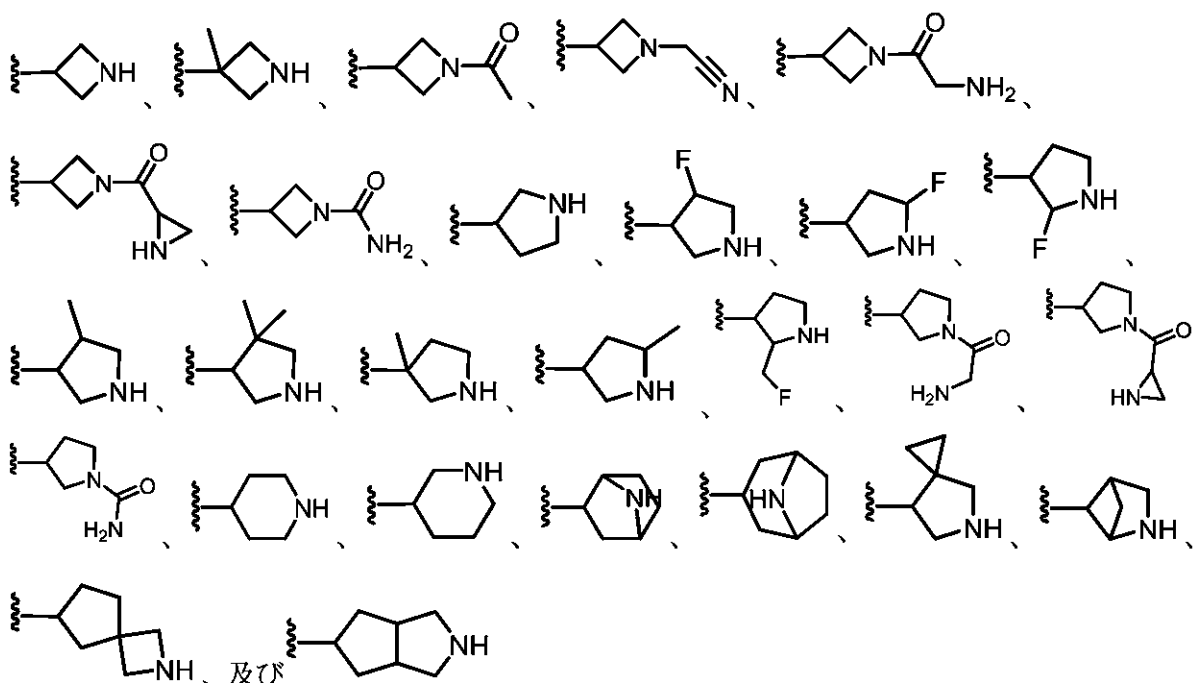
【請求項 30】

各 R^{10} が、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、及び $C_1\sim 6 \text{ アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6 \text{ アルキル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換されている、請求項 28 または 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^3 が、
【化 8】

10



20

30

から選択される、請求項 1 及び 28～30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 0～2 個のさらなるヘテロ原子を有する 4～9 員の複素環を形成し、前記複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている、請求項 32 に記載の化合物。

40

【請求項 34】

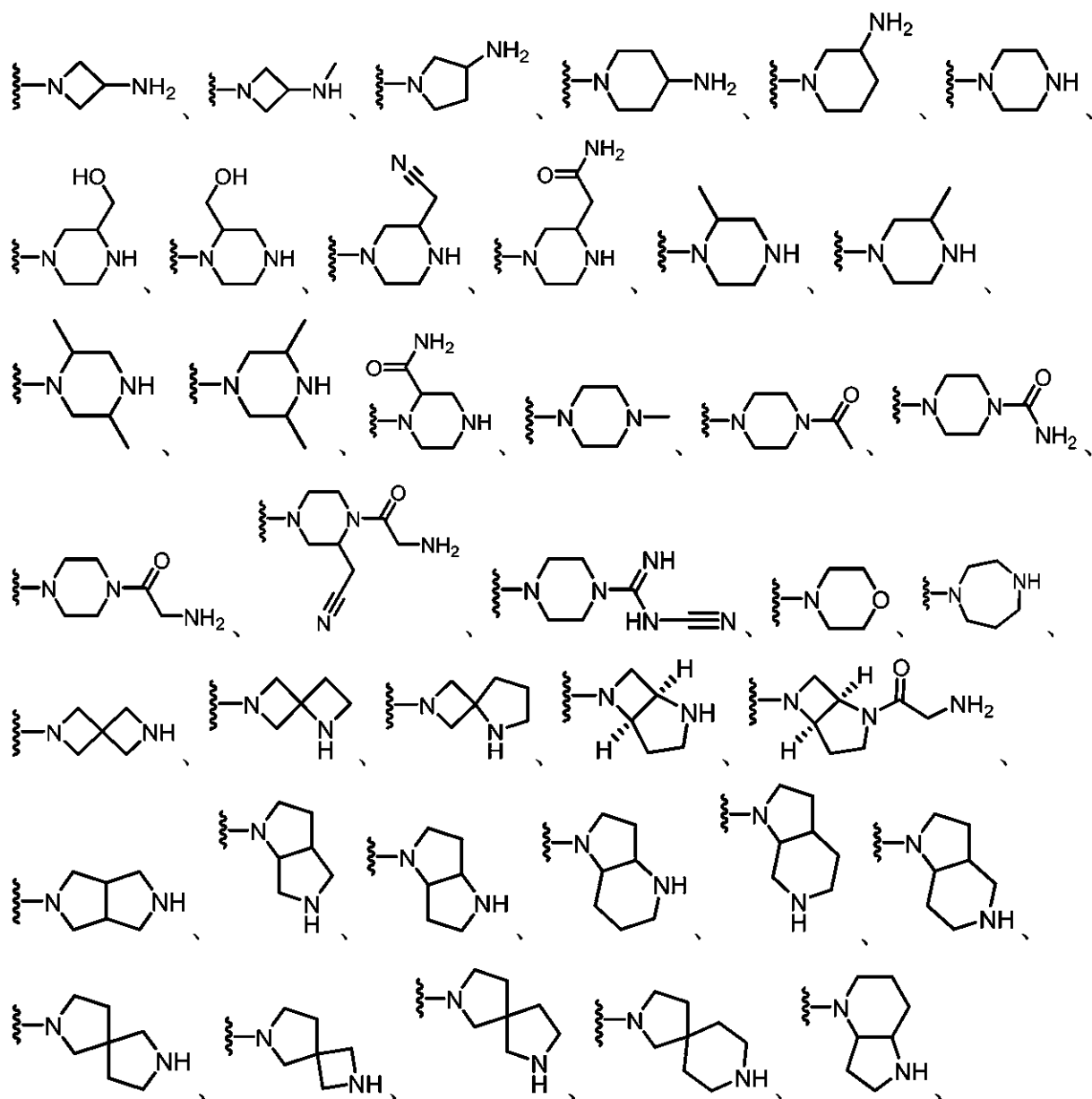
各 R^{11} が、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、及び $C_1\sim 6 \text{ アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6 \text{ アルキル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換されている、請求項 1、32、及び 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

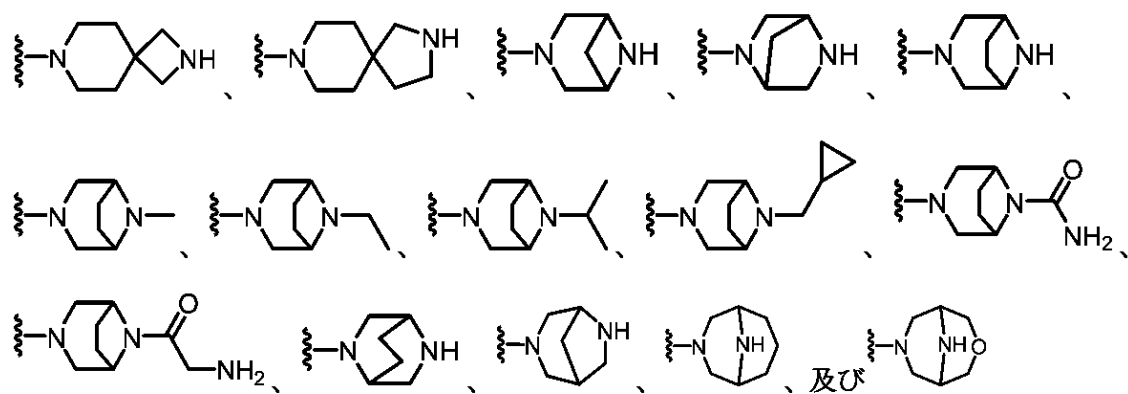
R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、

50

【化 9 - 1】



【化 9 - 2】



10

20

30

40

50

から選択される複素環を形成する、請求項 1、32、及び 33 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 36】

R^6 が、二環式アリールまたは二環式ヘテロアリールであり、ただし、前記アリールまたはヘテロアリールは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換されている、請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 37】

R^6 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換された窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 9～10 員のヘテロアリールである、請求項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 38】

R^6 が、1 つ以上の R^{15} で置換されている、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

各 R^{15} が、ハロゲン、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

少なくとも 1 つの R^{15} が、 $-N(R^{12})_2$ である、請求項 38 または 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

少なくとも 1 つの R^{15} がハロゲンである、請求項 38～40 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 42】

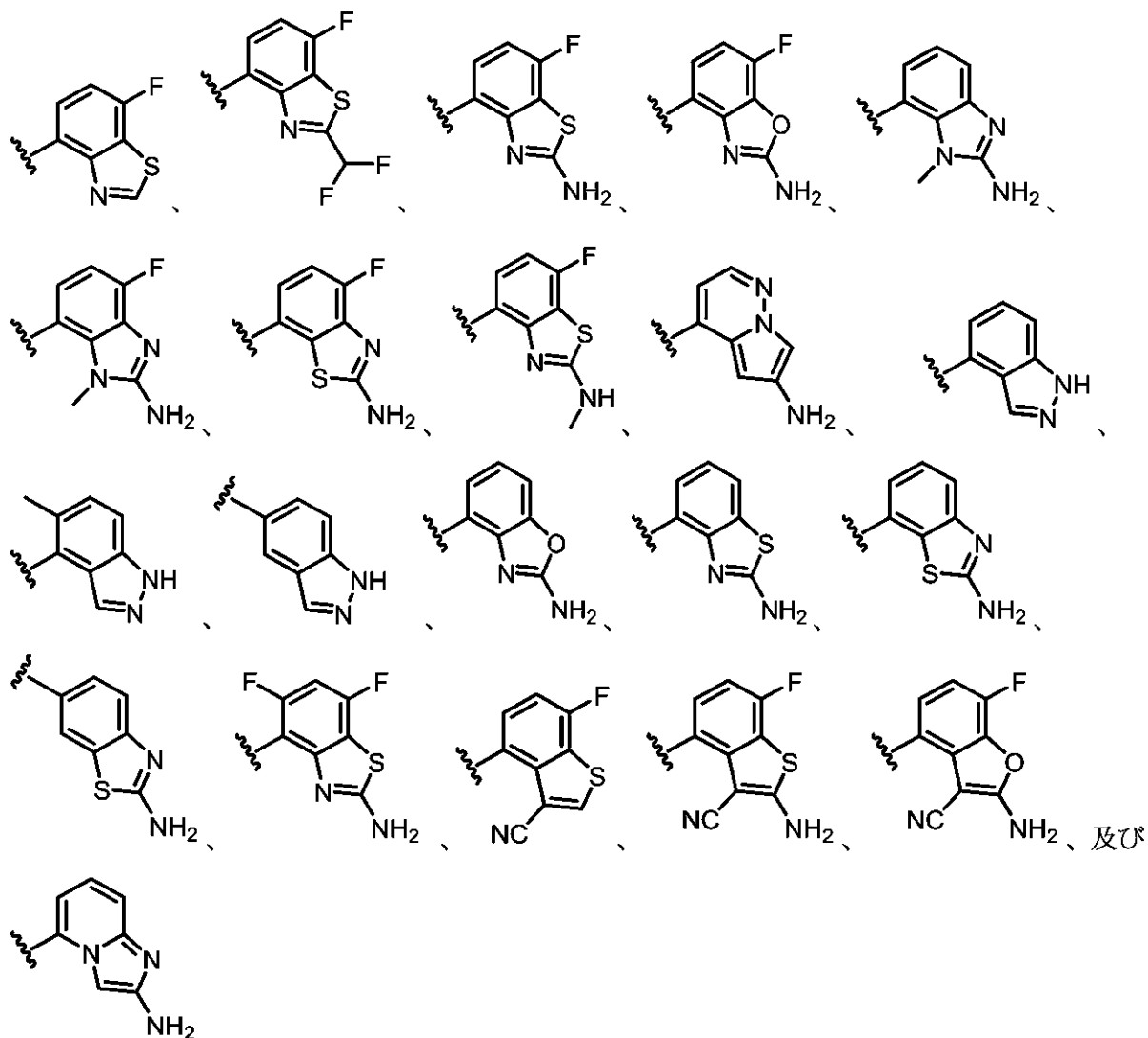
R^6 が、

30

40

50

【化 10】



10

20

30

から選択される、請求項 1、36、及び 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 43】

R⁶ が、1 つ以上の R¹⁵ で置換されたナフチルである、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R⁶ が、フェニルまたは単環式ヘテロアリールであり、ただし、前記フェニルまたはヘテロアリールは非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁵ で置換されている、請求項 1～35 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 45】

R⁴ が H である、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 46】

R⁴ が、-OR¹² である、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 47】

R⁵ が、H、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルキニル、3～6 員の炭素環、5～6 員のヘテロアリール、及びフェニルから選択され、ただし、任意の C₁～6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹³ で置換され、任意の炭素環、ヘテロアリール、及びフェニルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁴ で置換されている、請求項 1～46 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 48】

40

50

R^5 が H である、請求項 47 に記載の化合物

【請求項 49】

R^5 がハロゲンである、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

R^5 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 51】

R^5 が、3～6 員の炭素環、5～6 員のヘテロアリール、及びフェニルから選択され、ただし、任意の炭素環、ヘテロアリール、及びフェニルが非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換されている、請求項 47 に記載の化合物。

10

【請求項 52】

R^7 がハロゲンである、請求項 1～51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 53】

R^7 が $-CN$ である、請求項 1～51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 54】

R^2 が、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^5 が、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

20

R^6 が、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^8 が、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{10} が、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6} \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_{1\sim6} \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{14} が、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} が、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

30

各 R^{16} が、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

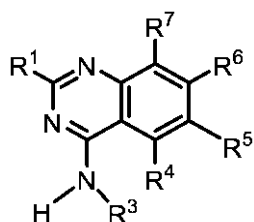
各 R^{20} が、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択される、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 55】

40

式 I A：

【化 11】



(I A)

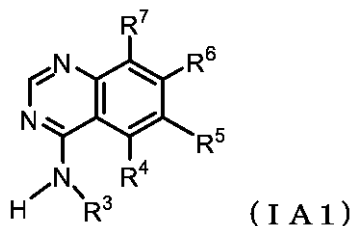
50

のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

式 I A 1 :

【化 1 2】



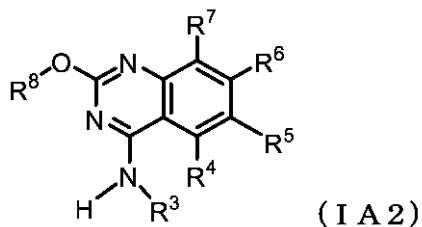
10

のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

式 I A 2 :

【化 1 3】



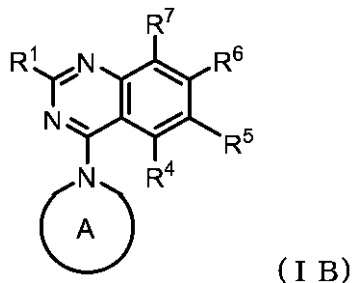
20

のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 5 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

式 I B :

【化 1 4】



30

40

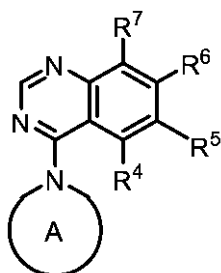
のもの、またはその薬学的に許容される塩（式中、
環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 1} で置換された複素環である）である、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

式 I B 1 :

50

【化 1 5】



(I B 1)

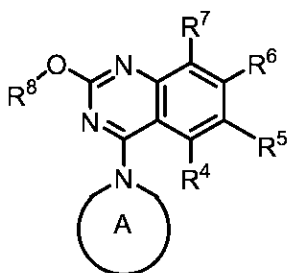
10

のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 8 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

【化 1 6】

式 I B 2 :



(I B 2)

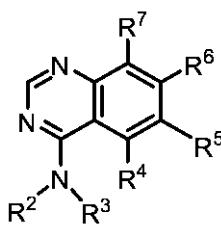
20

のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 5 8 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

式 I C :

【化 1 7】



(I C)

40

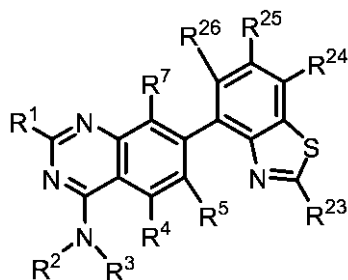
のもの、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 5 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 2】

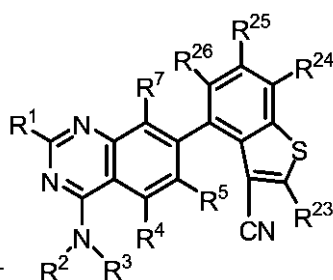
式 I D または I D ' :

50

【化 1 8】



(ID) または



(ID')

10

のもの、またはその薬学的に許容される塩（式中、

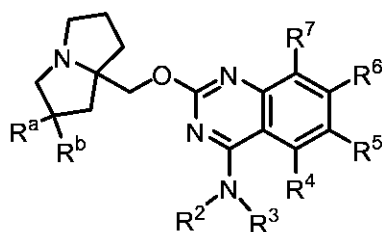
R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ 及び $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{12})_2$ から選択され、
 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている）である、請求項 1 ～ 54 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 3】

式 IE :

【化 1 9】

20



(IE)

30

のもの、またはその薬学的に許容される塩（式中、

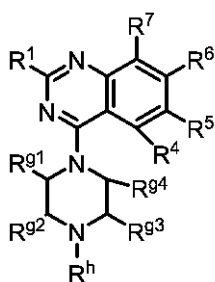
R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び H から独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている）である、請求項 1 ～ 54 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

式 IF :

【化 2 0】

40



(IF)

のもの、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルからそれぞれ独立して選

50

択されるか、または (a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は互いに結合して 4～6 員を含む第 2 の環を形成し、第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

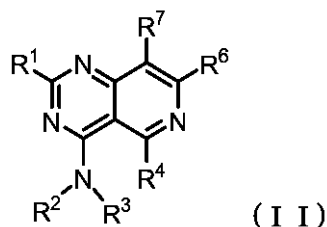
R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される) である、請求項 1～54 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 65】

式 II による化合物：

【化 21】

10



(II)

のもの、またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、前記複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

20

R^2 は、H、3～6 員の炭素環、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ただし、前記 3～6 員の炭素環または前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

30

R^6 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、または二環式ヘテロアリールであり、ただし、任意のフェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、及び二環式ヘテロアリールは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、任意のアルキル複素環のアルキル部分は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

40

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、ハロゲン、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

50

、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び3～6員の複素環から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、3～6員の複素環、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、ハロゲン、及び3～6員の炭素環から独立して選択され、各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【請求項66】

R^1 が、 $-OR^8$ である、請求項65に記載の化合物。

【請求項67】

R^8 が複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項65または66に記載の化合物。

【請求項68】

R^8 が、アルキル複素環であり、前記アルキル複素環が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項65または66に記載の化合物。

【請求項69】

前記アルキル複素環が $-CH_2$ （複素環）であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項68に記載の化合物。

【請求項70】

各 R^{16} が、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている、請求項65～69のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項71】

R^1 が、窒素原子を含む4～6員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、請求項65に記載の化合物。

【請求項72】

各 R^{16} が、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び3～6員の複素環から独立して選択される、請求項65または71に記載の化合物。

【請求項73】

R^1 がHである、請求項65に記載の化合物

【請求項74】

10

20

30

40

50

R^2 が H である、請求項 65～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 75】

R^2 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 65～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 76】

R^2 が 3～6 員の炭素環である、請求項 65～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 77】

R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項 65～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 78】

R^9 が、 $-N(R^{17})_2$ である、請求項 77 に記載の化合物。

【請求項 79】

R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された炭素環である、請求項 65～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 80】

R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された複素環である、請求項 65～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 81】

R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、請求項 65～76 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 82】

R^6 が、二環式アリールまたは二環式ヘテロアリールであり、ただし、前記アリールまたはヘテロアリールは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換されている、請求項 65～81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 83】

各 R^{15} が、ハロゲン、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される、請求項 82 に記載の化合物。

【請求項 84】

R^4 が H である、請求項 65～83 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 85】

R^7 がハロゲンである、請求項 65～84 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 86】

R^2 が、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^6 が、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^8 が、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{10} が、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6}\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_{1\sim6}\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、

任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{14} が、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} が、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} が、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} が、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル

10

20

30

40

50

、及びハロゲンから独立して選択される、請求項 65～85 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 87】

表 2～9 のいずれか 1 つから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 88】

請求項 1～87 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と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 89】

薬剤として使用するための、請求項 1～87 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。

10

【請求項 90】

薬剤の製造に使用するための、請求項 1～87 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。

【請求項 91】

前記薬剤が、G12D 変異を有する KRAS の阻害によって改善される疾患、障害、または状態の治療に有用である、請求項 89 または 90 に記載の化合物。

【請求項 92】

前記薬剤が、がんの治療に有用である、請求項 89～91 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 93】

疾患、障害、または状態の治療に使用するための、請求項 1～87 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。

20

【請求項 94】

前記疾患、障害、または状態が、がんである、請求項 93 に記載の方法。

【請求項 95】

前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、請求項 92 または 94 に記載の化合物。

【請求項 96】

治療有効量の請求項 1～87 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を、それらの投与を必要とする対象に投与することを含む、方法。

30

【請求項 97】

前記対象が、G12D 変異を有する KRAS の阻害によって改善される疾患、障害、または状態を有する、請求項 96 に記載の方法。

【請求項 98】

前記対象ががんを有する、請求項 96 または 97 に記載の方法。

【請求項 99】

前記対象が、事前に前記がんと診断されている、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

前記対象が、前記がんの治療レジメンを以前に行ったことがある、請求項 98 に記載の方法。

40

【請求項 101】

前記対象が、事前に前記がんの寛解に入っている、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 102】

前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、請求項 98～101 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 103】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、追加の治療剤と組み合わせて投与される、請求項 98～102 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 104】

薬剤の製造における、請求項 1～87 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学

50

的に許容される塩の使用。

【請求項 105】

前記薬剤が、がんを治療するためのものである、請求項 104 に記載の使用。

【請求項 106】

前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、請求項 105 に記載の使用。

【請求項 107】

KRAS タンパク質を、請求項 1～87 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と接触させることを含む、方法。

【請求項 108】

前記 KRAS タンパク質を前記化合物と接触させることが、KRAS を調節する、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

前記 KRAS タンパク質が G12D 変異を有する、請求項 107 または 108 に記載の方法。

【請求項 110】

前記 KRAS タンパク質が活性状態にある、請求項 107～109 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 111】

前記 KRAS タンパク質が不活性状態にある、請求項 107～109 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府の支援による研究開発の下でなされた発明の権利に関する声明

本発明は、(1) 米国立衛生研究所によって授与された契約番号：75N91019D00024、及び(2) 米国エネルギー省によって授与された契約番号 DE-AC52-07NA27344 の下、政府支援を受けて行われたものである。アメリカ合衆国政府は本発明に対して一定の権利を有するものである。

【0002】

関連出願

本出願は、2021年2月16日に出願された米国仮特許出願第 63/150,011 号、及び 2021年9月20日に出願された米国仮特許出願第 63/246,181 号に基づく優先権及び当該出願の利益を主張するものであり、それぞれ出願の全容を本明細書に参照により援用するものである。

【背景技術】

【0003】

RAS 変異は、膵管腺癌 (PDAC) の大部分、結腸直腸癌の半分、及びすべての肺癌の 3 分の 1 を含む、ヒトのがんの約 20～30% で生じる。米国におけるがん死亡の上位 3 位の原因 (肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌) で最も高い RAS 変異頻度がみられることから、抗 RAS 療法の開発はがん研究の主要な優先事項であり、主要な課題である。RAS タンパク質は、GDP/GTP 結合部位を除いて、薬物が結合できる適当なポケットを提示しないと考えられた。残念ながら、RAS タンパク質はこれらのヌクレオチドに非常に高い (ピコモル濃度) 親和性で結合するため、効果的なヌクレオチド類似体の開発は事実上不可能である。RAS に起因するがんを有する患者に臨床的効果をもたらすことを期待して RAS の下流経路を遮断する試みは、一般的に期待外れであった。ごく最近、アレル特異的な共有結合型 KRAS G12C 阻害剤が臨床試験に入り、初期の臨床データは、少なくとも肺がんにおいて、ある程度の有効性を示している。

【0004】

3 つの RAS 遺伝子 (HRAS、NRAS、及び KRAS) は、82%～90% のアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列同一性と、ほぼ同じ構造及び生化学的特性を共有する４種類の１８８～１８９アミノ酸のタンパク質をコードしている。しかしながら、これらの発現の仕方は異なり、がんでは異なる頻度で変異している。K R A S はがんにおいて最も高頻度で変異するがん遺伝子であり、K R A S 変異は一般に予後不良及び治療抵抗性と関連している。R A S 遺伝子間で、がんの種類に対する高い選択性が存在する。K R A S 変異が肺癌、結腸直腸癌、及び膵臓癌で主にみられるのに対して、N R A S 変異は皮膚黒色腫及び急性骨髄性白血病に主にみられ、H R A S 変異は膀胱癌及び頭頸部扁平上皮癌でみられる。

【０００５】

K R A S は、膵臓癌の９４％で突然変異により活性化されている。膵臓癌（例えば、膵管腺癌（P D A C））は、２０１６年には米国におけるがんによる死因の第３位となった。膵臓癌は発生率が増加し続けており、２０２０年までにがんによる死因の第２位になると予測されている。早期発見のためのバイオマーカーがなく、癌がすでに転移状態に達している際の症状の発症が遅く、５年生存率が８％である膵臓癌は、米国で最も死亡率の高い癌である。

10

【０００６】

K R A S 変異は、膵臓癌の開始遺伝子段階であるが、P D A C の増殖が維持されるためには、継続的な変異 K R A S の機能が必要である。K R A S G 1 2 D 誘導型 P D A C における R N A 干渉を介した K R A S の不活性化は、腫瘍増殖の急速な退縮を示した。これらのデータは、P D A C における治療標的としての変異体 K R A S の重要性を裏付けるものである。P D A C の４０％は K R A S G 1 2 D 変異体によって誘導されるため、この変異を標的とする阻害剤が非常に望ましいである。K R A S G 1 2 D 変異は、肺癌及び結腸直腸癌でも高頻度で生じるため、K R A S G 1 2 D は直接的な G 1 2 D アレル特異的阻害剤の望ましい治療標的となる。

20

【発明の概要】

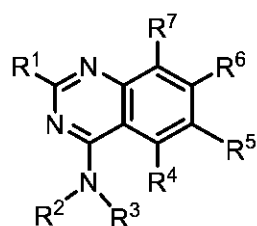
【課題を解決するための手段】

【０００７】

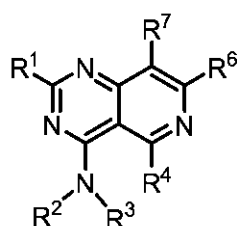
一態様では、本開示は、式 I または式 I I で表される化合物を含む組成物：

【化１】

30



(I)



(I I)

またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、本明細書に示されるところである。〕を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、双性イオン形態、もしくは立体異性体は、G 1 2 D 突然変異を有する K R A S タンパク質などの K R A S タンパク質の活性を調節することができる。

40

【０００８】

別の態様では、本開示は、式 I または式 I I で表される化合物を、薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【０００９】

さらなる態様では、本開示は、膵臓癌（例えば、膵管腺癌（P D A C））、結腸直腸癌、及び肺癌を含むがんなどの疾患を治療するためのヒトまたは動物対象における K R A S

50

活性の阻害の方法を提供する。

【0010】

別の態様では、本開示は、G12D変異を有するKRASを含む、KRASの阻害によって改善、治療、阻害、または軽減される疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療のための薬剤の製造における、本明細書で提供される化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、双性イオン形態、もしくは立体異性体の使用を提供する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、膵臓癌（例えば、膵管腺癌（PDAC））、結腸直腸癌、または肺癌である。

【0011】

さらなる態様では、本開示は、薬剤として使用するための、本明細書で提供される化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供する。いくつかの実施形態では、薬剤は、疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療に使用される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、膵臓癌（例えば、膵管腺癌（PDAC））、結腸直腸癌、または肺癌である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本開示は式I及びIIの化合物を提供するが、これらの化合物は有用なKRAS阻害活性を有し得るものであり、KRASが積極的な役割を果たす疾患、障害、または状態の治療または予防に使用することができる。特に、本明細書で提供される特定の化合物は、活性（GTPに結合）または不活性（GDPに結合）な立体構造にある、G12D変異を有するKRASの有用な阻害活性を有する可能性がある。本開示はまた、本明細書で提供される1つ以上の化合物を薬学的に許容される担体と共に含む薬学的組成物、ならびにそのような化合物及び組成物を調製及び使用する方法も提供する。本開示はまた、活性または不活性な立体構造にある、G12D変異を有するKRASを含む、KRASを阻害する方法を提供する。一態様では、本開示は、G12D変異を有するKRASを含むKRASによって媒介される疾患を治療する必要のある対象においてそのような疾患を治療するための方法であって、治療有効量の本明細書に提供される化合物または組成物を対象に投与することを含む、方法を提供する。本明細書ではまた、G12D変異を有するKRASを含む、KRASの阻害によって改善、治療、阻害、または軽減される疾患、障害、または状態の治療のための薬剤の製造における、本明細書で提供される特定の化合物の使用も提供される。いくつかの実施形態では、疾患、障害または状態は、がんである。

【0013】

値の範囲が開示され、 n_1 及び n_2 が数値であるものとして、「 $n_1 \cdots \sim n_2$ 」または「 $n_1 \cdots$ と n_2 との間」という表記が用いられる場合、特に断らない限り、この表記は数値自体とそれらの間の範囲を含むことを意図している。この範囲は、最終値の間及び最終値を含む整数または連続値であり得る。例として、「2～6個の炭素」という範囲は、炭素は整数単位であることから、2個、3個、4個、5個、及び6個の炭素を含むことを意図している。例として、「1～3 μM （マイクロモル）」の範囲と比較すると、この範囲は、1 μM 、3 μM 、及びその間のすべての値を任意の有効数字（例、1.255 μM 、2.1 μM 、2.9999 μM など）で含むことを意図している。

【0014】

本明細書で使用する場合、「約」とは、それが修飾する数値を限定することを意図しており、かかる値が誤差の範囲内で変動することを意味する。「約」という用語は、データのグラフまたは表に示される平均値に対する標準偏差などの特定の誤差の範囲が記載されていない場合、記載された値を包含する範囲だけでなく、有効数字を考慮して、その数値まで切り上げまたは切り捨てることによって含まれる範囲も意味するものとして理解されるべきである。

【0015】

本明細書で使用する場合、「アシル」とは、単独でまたは組み合わせて、アルケニル、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、またはカルボニルに結

10

20

30

40

50

合した原子が炭素であるような任意の他の部分に結合したカルボニルを指す。「アセチル」基とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基を指す。「アルキルカルボニル」または「アルカノイル」基とは、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。このような基の例としては、メチルカルボニル及びエチルカルボニルが挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アルカノイル及びアロイルが挙げられる。

【0016】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」とは、単独でまたは組み合わせて、1つ以上の二重結合を有し、2～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを指す。特定の実施形態において、アルケニルは、2～6個の炭素原子を含む。「アルケニレン」という用語は、エテニレン $[(\text{—CH=CH—})$ 、 $(\text{—C}::\text{C—})]$ などの2つ以上の位置で結合した炭素-炭素二重結合系を指す。適当なアルケニル基の例としては、エテニル、プロベニル、2-メチルプロベニル、1,4-ブタジエニルなどが挙げられる。特に断らない限り、「アルケニル」という用語は、「アルケニレン」基を含み得る。

10

【0017】

「アルキニル」は、少なくとも2個の炭素原子と少なくとも1個の三重結合を有し、示された数の炭素原子（すなわち、 $\text{C}_2\sim 6$ は、2～6個の炭素を意味する）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。アルキニルは、 C_2 、 $\text{C}_2\sim 3$ 、 $\text{C}_2\sim 4$ 、 $\text{C}_2\sim 5$ 、 $\text{C}_2\sim 6$ 、 $\text{C}_2\sim 7$ 、 $\text{C}_2\sim 8$ 、 $\text{C}_2\sim 9$ 、 $\text{C}_2\sim 10$ 、 C_3 、 $\text{C}_3\sim 4$ 、 $\text{C}_3\sim 5$ 、 $\text{C}_3\sim 6$ 、 C_4 、 $\text{C}_4\sim 5$ 、 $\text{C}_4\sim 6$ 、 C_5 、 $\text{C}_5\sim 6$ 、及び C_6 など、任意の数の炭素を含み得る。アルキニル基の例としては、これらに限定されるものではないが、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ブタジイニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニル、及び1,3,5-ヘキサトリイニルが挙げられる。

20

【0018】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」とは、単独でまたは組み合わせて、アルキルエーテルラジカルを指し、ただし、アルキルという用語は本明細書に記載のとおりである。適当なアルキルエーテルラジカルの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなどが挙げられる。

30

【0019】

本明細書で使用する場合、「アルキル」は、単独でまたは組み合わせて、1～20個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキルラジカル（例えば、 $\text{C}_1\sim 20$ アルキル）を指す。特定の実施形態では、アルキルは、1～10個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1\sim 10$ アルキル）。さらなる実施形態では、アルキルは、1～8個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキル）。さらなる実施形態では、アルキルは、1～6個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）。さらなる実施形態では、アルキルは、1～3個の炭素原子を含む（例えば、 $\text{C}_1\sim 3$ アルキル）。アルキル基は、非置換、または本明細書に定義されるように置換される。アルキルラジカルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノニルなどが挙げられる。本明細書で使用する場合、「アルキレン」という用語は、単独でまたは組み合わせて、メチレン $(\text{—CH}_2\text{—})$ など、2つ以上の位置で結合した直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される飽和脂肪族基を意味する。特に断らない限り、「アルキル」という用語は、「アルキレン」基を含み得る。

40

【0020】

本明細書で使用する場合、「アルキルアミノ」とは、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。適当なアルキルアミノ基は、モノアルキル化またはジアルキル化されて、例えば、 N -メチルアミノ、 N -エチルアミノ、

50

N, N-ジメチルアミノ、N, N-エチルメチルアミノなどの基を形成することができる。

【0021】

本明細書で使用する場合、「アルキルチオ」とは、単独でまたは組み合わせて、アルキルチオエーテル(R-S-)ラジカルを指し、ただし、アルキルという用語は本明細書に記載のとおりであり、硫黄は一重または二重に酸化されてよい。適当なアルキルチオエーテルラジカルの例としては、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、メタンスルホニル、エタンスルフィニルなどが挙げられる。

【0022】

本明細書で使用する場合、「アミド」及び「カルバモイル」は、単独でまたは組み合わせて、カルボニル基を介して親分子部分に結合した、またはその逆の、本明細書に記載のアミノ基を指す。本明細書で使用する場合、「アミド」基には、「C-アミド」及び「N-アミド」基が含まれる。本明細書で使用する場合、「C-アミド」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $-C(O)N(RR')$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されるか、または指定された具体的に列挙された「R」基によって定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、「アミド」基としては、 $-C(O)NH_2$ 、 $C_1\sim 4$ アルキルアミド、及びジ($C_1\sim 4$ アルキル)アミドが挙げられる。本明細書で使用する場合、「 $C_1\sim 4$ アルキルアミド」という用語は、 $-C(O)NH(C_1\sim 4$ アルキル)を指し、 $C_1\sim 4$ アルキルは本明細書で定義されたとおりである。本明細書で使用する場合、「N-アミド」という用語は、単独でまたは組み合わせて、 $RC(O)N(R')$ 基を指し、ただし、R及びR'は本明細書で定義されるか、または指定された具体的に列挙された「R」基によって定義されたとおりである。本明細書で使用する場合、「アシルアミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、アミノ基を介して親部分に結合したアシル基を包含する。「アシルアミノ」基の例としては、アセチルアミノ($CH_3C(O)NH-$)がある。

【0023】

本明細書で使用する場合、「アミノ」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、ただし、R及びR'は、水素、アルキル、アシル、ヘテロアルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクロアルキルから独立して選択され、それらのいずれもそれ自体が非置換または置換であってよい。さらに、RとR'とは結合して非置換または置換されたヘテロシクロアルキルを形成してもよい。「アミノ」基は、第一級アミン(例えば、 $-NH_2$)、第二級または二置換アミン(例えば、Rが水素ではない $-NHR$)、または第三級または三置換アミン(例えば、 $-NRR'$ 、ただし、RもR'も水素ではない)であり得る。

【0024】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、単独でまたは組み合わせて、1、2、または3個の環を含む炭素環式芳香族系を意味し、かかる多環式環系は互いに縮合されている。「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、アントラセニル、及びフェナントリルなどの芳香族基を包含する。アリール部分は、例えば、5個~20個の炭素原子、例えば5個~12個の炭素原子、例えば5個または6個の炭素原子を含み得る。

【0025】

本明細書で使用する場合、「アリールアルケニル」または「アラルケニル」とは、単独でまたは組み合わせて、アルケニル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0026】

本明細書で使用する場合、「アリールアルコキシ」または「アラルオキシ」とは、単独でまたは組み合わせて、アルコキシ基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0027】

本明細書で使用する場合、「アリールアルキル」または「アラルキル」とは、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合したアリール基を指す。

【0028】

本明細書で使用する場合、「アリアルキシ」とは、単独でまたは組み合わせて、酸素を介して親分子部分に結合したアリアル基を指す。

【0029】

本明細書で使用する場合、「カルバメート」とは、単独でまたは組み合わせて、カルバミン酸のエステル ($-\text{NHCOO}-$) であって、窒素末端または酸末端のいずれかから親分子部分に結合することができ、非置換であるかまたは本明細書に定義されるように置換されているものを指す。

【0030】

本明細書で使用する場合、「 $\text{O}-$ カルバミル」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}'$ 基を指し、ただし、 R 及び R' は本明細書で定義されたとおりである。

【0031】

本明細書で使用する場合、「 $\text{N}-$ カルバミル」とは、単独でまたは組み合わせて、 $\text{ROC}(\text{O})\text{NR}'$ 基を指し、ただし、 R 及び R' は本明細書で定義されたとおりである。

【0032】

本明細書で使用する場合、「カルボニル」とは、単独の場合、ホルミル [$-\text{C}(\text{O})\text{H}$] を含み、組み合わせでは $-\text{C}(\text{O})-$ 基である。

【0033】

本明細書で使用する場合、「カルボキシル」または「カルボキシ」とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ または、例えば、カルボン酸塩におけるような対応する「カルボキシラート」アニオンを指す。「 $\text{O}-$ カルボキシ」基とは $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$ 基を指し、ただし、 R は本明細書で定義されたとおりである。「 $\text{C}-$ カルボキシ」基とは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 基を指し、ただし、 R は本明細書で定義されたとおりである。

【0034】

本明細書で使用する場合、「シアノ」は、単独でまたは組み合わせて、 $-\text{CN}$ を指す。

【0035】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」またはそれに代えて「炭素環」とは、単独でまたは組み合わせて、各環式部分が 3～12 個の炭素原子環員を含む飽和または部分飽和の単環式、二環式、または三環式のアルキル基を指し、非置換であるかまたは本明細書で定義したように置換されたベンゾ縮合環系であってよい。炭素環は、架橋環系及び／またはスピロ環系（例えば、1 個の炭素原子を共有する 2 つの環を含む系）を含み得る。

「シクロアルケニル」という用語は、1 つまたは 2 つの二重結合を有するシクロアルキル基を指す。特定の実施形態では、前記シクロアルキル（またはシクロアルケニル）は、5～7 個の炭素原子を含む。このような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、オクタヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチルなどが挙げられる。本明細書で使用する場合、「二環式」及び「三環式」とは、デカヒドロナフタレン及びオクタヒドロナフタレンなどの縮合環系、ならびに多環式（多中心）の飽和または部分不飽和型の両方を含むものとする。後者のタイプの異性体の例としては、一般に、ビシクロ [1, 1, 1] ペンタン、ショウノウ、アダマンタン、及びビシクロ [3, 2, 1] オクタンがある。

【0036】

本明細書で使用する場合、「エステル」とは、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で連結された 2 つの部分の架橋するカルボキシ基を指す。

【0037】

本明細書で使用する場合、「エーテル」とは、単独でまたは組み合わせて、炭素原子で連結された 2 つの部分の架橋するオキシ基を指す。

【0038】

本明細書で使用する場合、「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

10

20

30

40

50

【0039】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」とは、単独でまたは組み合わせて、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロアルキル基を指す。

【0040】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」とは、単独でまたは組み合わせて、1つ以上の水素がハロゲンに置換されている、本明細書に記載の意味を有するアルキルラジカルを指す。具体的に包含されるものとしては、モノハロアルキル、ジハロアルキル及びポリハロアルキルラジカルがある。一例として、モノハロアルキルラジカルは、ラジカル内にヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロ原子を有し得る。ジハロ及びポリハロアルキルラジカルは、2個以上の同じハロ原子または異なるハロラジカルとの組み合わせを有してもよい。ハロアルキルラジカルの例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられる。「ハロアルキレン」とは、2つ以上の位置で結合したハロアルキル基を指す。例としては、フルオロメチレン ($-\text{CFH}-$)、ジフルオロメチレン ($-\text{CF}_2-$)、クロロメチレン ($-\text{CHCl}-$) などが挙げられる。

10

【0041】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」とは、単独でまたは組み合わせて、安定な直鎖または分枝鎖炭化水素鎖であって、完全に飽和しているか、または1～3の不飽和度を有し、指定された数の炭素原子とN、O、及びSから選択される1～3個の選択されたヘテロ原子からなるものを指し、N及びS原子は場合により酸化されてもよく、Nヘテロ原子は場合により四級化されてもよい。ヘテロ原子（複数可）は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に配置され得る。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ のように、最大2個のヘテロ原子が連続してもよい。

20

【0042】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」とは、単独でまたは組み合わせて、3～15員の芳香族単環式環、または縮合環の少なくとも1つが芳香族であるような縮合単環式、二環式、または三環式環系であって、これらの環または環系が、N、O、及びSから選択される少なくとも1つの原子を含むものを指す。特定の実施形態では、前記ヘテロアリールは、1～4個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロアリールは、1～2個のヘテロ原子を環員として含む。特定の実施形態では、アルケニルは、前記ヘテロアリールは、5～7個の原子を含む。この用語には、複素環がアリール環と縮合している、ヘテロアリール環が他のヘテロアリール環と縮合している、ヘテロアリール環がヘテロシクロアルキル環と縮合している、またはヘテロアリール環がシクロアルキル環と縮合している縮合多環式基も包含される。ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾピラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾロピリダジニル、テトラヒドロイソキノリニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニルなどが挙げられる。例示的な三環式複素環基としては、カルバゾリル、フェナントロリニル、ジベンゾフラニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどが挙げられる。

30

40

【0043】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」及び互換的に「複素環」とは、単独でまたは組み合わせて、少なくとも1個のヘテロ原子を環員として含む、飽和、部分不

50

飽和、または完全不飽和（ただし、非芳香族）の単環式、二環式、または三環式複素環基であって、各ヘテロ原子が、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択され得るようなものを指す。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、1～4個のヘテロ原子を環員として含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、1～2個のヘテロ原子を環員として含む。特定の実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、3～8個のヘテロ原子を各環に含む。さらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、3～7個のヘテロ原子を各環に含む。いっそうさらなる実施形態では、前記ヘテロシクロアルキルは、5～6個のヘテロ原子を各環に含む。複素環は、架橋環系及び／またはスピロ環系（例えば、1個の炭素原子など、1個の原子を共有する2つの環を含む系）を含み得る。

「ヘテロシクロアルキル」及び「複素環」は、スルホン、スルホキシド、第三級窒素環員のN-オキシド、及び縮合炭素環系及びベンゾ縮合環系を含むものとし、さらに、いずれの用語も、複素環が本明細書で定義されるアリール基またはさらなる複素環基と縮合している系も含む。複素環基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、1,3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロイソキノリニル、ジヒドロシンノリニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロ[1,3]オキサゾロ[4,5-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロピリジニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-ジオキサラニル、イソインドリニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピペリジニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。複素環基は、特に禁止されない限り、非置換であるかまたは置換されている。

【0044】

本明細書で使用する場合、「ヒドラジニル」とは、単独でまたは組み合わせて、単結合によって結合された2個のアミノ基、すなわち、 $-N-N-$ を指す。

【0045】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシ」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-OH$ を指す。

【0046】

本明細書で使用する場合、「ヒドロキシアルキル」とは、単独でまたは組み合わせて、アルキル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を指す。

【0047】

本明細書で使用する場合、「イミノヒドロキシ」は、単独でまたは組み合わせて、 $=N(OH)$ 及び $=N-O-$ を指す。

【0048】

本明細書で使用する場合、「低級アミノ」は、単独でまたは組み合わせて、 $-NRR'$ を指し、ただし、R及びR'は水素及び低級アルキルから独立して選択され、そのいずれかは非置換であるかまたは置換される。

【0049】

本明細書で使用する場合、「メルカプチル」は、単独でまたは組み合わせて、 $RS-$ 基を指し、Rは本明細書で定義されるとおりである。

【0050】

本明細書で使用する場合、単独でまたは組み合わせて、「ニトロ」とは、 $-NO_2$ を指す。

【0051】

本明細書で使用する場合、「オキシ」または「オキサ」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-O-$ を指す。

【0052】

本明細書で使用する場合、「オキソ」とは、単独でまたは組み合わせて、 $=O$ を指す。

【0053】

「ペルハロアルコキシ」とは、水素原子のすべてがハロゲン原子に置換されているアルコキシ基を指す。

【0054】

本明細書で使用する場合、「ペルハロアルキル」とは、単独でまたは組み合わせて、水素原子のすべてがハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。

【0055】

化学構造またはその一部に関して本明細書で使用する場合、「環 (ring)」またはそれと同等の「環 (cycle)」は、すべての原子が共通の環構造の環員であるような基を意味する。環は、特に断らない限り、飽和または不飽和（芳香族を含む）であってよく、3～9員であってよい。環が複素環である場合、B、N、O、S、C(O)、S(O)_mから選択される1～4個のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含むことができる。特に禁止されない限り、環は非置換であるかまたは置換されている。2個以上の環が縮合していてもよい（例えば、2個以上の環が結合及び2個の共通の原子を共有していてもよい）。2個の環の間で1個の原子のみが共有されるように、2個以上の環が互いにスピロ配置で連結されてもよい。さらに、またはあるいは、2個以上の環の間で3個以上の原子が共有されるように、2個以上の環が架橋された配置で構成されてもよい。

10

【0056】

本明細書で使用する場合、「スルホネート」、「スルホン酸」、及び「スルホン酸の」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-SO_3H$ 基及びスルホン酸が塩形成に用いられる場合にはそのアニオンを指す。

【0057】

本明細書で使用する場合、「スルファニル」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-S-$ を指す。

20

【0058】

本明細書で使用する場合、「スルフィニル」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-S(O)-$ を指す。

【0059】

本明細書で使用する場合、単独でまたは組み合わせて、「スルホニル」とは、 $-SO_2$ を指す。

【0060】

「N-スルホンアミド」とは、 $RS(=O)_2NRR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されるとおりである。

30

【0061】

「S-スルホンアミド」とは、 $-S(=O)_2NRR'-$ 基を指し、R及びR'は本明細書で定義されるとおりである。

【0062】

本明細書で使用する場合、「互変異性体」とは、単独でまたは組み合わせて、急速に相互変換する2つ以上の異性体のうちの1つを指す。一般に、この相互変換は十分に速いため、個々の互変異性体が別の互変異性体の非存在下で単離されることはない。互変異性体の量の比率は、溶媒組成、イオン強度、及びpH、ならびにその他の溶液パラメータに依存し得る。互変異性体の量の比率は、特定の溶液中で、また、前記溶液中の生体分子結合部位の微小環境中で異なり得る。当該技術分野では周知の互変異性体の例としては、ケト／エノール、エナミン／イミン、及びラクタム／ラクチム互変異性体が挙げられる。当該技術分野では周知の互変異性体の例としては、2-ヒドロキシピリジン／2(1H)-ピリドン及び2-アミノピリジン／2(1H)-イミノピリドン互変異性体も含まれる。

40

【0063】

本明細書で使用する場合、「チア」及び「チオ」とは、単独でまたは組み合わせて、酸素が硫黄に置換された $-S-$ 基またはエーテルを指す。チオ基の酸化誘導体、すなわちスルフィニル及びスルホニルは、チア及びチオの定義に含まれる。

【0064】

本明細書で使用する場合、「チオール」とは、単独でまたは組み合わせて、 $-SH$ 基を指す。

50

【0065】

本明細書で使用する場合、「チオカルボニル」とは、単独の場合、チオホルミル-C (S) Hを含み、組み合わせでは-C (S) -基である。

【0066】

「N-チオカルバミル」とは、R O C (S) N R ' -基を指し、R及びR'は本明細書で定義したとおりである。

【0067】

「O-チオカルバミル」とは、-O C (S) N R R ' 基を指し、R及びR'は本明細書で定義したとおりである。

【0068】

「チオシアナート」とは、-C N S 基を指す。

【0069】

本明細書における任意の定義は、複合構造基を記述するために任意の他の定義と組み合わせて使用することができる。慣例により、そのような定義の末尾の要素は、親部分に結合する要素である。例えば、複合基アルキルアミドは、アミド基を介して親分子に結合したアルキル基を表し、用語アルコキシアルキルは、アルキル基を介して親分子に結合したアルコキシ基を表す。

【0070】

本明細書に記載されるように、基は、置換されていても置換されていなくてもよい（例えば、「場合により置換される」）。特に断らない限り、任意の基は、本明細書で提供される1つ以上の置換基などの1つ以上の置換基で置換されてよい。ある基を置換することができる置換基の例としては、これらに限定されるものではないが、単独でまたは組み合わせて、以下の基または特定の指定された基の組が挙げられる：アルキル（例えば、C₁~20アルキル、例えばC₁~10アルキル、例えばC₁~6アルキル、例えばC₁~3アルキル）、アルケニル（例えば、C₂~20アルケニル、例えばC₂~10アルケニル、例えばC₂~6アルケニル）、アルキニル（例えば、C₂~20アルキニル、例えばC₂~10アルキニル、例えばC₂~6アルキニル）、アルカノイル（例えば、C₁~20アルカノイル、例えばC₁~10アルカノイル、例えばC₁~6アルカノイル）、ヘテロアルキル（例えば、1~20個の炭素原子と1~6個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル部分、例えば、1~6個の炭素原子と1~3個のヘテロ原子を含むヘテロアルキル部分）、ハロアルキル（例えば、ハロ置換C₁~20アルキル、例えばハロ置換C₁~10アルキル、ハロ置換C₁~6アルキル）、ハロアルケニル（例えば、ハロ置換C₂~20アルケニル、例えばハロ置換C₂~6アルケニル）、ハロアルキニル（例えば、ハロ置換C₂~20アルキニル、例えばハロ置換C₂~6アルキニル）、パーハロアルキル（例えば、C₁~20パーハロアルキル、例えばC₁~6パーハロアルキル、例えばC₁~3パーハロアルキル）、パーハロアルコキシ（例えば、C₁~20パーハロアルコキシ、例えばC₁~6パーハロアルコキシ）、フェニル、アリール（例えば、C₅~20アリール、例えばC₅~10アリール、例えばC₅~6アリール）、アリールオキシ（例えば、C₅~20アリールオキシ、例えばC₅~10アリールオキシ、例えばC₅~6アリールオキシ）、アルコキシ（例えば、C₁~20アルコキシ、例えばC₁~10アルコキシ、例えばC₁~6アルコキシ）、ハロアルコキシ（例えば、C₁~20ハロアルコキシ、例えばC₁~10ハロアルコキシ、例えばC₁~6ハロアルコキシ）、オキソ、アシルオキシ（例えば、1~20個の炭素原子、例えば1~10個の炭素原子、例えば1~6個の炭素原子を含むアシルオキシ基）、カルボニル（例えば、C (O) またはC=O）、カルボキシル（例えば、C (O) O）、アルキルカルボニル（例えば、C₁~20アルキルカルボニル、例えばC₁~10アルキルカルボニル、例えばC₁~6アルキルカルボニル、例えばC₁~3アルキルカルボニル）、カルボキシルエステル（例えば、C (O) O R、ただし、Rは、例えば、アルキル（例えば、C₁~20アルキル、例えばC₁~10アルキル、例えばC₁~6アルキル、例えばC₁~3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂~20アルケニル、例えばC₂~10アルケニル、例えばC₂~6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C

10

20

30

40

50

2～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、カルボキサミド、シアノ（例えば、CN）、水素、ハロゲン（例えば、ヨウ素、臭素、塩素、またはフッ素）、ヒドロキシ、アミノ（例えば、NR'R''、ただし、R'及びR''は独立して、例えば、水素、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、アルキルアミノ（例えば、NR'R''ただし、R'は、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）であり、R''は、例えば、水素、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）であり、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、アリールアミノ（例えば、NR'R''、ただし、R'は、アリール（例えば、C₅～10アリール、例えばC₅～6アリール）であり、R''は、例えば、水素、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）であり、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、アミド（例えば、C(O)NR'R''、ただし、R'及びR''は、独立して、例えば、水素、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）であり、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、ニトロ（例えば、NO₂）、チオール（例えば、SH）、アルキルチオ（例えばチオール基で置換されたC₁～20アルキル、例えばチオール基で置換されたC₁～10アルキル、例えばチオール基で置換されたC₁～6アルキル、例えばチオール基で置換されたC₁～3アルキル）、ハロアルキルチオ（例えば、C₁～20ハロアルキルチオ、例えばC₁～10ハロアルキルチオ、例えばC₁～6ハロアルキルチオ、例えばC₁～3ハロアルキルチオ）、パーハロアルキルチオ（例えば、C₁～20パーハロアルキルチオ、例えばC₁～10パーハロアルキルチオ、例えばC₁～6パーハロアルキルチオ、例えばC₁～3パーハロアルキルチオ）、アリールチオール（例えば、C₅～20アリールチオール、例えばC₅～10アリールチオール、例えばC₅～6アリールチオール）、スルホネート（例えば、S(O)₂OR、ただし、Rは、例えば、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）であり、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい）、スルホン酸（例えば、S(O)₂OH）、三置換シリル（例えば、SiR'R''R*、ただし、R'、R''、及びR*は、独立して、例えば、アルキル（例えば、C₁～20アルキル、例えばC₁～10アルキル、例えばC₁～6アルキル、例えばC₁～3アルキル）、アルケニル（例えば、（例えば、C₂～20アルケニル、例えばC₂～10アルケニル、例えばC₂～6アルケニル）、またはアルキニル（例えば、C₂～20アルキニル、例えばC₂～10アルキニル、例えばC₂～6アルキニル）から選択され、これらのいずれも本明細書に提供される任意の基で置換されてよい；場合により、三置換シリル

はトリメチルシリルであってよい)、 N_3 、 SCH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 CO_2CH_3 、 CO_2H 、ピリジニル、チオフェン、フラニル、カルバメート、及び尿素。さらなる基も想到される。構造的に可能な場合、2個の置換基が互いに結合して、0～3個のヘテロ原子(例えば、N、O、Sなど)からなる縮合5、6、または7員の炭素環または複素環を形成して、例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシを形成することができる。非置換または置換基は、非置換(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、完全置換(例えば、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$)、一置換(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、または完全置換と一置換との間の任意のレベルで置換され得る(例えば、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$)。置換に関して限定されることなく置換基が記載される場合、置換形態及び非置換形態の両方が包含される。置換基が「置換された」と限定される場合、置換形態が具体的に意図される。さらに、特定の部分に対する任意の置換基の異なる組を、必要に応じて定義することができ、そのような場合、任意の置換は定義どおりであり、多くの場合、「非置換または置換」という語句の直後に続く。

10

【0071】

特に定義されない限り、R、R'、R''、R*といった用語は、それ自体で、また数の指定なしで示される場合、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルから選択される部分を指し、これらのいずれも非置換であるかまたは置換されている(例えば、本明細書に記載のとおり)。かかるR及びR'基は、非置換であるかまたは本明細書で定義されたとおりに置換されているものとして理解されるべきである。R基に数の指定があるか否かにかかわらず、R、R'、Rⁿ(ただし、n = (1、2、3、...n))を含むすべてのR基、すべての置換基、及びすべての用語は、群からの選択に関して互いに独立しているものとして理解されるべきである。任意の変数、置換基、または用語(例えば、アリール、複素環、Rなど)が式または一般構造中に複数回出現する場合、それぞれの場合におけるその定義は、他のすべての場合の定義とは独立している。当業者であれば、さらに、特定の基は、記載されるようにいずれかの末端から親分子に結合し得るかまたは要素の鎖の所定の位置を占有し得ることが認識されよう。例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})-$ のような非対称性の基は、炭素または窒素のいずれかで親部分に結合することができる。

20

【0072】

「結合」とは、2個の原子間の共有結合、または結合によって連結された原子がより大きな部分構造の一部としてみなされる場合には2個の部分間の共有結合を指す。特に断らない限り、結合は一重、二重、または三重であり得る。分子図の2個の原子間の破線は、その位置にさらなる結合がある場合とない場合があることを示す。

30

【0073】

本明細書に開示される化合物には不斉中心が存在し得る。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲の置換基の配置に応じて、記号「R」または「S」で指定される。本開示は、ジアステレオマー、エナンチオマー、アトロプ異性体、及びエピマー形態、ならびにd異性体及びl異性体、ならびにそれらの混合物を含む、すべての立体化学的異性体を包含する点を理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発物質から合成によって、またはエナンチオマー生成物の混合物を調製した後に分離を行う、例えば、ジアステレオマーの混合物に変換した後に分離または再結晶化、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接的分離、または当該技術分野では周知の他の適当な方法を行うことによって調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販されているか、または当該技術分野では周知の技術によって調製及び分割することができる。さらに、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在する場合もある。本開示は、すべてのcis、trans、syn、anti、エントゲーゲン(E)、及びツザメン(Z)異性体、ならびにそれらの適当な混合物を含む。さらに、化合物は互変異性体として存在する場合があり、すべての互変異性体は、本開示によって提供される。さらに、本明細書で提供される化合物は、立体配座異性体を含み得、これらの化合物は、別の部分に関して異なる立体配座に配向できる基を含む。さらに

40

50

、本明細書に開示される化合物は、非溶媒和、ならびに水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等とみなされる。

【0074】

「併用療法」とは、本開示に記載の治療状態または障害を治療するための2つ以上の治療薬の投与を意味する。かかる投与は、実質的に同時に行われる、例えば、固定比率の活性成分を有する単一の用量単位（例えば、カプセル）として、または活性成分ごとに複数の別々の投与単位（例えば、カプセル）としての、これらの治療剤の同時投与を包含する。さらに、かかる投与にはまた、各種類の治療剤を順次使用することも包含される。いずれの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載される状態または障害の治療における薬物の組み合わせの有益な効果を提供する。

10

【0075】

本明細書で使用する場合、「KRAS阻害剤」とは、表面プラズモン共鳴KRAS-G12Dタンパク質結合アッセイ及び／またはKRAS-G12Dタンパク質-エフェクタータンパク質相互作用妨害アッセイなど、本明細書に一般的に記載されるアッセイで測定した場合に、KRAS活性に関して約100 μM以下、より一般的には約50 μM以下のIC₅₀を示す化合物を指して用いられる。「IC₅₀」とは、酵素（例えば、KRAS）の活性を最大レベルの半分まで低下させる阻害剤の濃度である。本明細書に開示される特定の化合物は、KRASに対する阻害作用を示すことが発見された。特定の実施形態では、本明細書に記載のKRASアッセイで測定した場合に、化合物は、KRAS（例えば、G12D変異を有するKRAS）に対して約50 μM以下のIC₅₀を示し、さらなる実施形態では、化合物は、KRAS（例えば、G12D変異を有するKRAS）に対して約10 μM以下のIC₅₀を示し、いっそうさらなる実施形態では、化合物は、KRAS（例えば、G12D変異を有するKRAS）に対して約1 μM以下のIC₅₀を示し、いっそうさらなる実施形態では、化合物は、KRAS（例えば、G12D変異を有するKRAS）に対して約200 nM以下のIC₅₀を示す。いくつかの実施形態では、化合物は、KRAS（例えば、G12D突然変異を有するKRAS）に対して、約40 μM、30 μM、20 μM、10 μM、5 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、またはそれ未満など、約50 μM未満のIC₅₀を示す。特定の実施形態では、化合物は、KRAS（例えば、G12D変異を有するKRAS）に対して約1 μM未満のIC₅₀を示す。いくつかの実施形態では、G12D突然変異を有するKRASに対するKRAS阻害剤の阻害活性は、G12C、G12R、G12S、G12A、またはG12V突然変異などの別の変異を有するKRASに対するその阻害活性を上回る。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、G12D変異を有するKRASに対して、例えばG12C、G12R、G12S、G12A、またはG12V変異など、例えばG12C変異などの別の変異を有するKRASと比較して、少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、またはそれより高い阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、G12D変異を有する不活性KRASに対するよりも、G12D変異を有する活性KRASに対してより高い阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、G12D突然変異を有する活性KRAS及び不活性KRASに対して同様の阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、K-RAS 4a スプライスバリエントに対して阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、K-RAS 4b スプライスバリエントに対して阻害活性を有する。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるKRAS阻害剤は、K-RAS 4a 及びK-RAS 4b スプライスバリエントの両方に対して阻害活性を有する。

20

30

40

【0076】

「治療有効量」とは、特定された疾患、障害、または状態を治療または改善するために

50

、または検出可能な治療効果または阻害効果を示すために有用な化合物または医薬組成物の量を指す。正確な量は、治療の目的によって決まり、また既知の技術を使用して当業者により確認可能である（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 及び Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins を参照）。

10

【0077】

「治療上許容される」という用語は、過度の毒性、刺激、及びアレルギー反応がなく、妥当なベネフィット／リスク比に釣り合い、その意図される用途で有効である、患者の組織と接触した使用に適した化合物（または塩、プロドラッグ、互変異性体、双性イオン形態など）を指す。

【0078】

「治療する」、「治療用」、及び「治療」という用語は、傷害、病態、または状態の治療または改善の成功のあらゆる兆候を指し、任意の客観的または主観的パラメータ、例えば、寛解、緩解、症状の消失または傷害、病態、もしくは状態を患者にとって忍容できるものにすること、変性または低下の速度を遅延させること、変性の最終点をより消耗性でないものにすること、及び／または患者の身体的もしくは精神的な健康状態を改善することを含む。症状の治療または改善は、身体検査、神経精神医学的検査、及び／または精神医学的鑑定の結果を含む、客観的または主観的パラメータに基づくことができる。治療は、本質的に先制的なものであってもよく、すなわち、疾患、障害、または状態の予防、疾患、障害、または状態の1つ以上の症状の発症の予防、及び／または疾患、障害、または状態の悪化の予防を含み得る。疾患、障害、または状態の予防には、疾患からの完全な保護、及び／または疾患の進行（例えば、疾患、障害、または状態の後期段階への）の予防が含まれ得る。例えば、疾患の予防とは、その疾患に関連するあらゆる影響をあらゆるレベルで完全に排除することを意味するのではなく、病気、障害、または状態の症状を臨床的に重要または検出可能なレベルまで予防することを意味する場合がある。

20

30

【0079】

「患者」または「対象」とは、本明細書に提供される化合物または薬学的組成物の投与によって治療可能な疾患、障害または状態に罹患している、または罹患する可能性の高い生体を指す。非限定的な例としては、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ハムスター、モルモット、ハムスター、ネコ、イヌ、ヒト以外の霊長類（例えば、サル）、ヤギ、ブタ、ヒツジ、ウシ、シカ、ウマ、及び他の非哺乳動物が含まれる。本明細書で提供される化合物または薬学的組成物の投与によって治療可能な哺乳動物の例としては、例えば、げっ歯類（例えば、ラット、マウス、リス、モルモット、ハムスターなど）、ウサギ目（例えば、ウサギ、ノウサギなど）、霊長類（サル、類人猿など）、ウシ属（ウシなど）、奇蹄類（ウマなど）、偶蹄類（ウシなどのウシ属、ヒツジなどのヒツジ属、ヤギなどのヤギ属、ブタなどのブタ属など）、及び有袋類（カンガルー、ワラビー、ワラルー、フクロモモンガなど）が挙げられる。いくつかの実施形態では、患者または対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、患者または対象は、ネコまたはイヌなどのコンパニオンアニマルである。いくつかの実施形態では、患者または対象は、ヤギ、ヒツジ、ウシ、ブタ、またはウマなどの家畜である。いくつかの実施形態では、患者または対象は、霊長類（例えば、サル）、有袋類（例えば、カンガルー、ワラビー、ワラルー、フクロモモンガなど）、または飼い慣らされていないもしくは雑種のネコまたはイヌなどのエキゾチックアニマルである。

40

【0080】

本明細書で使用する場合、「組成物」とは、特定量の特定成分を含む生成物、ならびに

50

特定量の特定成分の組み合わせから直接的または間接的に得られる任意の生成物を包含することが意図される。「薬学的に許容される」とは、担体、希釈剤、または賦形剤が、製剤の他の成分と適合し、そのレシピエントにとって有害であってはならないことを意味する。

【0081】

「薬学的に許容される賦形剤」とは、対象への活性剤の投与及び対象による吸収を助ける物質を指す。本開示において有用な医薬賦形剤としては、これらに限定されるものではないが、結合剤、増量剤、崩壊剤、潤滑剤、コーティング、甘味料、香味料、及び着色料が挙げられる。当業者には、他の薬学的賦形剤も、本開示において有用である点は認識されよう。

10

【0082】

「プロドラッグ」という用語は、インビボでより活性が高くなる化合物を指す。本明細書に開示される特定の化合物は、プロドラッグとしても存在し得る。本明細書に説明される化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて化合物を与える、化合物の構造的に改変された形態である。さらに、プロドラッグは、エクスピボ環境で化学的または生化学的方法によって化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適当な酵素または化学試薬とともに経皮パッチリザーバ中に置かれる際に化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、状況によっては、化合物または親薬よりも投与が容易な場合があるため、しばしば有用である。例えば、プロドラッグは、親薬がそうでない場合であっても、経口投与によって生物学的利用性を示し得る。プロドラッグはまた、親薬と比較して向上した医薬組成物への溶解度を有し得る。

20

【0083】

本明細書に開示される化合物は、治療上許容される塩として存在し得る。本開示は、酸付加塩を含む塩の形態で本明細書に提供される化合物を含む。適当な塩としては、有機酸及び無機酸の両方と形成された塩が挙げられる。そのような酸付加塩は、通常、薬学的に許容されるものである。しかしながら、薬学的に許容されない塩の塩も、対象とする化合物の調製及び精製において有用であり得る。塩基付加塩も形成され、薬学的に許容される。

【0084】

本明細書で使用する場合、「治療上許容される塩」という用語は、水溶性または油溶性または分散性であり、本明細書で定義されるように治療上許容される、本明細書で開示される化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製時に、または遊離塩基の形態の適当な化合物を適当な酸と反応させることによって別々に調製することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、L-アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（ベシル酸塩）、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、ジグルコン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチシン酸塩、グルタル酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、DL-マンデル酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ホスホン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピログルタミン酸塩、コハク酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、L-酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸（p-トシル酸塩）、及びウンデカン酸塩が挙げられる。また、本明細書に開示される化合物の塩基性基は、例えば、塩化、臭化、及びヨウ化メチル、塩化、臭化、及びヨウ化エチル、塩化、臭化、及びヨウ化プロピル、ならびに塩化、臭化、ヨウ化ブチル；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、及び硫酸ジアミル；塩化、臭化、及びヨウ化デシル、塩化、臭化、及びヨウ化ラウリル、塩化、臭化、及びヨウ化ミリスチル、ならびに塩化、臭化、及びヨウ化ステリル；なら

30

40

50

びに臭化ベンジル及び臭化フェニルエチルと四級化することができる。治療上許容される付加塩を形成するために使用できる酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、及びクエン酸などの有機酸が挙げられる。塩は、化合物とアルカリ金属またはアルカリ土類イオンとの配位によっても形成され得る。したがって、本開示では、本明細書に開示される化合物のナトリウム、カリウム、マグネシウム、及びカルシウム塩などが想到される。

【0085】

塩基性付加塩は、化合物の最終的な単離及び精製時に、カルボキシ基を、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩などの適当な塩基と、またはアンモニウムまたは有機第一級、第二級、または第三級アミンと反応させることによって調製することができる。治療上許容される塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N，N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N，N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、及びN，N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの非毒性の第4級アミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、及びピペラジンが挙げられる。

【0086】

化合物の塩は、遊離塩基の形態の適当な化合物を適当な酸と反応させることによって調製することができる。

【0087】

「KRASG12D陽性癌」とは、KRASG12D変異を特徴とするがんを指す。

【0088】

本明細書で使用する場合、「複合治療有効量」とは、温血動物、特に治療されるヒトに別々に（時系列的にずらして、特に順番を決めて）投与される際に（相加的な、ただし、好ましくは相乗的な）相互作用（複合治療効果）を示す治療剤の量を意味する。これが当てはまるかどうかは、とりわけ、少なくとも特定の時間間隔の間、両方の化合物が治療されるヒトの血中に存在することを示す血中濃度を追跡することによって決定できる。

【0089】

本明細書で使用される場合、「相乗効果」とは、本明細書で定義されるKRASG12D阻害剤と、疾患、障害、もしくは状態、またはそれらの症状を治療するように構成された薬剤であってよい追加の薬剤の少なくとも2つの治療剤の効果を指す。その効果は、例えば、がん、特に肺癌、またはその症状など、増殖性疾患の症状の進行を遅らせることであり得る。同様に、「相乗的有効量」とは、相乗効果を得るために必要とされる量を指す

【0090】

「a」、「an」、または「a(n)」は、本明細書で置換基の群または「置換基」に関して使用されるとき、少なくとも1つを意味する。例えば、ある化合物が「an(1つの)」アルキルまたはアリアルで置換されている場合、この化合物は非置換であるかまたは少なくとも1つのアルキル及び／または少なくとも1つのアリアルで置換されており、各アルキル及び／またはアリアルは場合により異なる。別の例では、ある化合物が「a(1つの)」置換基で置換されている場合、その化合物は少なくとも1つの置換基で置換されており、各置換基は場合により異なる。

【0091】

化合物

一態様において、本開示は、式(I)で表される化合物：

10

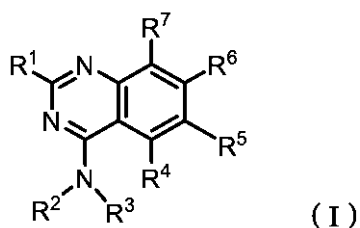
20

30

40

50

【化 2】



10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供する〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H、3～6 員の炭素環、及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、ただし、3～6 員の炭素環または $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

20

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、3～6 員の複素環、5～6 員のヘテロアリール、及びフェニルから選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環、複素環、ヘテロアリール、及びフェニルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

30

R^6 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、または二環式ヘテロアリールであり、ただし、任意のフェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、及び二環式ヘテロアリールは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、H、複素環、及びアルキル複素環から選択され、ただし、複素環またはアルキル複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、任意のアルキル複素環のアルキル部分は $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

40

各 R^{10} は、ハロゲン、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただ

50

し、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{14} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び3～6員の複素環から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、
各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、3～6員の複素環、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、
各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、及び3～6員の炭素環から独立して選択され、
各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【0092】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 はアルキル複素環であり、ただし、アルキル複素環のアルキル部分は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-CH_2$ （複素環）である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1～2個のヘテロ原子）を含む4～8員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～8員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員の単環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的して選択される1～2個のヘテロ原子を有する8員の二環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の R^{16} で置換される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、ハロゲン（例えば、F）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^{16} は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{16} は、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-OCH_3$ 、及び $-OCHF_2$ から独立して選択される。

10

20

30

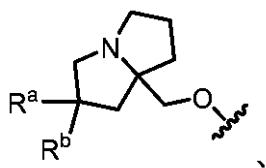
40

50

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、以下から選択される：

【化3】

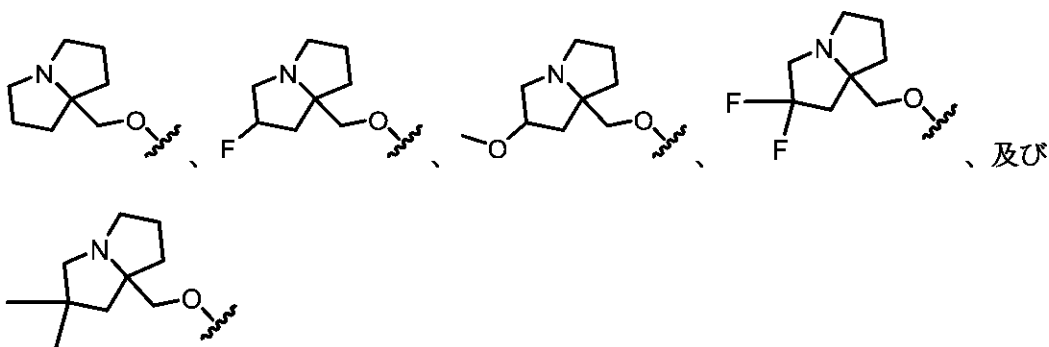


10

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及びHから選択され、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^b は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

【化4】



30

から選択される。

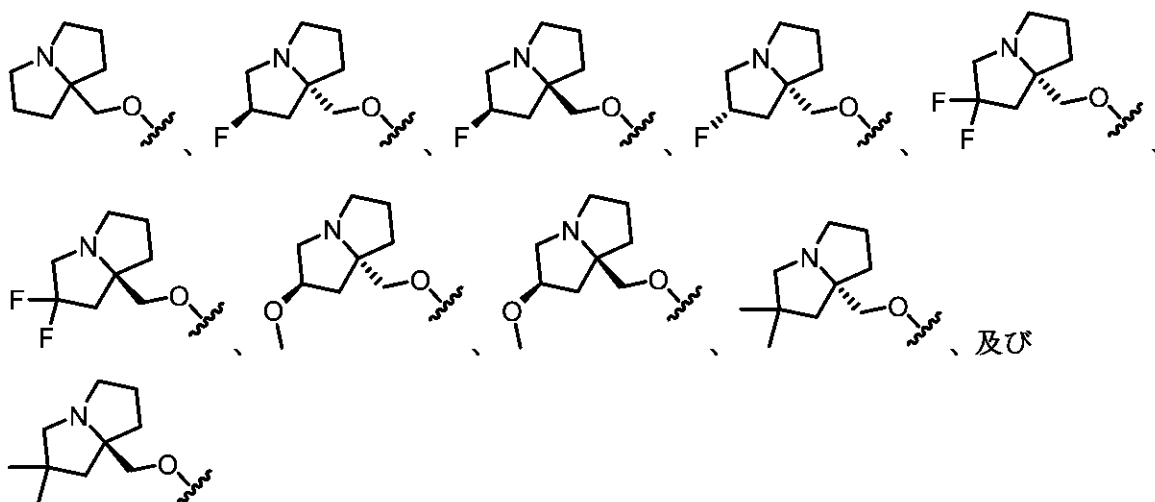
【0095】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化5】



10

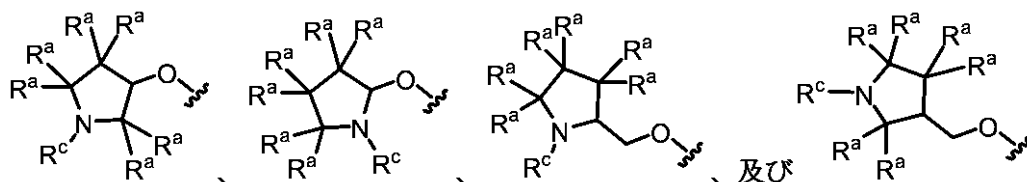
から選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

【化6】



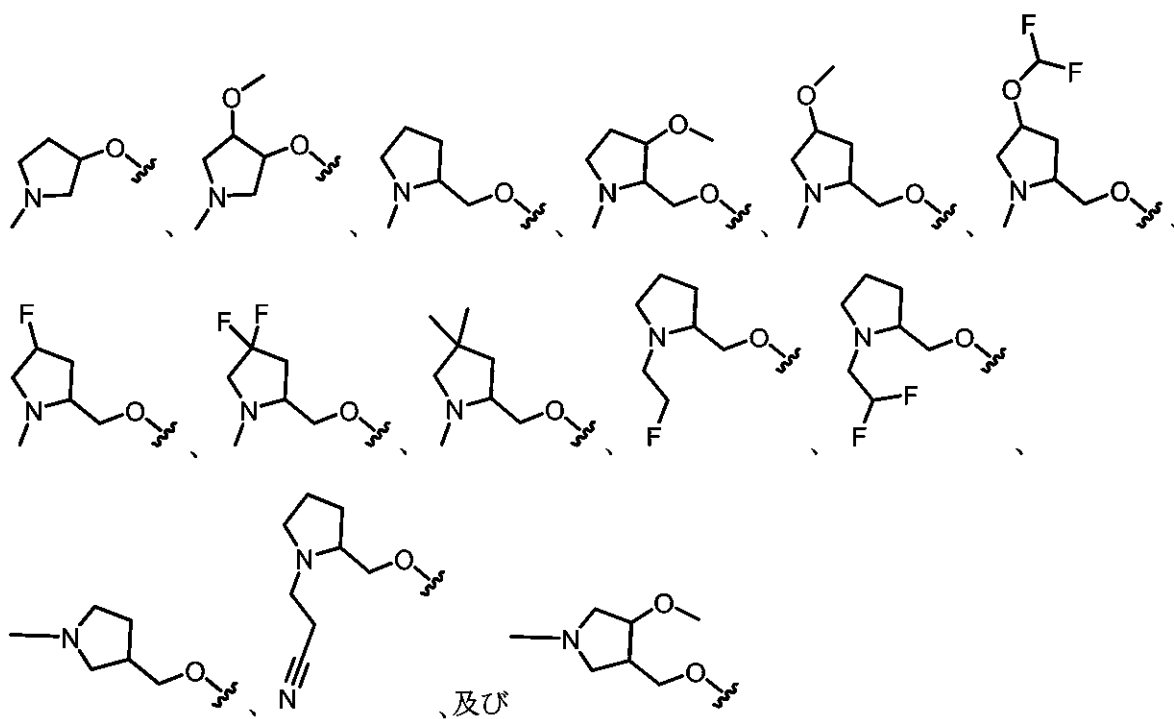
から選択され、

30

ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、1つの R^a はハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から選択され、他の R^a は H である。いくつかの実施形態では、1つの R^a はハロゲン（例えば、F）である。いくつかの実施形態では、2つの R^a がハロゲン（例えば、F）である。いくつかの実施形態では、1つの R^a が、 $-OR^{12}$ （例えば、 $-OCH_3$ または $-CHF_2$ ）である。いくつかの実施形態では、1つの R^a が、 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、2つの R^a が、 $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、 R^c は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、及び $-CH_2CH_2CN$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

【化 7】



10

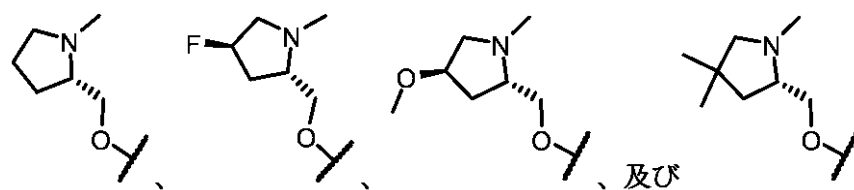
20

から選択される。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 8】



30

からなる群から選択される。

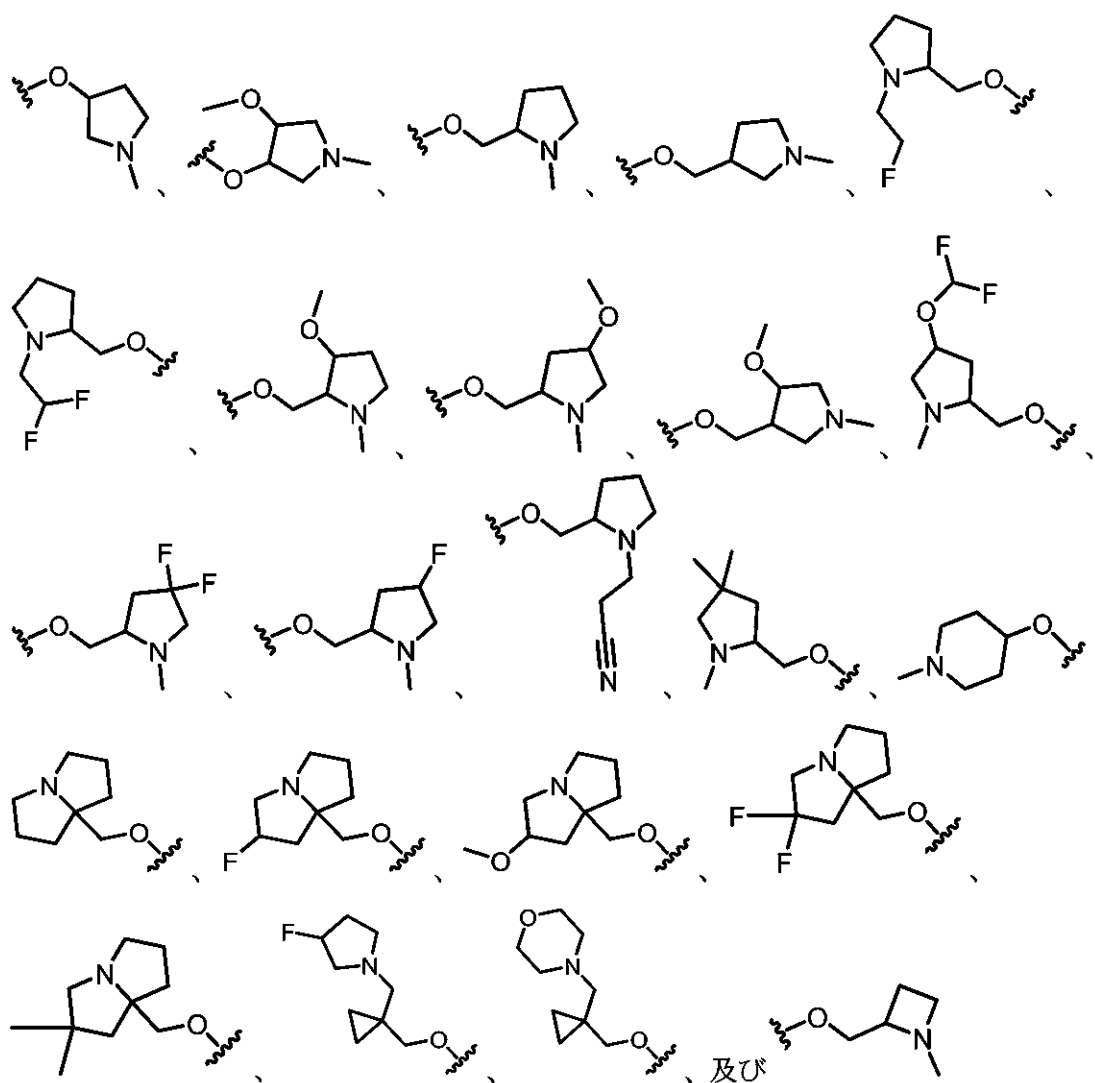
【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 9】

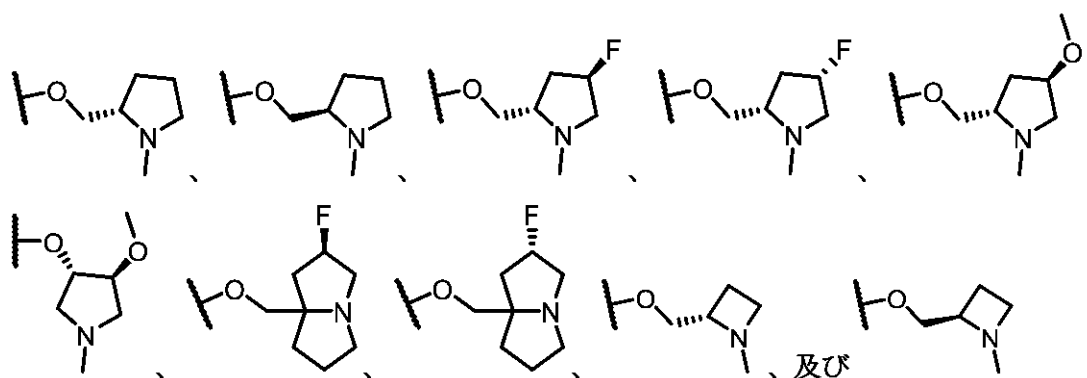


から選択される。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 1 0】



から選択される。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、窒素原子を含む4～6員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている。いくつかのそのような実施形態では、 R^{16} は、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び3～6員の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $-N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、例えば、 $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $C_1\sim 6$ アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、1個の窒素原子を有する二環式6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、
【化11】

10



からなる群から選択される。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかのそのような実施形態において、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ （例えば、 $-OH$ ）及び $-CN$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、及び $-CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピルである。

20

【0103】

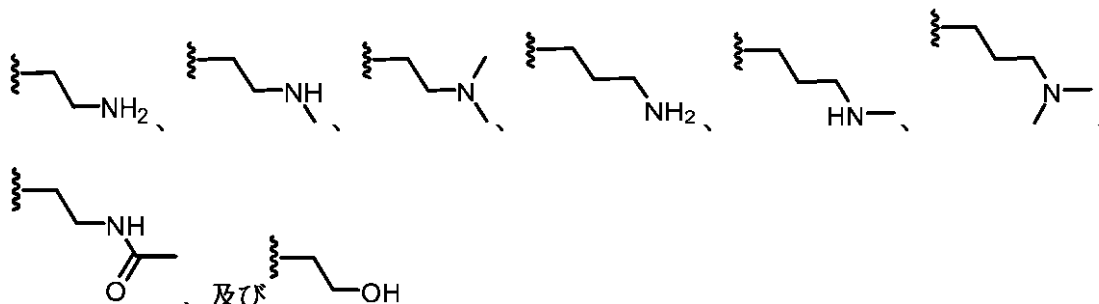
いくつかの実施形態では、 R^3 は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^9 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、または $-N(CH_3)_2$ で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル（例えば、 $-N(H)C(O)CH_3$ ）で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-OR^{17}$ （例えば、 $-OH$ ）で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。

30

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化12】



40

から選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^3 は炭素環であり、その炭素環は非置換であるかまたは1

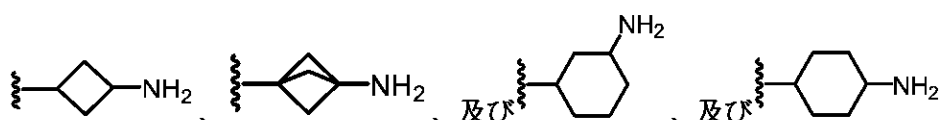
50

つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は 4～6 員の炭素環であり、その炭素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式炭素環（例えば、5～6 員の二環式炭素環）である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式炭素環（例えば、4～6 員の単環式炭素環）である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された炭素環である。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化13】

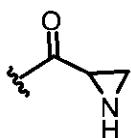


から選択される。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^3 は複素環であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式複素環（例えば、6～8 員の二環式複素環）である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式複素環（例えば、4～6 員の単環式複素環）である。いくつかの実施形態では、複素環は、1 つ以上の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された複素環であり、ただし、各 R^{10} は、ハロゲン、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6} \text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、及び

【化14】



から選択される 1 つ以上の基で置換された複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された複素環である。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

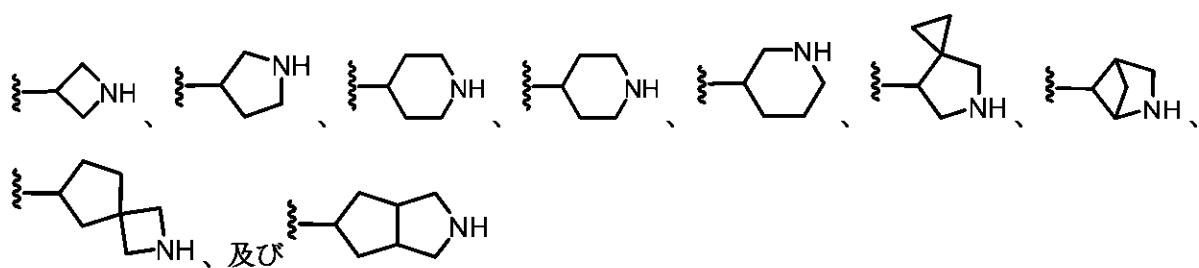
20

30

40

50

【化 1 5】



10

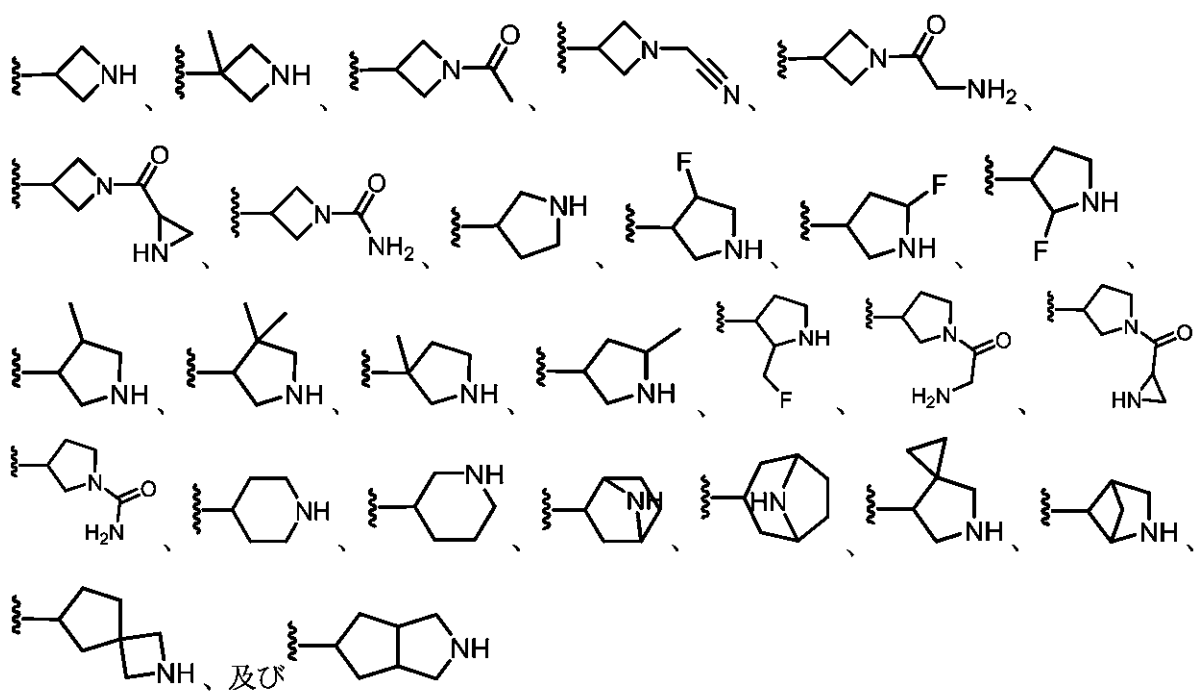
から選択され、

これらのいずれも非置換であるか、または1つ以上の R^{10} で置換されている。

【 0 1 0 9 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 1 6】



20

30

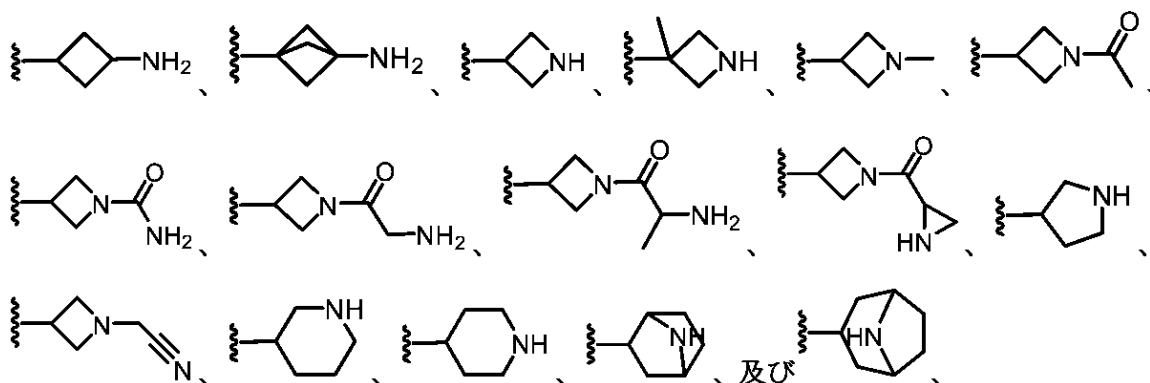
から選択される。

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

40

【化 1 7】



から選択され、

これらのいずれも非置換であるか、または1つ以上の R^{10} で置換されている。

【 0 1 1 1 】

いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（すなわち、 $-N(R^{17})_2$ または $-N(R^{19})_2$ ）で置換されている。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を有する4～9員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する4～7員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を有する7～9員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかのそのような実施形態では、各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、及び $C_1\sim 6\text{アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ は非置換であるか、または1つ以上の R^{20} で置換されている。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-C(NH)NHCN$ 、 $-CH_2OH$ 、及び

【化 1 8】

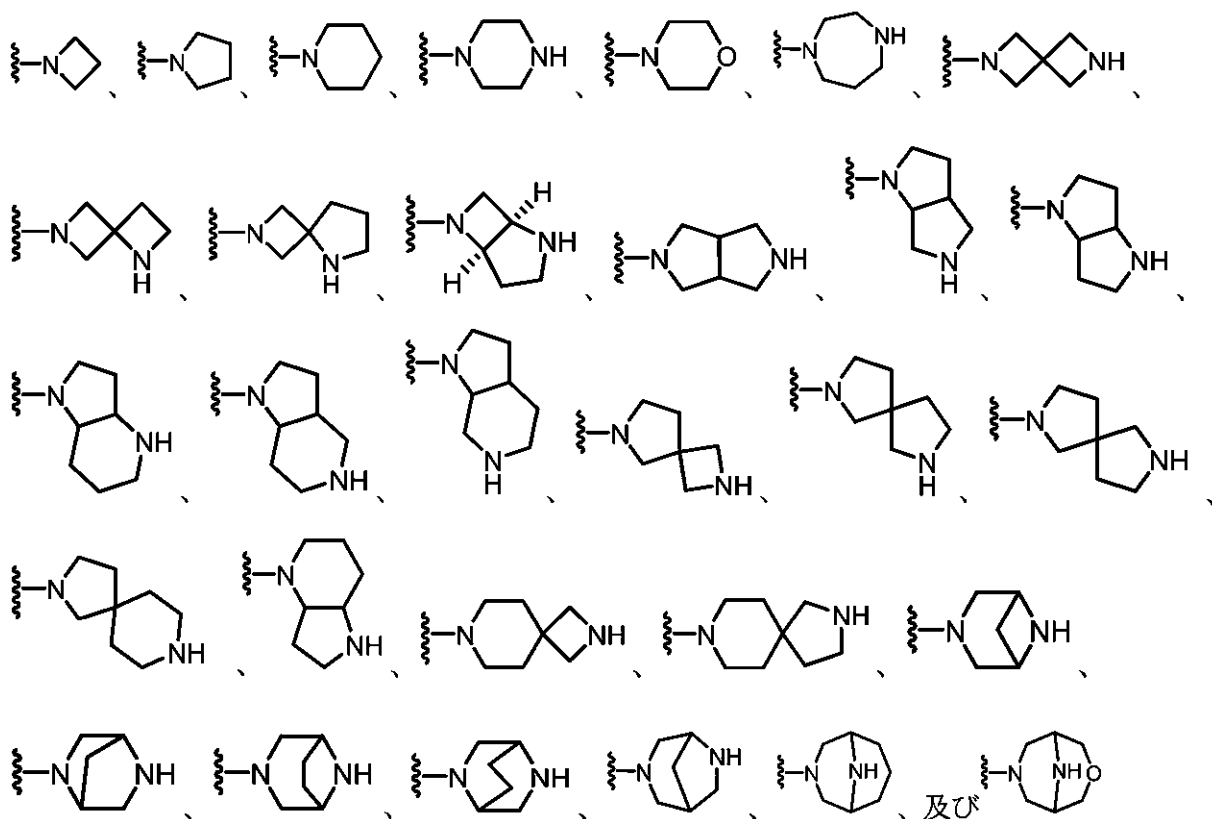


から独立して選択される。

【 0 1 1 3 】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、以下から選択される複素環を形成し：

【化 1 9】



10

20

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。

【0114】

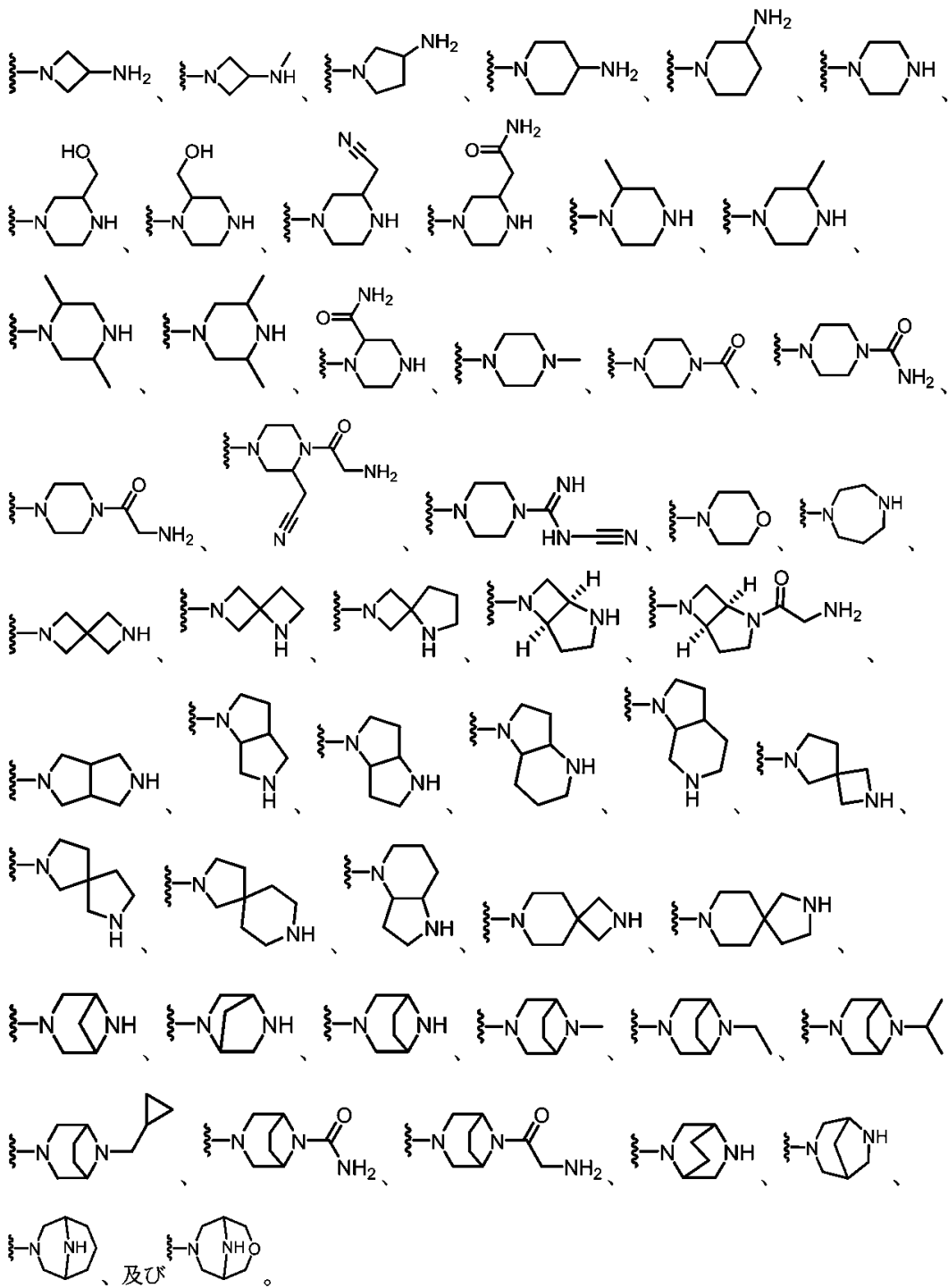
いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、以下から選択される複素環を形成し：

30

40

50

【化 2 0】



10

20

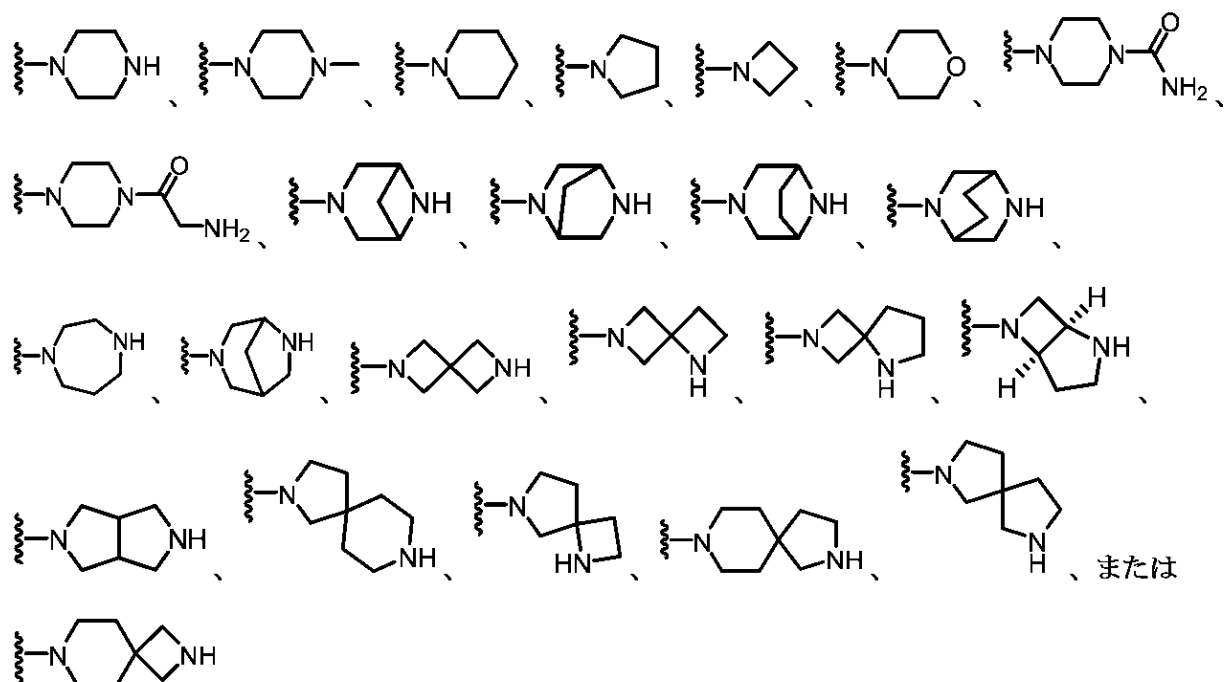
30

40

【0115】

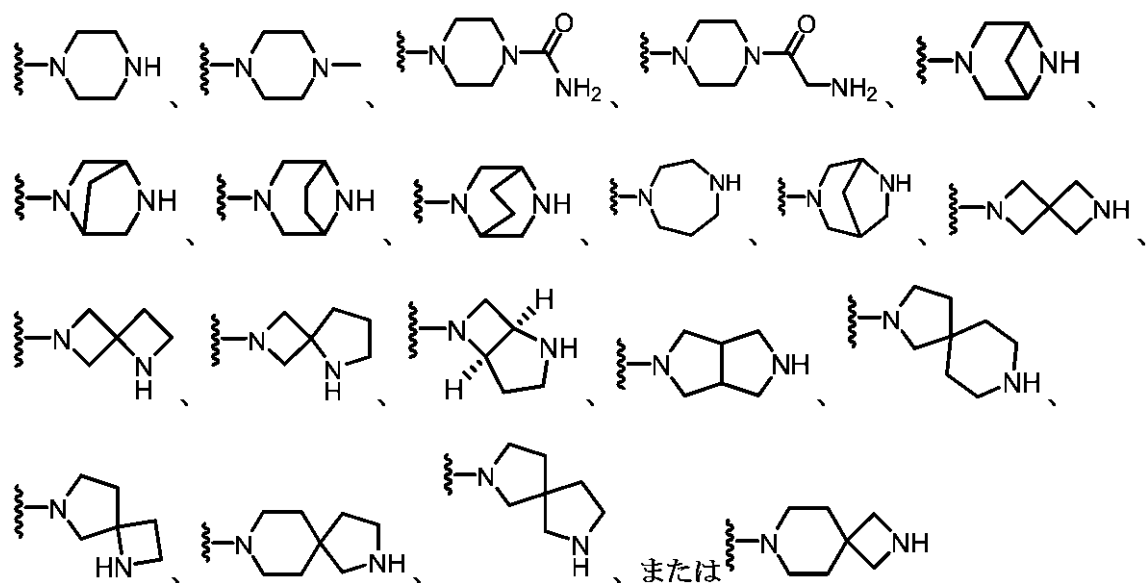
いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 2 1】



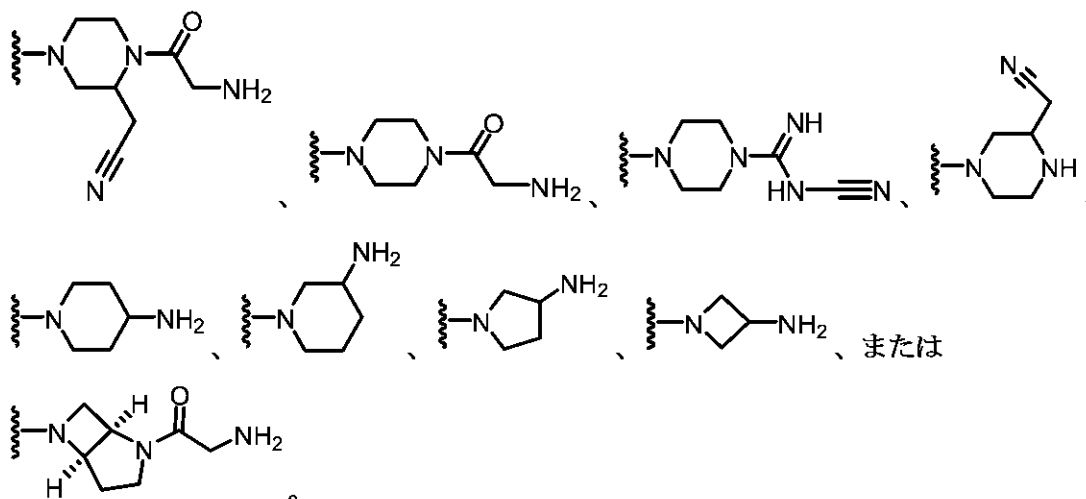
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹で置換されている。いくつかの実施形態では、R²とR³とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成し：

【化 2 2】



これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹で置換されている。いくつかの実施形態では、R²とR³とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 2 3】



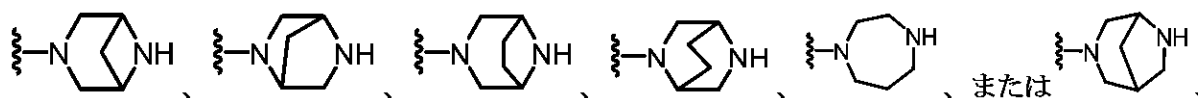
10

【0 1 1 6】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成し：

20

【化 2 4】



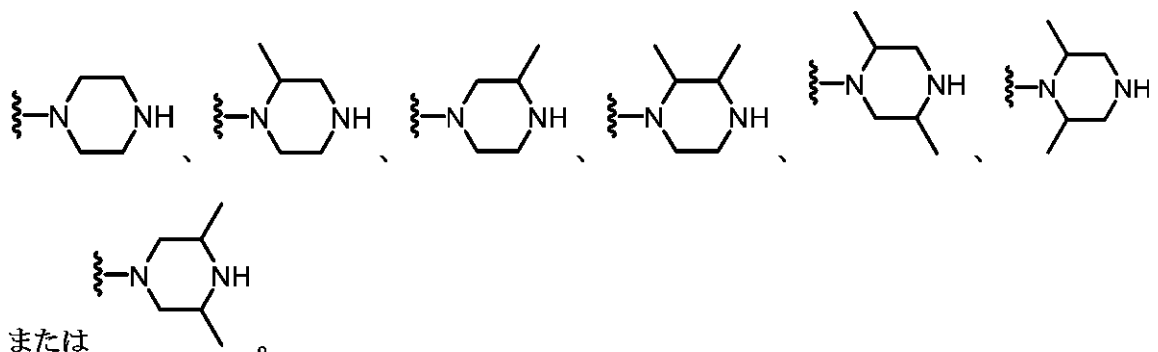
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。

【0 1 1 7】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

30

【化 2 5】



40

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した窒素原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、複素環はさらなる窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-N(R^{19})_2$ ）で置換されている。

【0 1 1 9】

50

いくつかの実施形態では、 R^4 は H である。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OR^{12}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OCH_3$ である。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3 ～ 6 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} (例えば、1 つ以上の $-OR^{12}$ または $-CN$) で置換された 3 ～ 4 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3 ～ 6 員の複素環 (例えば、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される 1 ～ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員の複素環) である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 5 または 6 員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 はフェニルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} (例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル) で置換された 5 ～ 6 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^5 はピリジル、フラニル、またはイミダゾリルであり、それぞれ非置換であるか 1 つ以上の R^{14} (例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル) で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フラニルである。

10

【0121】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルまたはエチルなどの非置換の $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1 つ以上のハロゲンまたは $-CN$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、及び $-CH_2CN$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び $-CH_2CN$ から選択される。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニルである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_2 \sim 6$ アルキニル (例えば、エチニル) である。

【0123】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-OR^{12}$ から選択され、ただし、 R^{12} は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ である。

30

【0124】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CN$ である。

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Cl または F である。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、水素である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、H 及び非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CN$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、水素である。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方とも Cl 及び F から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R

50

4、 R^5 、及び R^7 は、それぞれC₁及びFから選択される。

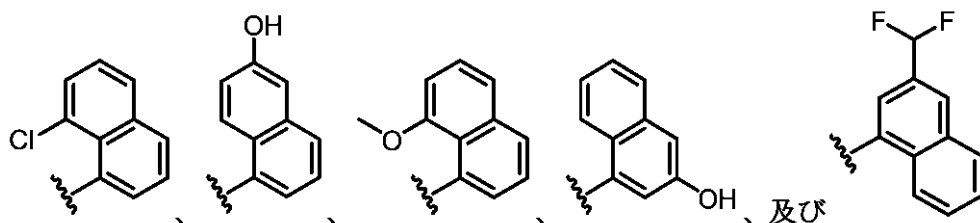
【0129】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、二環式アリールまたは二環式ヘテロアリールであり、ただし、アリールまたはヘテロアリールは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{15} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、二環式アリールまたは二環式ヘテロアリールであり、ただし、アリールまたはヘテロアリールは1つ以上の R^{15} で置換されている。

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換されたナフチルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化26】



から選択される。

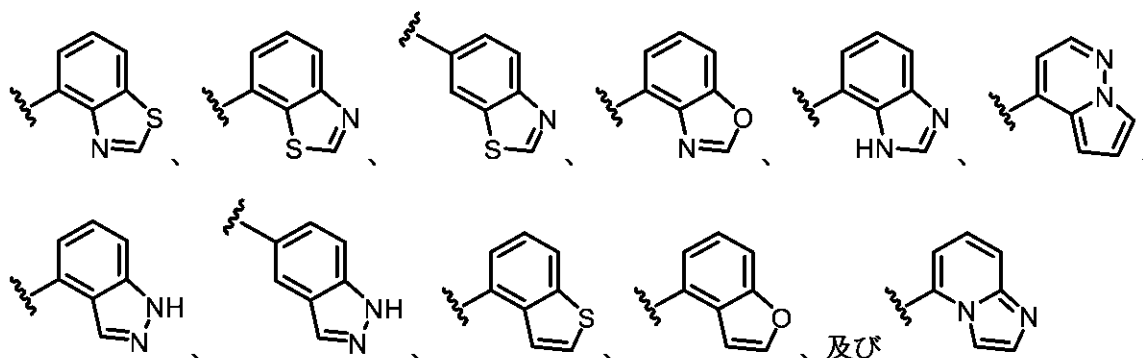
【0131】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{15} で置換された窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する9～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する9員のヘテロアリールである。いくつかのそのような実施形態では、少なくとも1つの R^{15} は、 $-N(R^{12})_2$ （例えば、 $-NH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{15} は、ハロゲン（例えば、F）である。いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、少なくとも2つの R^{15} （例えば、少なくともハロゲン及び $-NH_2$ ）で置換される。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化27】



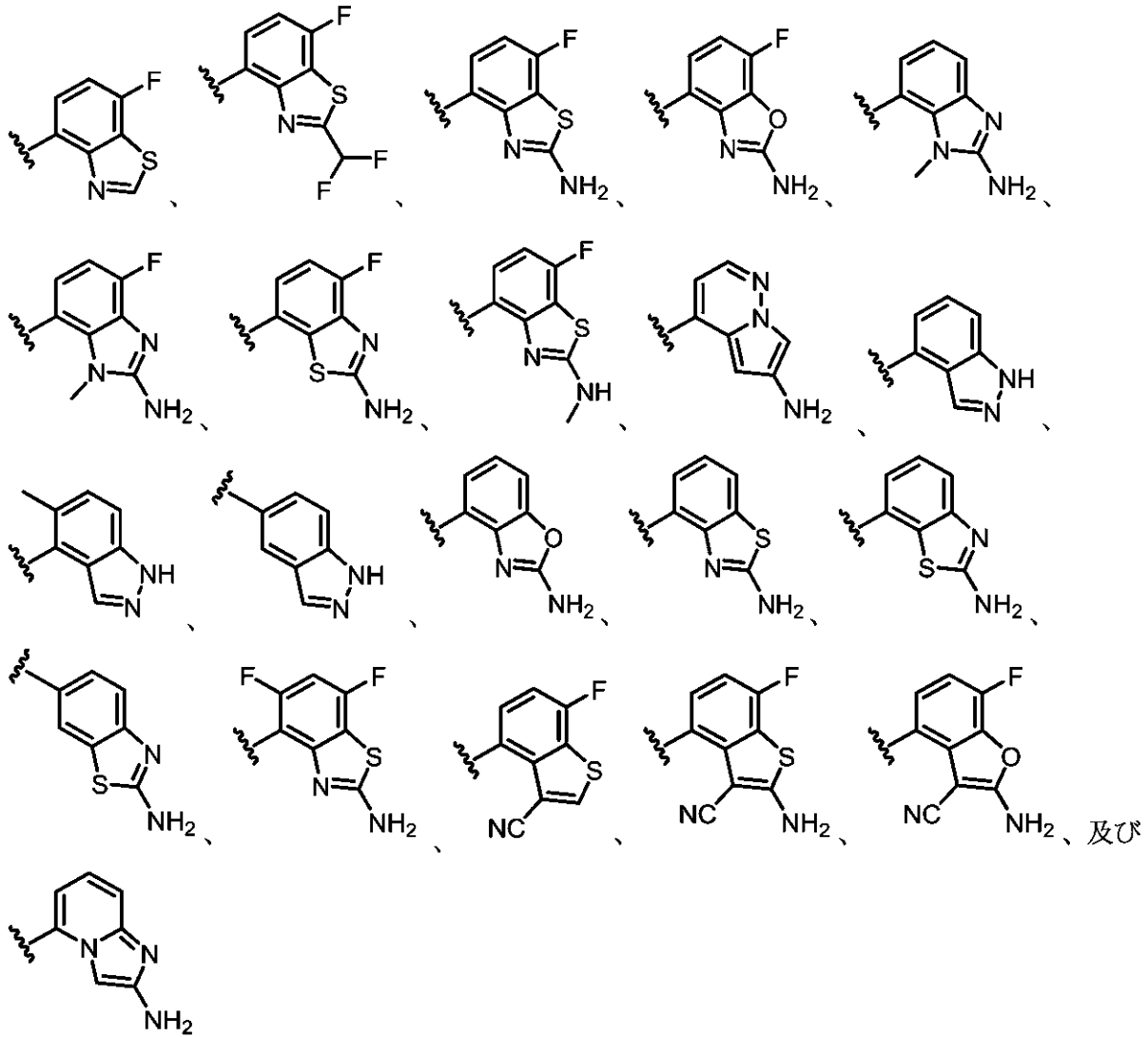
から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{15} で置換されている。

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化28】



から選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

10

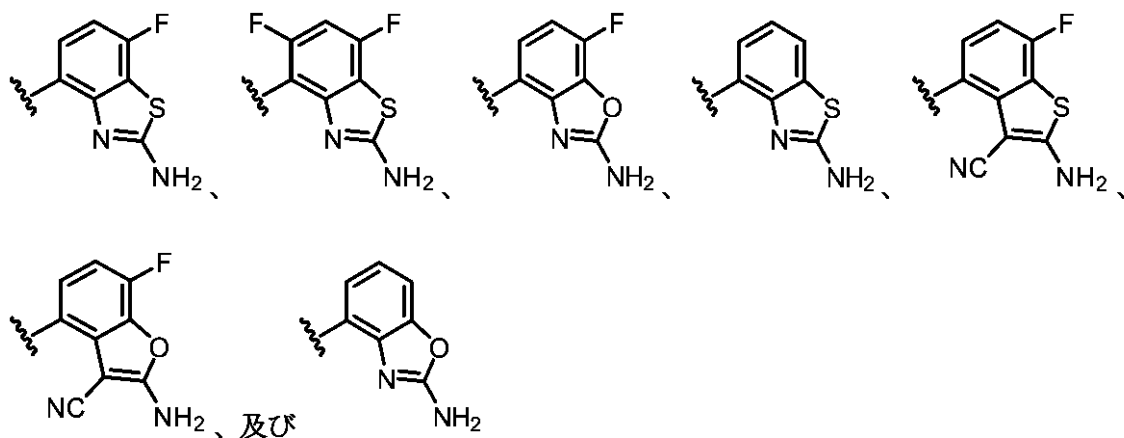
20

30

40

50

【化 2 9】



10

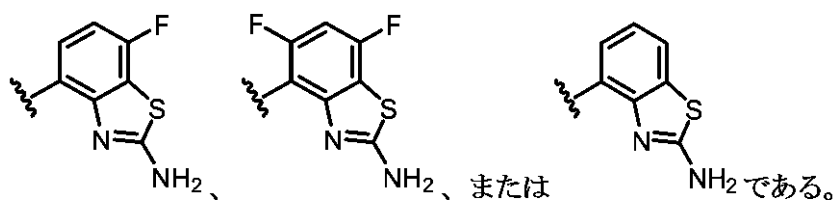
から選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^6 は：

【化 3 0】

20

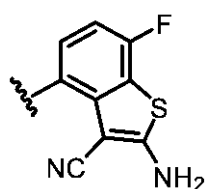


【0136】

30

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 3 1】



40

である。

【0137】

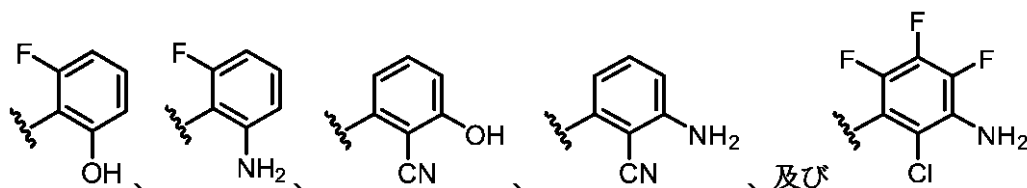
いくつかの実施形態では、 R^6 は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ただし、フェニルまたはヘテロアリールは非置換であるかまたは1つ以上の R^{15} で置換されている。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換されたフェニルである。いくつかのそのような実施形態では、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 3 2】



10

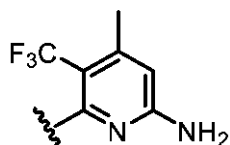
から選択される。

【0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換された単環式の5～6員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換されたピリジルである。いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、N(R^{12})₂、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 3 3】

20



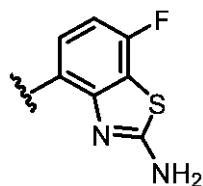
である。

【0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、(i) R^2 は $C_1\sim 6$ アルキル及び3～6員の炭素環から選択され、ただし、 $C_1\sim 6$ アルキル及び3～6員の炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、(ii) R^3 は炭素環及び複素環から選択され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲン（例えば、F）である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロゲン、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 3 4】

40



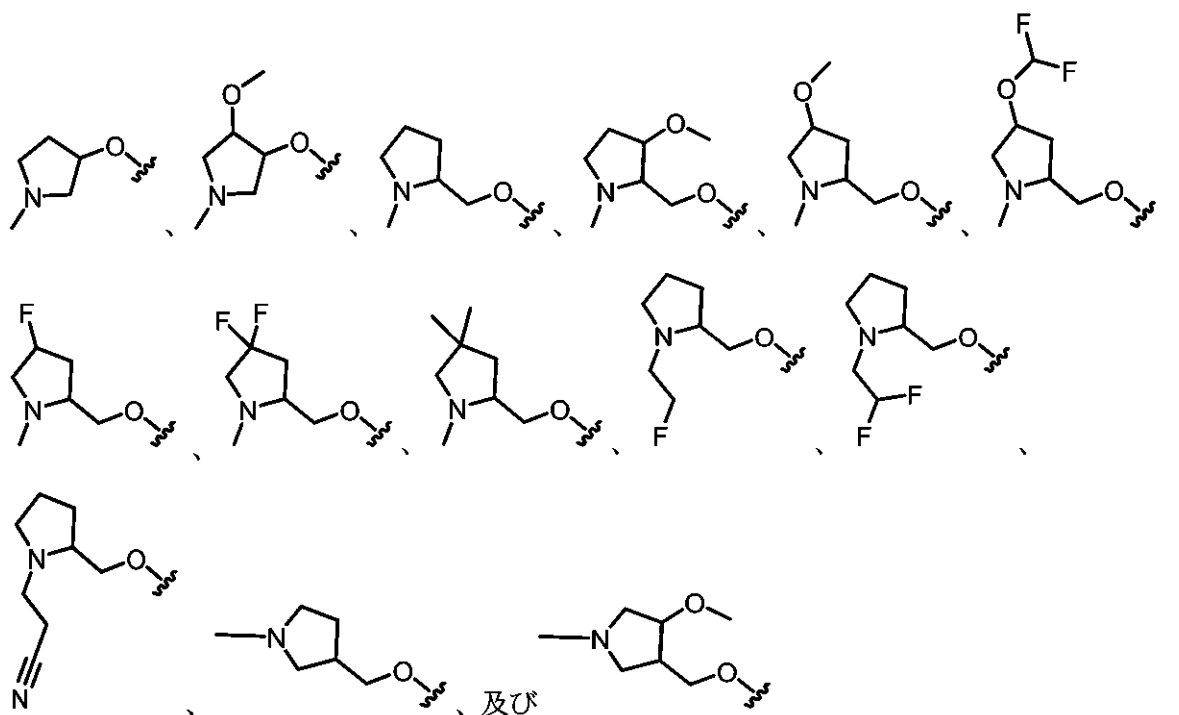
である。

【0 1 4 1】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は $-OR^8$ であり、 R^8 は複素環またはアルキル複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化35】



10

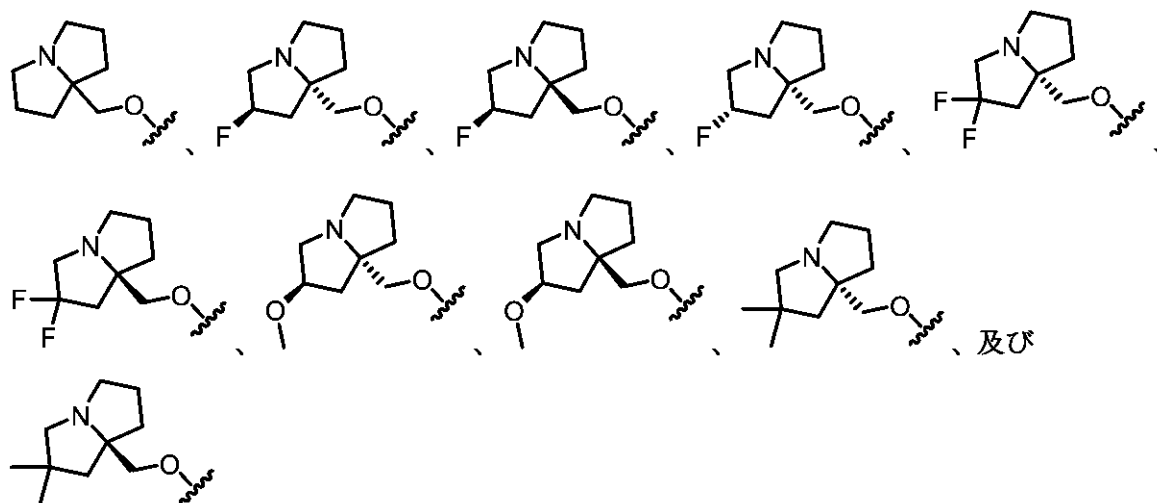
20

から選択される。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化36】



30

40

から選択される。

【0143】

いくつかの実施形態では、(i) R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された C_{1-6} アルキル（例えば、メチルまたはエチル）から選択され、(ii) R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、(i) R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された

50

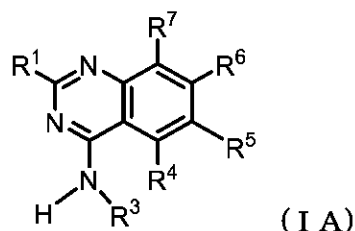
C₁～₆アルキル（例えば、メチルまたはエチル）から選択され、(ii) R³は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換された複素環から選択される。いくつかの実施形態では、(i) R²は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換された3～6員の炭素環（例えば、シクロプロピル）であり、(ii) R³は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換された炭素環から選択される。いくつかの実施形態では、(i) R²は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換された3～6員の炭素環（例えば、シクロプロピル）であり、(ii) R³は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換された複素環から選択される。

【0144】

一態様において、本開示は、式IAで表される化合物：

10

【化37】



20

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、式Iについて上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものである。いくつかの実施形態では、本開示は、式IAの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0145】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IAの化合物を提供する〔式中、

R¹は、-OR⁸、窒素原子を含む4～6員の複素環、及びHから選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁶で置換され、

30

R³は、C₁～₆アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意のC₁～₆アルキルは、1つ以上のR⁹で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換され、

R⁴は、H、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意のC₁～₆アルキルは非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁴で置換され、

R⁵は、H、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意のC₁～₆アルキルは非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁴で置換され、

40

R⁶は、1つ以上のR¹⁵で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R⁷は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、及びHから選択され、

R⁸は、複素環及びアルキル複素環から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁶で置換され、任意のアルキル複素環のアルキル部分はC₁～₆アルキルから選択され、

各R⁹は、-N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)C(O)C₁～₆アルキル、及び-OR¹⁷から独立して選択され、ただし、任意のC₁～₆アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁸で置換され、

50

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、
 各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、
 各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、
 各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、炭素環及び複素環から選択され、ただし、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された 3～6 員の炭素環または複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された 3～7 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された 3～7 員の複素環である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^3 は炭素環であり、炭素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された炭素環である。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^3 は複素環であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環は、1 つ以上の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された複素環である。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

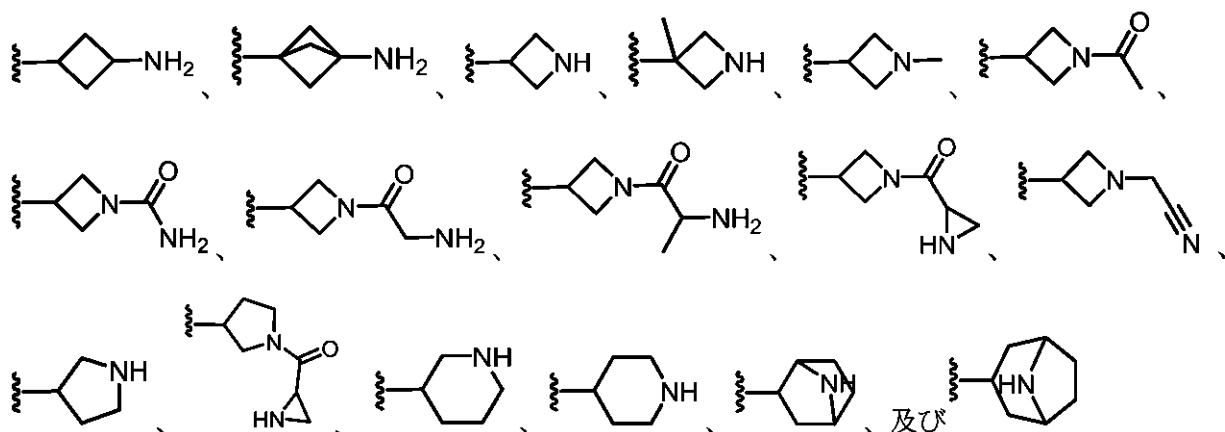
20

30

40

50

【化 3 8】



から選択され、

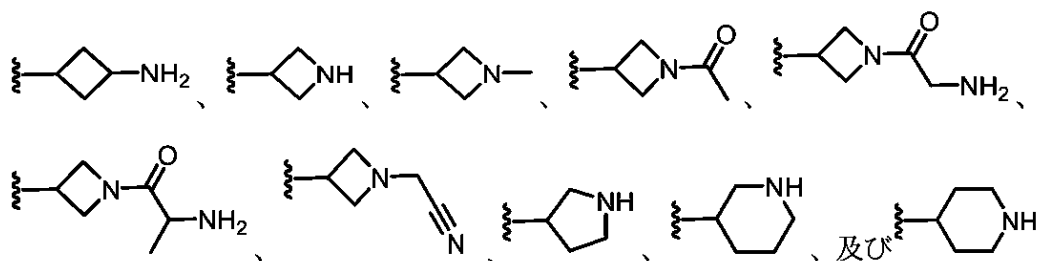
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている。

【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

20

【化 3 9】



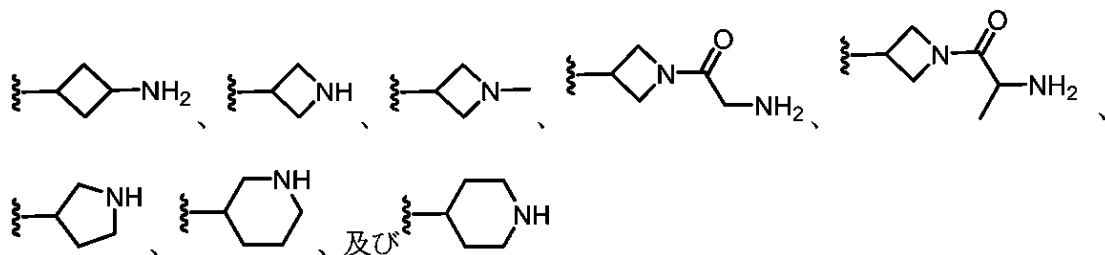
から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている。

【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 4 0】



から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている。

【 0 1 5 2 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルから

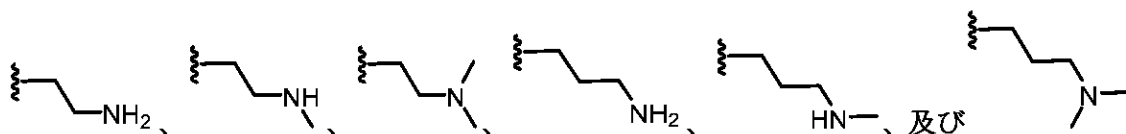
50

選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化41】



10

から選択される。

【0154】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、アミノ部分は複素環の構成要素である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は、炭素環または複素環に付加される。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第一級アミン（例えば、 $-NH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第二級アミン（例えば、 $-NHR$ ）である。

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。

【0157】

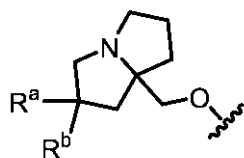
いくつかの実施形態では、 R^8 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された3～6員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4～8員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の R^{16} 置換基を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。

30

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化42】



40

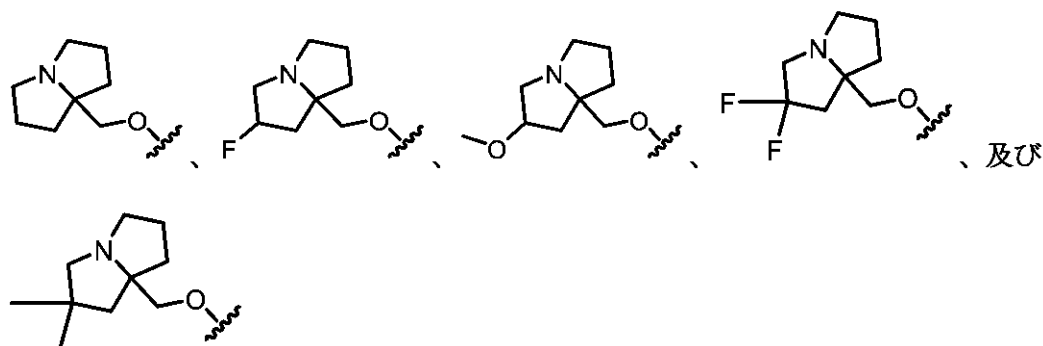
から選択され、

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及びHから選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a

50

は、 $-OC_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^b は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、Fである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化43】



10

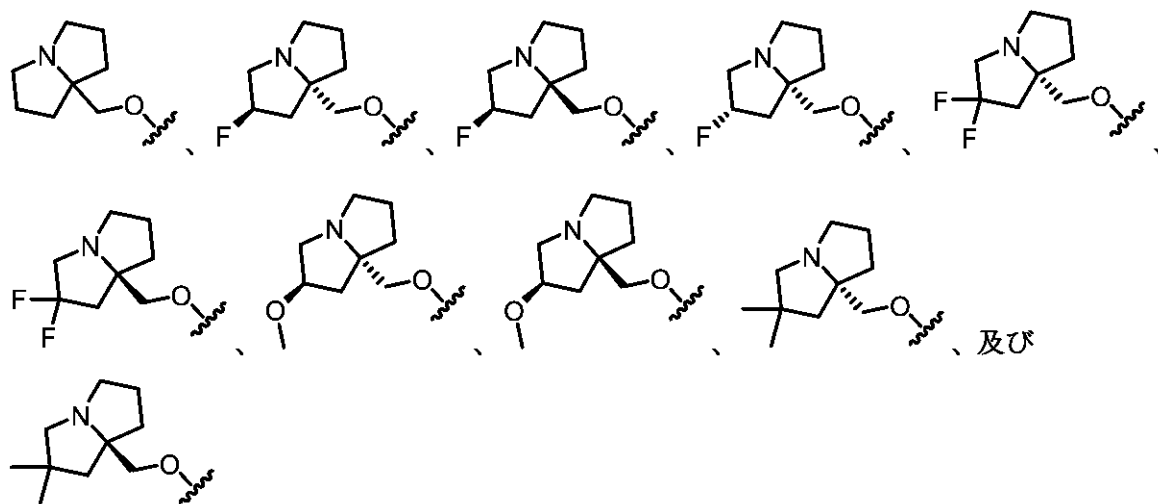
から選択される。

【0159】

20

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化44】



30

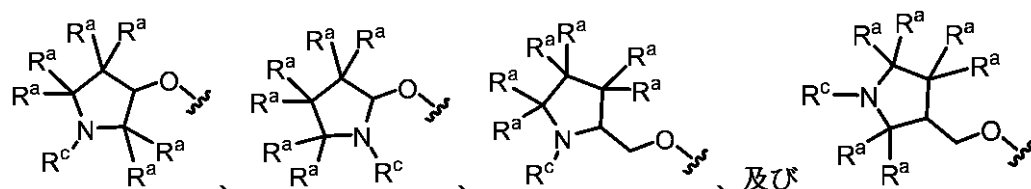
から選択される。

【0160】

40

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

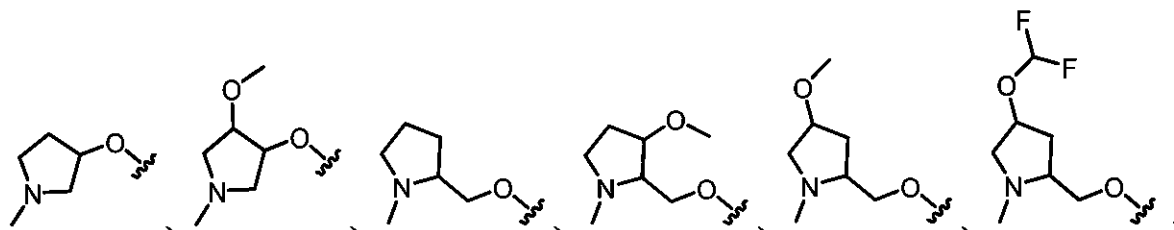
【化45】



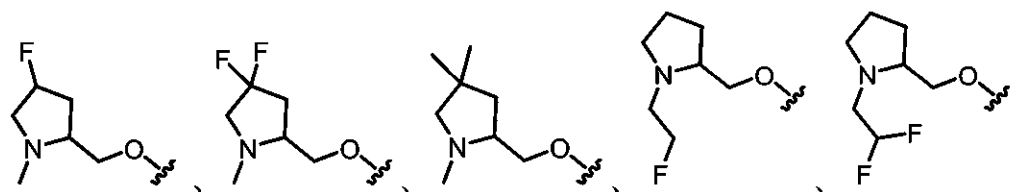
50

から選択され、

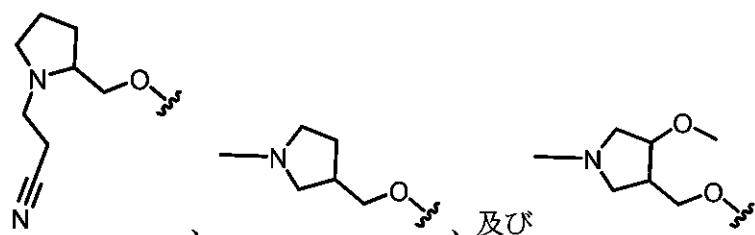
ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、
【化 4 6】



10



20



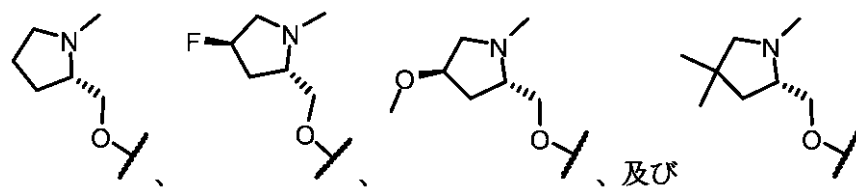
から選択される。

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 4 7】

30



から選択される。

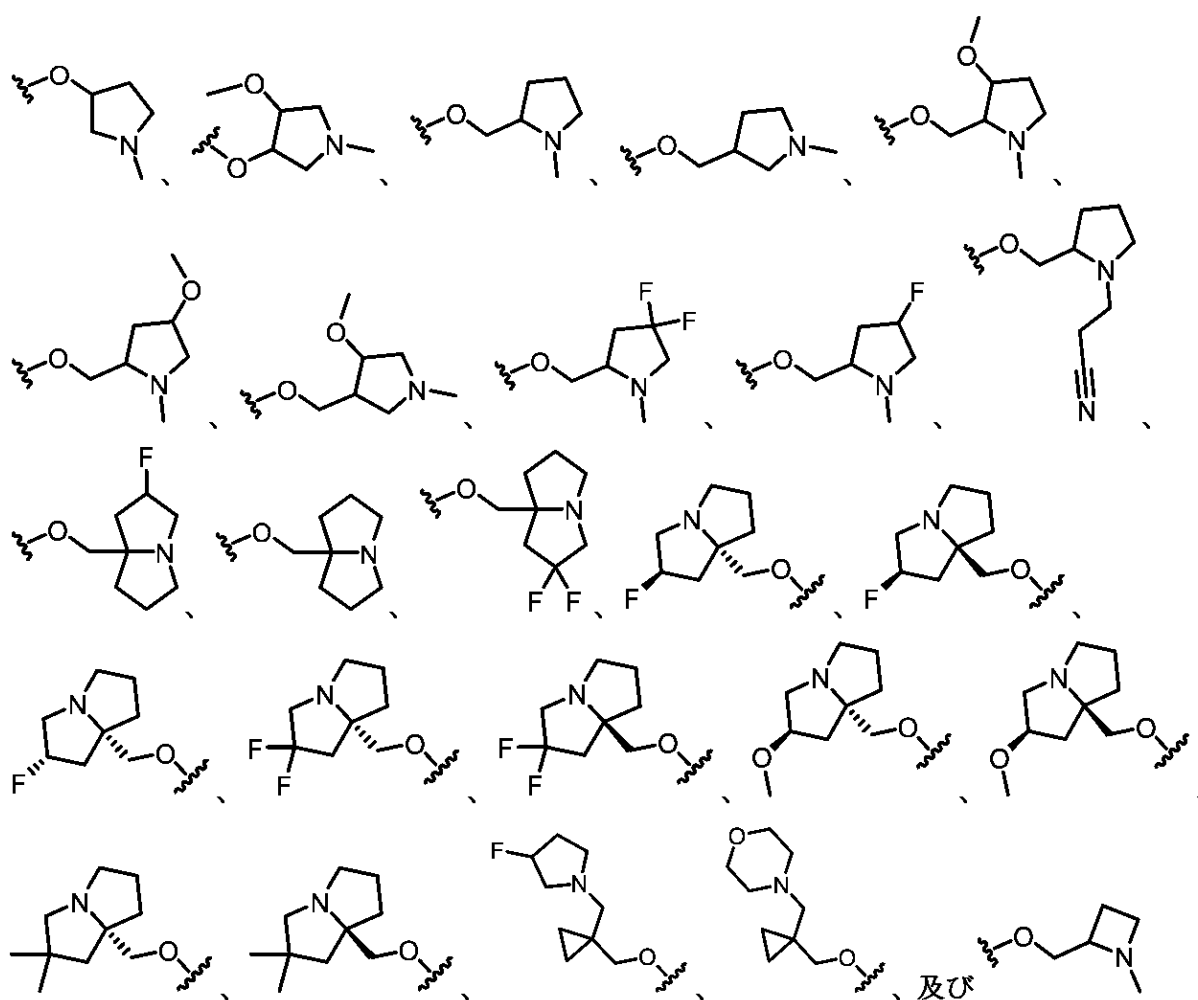
【0162】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 4 8】

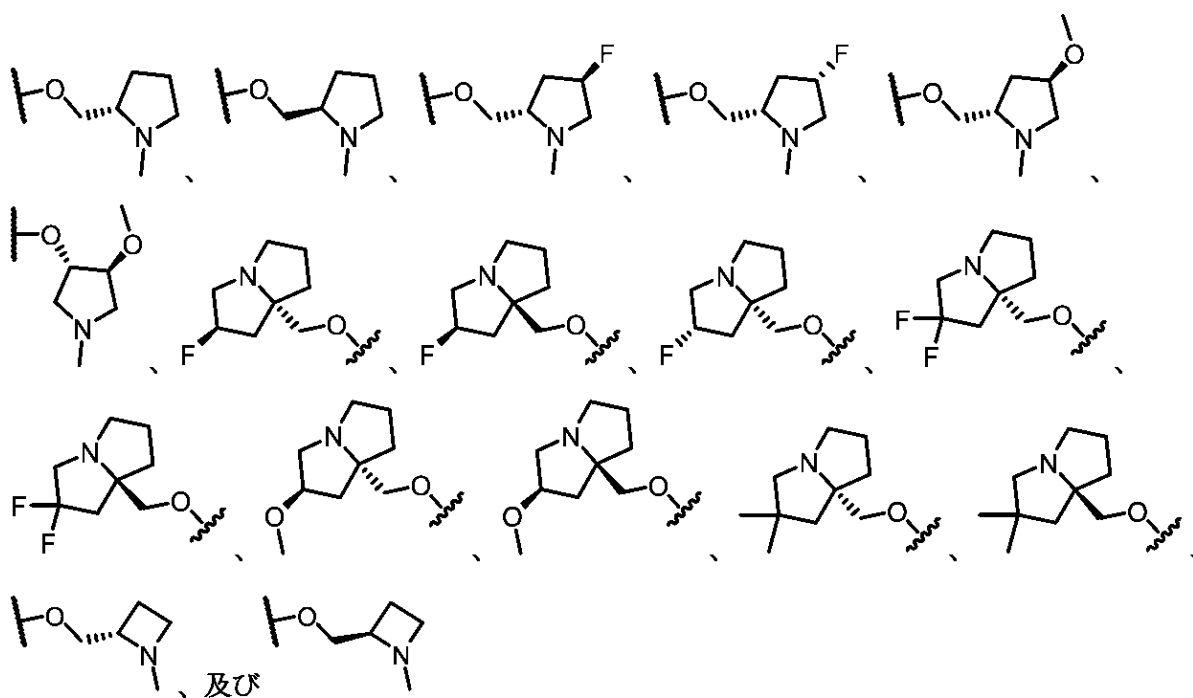


から選択される。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 4 9】

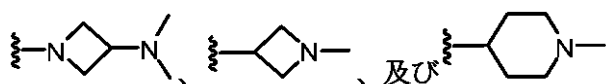


から選択される。

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 5 0】



から選択される。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

10

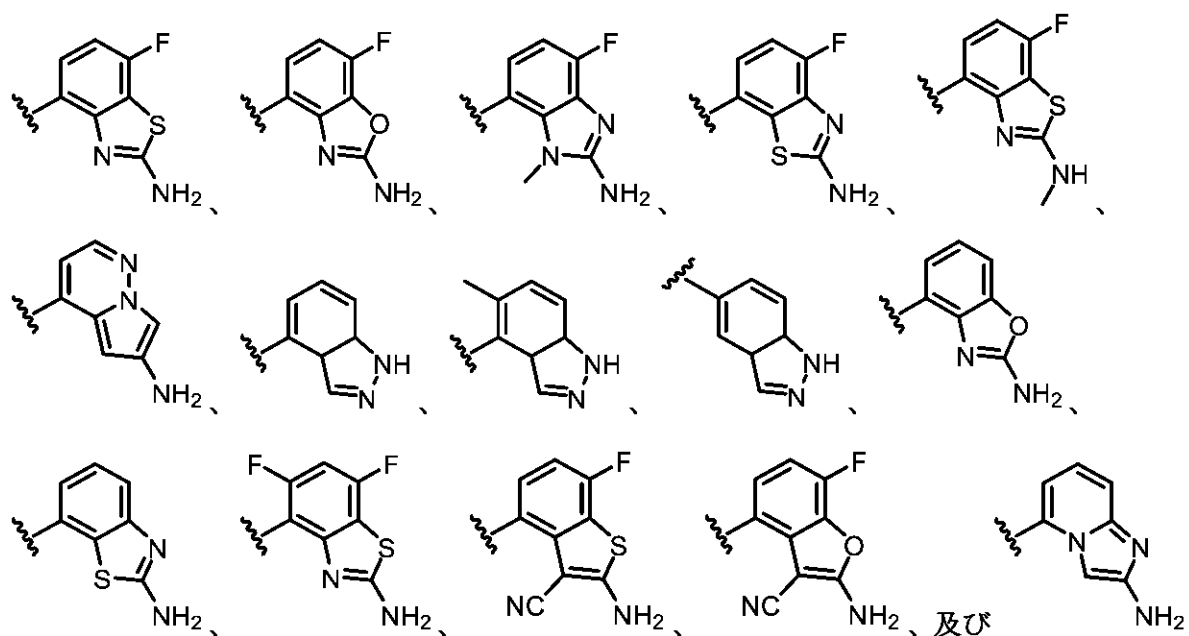
20

30

40

50

【化 5 1】

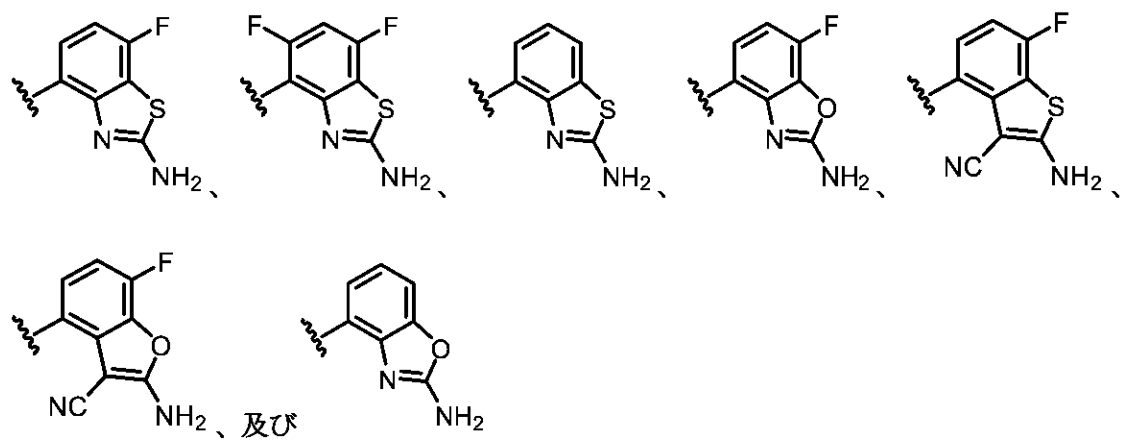


から選択される。

【 0 1 6 6】

【化 5 2】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

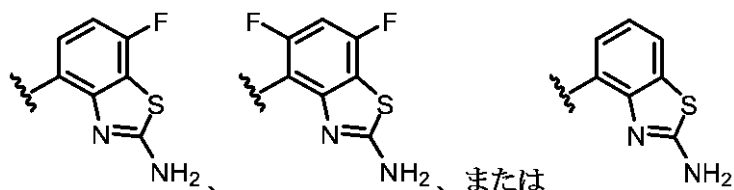


から選択される。

【 0 1 6 7】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 5 3】



10

である。

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0170】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれCl及びFから選択される。

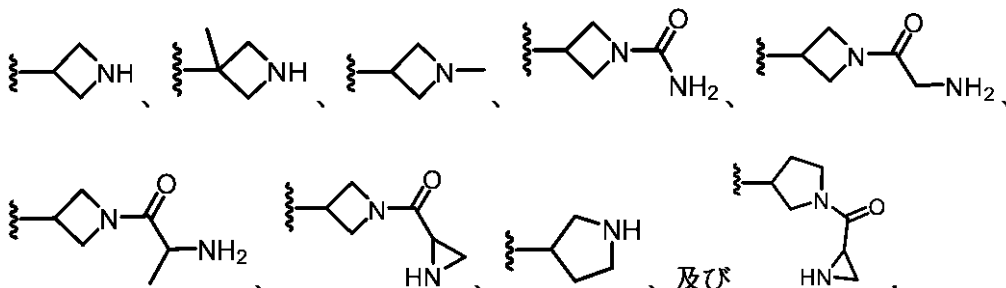
20

【0171】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1個の窒素原子を含む4または5員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、複素環またはアルキル複素環の複素環は、1個の窒素原子を含む4～8員の環系（例えば、8員の環系または5員の環系）である。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 は、水素である。いくつかの実施形態では、(iv) R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

30

【化 5 4】



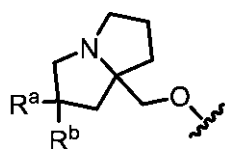
40

から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

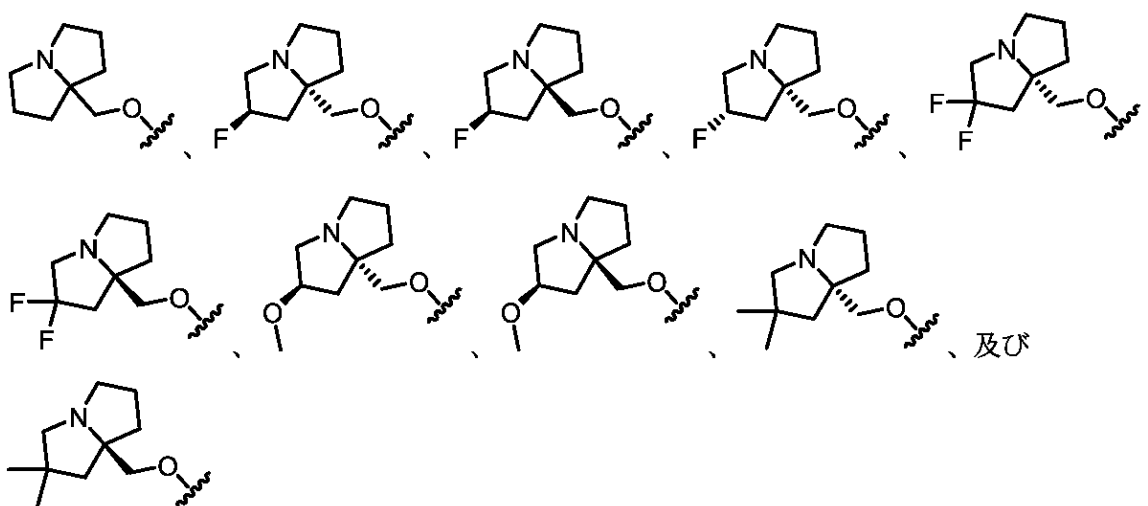
50

【化 5 5】



から選択され、
ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 5 6】

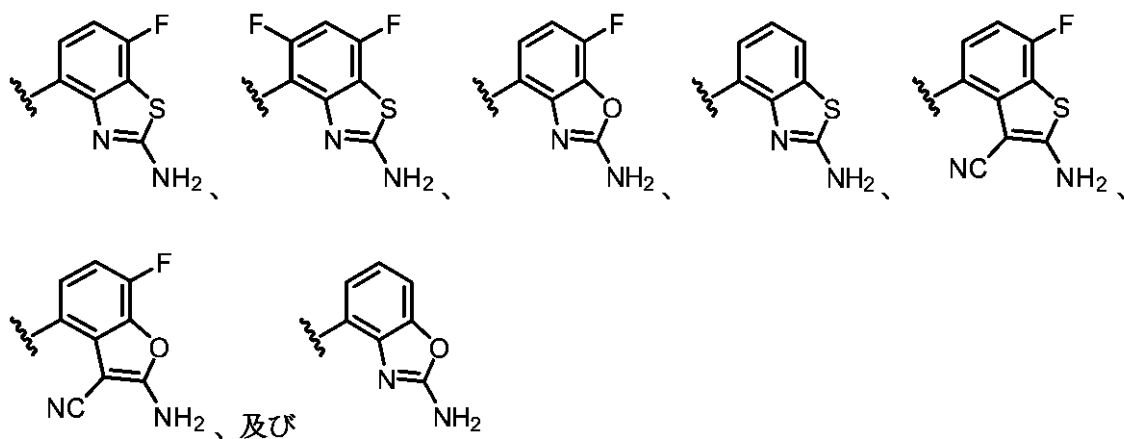


から選択される。

【 0 1 7 2 】

いくつかの実施形態では、 R^7 はFである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、
【化57】

【化 5 7】



から選択される。

【 0 1 7 3 】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2CN$ 、フラン、及びフェニルから選択される。いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1個の窒素原子を含む4員の複素環（例えば、アゼチジン）であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は1個の窒素原子を含む8員の環系であり、(iii) R^4 はHであり、(iv) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1個の窒素原子を含む5員の複素環（例えば、アゼチジン）であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は1個の窒素原子を含む8員の環系であり、(iii) R^4 はHであり、(iv) R^7 はハロゲンである。

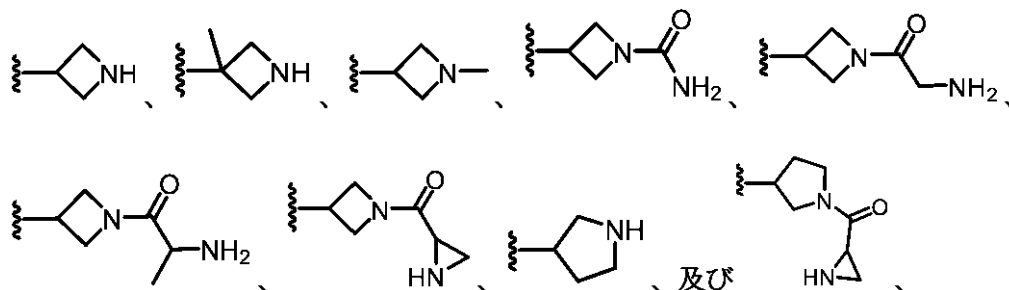
10

【0174】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1個の窒素原子を含む4または5員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、複素環またはアルキル複素環の複素環は、1個の窒素原子を含む5員の環系などの4～8員の環系である。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、(iv) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化58】

20

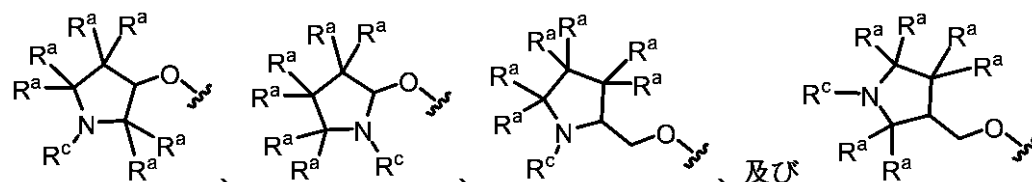


から選択される。

30

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化59】



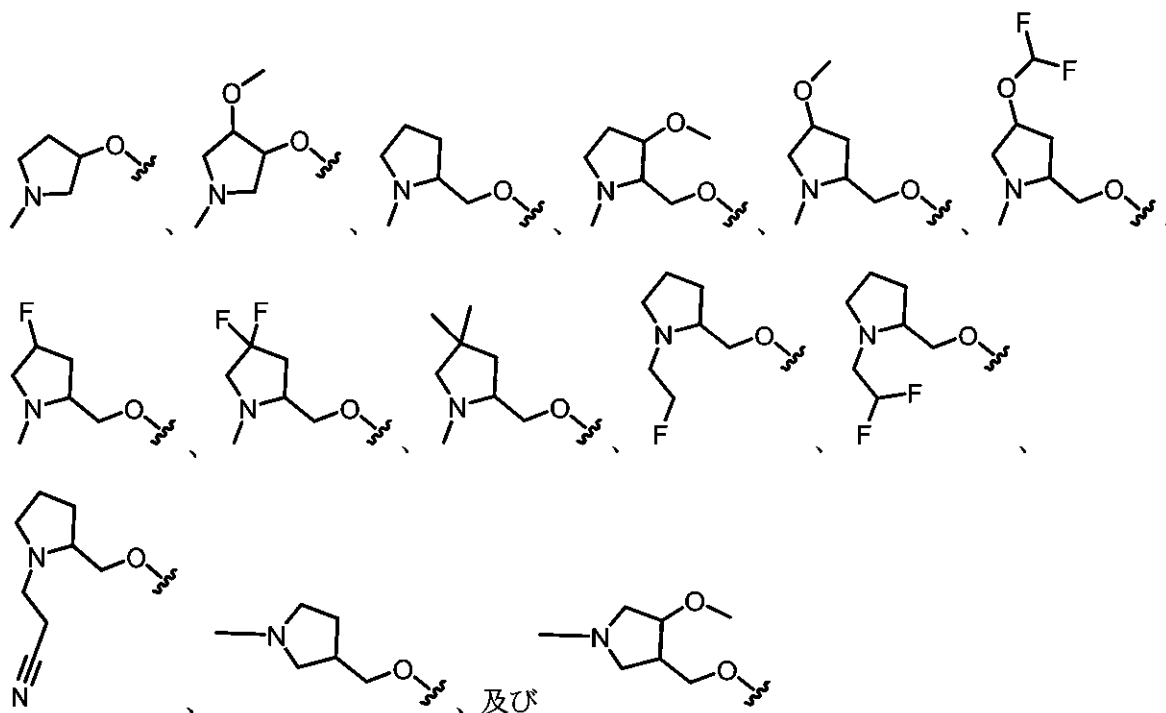
40

から選択され、

ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及びHから独立して選択され、 R^c は $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、ただし、 $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 6 0】



10

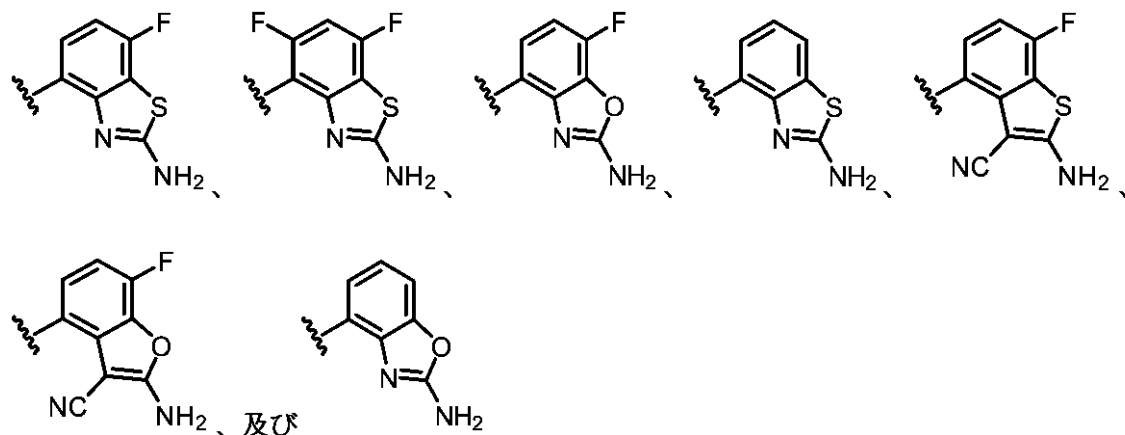
20

から選択される。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^7 は F である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 6 1】



30

40

から選択される。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、フラン、及びフェニルから選択される。いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1 個の窒素原子を含む 4 員の複素環（例えば、アゼチジン）であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は 1 個の窒素原子を含む 5 員の環系であり、(iii) R^4 は H であり、(iv) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、1 個の窒素原子を含む 5 員の複素環（例えば、ピロリジン）であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置

50

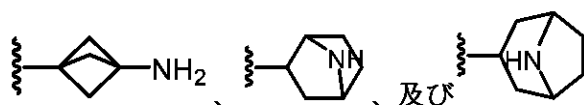
換され、(i i) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は1個の窒素原子を含む5員の環系であり、(i i i) R^4 はHであり、(i v) R^7 はハロゲンである。

【0177】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された架橋炭素環または複素環系であり、(i i) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、複素環またはアルキル複素環の複素環は、1個の窒素原子を含む4～8員の環系である。いくつかの実施形態では、(i i i) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、(i v) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された複素環系であり、(i i) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、複素環またはアルキル複素環の複素環は、1個の窒素原子を含む4～8員の環系である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

【化62】



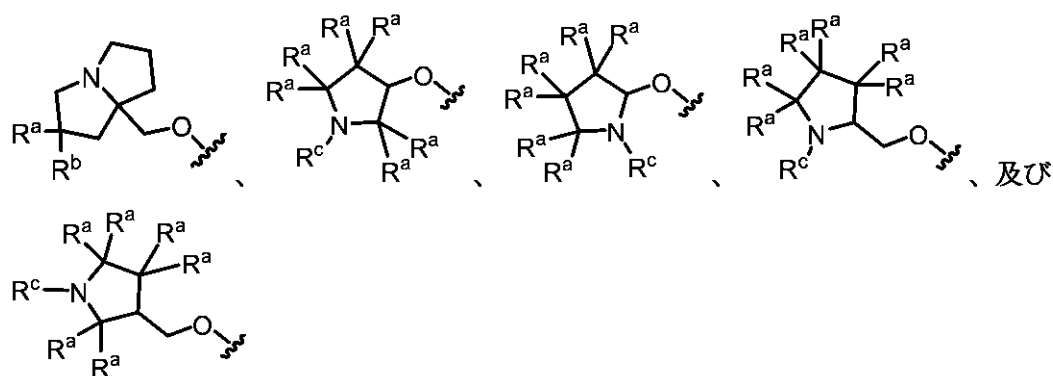
20

から選択される。

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化63】



30

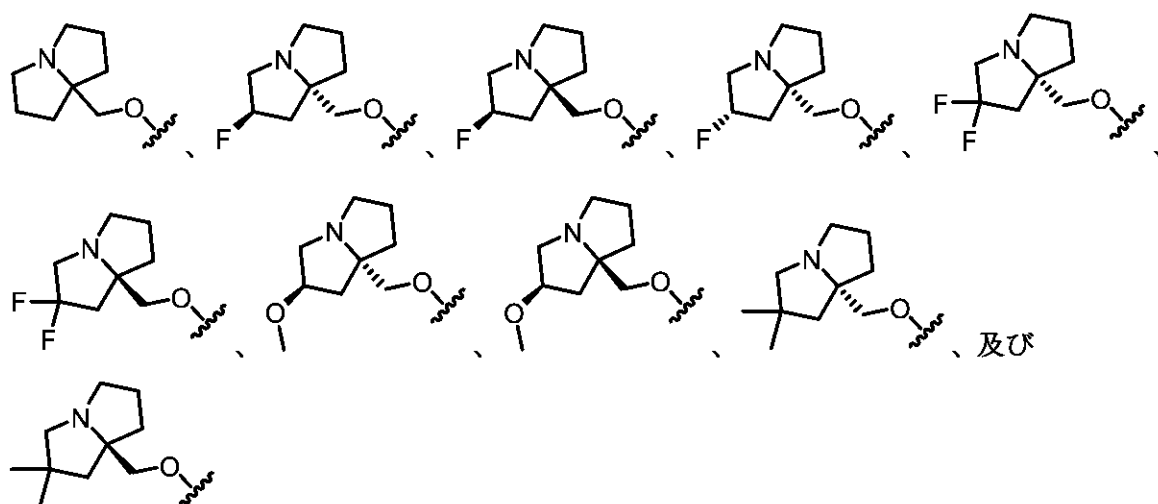
から選択され、

ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及びHから独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 6 4】



10

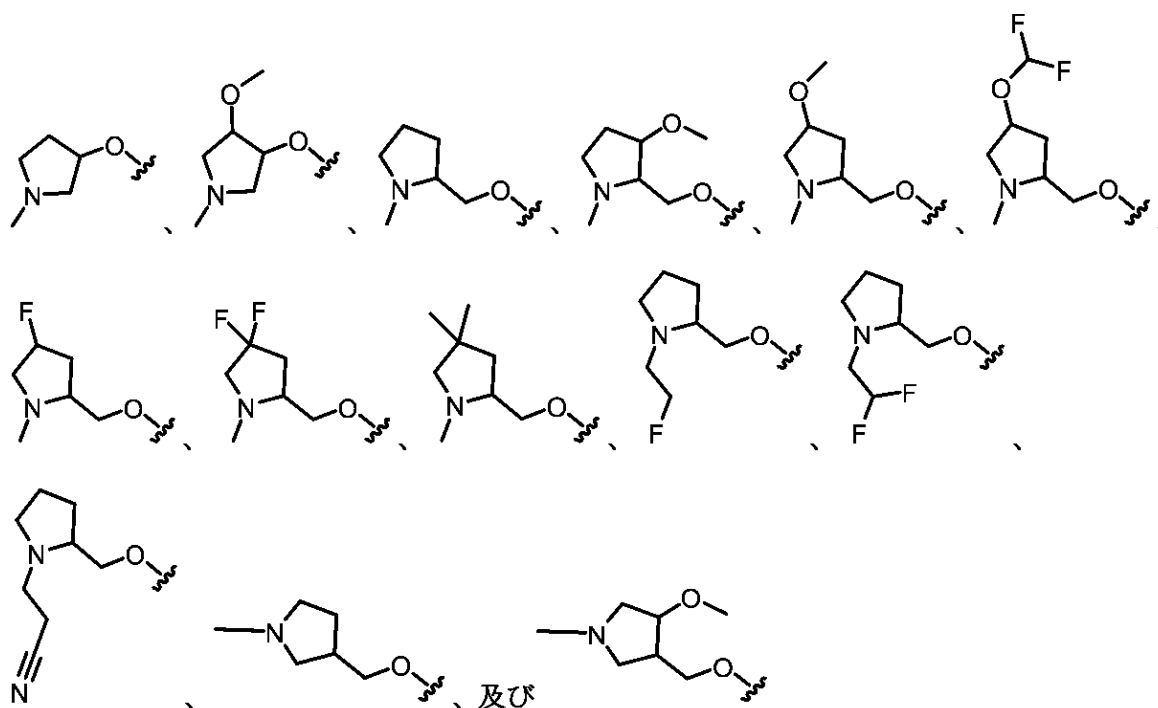
から選択される。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

【化 6 5】



30

40

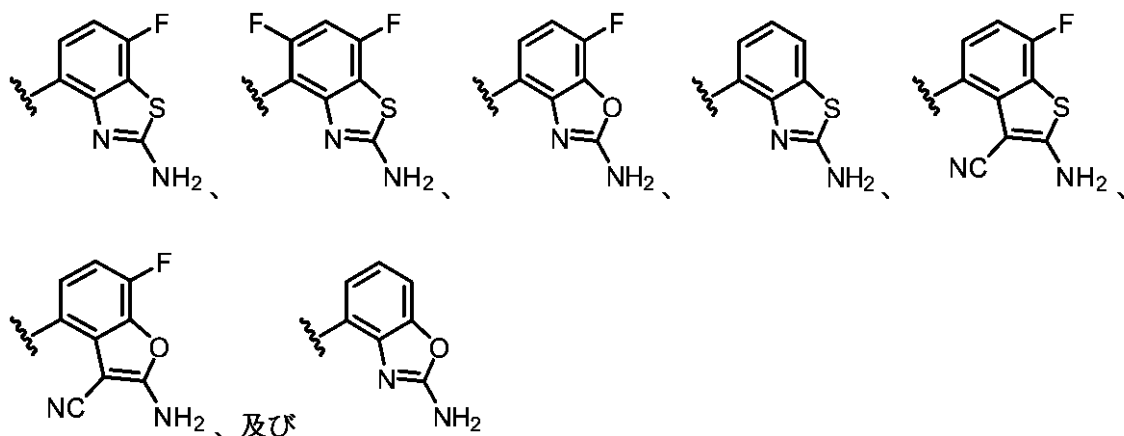
から選択される。

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^7 はFである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 6 6】



10

から選択される。

【0181】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された架橋複素環式環系であり、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は1個の窒素原子を含む4～8員の環系であり、(iii) R^4 はHであり、(iv) R^7 はハロゲンである。

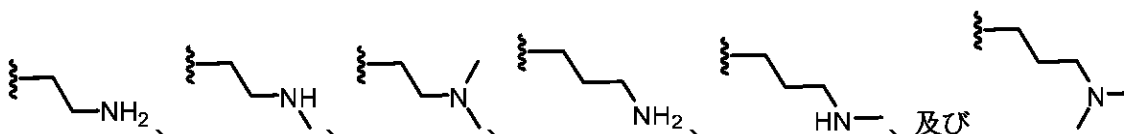
20

【0182】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は、1個の窒素原子を含む4～8員の環系である。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、(iv) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 6 7】

30



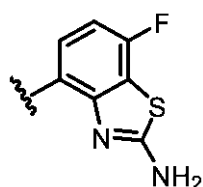
から選択される。

【0183】

いくつかの実施形態では、(i) R^3 は、 C_2 アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 はアルキル複素環であり、複素環は、1個の窒素原子を含む4～8員の環系であり、(iii) R^4 はHであり、(iv) R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

40

【化 6 8】



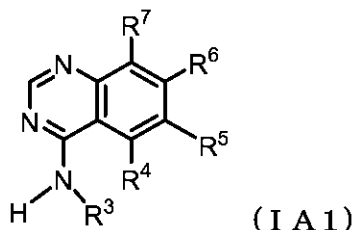
50

である。

【0184】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I A 1 の化合物：

【化69】



(I A 1)

10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものである。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I A 1 の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

20

【0185】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I A 1 による化合物を提供する〔式中、R³は、C₁~6アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは、1つ以上のR⁹で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換され、

R⁴は、H、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、3~6員の炭素環、及び3~6員の複素環から選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁴で置換され、

R⁵は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、3~6員の炭素環、及び3~6員の複素環から選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁴で置換され、

30

R⁶は、1つ以上のR¹⁵で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R⁷は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、及びHから選択され、

各R⁹は、-N(R¹⁷)₂、-N(R¹⁷)C(O)C₁~6アルキル、及び-OR¹⁷から独立して選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁸で置換され、

各R¹⁰は、-N(R¹⁹)₂、-C(O)R¹⁹、-C(O)N(R¹⁹)₂、-C(O)(C₁~6アルキル)N(R¹⁹)₂、-(C₁~6アルキル)C(O)N(R¹⁹)₂、-C(NR¹⁹)NR¹⁹CN、及びC₁~6アルキルから独立して選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上のR²⁰で置換され、

40

各R¹¹は、-N(R¹⁹)₂、-C(O)R¹⁹、-C(O)N(R¹⁹)₂、-C(O)(C₁~6アルキル)N(R¹⁹)₂、-(C₁~6アルキル)C(O)N(R¹⁹)₂、-C(NR¹⁹)NR¹⁹CN、及びC₁~6アルキルから独立して選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上のR²⁰で置換され、

各R¹²は、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意のC₁~6アルキルまたはC₂~6アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上のR¹³で置換され、

各R¹³は、-OR²²、-CN、-N(R²²)₂、及びハロゲンから独立して選択さ

50

れ、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

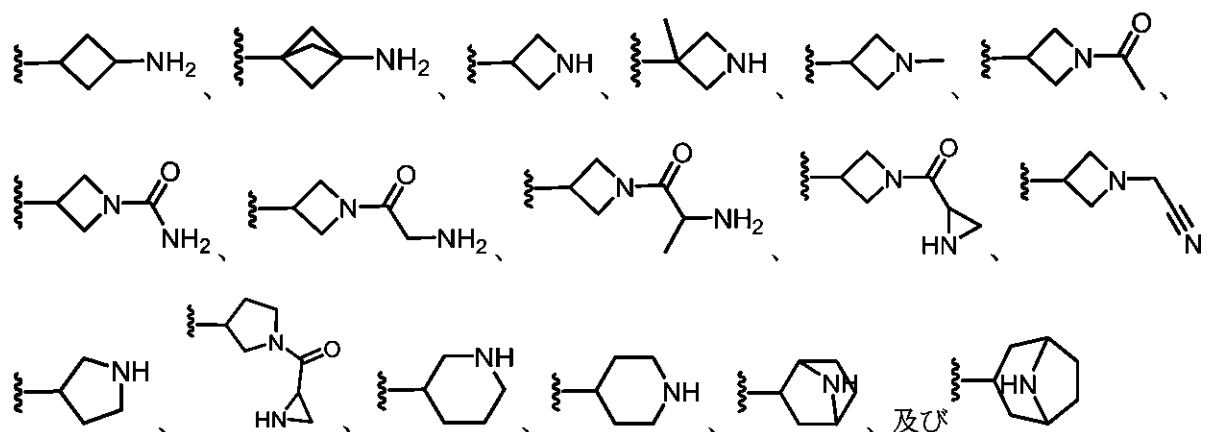
【0186】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、炭素環及び複素環から選択され、ただし、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～6員の炭素環または複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～7員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～7員の複素環である。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化70】



から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

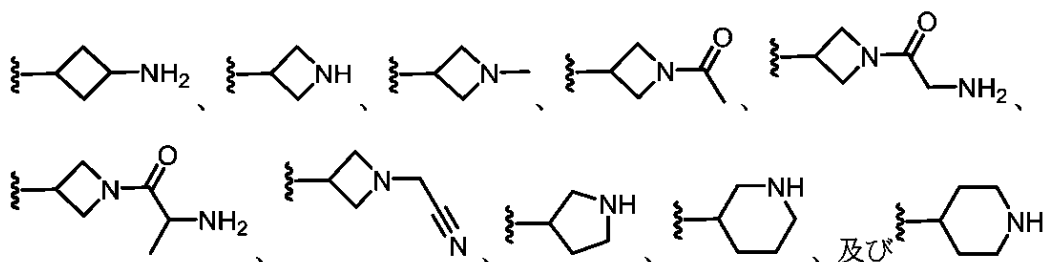
20

30

40

50

【化 7 1】



10

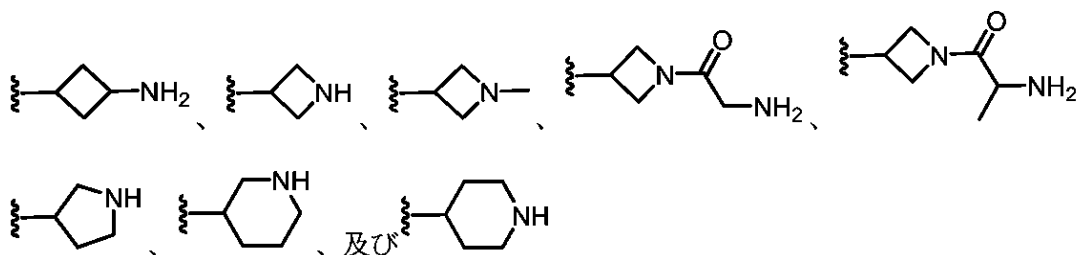
から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0189】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 7 2】



20

から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0190】

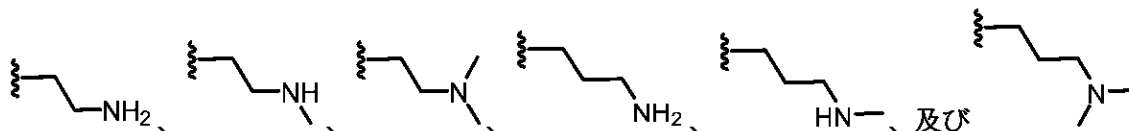
いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、ただし、各 R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。

30

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 7 3】



40

から選択される。

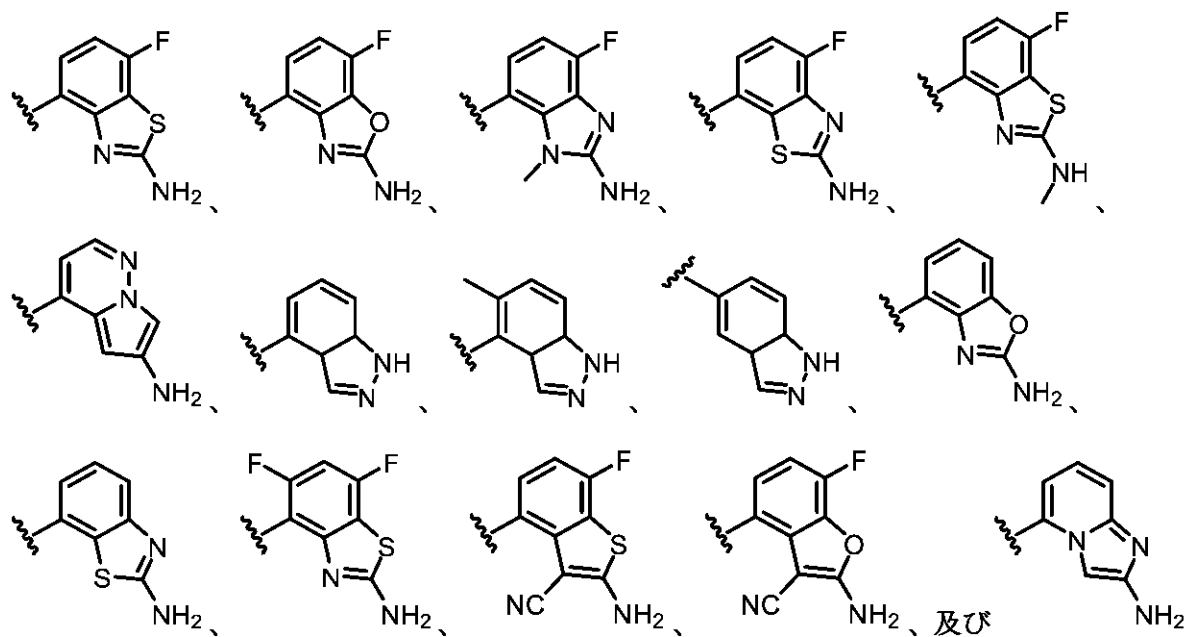
【0192】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、アミノ部分は複素環の構成要素である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は、炭素環または複素環に付加される。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第一級アミン（例えば、 $-NH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第二級アミン（例えば、 $-NHR$ ）である。

【0193】

50

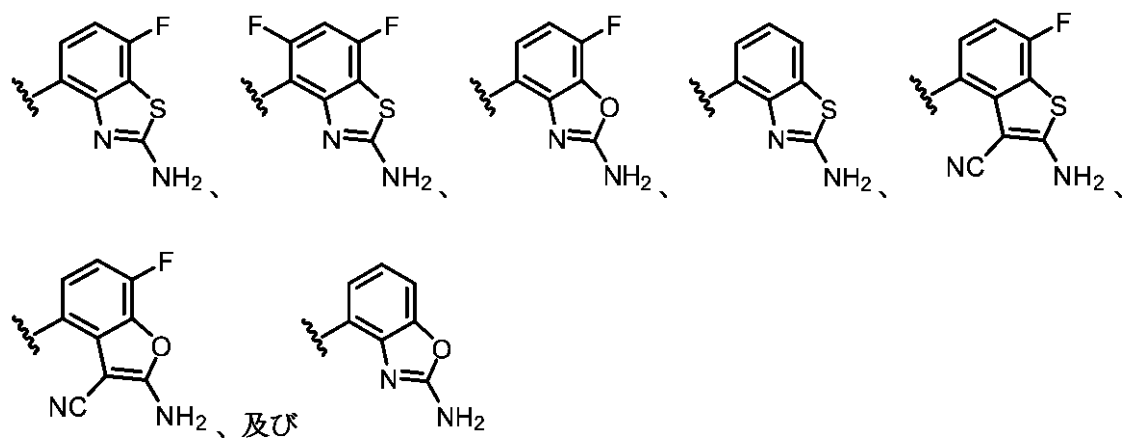
いくつかの実施形態では、 R^6 は、
【化74】



から選択される。

【0194】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、
【化75】

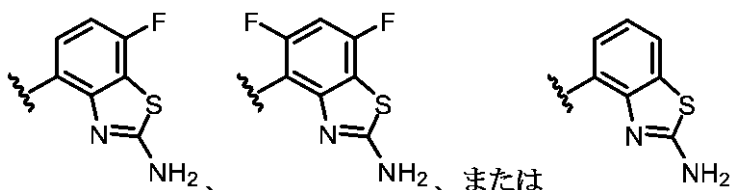


から選択される。

【0195】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 7 6】



10

である。

【0196】

いくつかの実施形態では、R⁴はHである。いくつかの実施形態では、R⁴はハロゲンである。

【0197】

いくつかの実施形態では、R⁵は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、R⁵は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、R⁵は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、R⁵は、フランである。

【0198】

いくつかの実施形態では、R⁵は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁵は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、R⁷はハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁷はClまたはFである。いくつかの実施形態では、R⁵及びR⁷は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁵及びR⁷は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、R⁴、R⁵、及びR⁷はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、R⁴、R⁵、及びR⁷は、それぞれCl及びFから選択される。

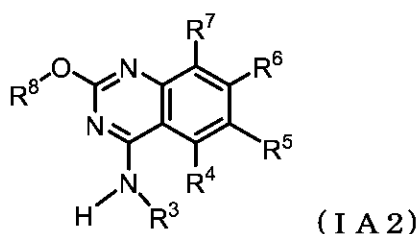
20

【0199】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IA2の化合物：

【化 7 7】

30



40

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸は、式Iについて上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものである。いくつかの実施形態では、本開示は、式IA2の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0200】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IA2の化合物を提供する〔式中、R³は、C₁～6アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意のC₁～6アルキルは、1つ以上のR⁹で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1

50

つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0201】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された 3～6 員の複素環を含む。

【0202】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

10

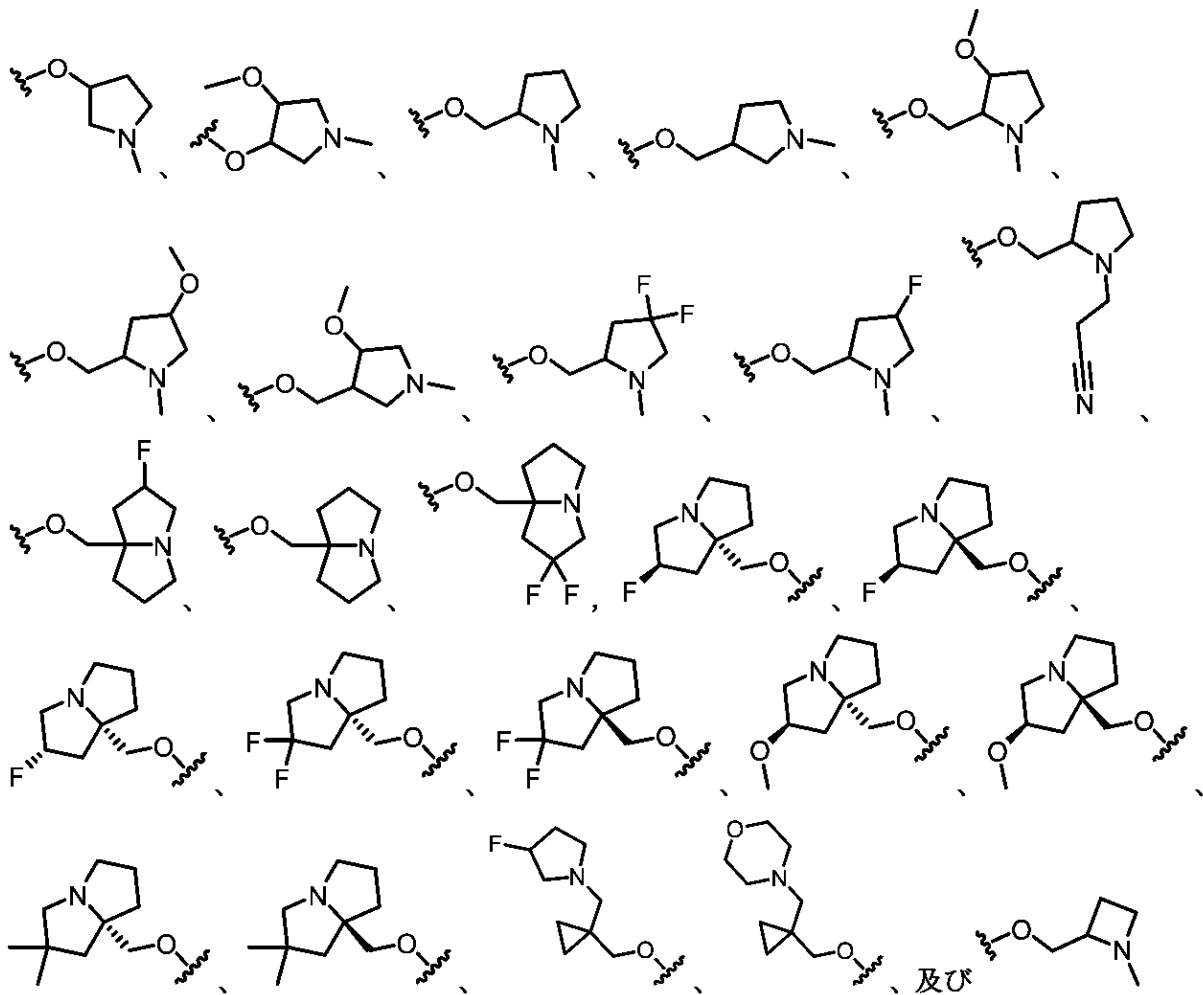
20

30

40

50

【化 7 8】

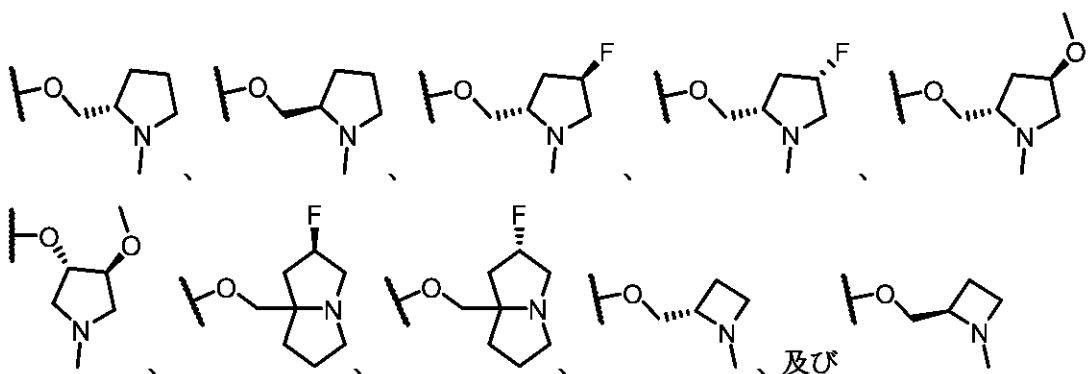


から選択される。

【0203】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

【化 7 9】

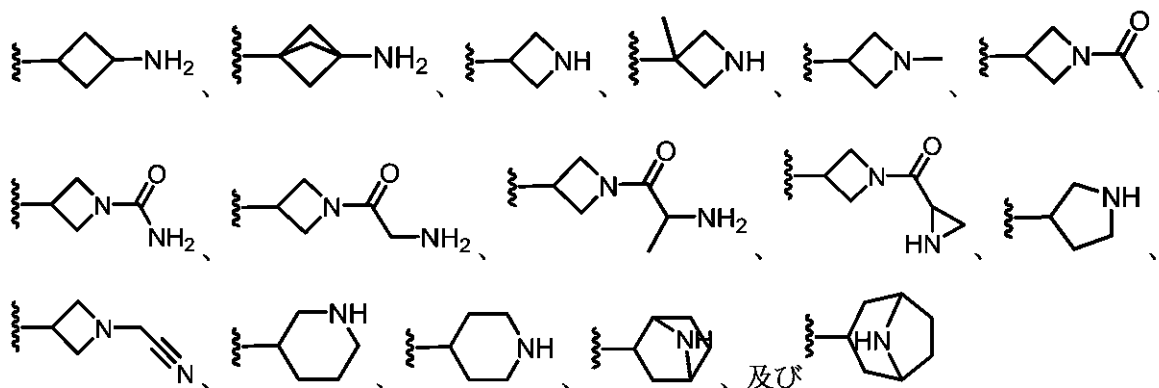


から選択される。

【0204】

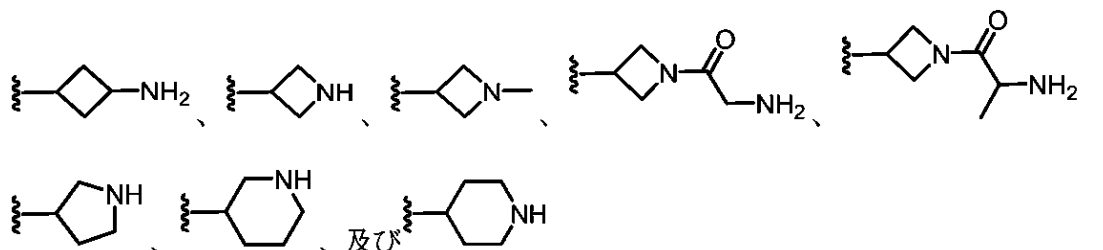
いくつかの実施形態では、 R^3 は、炭素環及び複素環から選択され、ただし、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～6員の炭素

環または複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化80】



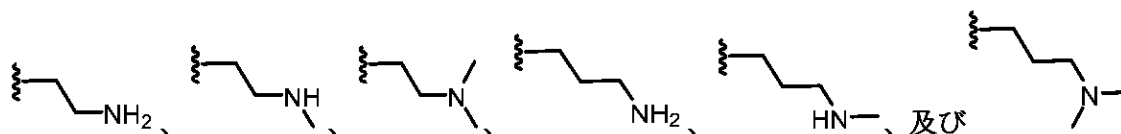
から選択され、
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。
【0205】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化 8 1】



から選択され、
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。
【0206】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化82】



から選択される。

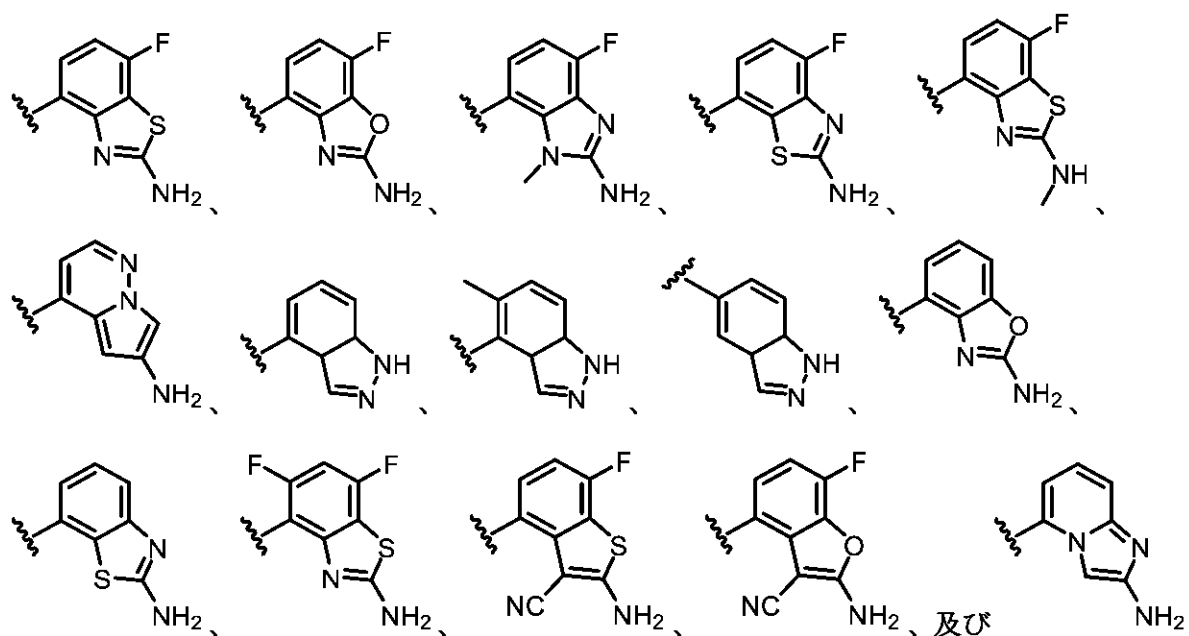
【 0 2 0 7 】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。

【 0 2 0 8 】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 8 3】



10

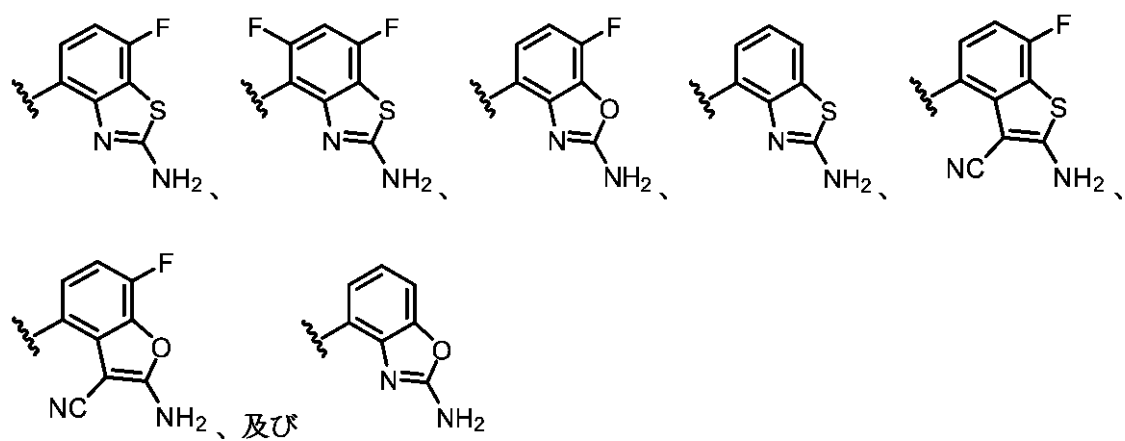
20

から選択される。

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 8 4】



30

40

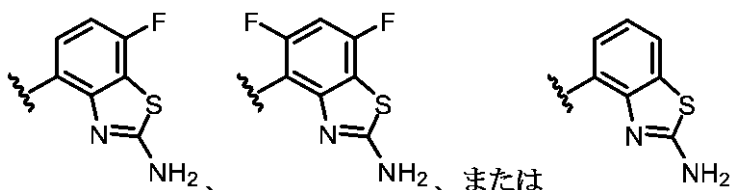
から選択される。

【0210】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 8 5】



10

である。

【0 2 1 1】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0 2 1 2】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 2 1 3】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれCl及びFから選択される。

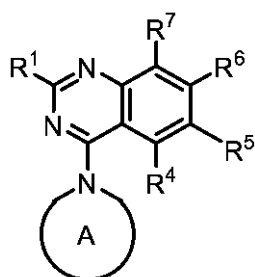
20

【0 2 1 4】

別の態様では、本開示は、式 I B の化合物：

【化 8 6】

30



(I B)

40

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、環 A は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環である。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I B の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0 2 1 5】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I B の化合物を提供する〔式中、 R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む4～6員の複素環、及びHから選択され、ただし、複

50

素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換され、
 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、
 R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、
 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、
 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、
 R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及びHから選択され、
 R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換され、
 各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、
 各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、
 各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【0216】

いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～10員の複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、環Aは以下の構造を有する：

10

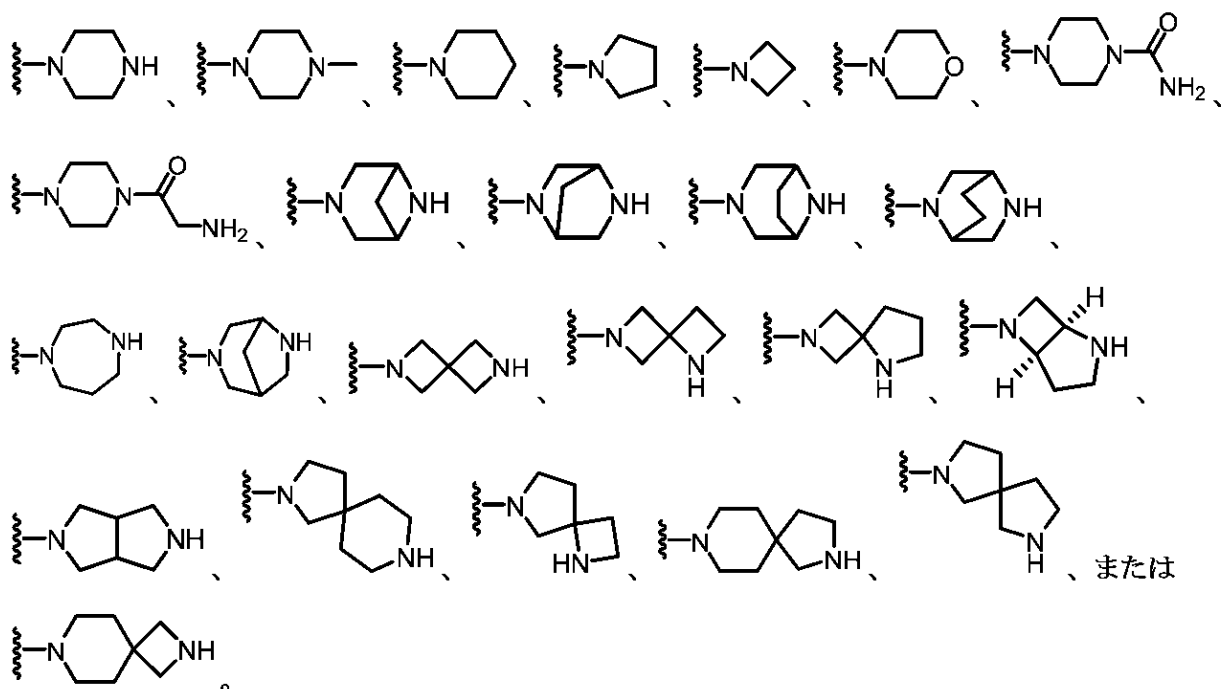
20

30

40

50

【化 8 7】

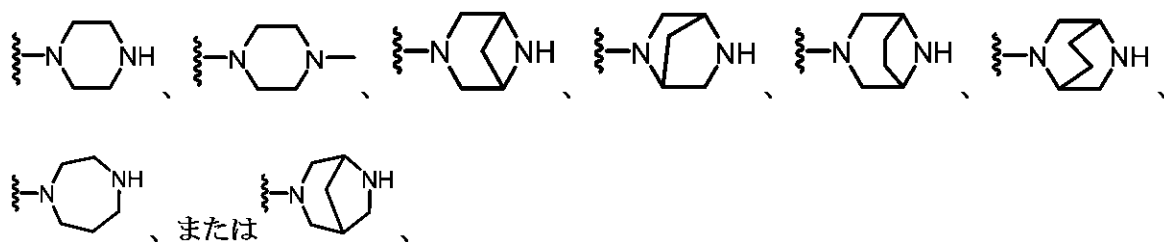


10

20

これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

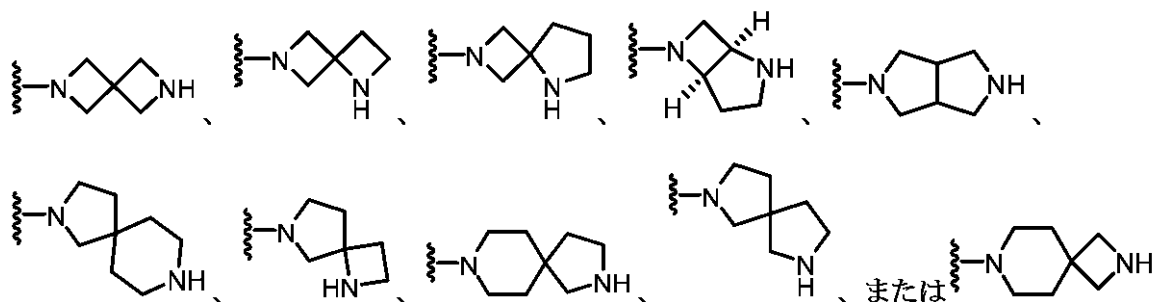
【化 8 8】



30

(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

【化 8 9】



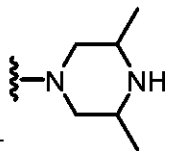
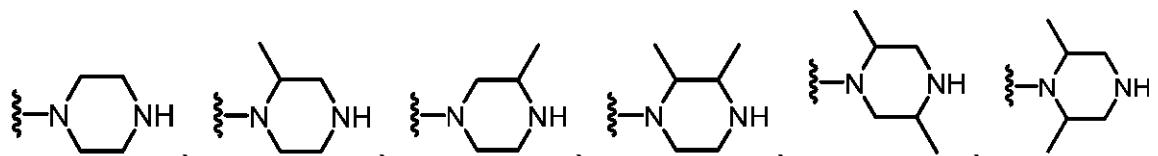
40

(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

50

態では、環 A は以下の構造を有する：

【化 9 0】



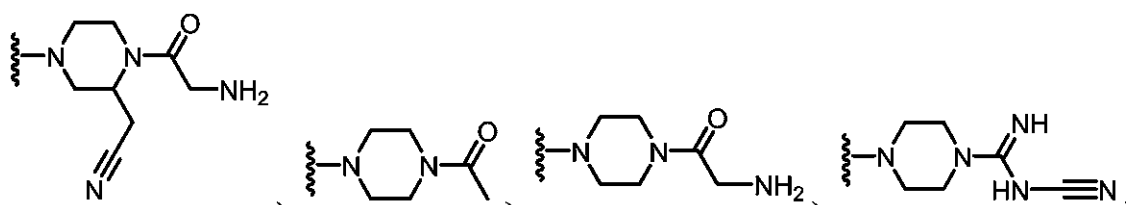
または

10

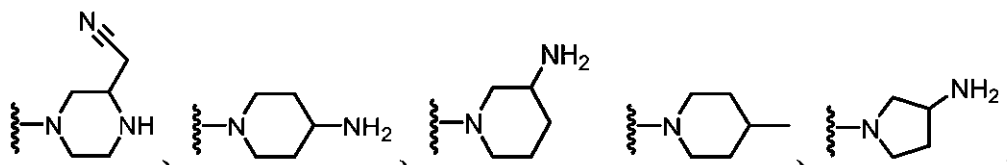
【0 2 1 7】

いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

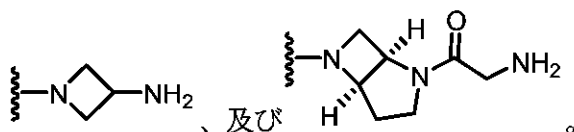
【化 9 1】



20



30



【0 2 1 8】

いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～10 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～6 員の複素環である。

40

【0 2 1 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0 2 2 0】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及び S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4～8 員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 4～8 員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環

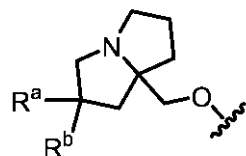
50

は、1つ以上の R^{16} 置換基を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。

【0221】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化92】



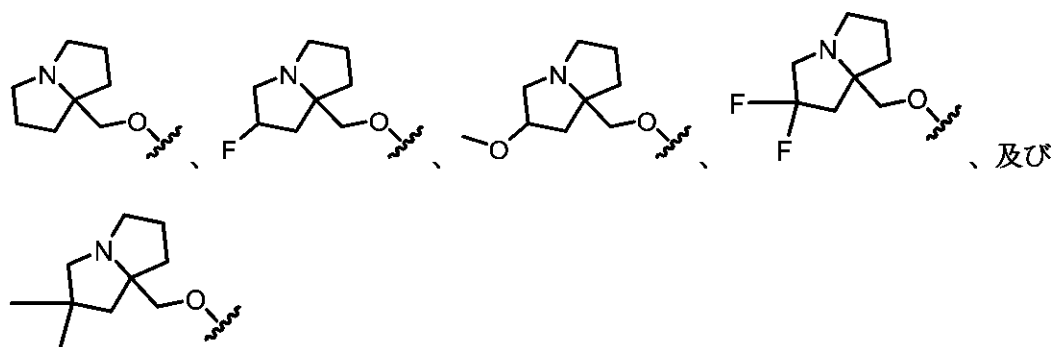
10

から選択され、

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、F である。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、F である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

【化93】



30

から選択される。

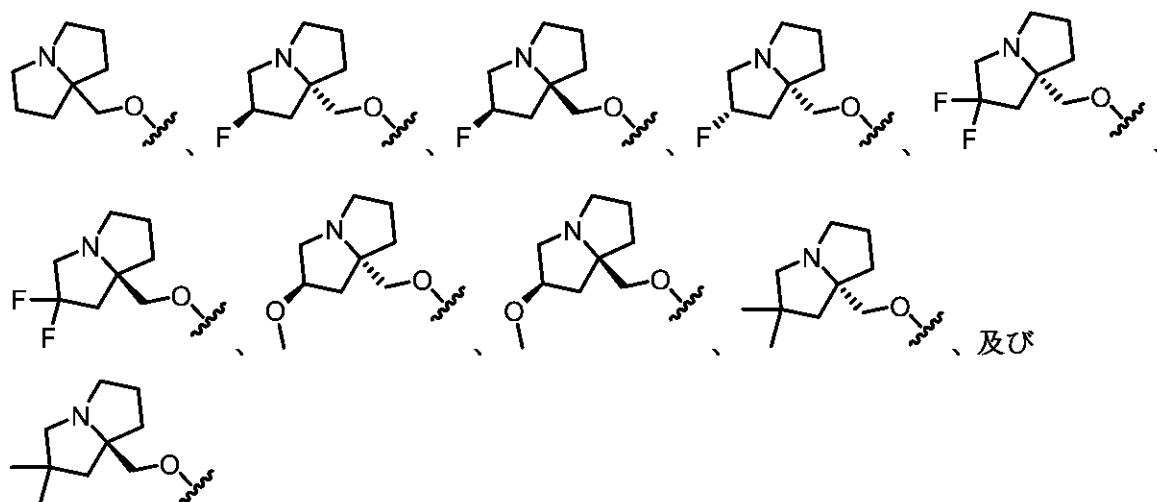
40

【0222】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 9 4】



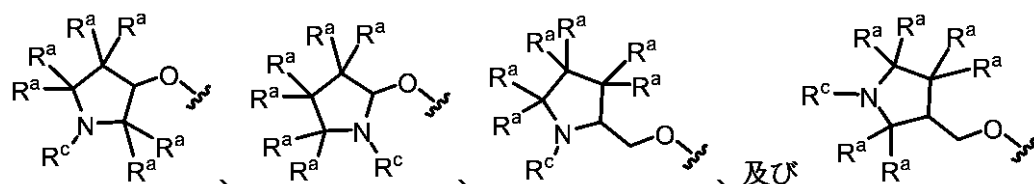
から選択される。

【 0 2 2 3 】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

20

【化 9 5】



から選択され、

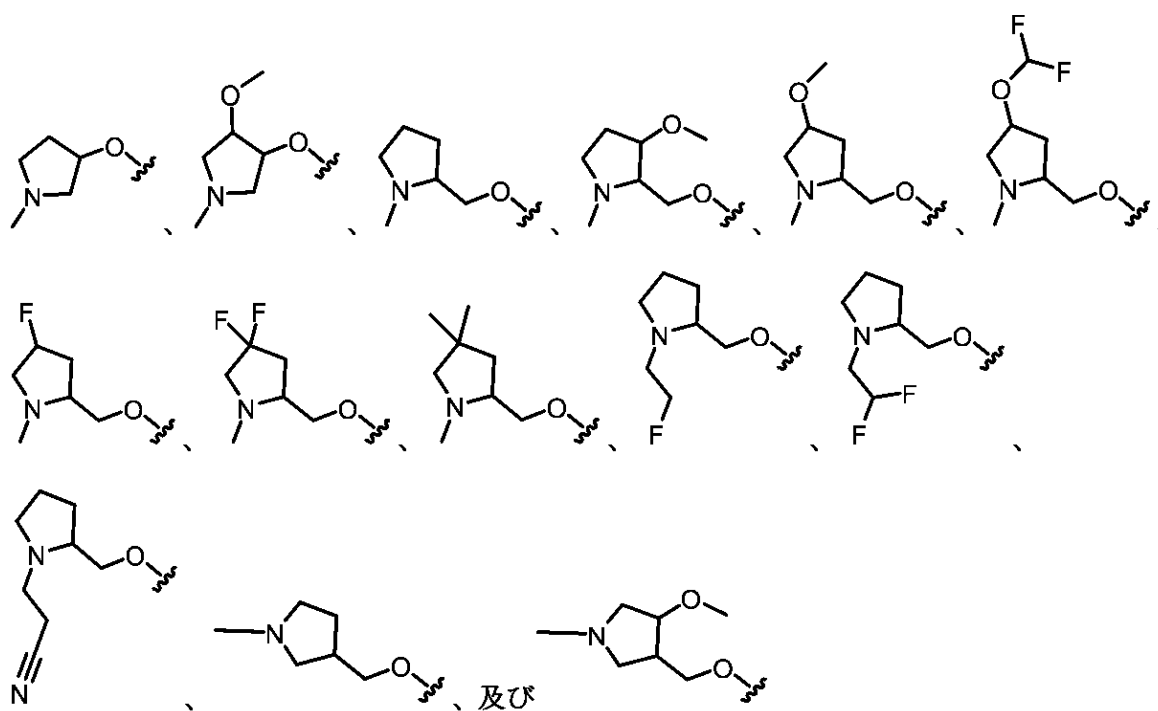
ただし、各 R^a は、ハロゲン、C₁~6 アルキル、-OR^{1 2}、及び H から独立して選択され、R^c は C₁~6 アルキルから選択され、R^a または R^c の C₁~6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 3} で置換されている。いくつかの実施形態では、R¹ は、

30

40

50

【化 9 6】

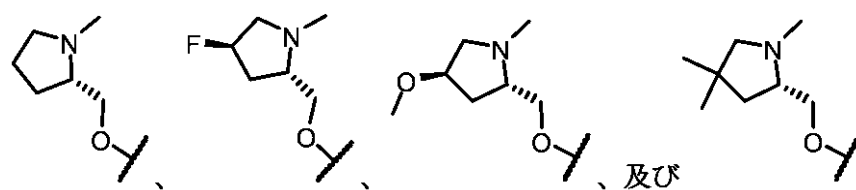


から選択される。

【0 2 2 4】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 9 7】



から選択される。

【0 2 2 5】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

10

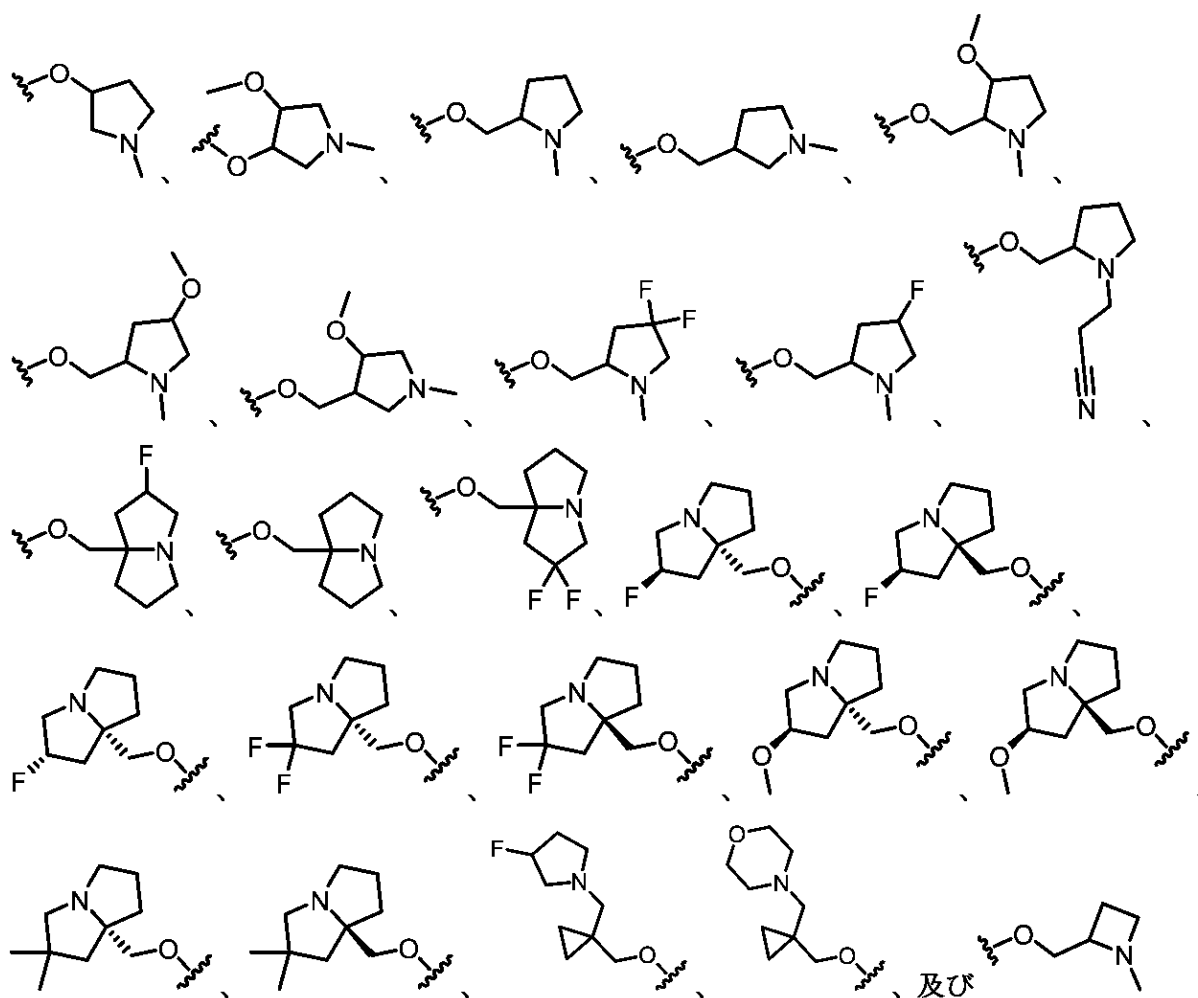
20

30

40

50

【化 9 8】



10

20

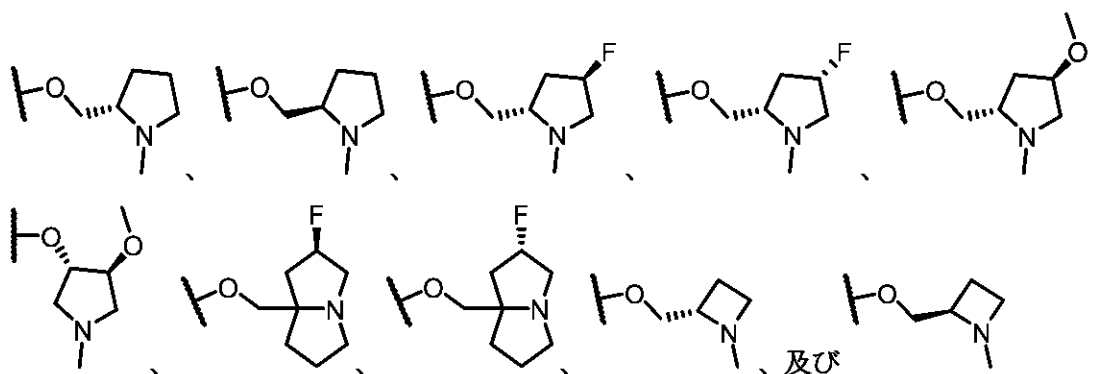
30

から選択される。

【0226】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 9 9】



40

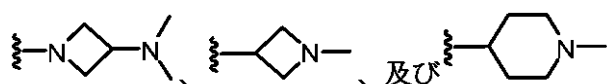
から選択される。

【0227】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 1 0 0】



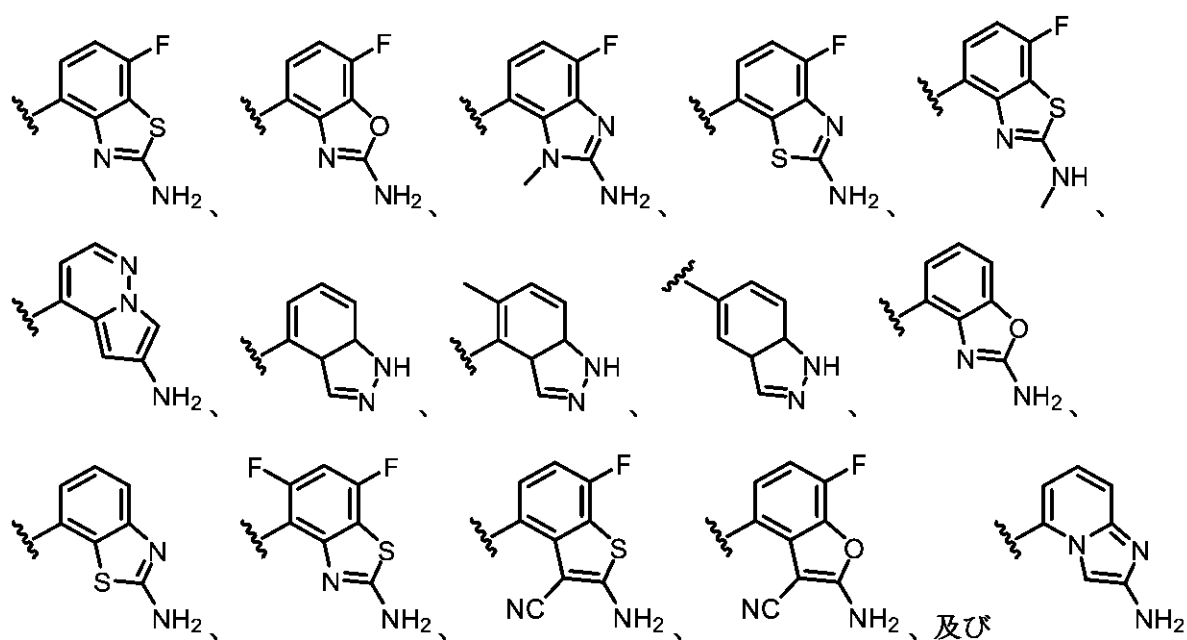
から選択される。

【0 2 2 8】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 0 1】

10



20

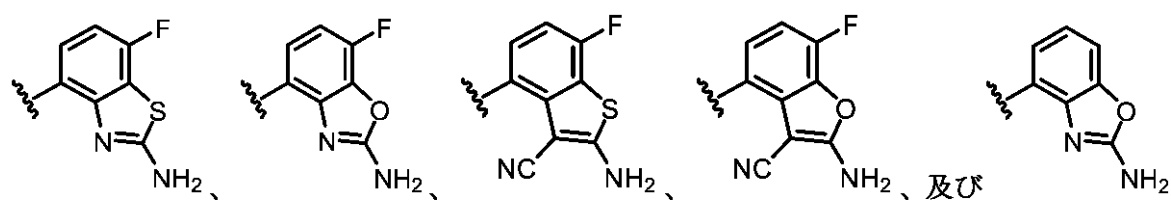
から選択される。

【0 2 2 9】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 0 2】

30



40

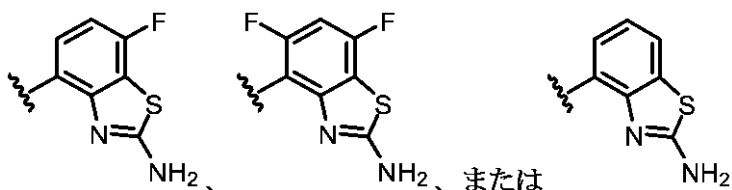
から選択される。

【0 2 3 0】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 0 3】



10

である。

【0 2 3 1】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0 2 3 2】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 2 3 3】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれCl及びFから選択される。

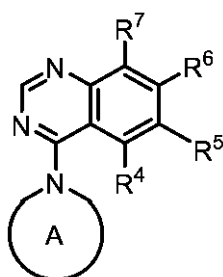
20

【0 2 3 4】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IB1による化合物：

【化 1 0 4】

30



(IB1)

40

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、式Iについて上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環である。いくつかの実施形態では、本開示は、式IB1の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0 2 3 5】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IB1の化合物を提供する〔式中、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

50

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0236】

いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された 4～10 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された 4～6 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造：

10

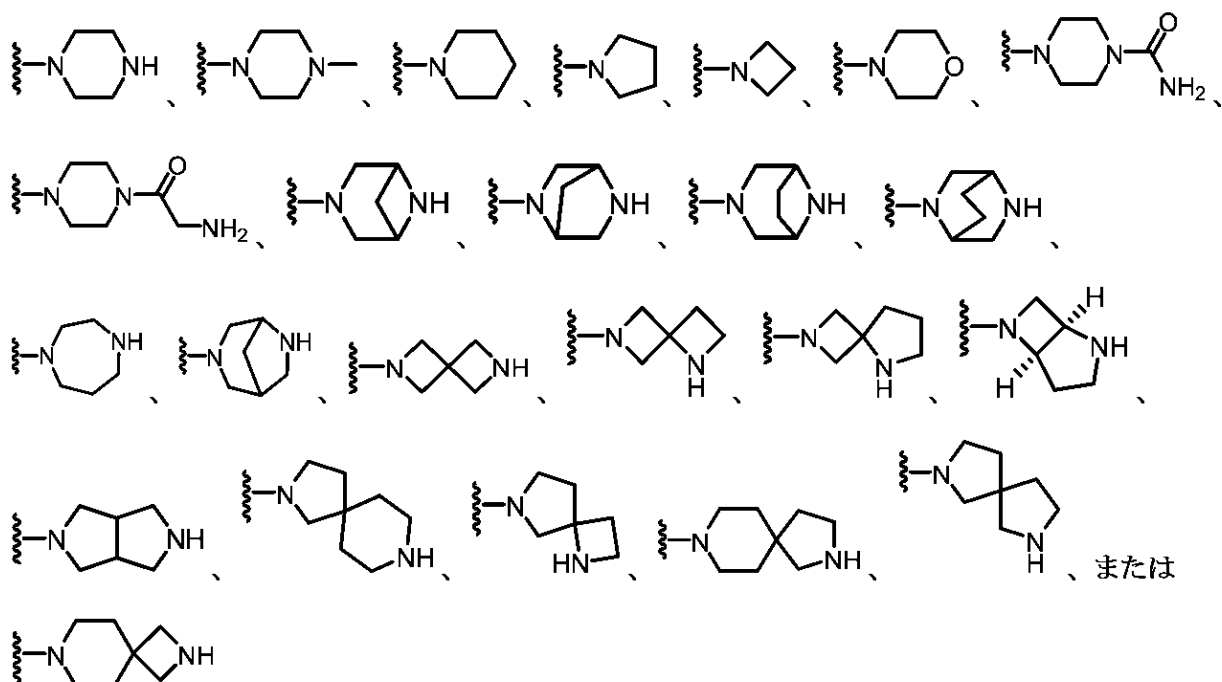
20

30

40

50

【化 1 0 5】



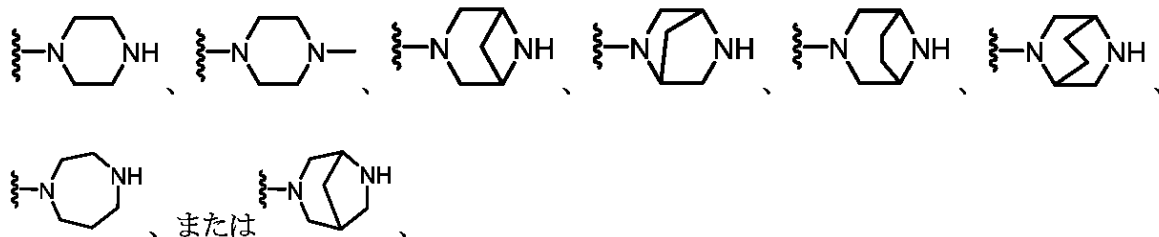
10

20

を有し、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、環Aは以下の構造を有する：

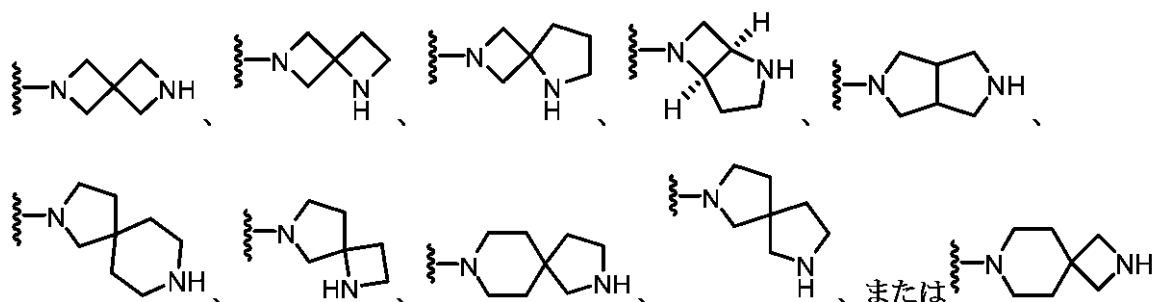
【化 1 0 6】



30

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、環Aは以下の構造を有する：

【化 1 0 7】



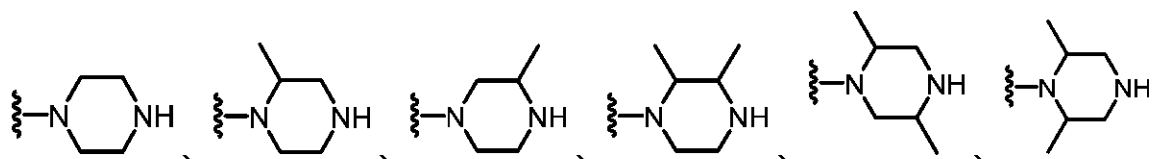
40

50

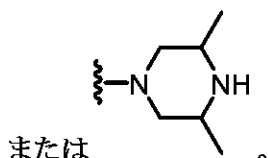
(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

【化 108】



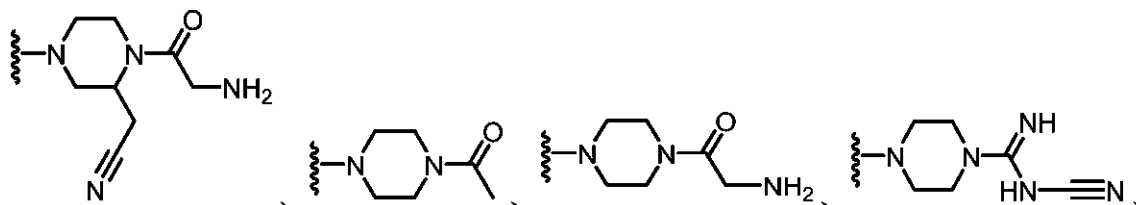
10



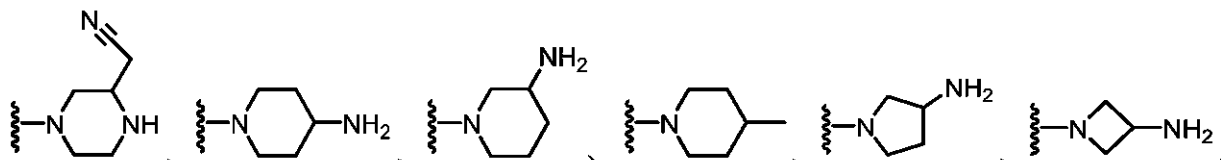
【0237】

いくつかの実施形態では、環 A は以下の構造を有する：

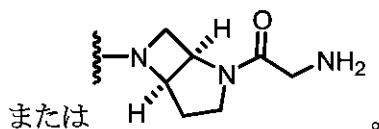
【化 109】



20



30



【0238】

いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～10 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～6 員の複素環である。

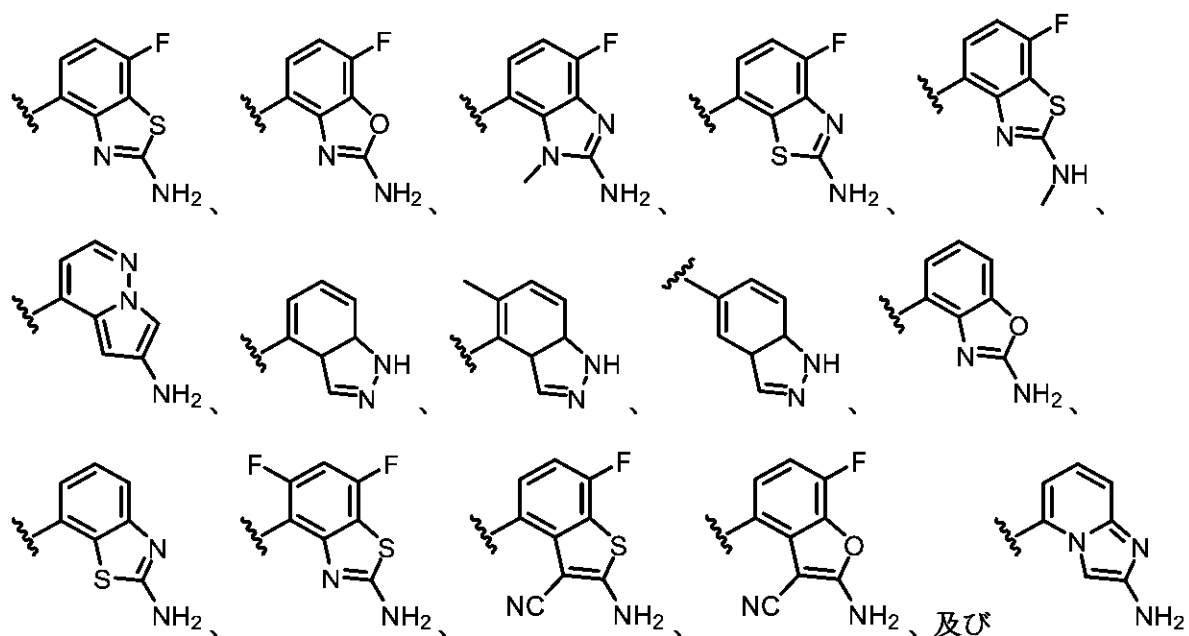
40

【0239】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 1 0】



10

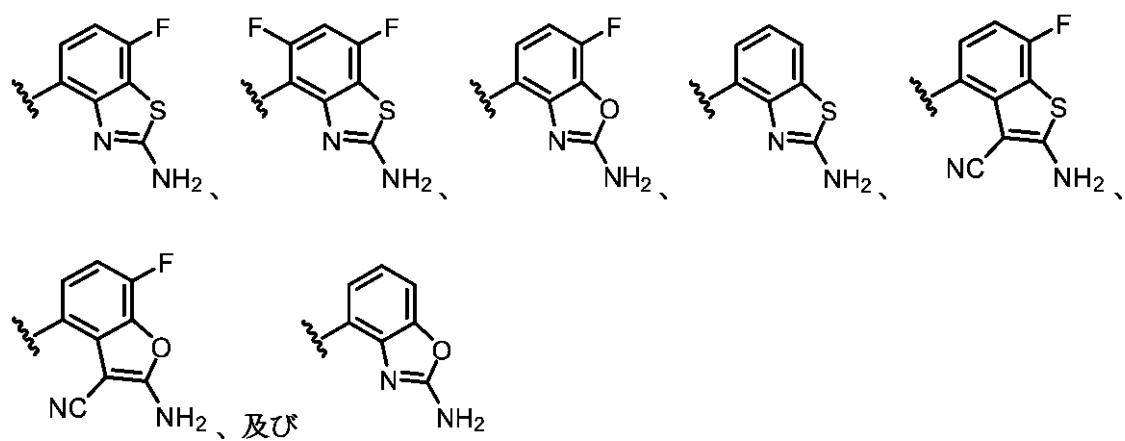
20

から選択される。

【0 2 4 0】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 1 1】



30

40

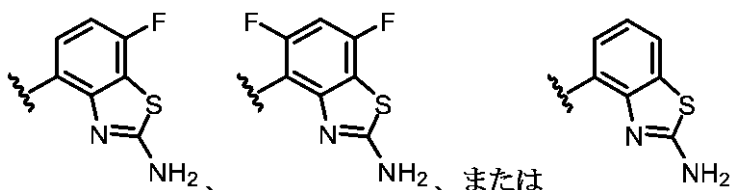
から選択される。

【0 2 4 1】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 1 2】



10

である。

【0 2 4 2】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0 2 4 3】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 2 4 4】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれCl及びFから選択される。

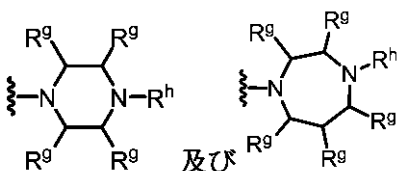
20

【0 2 4 5】

いくつかの実施形態では、(i) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されたピペラジンまたはジアゼパンである。いくつかの実施形態では、(ii) R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、環Aは、

30

【化 1 1 3】



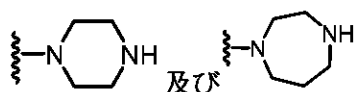
40

から選択され、

ただし、各 R^g は、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1\sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^g は、 $C_1\sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h はHである。いくつかの実施形態では、環Aは非置換のピペラジンまたはジアゼパンである。いくつかの実施形態では、環Aは、

50

【化 1 1 4】



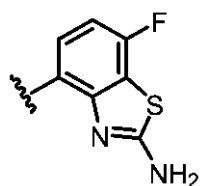
から選択される。

【0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、 R^7 は F である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び 3 ～ 6 員の炭素環から選択され、炭素環または $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

10

【化 1 1 5】



20

である。

【0 2 4 7】

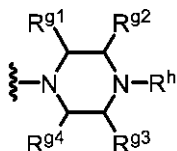
いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されたピペラジンである。いくつかの実施形態では、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されたジアゼパンである。

【0 2 4 8】

いくつかの実施形態では、(i) 環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている架橋複素環式環系である。いくつかの実施形態では、(ii) R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 は H である。いくつかの実施形態では、環 A は、

30

【化 1 1 6】



40

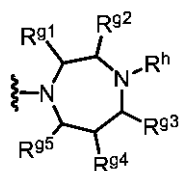
から選択され、

(a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は互いに結合して 4 ～ 6 員を含む第 2 の環を形成し、第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} の少なくとも 1 つは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h は H である。

いくつかの実施形態では、環 A は、

50

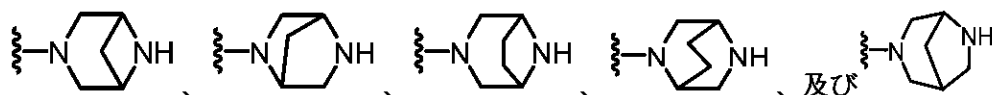
【化 1 1 7】



から選択され、

ただし、 R^{g2} と R^{g4} とは、互いに結合して4～6員を含む第2の環を形成し、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} は、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1\sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} の少なくとも1つは、 $C_1\sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h はHである。いくつかの実施形態では、 R^h は $-C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態では、環Aは、

【化 1 1 8】

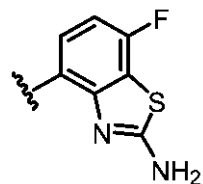


から選択される。

【0 2 4 9】

いくつかの実施形態では、 R^7 はFである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、炭素環または $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 1 9】



である。

【0 2 5 0】

いくつかの実施形態では、(i) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系であり、(ii) R^7 はハロゲンであり、(iii) R^4 はHである。

【0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IB2による化合物：

10

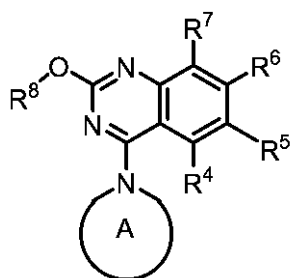
20

30

40

50

【化 1 2 0】



(IB2)

10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環である。いくつかの実施形態では、本開示は、式 IB2 の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0252】

20

いくつかの実施形態では、本開示は、式 IB2 の化合物を提供する〔式中、環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、 R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、 R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、 R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、 R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アル

30

40

50

キルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

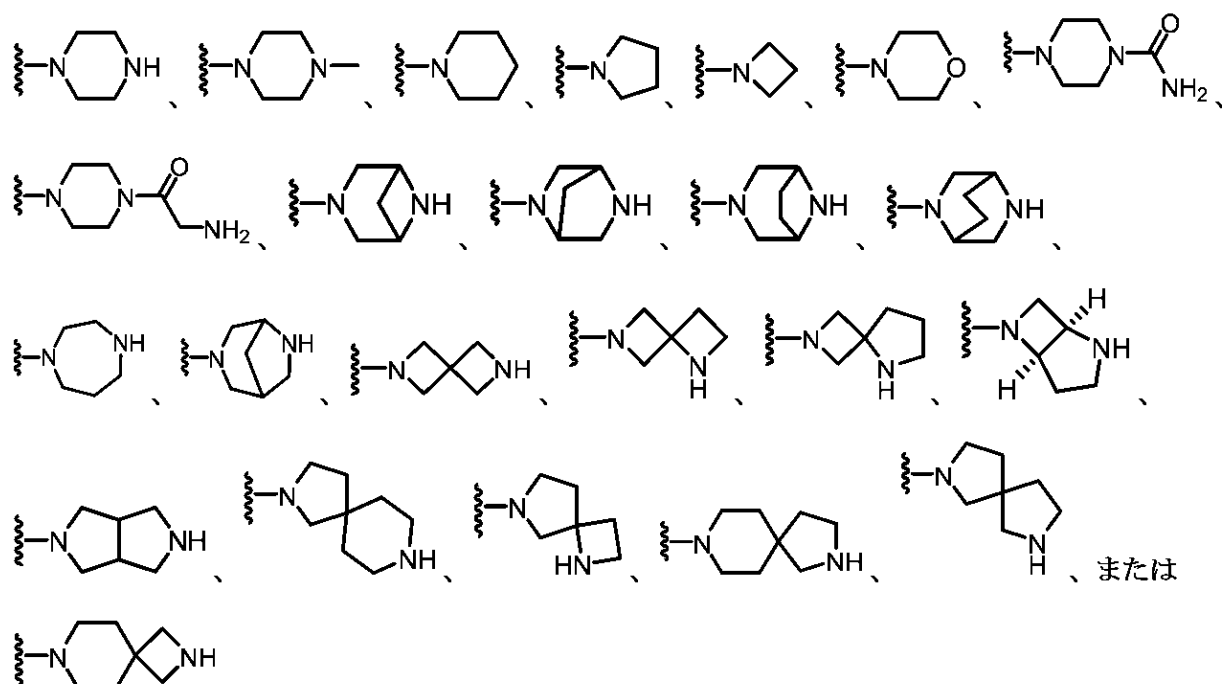
各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【0253】

いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～10員の複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、環Aは、少なくとも1つの窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、環Aは以下の構造：

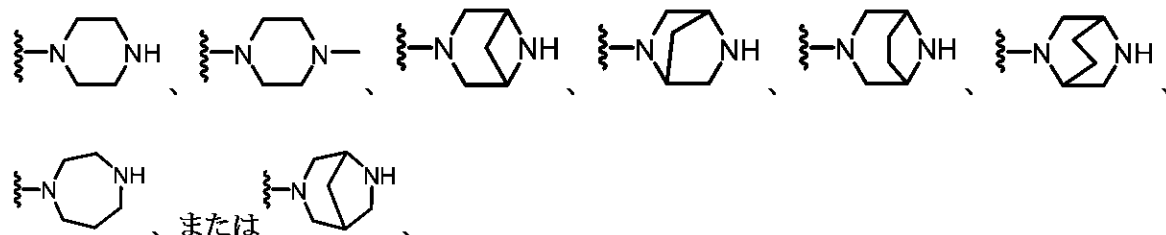
【化121】



を有し、

これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、環Aは以下の構造：

【化122】



10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～10 員の複素環である。いくつかの実施形態では、環 A は、少なくとも 2 個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された 4～6 員の複素環である。

【0256】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及び S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4～8 員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 4～8 員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された 3～6 員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、1 つ以上の R^{16} 置換基を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの R^{16} は $-OCH_3$ である。

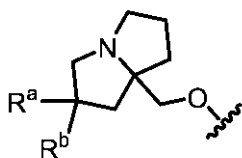
10

【0257】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

【化 126】

20



から選択され、

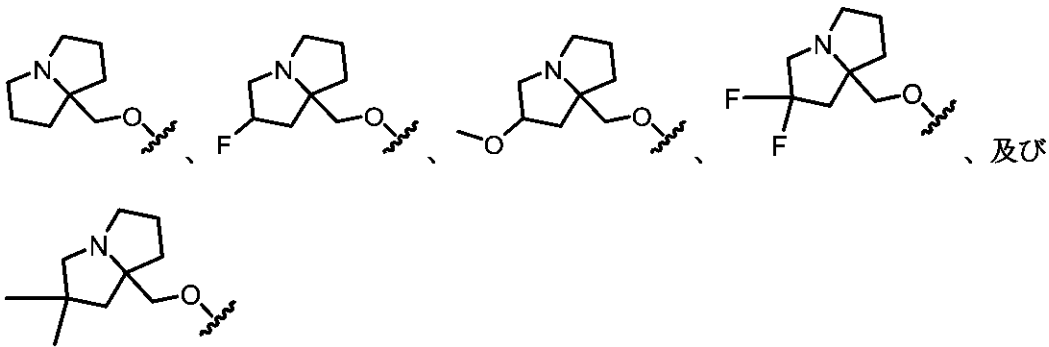
ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択され、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、F である。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、F である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

30

40

50

【化 1 2 7】



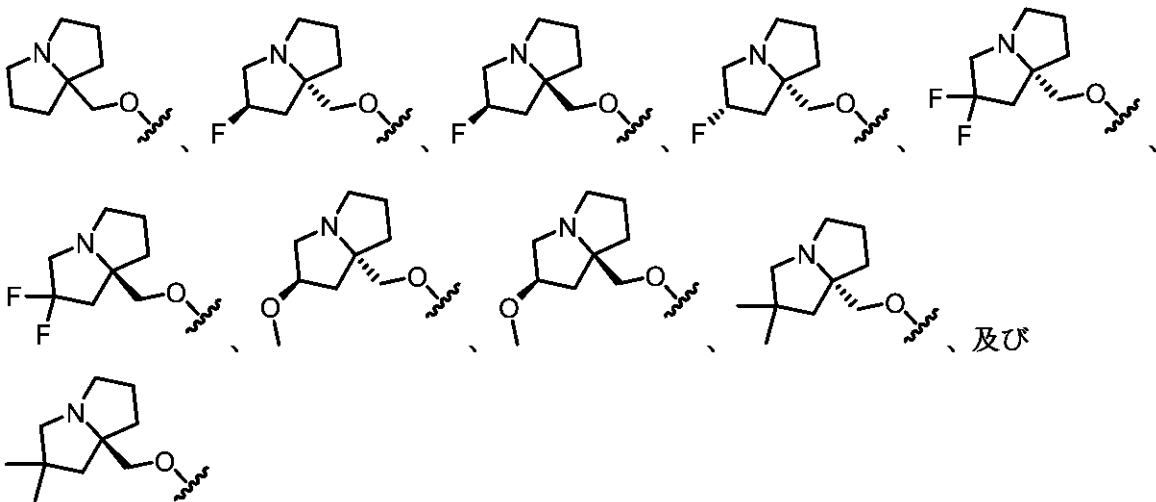
10

から選択される。

【0 2 5 8】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

【化 1 2 8】



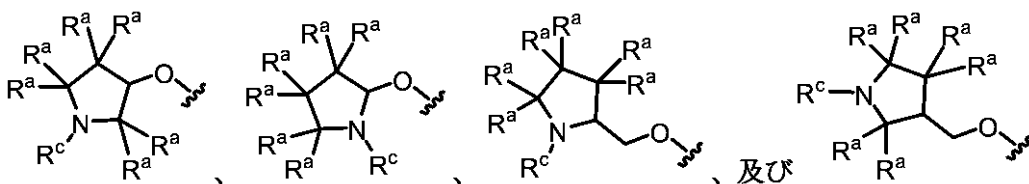
20

から選択される。

【0 2 5 9】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

【化 1 2 9】



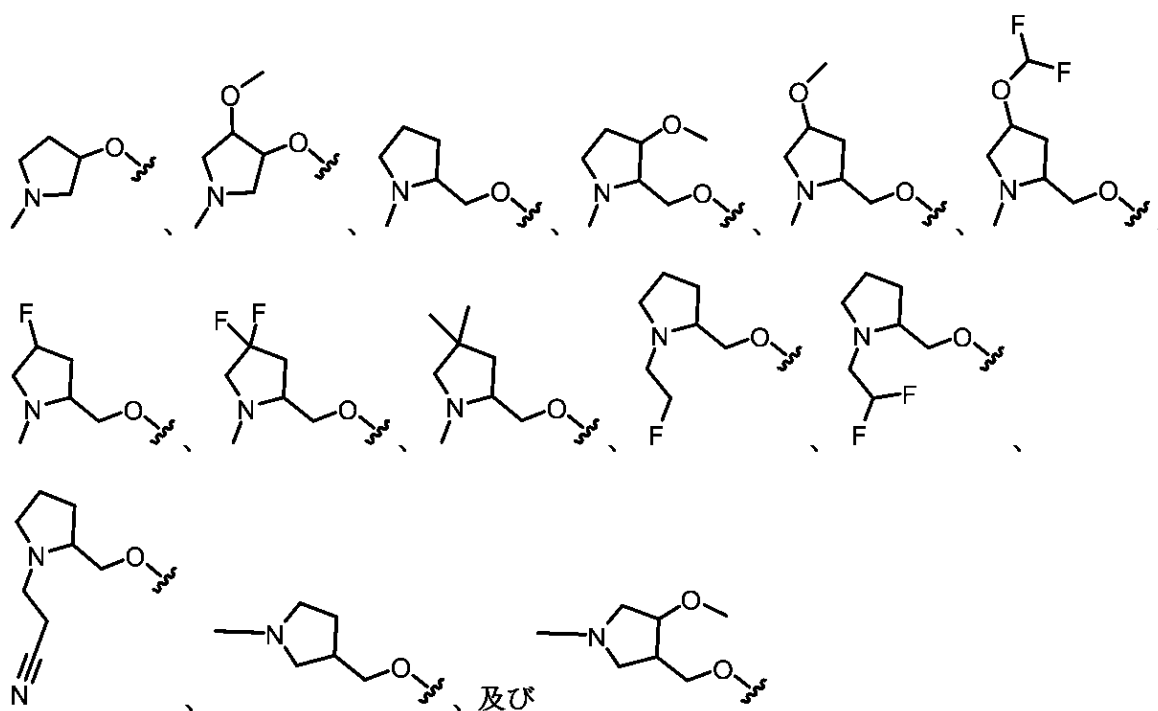
40

から選択され、

ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。

50

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、
【化130】



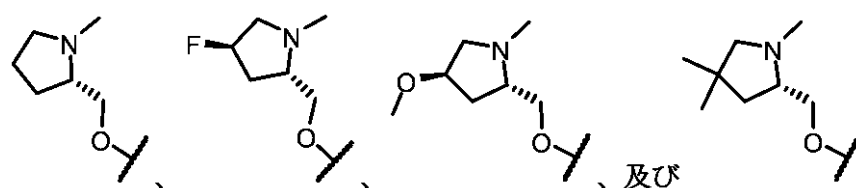
10

20

から選択される。

【0260】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、
【化131】



30

から選択される。

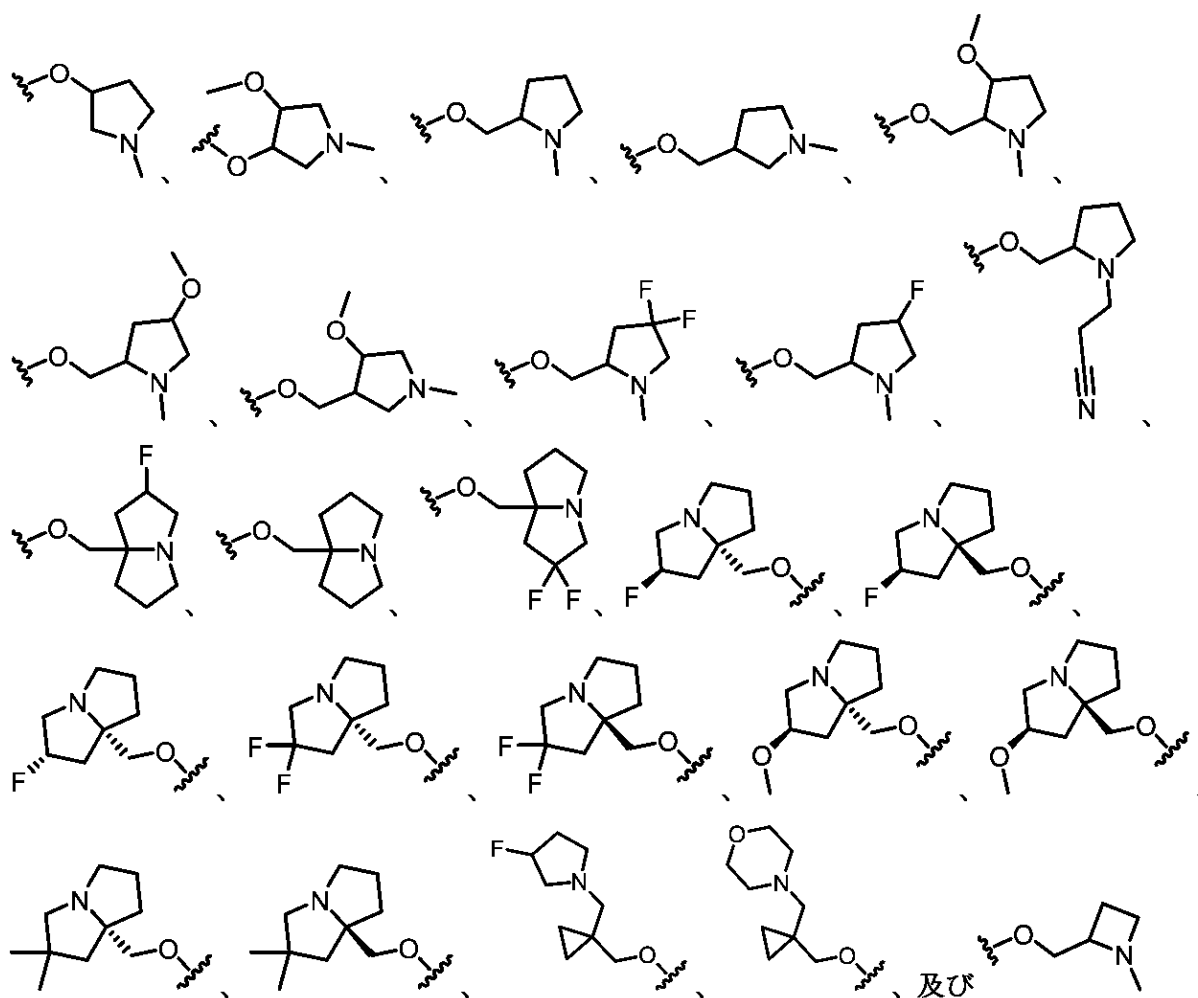
【0261】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

40

50

【化 1 3 2】



10

20

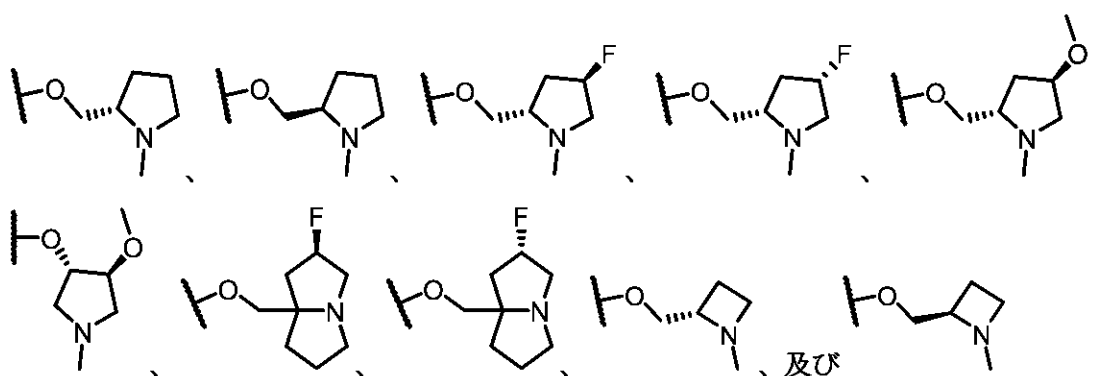
から選択される。

30

【0 2 6 2】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

【化 1 3 3】



40

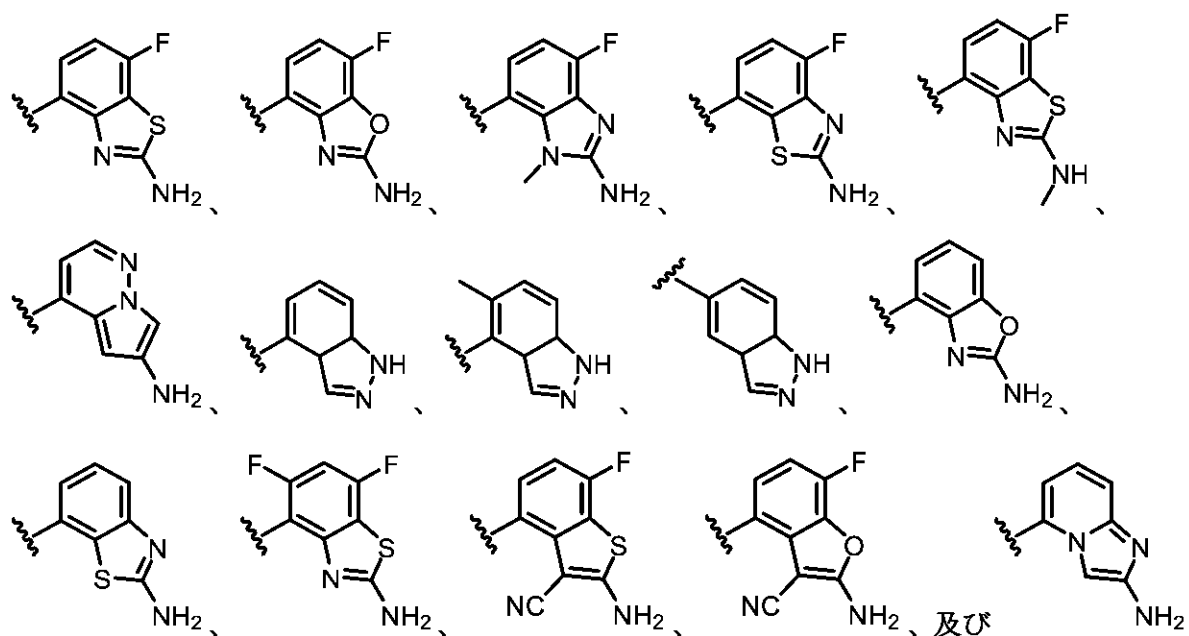
から選択される。

【0 2 6 3】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 3 4】



10

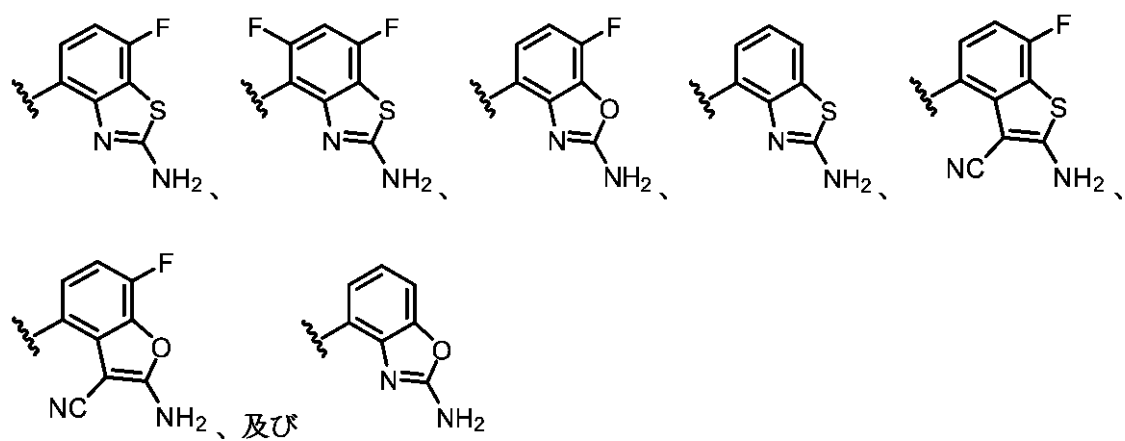
20

から選択される。

【0 2 6 4】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 3 5】



30

40

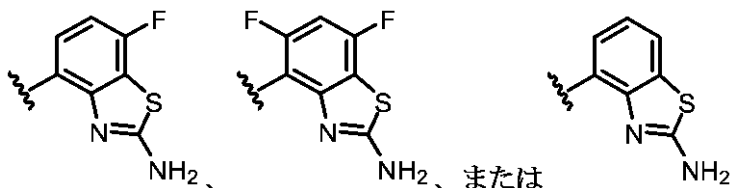
から選択される。

【0 2 6 5】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 3 6】



10

である。

【0 2 6 6】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0 2 6 7】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 2 6 8】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれCl及びFから選択される。

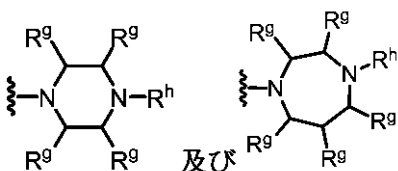
20

【0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、(i) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されたピペラジンまたはジアゼパンである。いくつかの実施形態では、(ii) R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、環Aは、

30

【化 1 3 7】



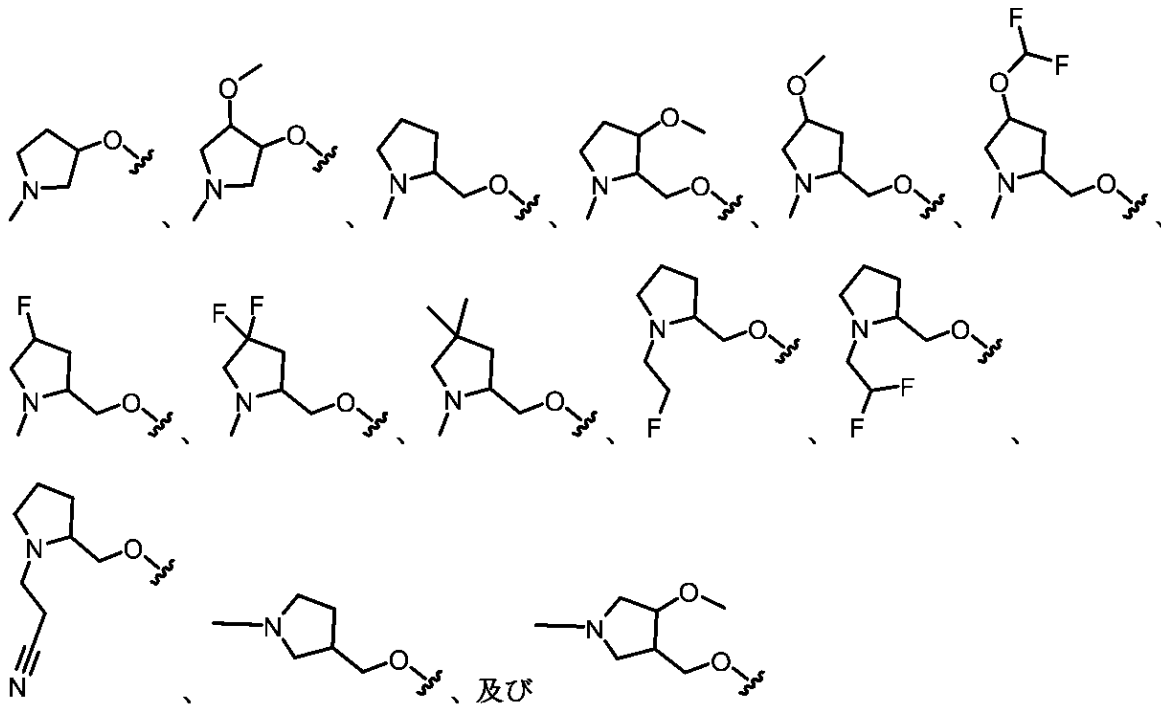
40

から選択され、

ただし、各 R^g は、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1\sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^g は、 $C_1\sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h はHである。いくつかの実施形態では、環Aは、

50

【化 1 4 0】



10

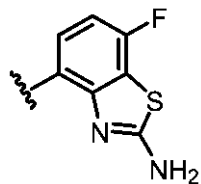
20

から選択される。

【0 2 7 2】

いくつかの実施形態では、 R^7 はFである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、炭素環または $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 4 1】



である。

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、(i) R^8 はアルキル複素環であり、(ii) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されたピペラジンである。いくつかの実施形態では、(i) R^8 はアルキル複素環であり、(ii) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されたジアゼパンである。いくつかの実施形態では、(i) R^8 はアルキル複素環であり、(ii) 環Aは非置換のピペラジンまたはジアゼパンである。

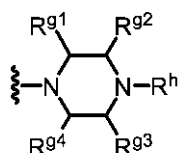
40

【0 2 7 4】

いくつかの実施形態では、(i) 環Aは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている架橋複素環式環系である。いくつかの実施形態では、(ii) R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、(iii) R^4 はHである。いくつかの実施形態では、環Aは、

50

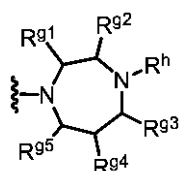
【化 1 4 2】



から選択され、

(a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は互いに結合して 4～6 員を含む第 2 の環を形成し、第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} の少なくとも 1 つは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h は H である。いくつかの実施形態では、環 A は、

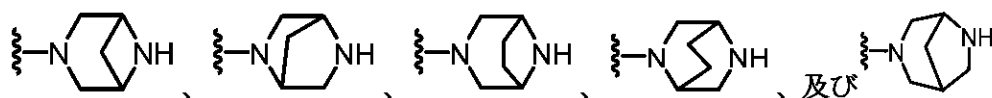
【化 1 4 3】



から選択され、

ただし、 R^{g2} と R^{g4} とは、互いに結合して 4～6 員を含む第 2 の環を形成し、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} の少なくとも 1 つは、 $C_1 \sim 6$ アルキル、例えば C_1 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^h は H である。いくつかの実施形態では、 R^h は $-C(O)NH_2$ である。いくつかの実施形態では、環 A は、

【化 1 4 4】



から選択される。

【0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

10

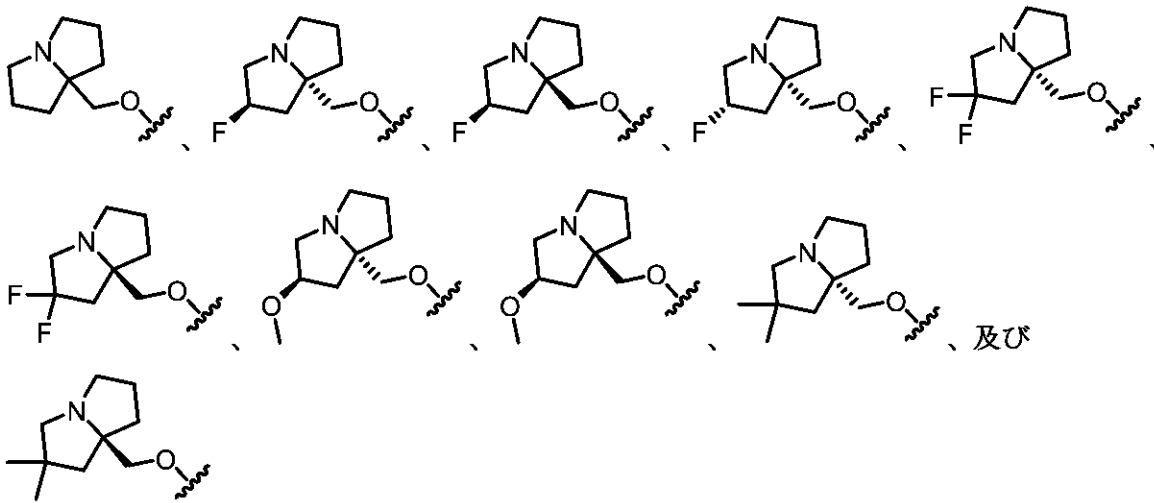
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

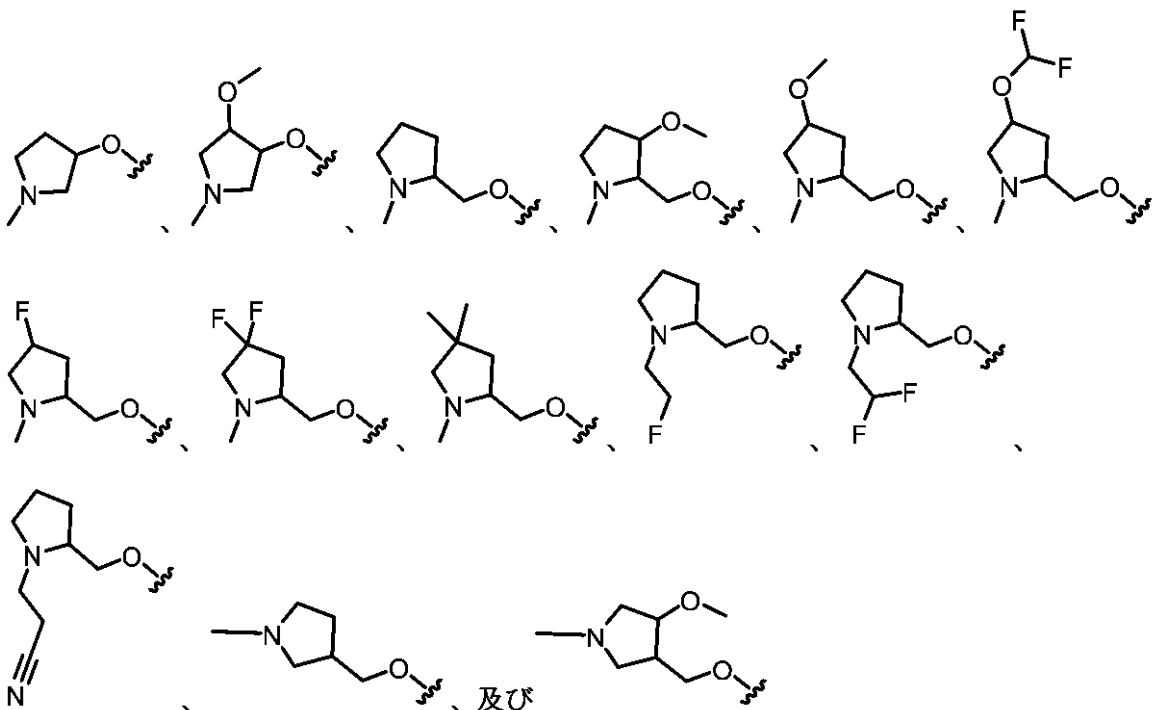
から選択される。

【0 2 7 6】

いくつかの実施形態では、 $-OR^8$ は、

20

【化 1 4 6】



30

40

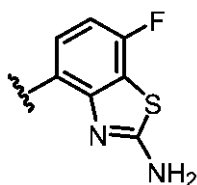
から選択される。

【0 2 7 7】

いくつかの実施形態では、 R^7 はFである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、炭素環または $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

50

【化 1 4 7】



である。

10

【0 2 7 8】

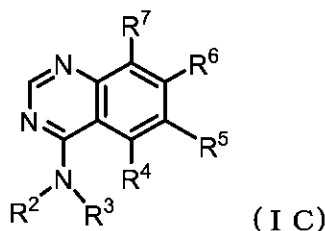
いくつかの実施形態では、(i) R^8 はアルキル複素環であり、(ii) 環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系であり、(iii) R^7 はハロゲンであり、(iv) R^4 は H である。

【0 2 7 9】

別の態様では、本開示は、式 I C の化合物：

【化 1 4 8】

20



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものである。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I C の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

30

【0 2 8 0】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I C の化合物を提供する〔式中、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

40

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 6 員の炭素環、及び 3 ～ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 6 員の炭素環、及び 3 ～ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

50

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、
各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、3～6 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピルである。

【0282】

いくつかの実施形態では、 R^3 は炭素環であり、炭素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された炭素環である。

【0283】

いくつかの実施形態では、 R^3 は複素環であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環は、1 つ以上の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された複素環である。

10

20

30

40

50

【0287】

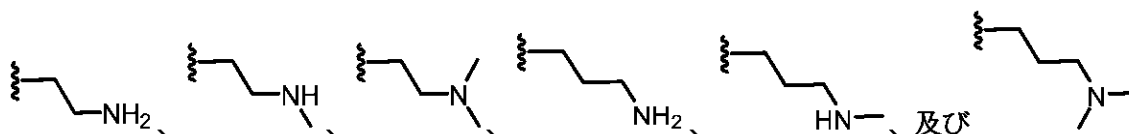
いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0288】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化152】

10



から選択される。

【0289】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、アミノ部分は複素環の構成要素である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は、炭素環または複素環に付加される。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第一級アミン（例えば、 $-NH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第二級アミン（例えば、 $-NHR$ ）である。

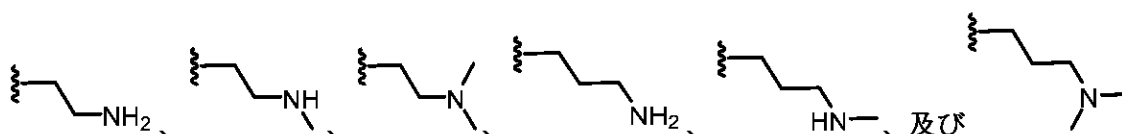
20

【0290】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化153】

30



から選択される。

【0291】

いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。

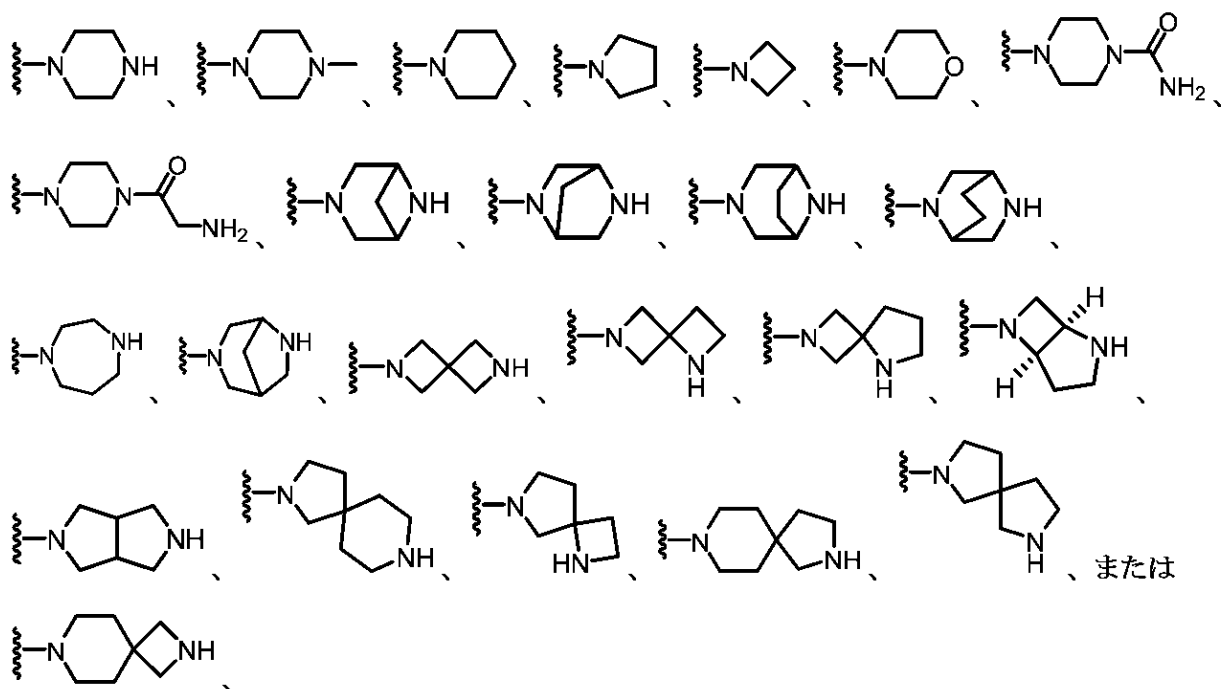
【0292】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも1個の窒素原子を含む構造を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

40

50

【化 1 5 4】

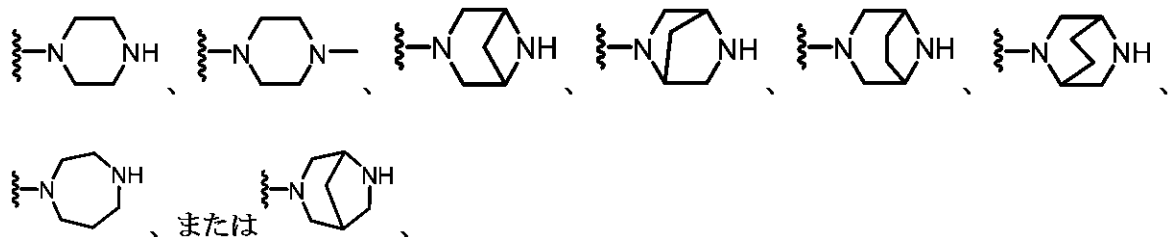


10

20

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 5 5】



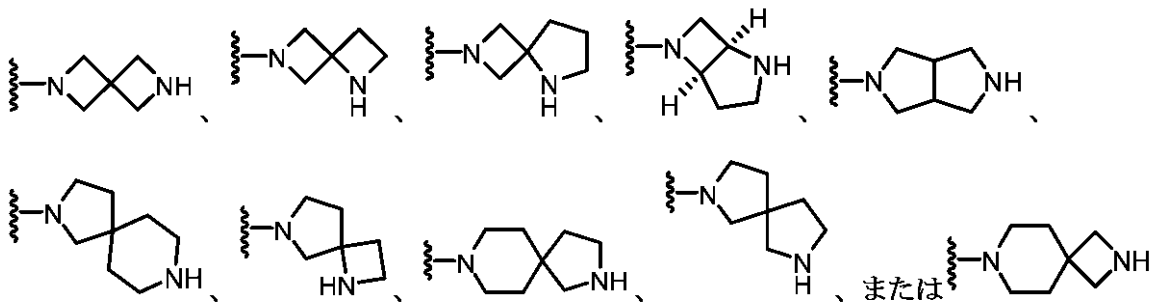
30

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

40

50

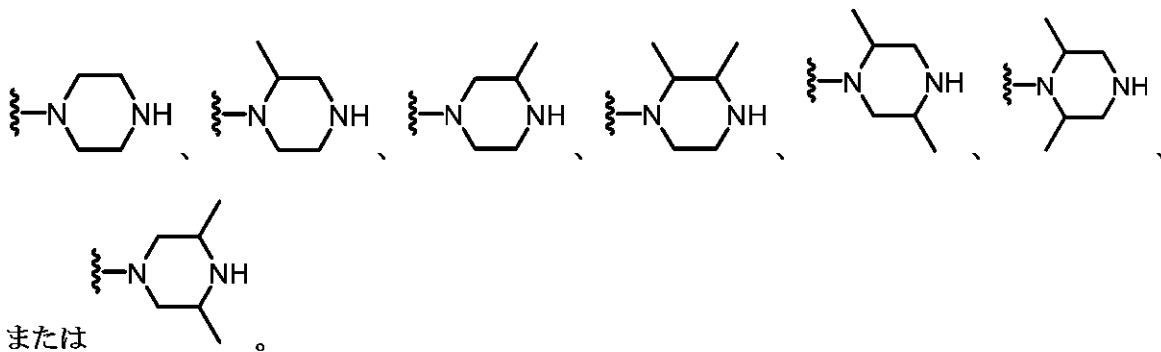
【化 1 5 6】



10

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。
いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 5 7】

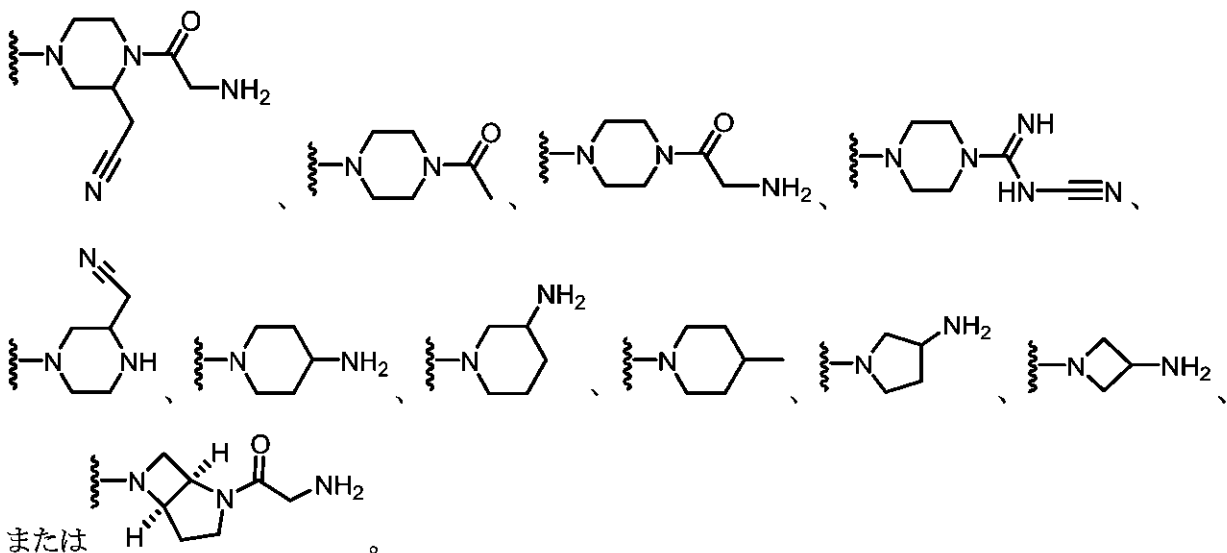


20

【0 2 9 3】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 5 8】



40

【0 2 9 4】

50

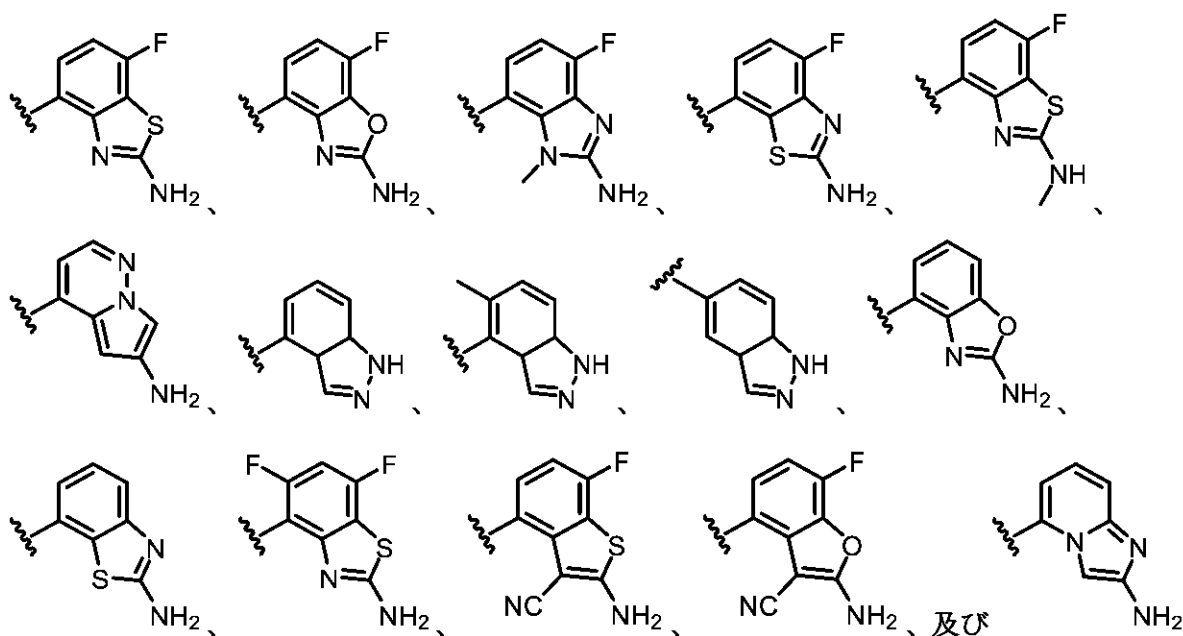
いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～6員の複素環を形成する。

【0295】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化159】

10



20

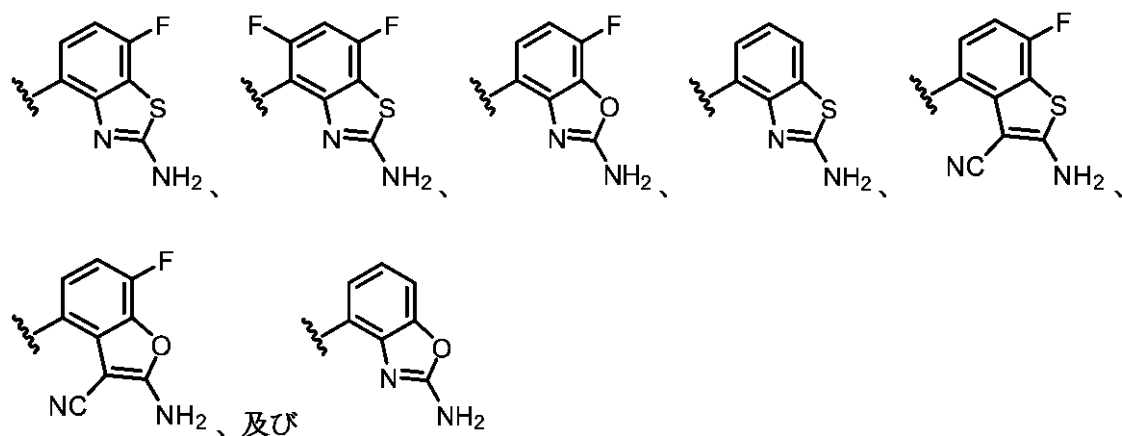
30

から選択される。

【0296】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化160】



40

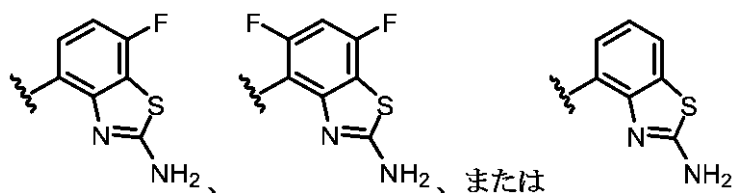
から選択される。

50

【0297】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化161】



10

である。

【0298】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0299】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

20

【0300】

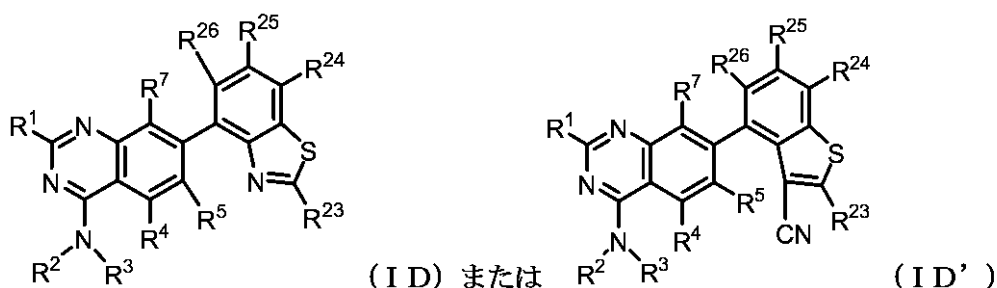
いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、CまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はCまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともC及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれC及びFから選択される。

【0301】

30

別の態様では、本開示は、式IDまたはID'による化合物：

【化162】



40

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、式Iについて上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、 R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ 及び $C_{1\sim6}$ アルキル $-N(R^{12})_2$ から選択され、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている

50

。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I D の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I D ' の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0302】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I D または I D ' の化合物を提供する [式中、 R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ 及び $C_{1\sim6}$ アルキル $-N(R^{12})_2$ から選択される。

R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、 H 、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキル から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキル は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている。

[0303]

いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_{1\sim6}$ アルキル である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、3～6 員の炭素環 である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピル である。

[0304]

いくつかの実施形態では、 R^3 は炭素環 であり、炭素環 は非置換 であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換 されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式炭素環 である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式炭素環 である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換 された炭素環 であり、ただし、各 R^{19} は、非置換 または 置換 $C_{1\sim6}$ アルキル 及び H から独立して選択 される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換 された炭素環 である。

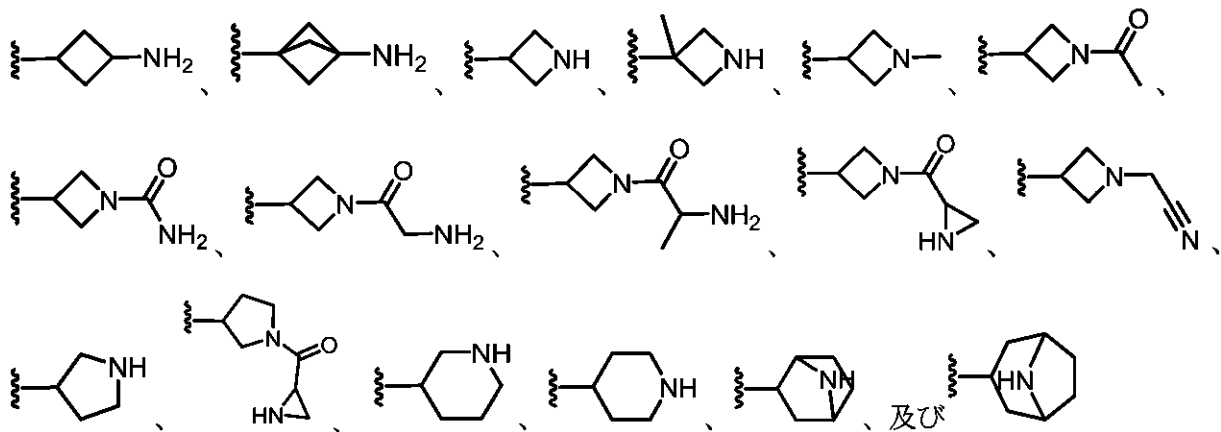
[0305]

いくつかの実施形態では、 R^3 は複素環 であり、複素環 は非置換 であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換 されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式複素環 である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式複素環 である。いくつかの実施形態では、複素環 は、1 つ以上の窒素原子 を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換 された複素環 であり、ただし、各 R^{19} は、非置換 または 置換 $C_{1\sim6}$ アルキル 及び H から独立して選択 される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換 された複素環 である。

[0306]

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

[化163]



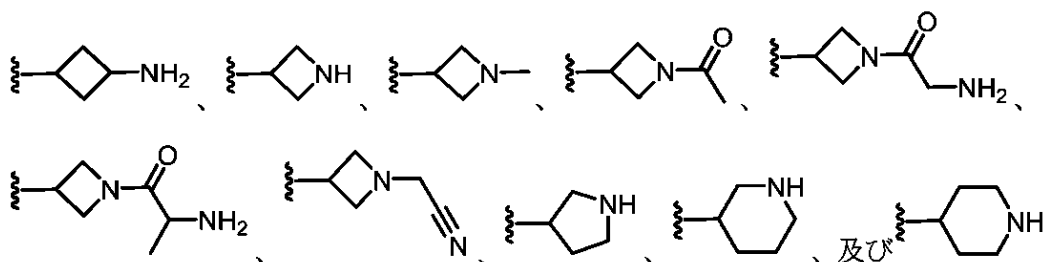
から選択され、

(これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている)。

[0307]

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 1 6 4】



10

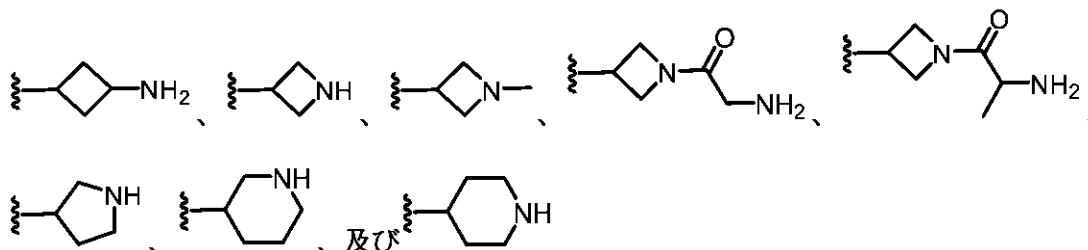
から選択され、

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている)。

【0308】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 1 6 5】



20

から選択され、

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている)。

【0309】

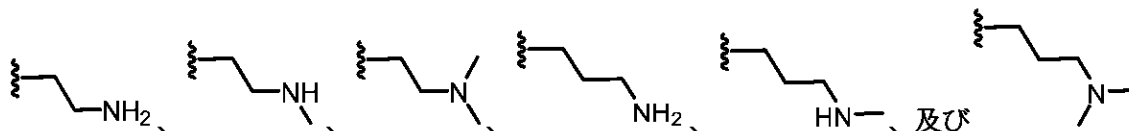
いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、ただし、各 R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。

30

【0310】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化 1 6 6】



40

から選択される。

【0311】

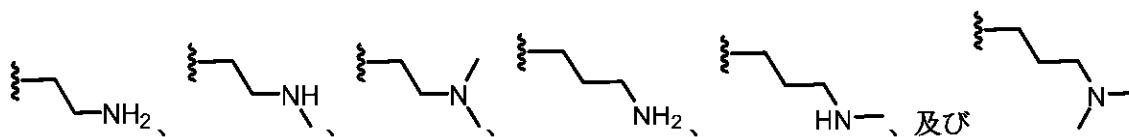
いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分(例えば、 $-NRR'$)を含む。いくつかの実施形態では、アミノ部分は複素環の構成要素である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は、炭素環または複素環に付加される。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第一級アミン(例えば、 $-NH_2$)である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第二級アミン(例えば、 $-NHR$)である。

【0312】

50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化167】



10

から選択される。

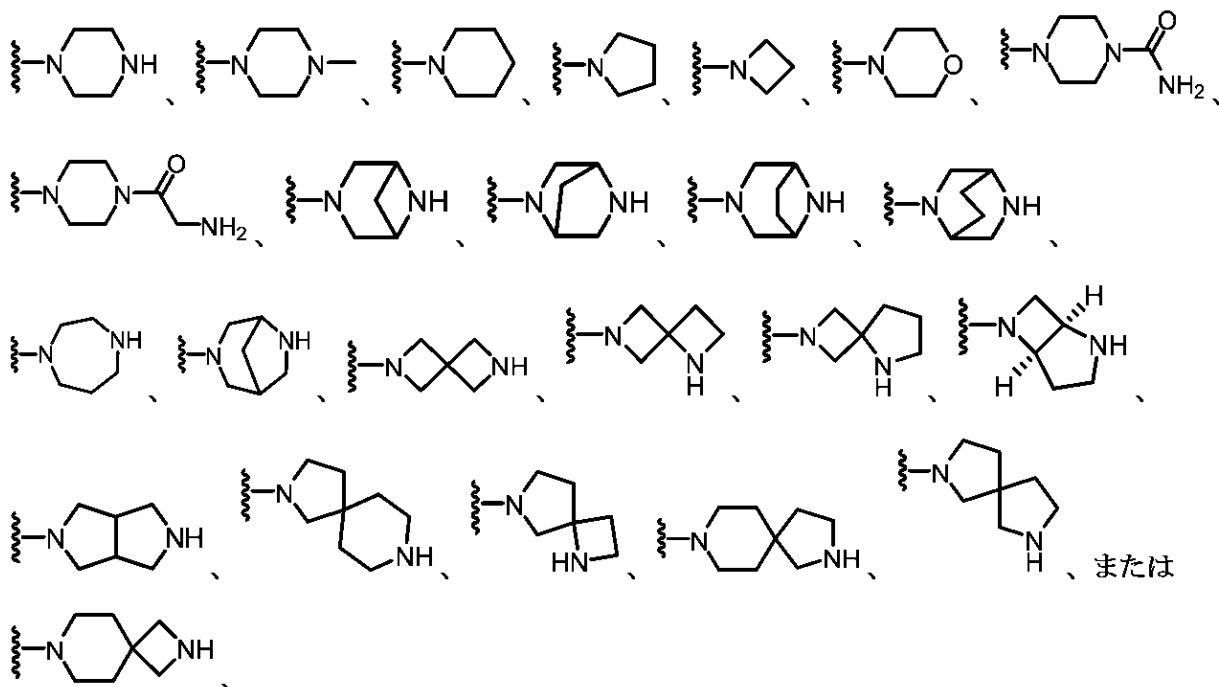
【0313】

いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。

【0314】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも1個の窒素原子を含む構造を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化168】



30

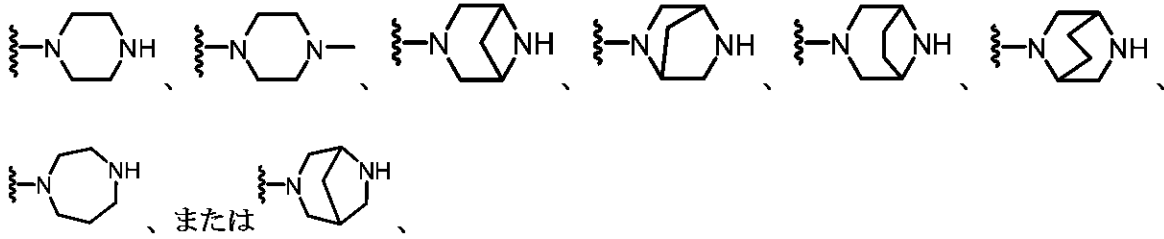
40

（これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている）。いくつ

50

かの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

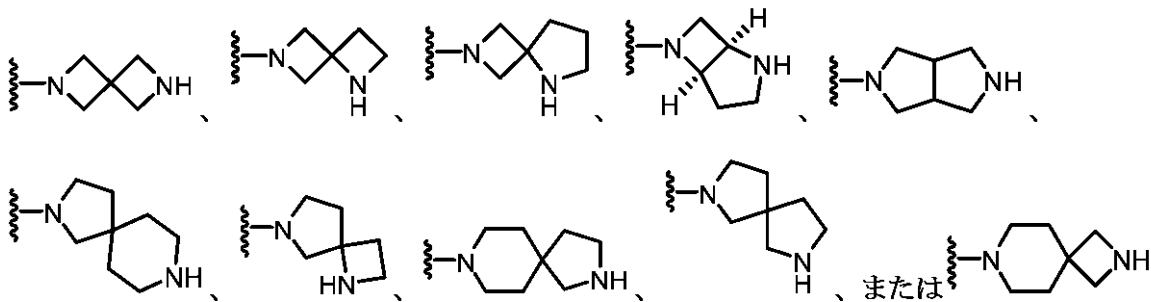
【化 1 6 9】



10

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

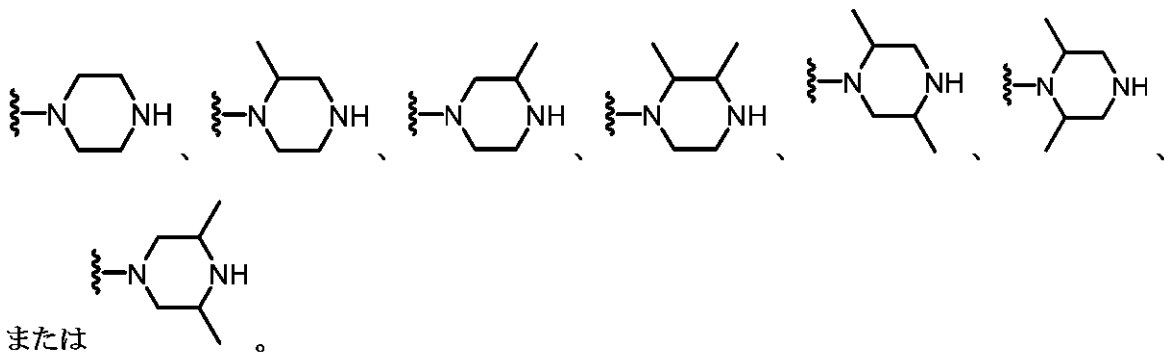
【化 1 7 0】



20

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 7 1】



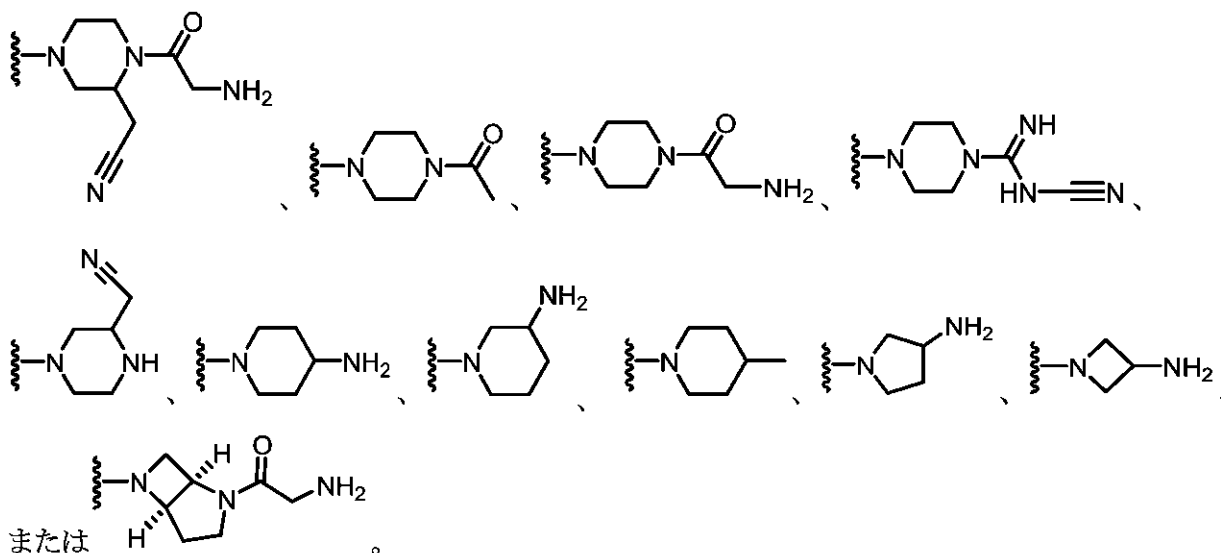
40

【0 3 1 5】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

50

【化 1 7 2】



10

【0 3 1 6】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～6員の複素環を形成する。

20

【0 3 1 7】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0 3 1 8】

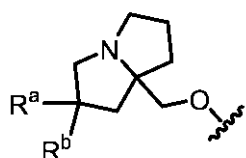
いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4～8員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～8員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された3～6員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の R^{16} 置換基を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。

30

【0 3 1 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 1 7 3】



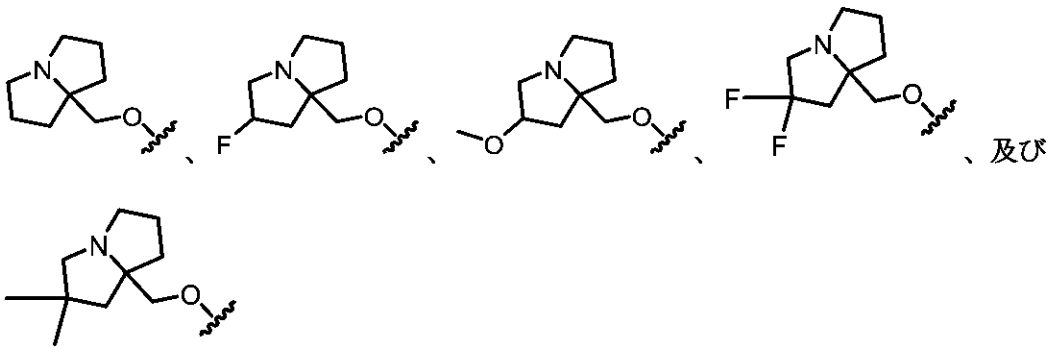
50

から選択され、

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、F である。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、F である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

10

【化 1 7 4】



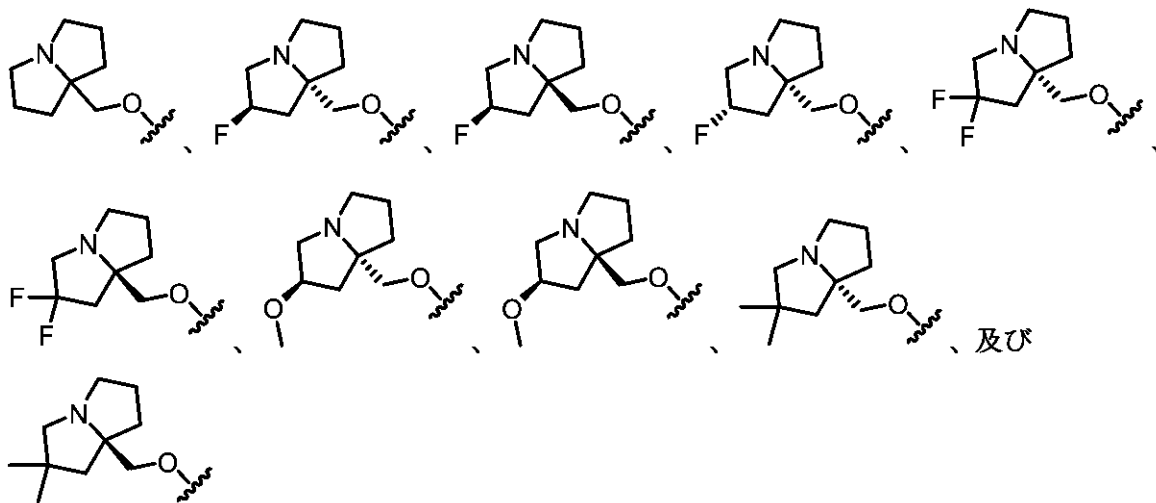
20

から選択される。

【0 3 2 0】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 1 7 5】



30

40

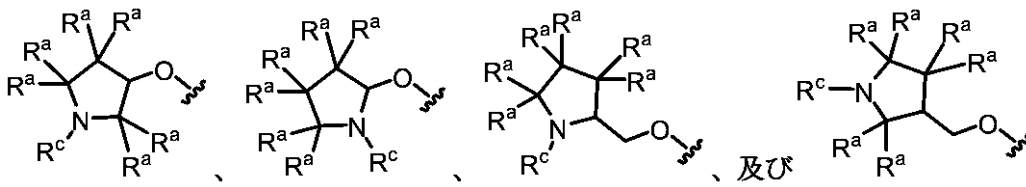
から選択される。

【0 3 2 1】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 1 7 6】

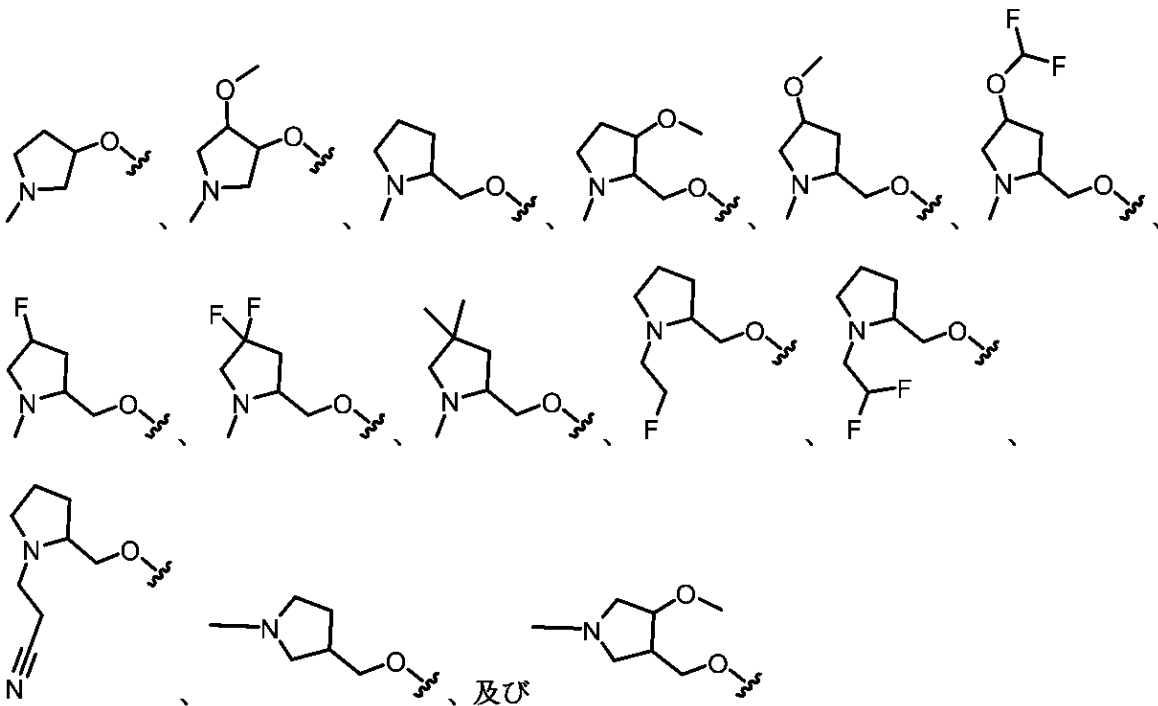


から選択され、ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。

10

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 1 7 7】



20

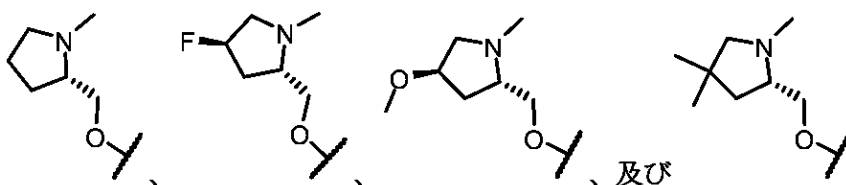
30

から選択される。

【0 3 2 2】

【化 1 7 8】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、



から選択される。

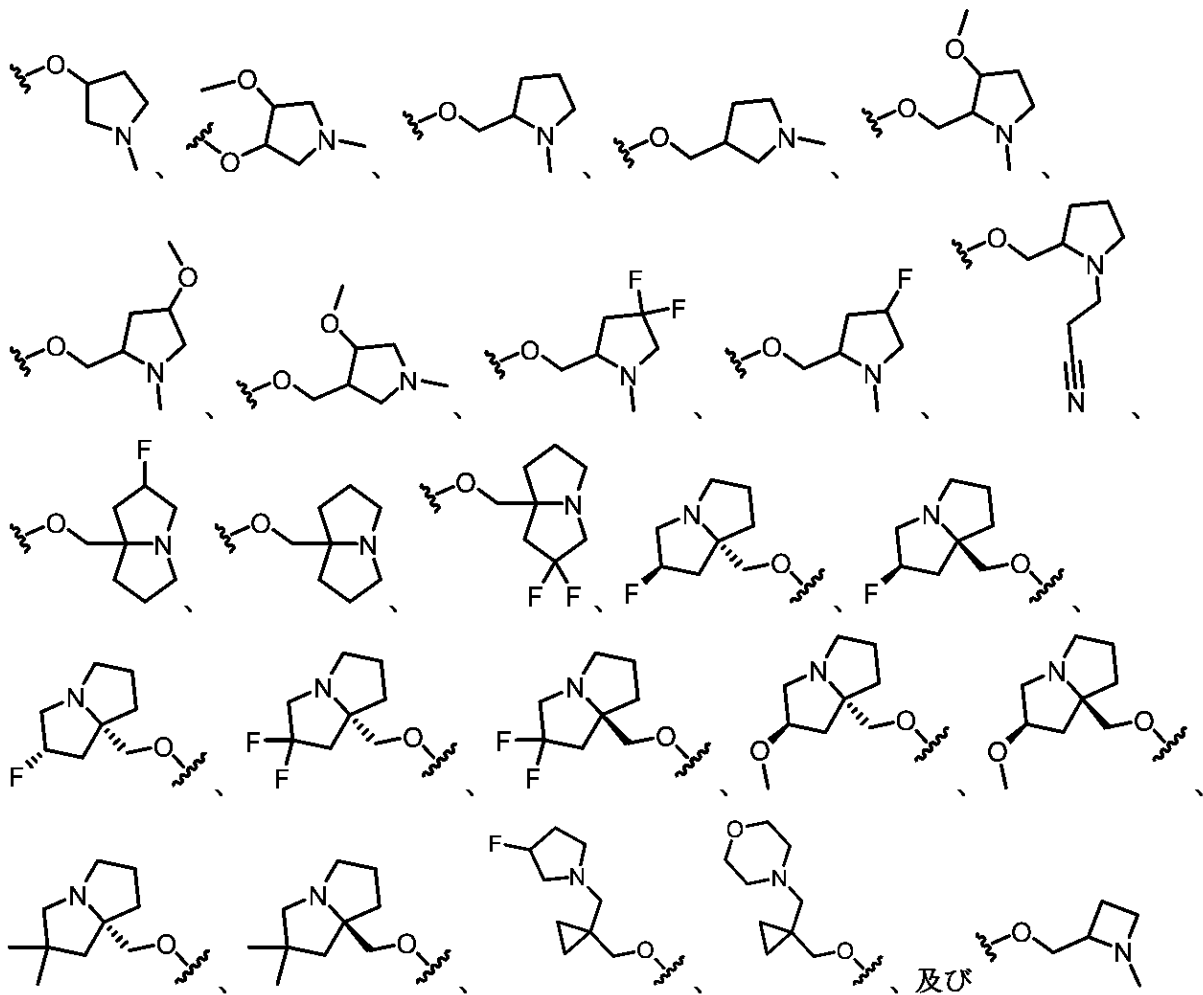
【0 3 2 3】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 1 7 9】

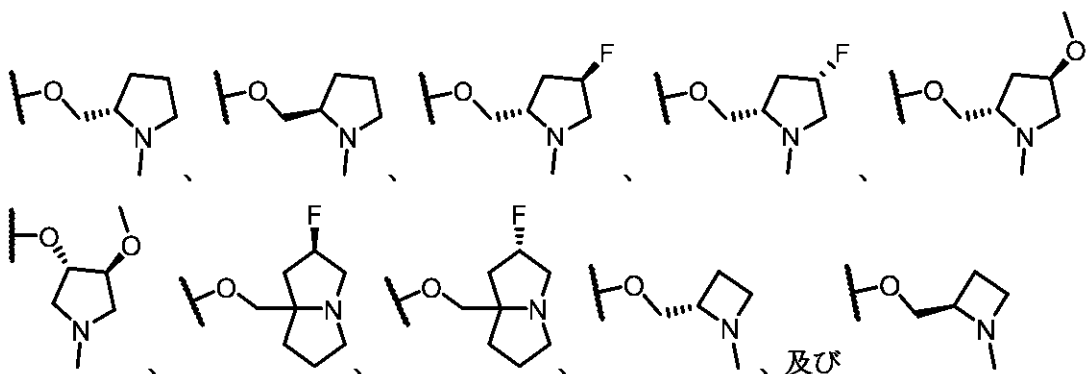


から選択される。

【0 3 2 4】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 1 8 0】



から選択される。

【0 3 2 5】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

10

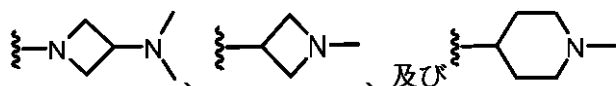
20

30

40

50

【化 1 8 1】



から選択される。

【0 3 2 6】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H である。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。

【0 3 2 7】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6 員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5 または 6 員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 3 2 8】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 は Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方とも Cl 及び F から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれ Cl 及び F から選択される。

【0 3 2 9】

いくつかの実施形態では、 R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{23} は、 $-NH_2$ である。

【0 3 3 0】

いくつかの実施形態では、 R^{24} は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^{24} は、Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^{24} は F である。いくつかの実施形態では、 R^{24} は H である。

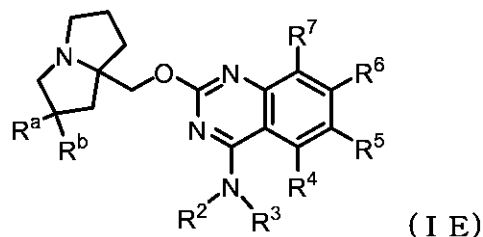
【0 3 3 1】

いくつかの実施形態では、 R^{25} 及び R^{26} は H である。いくつかの実施形態では、 R^{25} は H である。いくつかの実施形態では、 R^{26} は H である。

【0 3 3 2】

一態様において、本開示は、式 I E で表される化合物：

【化 1 8 2】



(I E)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、 R^a 及び R^b は、

ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、本開示は、式IEの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0333】

いくつかの実施形態では、本開示は、式IEの化合物を提供する〔式中、 R^2 は、H、3～6員の炭素環、及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、ただし、3～6員の炭素環または $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、 R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環であり、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及びHから選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び H から独立して選択され、

R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び H から独立して選択され、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている]。

【0334】

いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 F である。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、 F である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は両方とも F である。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は両方とも、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は、両方ともメチルである。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b は両方とも H である。いくつかの実施形態では、 R^a は $-OC_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^b は H である。

【0335】

いくつかの実施形態では、 R^2 は H である。いくつかの実施形態では、 R^2 は $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、3～6 員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、シクロプロピルである。

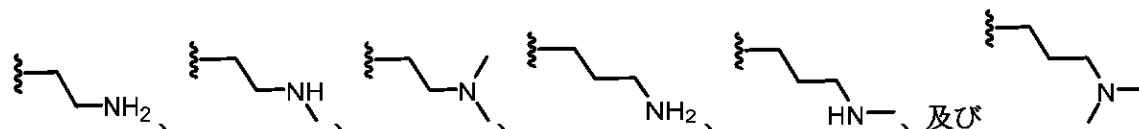
【0336】

いくつかの実施形態では、 R^3 は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 $C_{1\sim6}$ アルキルは 1 つ以上の R^9 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0337】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化183】



から選択される。

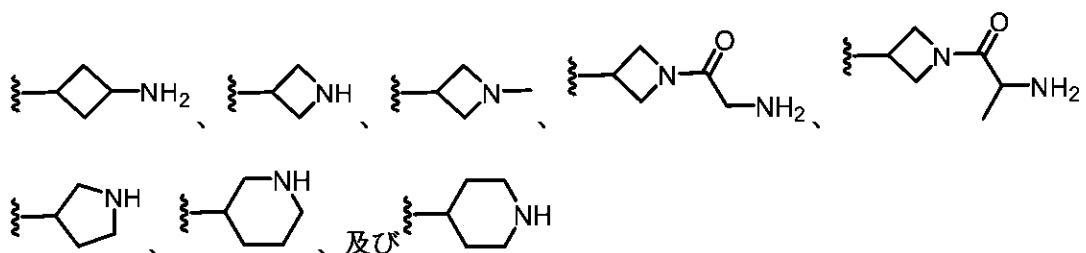
【0338】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、アミノ部分は複素環の構成要素である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は、炭素環または複素環に付加される。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第一級アミン（例えば、 $-NH_2$ ）である。いくつかの実施形態では、アミノ部分は第二級アミン（例えば、 $-NHR$ ）である。

【0339】

いくつかの実施形態では、 R^3 は炭素環であり、炭素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、多環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環式炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^3

【化 1 8 6】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。

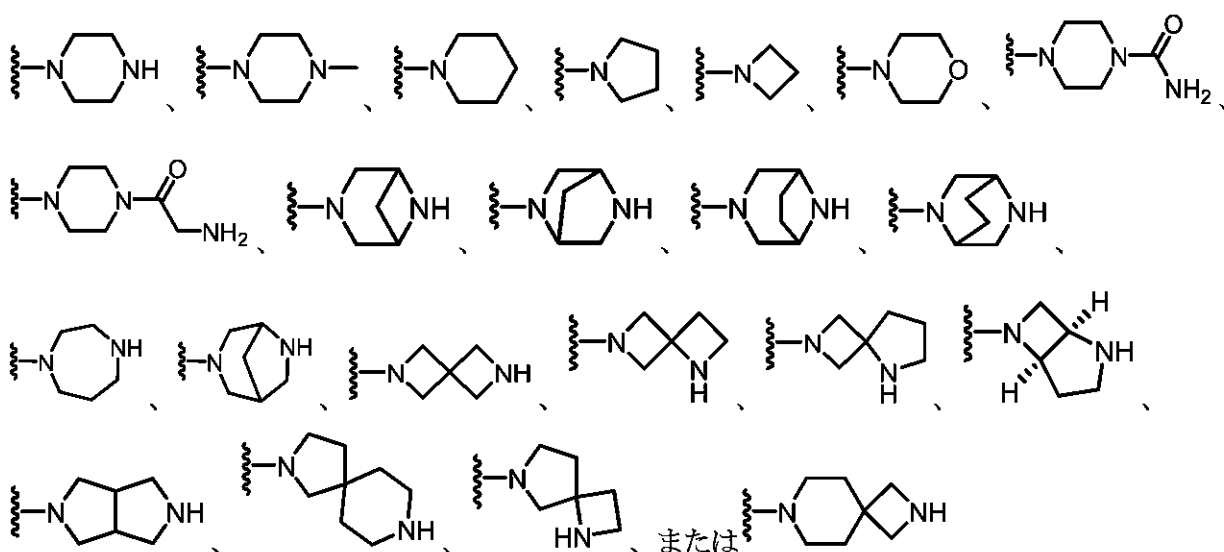
【0 3 4 4】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された単環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された多環式複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも1個の窒素原子を含む構造を形成する。

20

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 8 7】



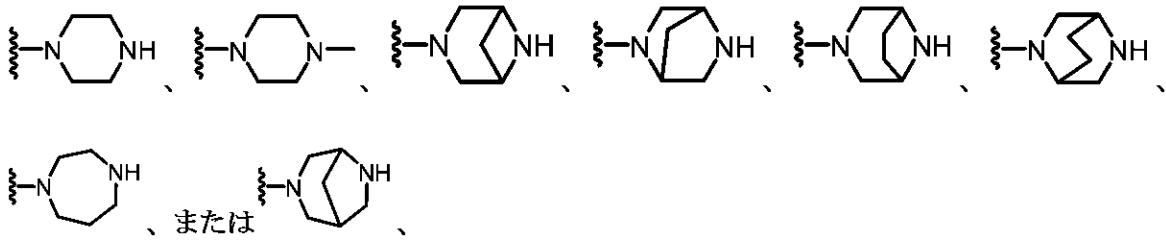
30

40

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

50

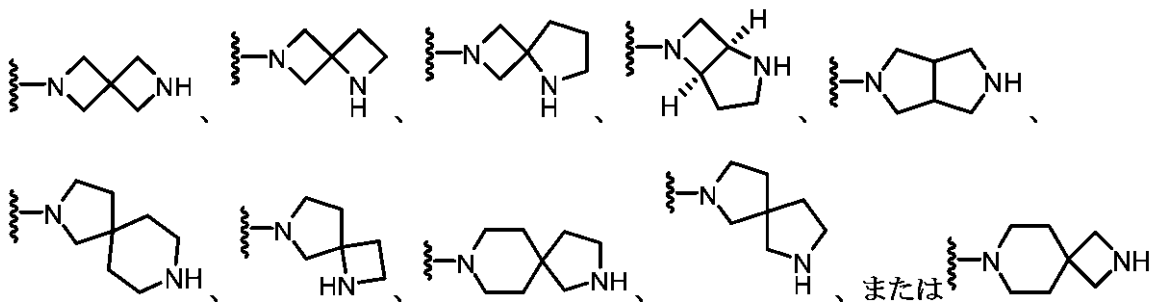
【化 1 8 8】



10

（環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている）。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

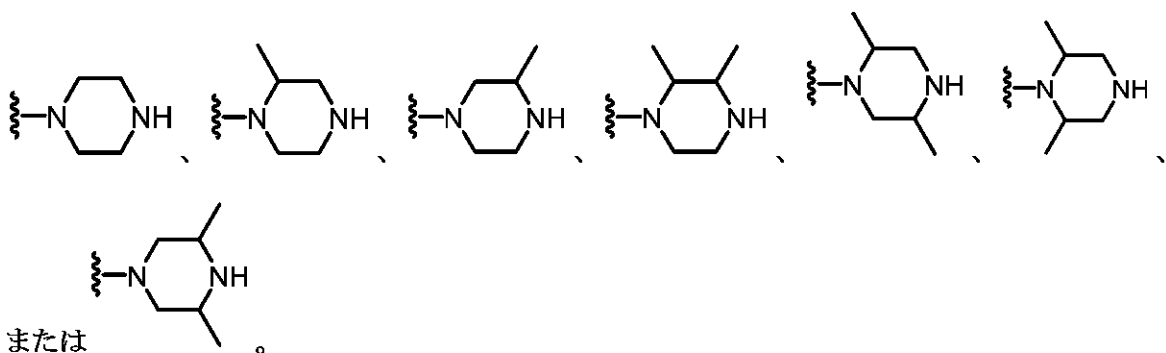
【化 1 8 9】



20

（環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている）。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化 1 9 0】



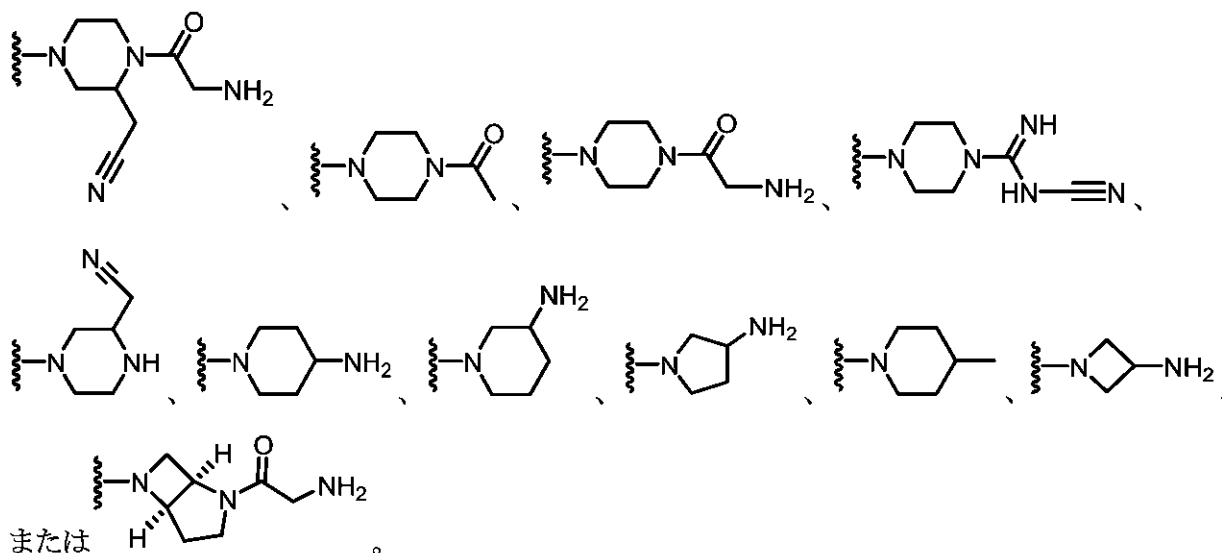
40

【0 3 4 5】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

50

【化 1 9 1】



10

【0 3 4 6】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～10員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、少なくとも2個の窒素原子を含むか（例えば、アミノ部分（例えば、 $-NR-$ ）を含む）及び／またはアミノ部分を含む基（例えば、 $-NRR'$ ）で置換された4～6員の複素環を形成する。

20

【0 3 4 7】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OR^{12}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OCH_3$ である。

30

【0 3 4 8】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 3 4 9】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルまたはエチルなどの非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つ以上のハロゲンまたは $-CN$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、及び $-CH_2CN$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-OR^{12}$ から選択され、ただし、 R^{12} は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ である。

40

【0 3 5 0】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 はClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともCl及びFから選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲ

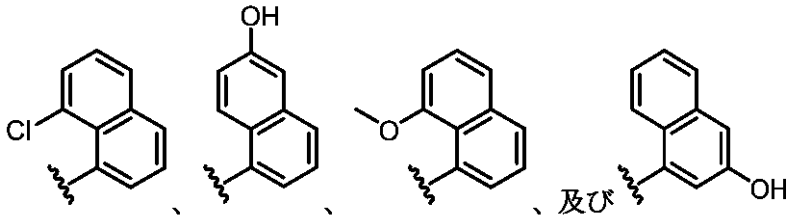
50

ンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれC₁及びFから選択される。

【0351】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化192】



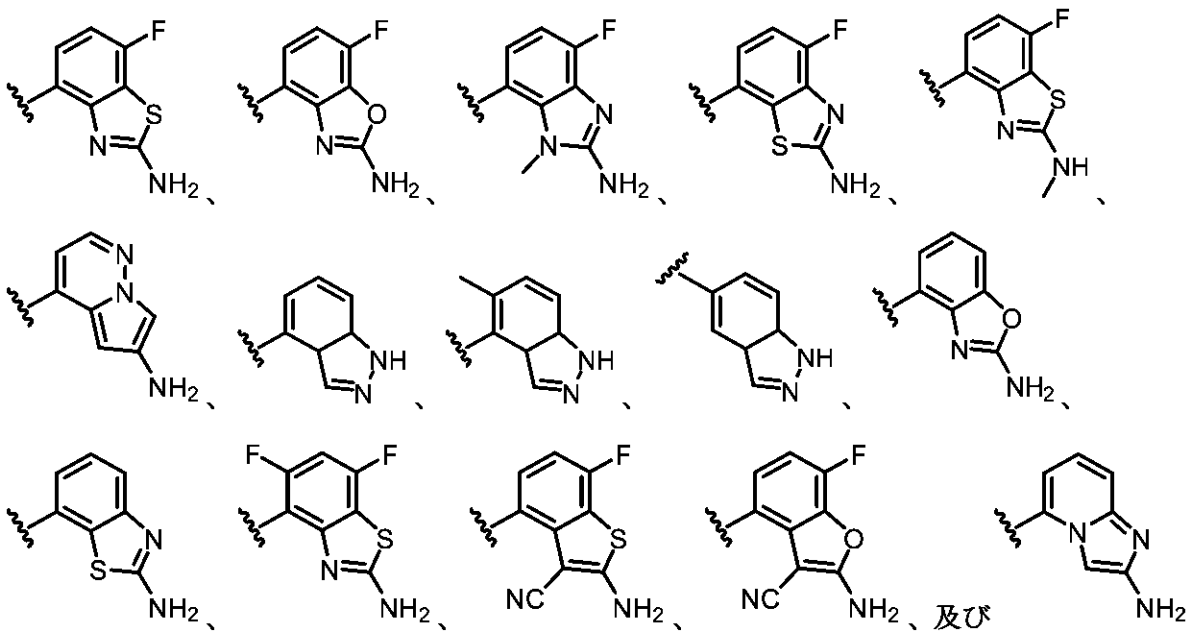
10

から選択される。

【0352】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化193】



30

から選択される。

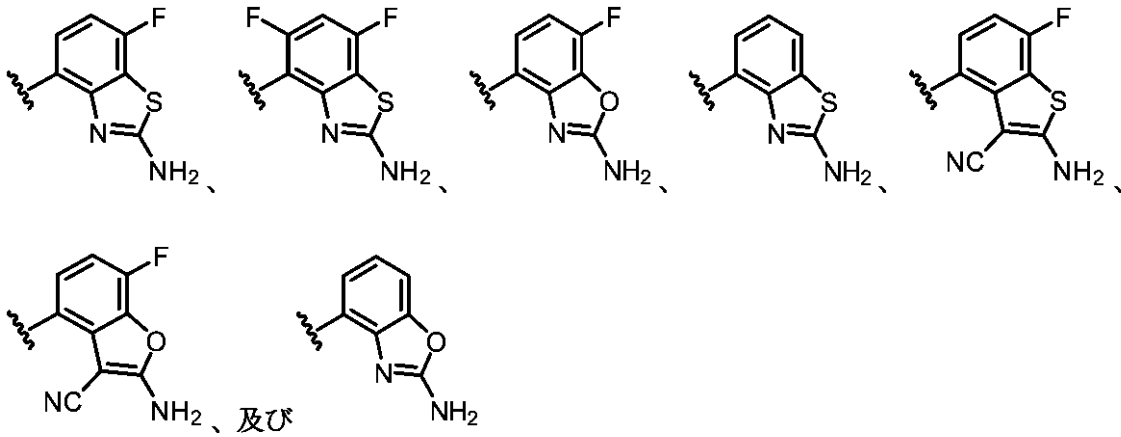
【0353】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

40

50

【化 1 9 4】



10

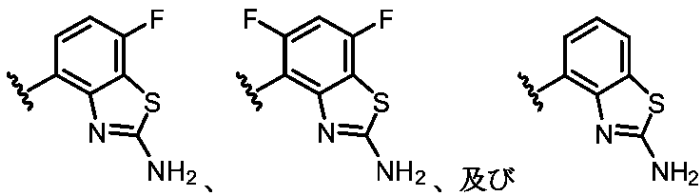
から選択される。

【 0 3 5 4】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 1 9 5】

20



から選択される。

30

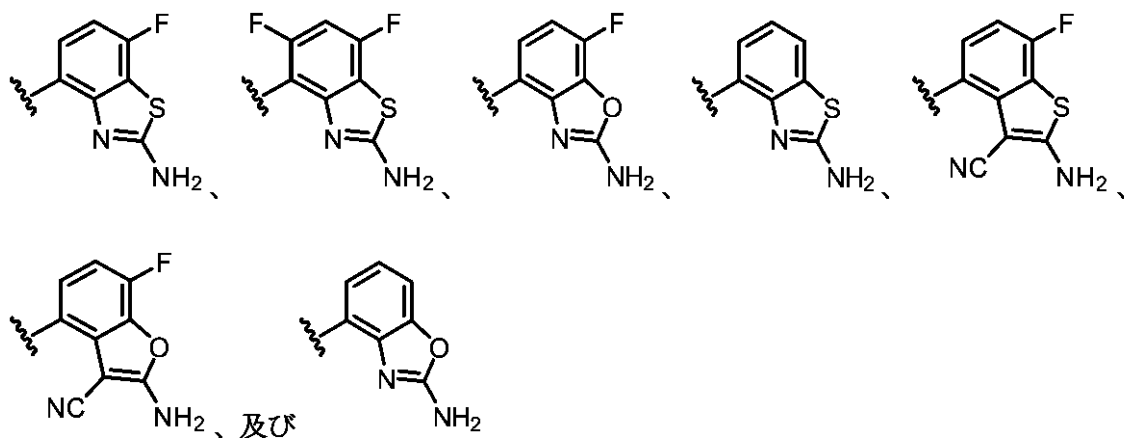
【 0 3 5 5】

いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

40

50

【化 1 9 6】

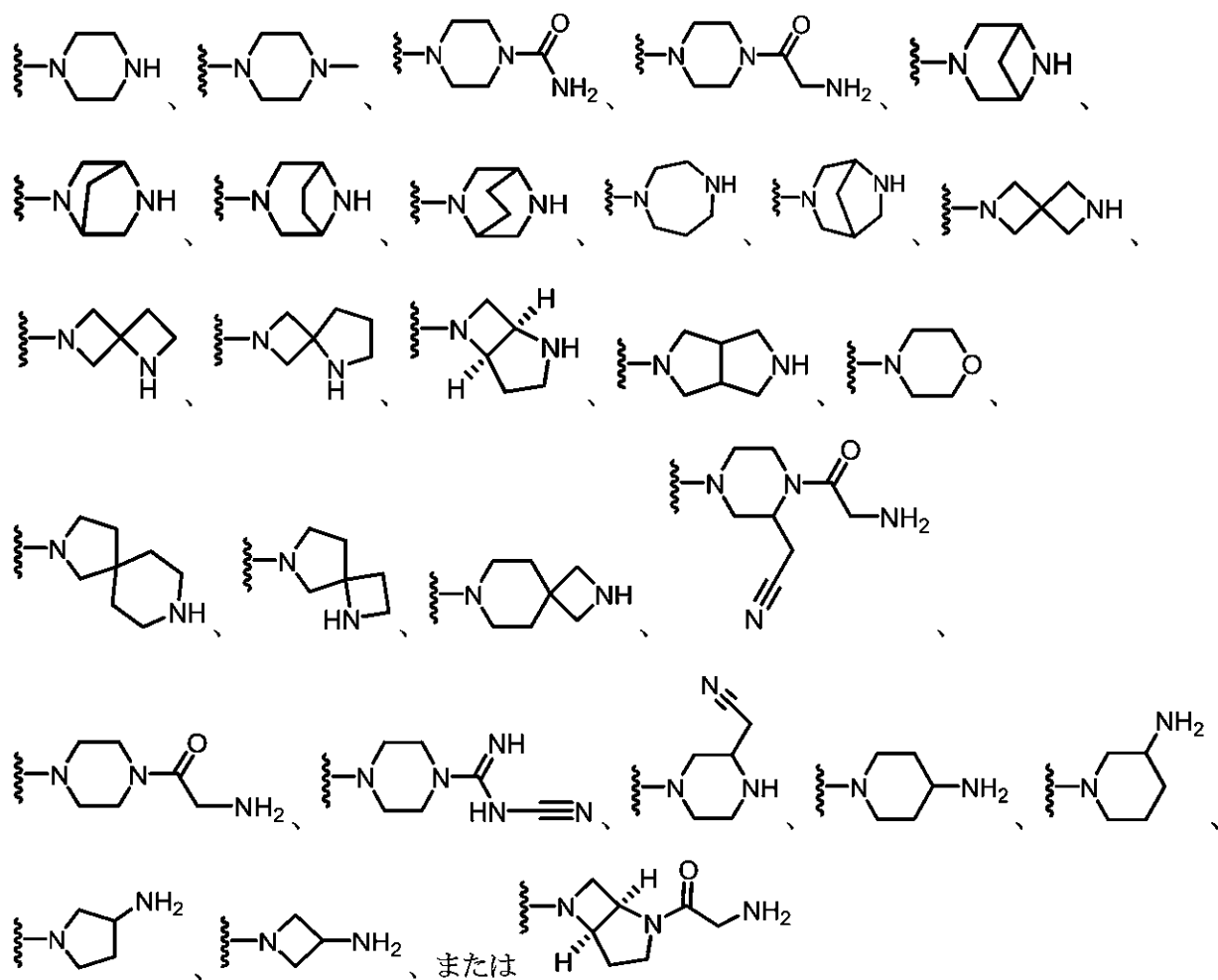


から選択される。

【 0 3 5 6 】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

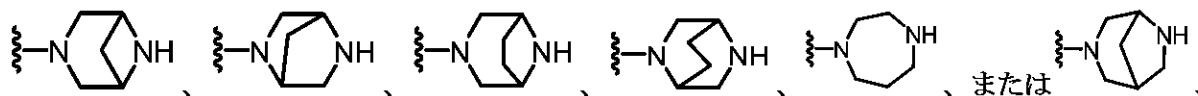
【化 1 9 7】



50

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化198】

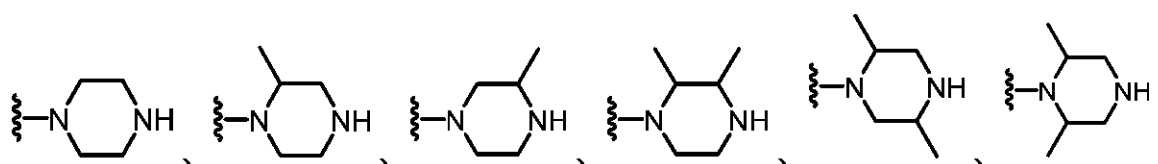


10

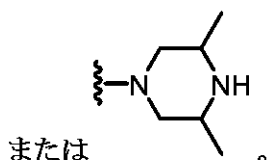
(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化199】



20



【0357】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲン(例えば、F)である。いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子(例えば、窒素原子)とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系を形成する。いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子(例えば、窒素原子)とともに、ピペラジン環を含む架橋複素環式環系を形成し、架橋複素環式環系は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子(例えば、窒素原子)とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されたピペラジン環を形成する。

30

【0358】

いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは3～6員の炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、(iii) R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^9 で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された3～6員の炭素環である。

40

【0359】

50

いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは3～6員の炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、(iii) R^3 は炭素環であり、炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されたシクロブチルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された3～6員の炭素環である。

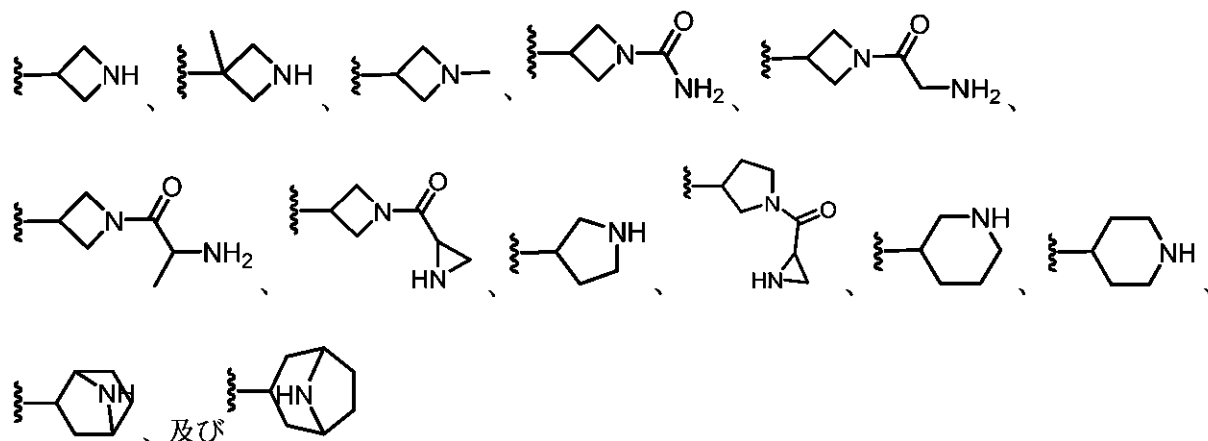
10

【0360】

いくつかの実施形態では、(i) R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び3～6員の炭素環から選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは3～6員の炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、(iii) R^3 は複素環であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の窒素原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-NH_2$ で置換された複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は架橋複素環式環系である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、単環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されたアゼチジンまたはピロリジンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は

20

【化200】



30

40

から選択され、

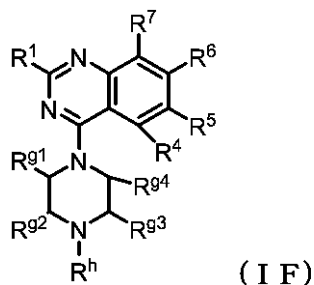
これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された3～6員の炭素環である。

【0361】

一態様において、本開示は、式IFで表される化合物：

50

【化 2 0 1】



10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供し、ただし、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、式 I について上記に定義したとおりであり、単独で及び組み合わせの両方で、本明細書でクラス及びサブクラスとして記載されるものであり、 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、または (a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は互いに結合して 4～6 員を含む第 2 の環を形成し、第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される。いくつかの実施形態では、本開示は、式 I F の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

20

【0 3 6 2】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I F の化合物を提供する〔式中、
 R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、
 R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、または (a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は互いに結合して 4
 ～6 員を含む第 2 の環を形成し、第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び
 R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択され、
 R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、
 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、
 R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、
 R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、
 各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

30

40

50

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。
 【0363】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及び S から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4～8員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、
 少なくとも1つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～8員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の R^{16} 置換基を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。

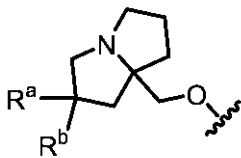
10

【0364】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化202】

20



から選択され、

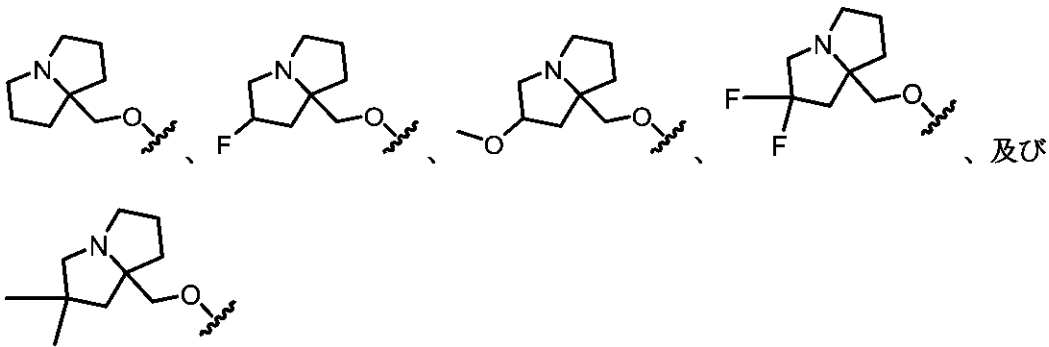
ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択される。いくつかの実施形態では、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^a は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^a は、F である。いくつかの実施形態では、 R^a は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、 $-OC_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^a は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、H である。いくつかの実施形態では、 R^b は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^b は、F である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

30

40

50

【化 2 0 3】



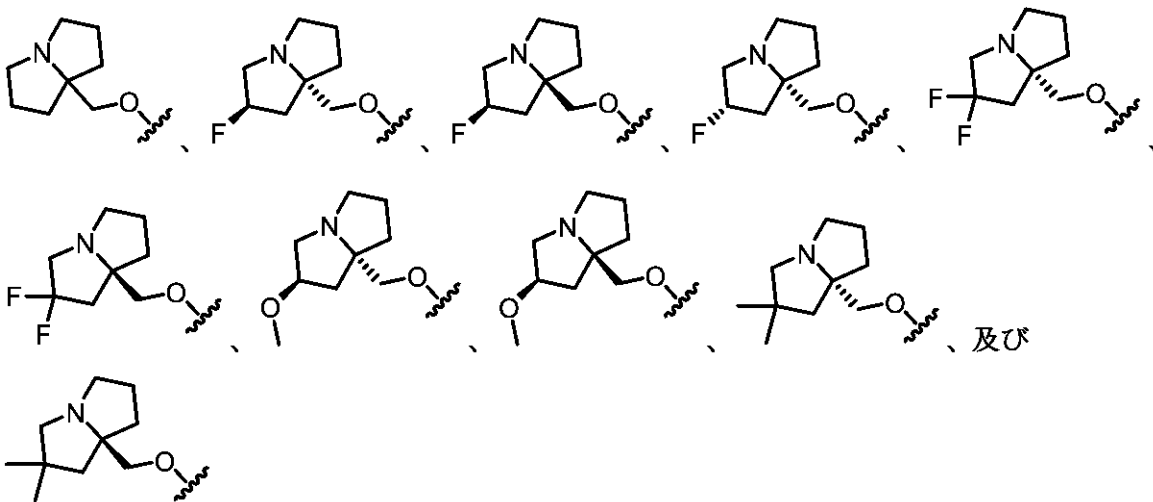
10

から選択される。

【0 3 6 5】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 0 4】



20

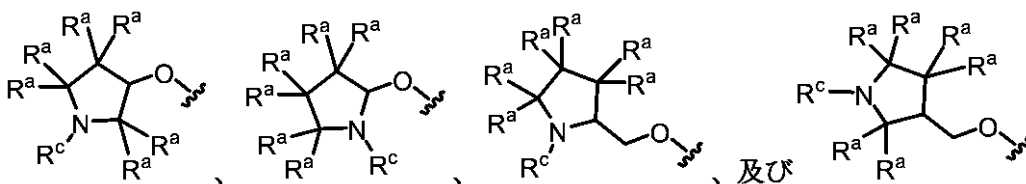
30

から選択される。

【0 3 6 6】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 0 5】



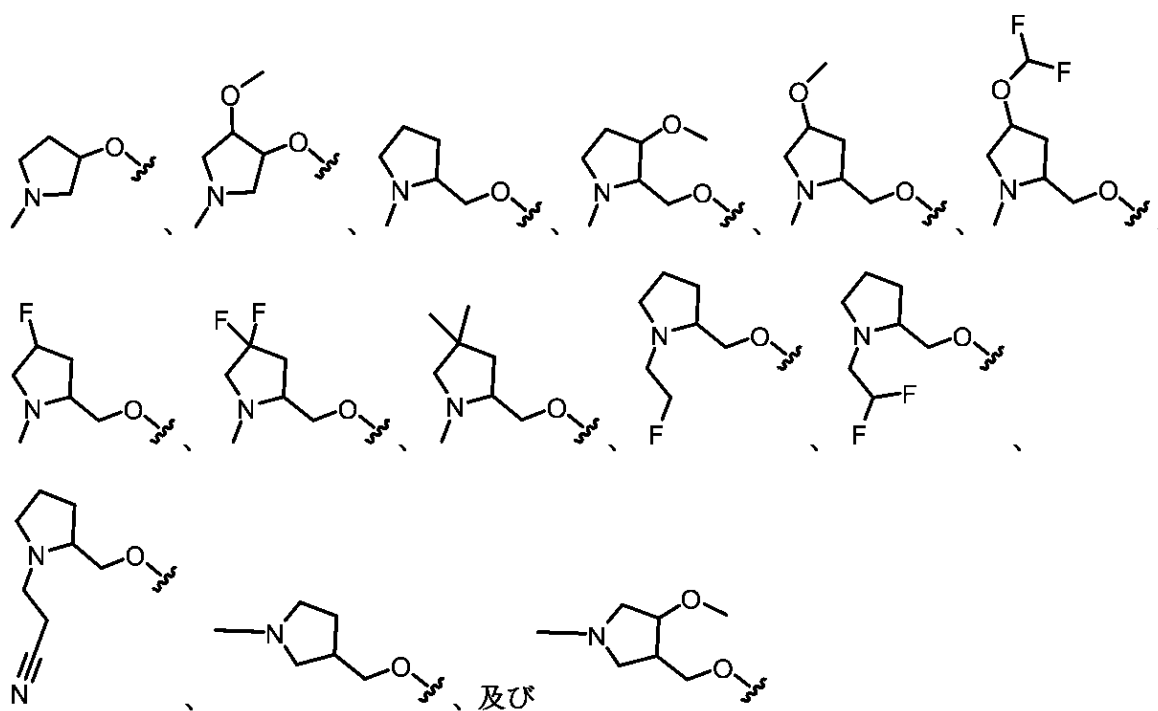
40

から選択され、ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 2 0 6】



10

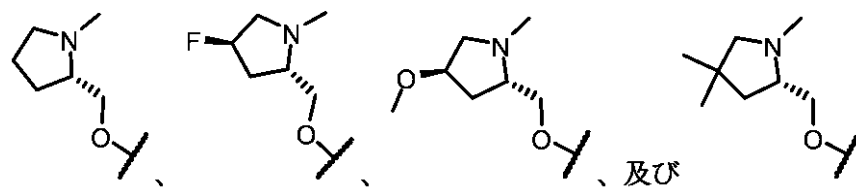
20

から選択される。

【0 3 6 7】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 0 7】



30

から選択される。

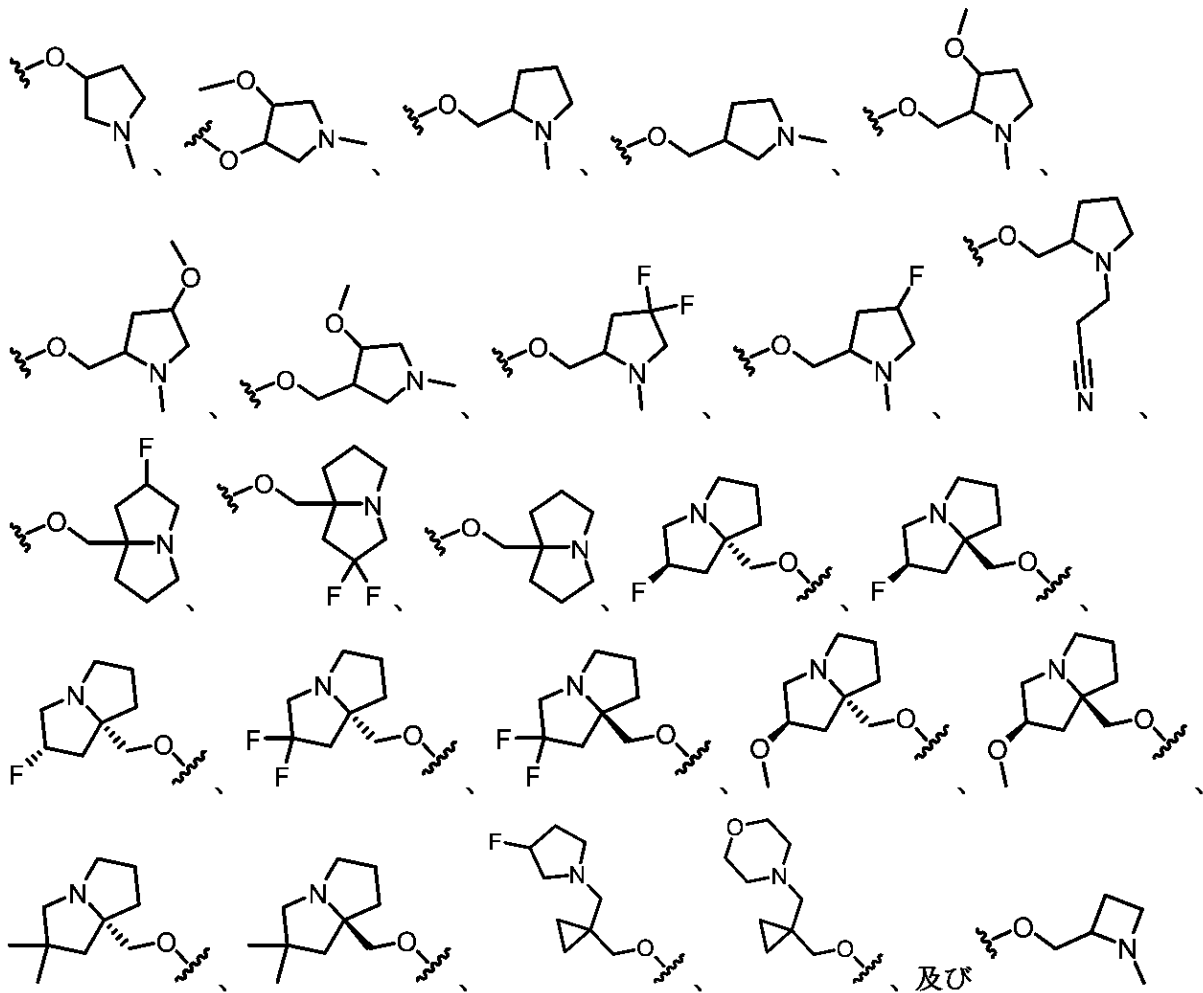
【0 3 6 8】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 2 0 8】

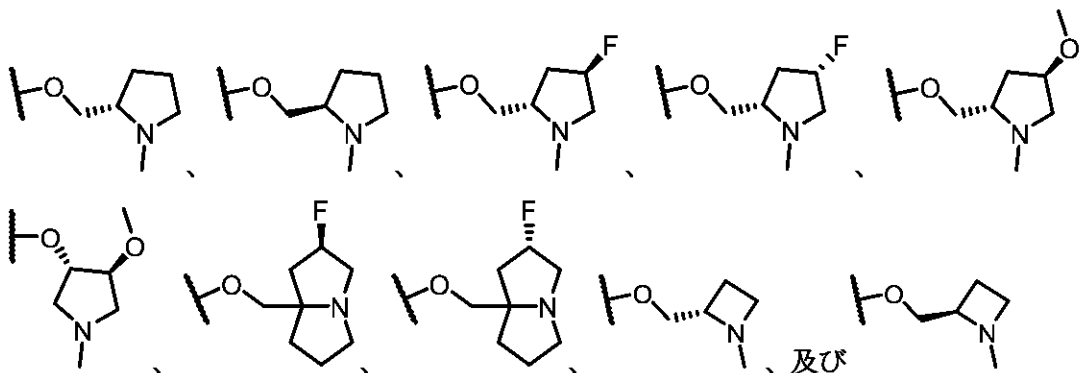


から選択される。

【0 3 6 9】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 0 9】

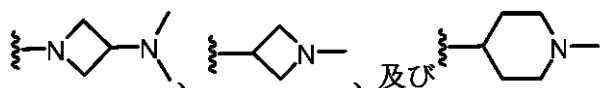


から選択される。

【0 3 7 0】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、窒素原子を含む 4～6 員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 1 0】



から選択される。

【0 3 7 1】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0 3 7 2】

いくつかの実施形態では、 R^4 は H である。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OR^{12}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OCH_3$ である。

【0 3 7 3】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の炭素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、3～6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、5または6員のアリールまたはヘテロアリール部分である。いくつかの実施形態では、 R^5 は、フランである。

【0 3 7 4】

いくつかの実施形態において、 R^5 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、メチルまたはエチルなどの非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、1つ以上のハロゲンまたは $-CN$ で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、及び $-CH_2CN$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は、 $-OR^{12}$ から選択され、ただし、 R^{12} は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^5 は $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ である。

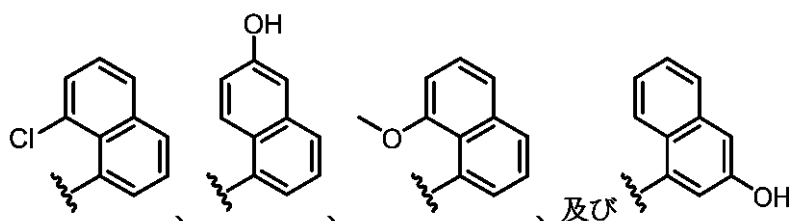
【0 3 7 5】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 は、Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 は Cl または F である。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は両方とも Cl 及び F から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 はそれぞれ独立してハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれ Cl 及び F から選択される。

【0 3 7 6】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 2 1 1】

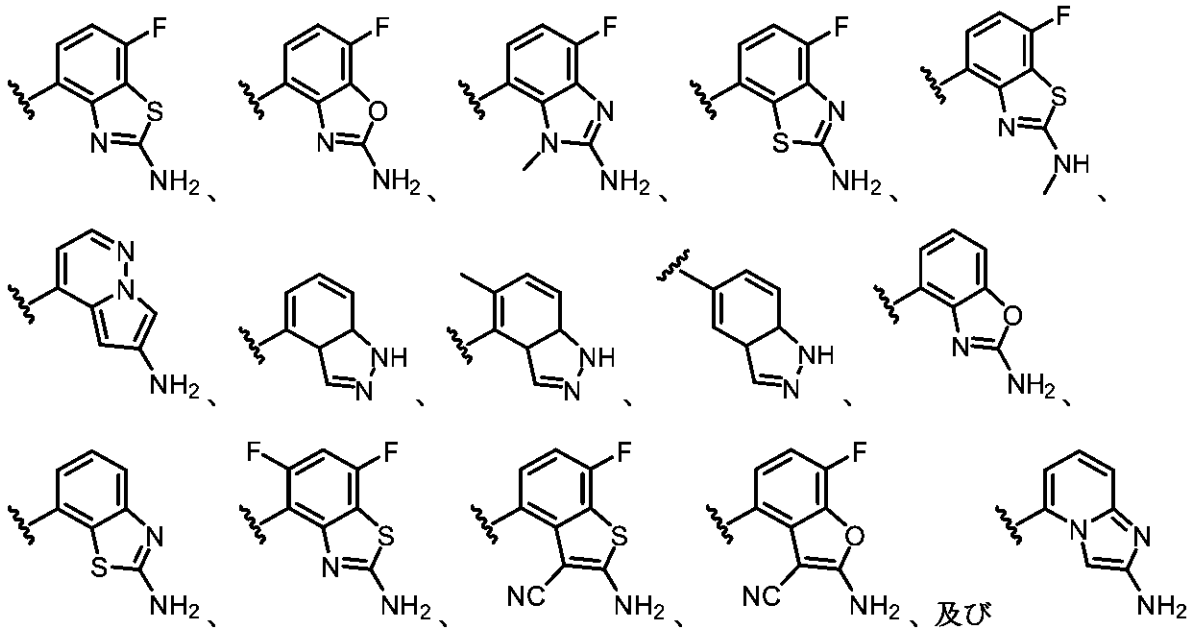


から選択される。

【0 3 7 7】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化212】

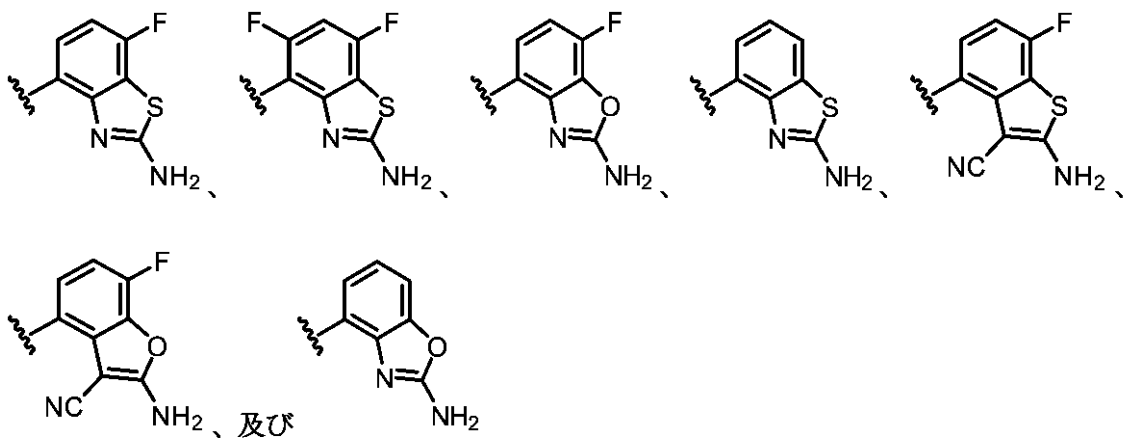


から選択される。

【0378】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化213】

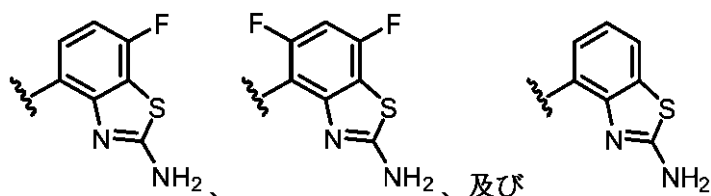


から選択される。

【0379】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 2 1 4】



10

から選択される。

【0380】

いくつかの実施形態では、R^{g1}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g2}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g3}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g4}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g2}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g2}は、両方ともメチルである。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g3}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g3}は、両方ともメチルである。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g4}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g1}及びR^{g4}は、両方ともメチルである。いくつかの実施形態では、R^{g2}及びR^{g3}は、C₁～6アルキル（例えば、メチル）から選択される。いくつかの実施形態では、R^{g2}及びR^{g3}は、両方ともメチルである。

20

【0381】

いくつかの実施形態では、R^{g1}とR^{g3}とは互いに結合して、4～6員を含む第2の環を形成する。いくつかの実施形態では、R^{g2}とR^{g3}とは互いに結合して、4～6員を含む第2の環を形成する。いくつかの実施形態では、R^hは、Hである。

【0382】

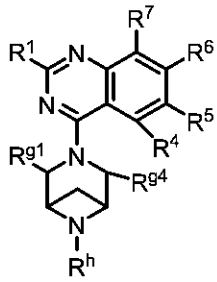
いくつかの実施形態では、化合物は以下の構造を有する：

30

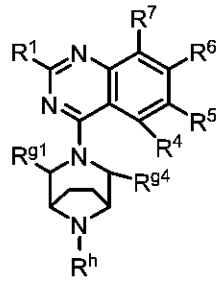
40

50

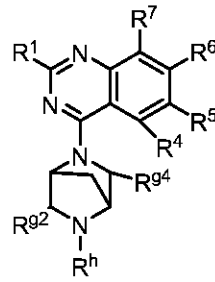
【化 2 1 5】



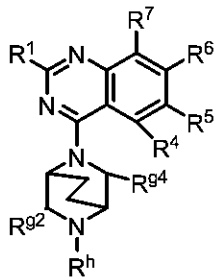
(IF1)、



(IF2)、



(IF3)、または

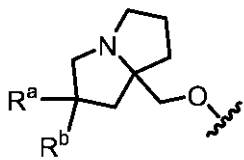


(IF4)。

【0383】

式 (IF1) または (IF2) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^{g1} 及び R^{g4} はそれぞれ H である。式 (IF3) または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^{g2} 及び R^{g4} はそれぞれ H である。式 (IF1)、(IF2)、(IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^h は H である。式 (IF1)、(IF2)、(IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 2 1 6】



から選択され、

ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から選択され、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている。式 (IF1)、(IF2)、(IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^6 は、

10

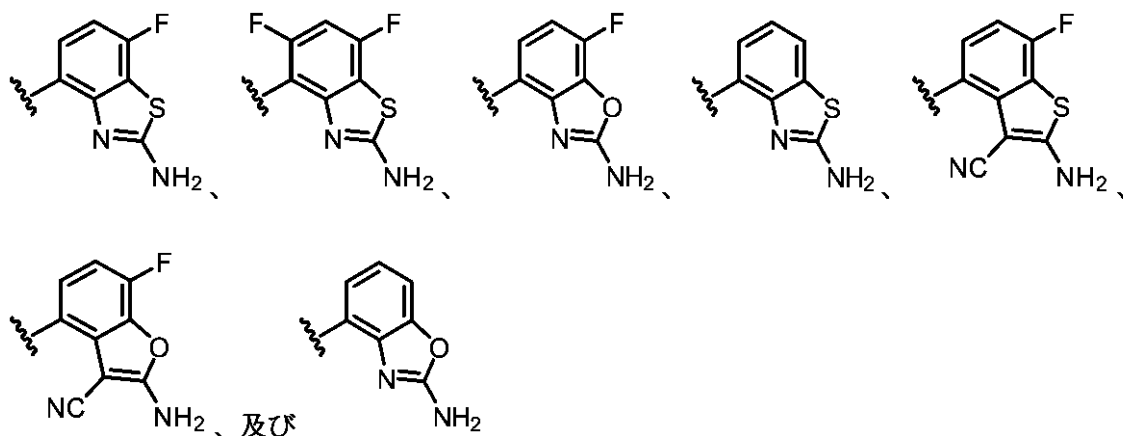
20

30

40

50

【化 2 1 7】



10

から選択される。

【0384】

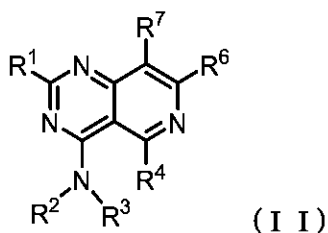
式 (IF1)、(IF2)、(IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は H である。式 (IF1)、(IF2) (IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^7 はハロゲン (例えば、F) である。式 (IF1)、(IF2)、(IF3)、または (IF4) による化合物のいくつかの実施形態では、 R^5 は、ハロゲン、 $-CN$ 、3～6 員の炭素環、3～6 員の複素環、または非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキルである。

20

【0385】

別の態様では、本開示は、式 II の化合物：

【化 2 1 8】



30

またはその塩 (例えば、薬学的に許容される塩)、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を提供する [式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

40

R^2 は、H、3～6 員の炭素環、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、ただし、3～6 員の炭素環または $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、 R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任

50

意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、フェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、または二環式ヘテロアリールであり、ただし、任意のフェニル、単環式ヘテロアリール、二環式アリール、及び二環式ヘテロアリールは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、 H 、複素環、及びアルキル複素環から選択され、ただし、複素環またはアルキル複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、任意のアルキル複素環のアルキル部分は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、ハロゲン、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び 3 ～ 6 員の複素環から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、3 ～ 6 員の複素環、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、及び 3 ～ 6 員の炭素環から独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0386】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I I の化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）を提供する。

【0387】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I I の化合物を提供する [式中、

10

20

30

40

50

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

10

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

20

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

30

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

40

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

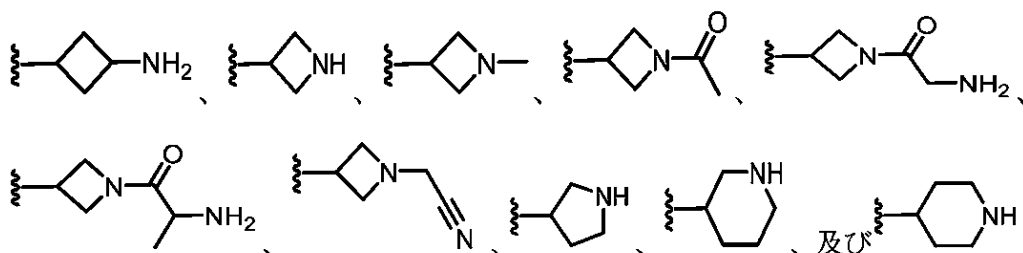
50

【0388】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、炭素環及び複素環から選択され、ただし、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～6員の炭素環または複素環である。いくつかの実施形態では、 R^3 は4～6員の炭素環であり、その炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の複素環であり、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換または1つ以上の R^{10} で置換されたアゼチジンである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化219】

10



20

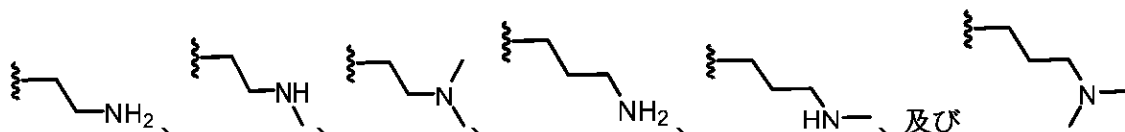
から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0389】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、 $-CH_2CH_2NH_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化220】

30



から選択される。

【0390】

いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（例えば、 $-NRR'$ ）を含む。いくつかの実施形態では、 R^2 または R^3 は、アミノ部分（すなわち、 $-N(R^{17})_2$ または $-N(R^{19})_2$ ）で置換されている。

40

【0391】

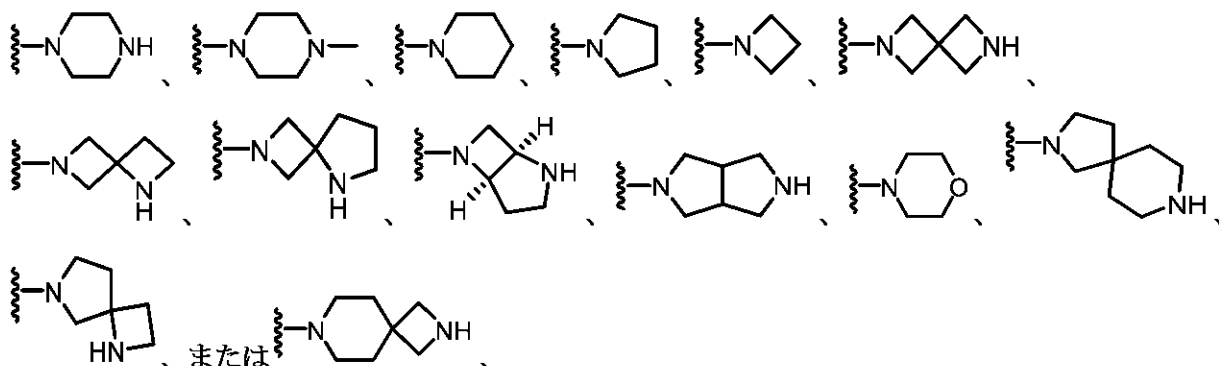
いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～2個のさらなるヘテロ原子を有する4～9員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0～1個のさらなるヘテロ原子を有する4～7員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子

50

(例えば、窒素原子)とともに、ピペラジンを形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子(例えば、窒素原子)とともに、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される0~2個のさらなるヘテロ原子を有する7~9員の複素環を形成し、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている。

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

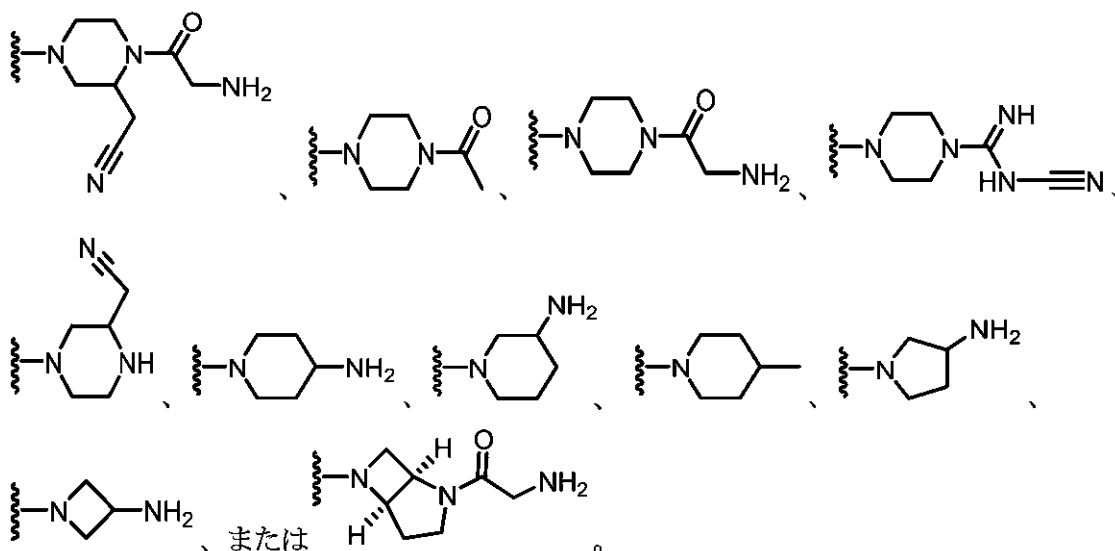
【化221】



10

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する：

【化222】



30

【0392】

いくつかの実施形態では、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した窒素原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、複素環はさらなる窒素原子(例えばアミノ部分(例えば、 $-NR-$))を含み、及び/またはアミノ部分を含む基(例えば、 $-N(R^{19})_2$)で置換されている。

【0393】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素である。

【0394】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は $-OR^8$ であり、 R^8 は複素環またはアルキル複素環である。いくつかの実施形態では、

50

R^8 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換された3～6員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 は、アルキル複素環である。いくつかの実施形態では、 R^8 はアルキル複素環であり、ただし、アルキル複素環のアルキル部分は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^8 は、 $-CH_2$ (複素環) である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、N、O、及びSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含む4～8員を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む複素環を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 は、少なくとも1つの窒素原子を含む4～8員の複素環を含む。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的して選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～6員の単環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環またはアルキル複素環の複素環は、窒素、酸素、及び硫黄から独立的して選択される1～2個のヘテロ原子を有する8員の二環式複素環である。いくつかの実施形態では、複素環は、1つ以上の R^{16} で置換される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、ハロゲン (例えば、F) である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^{16} は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。

10

20

30

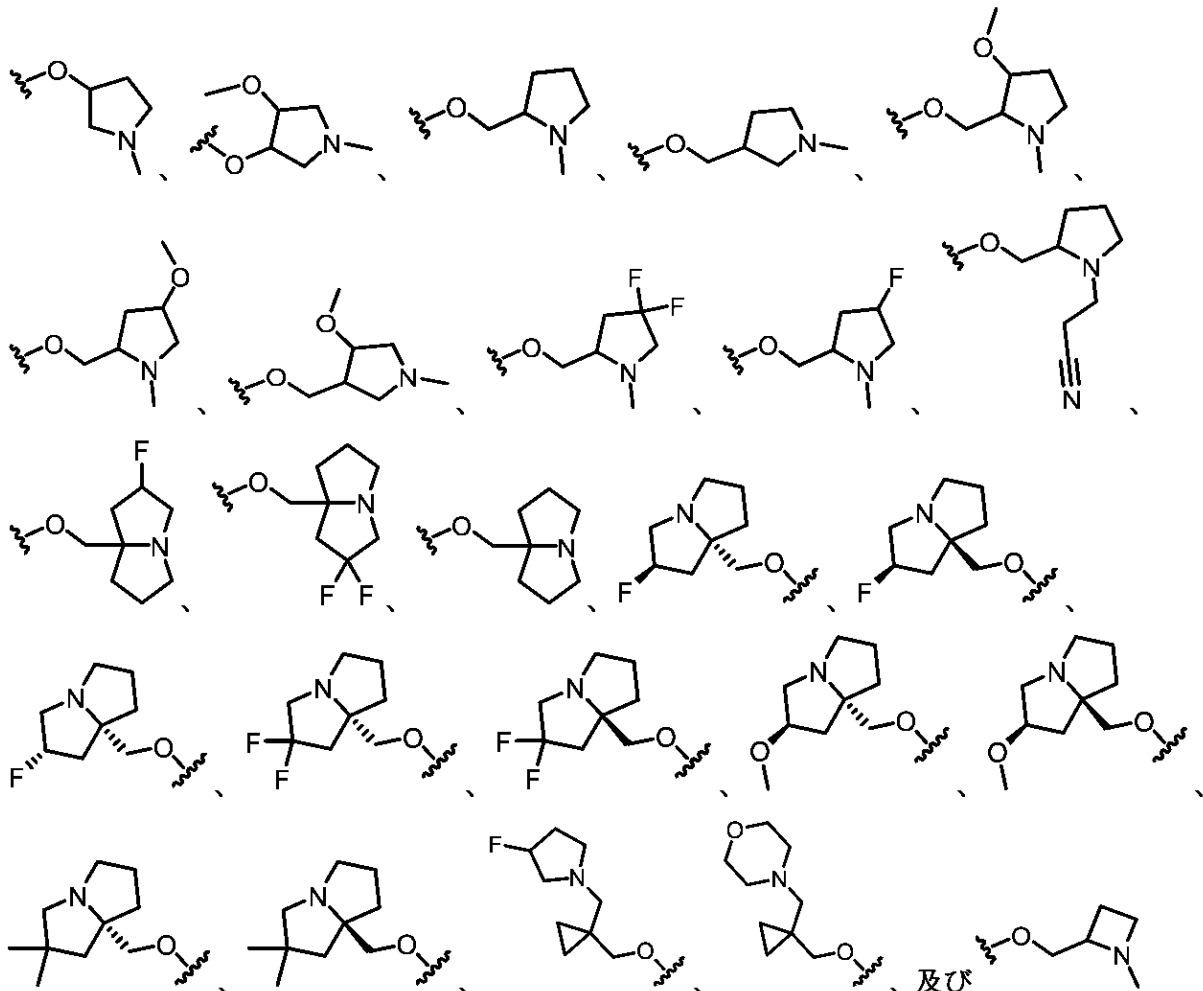
40

50

【0395】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化223】

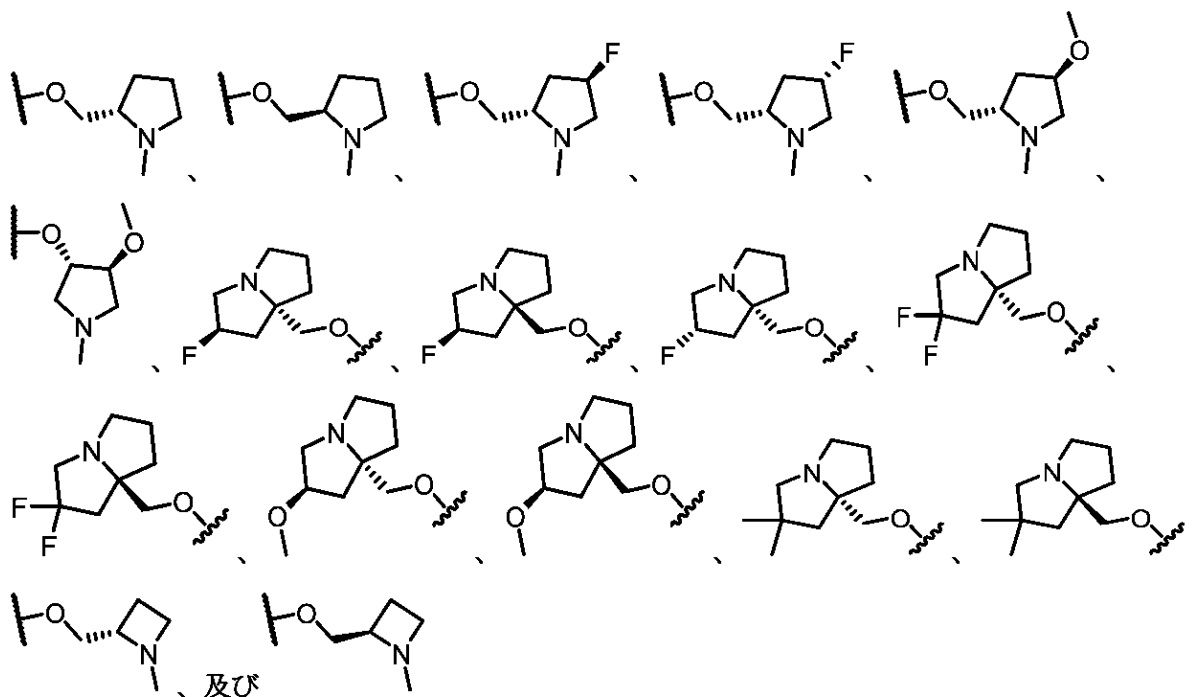


から選択される。

【0396】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化224】



10

20

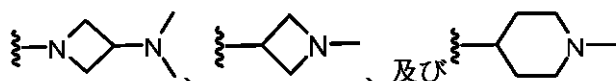
から選択される。

【0397】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である。いくつかのそのような実施形態では、 R^{16} は、 $-N(R^{12})_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び3～6員の複素環から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $-N(C_1\sim 6\text{アルキル})_2$ 、例えば、 $-N(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、 $C_1\sim 6$ アルキル（例えば、メチル）である。いくつかの実施形態では、 R^{16} は、1個の窒素原子を有する二環式6員の複素環である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

30

【化225】



40

から選択される。

【0398】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換されたナフチルである。

【0399】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{15} で置換された窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する9～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を

50

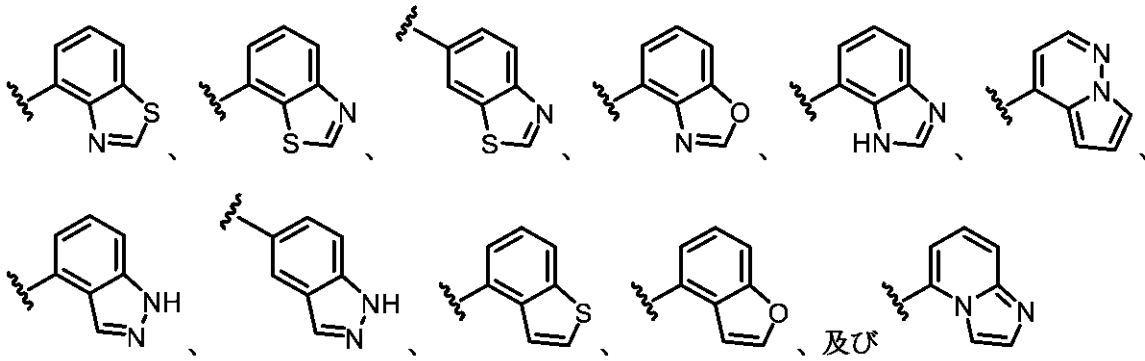
有する 9 員のヘテロアリアルである。いくつかのそのような実施形態では、少なくとも 1 つの R^{15} は、 $-N(R^{12})_2$ (例えば、 $-NH_2$) である。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの R^{15} は、ハロゲン (例えば、F) である。いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 R^6 は、少なくとも 2 つの R^{15} (例えば、少なくともハロゲン及び $-NH_2$) で置換される。

【0400】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化226】

10



20

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{15} で置換されている。

【0401】

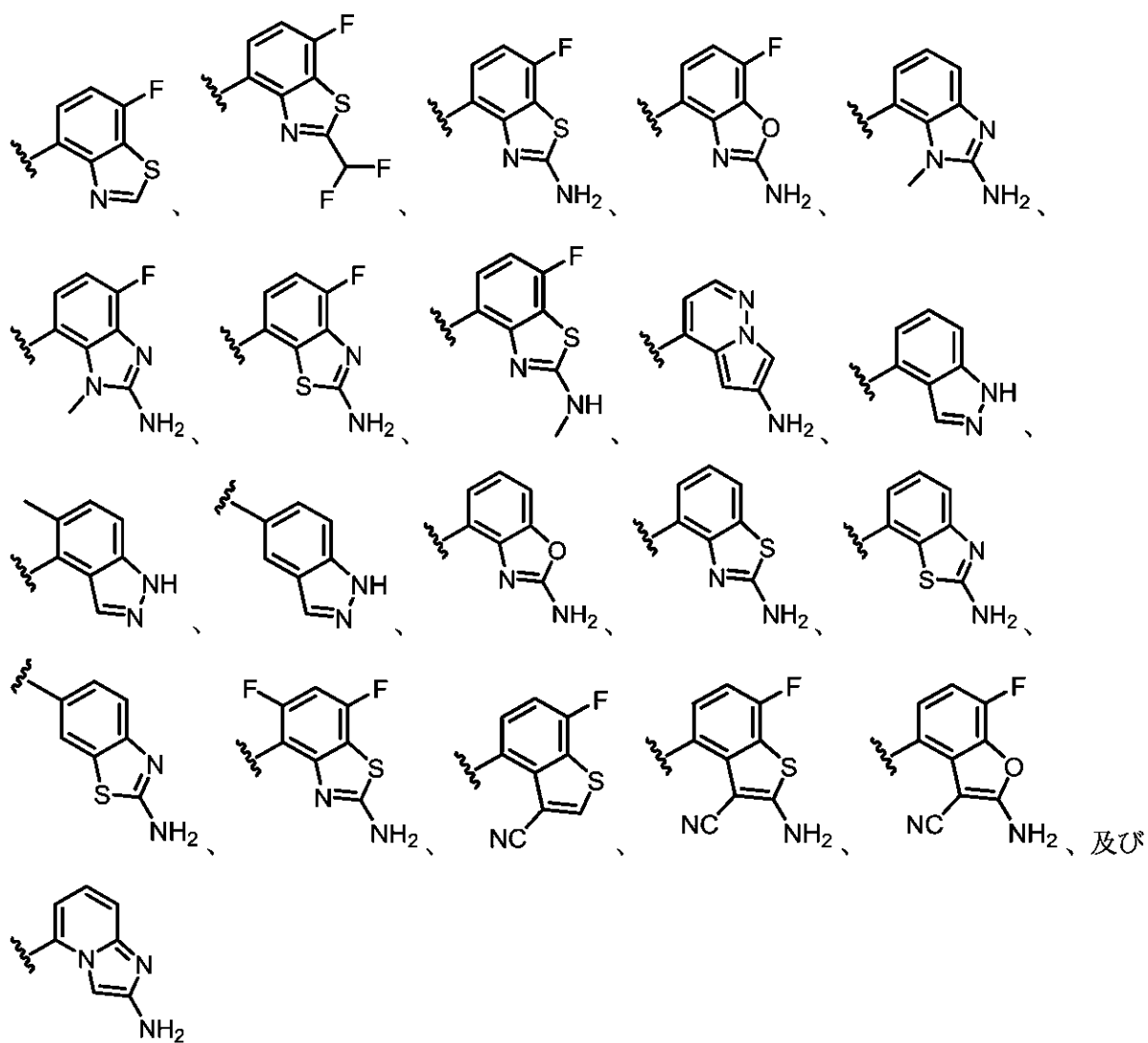
いくつかの実施形態では、 R^6 は、

30

40

50

【化 2 2 7】



から選択される。

【0402】

いくつかの実施形態では、R⁶は、

10

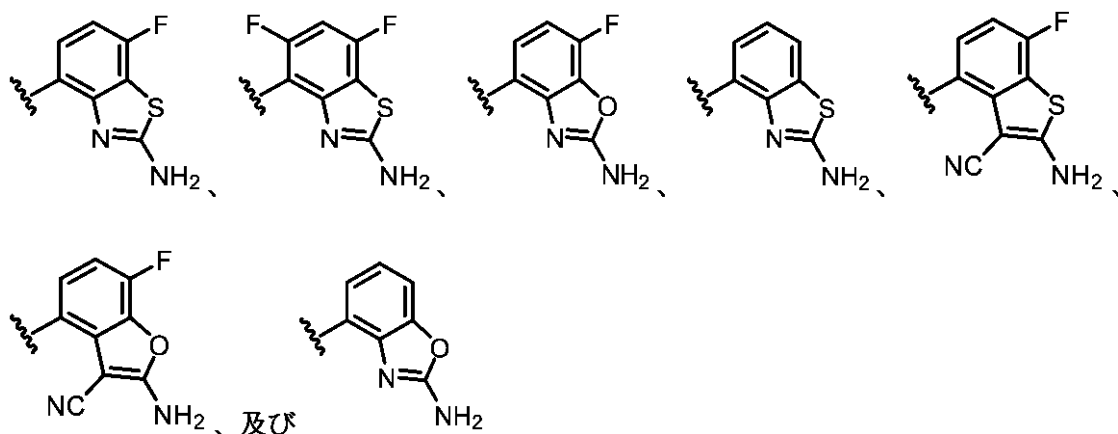
20

30

40

50

【化 2 2 8】



10

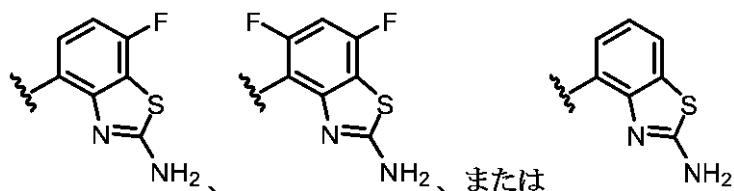
から選択される。

【0 4 0 3】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、

【化 2 2 9】

20



である。

【0 4 0 4】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換されたフェニルである。いくつかのそのような実施形態では、各 R^{15} は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び $-N(R^{12})_2$ から独立して選択される。

【0 4 0 5】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換された単環式の5～6員のヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、非置換または1つ以上の R^{15} で置換されたピリジルである。いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている。

40

【0 4 0 6】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。いくつかの実施形態では、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OR^{12}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-OCH_3$ である。

【0 4 0 7】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、ClまたはFである。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、H及び非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、または $-OCH_2CF_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^7 は、 $-CN$ である。いくつかの実施形

50

態では、 R^7 は、水素である。

【0408】

いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^7 は両方ともハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^4 及び R^7 は両方とも C または F から選択される。

【0409】

いくつかの実施形態では、化合物は、表 2～9 のいずれかに含まれる式によって表される。いくつかの実施形態では、本開示は、表 2、3、4、5、7、8、及び 9 のいずれか 1 つから選択される化合物または塩（例えば、その薬学的に許容される塩）を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、表 2、3、4、7、8、及び 9 のいずれか 1 つから選択される化合物または塩（例えば、その薬学的に許容される塩）を提供する。

10

【0410】

また、表 2～9 のいずれか、または本明細書に示される実施例のいずれかから選択される化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体も本明細書で提供される。本明細書に記載の化合物は、入手可能な任意の形態（例えば、塩の形態）で提供及び／または利用することができ、そのような形態はすべて本開示によって想到されることは認識されよう。本開示ではまた、本明細書で提供される化合物のエステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、及び立体異性体などの形態を想到している。

【0411】

いくつかの実施形態では、提供される化合物は、塩の形態（例えば、薬学的に許容される塩）として提供及び／または利用される。本明細書で提供される化合物への言及は、他に別段の指示がない限り、その塩への言及を含むと理解される。

20

【0412】

また、組み合わせが相互に排他的でない限り、本明細書に記載の任意の実施形態をこれらの実施形態の任意の 1 つ以上と組み合わせることができるような実施形態も本明細書に提供される。本明細書で使用されるように、2 つの実施形態は、一方が他方とは異なるものであるとして定義される場合に「相互に排他的」である。例えば、2 つの基が結合して環を形成する実施形態は、一方の基がエチルであり、他方の基が水素であるような実施形態と相互に排他的である。同様に、1 つの基が CH_2 である実施形態は、同じ基が NH である実施形態と相互に排他的である。

30

【0413】

組成物

本開示はまた、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体も提供する。いくつかの実施形態では、提供される組成物は、本明細書で提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。例えば、本開示は、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を、薬学的に許容される担体とともに含む。いくつかの実施形態では、提供される医薬組成物は、本明細書で提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体とともに含む。

40

【0414】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、経口医薬製剤は、錠剤及びカプセルから選択される。

【0415】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非経口投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、静脈内投与用に製剤化される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、皮下投与用に製剤化される。

【0416】

50

本明細書で提供される特定の化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）、またはそれらの塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体は、非処理の化学物質として投与することが可能であるが、化合物は、それに加えてまたはそれに代えて、薬学的製剤中で提供することもできる。したがって、本明細書では、本明細書に開示される１つ以上の化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）、またはそれらの１つ以上の薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、アミド、もしくは溶媒和物を、１つ以上のそれらの薬学的に許容される担体及び場合により１つ以上の他の治療成分とともに含む医薬組成物が提供される。担体（複数可）は、製剤の他の成分と適合性を有し、そのレシピエントにとって有害ではないという意味で「許容される」ものでなければならない。適当な製剤は、選択される投与経路によって決まる。周知の技術、担体、及び賦形剤のいずれも、適宜、当該技術分野で理解されているように使用することができる。本明細書に開示される医薬組成物は、任意の周知の適当な方法で、例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、研和、乳化、カプセル化、封入、または圧縮プロセスによって製造することができる。

10

【０４１７】

本明細書で提供される医薬製剤は、経口、非経口（皮下、皮内、筋肉内、静脈内、関節内、及び骨髄内を含む）、腹腔内、経粘膜、経皮、直腸、及び局所（皮膚、頬、舌下、及び眼内を含む）投与に適当であり得る。最も適当な経路は、例えば、医薬製剤が投与される対象の状態及び障害によって決まり得る。医薬製剤は、単位剤形で提供することができる。医薬製剤は、任意の適当な方法によって調製することができる。医薬製剤を調製する方法は、本明細書で提供される化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）、またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、プロドラッグまたは溶媒和物（「活性成分」）を、１つ以上の薬学的に許容される担体（例えば、補助成分）と接触させることを含むことができる。一般に、製剤は、活性成分を液体担体または微粉化された固体担体またはその両方と均一かつ密接に接触させ、次いで、必要に応じて、生成物を所望の製剤に成形することによって調製される。

20

【０４１８】

本明細書で提供される化合物（例えば、任意の利用可能な形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）の式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）は、別個の単位として提供され得る。例えば、経口投与に適した製剤は、所定量の任意の適当な形態の化合物（例えば、活性成分）を含むカプセル剤、カシェ剤、及び／または錠剤として、溶媒（例えば、水性または非水性溶媒）中の溶液もしくは懸濁液として、エマルジョン（水中油液型エマルジョンもしくは油中水液型エマルジョン）として、または散剤もしくは顆粒剤として提供され得る。これに加えて、またはこれに代えて、活性成分は、ボラス、舐剤、またはペーストとして提供されてもよい。

30

【０４１９】

経口投与に適した医薬製剤としては、錠剤、ゼラチンで形成された押込嵌めカプセル、ならびに、ゼラチン、及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤で形成された軟質の密封カプセルが挙げられる。錠剤は、例えば、圧縮または型成形によって、場合により１つ以上の薬学的に許容される賦形剤などの１つ以上の補助成分を用いて調製することができる。圧縮された錠剤は、適当な機械で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、潤滑性の界面活性剤または分散剤と混合された粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を圧縮することより調製することができる。型成形された錠剤は、適当な機械で、不活性の液体希釈剤で湿潤された粉末化合物の混合物を型成形することにより調製することができる。錠剤は、必要に応じてコーティングされるかまたは割線が入れられてもよく、その中の活性成分を徐放または制御放出するように製剤化することができる。経口

40

50

投与用のすべての製剤は、かかる投与に適した投与量でなければならない。押込嵌めカプセルは、例えば、ラクトースなどの1つ以上の充填剤、1つ以上のデンプンなどの1つ以上の結合剤、及び／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなど1つ以上の潤滑剤、ならびに必要に応じて1つ以上の安定剤と混合された活性成分を含んでもよい。軟質カプセルでは、活性化合物（複数可）は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適当な液体中に溶解または懸濁することができる。安定剤及び他の成分を加えることもできる。糖衣錠芯に適当なコーティングを施すことができる。この目的で、必要に応じてガム、ゲル化剤、ポリマー、溶媒、またはそれらの組み合わせを含むことができる濃縮糖溶液を使用することができる。染料または色素を、識別の目的で、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴付ける目的で、錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

10

【0420】

本明細書で提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）を含む医薬組成物は、注射、例えばボーラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用の製剤は、単位剤形、例えば、防腐剤が添加されたアンプル、バイアル中で、または複数用量容器中で与えることができる。組成物は、油性または水性溶媒中の懸濁液、溶液、またはエマルションの形態とすることができ、懸濁化剤、安定化剤、及び／または分散剤などの配合剤を含むことができる。製剤はまた、単位用量または複数用量容器、例えば、密封アンプル及びバイアル中で提供されてもよく、使用前（例えば直前）に、例えば生理食塩水または無菌パイロジェンフリー水などの無菌液体担体を加えるだけでよい粉末形態またはフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管されてもよい。即時注射溶液及び懸濁液は、上記の種類の無菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製することができる。

20

【0421】

本明細書で提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）を含む医薬組成物は注射用溶液として製剤化することができ、その溶液は、水性または非水性（油性）無菌溶液であってよく、1つ以上の酸化防止剤、増粘剤、懸濁剤、緩衝剤、溶質、及び／または静菌剤を含むことができる。1つ以上のそのような添加剤を加えることによって、製剤を想定されるレシピエント（例えば、対象または患者）の血液と等張とすることができる。適当な親油性溶媒またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルまたはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含むことができる。必要に応じて、そのような懸濁液は、高度に濃縮された溶液の調製を可能とするように化合物の溶解度を高める適当な安定剤または薬剤を含んでもよい。

30

【0422】

本明細書の他の箇所に記載される製剤以外に、本明細書に提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）は、任意の適当な形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）でデポ剤として製剤化することもできる。かかる長時間作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射により投与することができる。したがって、例えば、化合物は、適当なポリマー材料または疎水性材料（例えば許容される油中のエマルションとして）またはイオン交換樹脂とともに、または難溶性誘導体、例えば難溶性の塩として製剤化することができる。

40

【0423】

50

口腔内または舌下投与に適した本明細書で提供される化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）を含む医薬組成物は、錠剤、ロゼンジ、トローチ、またはゲルの形態を有することができる。かかる組成物は、スクロース及びアカシアなどの風味付けされた基剤、またはトラガカント中に活性成分を含むことができる。直腸投与に適した本明細書で提供される化合物またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）を含む医薬組成物は、坐薬または停留浣腸として製剤化することができ、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、または他のグリセリドなどの媒質を含むことができる。

10

【０４２４】

本明細書で提供される特定の化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）は、局所投与などの非全身投与用に製剤化することができる。これには、化合物またはその所定の形態が血流中に大量に入らないような、本明細書に開示される化合物またはその所定の形態の表皮または頬腔の外表面への塗布、ならびに化合物またはその所定の形態の耳、目、及び鼻内への滴下が含まれる。これに対して、全身投与とは、経口、静脈内、腹腔内、及び筋肉内投与を指す。

【０４２５】

局所投与に適した製剤としては、ゲル、リニメント、ローション、クリーム、軟膏またはペーストなどの皮膚を通して炎症部位に浸透するのに適した液体または半液体の製剤、及び眼、耳または鼻への投与に適した滴剤が含まれる。局所投与のための活性成分は、例えば、製剤の０．００１重量／重量％～１０重量／重量％（重量で）を構成することができる。特定の実施形態では、活性成分は、１０重量／重量％の量を構成することができる。他の実施形態では、活性成分は、５重量／重量％未満を構成することができる。特定の実施形態では、活性成分は、２重量／重量％～５重量／重量％を構成することができる。他の実施形態では、活性成分は、製剤の０．１重量／重量％～１重量／重量％を構成することができる。

20

【０４２６】

吸入による投与の場合、化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）は、吹送器、ネブライザー加圧パック、またはエアロゾルスプレーを送達する他の便宜の良い手段から便宜良く送達することができる。加圧パックは、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適当なガスなどの適当な噴射剤を含むことができる。加圧エアロゾルの場合では、投与単位は、計量された量を供給するバルブを設けることによって決定することができる。あるいは、吸入または吹送による投与のために、本明細書で提供される化合物は、乾燥粉末組成物、例えば化合物とラクトースまたはデンプンなどの適当な粉末基剤との粉末混合物の形態を有することができる。粉末組成物は、例えばカプセル、カートリッジ、ゼラチン、またはプリスターパックなどの単位剤形で提供され、そこから吸入器または吹送器を用いて粉末を投与することができる。

30

40

【０４２７】

好ましい単位用量製剤は、活性成分（例えば、本明細書に提供される化合物（例えば、式Ⅰ、ⅠＡ、ⅠＡ１、ⅠＡ２、ⅠＢ、ⅠＢ１、ⅠＢ２、ⅠＣ、ⅠＤ、ⅠＤ'、ⅠＥ、ⅠＦ、またはⅠⅠのうちのいずれか１つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体）の本明細書に記載の有効用量、またはその適当な割合を含むものである。

【０４２８】

50

本明細書の他の箇所で詳細に記載される成分以外に、本明細書に記載の製剤は、対象とする製剤のタイプを考慮して他の有用な薬剤を含むことができ、例えば、経口投与に適したものは、香味剤を含んでもよい点を理解されたい。

【0429】

化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）は、0.1～500 mg/kg/日の用量で経口でまたは注射によって投与することができる。成人の用量範囲は、一般的に 5 mg～2 g/日である。別個の単位で提供される錠剤または他の提供形態は、その用量またはその複数の用量で有効な量の 1 つ以上の化合物、例えば、5 mg～500 mg、通常は約 10 mg～200 mg を含む単位を便宜良く含むことができる。

10

【0430】

単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与方法に応じて異なり得る。

【0431】

方法

本開示は、K R A S（例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S）を調節する方法であって、K R A S を本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と接触させることを含む、方法も提供する。例えば、本開示は、細胞表現型、細胞増殖、K R A S 活性、活性または不活性の K R A S によって生じる生化学的アウトプット、K R A S の発現、及び／または天然の結合パートナーと K R A S の結合を改変する方法を提供することができる。K R A S を本明細書で提供される化合物またはその所定の形態と接触させることで任意のそのような特性を監視し、改変することができる。K R A S（例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S）を調節する方法は、疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療様式、生物学的アッセイ、細胞アッセイ、生化学的アッセイなどであり得る。

20

【0432】

本開示はまた、疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、または状態を治療する方法であって、本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を使用する、方法も提供する。例えば、本開示は、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を含む医薬組成物を使用する、方法も提供する。例えば、本開示は、有効量の本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を含む医薬組成物を必要とする対象（例えば、患者）に、有効量の化合物を含む医薬組成物を与える（例えば、投与する）ことを含む方法を提供する。本開示はまた、疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、または状態を治療する方法であって、本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を含む医薬組成物を必要とする対象（例えば、患者）に、有効量の化合物を含む医薬組成物を与える（例えば、投与する）ことを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、がんなどの疾患

30

40

50

、障害、または状態を有することが知られている（例えば、以前に診断されている）。疾患、障害、または状態は、K R A S の G 1 2 D 変異を特徴とするがんなどの K R A S 媒介性疾患であり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法に従って本明細書の化合物を必要とする対象に投与される化合物は、本明細書の実施形態、実施例、図、もしくは表に記載の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容される塩である。

【0433】

本開示はまた、疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療用薬剤など、薬剤として使用するための、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。本開示はまた、疾患、障害、もしくは状態（例えば、がん）の治療を必要とする対象の疾患、障害、もしくは状態を治療するための薬剤の製造に使用するための、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【0434】

本開示はまた、疾患、障害、もしくは状態（例えば、がん）の治療を必要とする対象の疾患、障害、もしくは状態を治療するための、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物の使用も提供する。

【0435】

本開示はまた、疾患、障害、もしくは状態（例えば、がん）の治療を必要とする対象の疾患、障害、もしくは状態を治療するための薬剤の製造に使用するための、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物の使用も提供する。

【0436】

本開示は、（例えば、K R A S の阻害を必要とする対象において）K R A S（例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S）を阻害する方法であって、K R A S を本明細書に提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物と接触させることを含む、方法も提供する。

【0437】

本開示はまた、（例えば、K R A S の阻害を必要とする対象において）K R A S（例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S）を阻害するのに使用するのための、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。本開示はまた、K R A S の阻害を必要とする対象において K R A S（例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S）を阻害する薬剤の製造に使用するのための、本明細書で提供される化合物

(例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【0438】

本開示はまた、K R A S の阻害を必要とする対象において K R A S (例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S) を阻害するための、本明細書で提供される化合物 (例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物の使用も提供する。

10

【0439】

本開示はまた、K R A S の阻害を必要とする対象において K R A S (例えば、G 1 2 D 変異を有する K R A S) を阻害するための薬剤の製造における、本明細書で提供される化合物 (例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体、または上記の化合物のいずれかと、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物の使用も提供する。

【0440】

本開示はまた、治療有効量の本明細書で提供される化合物 (例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を対象 (例えば、患者) に投与することを含み、それにより疾患、障害、または状態 (例えば、がん) の 1 つ以上の症状などの対象の 1 つ以上の症状を緩和、軽減、消失、停止、または改善する方法も提供する。いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書で提供される化合物 (例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を投与することは、腫瘍の増殖を遅らせるか、または防止する。いくつかの実施形態では、治療有効量の本明細書で提供される化合物 (例えば、式 I、I A、I A 1、I A 2、I B、I B 1、I B 2、I C、I D、I D'、I E、I F、または I I のうちのいずれか 1 つの化合物)、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を投与することは、腫瘍の縮小 (例えば、腫瘍の退縮) をもたらす。

20

30

【0441】

本明細書で提供される方法、使用、及び薬剤のいずれかのいくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌 (例えば、膵管腺癌)、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌)、結腸直腸癌 (C R C)、子宮内膜癌、子宮癌肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、副腎皮質癌、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫、皮膚癌、乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、または卵巣癌である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌 (例えば、膵管腺癌)、肺癌 (例えば、非小細胞肺癌腺癌)、または結腸直腸癌 (C R C) である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌 (例えば、膵管腺癌) である。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺癌腺癌) である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸癌 (C R C) である。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍であるかまたは固形腫瘍を含む。

40

【0442】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、K R A S の変異または K R A S の調節不全に関連する障害など、K R A S に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、K R A S 遺伝子の変異または K R A S 遺伝子の調節不全に関連する疾患、障害、または状態など、K R A S 遺伝子に関連する。K R A S または K R A S の変

50

異または調節不全には、ヒト K-Ras 4a 及び／またはヒト K-Ras 4b の変異または調節不全が含まれ得る。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、異常な K-Ras シグナル伝達経路活性に関連する疾患、障害、または状態など、K-Ras（例えば、ヒト K-Ras 4a または K-Ras 4b）シグナル伝達経路活性に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、ヒト K-Ras 4b の変異または調節不全に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、異常な K-Ras 4b シグナル伝達経路活性に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、ヒト K-Ras 4a の変異または調節不全に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、または状態は、異常な K-Ras 4a シグナル伝達経路活性に関連する。

【0443】

投与及び併用療法

本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）及びその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）、またはそれらを含む組成物（例えば、医薬組成物）は、さまざまな方法（例えば、経口、局所、または注射による）で投与することができる。対象（例えば、患者）に投与される活性成分（例えば、任意の適当な形態で本明細書に提供される化合物）の量は、主治医の責任となる。特定の対象（例えば、患者）に対する特定の用量レベルは、例えば、投与される活性成分の活性；被験者の身体的属性（例えば、年齢、体重、身長、BMI、一般的な健康状態、合併症、性別など）；被験者のその他の特性（例えば、食事内容、運動レベル、出身国、民族性など）；投与時間；投与経路；排泄速度；併用薬物；治療中の疾患、障害、または状態；ならびに治療中の疾患、障害、または状態の重症度を含むさまざまな要因に依存する。

【0444】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）は、追加の治療薬などの追加の薬剤と組み合わせて投与される。例えば、対象が、本明細書に提供される化合物またはその所定の形態を投与された際に高血圧などの副作用を有する場合、降圧剤などの副作用を管理するのに有効な追加の薬剤を投与することが適切な場合もある。別の例では、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）またはその所定の形態の治療効果をアジュバントの投与によって増強することができ、このアジュバント自体は最小限の治療効果のみを有するものであり得るが、別の治療剤と併用することで増強された全体的な治療的効果に対象にもたらすことができる。さらなる例では、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその所定の形態の治療効果を、化合物またはその別の形態と、やはり治療効果を与える追加の薬剤（追加の治療レジメンを含み得る）との投与によって増強することができる。例えば、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）、またはその所定の形態は、がんなどの疾患、障害、または状態の治療に有効であり得る追加の薬剤と組み合わせて投与することができる。一般に、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、または II のうちのいずれか 1 つの化合物）と 1 つ以上の追加の薬剤（例えば、治療薬）との組み合わせは、個々のいずれかの成分で対象が得る全体的な効果を高めることができる。いくつかの実施形態では、効果は相加的であり得る。いくつかの実施形態では、効果は相乗的であり得る。

【0445】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）、またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）は、抗がん剤（例えば、化学療法剤）と組み合わせて投与される。抗がん剤は、例えば、アルキル化剤、有糸分裂阻害剤、チェックポイント阻害剤、代謝拮抗剤、植物アルカロイド、テルペノイド、細胞傷害剤、抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、アロマターゼ阻害剤、血管新生阻害剤、抗ステロイド剤、抗アンドロゲン剤、mTOR阻害剤、モノクローナル抗体、またはチロシンキナーゼ阻害剤であってよい。アルキル化剤は、例えば、アルムスチン、クロラムブシル（LEUKERAN）、シスプラチン（PLATIN）、カルボプラチン（PARAPLATIN）、オキサリプラチン（ELOXATIN）、ストレプトゾシン（ZANOSAR）、ブスルファン（MYLERAN）、ダカルバジン、イホスファミド、ロムスチン（CCNU）、メルファラン（ALKERAN）、プロカルバジン（MATULAN）、テモゾロミド（TEMODAR）、チオテパ、またはシクロホスファミド（ENDOXAN）であってよい。代謝拮抗剤は、例えば、クラドリビン（LEUSTATIN）、メルカプトプリン（PURINETHOL）、チオグアニン、ペントスタチン（NIPENT）、シトシンアラビノシド（シタラビン、ARA-C）、ゲムシタビン（GEMZAR）、フルオロウラシル（5-FU、CARAC）、カペシタビン（XELODA）、ロイコボリン（FUSILEY）、メトトレキサート（RHEUMATREX）、またはラルチトレキセドであってよい。抗有糸分裂剤は、例えば、ドセタキセル（TAXITERE）またはパクリタキセル（ABRAXANE、TAXOL）などのタキサン、またはビンクリスチン（ONCOVIN）、ビンブラスチン、ビンデシン、またはビノレルビン（NAVELBINE）などのピンカアルカロイドであってよい。チェックポイント阻害剤は、ペムブロリズマブ（KEYTRUDA）、ニボルマブ（OPDIVO）、MED14736、またはMPDL3280Aなどの抗PD-1または抗PD-L1抗体；抗CTLA-4抗体イピリムマブ（YERVOY）；またはLAG3（リンパ球活性化遺伝子3タンパク質）、KIR（キラー細胞免疫グロブリン様受容体）、4-1BB（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9）、TIM3（T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン含有-3）、またはOX40（腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4）を標的とする薬剤であってよい。トポイソメラーゼ阻害剤は、例えば、カンプトテシン（CTP）、イリノテカン（CAMPOTOSAR）、トポテカン（HYCAMTIN）、テニポシド（VUMON）、またはエトポシド（EPOSIN）であってよい。細胞傷害性抗生物質は、例えば、アクチノマイシンD（ダクチノマイシン、COSMEGEN）、ブレオマイシン（BLENOXANE）、ドキシソルピシン（ADRIAMYCIN）、ダウノルビシン（CERUBIDINE）、エピルビシン（ELLENCE）、フルダラビン（FLUDARABINE）、イダルビシン、マイトマイシン（MITOSOL）、ミトキサントロン（NOYANTRONE）、またはプリカマイシンであってよい。アロマターゼ阻害剤は、例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール（ARIMIDEX）、レトロゾール（FEMARA）、ボロゾール（RIYIZOR）、またはエキセメスタン（AROMASIN）であってよい。血管新生阻害剤は、例えば、ゲニステイン、スニチニブ（SUTENT）、またはベバシズマブ（AYASTIN）であってよい。抗ステロイド剤または抗アンドロゲン剤は、例えば、アミノグルテチミド（CYTADREN）、ビカルタミド（CASODEX）、シプロテロン、フルタミド（EULEXIN）、またはニルタミド（NILANDRON）であってよい。チロシンキナーゼ阻害剤は、例えば、イマチニブ（GLEEVEC）、エルロチニブ（TARCEVA）、アファチニブ（GILOTRIF）、ラパチニブ（TYKERB）、ソラフェニブ（NEXAVAR）、またはアキシチニブ（INLYTA）であってよい。mTOR阻害剤は、例えば、エベロリムス、テムシロリムス（TORISEL）、またはシロリムスであってよい。モノクローナル抗体は、例えば、トラスツズマブ（HERCEPTIN）またはリツキシマブ（RITUXAN）であってよい。本明細書で提供される化合物またはその代替形態との併用に有用であり得る薬剤の

10

20

30

40

50

さらなる例としては、これらに限定されるものではないが、アムサクリン；Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ワクチン；ブセレリン (ETILAMIDE)；クロロキン (ARALEN)；クロドロネート、パミドロネート、及びその他のビスホスホネート；コルヒチン；デメトキシビリジン；ジクロロアセテート；エストラムスチン；フィルグラスチム (NEUPOGEN)；フルドロコルチゾン (FLORINEF)；ゴセレリン (ZOLADEX)；インターフェロン；ロイコボリン；ロイプロリド (LUPRON)；レバミゾール；ロニダミン；メスナ；メトホルミン；ミトタン (o, r'-DDD, LYSODREN)；ノコダゾール；オクトレオチド (SANDOSTATIN)；ペリフォシン；ポルフィマー（特に光線療法及び放射線療法との併用）；スラミン；タモキシフェン；チタノセンジクロリド；トレチノイン；フルオキシメステロン (HALOTESTIN) などのアナボリックステロイド；エストラジオール、ジエチルスチルベストロール (DES)、ジエネストロールなどのエストロゲン；酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 及びメゲストロールなどのプロゲステン；ならびにテストステロンが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0446】

そのうちの1つが本明細書に提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはII）またはその所定の形態であるような2つ以上の治療剤は、任意の順序で投与するか、または同時に投与することができる。同時に投与される場合、複数の治療剤は、単一の統合された形態で、または複数の形態で（例えば、1個の丸薬として、または2個の別個の丸薬として）与えることができる。一方の治療剤を複数用量で投与するか、または両方を複数用量で投与することができる。同時に投与されない場合、複数用量間のタイミングは、数分～4週間の範囲の任意の期間であり得る。

【0447】

したがって、別の態様では、本開示は、疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療を必要とする対象（例えば、ヒトまたは動物対象）の疾患、障害、または状態を治療するための方法であって、対象に所定量の本明細書で提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）、またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）を、疾患、障害、または状態の治療のための少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。関連する態様では、本開示は、本明細書で提供される化合物（例えば、式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、またはIIのうちのいずれか1つの化合物）、またはその所定の形態（例えば、塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体など）と、疾患、障害、または状態（例えば、がん）の治療に使用するための少なくとも1つの追加の薬剤とを含む組成物（例えば、医薬組成物）を提供する。

【0448】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、疾患、障害、または状態（例えば、がん）を治療するために使用され、治療有効量の式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、もしくはIIのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象に投与することを含み、疾患、障害、または状態は、1つ以上の化学療法薬及び／または電離放射線に対する耐性を獲得したがんである。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、疾患、障害、または状態（例えば、がん）を治療するために使用され、治療有効量の式I、IA、IA1、IA2、IB、IB1、IB2、IC、ID、ID'、IE、IF、もしくはIIのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を、追加の薬剤と組み合わせて疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象に投与することを含み、疾患、障害、または状態は、1つ以上の化学療法薬及び／または電離放射線に対する耐性を獲得したがんである。

【0449】

本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法は、がんなどの疾患、障害、または状態の治療に有用である。特定の実施形態では、疾患は、がんを含む調節不全の細胞増殖の1つである。がんは、乳癌の場合のように、ホルモン依存性またはホルモン抵抗性である場合がある。特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍であるかまたは固形腫瘍を含む。他の実施形態では、がんは、リンパ腫または白血病である。特定の実施形態では、がんは、本明細書に開示されているかまたは他の形で知られているがんの薬剤耐性表現型である。腫瘍浸潤、腫瘍増殖、腫瘍転移、及び血管新生も、本明細書に開示される組成物及び方法を使用して治療することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法は、前がん性腫瘍の治療にも有用である。

10

【0450】

本明細書に開示される方法によって治療可能ながんとしては、これらに限定されるものではないが、膵臓癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、肺癌、及び前立腺癌；口腔及び咽頭（唇、舌、口、喉頭、咽頭）、食道、胃、小腸、大腸、結腸、直腸、肝臓及び胆道のがん；膵臓、骨、結合組織、皮膚、子宮頸部、子宮、子宮内膜、精巣、膀胱、腎臓、及び腎細胞癌（RCC）を含む他の尿組織のがん；目、脳、脊髄、及び中枢神経系及び末梢神経系の他の構成要素のがん、ならびに髄膜などの関連構造のがん；及び甲状腺及び他の内分泌腺のがんが挙げられる。「がん」という用語には、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ならびに白血病（慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）を含む造血器悪性腫瘍、ならびにリンパ球性、顆粒球性及び単球性リンパ腫を含むリンパ腫を含む、必ずしも固形腫瘍を形成しないがんも包含される。本明細書で提供される化合物及び方法を用いて治療可能なさらなる種類のがんとしては、これらに限定されるものではないが、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、聴神経腫、未分化星状細胞腫、基底細胞癌、芽細胞腫、軟骨肉腫、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、皮膚黒色腫、嚢胞腺癌、内皮肉腫、胎児性癌、上衣腫、ユーイング腫瘍、上皮癌、線維肉腫、胃癌、泌尿生殖器癌、多形性膠芽腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞癌、肝癌、カボジ肉腫、大細胞癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、リンパ系癌、リンパ腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、甲状腺髄様がん、髄芽腫、髄膜腫中皮腫、骨髄腫、粘液肉腫神経芽細胞腫、神経線維肉腫、乏突起膠腫、骨原性肉腫、上皮性卵巣がん、乳頭状がん、乳頭状副腎皮質がん、傍神経節腫、副甲状腺腫瘍、褐色細胞腫、松果体腫、形質細胞腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、皮脂腺癌、セミノーマ、皮膚癌、黒色腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、扁平上皮癌、汗腺癌、滑膜腫、甲状腺癌、ブドウ膜黒色腫、及びウィルムス腫瘍が挙げられる。本明細書に開示される方法によって治療可能なさらなる疾患及び障害としては、これらに限定されるものではないが、KRASの変異またはKRASの調節不全に関連する疾患または障害などのKRASに関連する疾患または障害、及びKRAS遺伝子の変異またはKRAS遺伝子の調節不全に関連する疾患または障害などのKRAS遺伝子に関連する疾患または障害が挙げられる。

20

30

【0451】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法は、腫瘍の浸潤、増殖、及び／または転移の予防及び／または低減に有用である。

40

【0452】

本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法は、ヒトの治療、ならびに、哺乳動物（例えば、本明細書に記載の）、齧歯類などを含むコンパニオンアニマル、エキゾチックアニマル、及び家畜を含むヒト以外の動物の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法は、ウマ、イヌ、またはネコの治療に有用であり得る。

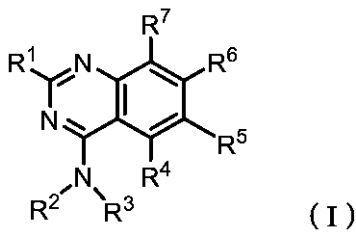
【0453】

実施形態の列挙

実施形態I-1. 式Iで表される化合物：

50

【化 2 3 0】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0454】

実施形態 I-2. R^1 が、 $-OR^8$ である、実施形態 I-1 の化合物。

【0455】

実施形態 I-3. R^8 が、複素環である、実施形態 I-2 の化合物。

【0456】

実施形態 I-4. R^8 が、アルキル複素環である、実施形態 I-3 の化合物。

【0457】

実施形態 I-5. R^8 が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む複素環を含む、実施形態 I-3 または I-4 の化合物。

【0458】

実施形態 I-6. 前記複素環が、1 つまたは R^{16} 置換基を含む、実施形態 I-3 ~ I-5 のいずれか 1 つの化合物。

【0459】

実施形態 I-7. 少なくとも 1 つの R^{16} が $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される、実施形態 I-6 の化合物。

【0460】

実施形態 I-8. 少なくとも 1 つの R^{16} が、 $-OCH_3$ である、実施形態 I-7 の化合物。

【0461】

実施形態 I-9. R^1 が、

10

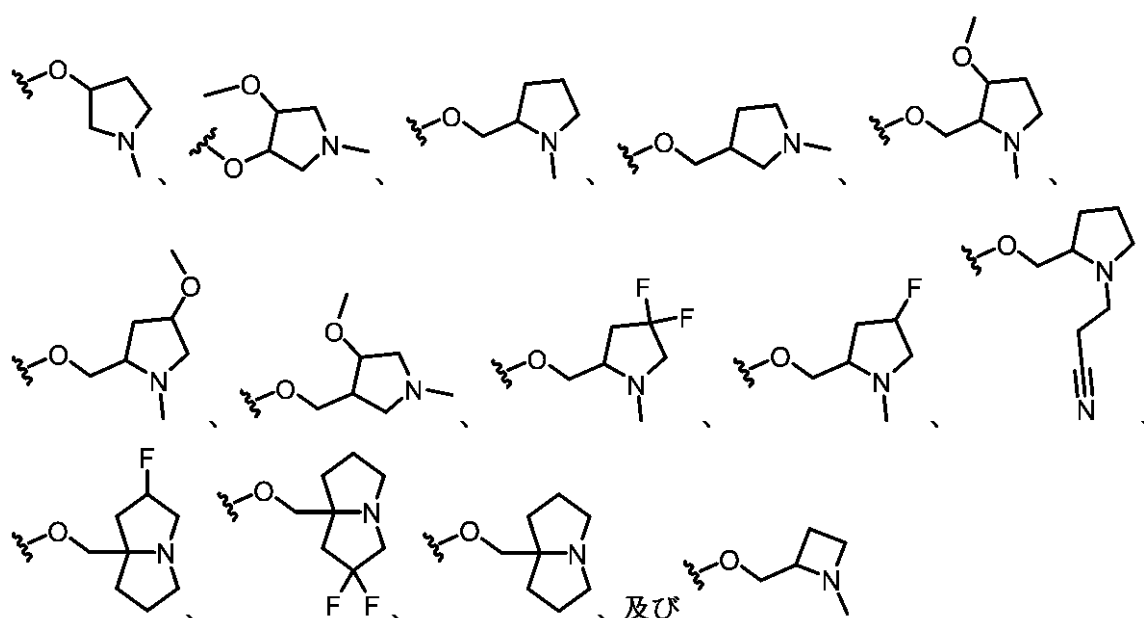
20

30

40

50

【化 2 3 1】

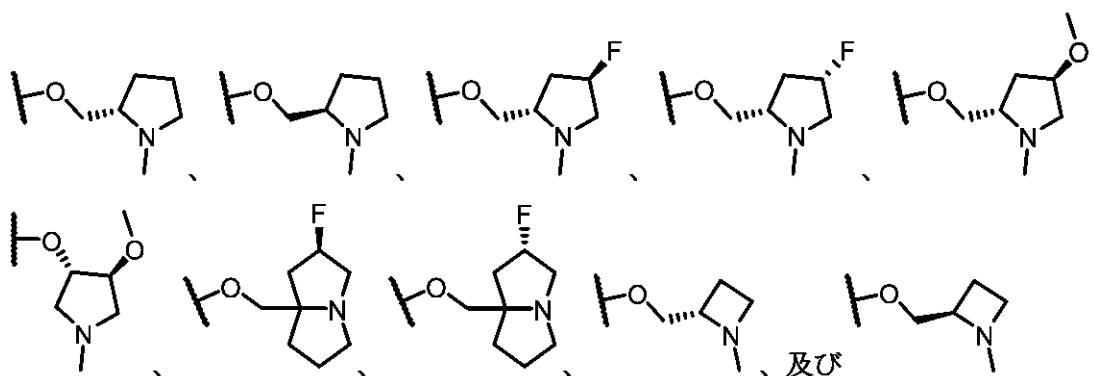


から選択される、実施形態 I - 1 の化合物。

【 0 4 6 2 】

実施形態 I-10. R^1 が、

【化 2 3 2】



から選択される、実施形態 I-1 の化合物。

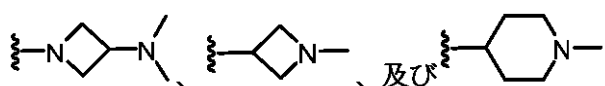
【 0 4 6 3 】

実施形態 I-11. R^1 が、窒素原子を含む 4～6 員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは 1 つ以上の R^1 で置換されている、実施形態 I-1 の化合物。

【 0 4 6 4 】

実施形態 I - 12. R^1 が、

【化 2 3 3】



から選択される、実施形態 I-11 の化合物。

【 0 4 6 5 】

実施形態 I-13. R^1 が、Hである、実施形態 I-1 の化合物。

【0466】

実施形態 I-14. R^2 がHである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか1つの化合物。

【0467】

実施形態 I-15. R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか1つの化合物。

【0468】

実施形態 I-16. R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ以上の R^9 で置換されている、実施形態 I-1 ~ I-15 のいずれか1つの化合物。

10

【0469】

実施形態 I-17. R^3 が、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態 I-16 の化合物。

【0470】

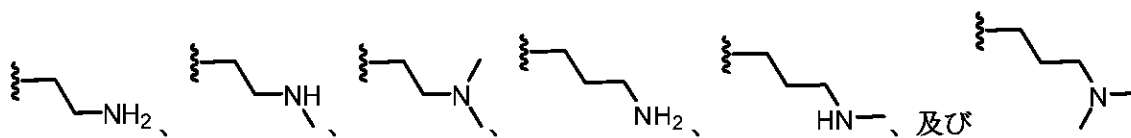
実施形態 I-18. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態 I-17 の化合物。

【0471】

実施形態 I-19. R^3 が、

【化234】

20



から選択される、実施形態 I-1 ~ I-15 の化合物。

【0472】

実施形態 I-20. R^3 が炭素環であり、前記炭素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-1 ~ I-15 のいずれか1つの化合物。

30

【0473】

実施形態 I-21. R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態 I-20 の化合物。

【0474】

実施形態 I-22. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された炭素環である、実施形態 I-21 の化合物。

【0475】

実施形態 I-23. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I-1 ~ I-15 のいずれか1つの化合物。

40

【0476】

実施形態 I-24. R^3 が複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-1 ~ I-15 のいずれか1つの化合物。

【0477】

実施形態 I-25. 前記複素環が、1つ以上の窒素原子を含む、実施形態 I-24 の化合物。

【0478】

実施形態 I-26. R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態 I-24 または I-25 の化合物。

50

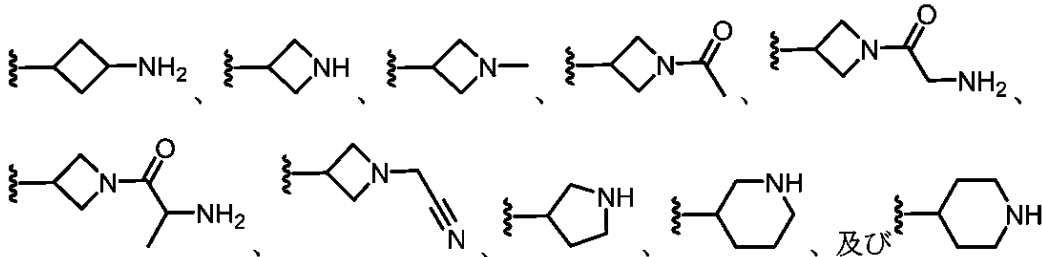
【0479】

実施形態 I-27. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された複素環である、実施形態 I-26 の化合物。

【0480】

実施形態 I-28. R^3 が、

【化235】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-1 ~ I-15 のいずれか1つの化合物。

【0481】

実施形態 I-29. R^2 または R^3 が、アミノ部分を含む、実施形態 I-15 ~ I-28 のいずれか1つの化合物。

20

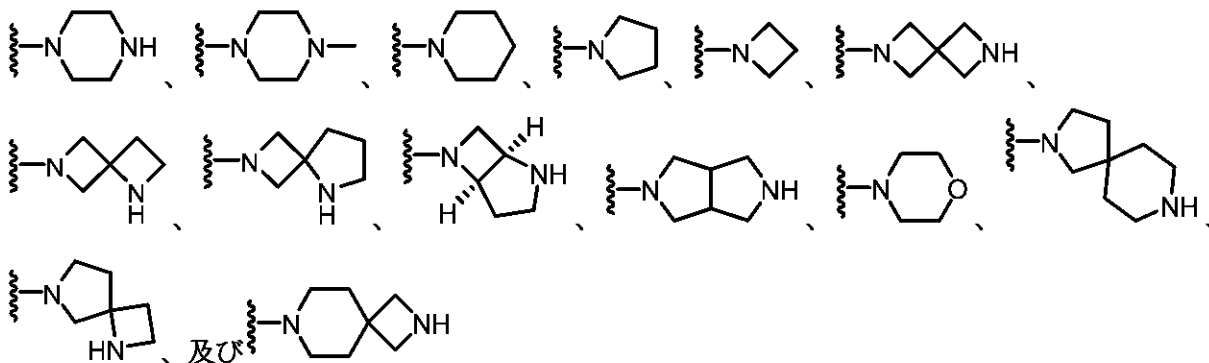
【0482】

実施形態 I-30. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、実施形態 I-1 ~ I-13 のいずれか1つの化合物。

【0483】

実施形態 I-31. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造：

【化236】



30

を有する複素環を形成し、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている、実施形態 I-30 の化合物。

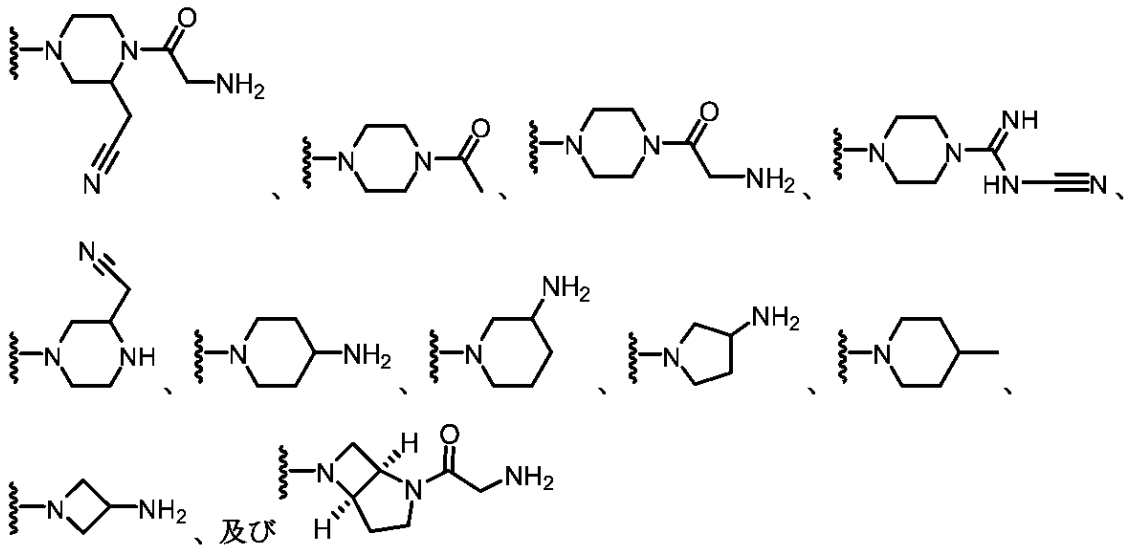
【0484】

実施形態 I-32. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造：

40

50

【化 2 3 7】



10

を有する複素環を形成する、実施形態 I-30 の化合物。

20

【0485】

実施形態 I-33. R^2 と R^3 とが、それらが結合した窒素原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、または (ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態 I-30 ~ I-32 のいずれか 1 つの化合物。

【0486】

実施形態 I-34. R^4 が水素である、実施形態 I-1 ~ I-33 のいずれか 1 つの化合物。

【0487】

実施形態 I-35. R^4 が水素である、実施形態 I-1 ~ I-33 のいずれか 1 つの化合物。

【0488】

実施形態 I-36. R^5 が水素である、実施形態 I-1 ~ I-35 のいずれか 1 つの化合物。

30

【0489】

実施形態 I-37. R^7 が水素である、実施形態 I-1 ~ I-36 のいずれか 1 つの化合物。

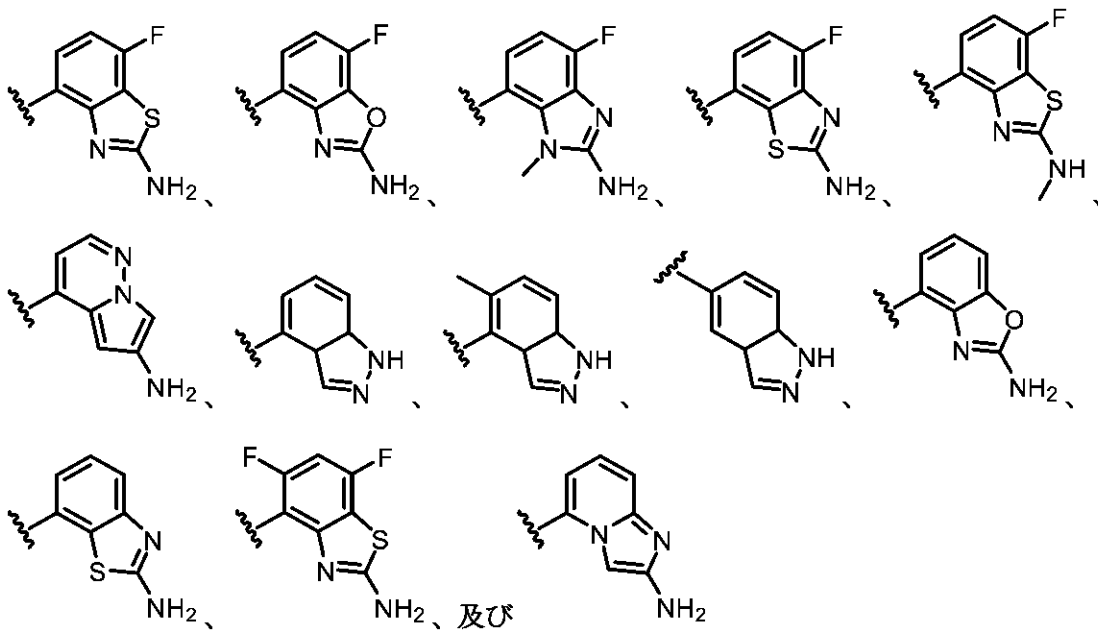
【0490】

実施形態 I-38. R^6 が、

40

50

【化 2 3 8】



10

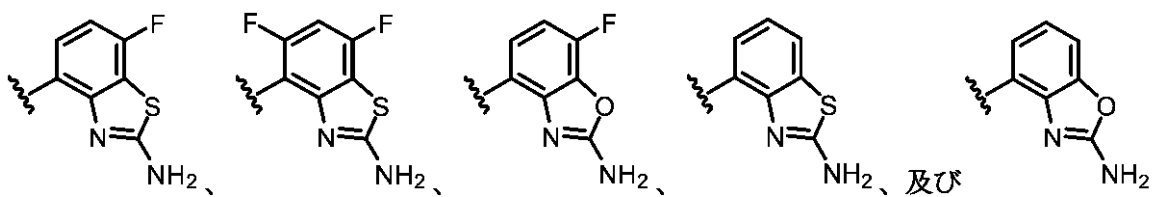
20

から選択される、実施形態 I - 1 ~ I - 37 のいずれか 1 つの化合物。

【0 4 9 1】

実施形態 I - 39 . R^6 が、

【化 2 3 9】



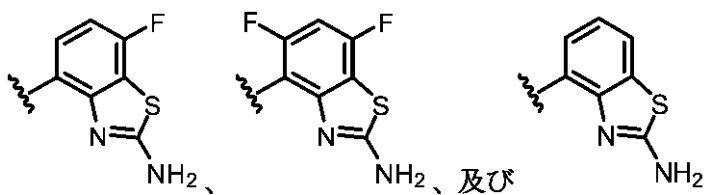
30

から選択される、実施形態 I - 38 の化合物。

【0 4 9 2】

実施形態 I - 40 . R^6 が、

【化 2 4 0】



40

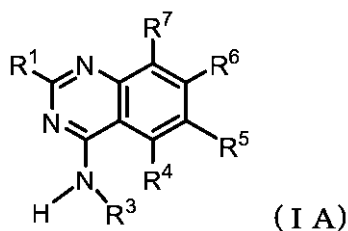
から選択される、実施形態 I - 39 の化合物。

【0 4 9 3】

実施形態 I - 41 . 式 I A で表される化合物：

50

【化 2 4 1】



10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

20

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

30

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

40

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

50

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0494】

実施形態 I-42. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-41 の化合物。

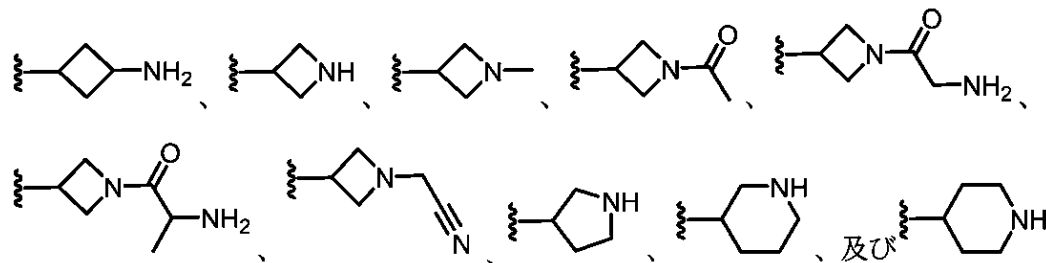
【0495】

実施形態 I-43. R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された 3 ～ 6 員の炭素環または複素環である、実施形態 I-42 の化合物。

【0496】

実施形態 I-44. R^3 が、

【化242】



から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-43 の化合物。

【0497】

実施形態 I-45. R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態 I-41 の化合物。

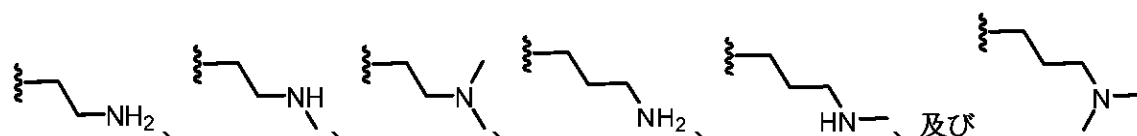
【0498】

実施形態 I-46. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I-45 の化合物。

【0499】

実施形態 I-47. R^3 が、

【化243】



から選択される、実施形態 I-45 または I-46 の化合物。

【0500】

実施形態 I-48. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I-45 の化合物。

10

20

30

40

50

【0501】

実施形態 I-49. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態 I-41～I-48 のいずれか 1 つの化合物。

【0502】

実施形態 I-50. R^1 が H である、実施形態 I-41～I-49 のいずれか 1 つの化合物。

【0503】

実施形態 I-51. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 I-41～I-50 のいずれか 1 つの化合物。

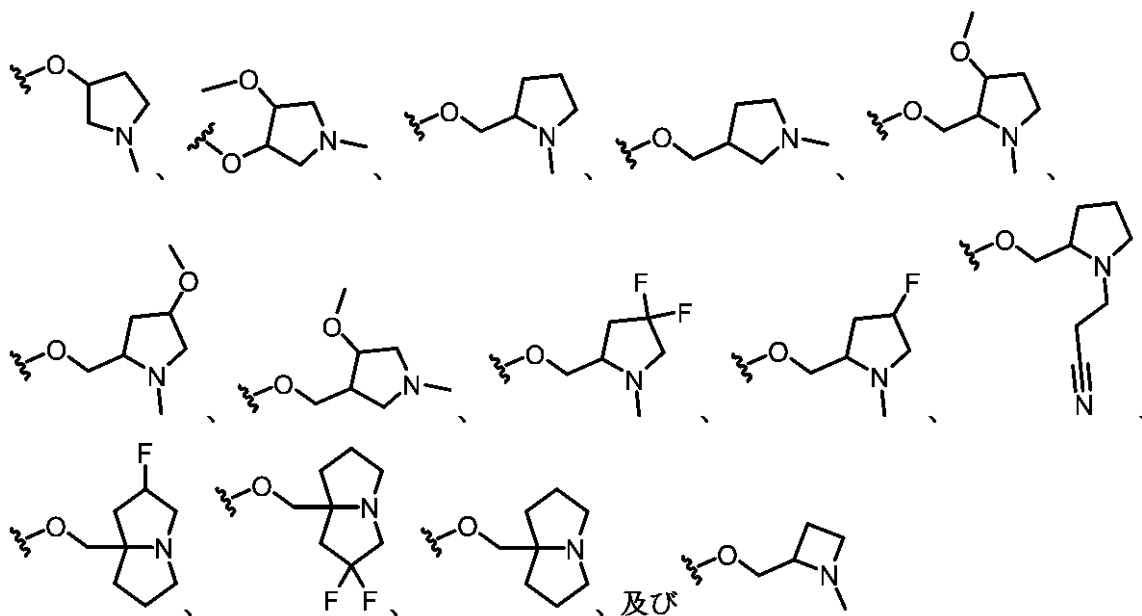
【0504】

実施形態 I-52. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3～6 員の複素環を含む、実施形態 I-51 の化合物。

【0505】

実施形態 I-53. R^1 が、

【化 244】

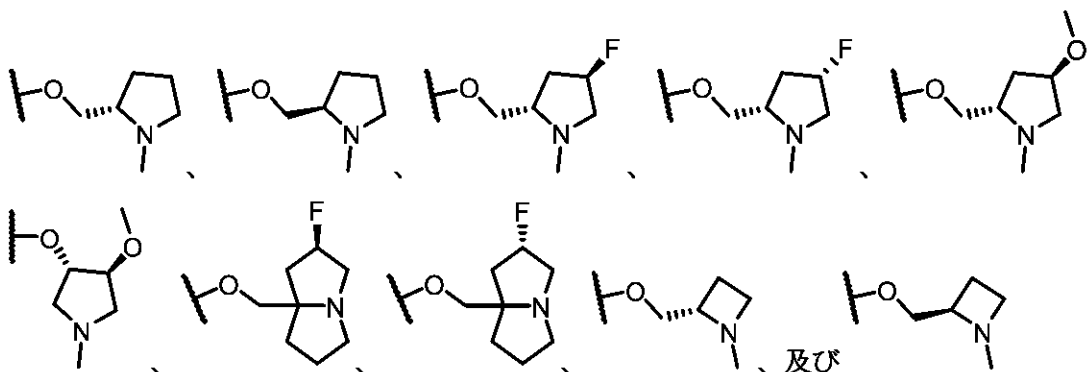


から選択される、実施形態 I-51 または I-52 の化合物。

【0506】

実施形態 I-54. R^1 が、

【化 245】



から選択される、実施形態 I-51 または I-52 の化合物。

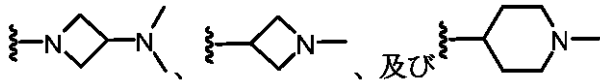
【0507】

実施形態 I-55. R^1 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む 4～6 員の複素環である、実施形態 I-41～I-54 のいずれか 1 つの化合物。

【0508】

実施形態 I-56. R^1 が、

【化 246】



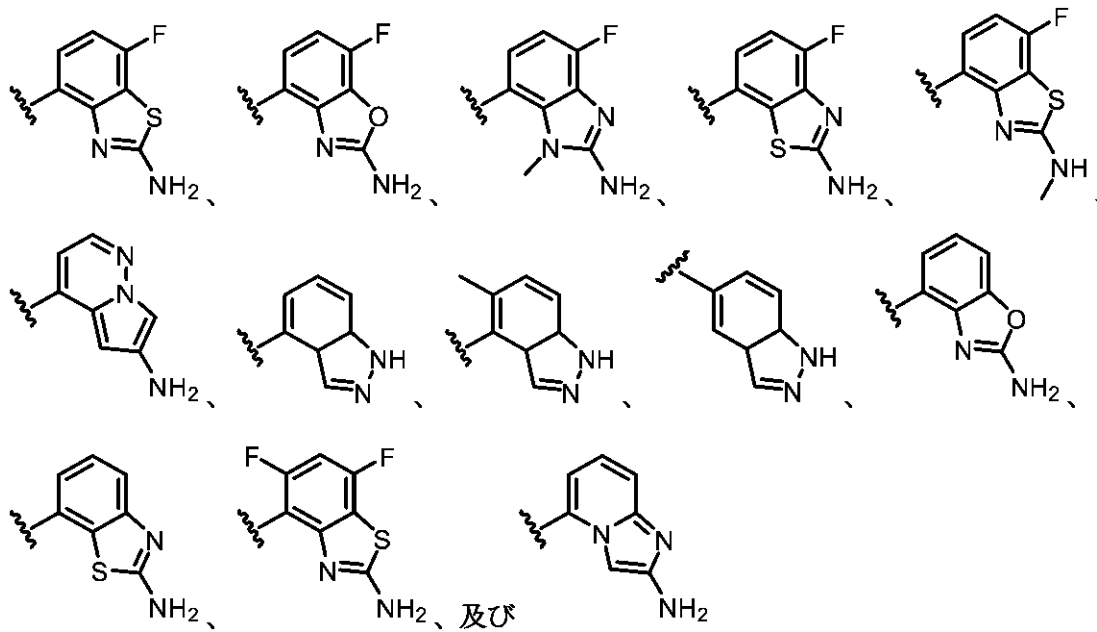
10

から選択される、実施形態 I-55 の化合物。

【0509】

実施形態 I-57. R^6 が、

【化 247】



20

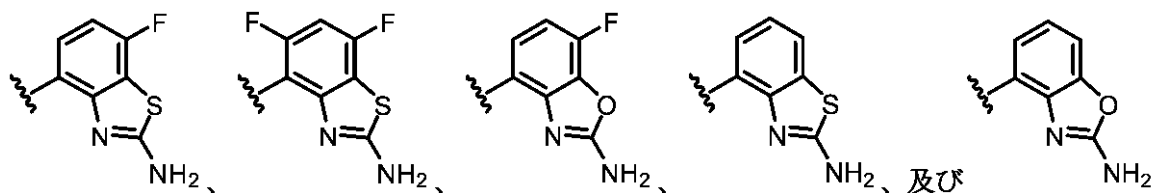
30

から選択される、実施形態 I-41～I-56 のいずれか 1 つの化合物。

【0510】

実施形態 I-58. R^6 が、

【化 248】



40

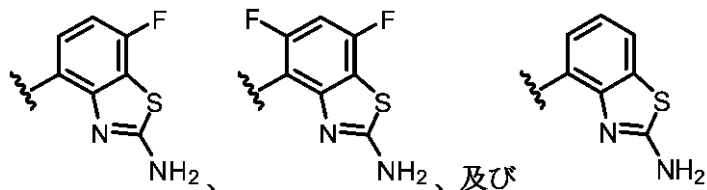
50

から選択される、実施形態 I-57 の化合物。

【0511】

実施形態 I-59. R^6 が、

【化249】



10

から選択される、実施形態 I-58 の化合物。

【0512】

実施形態 I-60. R^4 が H である、実施形態 I-41 ~ I-59 のいずれか 1 つの化合物。

【0513】

実施形態 I-61. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-41 ~ I-59 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0514】

実施形態 I-62. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-41 ~ I-61 のいずれか 1 つの化合物。

【0515】

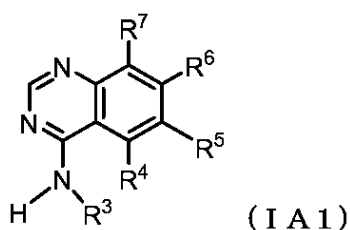
実施形態 I-63. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-41 ~ I-62 のいずれか 1 つの化合物。

【0516】

実施形態 I-64. 式 I A 1 による化合物：

【化250】

30



(I A 1)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

40

R^1 は、H であり、

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

50

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0517】

実施形態 I-65. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-64 の化合物。

【0518】

実施形態 I-66. R^3 が、

10

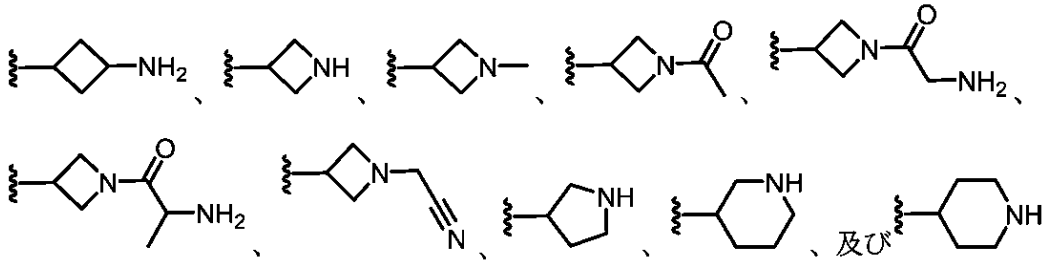
20

30

40

50

【化 2 5 1】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I - 6 5 の化合物。

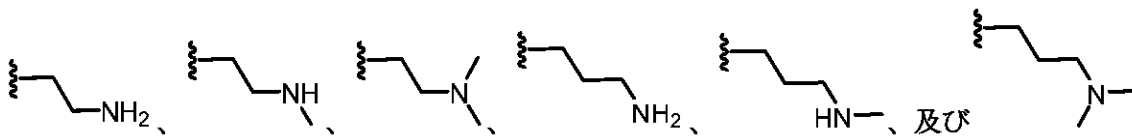
【0 5 1 9】

実施形態 I - 6 7 . R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態 I - 6 4 の化合物。

【0 5 2 0】

実施形態 I - 6 8 . R^3 が、

【化 2 5 2】



20

から選択される、実施形態 I - 6 7 の化合物。

【0 5 2 1】

実施形態 I - 6 9 . R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル - $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I - 6 4 の化合物。

【0 5 2 2】

実施形態 I - 7 0 . R^3 がアミノ部分を含む、実施形態 I - 6 4 ~ I - 6 8 のいずれか 1 つの化合物。

【0 5 2 3】

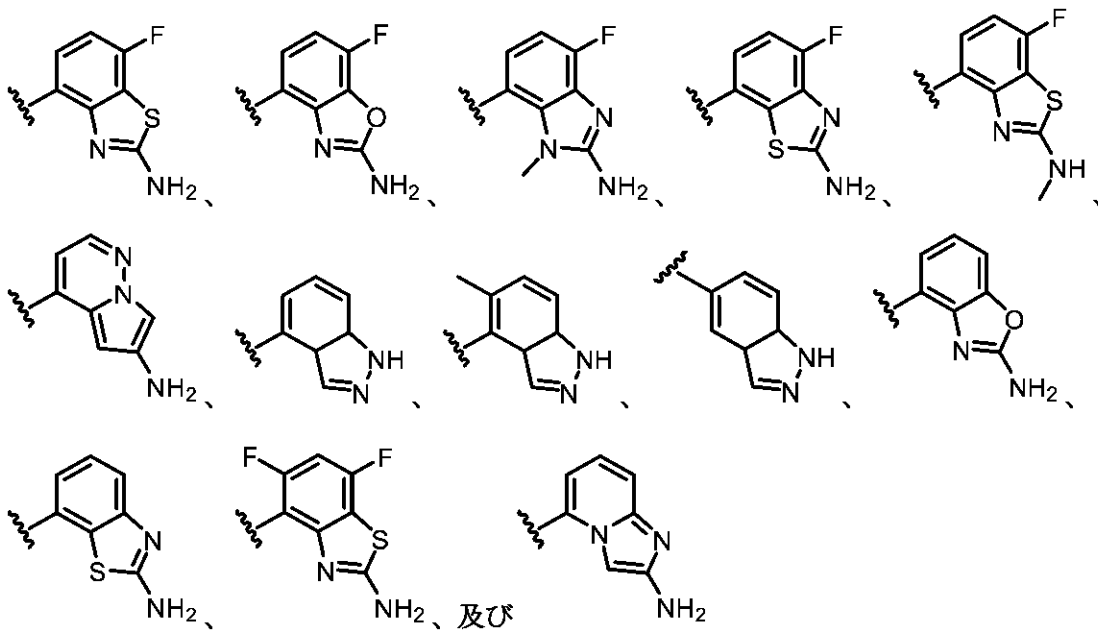
実施形態 I - 7 1 . R^6 が、

30

40

50

【化 2 5 3】

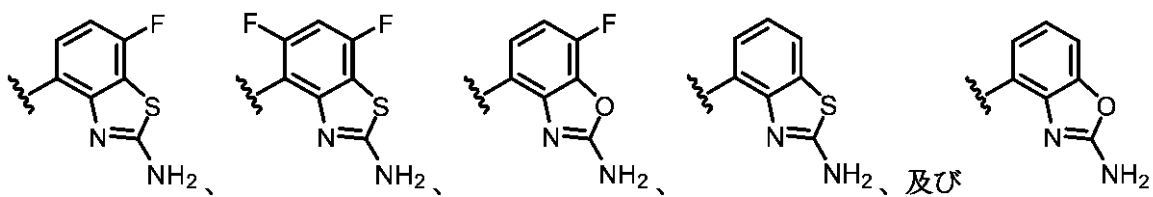


から選択される、実施形態 I - 6 2 ~ I - 7 0 のいずれか 1 つの化合物。

【0 5 2 4】

実施形態 I - 7 2 . R^6 が、

【化 2 5 4】

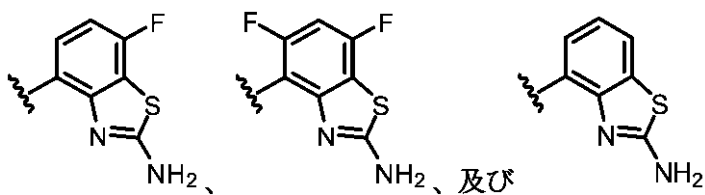


から選択される、実施形態 I - 7 1 の化合物。

【0 5 2 5】

実施形態 I - 7 3 . R^6 が、

【化 2 5 5】



から選択される、実施形態 I - 7 2 の化合物。

【0 5 2 6】

実施形態 I - 7 4 . R^4 が H である、実施形態 I - 6 4 ~ I - 7 3 のいずれか 1 つの化

50

合物。

【0527】

実施形態 I-75. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-64~I-73 のいずれか 1 つの化合物。

【0528】

実施形態 I-76. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-64~I-75 のいずれか 1 つの化合物。

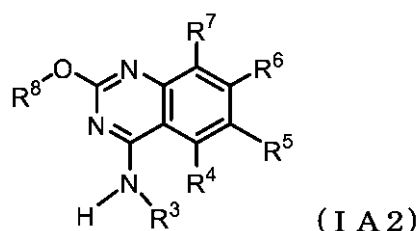
【0529】

実施形態 I-77. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-64~I-76 のいずれか 1 つの化合物。

【0530】

実施形態 I-78. 式 I A 2 による化合物：

【化256】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は $-OR^8$ であり；

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3~6 員の炭素環、及び 3~6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3~6 員の炭素環、及び 3~6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上

の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

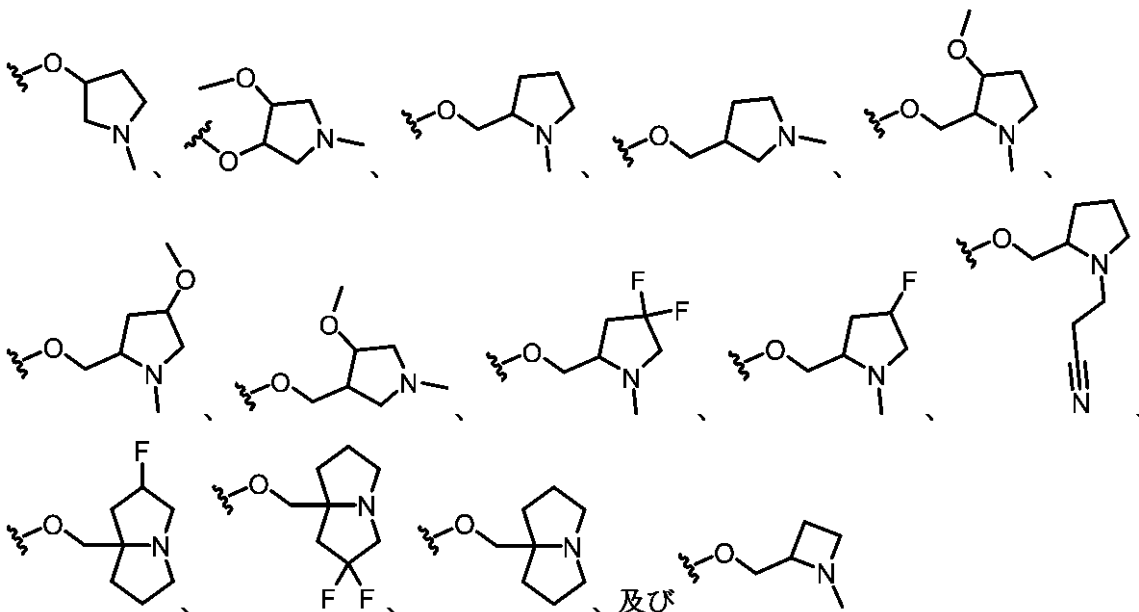
【0531】

実施形態 I-79. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3 ~ 6 員の複素環を含む、実施形態 I-78 の化合物。

【0532】

実施形態 I-80. R^1 が、

【化257】



から選択される、実施形態 I-78 の化合物。

【0533】

実施形態 I-81. R^1 が、

10

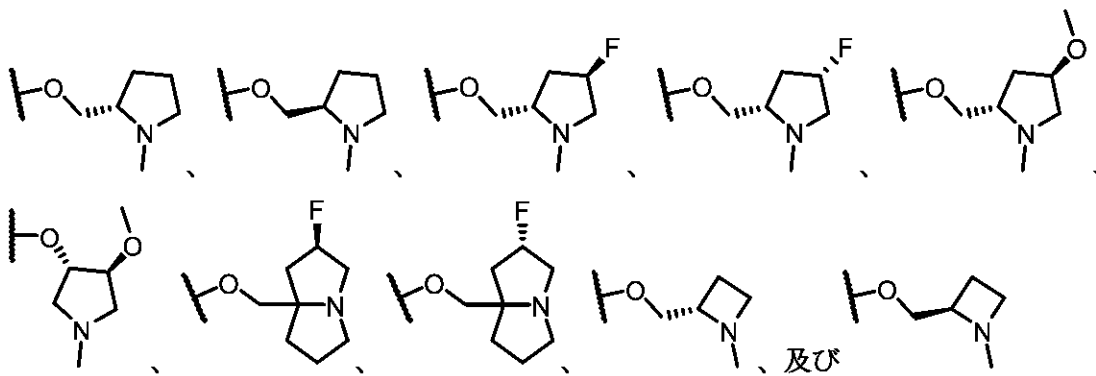
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

から選択される、実施形態 I-78 の化合物。

【0534】

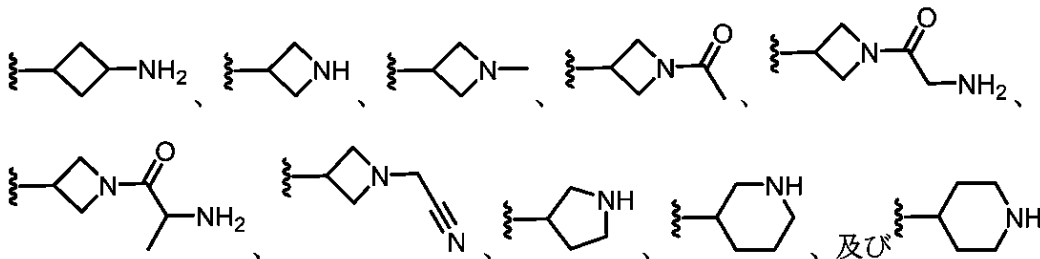
実施形態 I-82. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-78 ~ I-81 のいずれか 1 つの化合物。

【0535】

実施形態 I-83. R^3 が、

20

【化 2 5 9】



30

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-82 の化合物。

【0536】

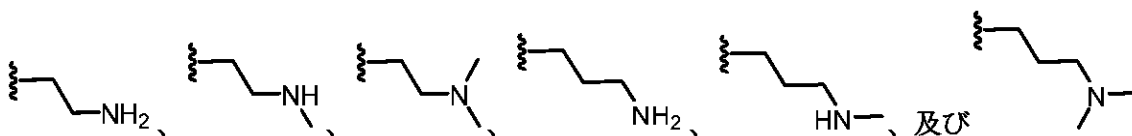
実施形態 I-84. R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態 I-78 ~ I-83 のいずれか 1 つの化合物。

【0537】

実施形態 I-85. R^3 が、

【化 2 6 0】

40



から選択される、実施形態 I-84 の化合物。

【0538】

実施形態 I-86. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I-78 ~ I-85 のいずれか 1 つの化合物。

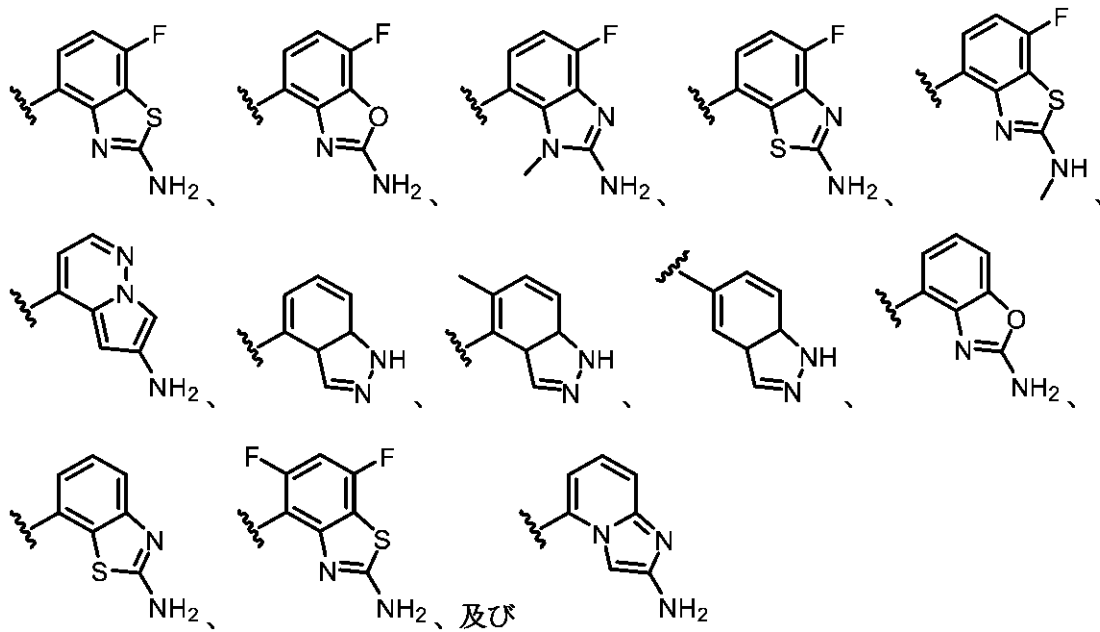
【0539】

50

実施形態 I-87. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態 I-78~I-86 のいずれか 1 つの化合物。

【0540】

実施形態 I-88. R^6 が、
【化261】



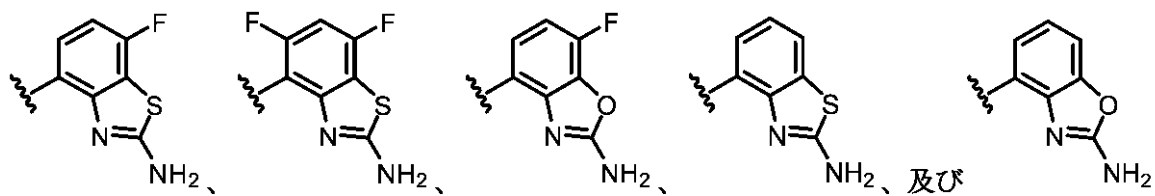
10

20

から選択される、実施形態 I-78~I-87 のいずれか 1 つの化合物。

【0541】

実施形態 I-89. R^6 が、
【化262】

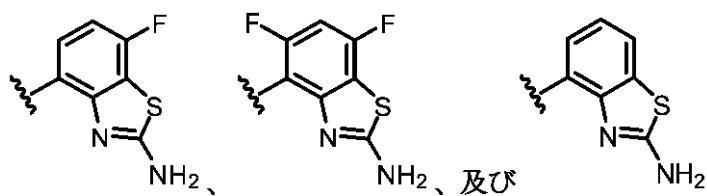


30

から選択される、実施形態 I-88 の化合物。

【0542】

実施形態 I-90. R^6 が、
【化263】



40

50

から選択される、実施形態 I-89 の化合物。

【0543】

実施形態 I-91. R^4 が H である、実施形態 I-78 ~ I-90 のいずれか 1 つの化合物。

【0544】

実施形態 I-92. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-78 ~ I-90 のいずれか 1 つの化合物。

【0545】

実施形態 I-93. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-78 ~ I-92 のいずれか 1 つの化合物。

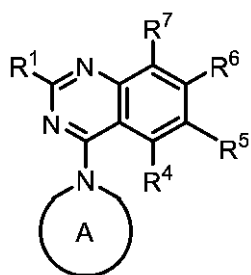
【0546】

実施形態 I-94. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-78 ~ I-93 のいずれか 1 つの化合物。

【0547】

実施形態 I-95. 式 I B による化合物：

【化264】



(I B)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

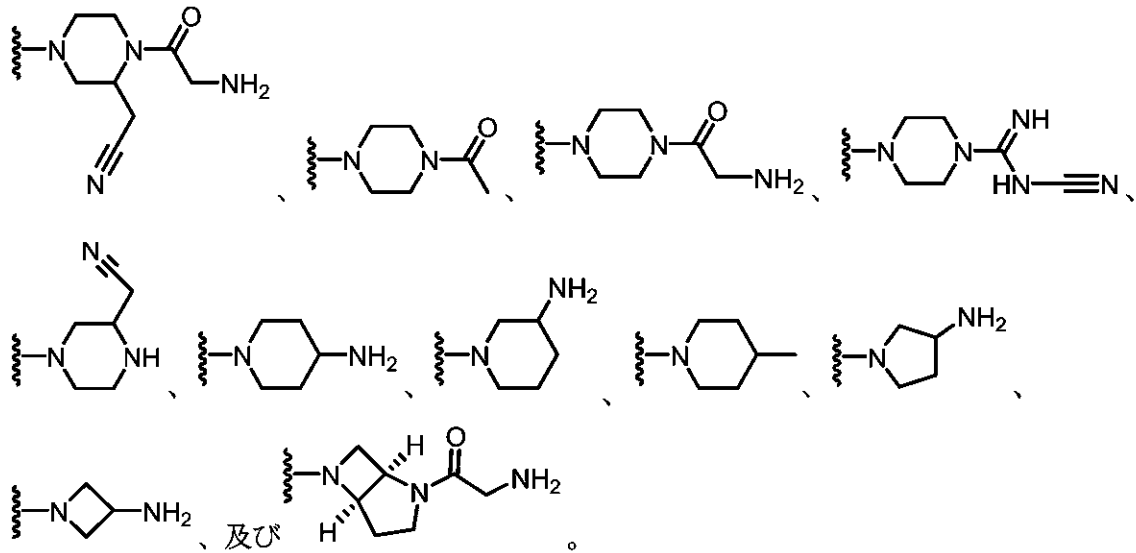
R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上

【化 2 6 6】



10

【0 5 5 1】

実施形態 I-99. 環 A が少なくとも 2 個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を
含む基で置換されている、実施形態 I-95～I-98 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0 5 5 2】

実施形態 I-100. R^1 が H である、実施形態 I-95～I-99 のいずれか 1 つの
化合物。

【0 5 5 3】

実施形態 I-101. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 I-95～I-99 のいずれか
1 つの化合物。

【0 5 5 4】

実施形態 I-102. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3
～ 6 員の複素環を含む、実施形態 I-101 の化合物。

30

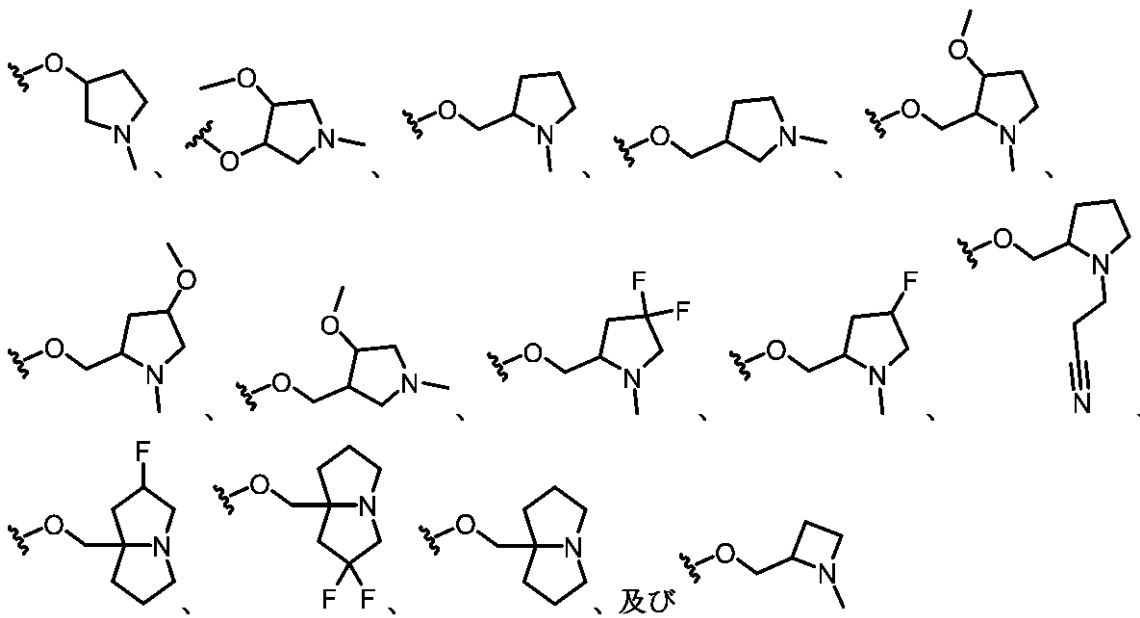
【0 5 5 5】

実施形態 I-103. R^1 が、

40

50

【化 2 6 7】



10

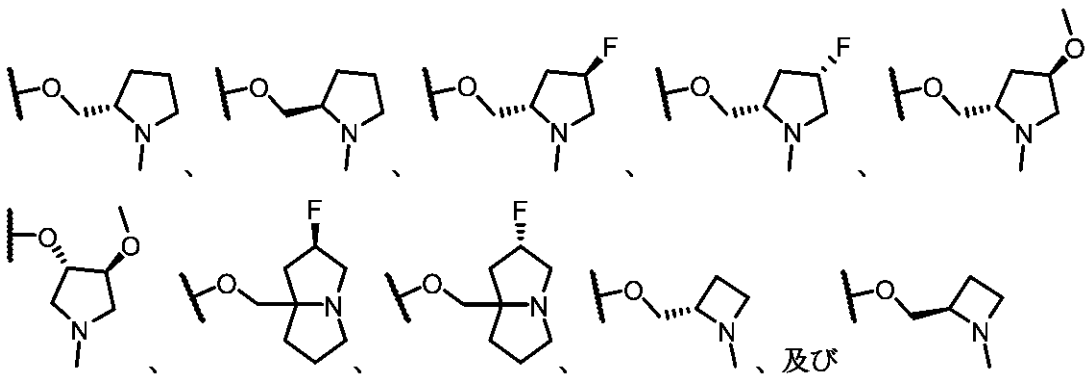
20

から選択される、実施形態 I-101 の化合物。

【0556】

実施形態 I-104. R^1 が、

【化 2 6 8】



30

から選択される、施形態 I-101 の化合物。

【0557】

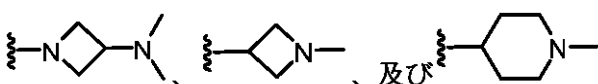
実施形態 I-105. R^1 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環である、実施形態 I-95 ~ I-99 のいずれか 1 つの化合物。

40

【0558】

実施形態 I-106. R^1 が、

【化 2 6 9】



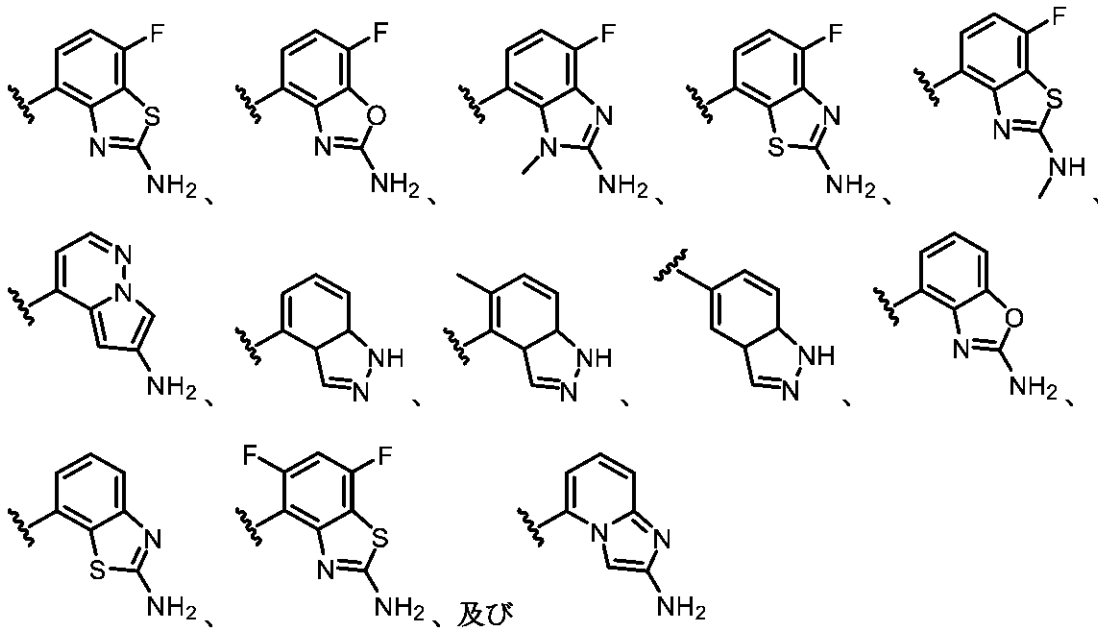
から選択される、実施形態 I-105 の化合物。

50

【 0 5 5 9 】

実施形態 I - 1 0 7 . R⁶ が、

【 化 2 7 0 】

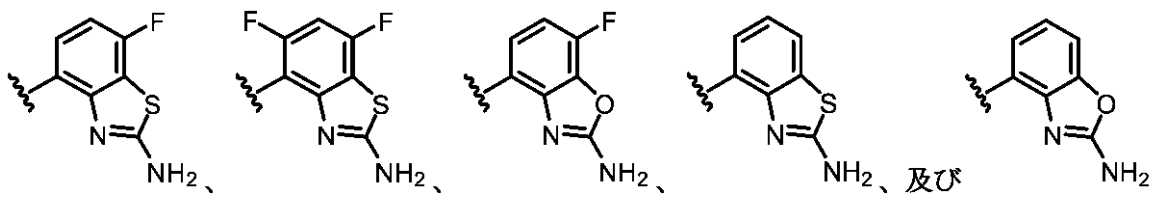


から選択される、実施形態 I - 9 5 ~ I - 1 0 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 5 6 0 】

実施形態 I - 1 0 8 . R⁶ が、

【 化 2 7 1 】

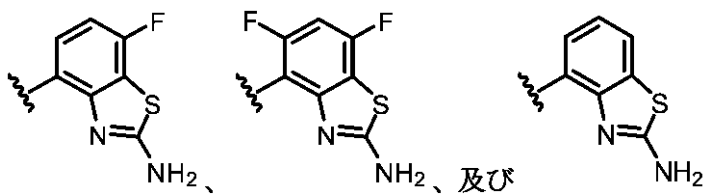


から選択される、実施形態 I - 1 0 7 の化合物。

【 0 5 6 1 】

実施形態 I - 1 0 9 . R⁶ が、

【 化 2 7 2 】



から選択される、実施形態 I - 1 0 8 の化合物。

50

【0562】

実施形態 I-110. R^4 が H である、実施形態 I-95 ~ I-109 のいずれか 1 つの化合物。

【0563】

実施形態 I-111. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-95 ~ I-109 のいずれか 1 つの化合物。

【0564】

実施形態 I-112. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-95 ~ I-111 のいずれか 1 つの化合物。

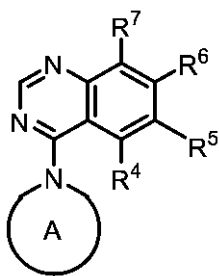
【0565】

実施形態 I-113. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-95 ~ I-112 のいずれか 1 つの化合物。

【0566】

実施形態 I-114. 式 IB1 による化合物：

【化273】



(IB1)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、
 各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

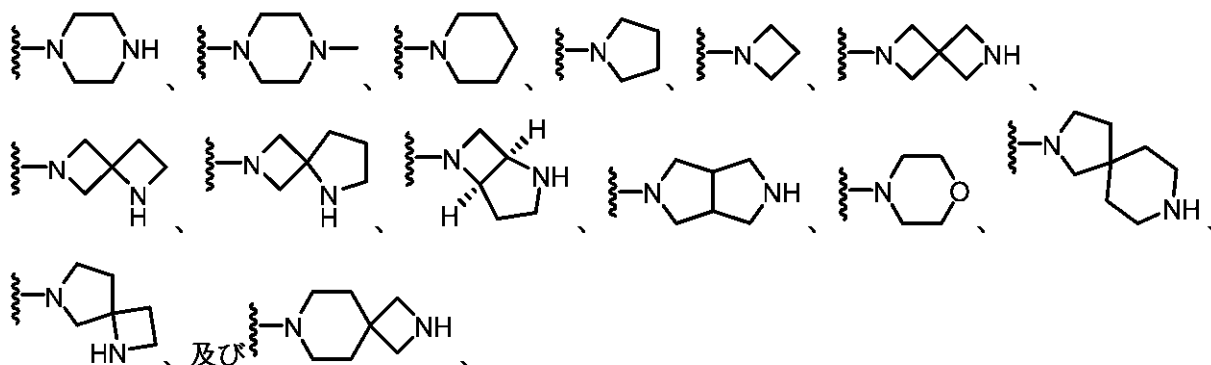
【0567】

実施形態 I-115. 環 A が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環である、実施形態 I-114 の化合物。

【0568】

実施形態 I-116. 環 A が下記構造を有する、実施形態 I-114 の化合物：

【化274】

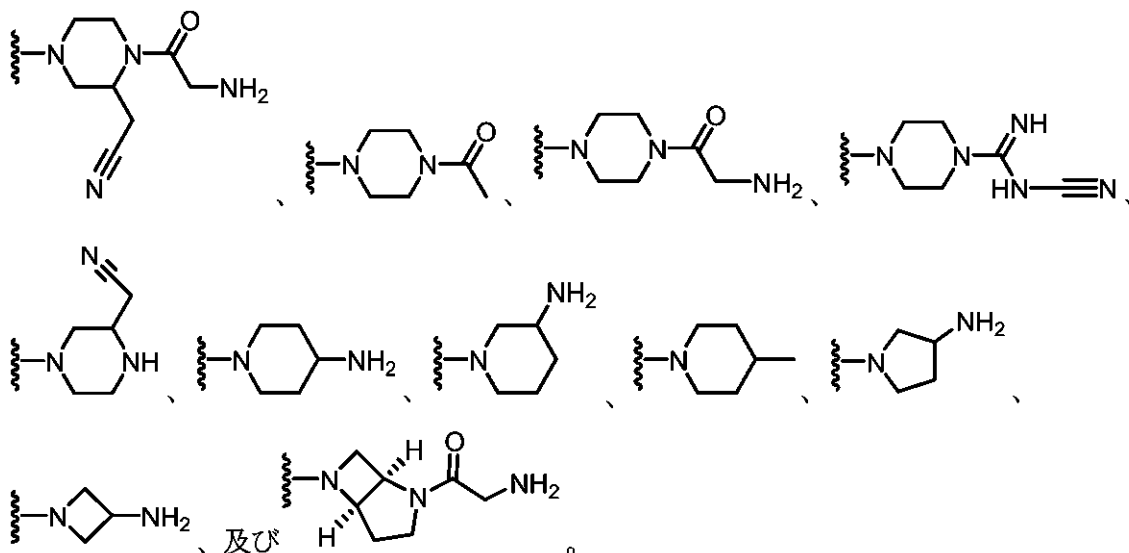


(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0569】

実施形態 I-117. 環 A が下記構造を有する、実施形態 I-114 の化合物：

【化275】



【0570】

実施形態 I-118. 環 A が少なくとも2個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部

10

20

30

40

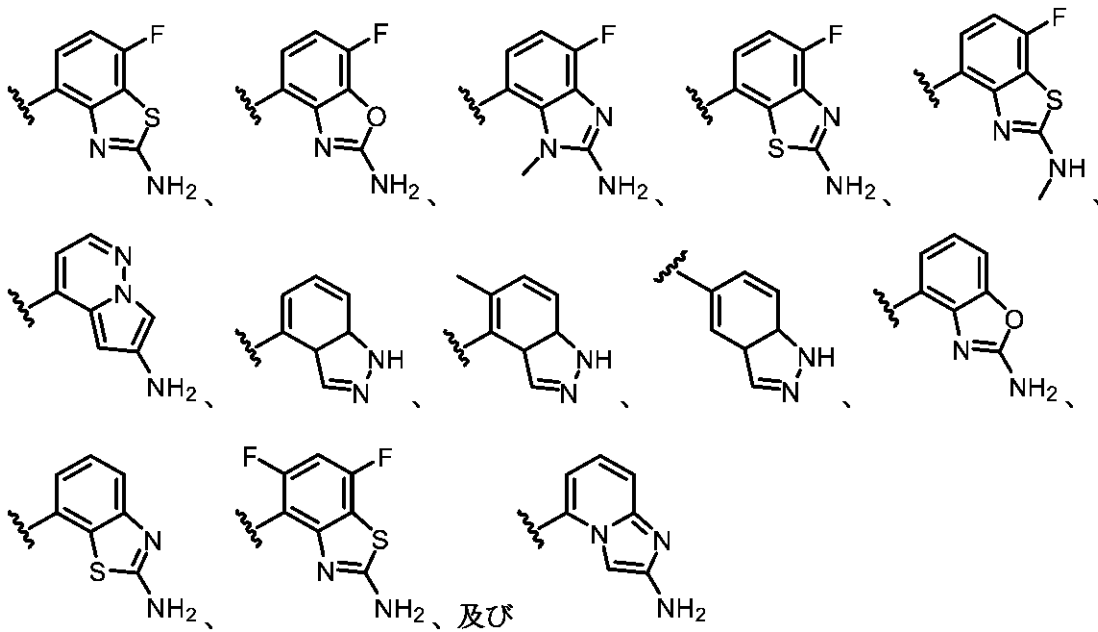
50

分を含む基で置換されている、実施形態 I-114~I-117 のいずれか 1 つの化合物。

【0571】

実施形態 I-119 . R⁶ が、

【化276】



10

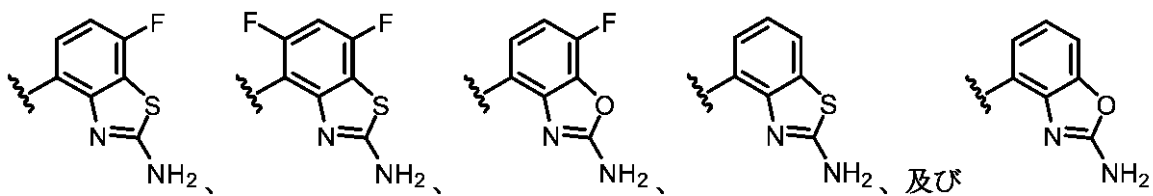
20

から選択される、実施形態 I-114~I-118 のいずれか 1 つの化合物。

【0572】

実施形態 I-120 . R⁶ が、

【化277】



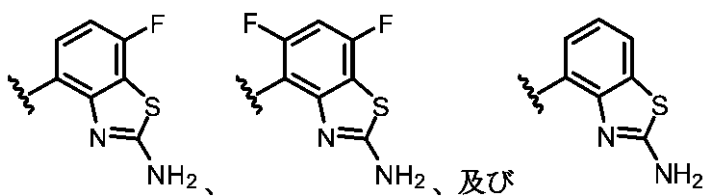
30

から選択される、実施形態 I-119 の化合物。

【0573】

実施形態 I-121 . R⁶ が、

【化278】



40

50

から選択される、実施形態 I-120 の化合物。

【0574】

実施形態 I-122. R^4 が H である、実施形態 I-114 ~ I-121 のいずれか 1 つの化合物。

【0575】

実施形態 I-123. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-114 ~ I-121 のいずれか 1 つの化合物。

【0576】

実施形態 I-124. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-114 ~ I-123 のいずれか 1 つの化合物。

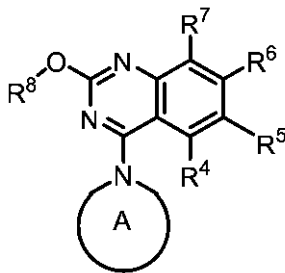
【0577】

実施形態 I-125. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-114 ~ I-124 のいずれか 1 つの化合物。

【0578】

実施形態 I-126. 式 IB2 による化合物：

【化279】



(IB2)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は $-OR^8$ であり；

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環であり、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

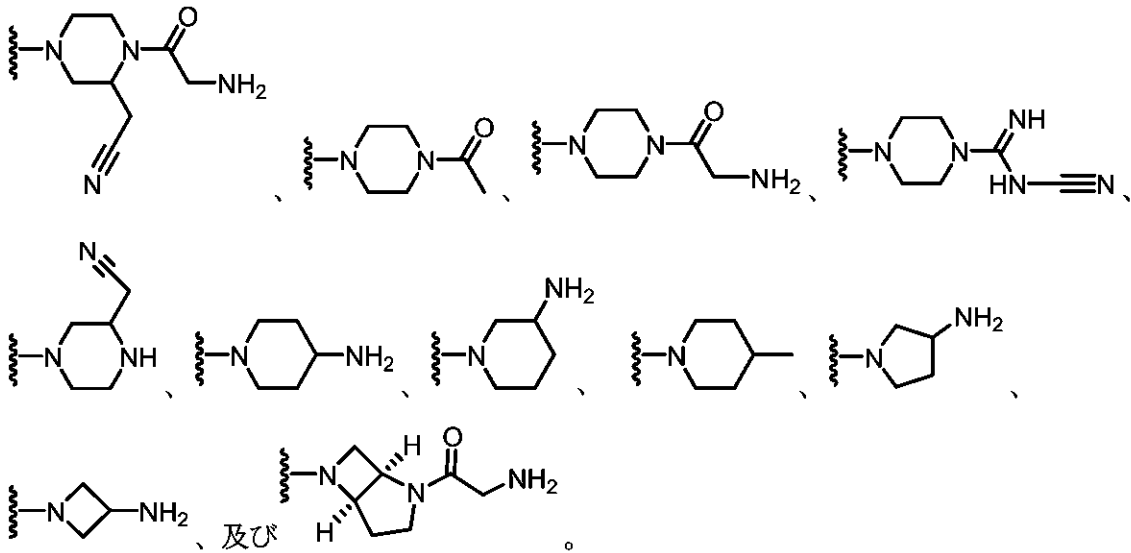
R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

【化 2 8 1】



10

【0 5 8 2】

実施形態 I-130. 環 A が少なくとも 2 個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を
含む基で置換されている、実施形態 I-126～I-129 のいずれか 1 つの化合物。

20

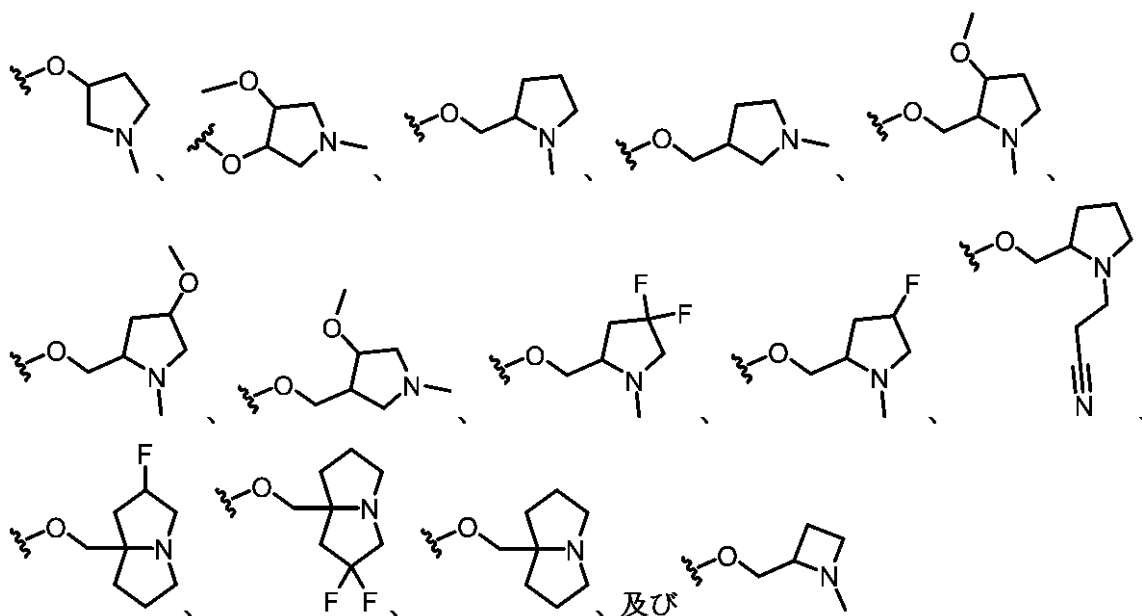
【0 5 8 3】

実施形態 I-131. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3
～ 6 員の複素環を含む、実施形態 I-126～I-130 のいずれか 1 つの化合物。

【0 5 8 4】

実施形態 I-132. R^1 が、

【化 2 8 2】



30

40

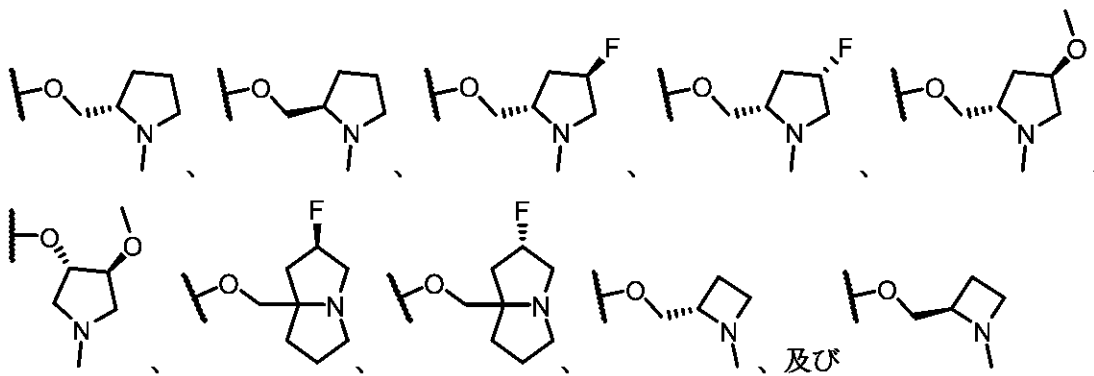
から選択される、実施形態 I-126～I-131 のいずれか 1 つの化合物。

【0 5 8 5】

実施形態 I-133. R^1 が、

50

【化 2 8 3】



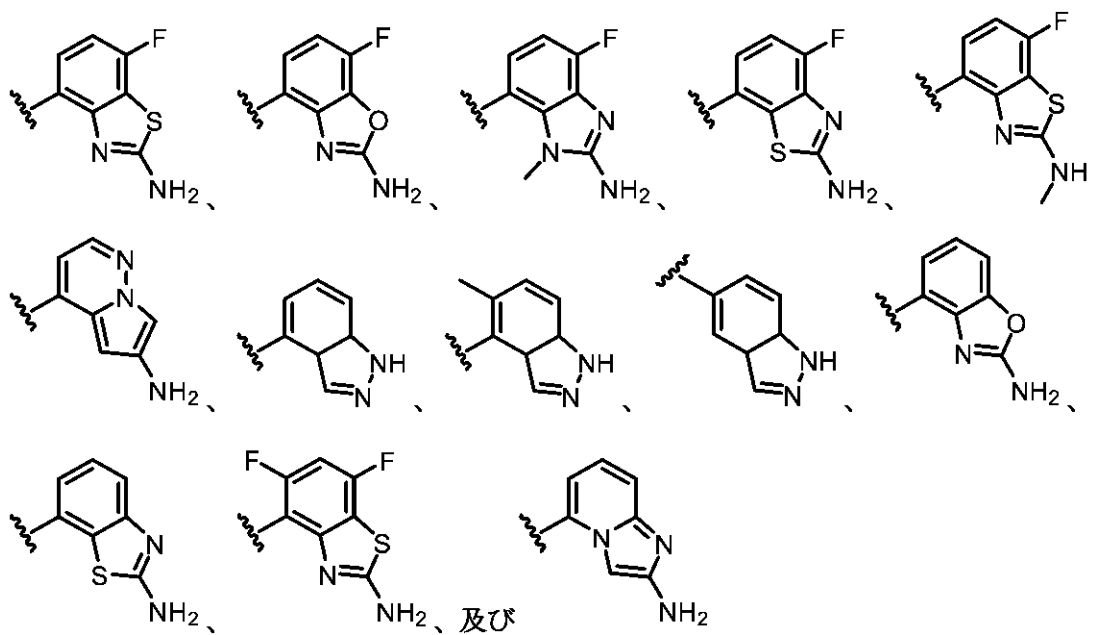
10

から選択される、実施形態 I-126 ~ I-131 のいずれか 1 つの化合物。

【0586】

実施形態 I-134. R^6 が、

【化 2 8 4】



20

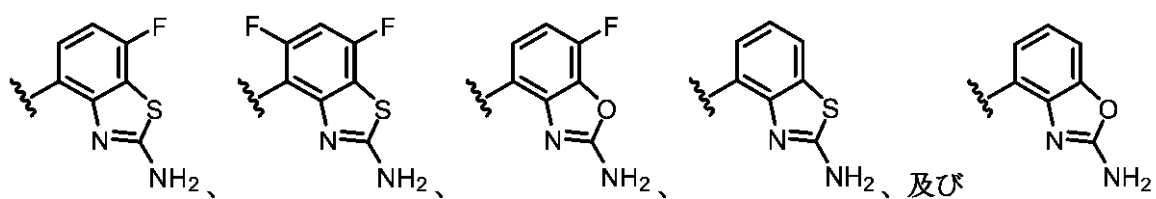
30

から選択される、実施形態 I-126 ~ I-133 のいずれか 1 つの化合物。

【0587】

実施形態 I-135. R^6 が、

【化 2 8 5】



40

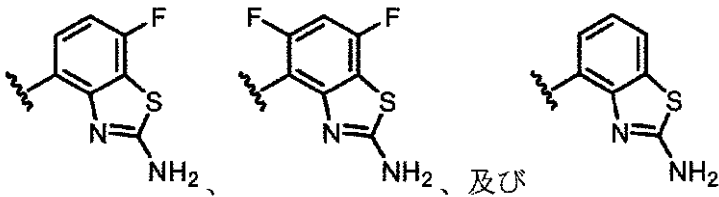
50

から選択される、実施形態 I-134 の化合物。

【0588】

実施形態 I-136 . R^6 が、

【化286】



10

から選択される、実施形態 I-135 の化合物。

【0589】

実施形態 I-137 . R^4 が H である、実施形態 I-126 ~ I-136 のいずれか 1 つの化合物。

【0590】

実施形態 I-138 . R^4 がハロゲンである、実施形態 I-126 ~ I-136 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0591】

実施形態 I-139 . R^5 がハロゲンである、実施形態 I-126 ~ I-138 のいずれか 1 つの化合物。

【0592】

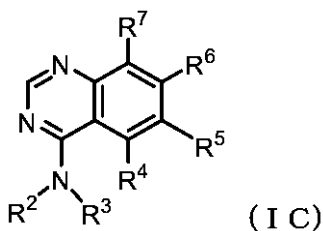
実施形態 I-140 . R^7 がハロゲンである、実施形態 I-126 ~ I-139 のいずれか 1 つの化合物。

【0593】

実施形態 I-141 . 式 IC による化合物：

【化287】

30



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

40

R^2 は、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環であり、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

50

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及びHから選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【0594】

実施形態 I-142. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-141の化合物。

【0595】

実施形態 I-143. R^3 が、

10

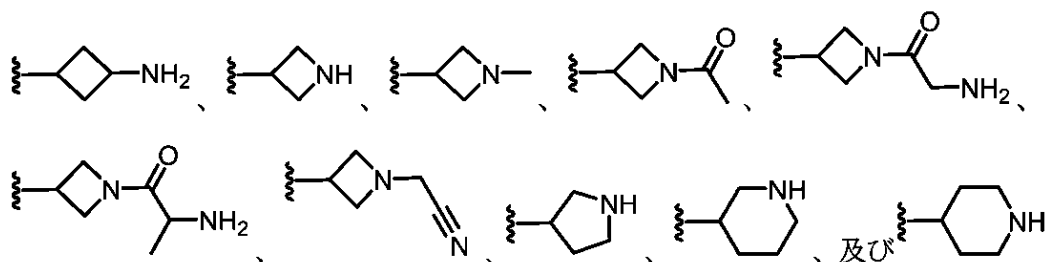
20

30

40

50

【化 2 8 8】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態I-141の化合物。

【0596】

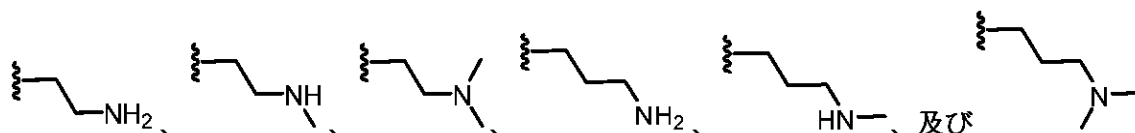
実施形態I-144. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態I-141～I-143のいずれか1つの化合物。

【0597】

実施形態I-145. R^3 が、

【化 2 8 9】

20



から選択される、実施形態I-144の化合物。

【0598】

実施形態I-146. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態I-141～I-145のいずれか1つの化合物。

30

【0599】

実施形態I-147. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態I-141～I-146のいずれか1つの化合物。

【0600】

実施形態I-148. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する、実施形態I-141の化合物。

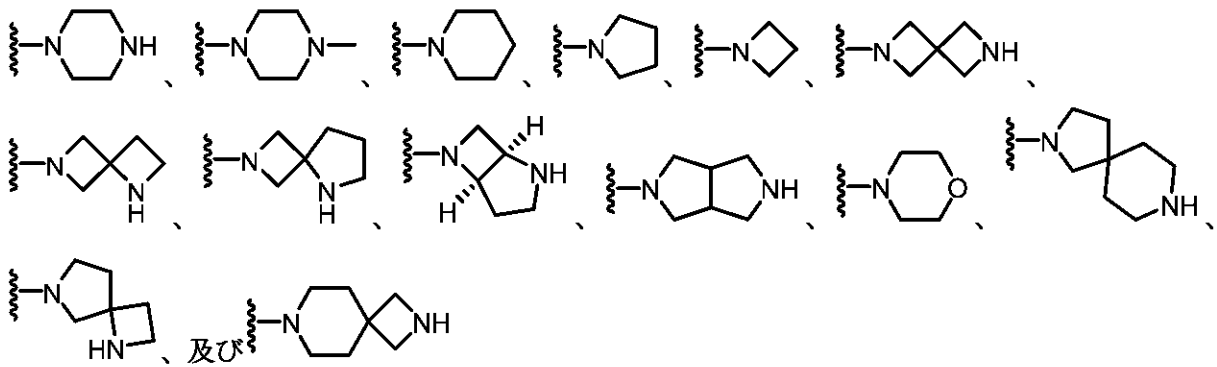
【0601】

実施形態I-149. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態I-141の化合物：

40

50

【化 2 9 0】



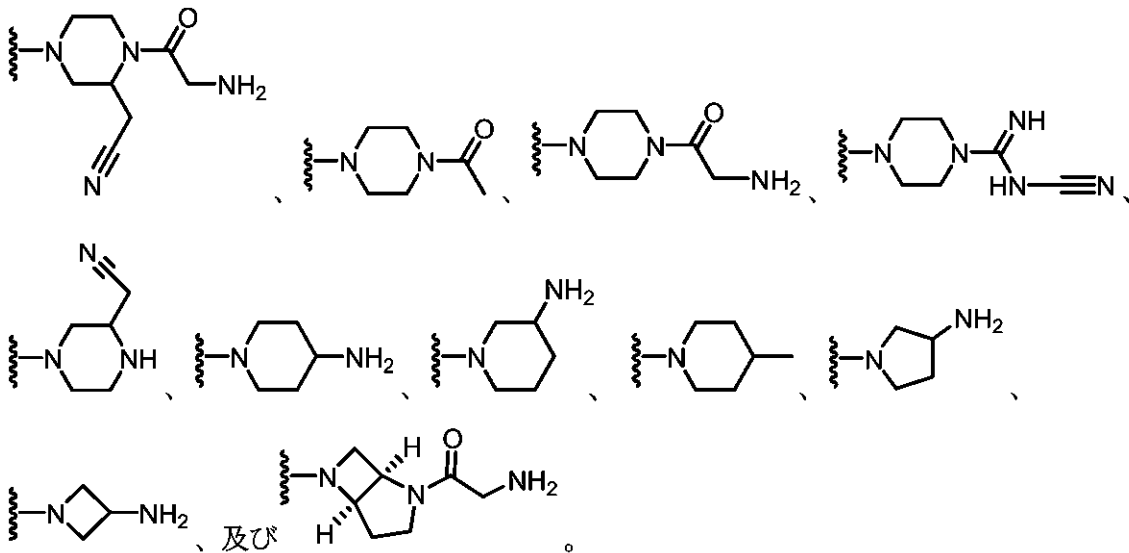
10

(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0 6 0 2】

実施形態 I-150. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 1-141 の化合物：

【化 2 9 1】



20

30

【0 6 0 3】

実施形態 I-151. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、または (ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態 I-148 ~ I-150 のいずれか 1 つの化合物。

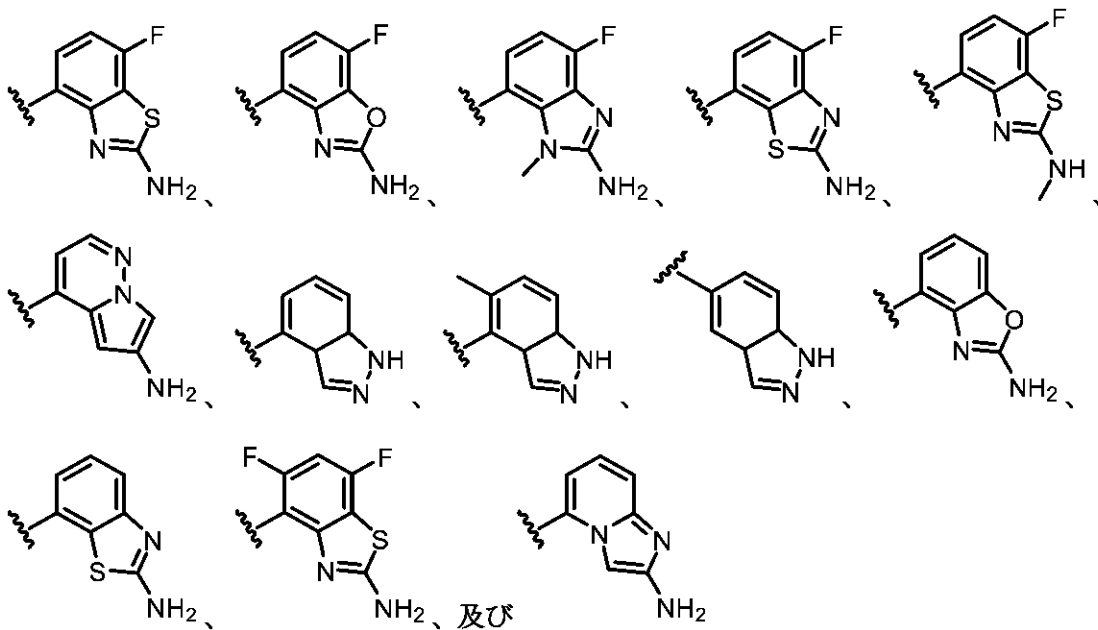
【0 6 0 4】

実施形態 I-152. R^6 が、

40

50

【化 2 9 2】



10

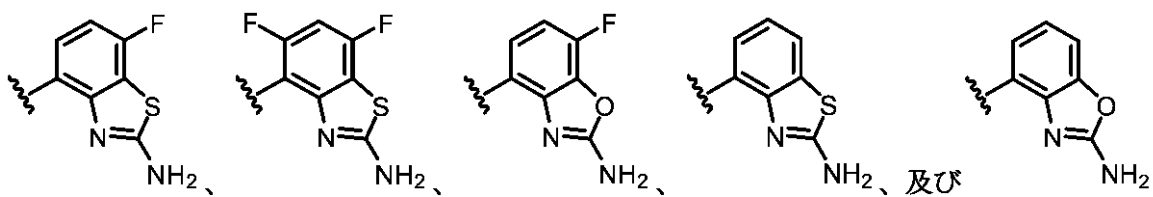
20

から選択される、実施形態 I-141～I-151 のいずれか 1 つの化合物。

【0605】

実施形態 I-153. R^6 が、

【化 2 9 3】



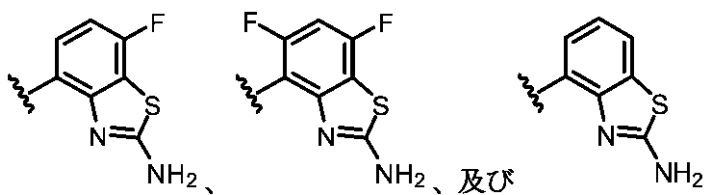
30

から選択される、実施形態 I-152 の化合物。

【0606】

実施形態 I-154. R^6 が、

【化 2 9 4】



40

から選択される、実施形態 I-153 の化合物。

【0607】

実施形態 I-155. R^4 が H である、実施形態 I-141～I-154 のいずれか 1

50

つの化合物。

【0608】

実施形態 I-156. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-141～I-154 のいずれか 1 つの化合物。

【0609】

実施形態 I-157. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-141～I-156 のいずれか 1 つの化合物。

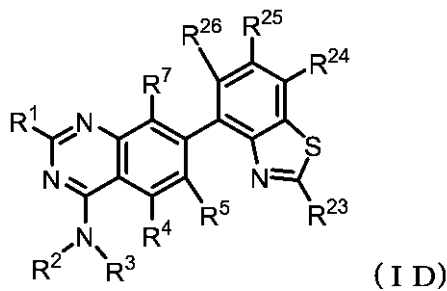
【0610】

実施形態 I-158. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-141～I-157 のいずれか 1 つの化合物。

【0611】

実施形態 I-159. 式 ID による化合物：

【化295】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim6}$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_{1\sim6}$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。 R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ 及び $C_1\sim 6\text{アルキル}-N(R^{12})_2$ から選択され、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換され、各 R^{27} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択される]。

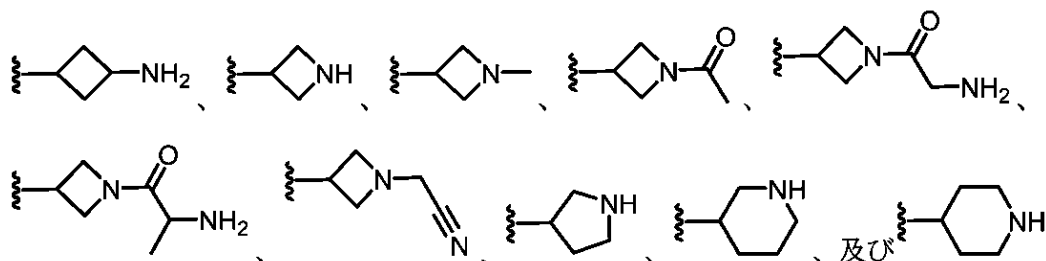
【0612】

実施形態I-160. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態I-159の化合物。

【0613】

実施形態I-161. R^3 が、

【化296】



10

20

30

40

50

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態I-159の化合物。

【0614】

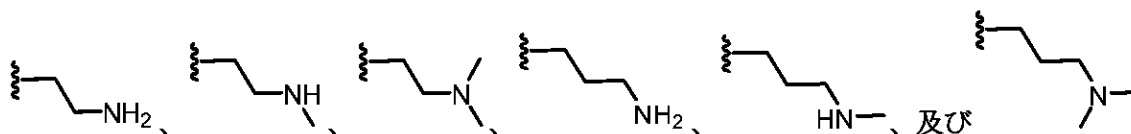
実施形態I-162. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態I-159の化合物。

【0615】

実施形態I-163. R^3 が、

【化297】

10



から選択される、実施形態I-162の化合物。

【0616】

実施形態I-164. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態I-159の化合物。

【0617】

実施形態I-165. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態I-159~I-164のいずれか1つの化合物。

20

【0618】

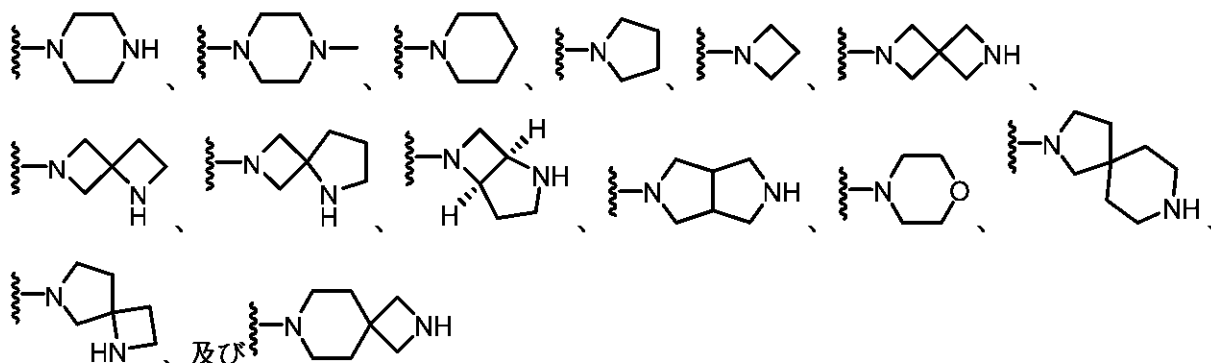
実施形態I-166. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4~6員の複素環を形成する、実施形態I-159の化合物。

【0619】

実施形態I-167. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態I-159の化合物：

【化298】

30



40

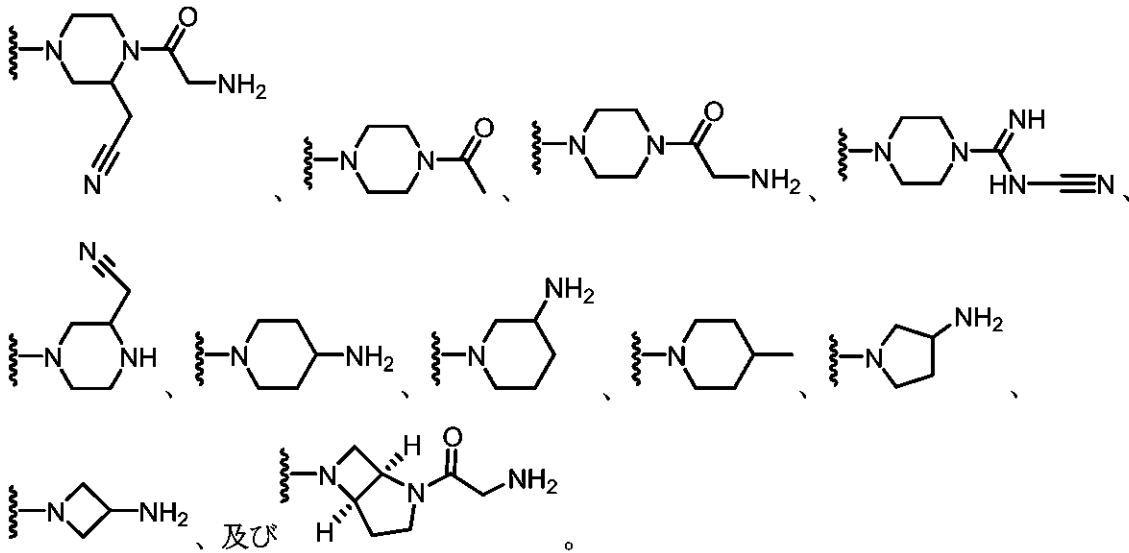
(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0620】

実施形態I-168. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態I-159の化合物：

50

【化 2 9 9】



10

【0 6 2 1】

実施形態 I-169. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、または (ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態 I-166 ~ I-168 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0 6 2 2】

実施形態 I-170. R^1 が H である、実施形態 I-159 ~ I-169 のいずれか 1 つの化合物。

【0 6 2 3】

実施形態 I-171. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 I-159 ~ I-169 のいずれか 1 つの化合物。

【0 6 2 4】

実施形態 I-172. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3 ~ 6 員の複素環を含む、実施形態 I-171 の化合物。

30

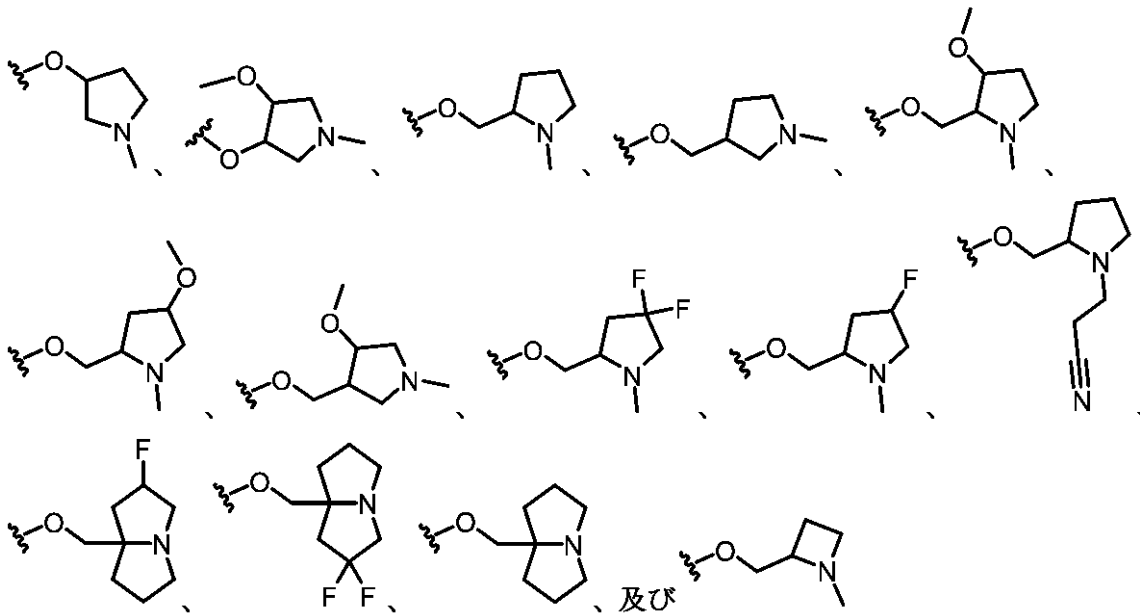
【0 6 2 5】

実施形態 I-173. R^1 が、

40

50

【化 3 0 0】



10

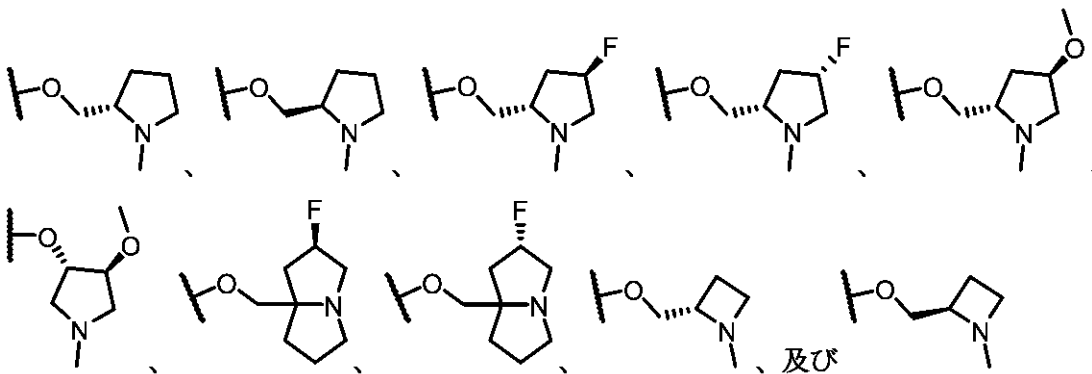
20

から選択される、実施形態 I - 159 ~ I - 169 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 6 2 6】

実施形態 I - 174 . R^1 が、

【化 3 0 1】



30

から選択される、実施形態 I - 159 ~ I - 169 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 6 2 7】

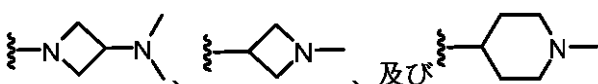
実施形態 I - 175 . R^1 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環である、実施形態 I - 159 ~ I - 169 のいずれか 1 つの化合物。

40

【 0 6 2 8】

実施形態 I - 176 . R^1 が、

【化 3 0 2】



から選択される、実施形態 I - 175 の化合物。

50

【0629】

実施形態 I-177. R^4 が H である、実施形態 I-159 ~ I-176 のいずれか 1 つの化合物。

【0630】

実施形態 I-178. R^4 がハロゲンである、実施形態 I-159 ~ I-176 のいずれか 1 つの化合物。

【0631】

実施形態 I-179. R^5 がハロゲンである、実施形態 I-159 ~ I-178 のいずれか 1 つの化合物。

【0632】

実施形態 I-180. R^7 がハロゲンである、実施形態 I-159 ~ I-179 のいずれか 1 つの化合物。

【0633】

実施形態 I-181. R^{23} が、 $-N(R^{12})_2$ である、実施形態 I-159 ~ I-180 のいずれか 1 つの化合物。

【0634】

実施形態 I-182. R^{23} が、 $-NH_2$ である、実施形態 I-181 の化合物。

【0635】

実施形態 I-183. R^{24} が水素である、実施形態 I-159 ~ I-182 のいずれか 1 つの化合物。

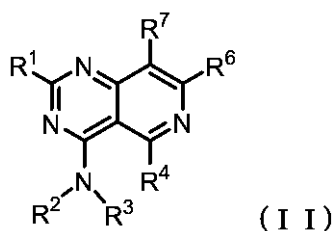
【0636】

実施形態 I-184. R^{25} 及び R^{26} が、H である、実施形態 I-159 ~ I-183 のいずれか 1 つの化合物。

【0637】

実施形態 I-185. 式 II による化合物：

【化303】



(II)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R⁷は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、及びHから選択され、

R⁸は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁶で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_{1\sim6}$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキル は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキル は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びHから独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R²⁰ は、-OH、-OC_{1~6}アルキル、-CN、-NH₂、-NHC_{1~6}アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 $R^{2,2}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

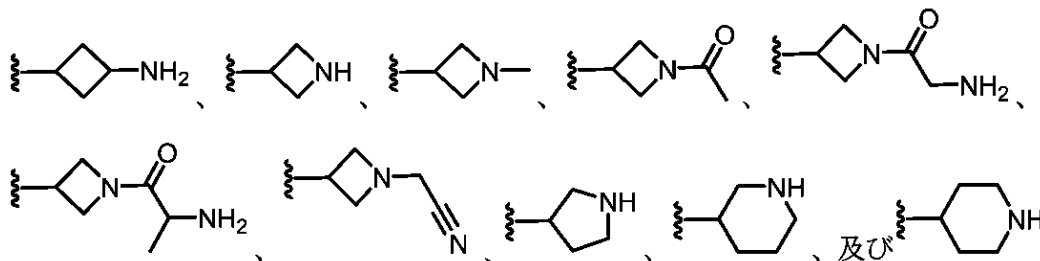
【 0 6 3 8 】

実施形態 I-186. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I-185 の化合物。

【 0 6 3 9 】

実施形態 I-187. R^3 が、

【化 3 0 4】



から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態I-186の化合物。

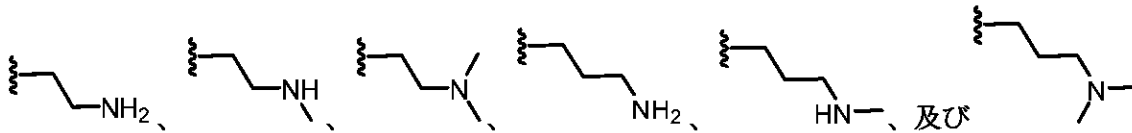
【0640】

実施形態I-188. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態I-185の化合物。

【0641】

実施形態I-189. R^3 が、

【化305】



10

から選択される、実施形態I-188の化合物。

【0642】

実施形態I-190. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態I-185の化合物。

【0643】

実施形態I-191. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態I-185~I-190のいずれか1つの化合物。

20

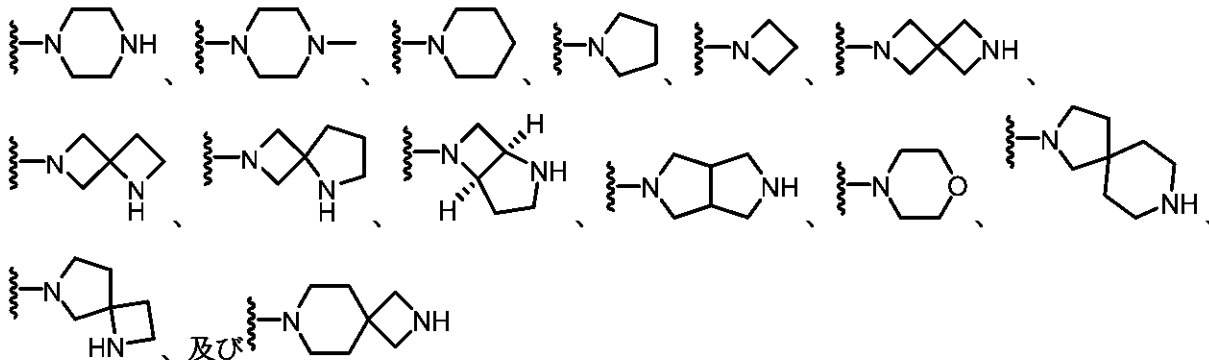
【0644】

実施形態I-192. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4~6員の複素環を形成する、実施形態I-185の化合物。

【0645】

実施形態I-193. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態I-185の化合物：

【化306】



30

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

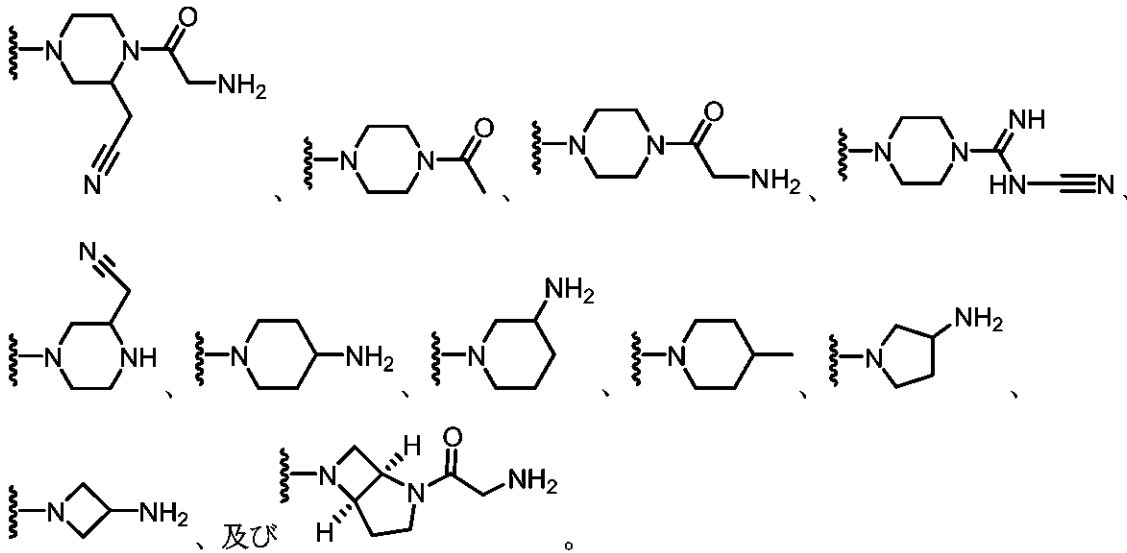
【0646】

実施形態I-194. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態I-185の化合物：

40

50

【化 3 0 7】



10

【0 6 4 7】

実施形態 I-195. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、及び／または (ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態 I-192～I-194 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0 6 4 8】

実施形態 I-196. R^1 が H である、実施形態 I-185～I-195 のいずれか 1 つの化合物。

【0 6 4 9】

実施形態 I-197. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 I-185～I-195 のいずれか 1 つの化合物。

【0 6 5 0】

実施形態 I-198. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換された 3～6 員の複素環を含む、実施形態 I-197 の化合物。

30

【0 6 5 1】

実施形態 I-199. R^1 が、

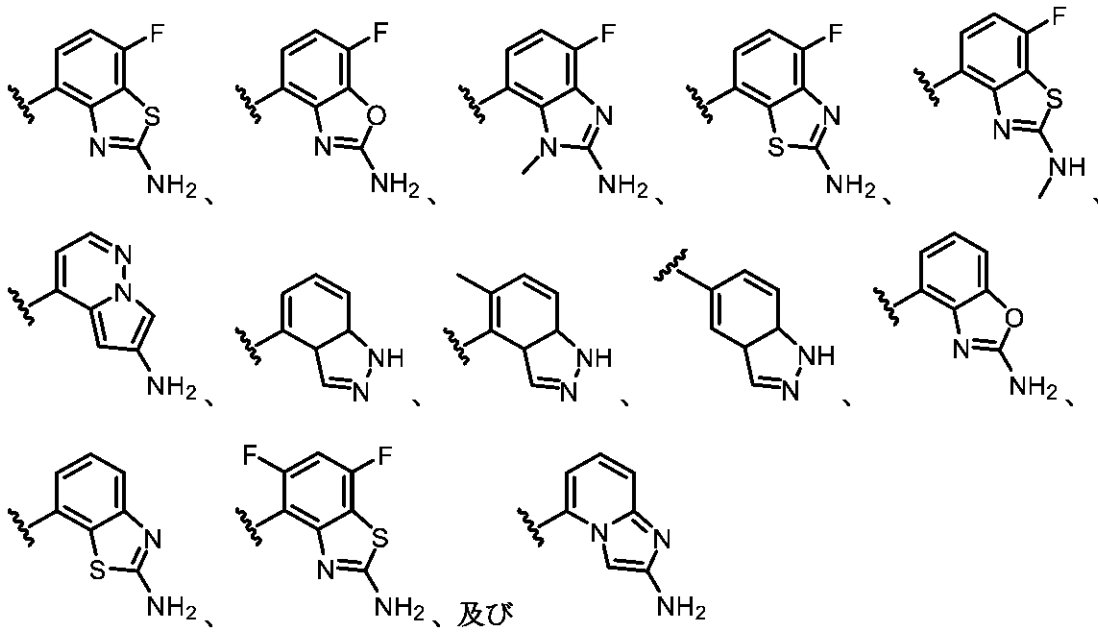
40

50

【0655】

実施形態 I-203. R⁶ が、

【化311】

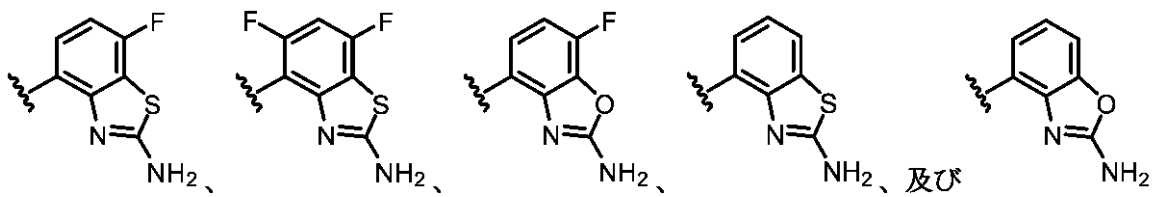


から選択される、実施形態 I-185～I-202 のいずれか 1 つの化合物。

【0656】

実施形態 I-204. R⁶ が、

【化312】

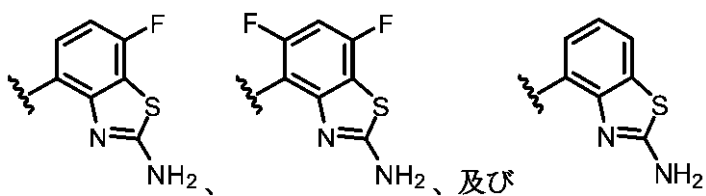


から選択される、実施形態 I-203 の化合物。

【0657】

実施形態 I-205. R⁶ が、

【化313】



から選択される、実施形態 I-204 の化合物。

50

【0658】

実施形態Ⅰ-206. R^4 がHである、実施形態Ⅰ-185～Ⅰ-205のいずれか1つの化合物。

【0659】

実施形態Ⅰ-207. R^4 がハロゲンである、実施形態Ⅰ-185～Ⅰ-205のいずれか1つの化合物。

【0660】

実施形態Ⅰ-208. R^7 がハロゲンである、実施形態Ⅰ-185～Ⅰ-207のいずれか1つの化合物。

【0661】

実施形態Ⅰ-209. 表2～4のいずれか1つに示される化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0662】

実施形態Ⅰ-210. 表2に示される、実施形態Ⅰ-209の化合物。

【0663】

実施形態Ⅰ-211. 表3に示される、実施形態Ⅰ-209の化合物。

【0664】

実施形態Ⅰ-212. 表4に示される、実施形態Ⅰ-209の化合物。

【0665】

実施形態Ⅰ-213. 実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【0666】

実施形態Ⅰ-214. 薬剤として使用するための、実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0667】

実施形態Ⅰ-215. 前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態Ⅰ-214の化合物。

【0668】

実施形態Ⅰ-216. 前記薬剤が、がんの予防または治療に有用である、実施形態Ⅰ-214またはⅠ-215の化合物。

【0669】

実施形態Ⅰ-217. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅰ-216の化合物。

【0670】

実施形態Ⅰ-218. 疾患、障害、または状態の治療に使用するための、実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0671】

実施形態Ⅰ-219. 前記疾患、障害、または状態が、がんである、実施形態Ⅰ-218の化合物。

【0672】

実施形態Ⅰ-220. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅰ-219の化合物。

【0673】

実施形態Ⅰ-221. 疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、または状態の治療に使用される、実施形態Ⅰ-218～Ⅰ-220のいずれか1つの化合物

10

20

30

40

50

物。

【0674】

実施形態Ⅰ-222. 薬剤の製造に使用するための、実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0675】

実施形態Ⅰ-223. 前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態Ⅰ-222の化合物。

【0676】

実施形態Ⅰ-224. 前記薬剤が、がんの治療に有用である、実施形態Ⅰ-222またはⅠ-223の化合物。

【0677】

実施形態Ⅰ-225. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅰ-224の化合物。

【0678】

実施形態Ⅰ-226. 治療有効量の実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を、それらの投与を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【0679】

実施形態Ⅰ-227. 前記対象が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態を有する、実施形態Ⅰ-226の化合物。

【0680】

実施形態Ⅰ-228. 前記対象が、がんを有する、実施形態Ⅰ-226またはⅠ-227の方法。

【0681】

実施形態Ⅰ-229. 前記対象が、事前に前記がんと診断されている、実施形態Ⅰ-228の方法。

【0682】

実施形態Ⅰ-230. 前記対象が、前記がんの治療レジメンを以前に行ったことがある、実施形態Ⅰ-228の方法。

【0683】

実施形態Ⅰ-231. 前記対象が、事前に前記がんの寛解に入っている、実施形態Ⅰ-228の方法。

【0684】

実施形態Ⅰ-232. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅰ-228～Ⅰ-230のいずれか1つの化合物。

【0685】

実施形態Ⅰ-233. 前記化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体が、追加の治療剤と組み合わせて投与される、実施形態Ⅰ-226～Ⅰ-232のいずれか1つの方法。

【0686】

実施形態Ⅰ-234. がんの治療用の薬剤を製造するための実施形態Ⅰ-1～Ⅰ-212のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体の使用。

【0687】

実施形態Ⅰ-235. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅰ-234の使用。

【0688】

10

20

30

40

50

実施形態 I-236. KRAS タンパク質を、実施形態 I-1 ~ I-212 のいずれか 1 つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と接触させることを含む、方法。
【0689】

実施形態 I-237. 前記 KRAS タンパク質を前記化合物と接触させることが、KRAS を調節する、実施形態 I-236 の方法。
【0690】

実施形態 I-238. 前記 KRAS タンパク質が G12D 変異を有する、実施形態 I-236 または I-237 の方法。
【0691】

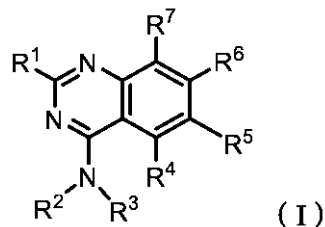
実施形態 I-239. 前記 KRAS タンパク質が活性状態にある、実施形態 I-236 ~ I-238 のいずれか 1 つに記載の方法。
【0692】

実施形態 I-240. 前記 KRAS タンパク質が不活性状態にある、実施形態 I-236 ~ I-238 のいずれか 1 つに記載の方法。
【0693】

実施形態 I-241. 実施形態 I-1 ~ I-212 のいずれか 1 つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）。
【0694】

実施形態 II-1. 式 I で表される化合物：

【化314】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、
R¹ は、-OR⁸、窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁶ で置換され、

R² は、H 及び C₁ ~ 6 アルキルから選択され、

R³ は、C₁ ~ 6 アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の C₁ ~ 6 アルキルは、1 つ以上の R⁹ で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁰ で置換され、

または、R² と R³ とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹¹ で置換された複素環を形成し、

R⁴ は、H、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の C₁ ~ 6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹³ で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁴ で置換され、

R⁵ は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、C₁ ~ 6 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の C₁ ~ 6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹³ で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R¹⁴ で置換され、

R⁶ は、1 つ以上の R¹⁵ で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R⁷ は、ハロゲン、-OR¹²、-CN、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim_6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim_6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim_6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim_6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim_6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim_6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim_6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルまたは $C_2\sim_6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim_6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim_6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim_6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1\sim_6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim_6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim_6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim_6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim_6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim_6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0695】

実施形態 II-2. R^1 が、 $-OR^8$ である、実施形態 II-1 の化合物。

【0696】

実施形態 II-3. R^8 が、複素環である、実施形態 II-2 の化合物。

【0697】

実施形態 II-4. R^8 が、アルキル複素環である、実施形態 II-3 の化合物。

【0698】

実施形態 II-5. R^8 が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む複素環を含む、実施形態 II-3 または II-4 の化合物。

【0699】

実施形態 II-6. 前記複素環が、1 つまたは R^{16} 置換基を含む、実施形態 II-3 ~ II-5 のいずれか 1 つの化合物。

【0700】

実施形態 II-7. 少なくとも 1 つの R^{16} が $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ アルケニル、及び H から独立して選択される、実施形態 II

10

20

30

40

50

－ 6 の化合物。

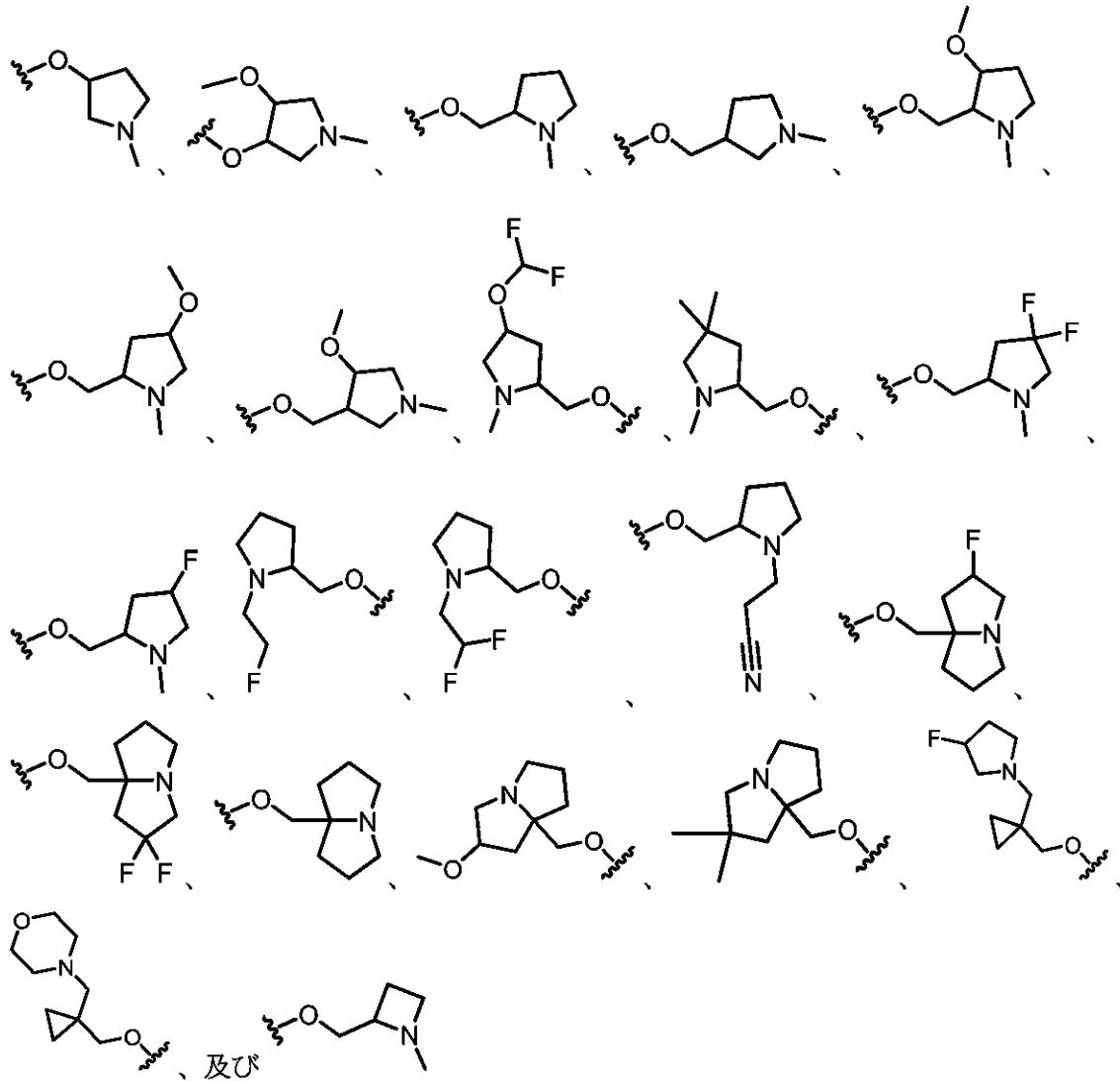
【 0 7 0 1 】

実施形態 I I － 8 . 少なくとも 1 つの R^{16} が、 $-OCH_3$ である、実施形態 I I － 7 の化合物。

【 0 7 0 2 】

実施形態 I I － 9 . R^1 が、

【 化 3 1 5 】



から選択される、実施形態 I I － 1 の化合物。

【 0 7 0 3 】

実施形態 I I － 1 0 . R^1 が、

10

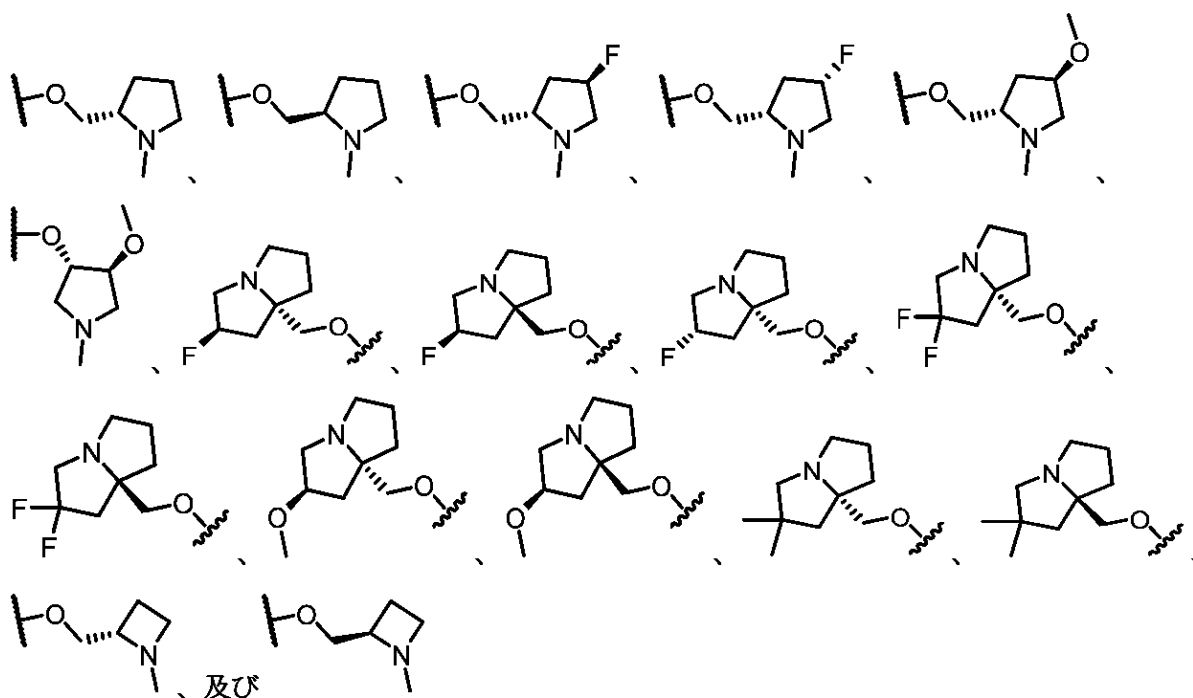
20

30

40

50

【化 3 1 6】



10

20

から選択される、実施形態 II-1 の化合物。

【0704】

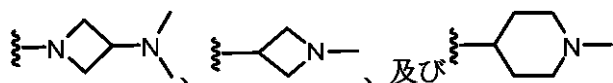
実施形態 II-11. R^1 が、窒素原子を含む 4～6 員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換されている、実施形態 II-1 の化合物。

【0705】

実施形態 II-12. R^1 が、

【化 3 1 7】

30



から選択される、実施形態 II-11 の化合物。

【0706】

実施形態 II-13. R^1 が、H である、実施形態 II-1 の化合物。

【0707】

実施形態 II-14. R^2 が H である、実施形態 II-1～II-13 のいずれか 1 つの化合物。

40

【0708】

実施形態 II-15. R^2 が、 $C_1\sim 6$ アルキルである、実施形態 II-1～II-13 のいずれか 1 つの化合物。

【0709】

実施形態 II-16. R^3 が $C_1\sim 6$ アルキルであり、 $C_1\sim 6$ アルキルが 1 つ以上の R^9 で置換されている、実施形態 II-1～II-15 のいずれか 1 つの化合物。

【0710】

実施形態 II-17. R^3 が、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択される、実施形態 II-16 の化合物。

50

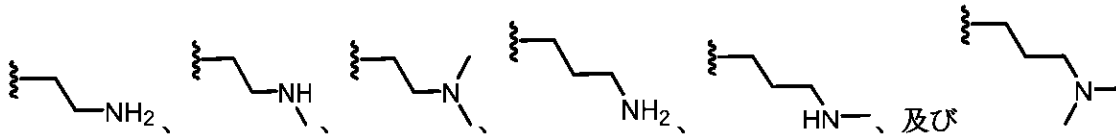
【0711】

実施形態Ⅱ-18. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態Ⅱ-17の化合物。

【0712】

実施形態Ⅱ-19. R^3 が、

【化318】



10

から選択される、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-15のいずれか1つの化合物。

【0713】

実施形態Ⅱ-20. R^3 が炭素環であり、前記炭素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-15のいずれか1つの化合物。

【0714】

実施形態Ⅱ-21. R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態Ⅱ-20の化合物。

20

【0715】

実施形態Ⅱ-22. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された炭素環である、実施形態Ⅱ-21の化合物。

【0716】

実施形態Ⅱ-23. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-15のいずれか1つの化合物。

【0717】

実施形態Ⅱ-24. R^3 が複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-15のいずれか1つの化合物。

30

【0718】

実施形態Ⅱ-25. 前記複素環が、1つ以上の窒素原子を含む、実施形態Ⅱ-24の化合物。

【0719】

実施形態Ⅱ-26. R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態Ⅱ-24またはⅡ-25の化合物。

【0720】

実施形態Ⅱ-27. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された複素環である、実施形態Ⅱ-26の化合物。

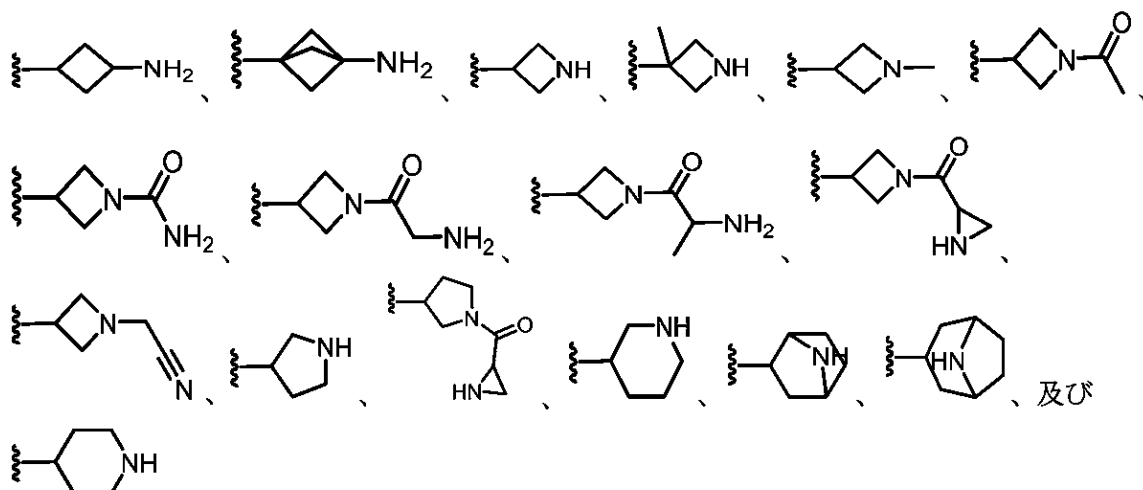
40

【0721】

実施形態Ⅱ-28. R^3 が、

50

【化 3 1 9】



から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている、実施形態II-1～II-15のいずれか1つの化合物。

【 0 7 2 2 】

実施形態 II-29. R^2 または R^3 がアミノ部分を含む、実施形態 II-15 ~ II-28 のいずれか 1 つの化合物。

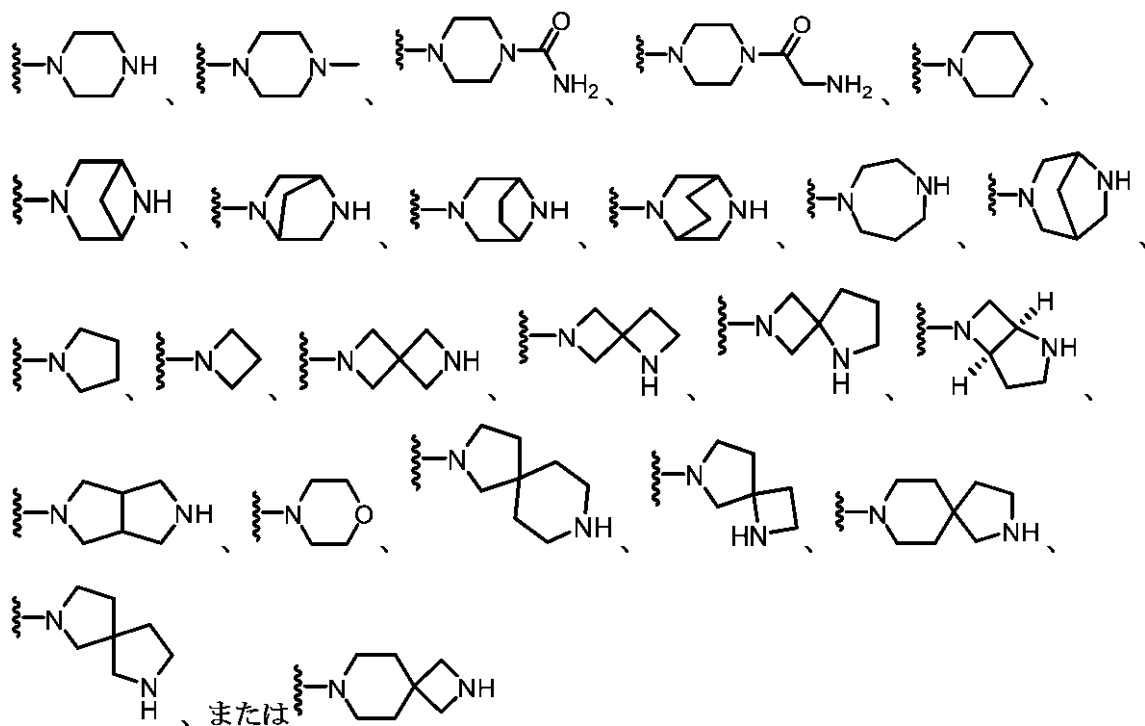
【 0 7 2 3 】

実施形態Ⅱ-30. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-13のいずれか1つの化合物。

【 0 7 2 4 】

実施形態Ⅱ-31. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造：

【化 3 2 0】



10

20

を有する複素環を形成し、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている、実施形態II-30の化合物。

【0725】

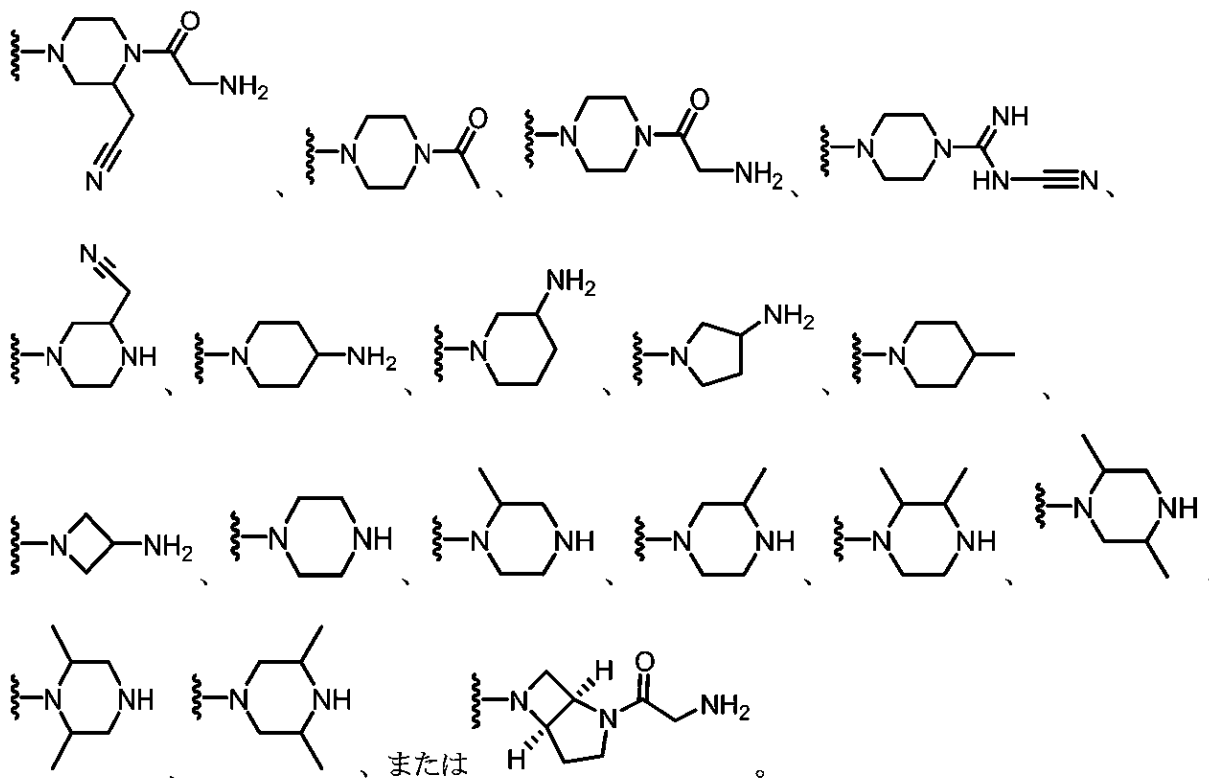
実施形態II-32. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態II-30の化合物：

30

40

50

【化 3 2 1】



10

20

【0 7 2 6】

実施形態 II-33. R^2 と R^3 とが、それらが結合した窒素原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、または (ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態 II-30 ~ II-32 のいずれか 1 つの化合物。

30

【0 7 2 7】

実施形態 II-34. R^4 が水素である、実施形態 II-1 ~ II-33 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 2 8】

実施形態 II-35. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-1 ~ II-33 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 2 9】

実施形態 II-36. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-1 ~ II-35 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 3 0】

実施形態 II-37. R^5 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換された C_{1-6} アルキルから選択される、実施形態 II-1 ~ II-35 のいずれか 1 つの化合物。

40

【0 7 3 1】

実施形態 II-38. R^5 が、3 ~ 6 員の炭素環及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、前記炭素環及び複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換されている、実施形態 II-1 ~ II-35 のいずれか 1 つの化合物。

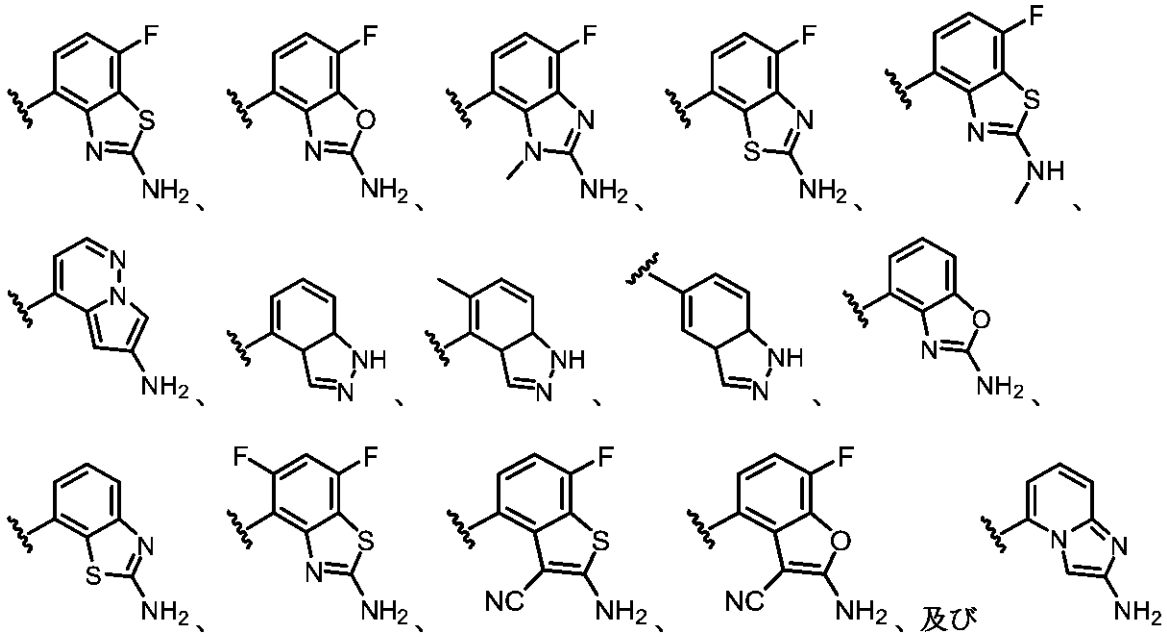
【0 7 3 2】

実施形態 II-39. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-1 ~ II-38 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 3 3】

50

実施形態 II-40. R^6 が、
【化 3 2 2】



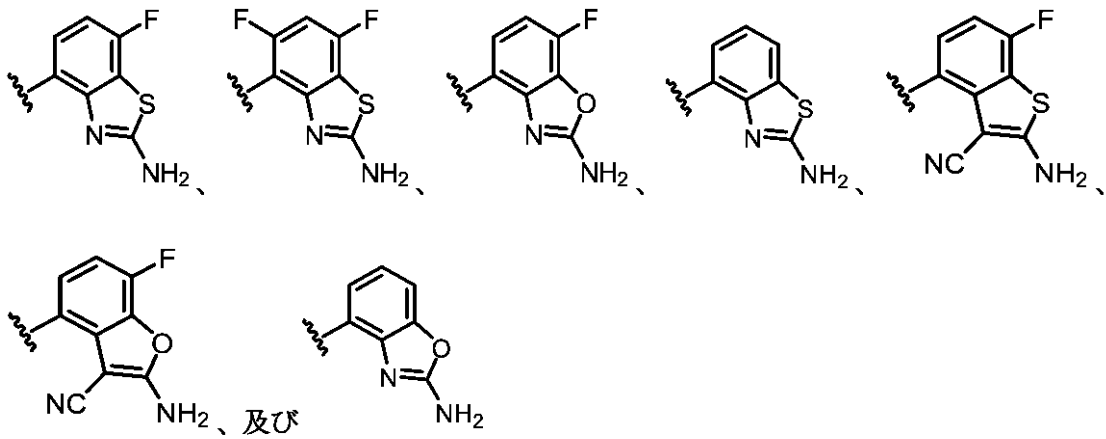
10

20

から選択される、実施形態 II-1 ~ II-39 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 3 4】

実施形態 II-41. R^6 が、
【化 3 2 3】



30

40

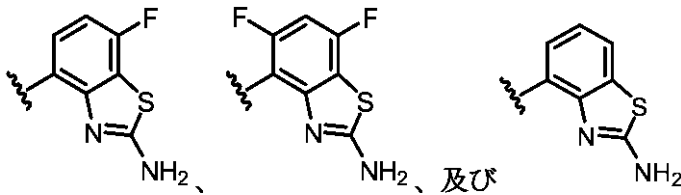
から選択される、実施形態 II-40 の化合物。

【0 7 3 5】

実施形態 II-42. R^6 が、

50

【化 3 2 4】



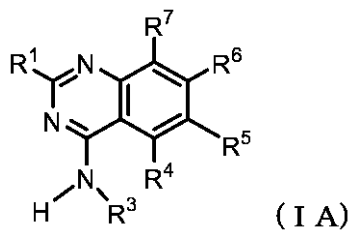
10

から選択される、実施形態 I I - 4 1 の化合物。

【0 7 3 6】

実施形態 I I - 4 3 . 式 I A で表される化合物：

【化 3 2 5】



(I A)

20

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

30

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

40

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

50

各 $R^{1,2}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の $R^{1,3}$ で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R¹⁻⁸ は、-OH、-OC₁₋₆アルキル、-CN、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R²⁰ は、-OH、-OC_{1~6}アルキル、-CN、-NH₂、-NHC_{1~6}アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 $R^{2,1}$ は、 $-OH$ 、 $-OC_{1\sim6}$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1\sim6}$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 $R^{2,2}$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【 0 7 3 7 】

実施形態Ⅱ-44. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態Ⅱ-43の化合物。

【 0 7 3 8 】

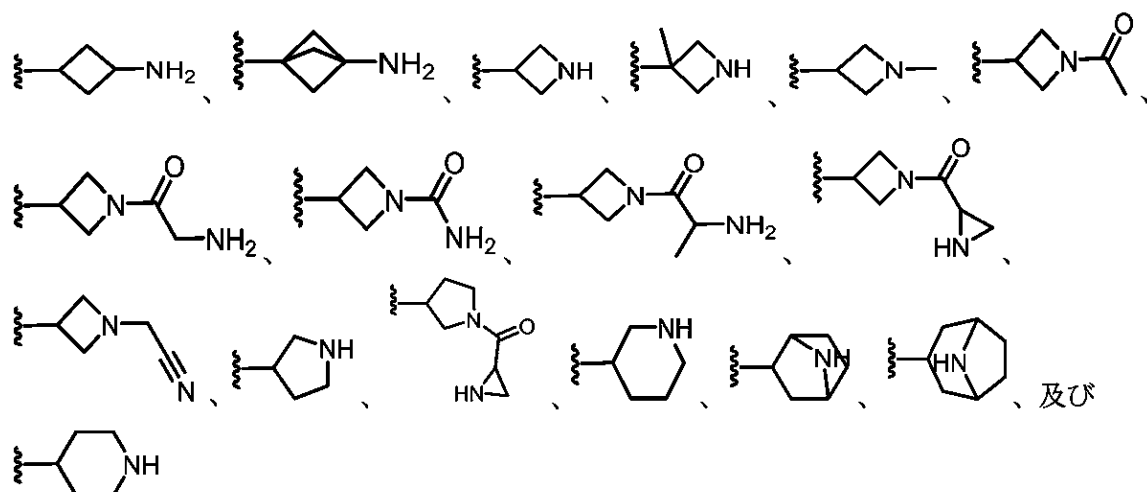
実施形態Ⅱ-45. R^3 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換された3～6員の炭素環または複素環である、実施形態Ⅱ-44の化合物。

【0739】

30

実施形態 II-46. R^3 が、

【化 3 2 6】



から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている、実施形態II-45の化合物。

【0740】

実施形態Ⅱ-47. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態Ⅱ-43の化合物。

【0741】

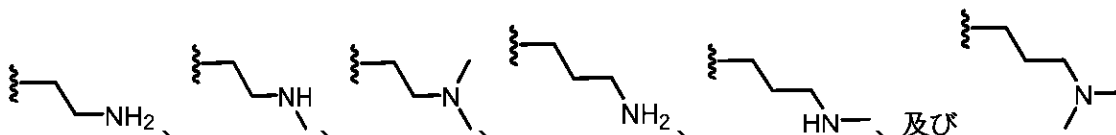
実施形態Ⅱ-48. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-47の化合物。

【0742】

実施形態Ⅱ-49. R^3 が、

【化327】

10



から選択される、実施形態Ⅱ-47またはⅡ-48の化合物。

【0743】

実施形態Ⅱ-50. R^3 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-47の化合物。

【0744】

実施形態Ⅱ-51. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態Ⅱ-43～Ⅱ-50のいずれか1つの化合物。

【0745】

実施形態Ⅱ-52. R^1 がHである、実施形態Ⅱ-43～Ⅱ-51のいずれか1つの化合物。

【0746】

実施形態Ⅱ-53. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態Ⅱ-43～Ⅱ-52のいずれか1つの化合物。

【0747】

実施形態Ⅱ-54. R^8 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された3～8員の複素環を含む、実施形態Ⅱ-53の化合物。

【0748】

実施形態Ⅱ-55. R^1 が、

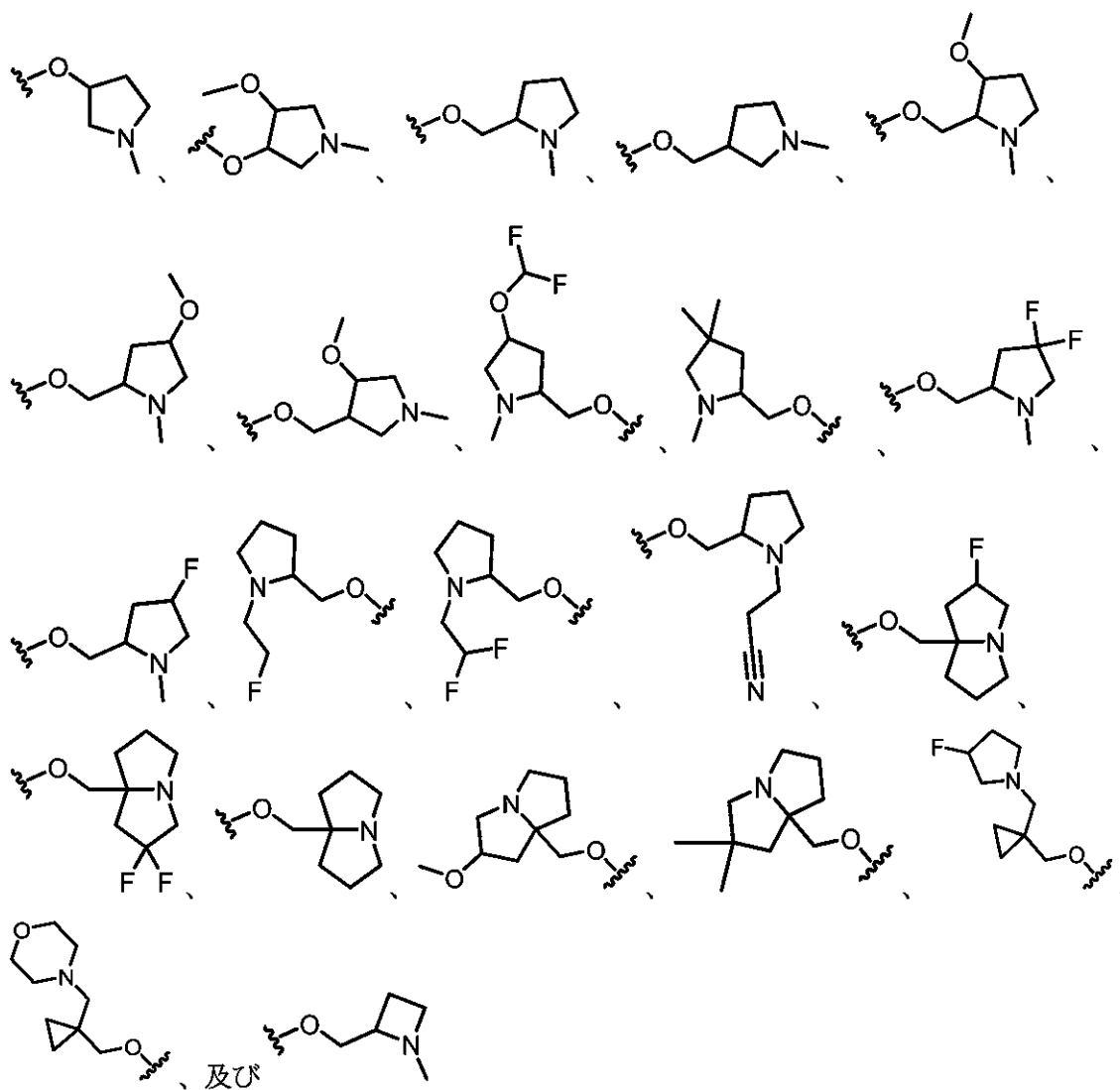
20

30

40

50

【化 3 2 8】



から選択される、実施形態Ⅱ-53またはⅡ-54の化合物。

【0749】

実施形態Ⅱ-56. R^1 が、

10

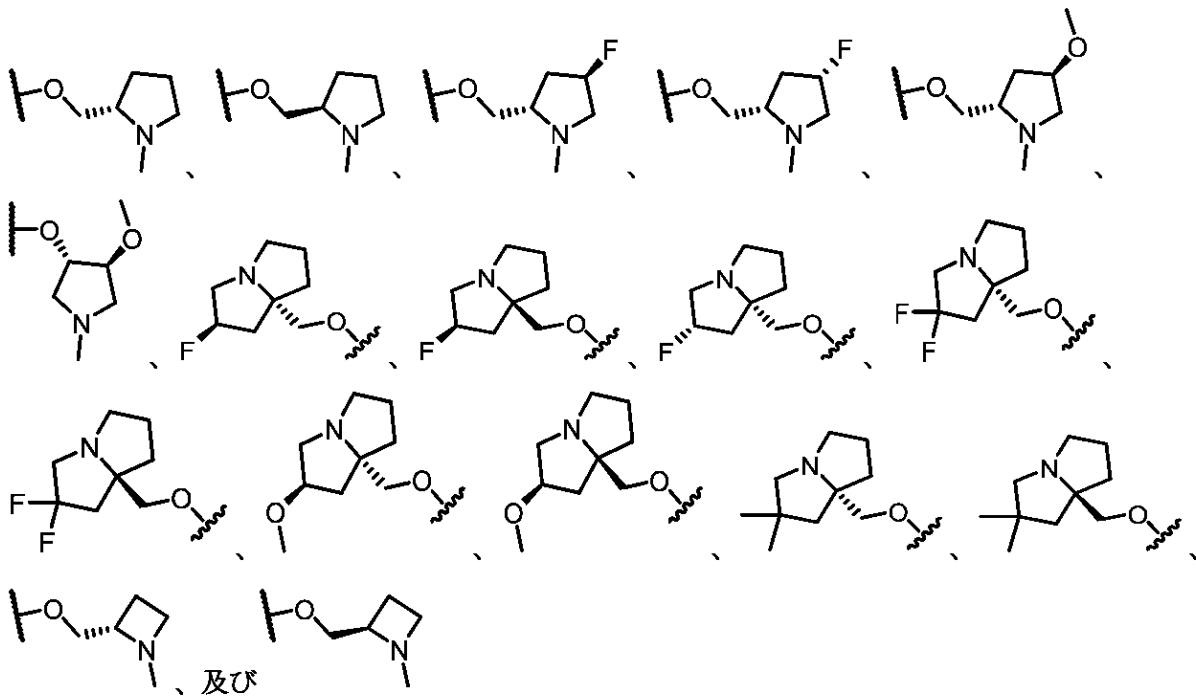
20

30

40

50

【化 3 2 9】



10

20

から選択される、実施形態 II-53 または II-54 の化合物。

【0750】

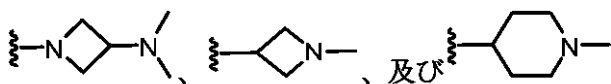
実施形態 II-57. R^1 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む 4～6 員の複素環である、実施形態 II-43～II-51 のいずれか 1 つの化合物。

【0751】

実施形態 II-58. R^1 が、

【化 3 3 0】

30



から選択される、実施形態 II-57 の化合物。

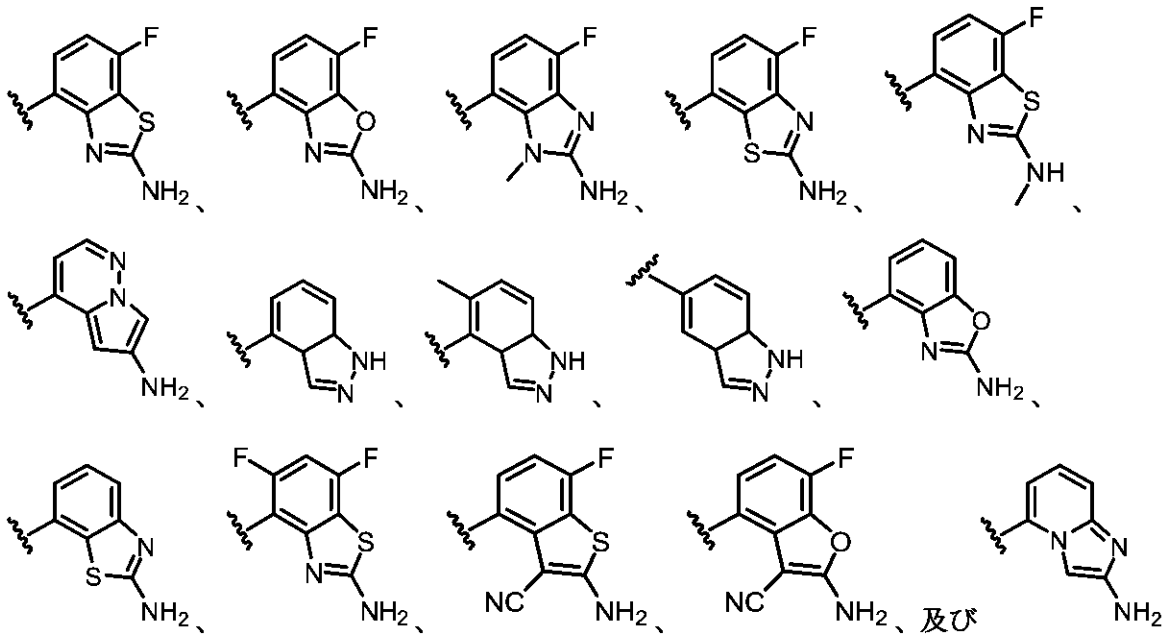
【0752】

実施形態 II-59. R^6 が、

40

50

【化 3 3 1】



10

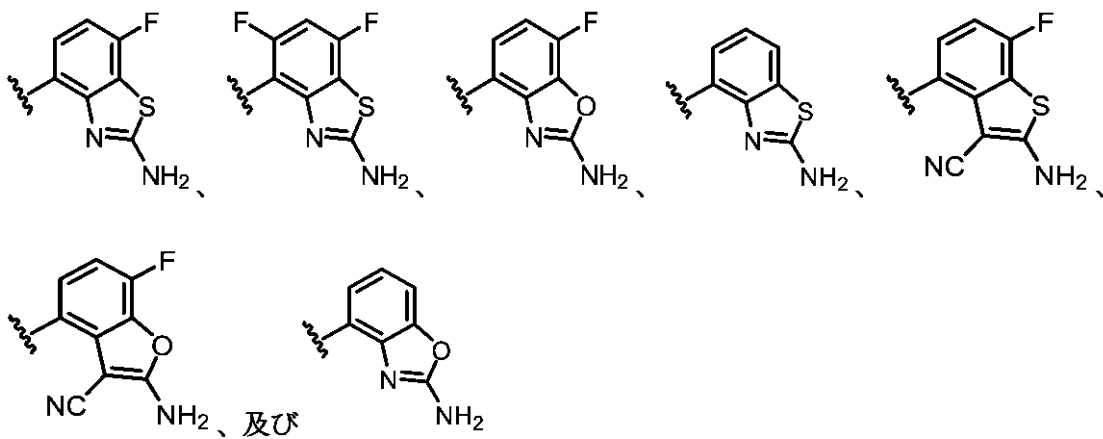
20

から選択される、実施形態 II - 43 ~ II - 58 のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 5 3】

実施形態 II - 60 . R⁶ が、

【化 3 3 2】



30

40

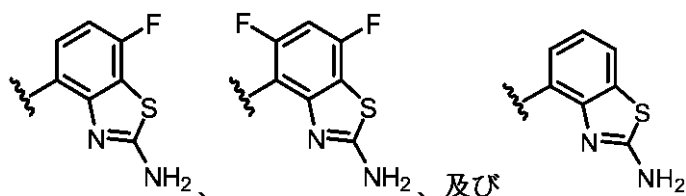
から選択される、実施形態 II - 59 の化合物。

【0 7 5 4】

実施形態 II - 61 . R⁶ が、

50

【化 3 3 3】



10

から選択される、実施形態 II-60 の化合物。

【0755】

実施形態 II-62. R^4 が H である、実施形態 II-43 ~ II-61 のいずれか 1 つの化合物。

【0756】

実施形態 II-63. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-43 ~ II-61 のいずれか 1 つの化合物。

【0757】

実施形態 II-64. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-43 ~ II-63 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0758】

実施形態 II-65. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-43 ~ II-64 のいずれか 1 つの化合物。

【0759】

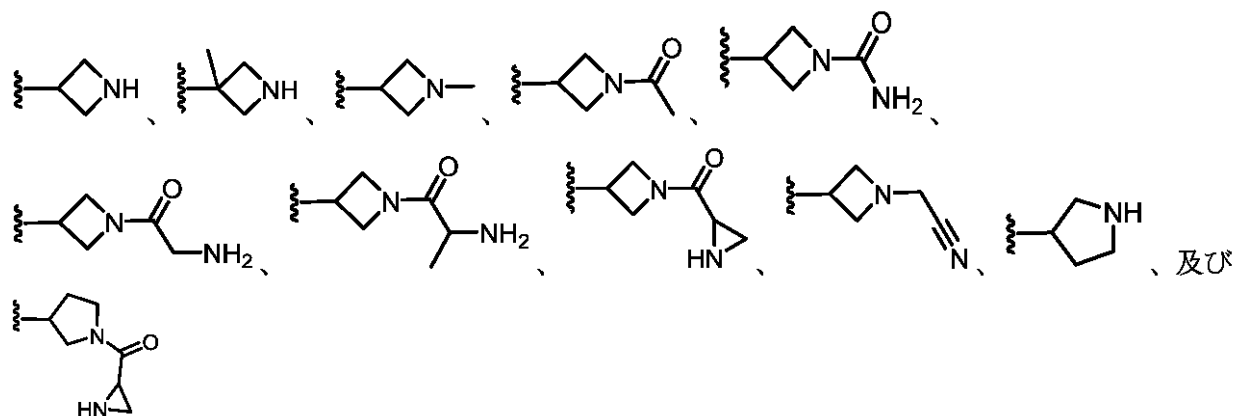
実施形態 II-66. (i) R^3 が、1 個の窒素原子を含む 4 または 5 員の複素環であり、前記複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、(ii) R^1 が $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、前記複素環または前記アルキル複素環の複素環は、1 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の環系である、実施形態 II-43 の化合物。

【0760】

30

実施形態 II-67. R^3 が、

【化 3 3 4】



40

から選択される、実施形態 II-66 の化合物。

【0761】

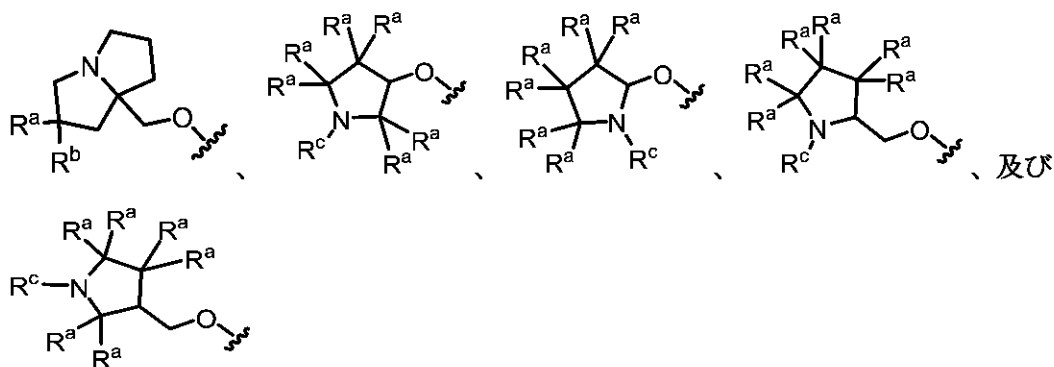
実施形態 II-68. (iii) R^4 が H であり、及び / または (iv) R^7 がハロゲンである、実施形態 II-66 または II-67 の化合物。

50

【0762】

実施形態Ⅱ-69. R^1 が、

【化335】



10

から選択され、ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態Ⅱ-66～Ⅱ-68 のいずれか 1 つの化合物。

【0763】

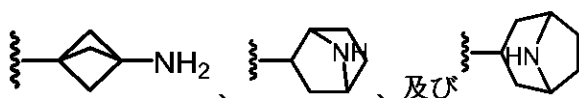
実施形態Ⅱ-70. (i) R^3 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換された架橋炭素環または複素環系であり、(ii) R^1 が $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、前記複素環または前記アルキル複素環の複素環は、1 個の窒素原子を含む 4～8 員の環系である、実施形態Ⅱ-43 の化合物。

20

【0764】

実施形態Ⅱ-71. R^3 が、

【化336】



30

から選択される、実施形態Ⅱ-71 の化合物。

【0765】

実施形態Ⅱ-72. (iii) R^4 が H であり、及び／または (iv) R^7 がハロゲンである、実施形態Ⅱ-70 またはⅡ-71 の化合物。

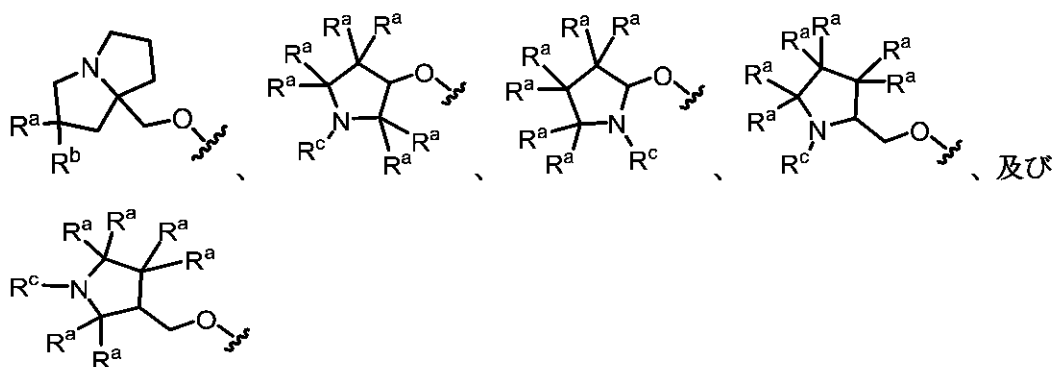
【0766】

実施形態Ⅱ-73. R^1 が、

40

50

【化 3 3 7】



10

から選択され、ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態 $II-70 \sim II-72$ のいずれか 1 つの化合物。

【0 7 6 7】

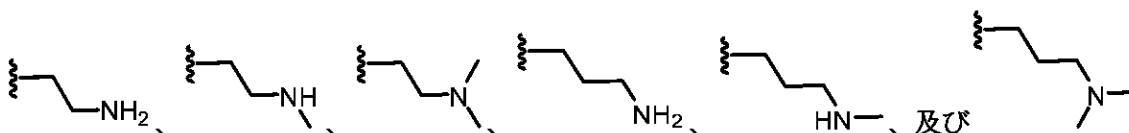
実施形態 $II-74$. (i) R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル- $N(R^{17})_2$ から選択され、(ii) R^1 は $-OR^8$ であり、ただし、 R^8 は複素環またはアルキル複素環であり、前記複素環またはアルキル複素環の複素環は、1 個の窒素原子を含む 4 ~ 8 員の環系である、実施形態 $II-43$ の化合物。

20

【0 7 6 8】

実施形態 $II-75$. R^3 が、

【化 3 3 8】



30

から選択される、実施形態 $II-74$ の化合物。

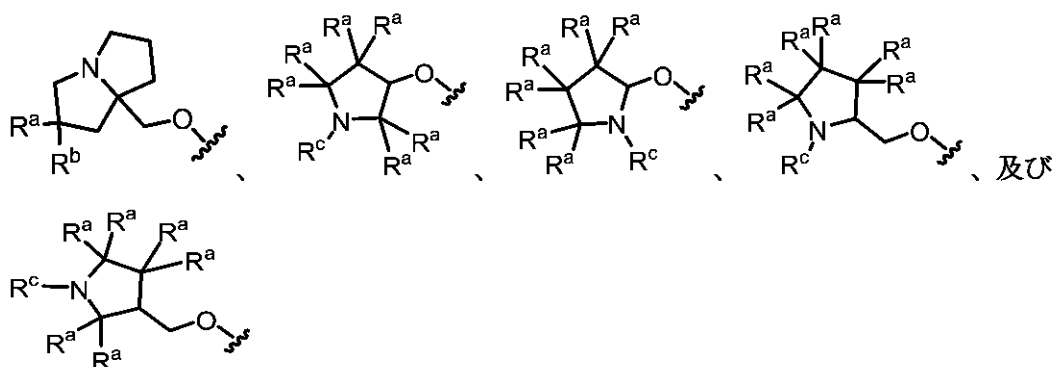
【0 7 6 9】

実施形態 $II-76$. (iii) R^4 が H であり、及び / または (iv) R^7 がハロゲンである、実施形態 $II-74$ または $II-75$ の化合物。

【0 7 7 0】

実施形態 $II-77$. R^1 が、

【化 3 3 9】



40

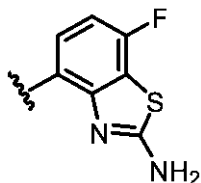
50

から選択され、ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態 II-74 ~ II-76 のいずれか 1 つの化合物。

【0771】

実施形態 II-78. R^6 が、

【化340】



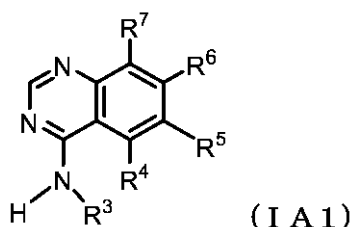
10

である、実施形態 II-66 ~ II-77 のいずれか 1 つの化合物。

【0772】

実施形態 II-79. 式 IA1 による化合物：

【化341】



20

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

30

R^1 は、H であり、

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

40

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

50

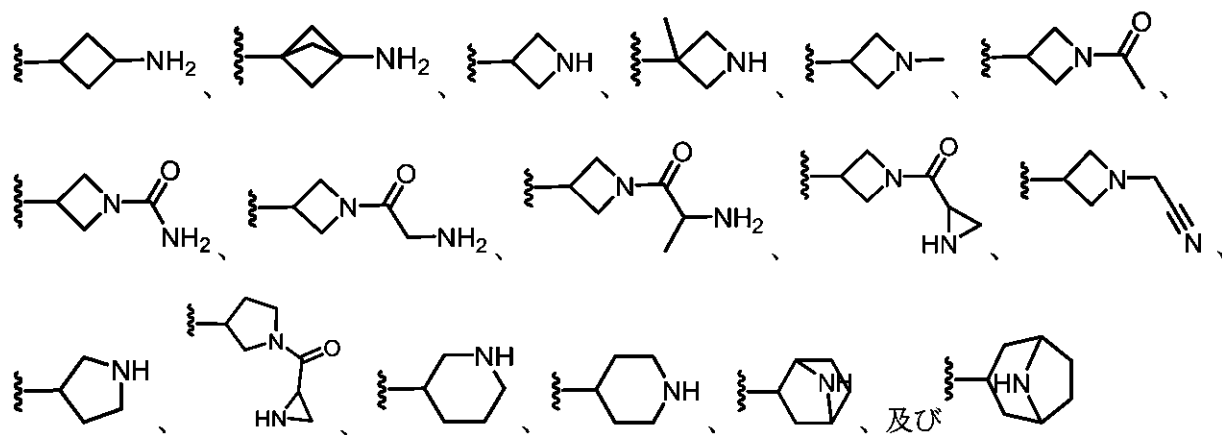
、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。
【0773】

実施形態Ⅱ-80. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態Ⅱ-79の化合物。

【 0 7 7 4 】

実施形態Ⅱ-81. R^3 が、

【化 3 4 2】



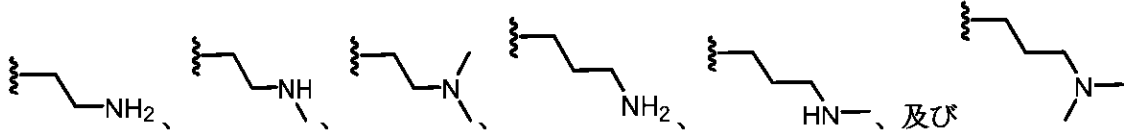
から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上のR¹⁰で置換されている、実施形態II-80の化合物。

【 0 7 7 5 】

実施形態Ⅱ-82. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態Ⅱ-79の化合物。

【0776】

実施形態Ⅱ-83. R^3 が、
【化343】



10

から選択される、実施形態Ⅱ-82の化合物。

【0777】

実施形態Ⅱ-84. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-82の化合物。

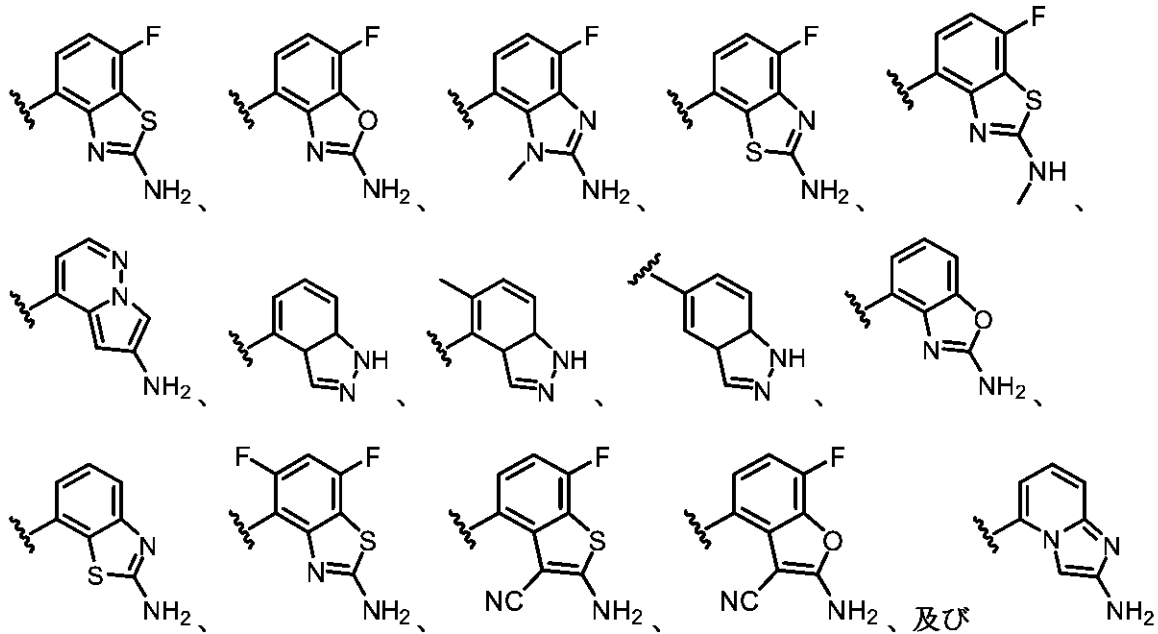
【0778】

実施形態Ⅱ-85. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態Ⅱ-79～Ⅱ-84のいずれか1つの化合物。

【0779】

実施形態Ⅱ-86. R^6 が、
【化344】

20



30

40

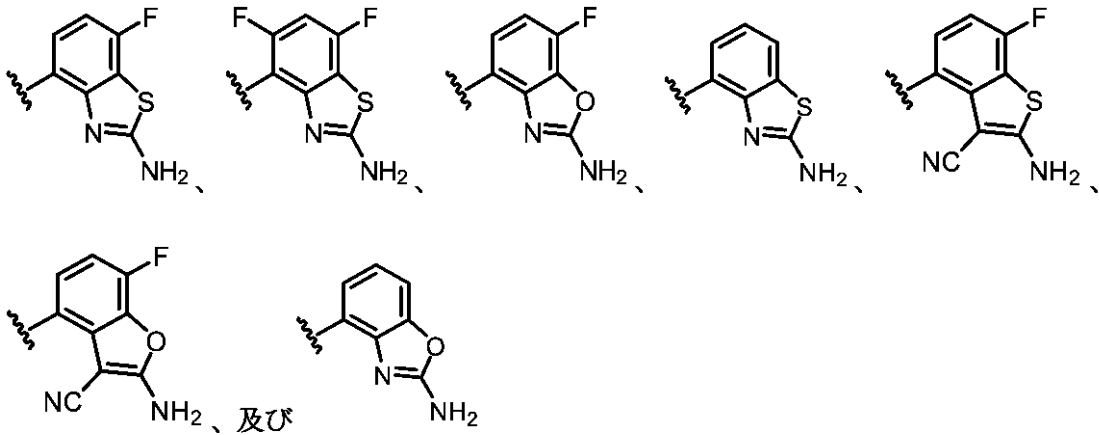
から選択される、実施形態Ⅱ-79～Ⅱ-85のいずれか1つの化合物。

【0780】

実施形態Ⅱ-87. R^6 が、

50

【化 3 4 5】



10

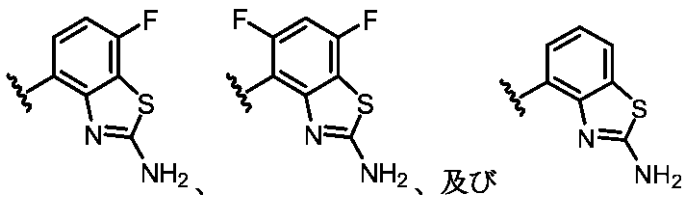
から選択される、実施形態 II-86 の化合物。

【0781】

実施形態 II-88. R^6 が、

【化 3 4 6】

20



から選択される、実施形態 II-87 の化合物。

【0782】

実施形態 II-89. R^4 が H である、実施形態 II-79 ~ II-88 のいずれか 1 つの化合物。

【0783】

実施形態 II-90. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-79 ~ II-88 のいずれか 1 つの化合物。

【0784】

実施形態 II-91. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-79 ~ II-90 のいずれか 1 つの化合物。

【0785】

実施形態 II-92. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-79 ~ II-91 のいずれか 1 つの化合物。

【0786】

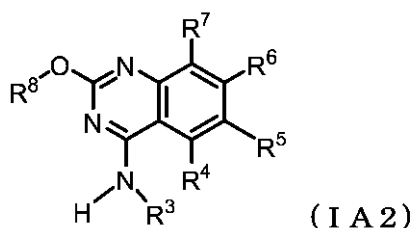
実施形態 II-93. 式 IA2 による化合物：

30

40

50

【化 3 4 7】



10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は $-OR^8$ であり；

R^2 は、H であり、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 6 員の炭素環、及び 3 ～ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

20

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ～ 6 員の炭素環、及び 3 ～ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

30

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

40

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル

50

、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される]。

【0787】

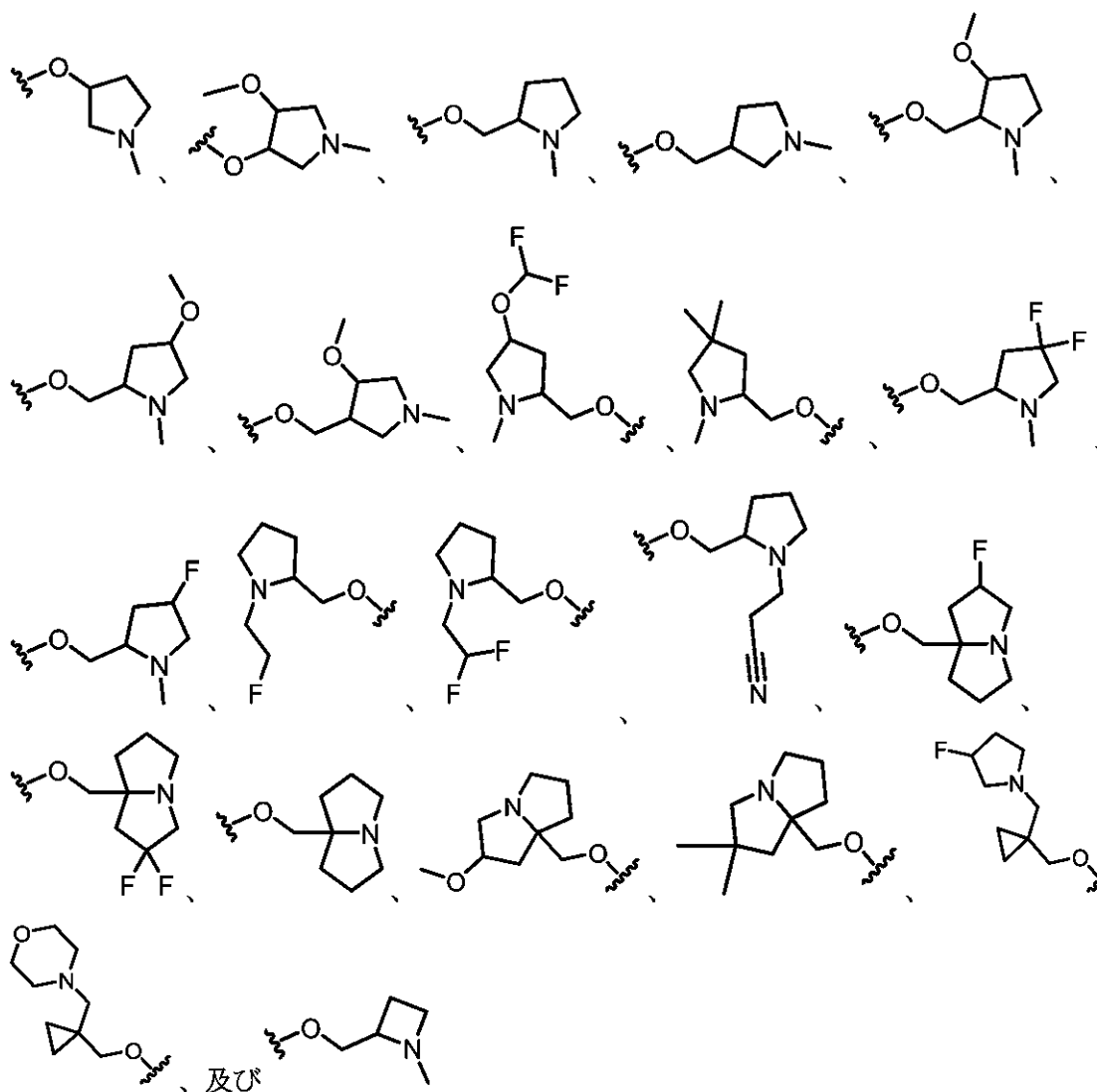
実施形態II-94. R^8 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された4～8員の複素環を含む、実施形態II-93の化合物。

10

【0788】

実施形態II-95. R^1 が、

【化348】



20

30

40

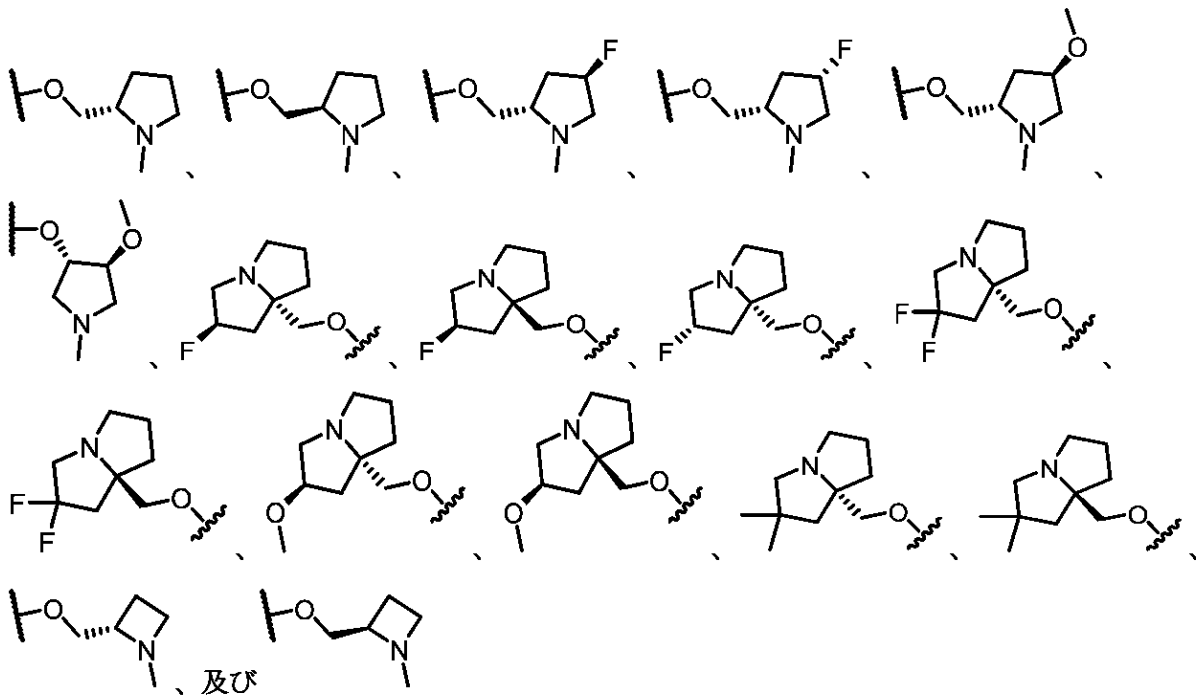
から選択される、実施形態II-93の化合物。

【0789】

実施形態II-96. R^1 が、

50

【化 3 4 9】



10

20

から選択される、実施形態 I I - 9 3 の化合物。

【 0 7 9 0】

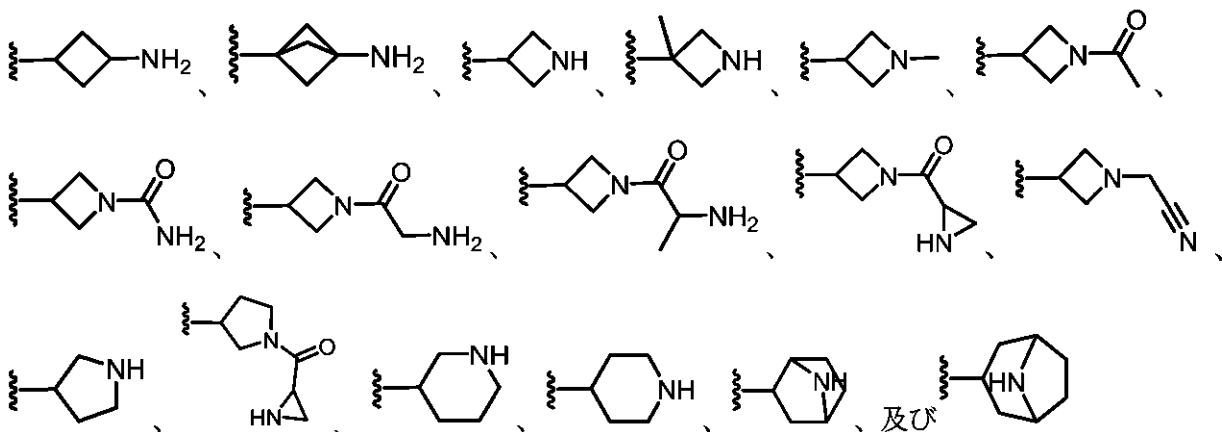
実施形態 I I - 9 7 . R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I I - 9 3 ~ I I - 9 6 のいずれか 1 つの化合物。

【 0 7 9 1】

実施形態 I I - 9 8 . R^3 が、

【化 3 5 0】

30



40

から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I I - 9 7 の化合物。

【 0 7 9 2】

実施形態 I I - 9 9 . R^3 が、1 つ以上の R^9 で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルから選択

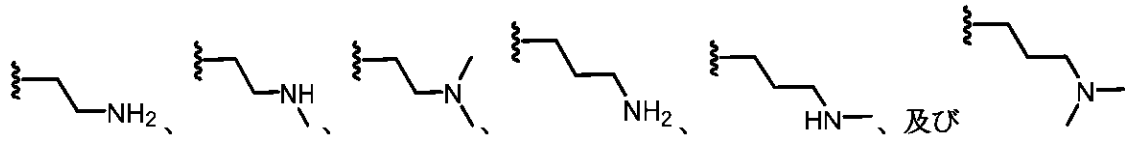
50

される、実施形態Ⅱ-93～Ⅱ-96のいずれか1つの化合物。

【0793】

実施形態Ⅱ-100. R^3 が、

【化351】



10

から選択される実施形態Ⅱ-99の化合物。

【0794】

実施形態Ⅱ-101. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-93～Ⅱ-96のいずれか1つの化合物。

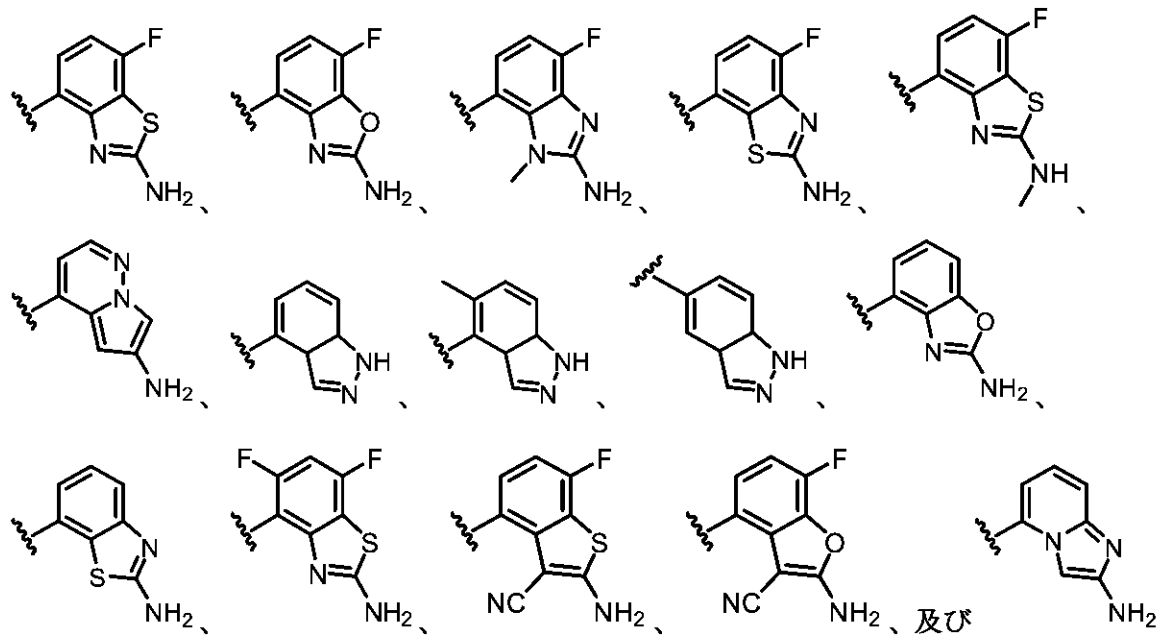
【0795】

実施形態Ⅱ-102. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態Ⅱ-93～Ⅱ-101のいずれか1つの化合物。

【0796】

実施形態Ⅱ-103. R^6 が、

【化352】



30

40

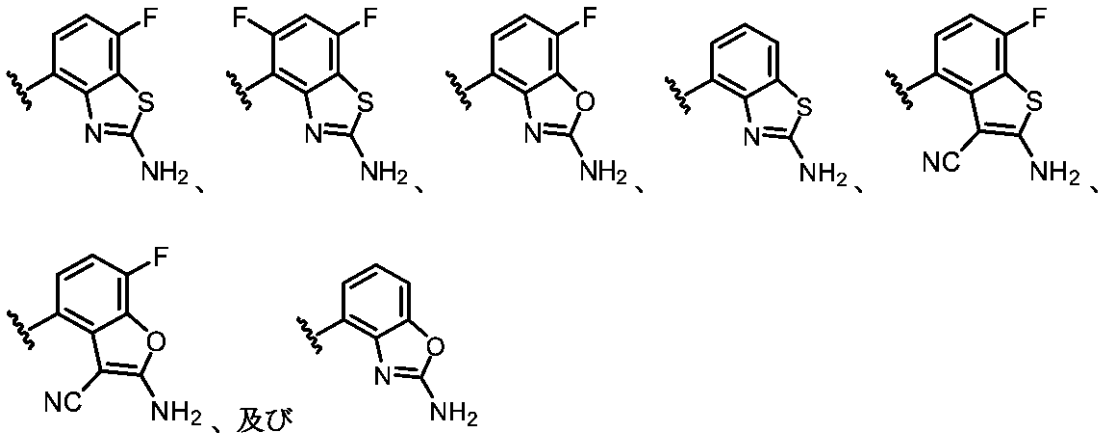
から選択される、実施形態Ⅱ-93～Ⅱ-102のいずれか1つの化合物。

【0797】

実施形態Ⅱ-104. R^6 が、

50

【化 3 5 3】



10

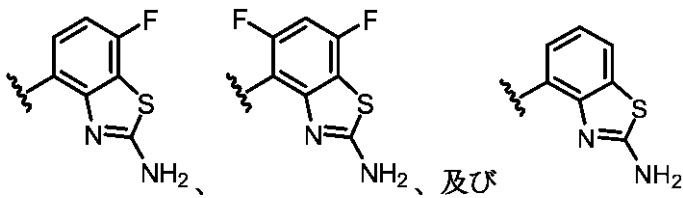
から選択される、実施形態 II-103 の化合物。

【0798】

実施形態 II-105. R^6 が、

【化 3 5 4】

20



から選択される、実施形態 II-104 の化合物。

【0799】

実施形態 II-106. R^4 が H である、実施形態 II-93 ~ II-105 のいずれか 1 つの化合物。

【0800】

実施形態 II-107. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-93 ~ II-105 のいずれか 1 つの化合物。

【0801】

実施形態 II-108. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-93 ~ II-107 のいずれか 1 つの化合物。

【0802】

実施形態 II-109. R^7 が水素である、実施形態 II-93 ~ II-108 のいずれか 1 つの化合物。

【0803】

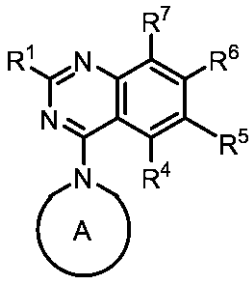
実施形態 II-110. 式 IB による化合物：

30

40

50

【化 3 5 5】



(I B)

10

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

20

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

30

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

40

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6 \text{ アルキル}$

50

、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び H から独立して選択される】。

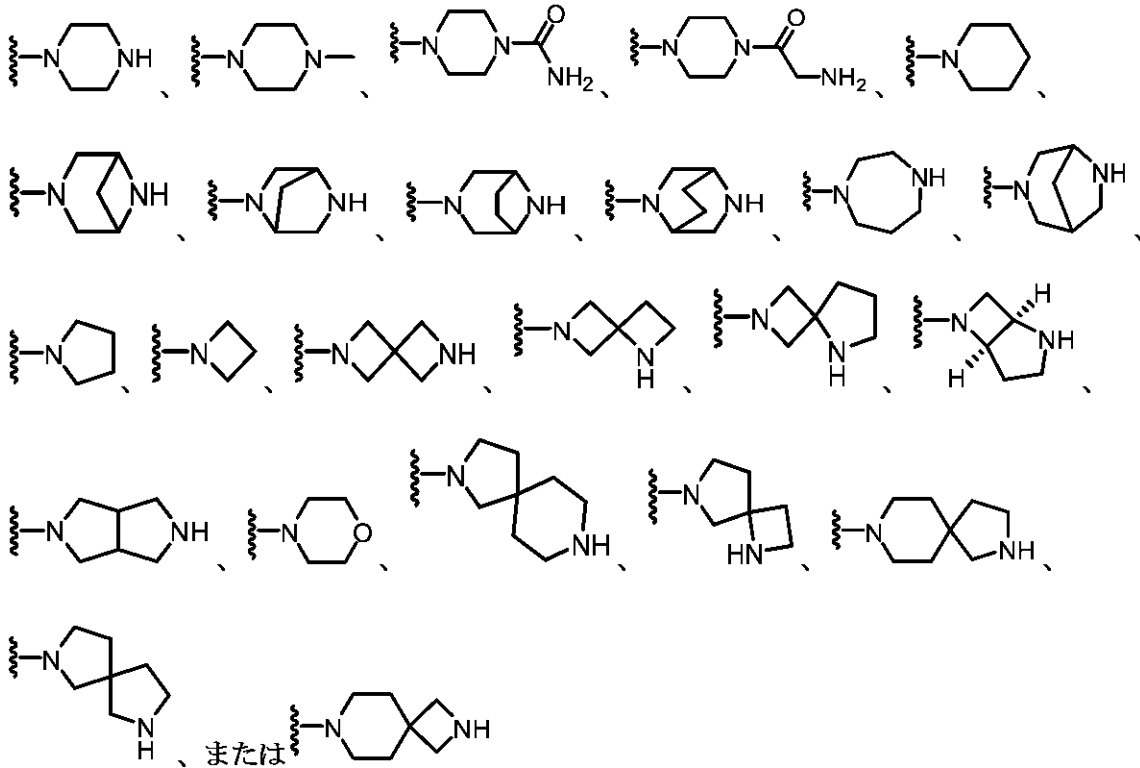
【0804】

実施形態 II-111. 環 A が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された 4～6 員の複素環である、実施形態 II-110 の化合物。

【0805】

実施形態 II-112. 環 A が下記構造を有する、実施形態 II-110 の化合物：

【化356】



(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0806】

実施形態 II-113. 環 A が下記構造を有する、実施形態 II-110 の化合物：

10

20

30

40

50

10



実施形態Ⅱ-114. 環Aが少なくとも2個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を含む基で置換されている、実施形態Ⅱ-110～Ⅱ-113のいずれか1つの化合物。

30

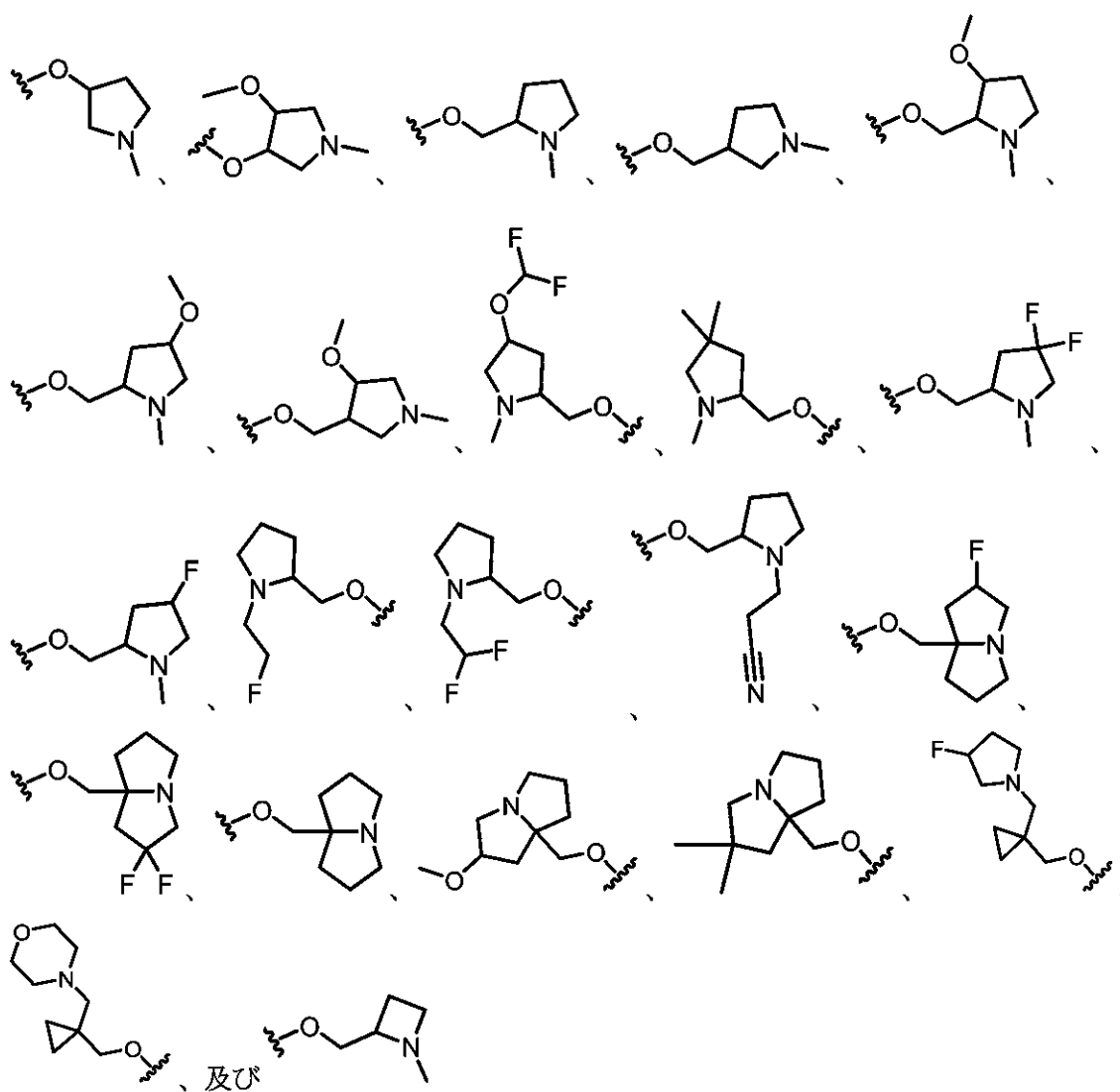
実施形態 II-115. R^1 が H である、実施形態 II-110 ~ II-114 のいずれか 1 つの化合物。

実施形態 II-116. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 II-110 ~ II-114 のいずれか 1 つの化合物。

実施形態 II-117. R^8 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された 3 ～ 8 員の複素環を含む、実施形態 II-116 の化合物。

40

【化 3 5 8】



から選択される、実施形態Ⅱ-117の化合物。

【0812】

実施形態Ⅱ-119. R^1 が、

10

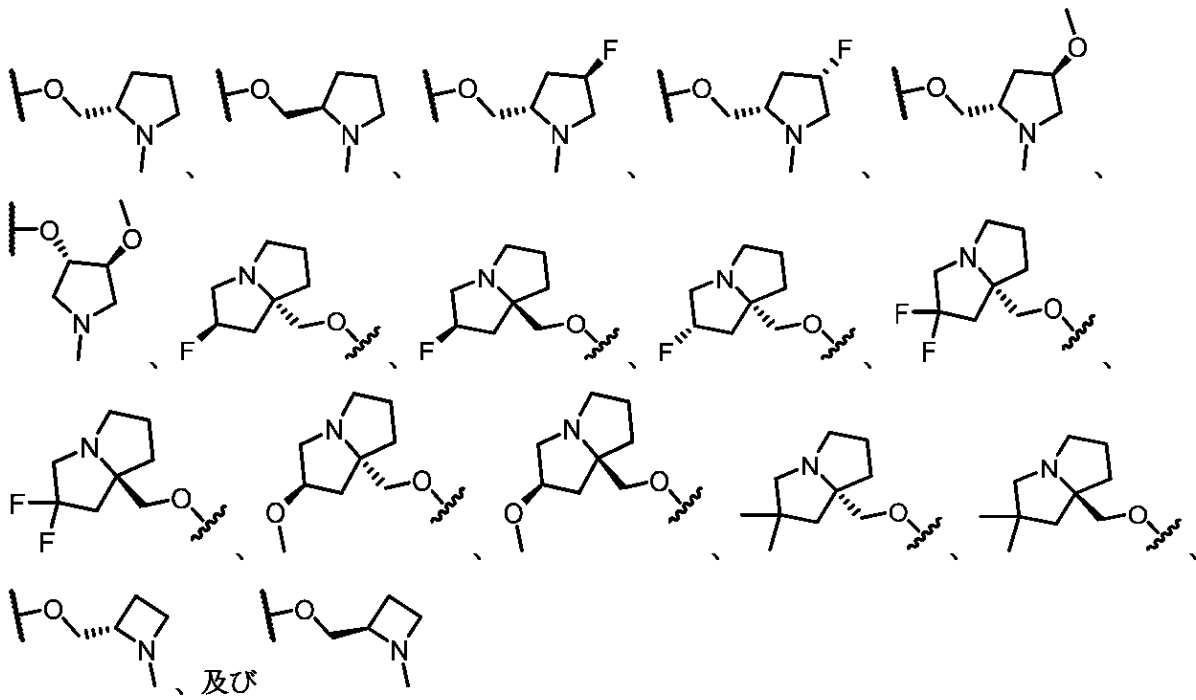
20

30

40

50

【化 3 5 9】



から選択される、実施形態 II-117 の化合物。

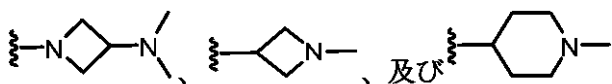
【0813】

実施形態 II-120. R^1 が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む 4～6 員の複素環である、実施形態 II-110～II-114 のいずれか 1 つの化合物。

【0814】

実施形態 II-121. R^1 が、

【化 3 6 0】



から選択される、実施形態 II-120 の化合物。

【0815】

実施形態 II-122. R^6 が、

10

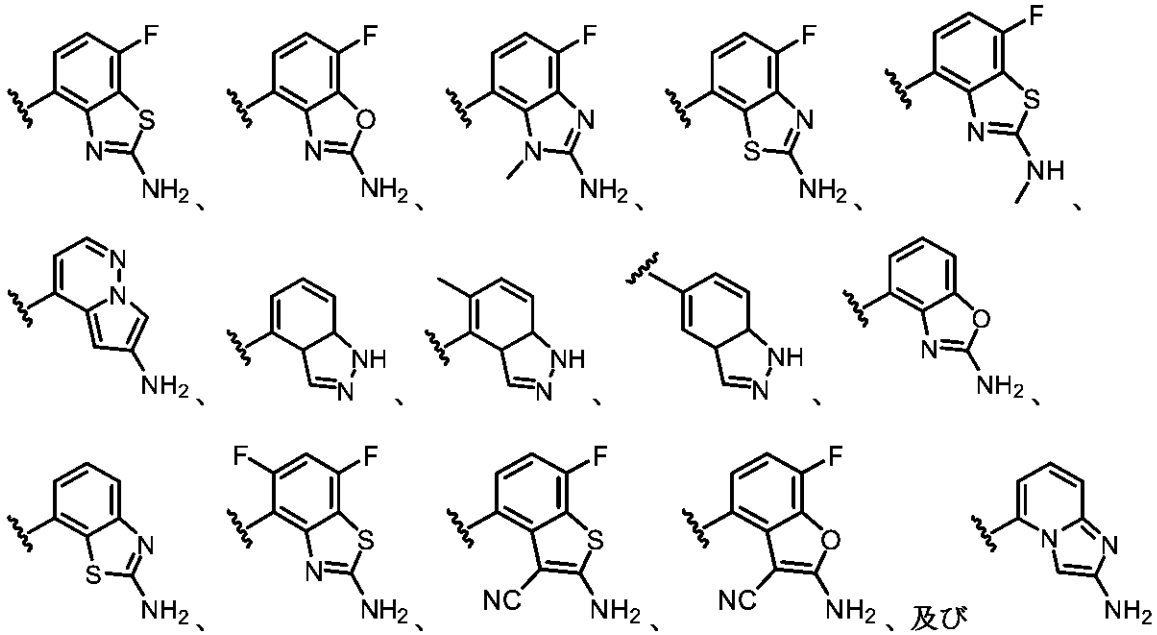
20

30

40

50

【化 3 6 1】



10

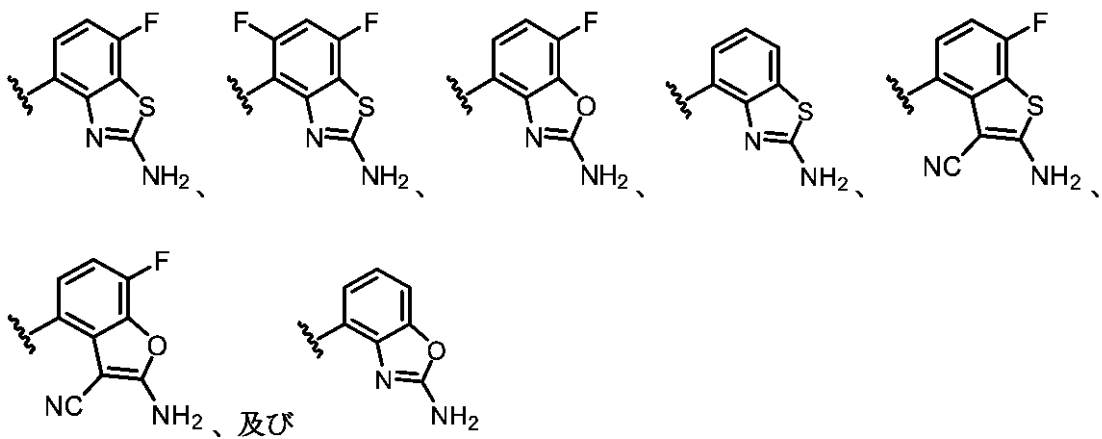
20

から選択される、実施形態Ⅱ-110～Ⅱ-121のいずれか1つの化合物。

【0816】

実施形態Ⅱ-123. R⁶が、

【化 3 6 2】



30

40

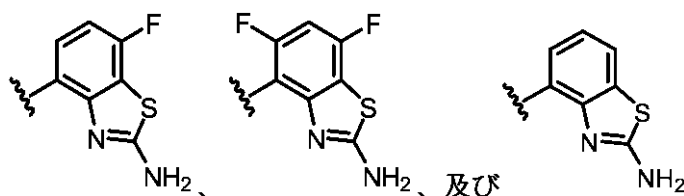
から選択される、実施形態Ⅱ-122の化合物。

【0817】

実施形態Ⅱ-124. R⁶が、

50

【化 3 6 3】



10

から選択される、実施形態 II-123 の化合物。

【0818】

実施形態 II-125. R^4 が H である、実施形態 II-110 ~ II-124 のいずれか 1 つの化合物。

【0819】

実施形態 II-126. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-110 ~ II-124 のいずれか 1 つの化合物。

【0820】

実施形態 II-127. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-110 ~ II-126 のいずれか 1 つの化合物。

20

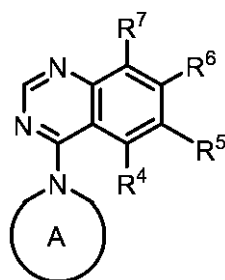
【0821】

実施形態 II-128. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-110 ~ II-127 のいずれか 1 つの化合物。

【0822】

実施形態 II-129. 式 IB1 による化合物：

【化 3 6 4】



(IB1)

30

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、

40

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

50

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6\text{アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルケニル}$ 、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ または $C_2\sim 6\text{アルケニル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6\text{アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6\text{アルキル}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim 6\text{アルキル}$ 及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6\text{アルキル}$ は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6\text{アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1\sim 6\text{アルキル}$ 、 $C_2\sim 6\text{アルケニル}$ 、及び H から独立して選択される]。 20

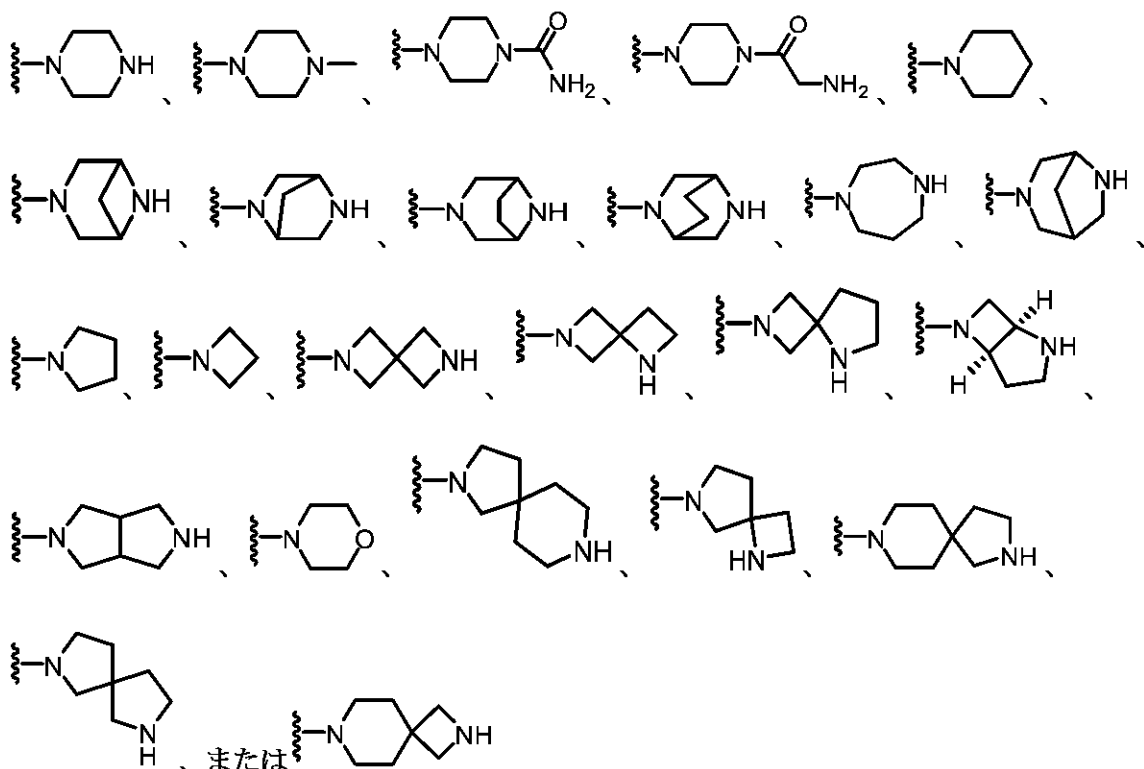
【0823】

実施形態 II-130. 環 A が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された 4～6 員の複素環である、実施形態 II-129 の化合物。

【0824】

実施形態 II-131. 環 A が下記構造を有する、実施形態 II-129 の化合物：

【化365】

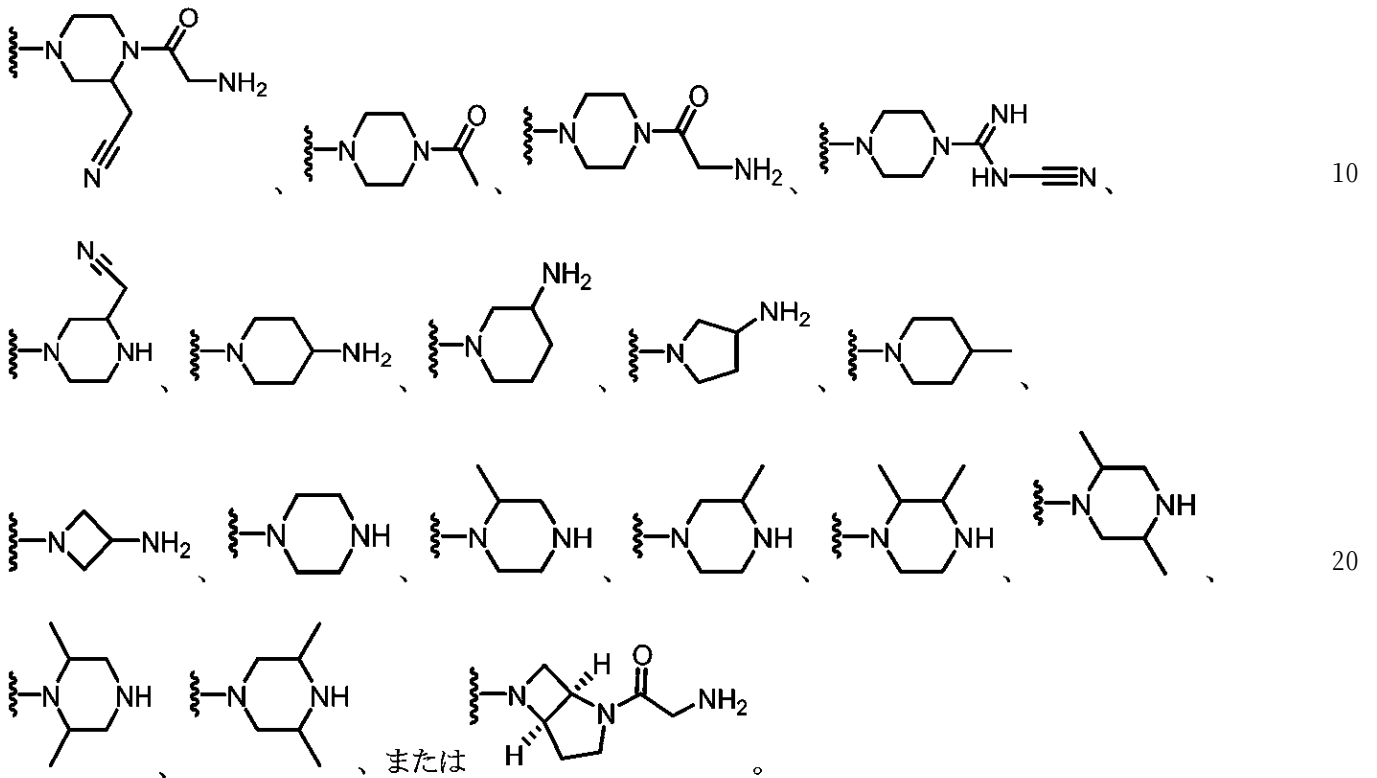


(環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【 0 8 2 5 】

実施形態 I I - 1 3 2 . 環 A が下記構造を有する、実施形態 I I - 1 1 4 の化合物 :

【 化 3 6 6 】



【 0 8 2 6 】

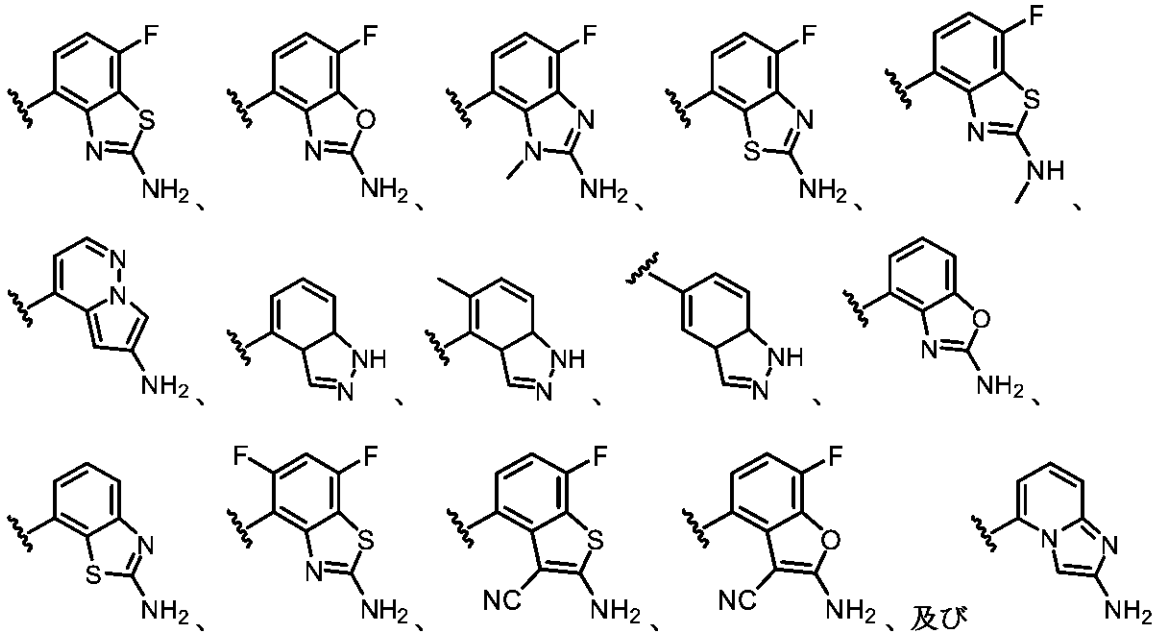
実施形態 I I - 1 3 3 . 環 A が少なくとも 2 個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を含む基で置換されている、実施形態 I I - 1 2 9 ~ I I - 1 3 2 のいずれか 1 つの化合物。

30

【 0 8 2 7 】

実施形態 I I - 1 3 4 . R^6 が、

【化 3 6 7】



10

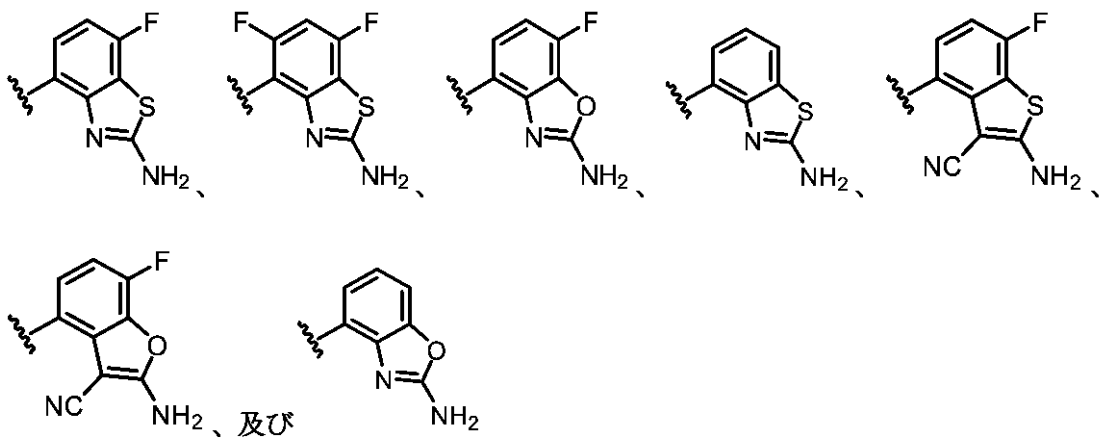
20

から選択される、実施形態Ⅱ－129～Ⅱ－133のいずれか1つの化合物。

【0828】

実施形態Ⅱ－135． R^6 が、

【化 3 6 8】



30

40

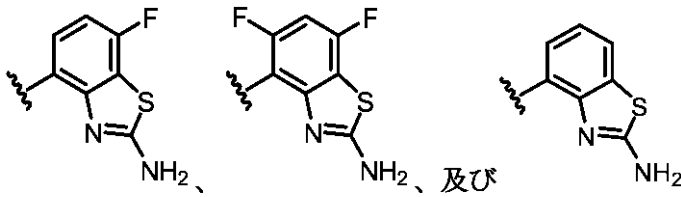
から選択される、実施形態Ⅱ－134の化合物。

【0829】

実施形態Ⅱ－136． R^6 が、

50

【化 3 6 9】



10

から選択される、実施形態 II-135 の化合物。

【0830】

実施形態 II-137. R^4 が H である、実施形態 II-129 ~ II-136 のいずれか 1 つの化合物。

【0831】

実施形態 II-138. R^4 が水素である、実施形態 II-129 ~ II-136 のいずれか 1 つの化合物。

【0832】

実施形態 II-139. R^5 が水素である、実施形態 II-129 ~ II-138 のいずれか 1 つの化合物。

20

【0833】

実施形態 II-140. R^7 が水素である、実施形態 II-129 ~ II-139 のいずれか 1 つの化合物。

【0834】

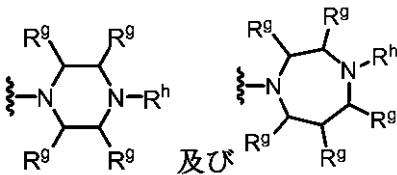
実施形態 II-141. 環 A が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されたピペラジンまたはジアゼパンである、実施形態 II-129 の化合物。

【0835】

実施形態 II-142. 環 A が、

【化 3 7 0】

30



から選択され、

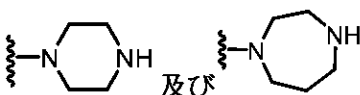
ただし、各 R^g は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態 II-141 の化合物。

40

【0836】

実施形態 II-143. 環 A が、

【化 3 7 1】



50

から選択される、実施形態Ⅱ-142の化合物。

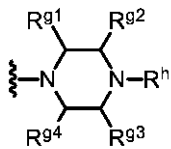
【0837】

実施形態Ⅱ-144．環Aが、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系である、実施形態Ⅱ-129の化合物。

【0838】

実施形態Ⅱ-145．環Aが、

【化372】



10

から選択され、

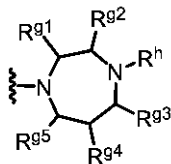
ただし、(a) R^{g1} と R^{g3} または(b) R^{g2} と R^{g3} は、互いに結合して4～6員を含む第2の環を形成し、前記第2の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_{1\sim6}$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態Ⅱ-144の化合物。

20

【0839】

実施形態Ⅱ-146．環Aが、

【化373】



30

から選択され、

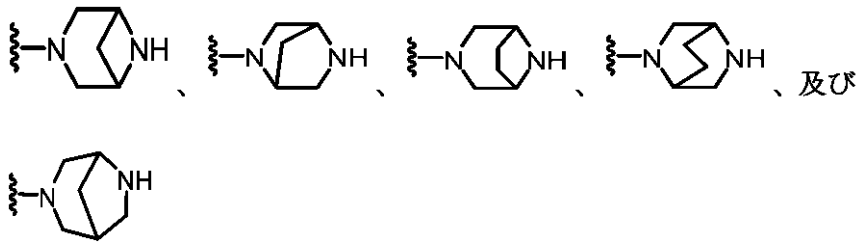
ただし、 R^{g2} と R^{g4} とは、互いに結合して4～6員を含む第2の環を形成し、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} は、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_{1\sim6}$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態Ⅱ-144の化合物。

【0840】

実施形態Ⅱ-147．環Aが、

40

【化 3 7 4】



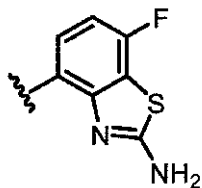
10

から選択される、実施形態 II - 144 の化合物。

【0841】

実施形態 II - 148 . R^6 が、

【化 3 7 5】



20

である、実施形態 II - 141 ~ II - 147 のいずれか 1 つの化合物。

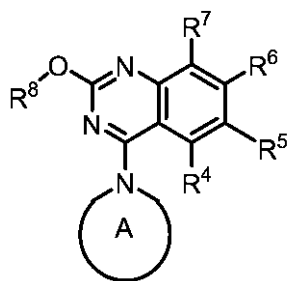
【0842】

実施形態 II - 149 . R^7 がハロゲンであり、及び / または R^4 が H である、実施形態 II - 141 ~ II - 148 のいずれか 1 つの化合物。

【0843】

実施形態 II - 150 . 式 IB2 による化合物：

【化 3 7 6】



(IB2)

40

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、 R^1 は $-OR^8$ であり；

環 A は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環であり、 R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

50

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0844】

実施形態 II-151. 環 A が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された 4～6 員の複素環である、実施形態 II-150 の化合物。

【0845】

実施形態 II-152. 環 A が下記構造を有する、実施形態 II-150 の化合物：

10

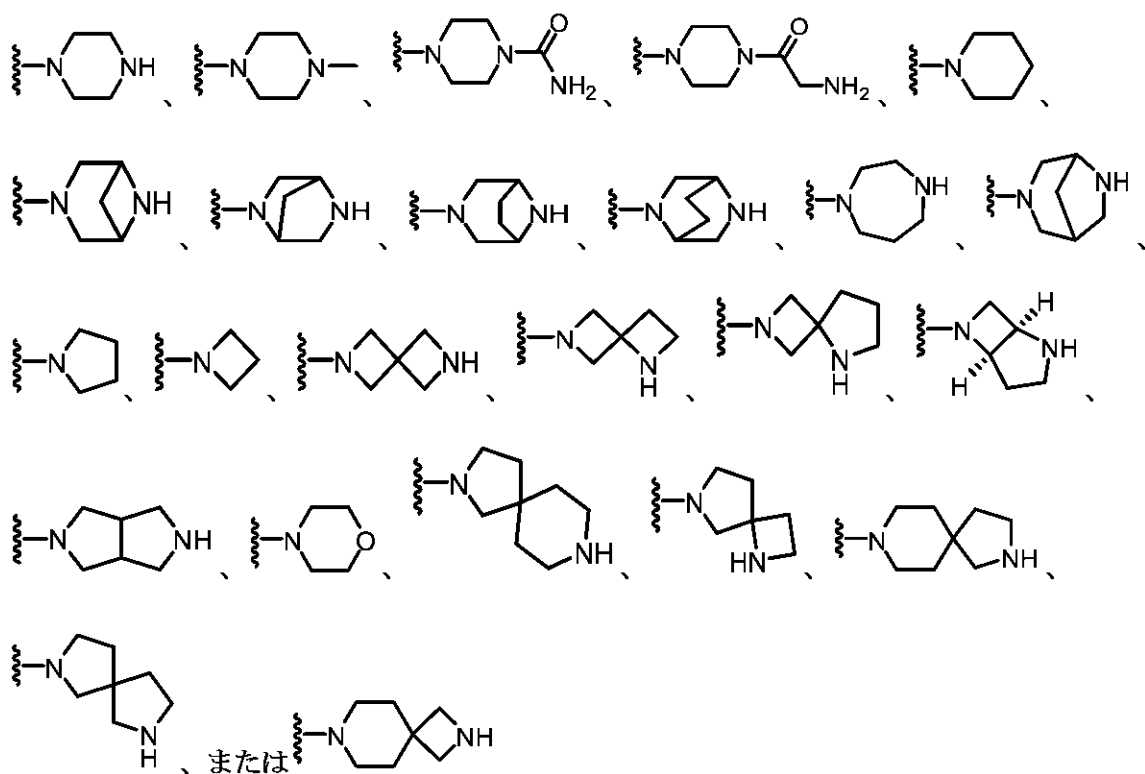
20

30

40

50

【化 3 7 7】



10

20

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0 8 4 6】

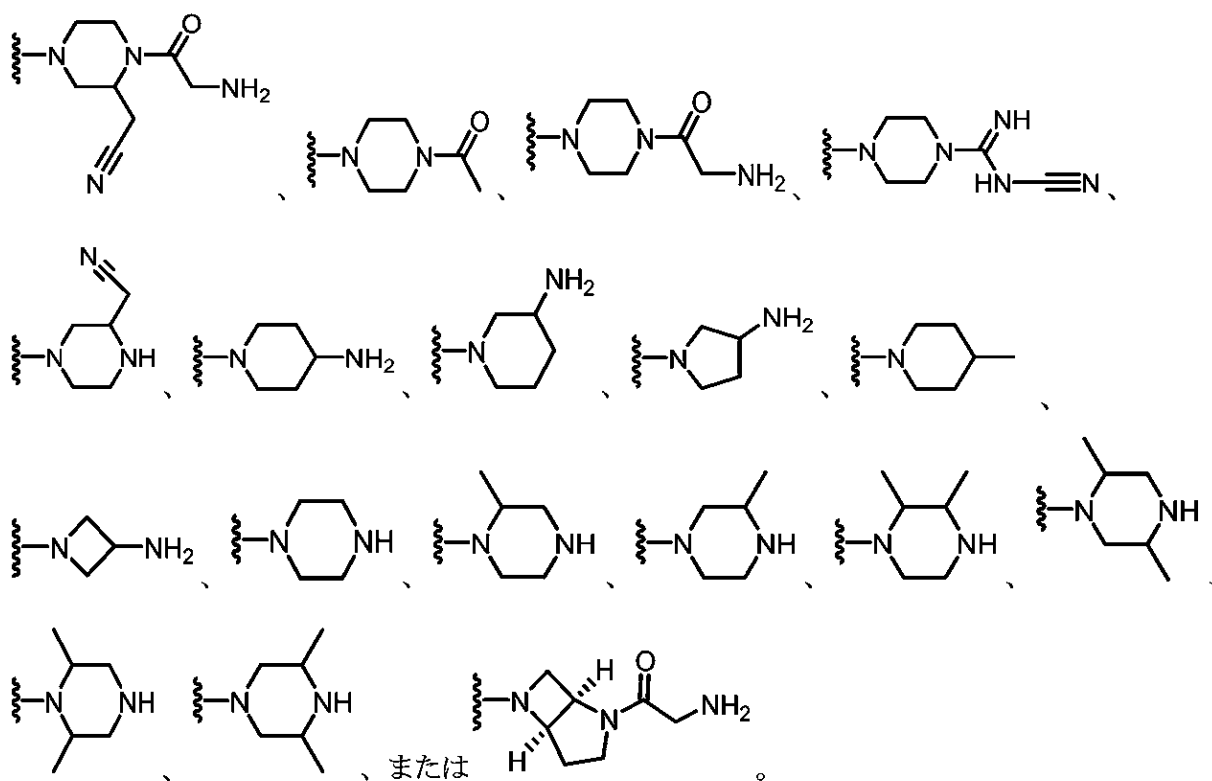
実施形態 I I - 1 5 3 . 環 A が下記構造を有する、実施形態 I I - 1 5 0 の化合物：

30

40

50

【化 3 7 8】



10

20

【 0 8 4 7 】

実施形態Ⅱ-154. 環Aが少なくとも2個の窒素原子を含み、及び／またはアミノ部分を含む基で置換されている、実施形態Ⅱ-150～Ⅱ-153のいずれか1つの化合物。

【 0 8 4 8 】

実施形態Ⅱ-155. R^8 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された3～8員の複素環を含む、実施形態Ⅱ-150～Ⅱ-154のいずれか1つの化合物

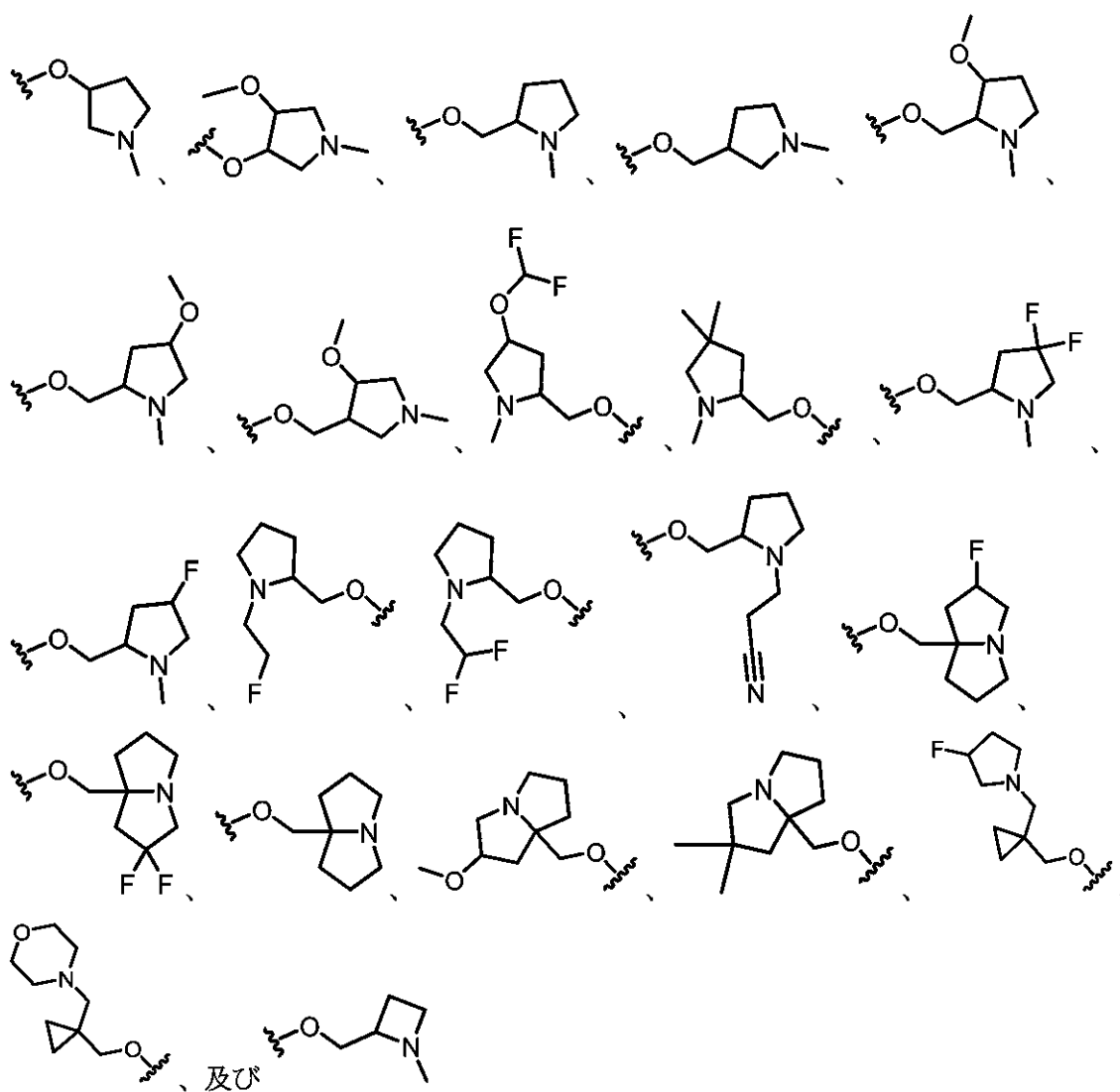
30

【 0 8 4 9 】

実施形態ⅠⅠ－１５６． R^1 が、

40

【化 3 7 9】



から選択される、実施形態 II-150～II-154のいずれか1つの化合物。

【0850】

実施形態 II-157. R^1 が、

10

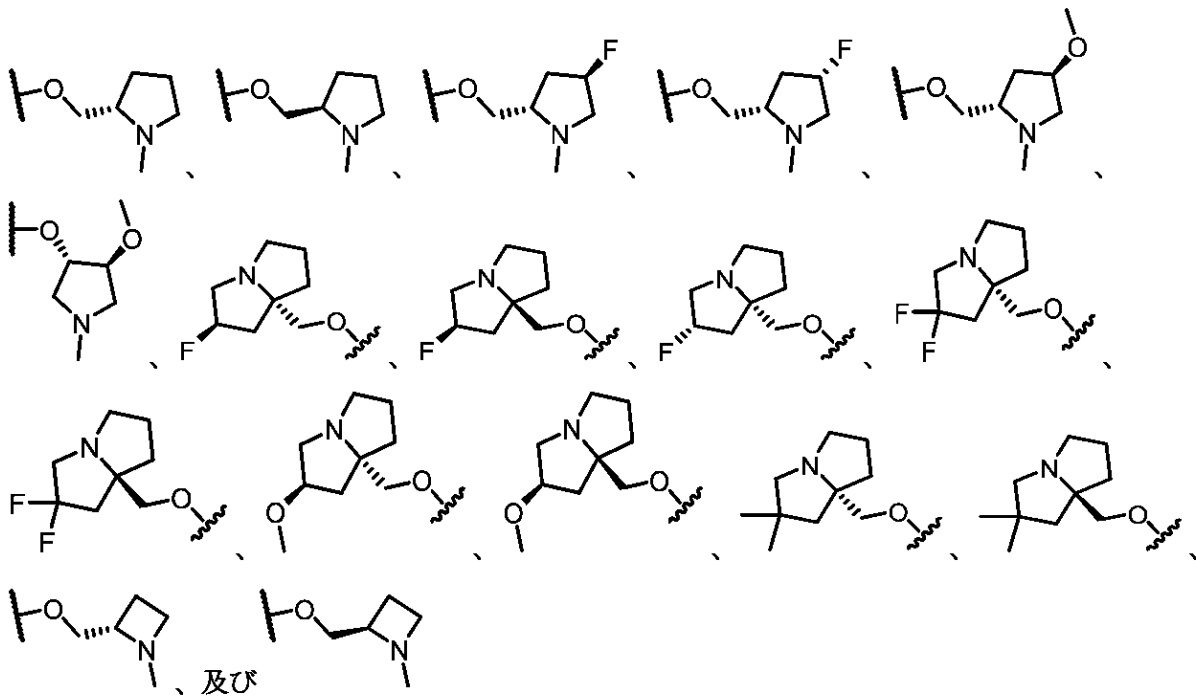
20

30

40

50

【化 3 8 0】



10

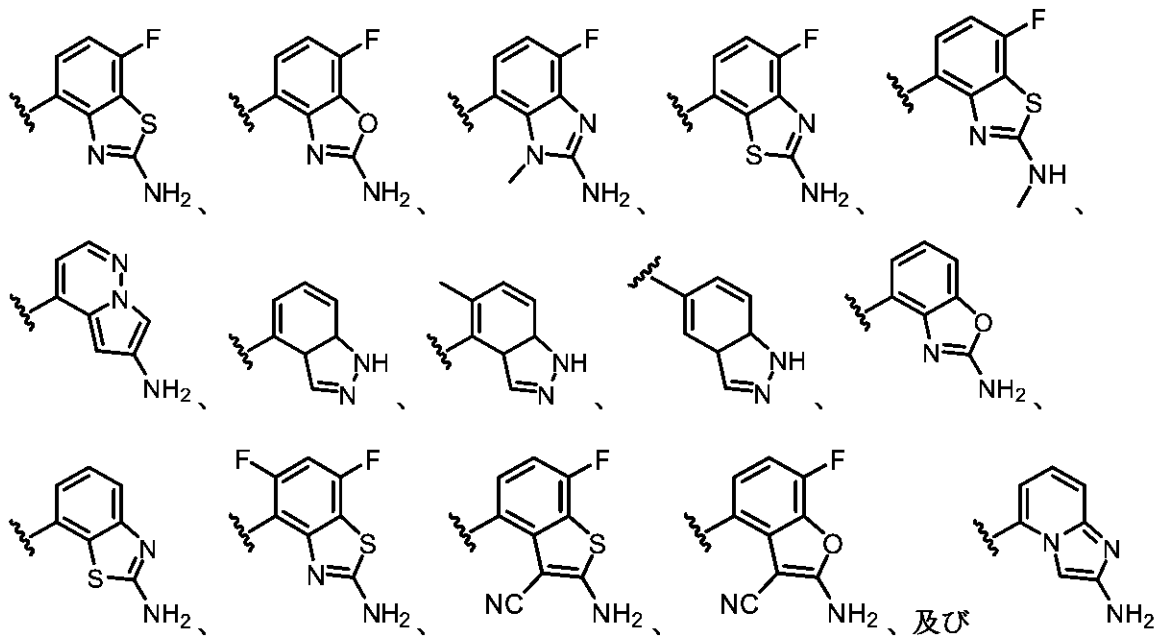
20

から選択される、実施形態 II-150～II-154のいずれか1つの化合物。

【0 8 5 1】

実施形態 II-158. R^6 が、

【化 3 8 1】



30

40

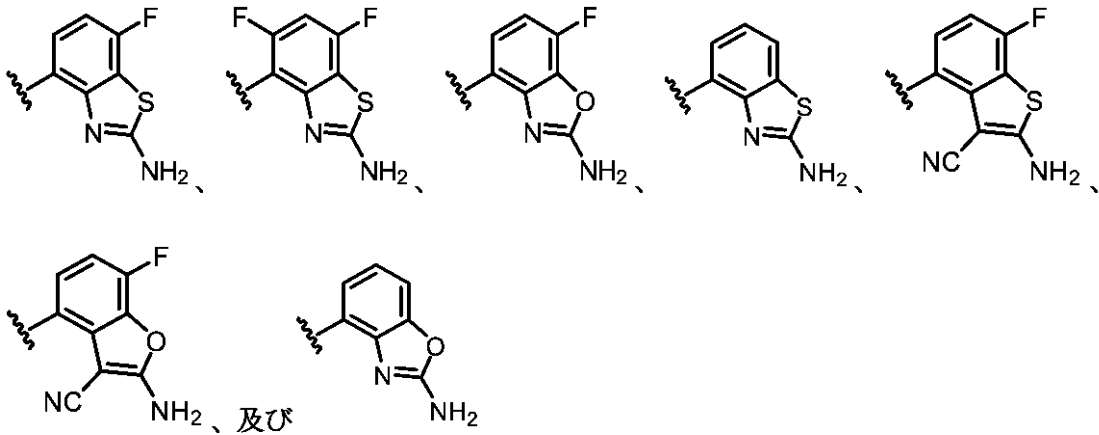
から選択される、実施形態 II-150～II-157のいずれか1つの化合物。

【0 8 5 2】

実施形態 II-159. R^6 が、

50

【化 3 8 2】



10

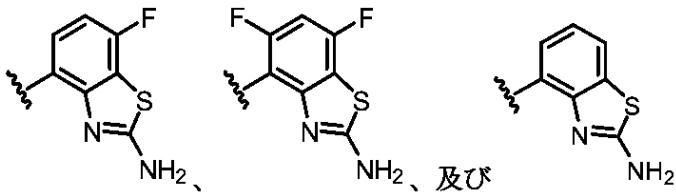
から選択される、実施形態 II-158 の化合物。

【0 8 5 3】

実施形態 II-160. R^6 が、

【化 3 8 3】

20



30

から選択される、実施形態 II-159 の化合物。

【0 8 5 4】

実施形態 II-161. R^4 が H である、実施形態 II-150 ~ II-160 のいずれか 1 つの化合物。

【0 8 5 5】

実施形態 II-162. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-150 ~ II-160 のいずれか 1 つの化合物。

【0 8 5 6】

実施形態 II-163. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-150 ~ II-162 のいずれか 1 つの化合物。

40

【0 8 5 7】

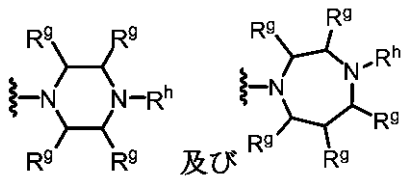
実施形態 II-164. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-150 ~ II-163 のいずれか 1 つの化合物。

【0 8 5 8】

実施形態 II-165. 環 A が、

50

【化 3 8 4】



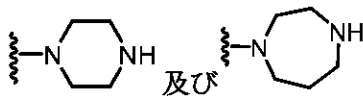
から選択され、

ただし、各 R^g は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態 II-150 の化合物。

【0 8 5 9】

実施形態 II-166 . 環 A が、

【化 3 8 5】



から選択される、実施形態 II-165 の化合物。

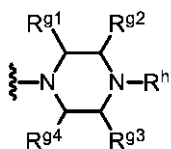
【0 8 6 0】

実施形態 II-167 . 環 A が、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系である、実施形態 II-150 の化合物。

【0 8 6 1】

実施形態 II-168 . 環 A が、

【化 3 8 6】



から選択され、

ただし、(a) R^{g1} と R^{g3} または (b) R^{g2} と R^{g3} は、互いに結合して 4 ~ 6 員を含む第 2 の環を形成し、前記第 2 の環の一部ではない R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} のいずれかは、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1 \sim 6$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態 II-167 の化合物。

【0 8 6 2】

実施形態 II-169 . 環 A が、

10

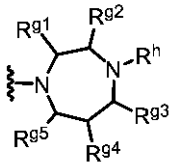
20

30

40

50

【化 3 8 7】



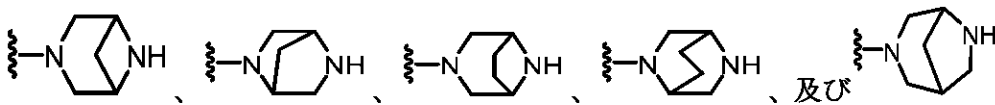
から選択され、

ただし、 R^{g2} と R^{g4} は、互いに結合して4～6員を含む第2の環を形成し、 R^{g1} 、 R^{g3} 、及び R^{g5} は、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、 R^h は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、及び $-C(O)C_1\sim 6$ アルキル NH_2 から選択される、実施形態II-167の化合物。

【0863】

実施形態II-170．環Aが、

【化 3 8 8】

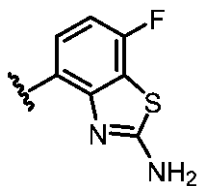


から選択される、実施形態II-167の化合物。

【0864】

実施形態II-171． R^6 が、

【化 3 8 9】



である、実施形態II-165～II-170のいずれか1つの化合物。

【0865】

実施形態II-172． R^7 がハロゲンであり、及び／または R^4 がHである、実施形態II-165～II-171のいずれか1つの化合物。

【0866】

実施形態II-173． R^1 が、

10

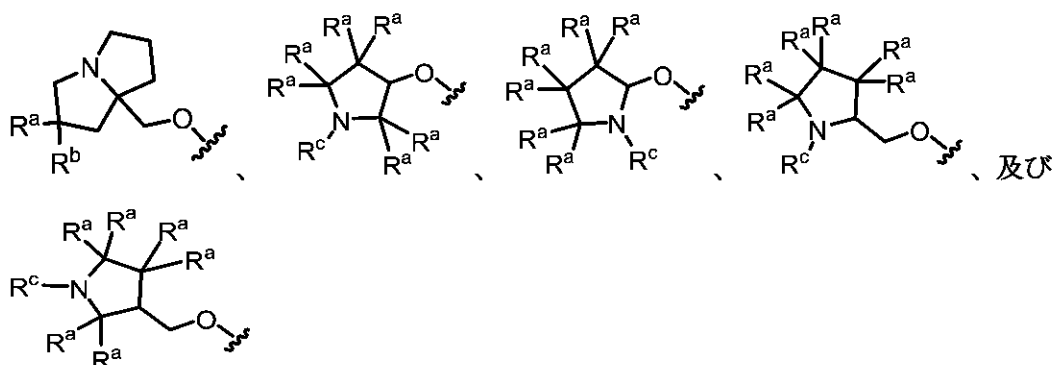
20

30

40

50

【化 3 9 0】



10

から選択され、

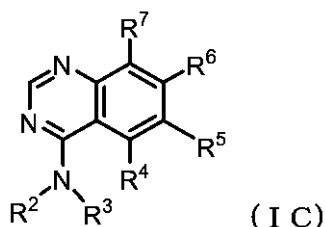
ただし、各 R^a 及び R^b は、ハロゲン、C₁～6 アルキル、-OR^{1 2}、及び H から独立して選択され、R^c は C₁～6 アルキルから選択され、R^a または R^c の任意の C₁～6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 3} で置換されている、実施形態 I I - 1 6 5 ～ I I - 1 7 2 のいずれか 1 つの化合物。

【0 8 6 7】

実施形態 I I - 1 7 4 . 式 I C による化合物：

20

【化 3 9 1】



(I C)

30

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R² は、H 及び C₁～6 アルキルから選択され、

R³ は、C₁～6 アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の C₁～6 アルキルは、1 つ以上の R⁹ で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 0} で置換され、

または、R² と R³ とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 1} で置換された複素環を形成し、

R⁴ は、H、ハロゲン、-OR^{1 2}、-CN、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の C₁～6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 3} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 4} で置換され、

40

R⁵ は、ハロゲン、-OR^{1 2}、-CN、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の C₁～6 アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 3} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{1 4} で置換され、

R⁶ は、1 つ以上の R^{1 5} で置換された二環式ヘテロアリールであり、

R⁷ は、ハロゲン、-OR^{1 2}、-CN、及び H から選択され、

各 R⁹ は、-N(R^{1 7})₂、-N(R^{1 7})C(O)C₁～6 アルキル、及び -OR^{1 7} から独立して選択され、ただし、任意の C₁～6 アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ

50

以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6\text{アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6\text{アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

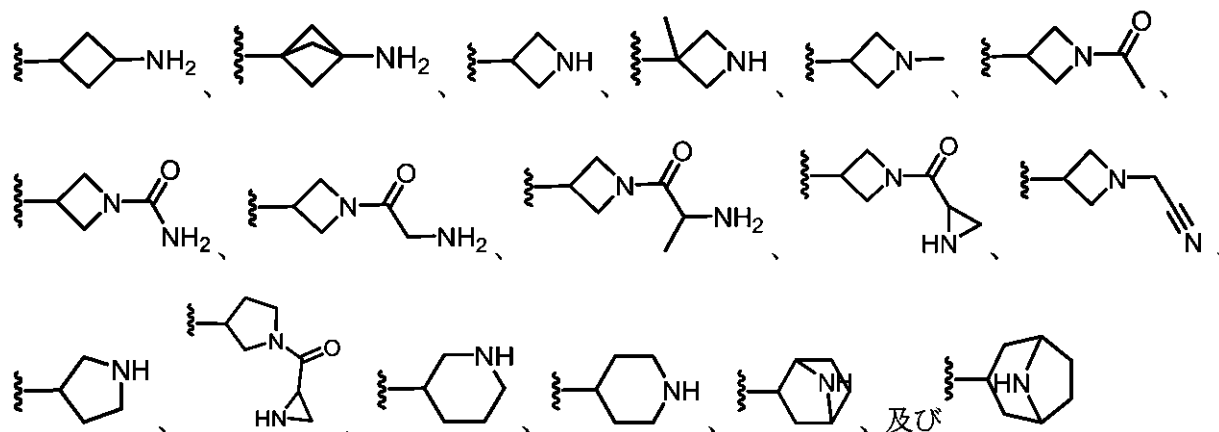
【0868】

実施形態 $II-175$ 。 R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 $II-174$ の化合物。

【0869】

実施形態 $II-176$ 。 R^3 が、

【化392】



10

20

30

40

50

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態II-174の化合物。

【0870】

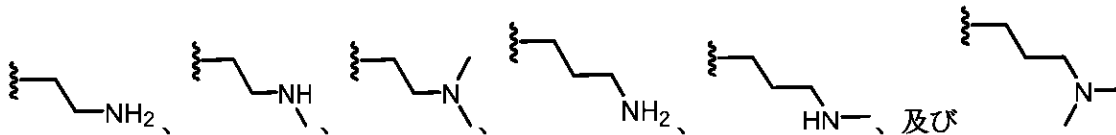
実施形態II-177. R^3 が、1つ以上の R^9 で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態II-174の化合物。

【0871】

実施形態II-178. R^3 が、

【化393】

10



から選択される、実施形態II-177の化合物。

【0872】

実施形態II-179. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態II-174の化合物。

【0873】

実施形態II-180. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態II-174~II-179のいずれか1つの化合物。

20

【0874】

実施形態II-181. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4~6員の複素環を形成する、実施形態II-174の化合物。

【0875】

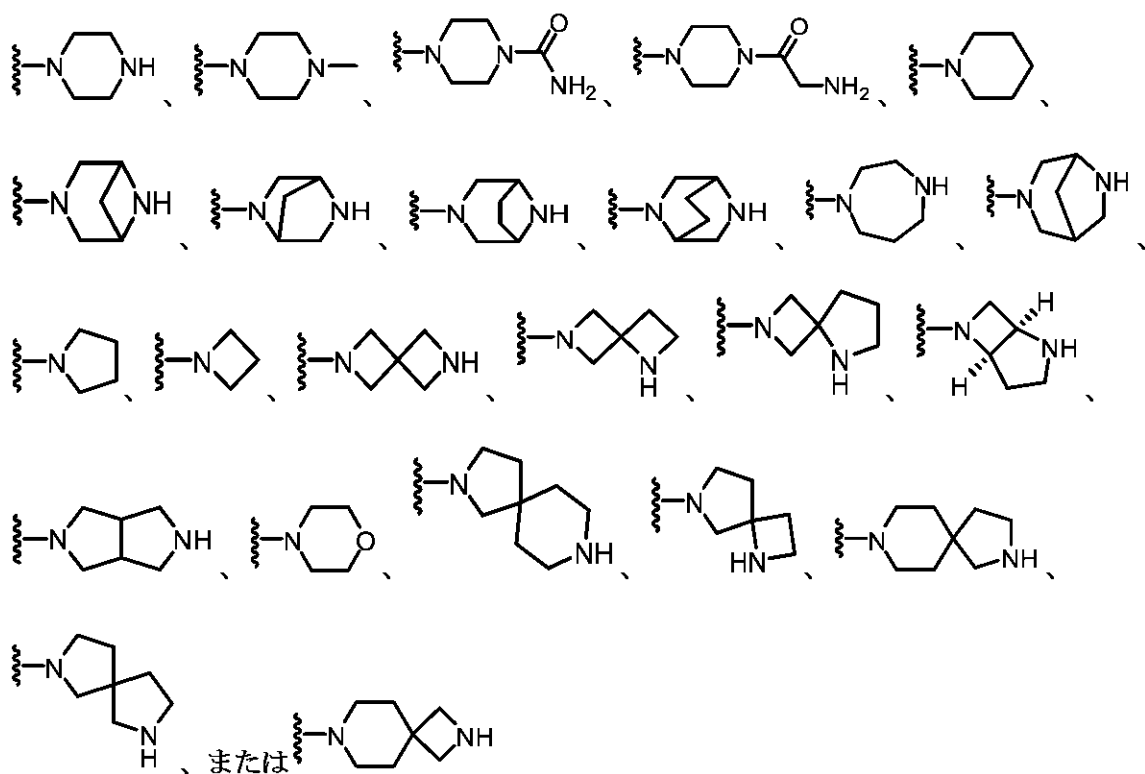
実施形態II-182. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態II-174の化合物：

30

40

50

【化 3 9 4】



10

20

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0 8 7 6】

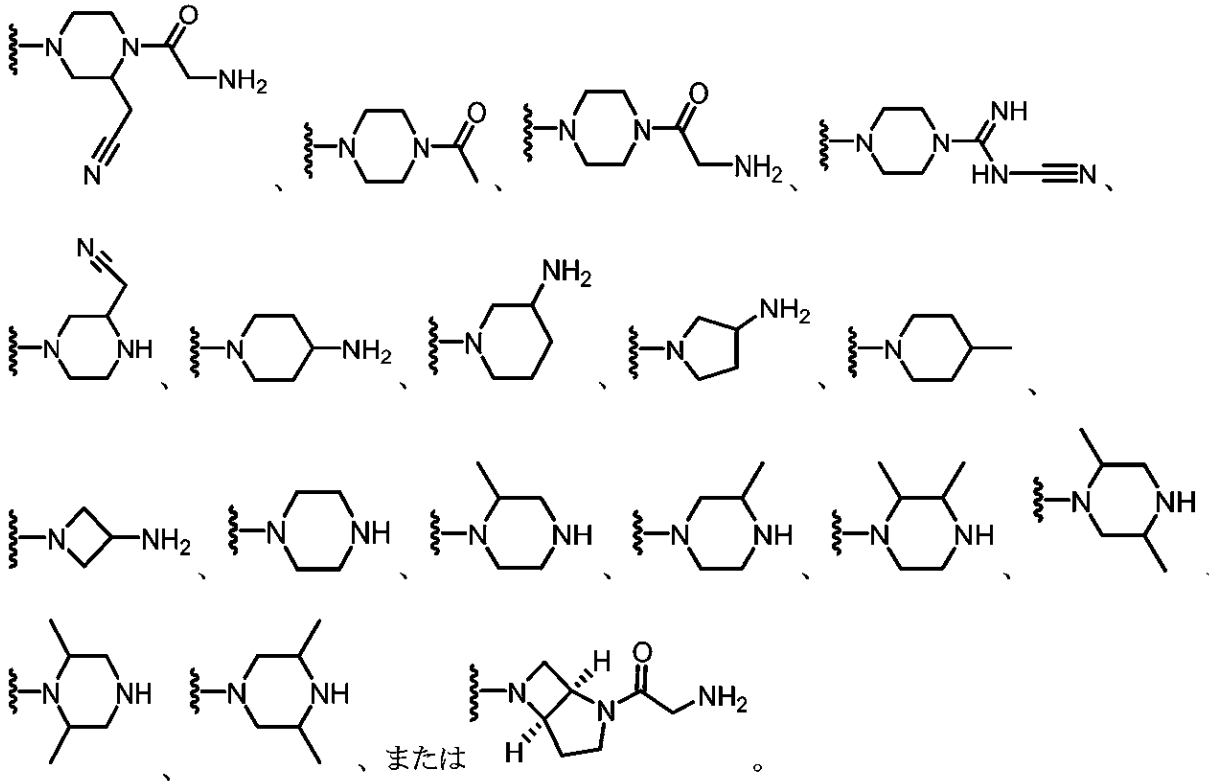
実施形態II-183. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態II-174の化合物：

30

40

50

【化 3 9 5】



【0 8 7 7】

実施形態Ⅱ-184. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i)追加の窒素原子を含むか、または(ii)アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態Ⅱ-181～Ⅱ-183のいずれか1つの化合物。

【0 8 7 8】

実施形態Ⅱ-185. R^6 が、

10

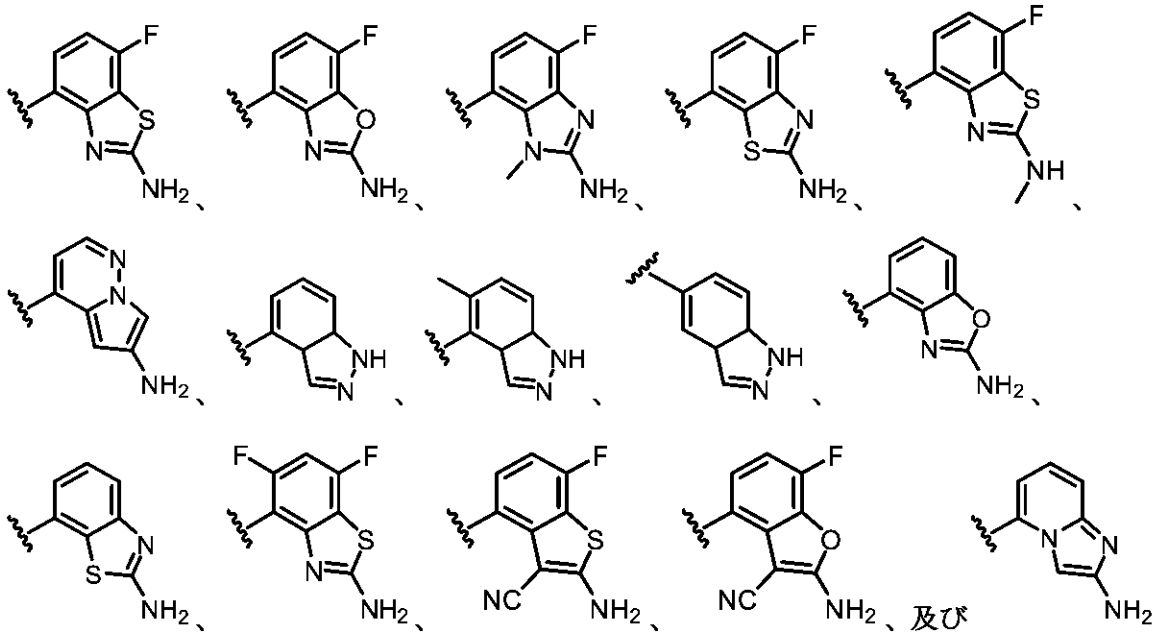
20

30

40

50

【化 3 9 6】



10

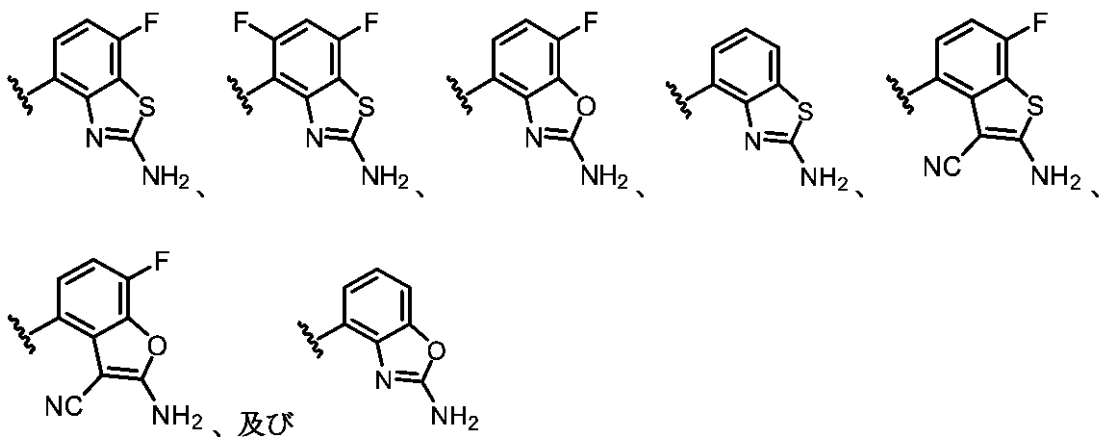
20

から選択される、実施形態 II-174～II-184のいずれか1つの化合物。

【0879】

実施形態 II-186. R^6 が、

【化 3 9 7】



30

40

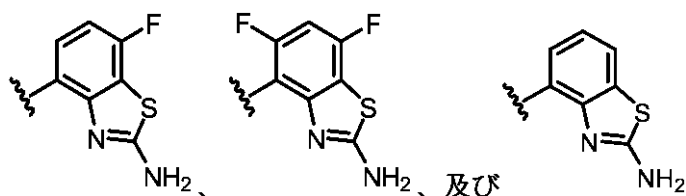
から選択される、実施形態 II-185の化合物。

【0880】

実施形態 II-187. R^6 が、

50

【化 3 9 8】



10

から選択される、実施形態 II-186 の化合物。

【0881】

実施形態 II-188. R^4 が H である、実施形態 II-174 ~ II-187 のいずれか 1 つの化合物。

【0882】

実施形態 II-189. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-174 ~ II-187 のいずれか 1 つの化合物。

【0883】

実施形態 II-190. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-174 ~ II-189 のいずれか 1 つの化合物。

20

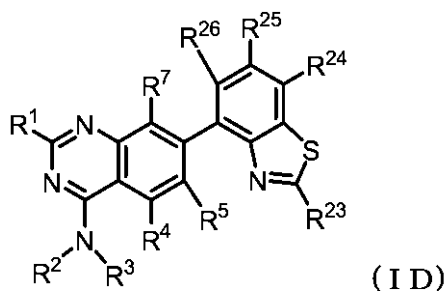
【0884】

実施形態 II-191. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-174 ~ II-190 のいずれか 1 つの化合物。

【0885】

実施形態 II-192. 式 ID による化合物：

【化 3 9 9】



30

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4 ~ 6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

40

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3 ~ 6 員の炭素環、及び 3 ~ 6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素

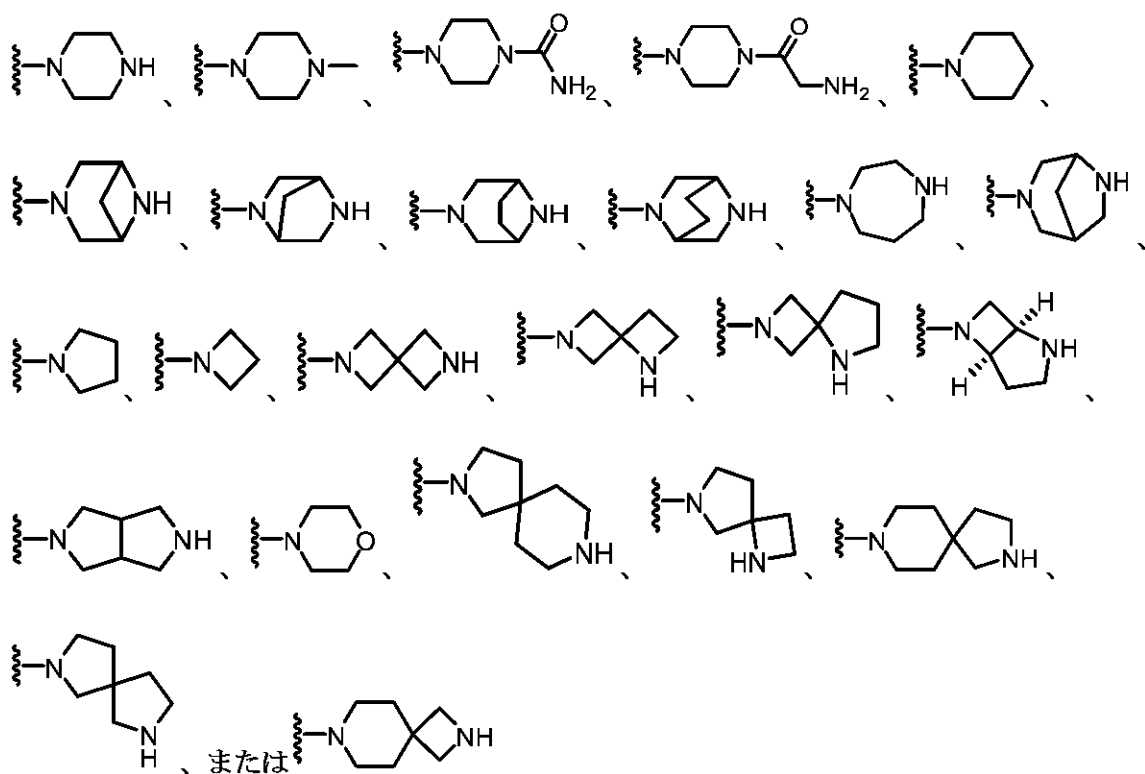
50

環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、
 R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、
 R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及びHから選択され、
 R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換され、
各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{18} で置換され、
各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、
各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、
各 R^{12} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_2\sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
各 R^{17} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、
各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{19} は、 $C_1\sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、
各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
各 R^{22} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、
 R^{23} は、 $-N(R^{12})_2$ 及び $C_1\sim 6$ アルキル $-N(R^{12})_2$ から選択され、
 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換され、
各 R^{27} は、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1\sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択される]。

【0886】

実施形態II-193. R^3 が、炭素環及び複素環から選択され、ただし、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態II

【化 4 0 2】



10

20

(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0 8 9 4】

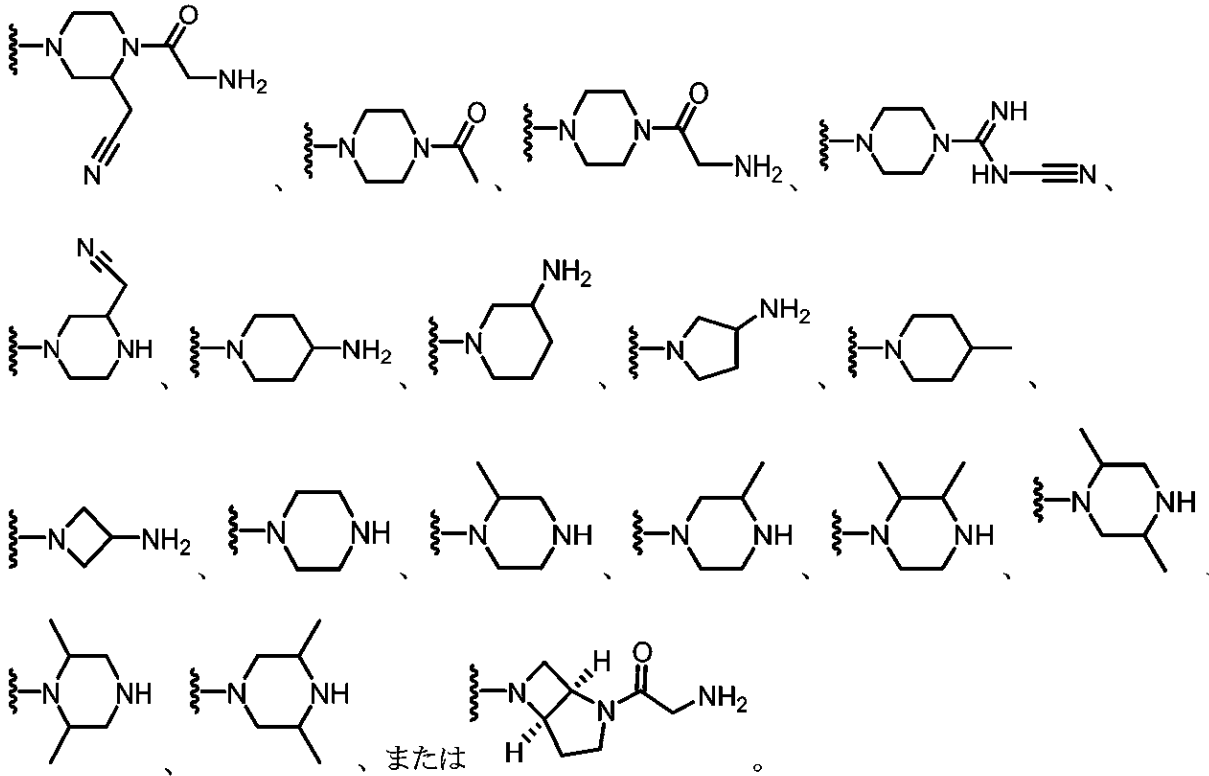
実施形態II-201. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態II-199の化合物：

30

40

50

【化 4 0 3】



10

20

【0 8 9 5】

実施形態Ⅱ-202. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i)追加の窒素原子を含むか、または(ii)アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態Ⅱ-199～Ⅱ-201のいずれか1つの化合物。

30

【0 8 9 6】

実施形態Ⅱ-203. R^1 がHである、実施形態Ⅱ-192～Ⅱ-202のいずれか1つの化合物。

【0 8 9 7】

実施形態Ⅱ-204. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態Ⅱ-192～Ⅱ-202のいずれか1つの化合物。

【0 8 9 8】

実施形態Ⅱ-205. R^8 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された3～8員の複素環を含む、実施形態Ⅱ-204の化合物。

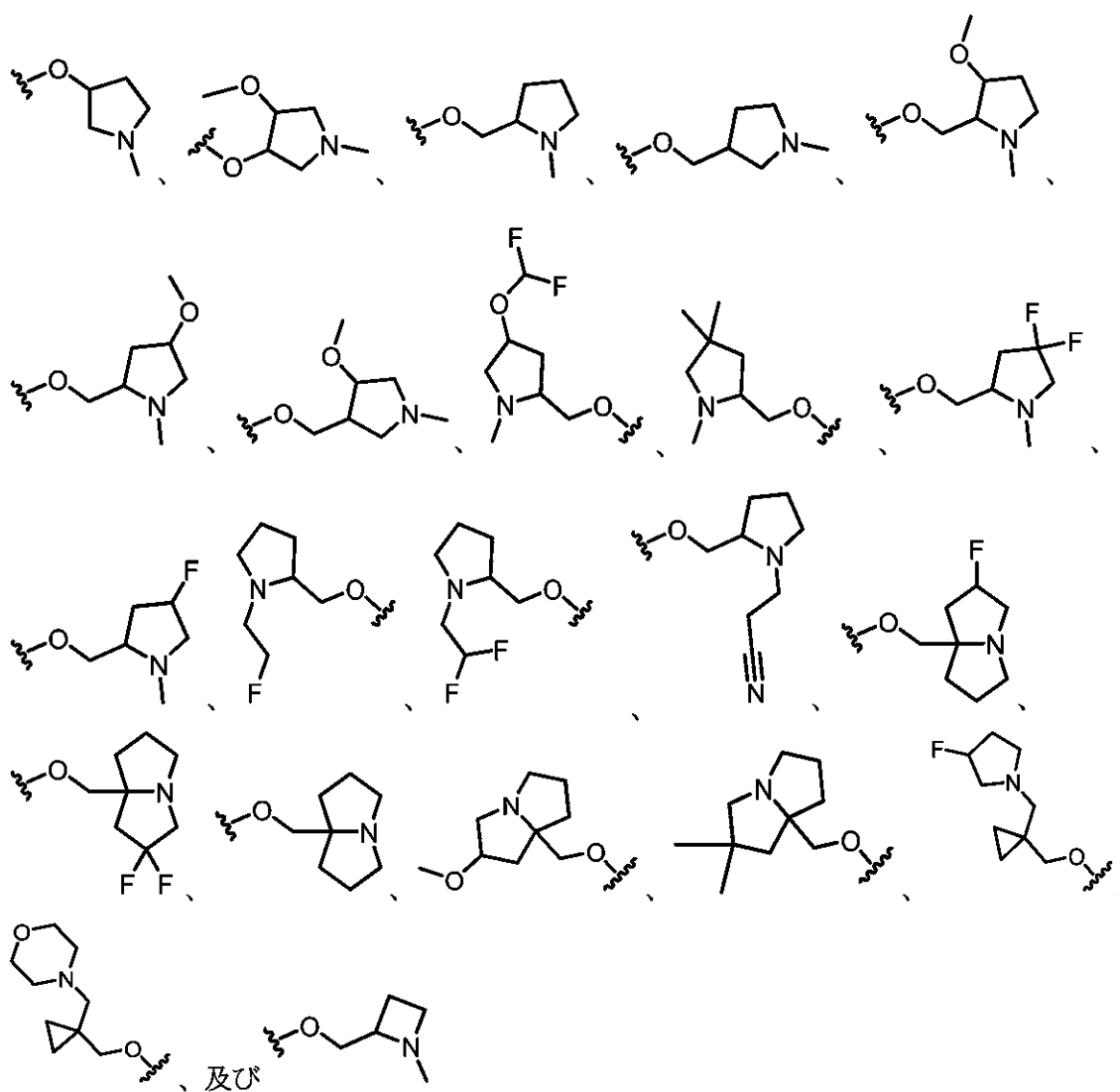
【0 8 9 9】

実施形態Ⅱ-206. R^1 が、

40

50

【化 4 0 4】



から選択される、実施形態 II-192～II-202のいずれか1つの化合物。

【0900】

実施形態 II-207. R^1 が、

10

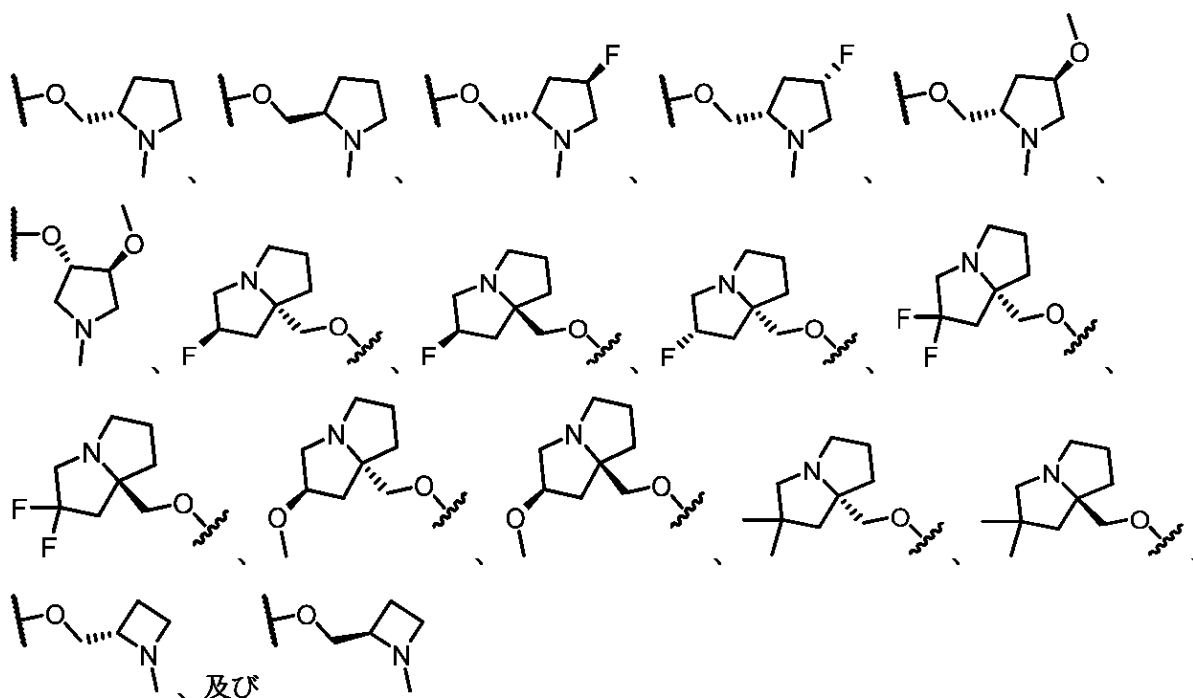
20

30

40

50

【化 4 0 5】



10

20

から選択される、実施形態 II-192～II-202のいずれか1つの化合物。

【0901】

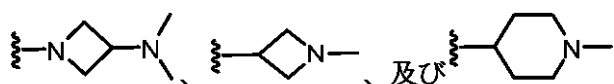
実施形態 II-208. R^1 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である、実施形態 II-192～II-202のいずれか1つの化合物。

【0902】

実施形態 II-209. R^1 が、

【化 4 0 6】

30



から選択される、実施形態 II-208の化合物。

【0903】

実施形態 II-210. R^4 がHである、実施形態 II-192～II-209のいずれか1つの化合物。

【0904】

実施形態 II-211. R^4 がハロゲンである、実施形態 II-192～II-209のいずれか1つの化合物。

【0905】

実施形態 II-212. R^5 がハロゲンである、実施形態 II-192～II-211のいずれか1つの化合物。

【0906】

実施形態 II-213. R^7 がハロゲンである、実施形態 II-192～II-212のいずれか1つの化合物。

【0907】

実施形態 II-214. R^{23} が、 $-N(R^{12})_2$ である、実施形態 II-192～

40

50

II-213のいずれか1つの化合物。

【0908】

実施形態II-215. R^{23} が、 $-NH_2$ である、実施形態II-214の化合物。

【0909】

実施形態II-216. R^{24} がハロゲンである、実施形態II-192~II-215のいずれか1つの化合物。

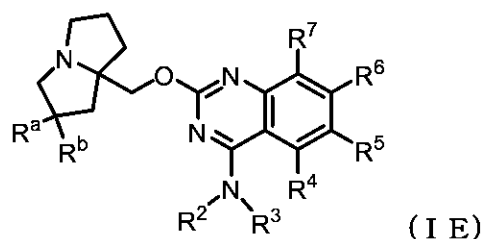
【0910】

実施形態II-217. R^{25} 及び R^{26} が、Hである、実施形態II-192~II-216のいずれか1つの化合物。

【0911】

実施形態II-218. 式IEによる化合物：

【化407】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^2 は、H、3~6員の炭素環、及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、ただし、3~6員の炭素環または $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、 R^3 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3~6員の炭素環、及び3~6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、3~6員の炭素環、及び3~6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式炭素環または複素環であり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及びHから選択され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1\sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1\sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1\sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1\sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{20} で置換され、各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択され、 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びHから独立して選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている]。

10

20

40

50

【0912】

実施形態II-219. R^a 及び／または R^b がハロゲンである、実施形態II-218の化合物。

【0913】

実施形態II-220. R^a 及び／または R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $-OC_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態II-218またはII-219の化合物。

30

【0914】

実施形態II-221. R^a 及び／または R^b がHである、実施形態II-218～II-220のいずれか1つの化合物。

【0915】

実施形態II-222. R^2 がHである、実施形態II-218～II-221のいずれか1つの化合物。

【0916】

実施形態II-223. R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び3～6員の炭素環から選択される、実施形態II-218～II-221のいずれか1つの化合物。

【0917】

実施形態II-224. R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ以上の R^9 で置換されている、実施形態II-218～II-222のいずれか1つの化合物。

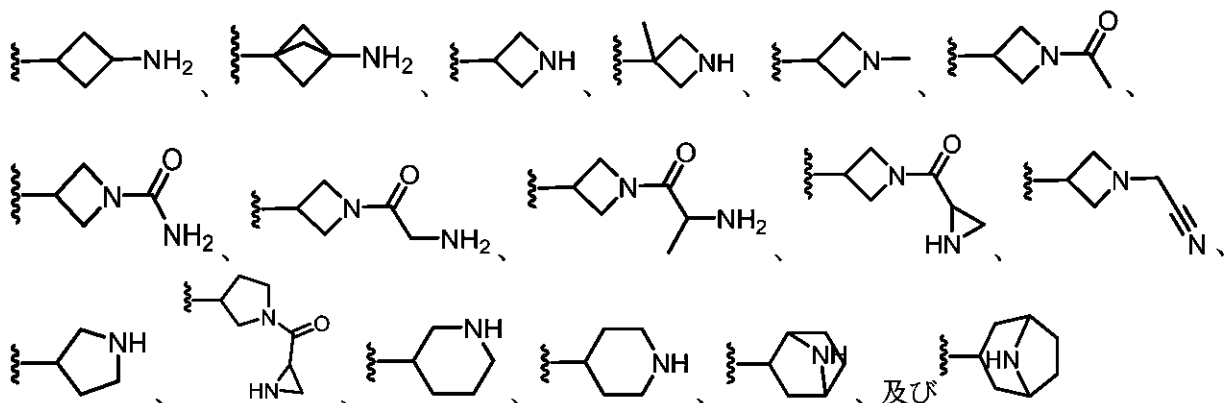
【0918】

実施形態II-225. R^3 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている炭素環または複素環である、実施形態II-218～II-222のいずれか1つの化合物。

【0919】

実施形態II-226. R^3 が、

【化 4 0 8】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態II-218~II-222のいずれか1つの化合物。

【0920】

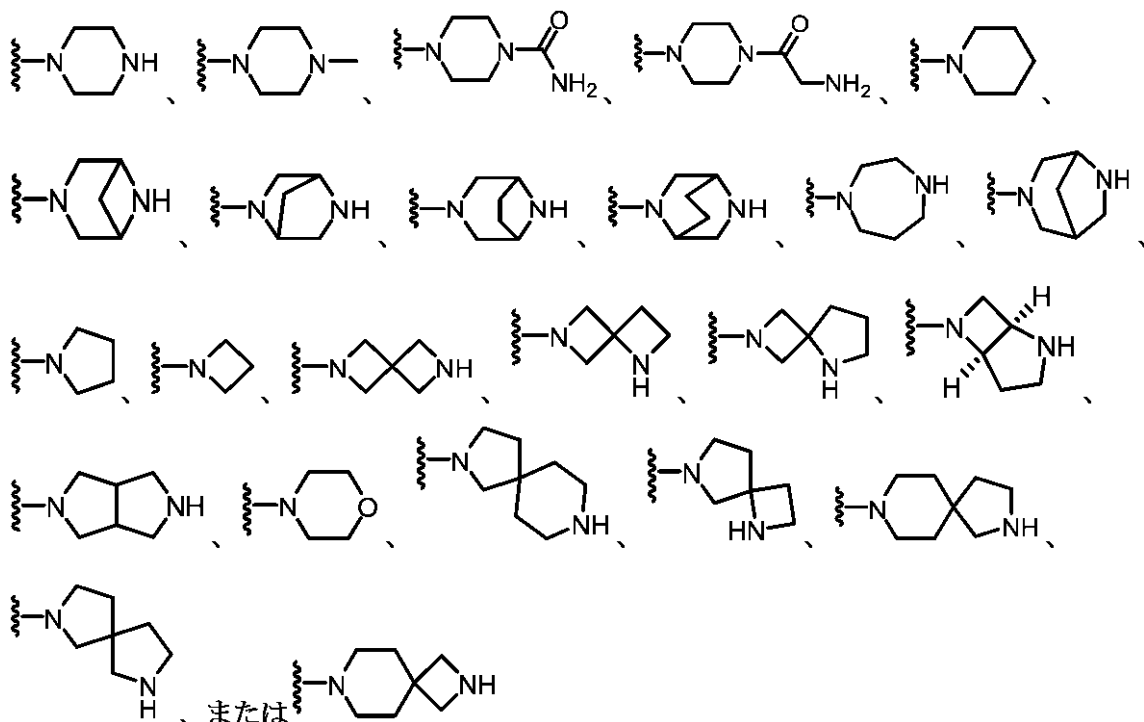
実施形態II-227. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、実施形態II-218~II-221のいずれか1つの化合物。

20

【0921】

実施形態II-228. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態II-218~II-221の化合物：

【化 4 0 9】



30

40

(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0922】

実施形態II-229. R^4 がHである、実施形態II-218~II-228のい

50

れか1つの化合物。

【0923】

実施形態II-230. R^5 が3～6員の炭素環または複素環である、実施形態II-218～II-229のいずれか1つの化合物。

【0924】

実施形態II-231. R^5 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態II-218～II-229のいずれか1つの化合物。

【0925】

実施形態II-232. R^5 がハロゲンである、実施形態II-218～II-229のいずれか1つの化合物。

【0926】

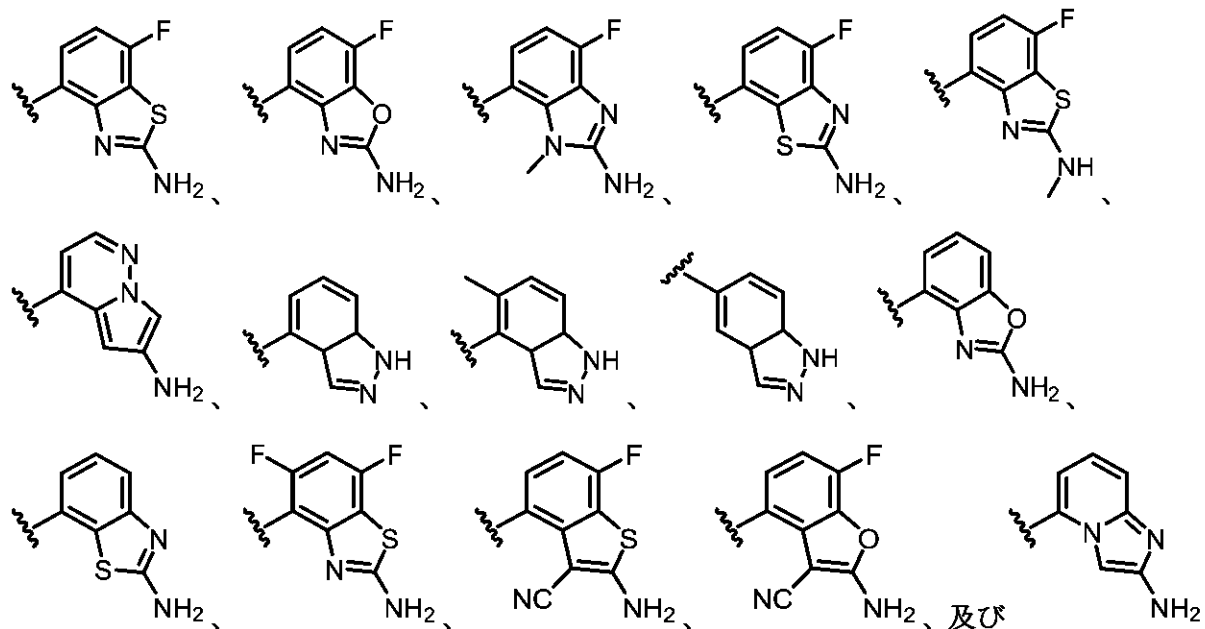
実施形態II-233. R^7 がハロゲンである、実施形態II-218～II-232のいずれか1つの化合物。

【0927】

実施形態II-234. R^6 が、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである、実施形態II-218～II-233のいずれか1つの化合物。

【0928】

実施形態II-235. R^6 が、
【化410】



から選択される、実施形態II-234の化合物。

【0929】

実施形態II-236. R^6 が、

10

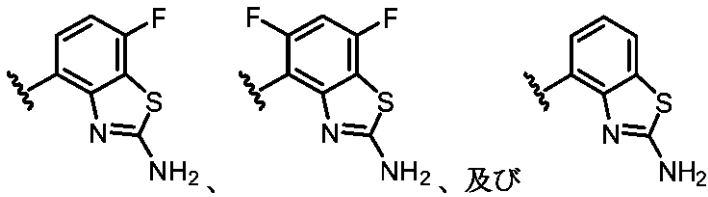
20

30

40

50

【化 4 1 1】



10

から選択される、実施形態 II-235 の化合物。

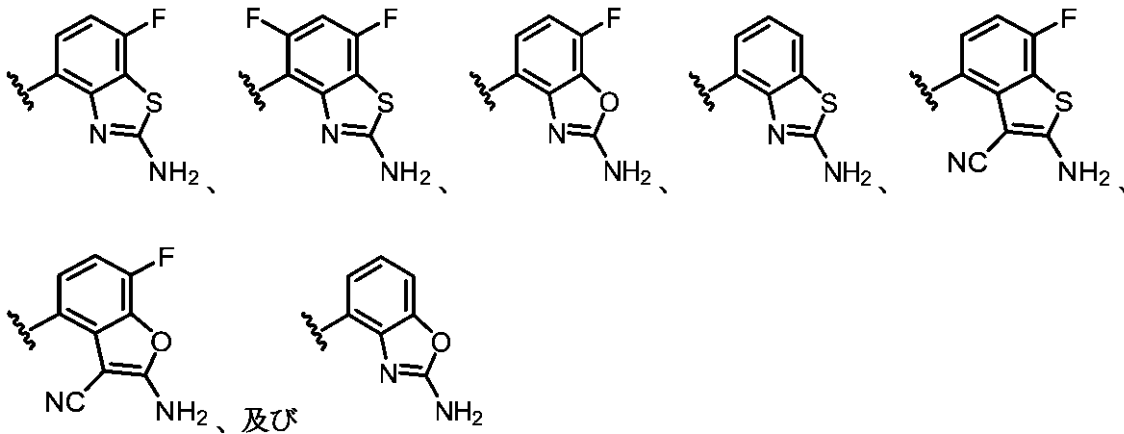
【0930】

実施形態 II-237. (i) R^6 が、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、(ii) R^2 と R^3 とがそれらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、実施形態 II-218 の化合物。

【0931】

実施形態 II-238. R^6 が、
【化 4 1 2】

20



30

から選択される、実施形態 II-237 の化合物。

【0932】

実施形態 II-239. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された架橋複素環式環系を形成する、実施形態 II-237 または II-238 の化合物。

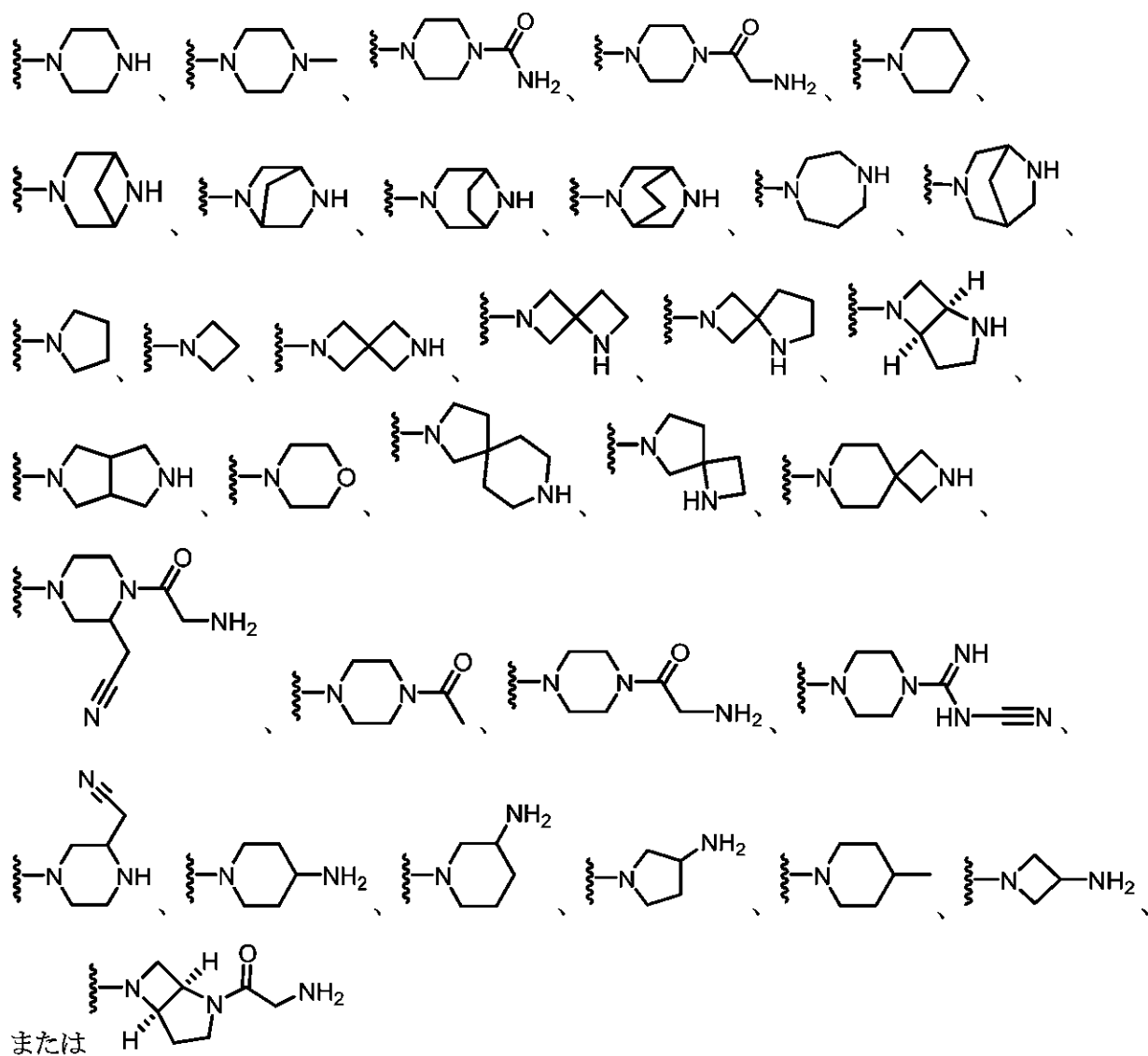
【0933】

実施形態 II-240. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 II-237 または II-238 の化合物：

40

50

【化 4 1 3】



(これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【 0 9 3 4 】

実施形態 II-241. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 II-237 または II-238 の化合物：

10



【 0 9 3 5 】

【化 4 1 5】



【 0 9 3 6 】

【 0 9 3 7 】

40

【 0 9 3 8 】

50

【 0 9 3 9 】

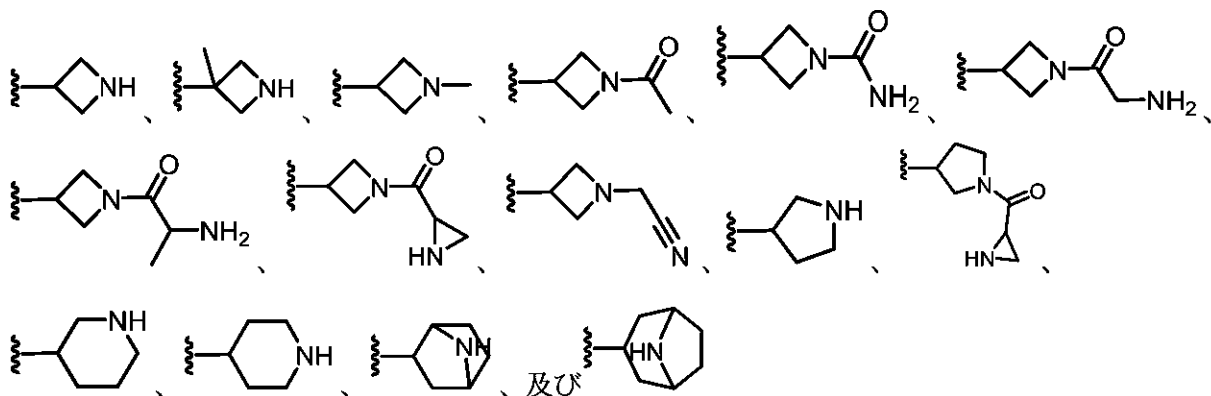
実施形態ⅠⅠ－２４６．（ｉ） R^6 が、１つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールであり、（ｉｉ） R^2 が、 H 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び３～６員の炭素環から選択され、ただし、前記 $C_1\sim 6$ アルキルまたは３～６員の炭素環は非置換であるかまたは１つ以上の R^{13} で置換され、（ｉｉｉ） R^3 は複素環であり、前記複素環は非置換であるかまたは１つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態ⅠⅠ－２１８の化合物。

【０９４０】

実施形態ⅠⅠ－２４７． R^3 が、

【化４１６】

10



20

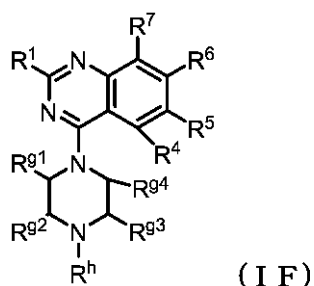
から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは１つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態ⅠⅠ－２４６の化合物。

【０９４１】

実施形態ⅠⅠ－２４８．式ⅠＦによる化合物：

【化４１７】

30



$2 \sim 6$ アルキニル、 $3 \sim 6$ 員の炭素環、及び $3 \sim 6$ 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $3 \sim 6$ 員の炭素環、及び $3 \sim 6$ 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式炭素環または複素環であり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【0942】

実施形態 II-249. R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} の少なくとも 1 つが、 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 II-248 の化合物。

【0943】

実施形態 II-250. R^{g1} 、 R^{g2} 、 R^{g3} 、及び R^{g4} の少なくとも 2 つが、 $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、実施形態 II-248 の化合物。

【0944】

実施形態 II-251. R^{g1} と R^{g3} とが互いに結合して、4～6 員を含む第 2 の環を形成する、実施形態 II-248 の化合物。

【0945】

実施形態 II-252. R^{g2} と R^{g3} とが互いに結合して、4～6 員を含む第 2 の環を形成する、実施形態 II-248 の化合物。

【0946】

実施形態 II-253. R^h が H である、実施形態 II-248～II-252 のいずれか 1 つの化合物。

【0947】

実施形態 II-254. 下記構造を有する、実施形態 II-248～II-253 のいずれか 1 つの化合物：

10

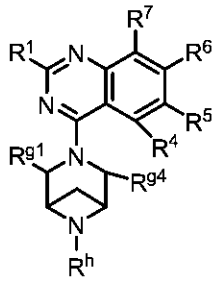
20

30

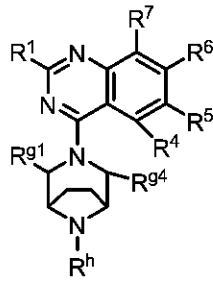
40

50

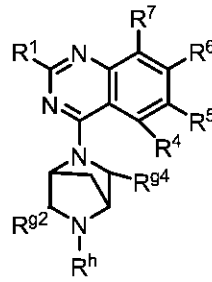
【化 4 1 8】



(IF1)、

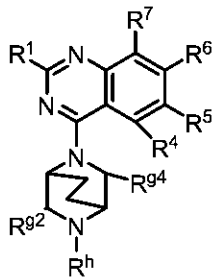


(IF2)、



(IF3)、または

10



(IF4)。

20

【0948】

実施形態 II-255. R^h が H である、実施形態 II-254 の化合物。

【0949】

実施形態 II-256. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態 II-248 ~ II-255 のいずれか 1 つの化合物。

【0950】

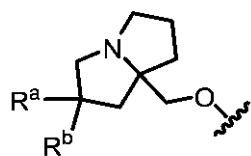
実施形態 II-257. R^8 が複素環またはアルキル複素環であり、ただし、前記複素環または前記アルキル複素環の複素環は、N、O、及び S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4 ~ 8 員を含む、実施形態 II-256 の化合物。

30

【0951】

実施形態 II-258. R^1 が、

【化 4 1 9】



40

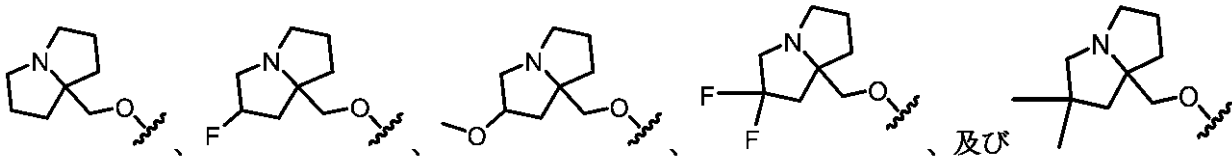
から選択され、ただし、 R^a 及び R^b は、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H からそれぞれ独立して選択される、実施形態 II-257 の化合物。

【0952】

実施形態 II-259. R^1 が、

50

【化 4 2 0】



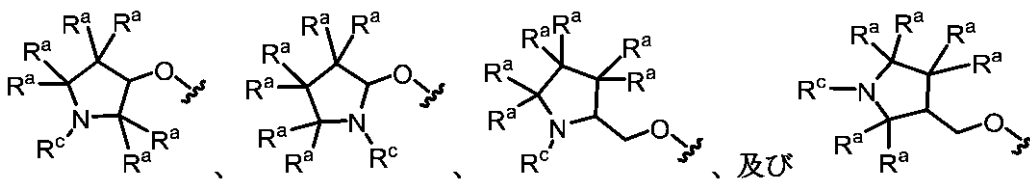
から選択される、実施形態Ⅱ－258の化合物。

10

【0953】

実施形態Ⅱ－260． R^1 が、

【化 4 2 1】



20

から選択され、ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ただし、 $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態Ⅱ－257の化合物。

【0954】

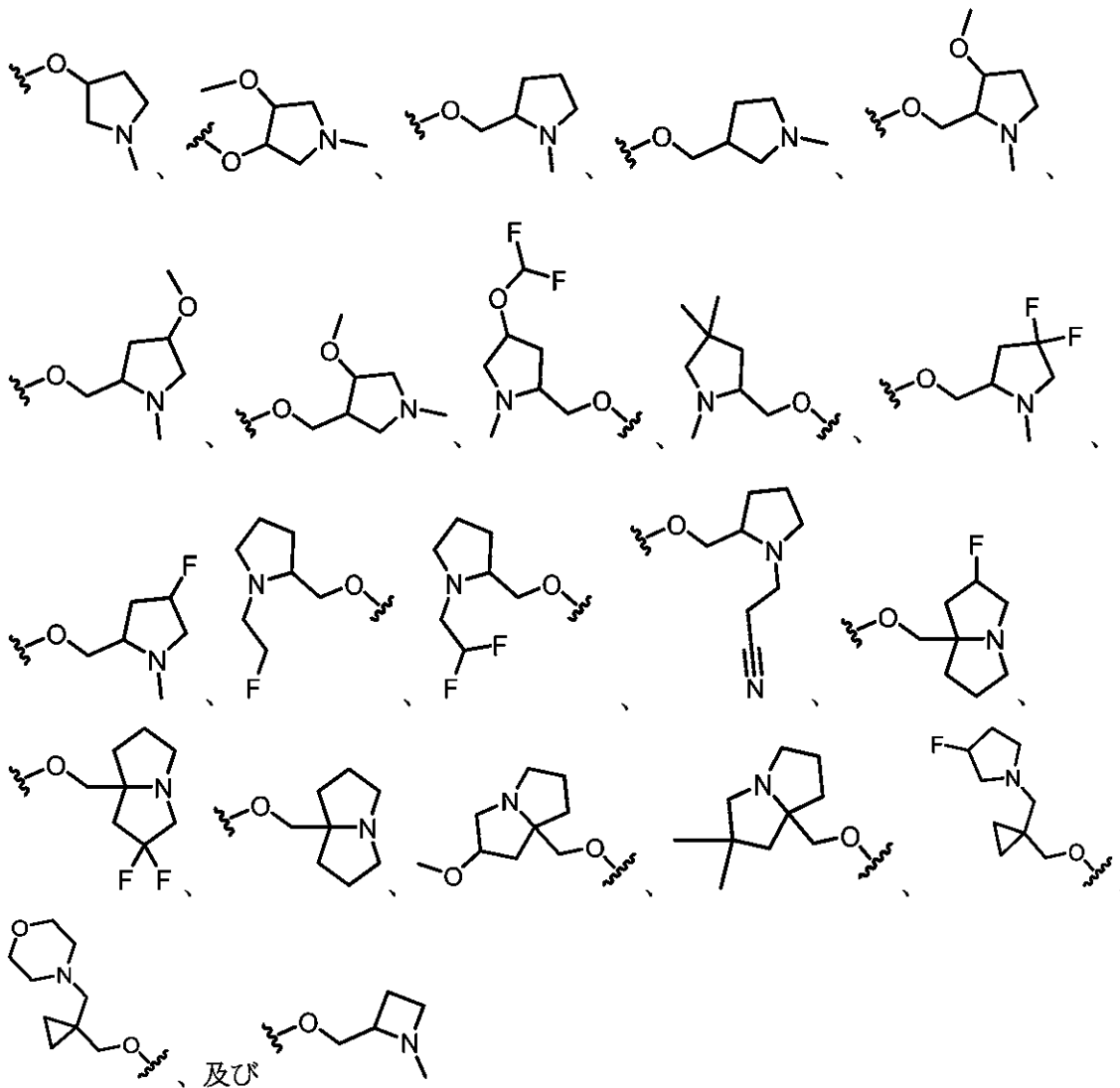
実施形態Ⅱ－261． R^1 が、

30

40

50

【化 4 2 2】



から選択される、実施形態 II-257 の化合物。

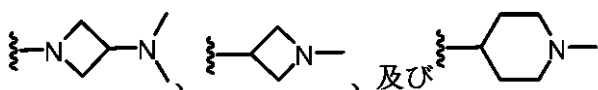
【0955】

実施形態 II-262. R^1 が窒素原子を含む 4～6 員の複素環であり、前記複素環が非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換されている、実施形態 II-248～II-255 のいずれか 1 つの化合物。

【0956】

実施形態 II-263. R^1 が、

【化 4 2 3】



から選択される、実施形態 II-262 の化合物。

【0957】

実施形態 II-264. R^1 が H である、実施形態 II-248～II-255 のいずれか 1 つの化合物。

【0958】

実施形態Ⅱ-265. R^4 がHである、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-264のいずれか1つの化合物。

【0959】

実施形態Ⅱ-266. R^5 が3～6員の炭素環または3～6員の複素環である、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-265のいずれか1つの化合物。

【0960】

実施形態Ⅱ-267. R^5 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルから選択される、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-265のいずれか1つの化合物。

【0961】

実施形態Ⅱ-268. R^5 が $-OR^{12}$ から選択され、 R^{12} が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1\sim 6$ アルキルから選択される、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-265のいずれか1つの化合物。

【0962】

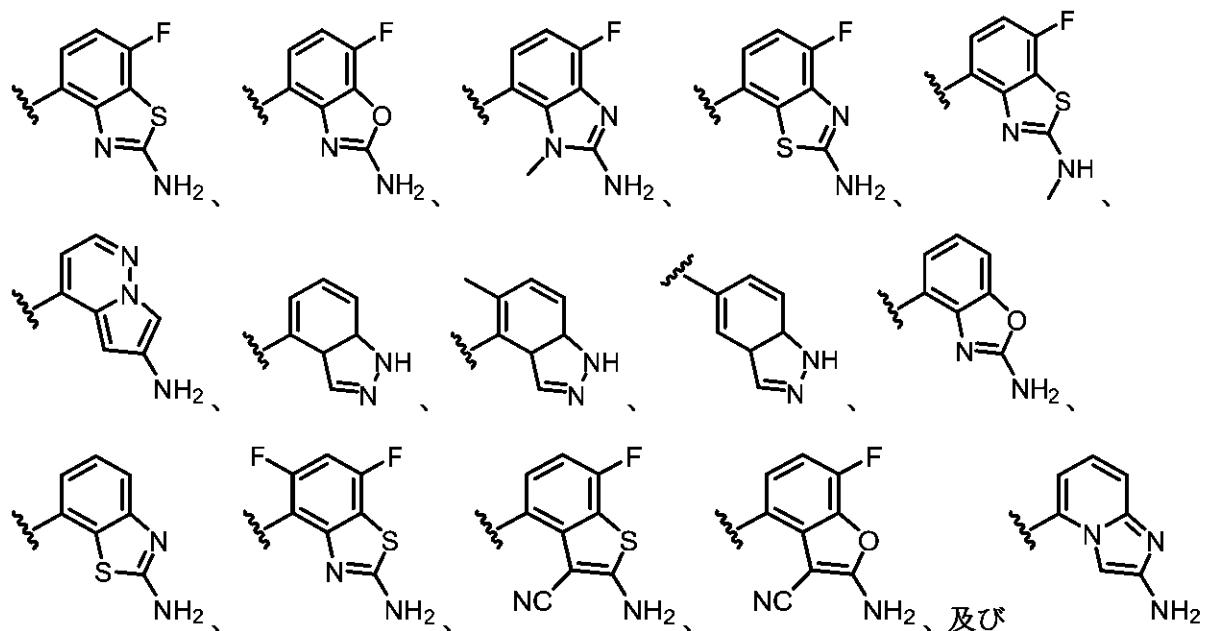
実施形態Ⅱ-269. R^5 がハロゲンである、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-265のいずれか1つの化合物。

【0963】

実施形態Ⅱ-270. R^6 が、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-269のいずれか1つの化合物。

【0964】

実施形態Ⅱ-271. R^6 が、
【化424】



から選択される、実施形態Ⅱ-248～Ⅱ-269のいずれか1つの化合物。

【0965】

実施形態Ⅱ-272. R^6 が、

10

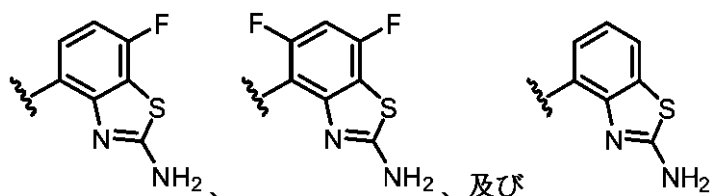
20

30

40

50

【化 4 2 5】



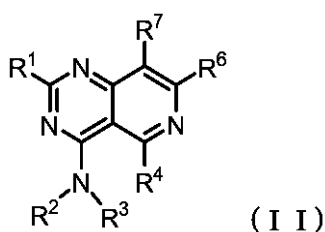
10

から選択される、実施形態 I I - 2 7 1 の化合物。

【0 9 6 6】

実施形態 I I - 2 7 3 . 式 I I による化合物：

【化 4 2 6】



20

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

30

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリアルであり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、複素環及びアルキル複素環から選択され、そのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

40

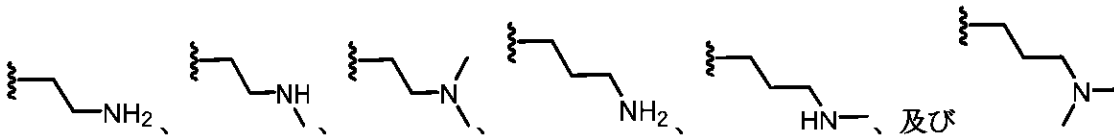
各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$

50

実施形態Ⅱ-277. R^3 が、
【化428】



から選択される、実施形態Ⅱ-276の化合物。

【0971】

実施形態Ⅱ-278. R^3 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル- $N(R^{17})C(O)C_{1\sim6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態Ⅱ-276の化合物。

【0972】

実施形態Ⅱ-279. R^3 がアミノ部分を含む、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-278のいずれか1つの化合物。

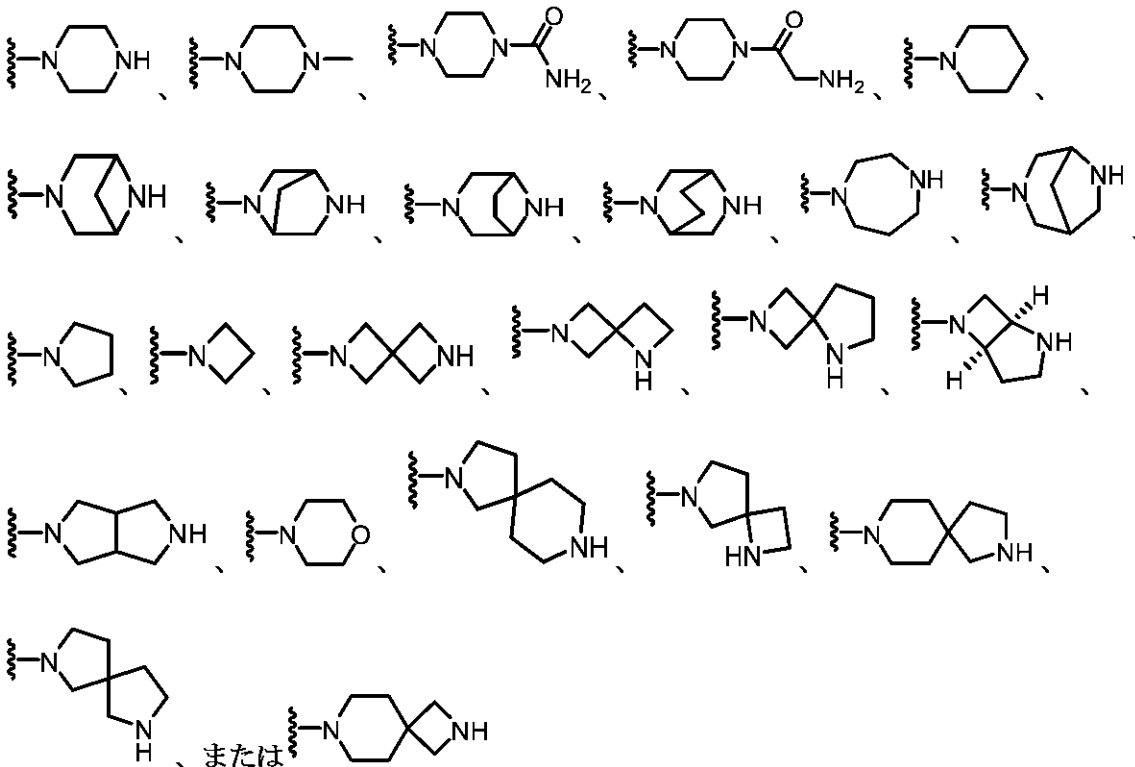
【0973】

実施形態Ⅱ-280. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された4～6員の複素環を形成する、実施形態Ⅱ-273の化合物。

【0974】

実施形態Ⅱ-281. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態Ⅱ-273の化合物：

【化429】



(環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている)。

【0975】

実施形態Ⅱ-282. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態Ⅱ-273の化合物：

10

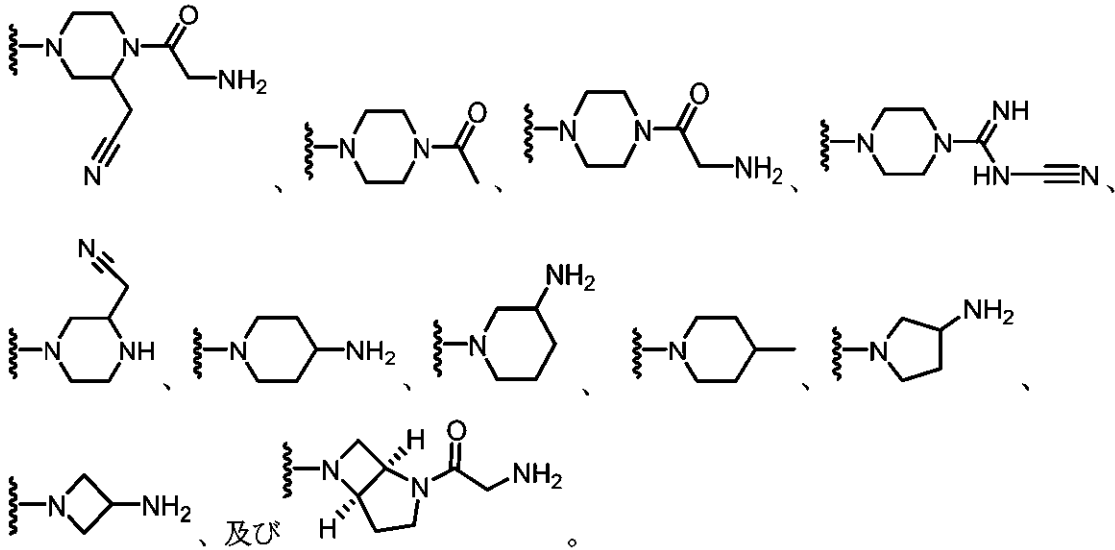
20

30

40

50

【化 4 3 0】



10

【0 9 7 6】

実施形態Ⅱ-283. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、(i) 追加の窒素原子を含むか、及び／または(ii) アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態Ⅱ-280～Ⅱ-282のいずれか1つの化合物。

20

【0 9 7 7】

実施形態Ⅱ-284. R^1 がHである、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-283のいずれか1つの化合物。

【0 9 7 8】

実施形態Ⅱ-285. R^1 が $-OR^8$ である、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-283のいずれか1つの化合物。

【0 9 7 9】

実施形態Ⅱ-286. R^8 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換された3～8員の複素環を含む、実施形態Ⅱ-285の化合物。

30

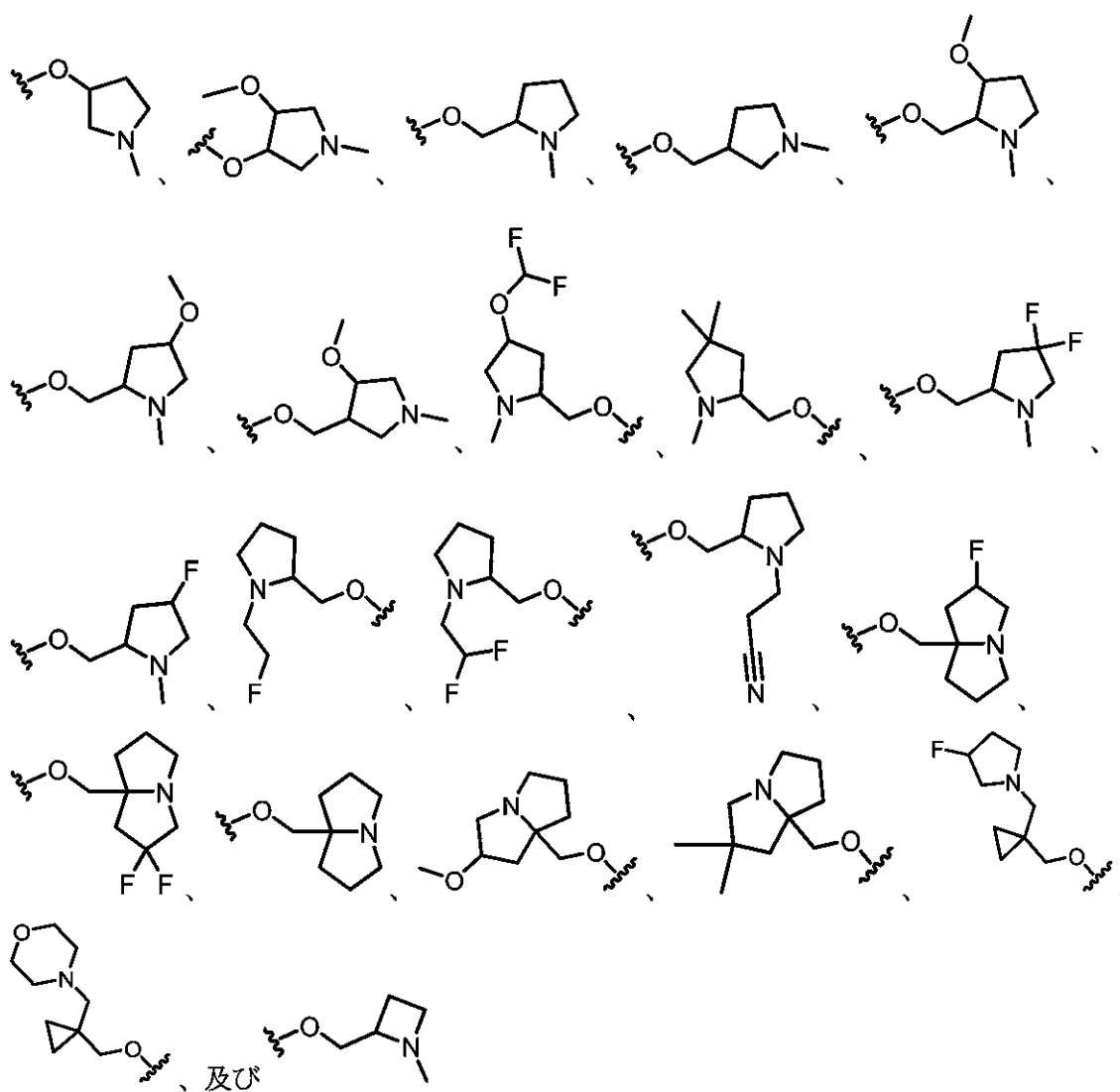
【0 9 8 0】

実施形態Ⅱ-287. R^1 が、

40

50

【化 4 3 1】



から選択される、実施形態 II-273～II-283 のいずれか 1 つの化合物。

【0981】

実施形態 II-288. R^1 が、

10

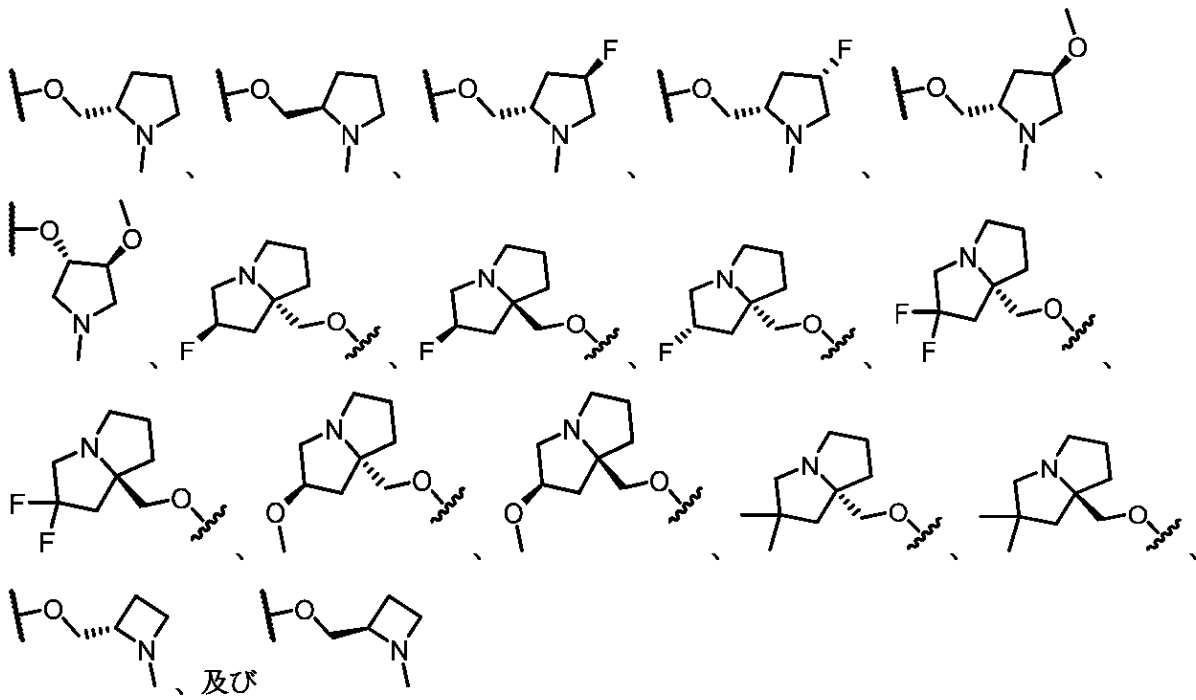
20

30

40

50

【化 4 3 2】



から選択される、実施形態 II-273～II-283のいずれか1つの化合物。

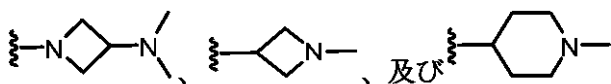
【0982】

実施形態 II-289. R^1 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換された窒素原子を含む4～6員の複素環である、実施形態 II-273～II-283のいずれか1つの化合物。

【0983】

実施形態 II-290. R^1 が、

【化 4 3 3】



から選択される、実施形態 II-289の化合物。

【0984】

実施形態 II-291. R^6 が、

10

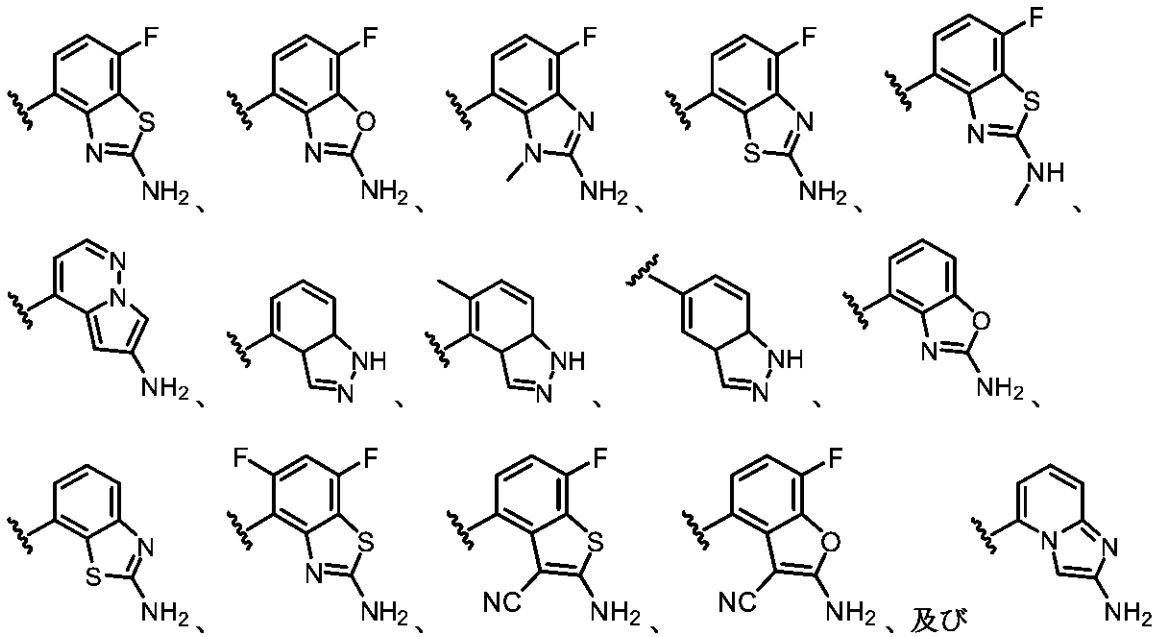
20

30

40

50

【化 4 3 4】



10

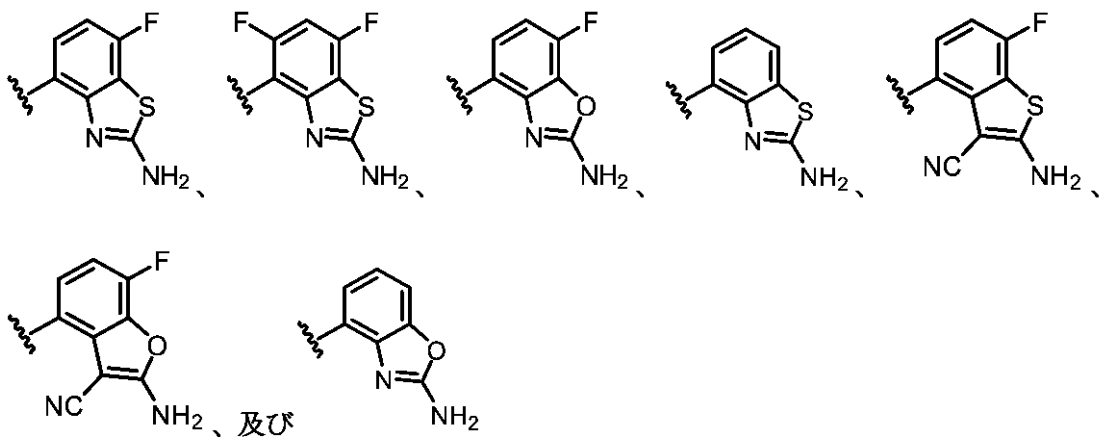
20

から選択される、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-290のいずれか1つの化合物。

【0985】

実施形態Ⅱ-292. R^6 が、

【化 4 3 5】



30

40

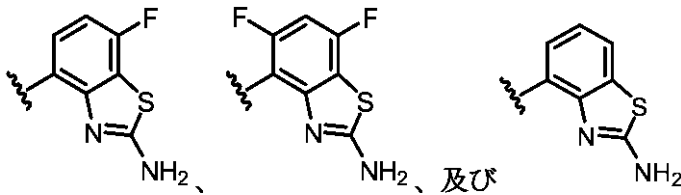
から選択される、実施形態Ⅱ-291の化合物。

【0986】

実施形態Ⅱ-293. R^6 が、

50

【化 4 3 6】



10

から選択される、実施形態Ⅱ-292の化合物。

【0987】

実施形態Ⅱ-294. R^4 がHである、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-293のいずれか1つの化合物。

【0988】

実施形態Ⅱ-295. R^4 がハロゲンである、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-293のいずれか1つの化合物。

【0989】

実施形態Ⅱ-296. R^7 がハロゲンである、実施形態Ⅱ-273～Ⅱ-295のいずれか1つの化合物。

20

【0990】

実施形態Ⅱ-297. 表2～4のいずれか1つに示される化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0991】

実施形態Ⅱ-298. 表2に示される、実施形態Ⅱ-297の化合物。

【0992】

実施形態Ⅱ-299. 表3に示される、実施形態Ⅱ-297の化合物。

【0993】

実施形態Ⅱ-300. 表4に示される、実施形態Ⅱ-297の化合物。

30

【0994】

実施形態Ⅱ-301. 表7または8に示される化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0995】

実施形態Ⅱ-302. 表7に示される、実施形態Ⅱ-301の化合物。

【0996】

実施形態Ⅱ-303. 表8に示される、実施形態Ⅱ-301の化合物。

【0997】

実施形態Ⅱ-304. 実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

40

【0998】

実施形態Ⅱ-305. 薬剤として使用するための、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【0999】

実施形態Ⅱ-306. 前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態Ⅱ-305

50

の化合物。

【1000】

実施形態Ⅱ-307．前記薬剤が、がんの予防または治療に有用である、実施形態Ⅱ-305またはⅡ-306の化合物。

【1001】

実施形態Ⅱ-308．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅱ-307の化合物。

【1002】

実施形態Ⅱ-309．疾患、障害、または状態の治療に使用するための、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

10

【1003】

実施形態Ⅱ-310．前記疾患、障害、または状態が、がんである、実施形態Ⅱ-309の化合物。

【1004】

実施形態Ⅱ-311．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅱ-310の化合物。

【1005】

実施形態Ⅱ-312．疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、または状態の治療に使用される、実施形態Ⅱ-309～Ⅱ-311のいずれか1つの化合物。

20

【1006】

実施形態Ⅱ-313．薬剤の製造に使用するための、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【1007】

実施形態Ⅱ-314．前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態Ⅱ-313の化合物。

30

【1008】

実施形態Ⅱ-315．前記薬剤が、がんの治療に有用である、実施形態Ⅱ-313またはⅡ-314の化合物。

【1009】

実施形態Ⅱ-316．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅱ-315の化合物。

【1010】

実施形態Ⅱ-317．治療有効量の実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を、それらの投与を必要とする対象に投与することを含む、方法。

40

【1011】

実施形態Ⅱ-318．前記対象が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態を有する、実施形態Ⅱ-317の化合物。

【1012】

実施形態Ⅱ-319．前記対象が、がんを有する、実施形態Ⅱ-317またはⅡ-318の方法。

【1013】

実施形態Ⅱ-320．前記対象が、事前に前記がんと診断されている、実施形態Ⅱ-319の方法。

50

【1014】

実施形態Ⅱ-321. 前記対象が、前記がんの治療レジメンを以前に行ったことがある、実施形態Ⅱ-319の方法。

【1015】

実施形態Ⅱ-322. 前記対象が、事前に前記がんの寛解に入っている、実施形態Ⅱ-319の方法。

【1016】

実施形態Ⅱ-323. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅱ-319～Ⅱ-322のいずれか1つの化合物。

【1017】

実施形態Ⅱ-324. 前記化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体が、追加の治療剤と組み合わせて投与される、実施形態Ⅱ-317～Ⅱ-323のいずれか1つの方法。

【1018】

実施形態Ⅱ-325. がんの治療用の薬剤を製造するための実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体の使用。

【1019】

実施形態Ⅱ-326. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態Ⅱ-325の使用。

【1020】

実施形態Ⅱ-327. KRASタンパク質を、実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と接触させることを含む、方法。

【1021】

実施形態Ⅱ-328. 前記KRASタンパク質を前記化合物と接触させることが、KRASを調節する、実施形態Ⅱ-327の方法。

【1022】

実施形態Ⅱ-329. 前記KRASタンパク質がG12D変異を有する、実施形態Ⅱ-327またはⅡ-328の方法。

【1023】

実施形態Ⅱ-330. 前記KRASタンパク質が活性状態にある、実施形態Ⅱ-327～Ⅱ-329のいずれか1つに記載の方法。

【1024】

実施形態Ⅱ-331. 前記KRASタンパク質が不活性状態にある、実施形態Ⅱ-327～Ⅱ-329のいずれか1つに記載の方法。

【1025】

実施形態Ⅱ-332. 実施形態Ⅱ-1～Ⅱ-303のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）。

【1026】

実施形態Ⅲ-1. 式Ⅰの化合物：

10

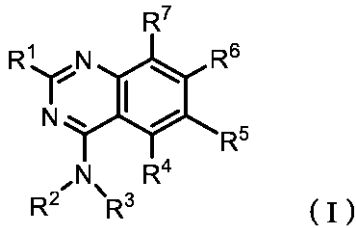
20

30

40

50

【化 4 3 7】



またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む 4～6 員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、H、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6 員の炭素環、及び 3～6 員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1 つ以上の R^{15} で置換された二環式炭素環または複素環であり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、H、複素環、及びアルキル複素環から選択され、複素環またはアルキル複素環は、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{16} で置換され、

各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、

各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6$ アルキル) $N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、

各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{21} で置換され、

各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

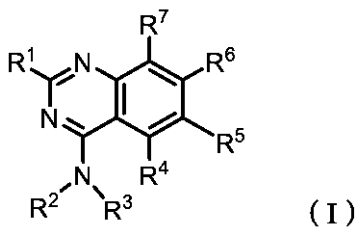
各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。

【1027】

実施形態 III-2. 式 I の化合物：

【化438】



(I)

またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体〔式中、

R^1 は、 $-OR^8$ 、窒素原子を含む4～6員の複素環、及び H から選択され、ただし、複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換され、

R^2 は、 H 、3～6員の炭素環、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、ただし、3～6員の炭素環または $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、炭素環、及び複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^9 で置換され、炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換され、

または、 R^2 と R^3 とは、それらが結合した原子とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成し、

R^4 は、 H 、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^5 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換され、

R^6 は、1つ以上の R^{15} で置換された二環式炭素環または複素環であり、

R^7 は、ハロゲン、 $-OR^{12}$ 、 $-CN$ 、及び H から選択され、

R^8 は、 H 、複素環、及びアルキル複素環から選択され、ただし、複素環またはアルキル複素環は、非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換され、任意のアルキル複素環の

アルキル部分は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、
 各 R^9 は、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-N(R^{17})C(O)C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{17}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{18} で置換され、
 各 R^{10} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、
 各 R^{11} は、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})N(R^{19})_2$ 、 $-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(O)N(R^{19})_2$ 、 $-C(NR^{19})NR^{19}CN$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{20} で置換され、
 各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルまたは $C_2 \sim 6$ アルケニルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{13} は、 $-OR^{22}$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^{22})_2$ 、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{14} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{15} は、ハロゲン、 $N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{16} は、ハロゲン、 $-N(R^{12})_2$ 、及び $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $-OR^{12}$ から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは、非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{13} で置換され、
 各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、
 各 R^{18} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{19} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び H から独立して選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{21} で置換され、
 各 R^{20} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{21} は、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_1 \sim 6$ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、
 各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び H から独立して選択される]。
 【1028】
 実施形態 III-3. R^1 が、 $-OR^8$ である、実施形態 III-1 または III-2 の化合物。
 【1029】
 実施形態 III-4. R^8 が、複素環である、実施形態 III-3 の化合物。
 【1030】
 実施形態 III-5. R^8 が、アルキル複素環である、実施形態 III-3 の化合物。
 【1031】
 実施形態 III-6. R^8 が、(i) N 、 O 、及び S から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む 4～8 員を含み、及び／または (ii) 少なくとも 1 つの窒素原子を含む、実施形態 III-4 または III-5 の化合物。
 【1032】
 実施形態 III-7. 前記複素環が、1 つ以上の R^{16} 置換基を含む、実施形態 III-4～III-6 のいずれか 1 つの化合物。
 【1033】
 実施形態 III-8. 少なくとも 1 つの R^{16} が $-OR^{12}$ であり、ただし、 R^{12} は

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及びHから独立して選択される、実施形態ⅠⅠⅠ-7の化合物。

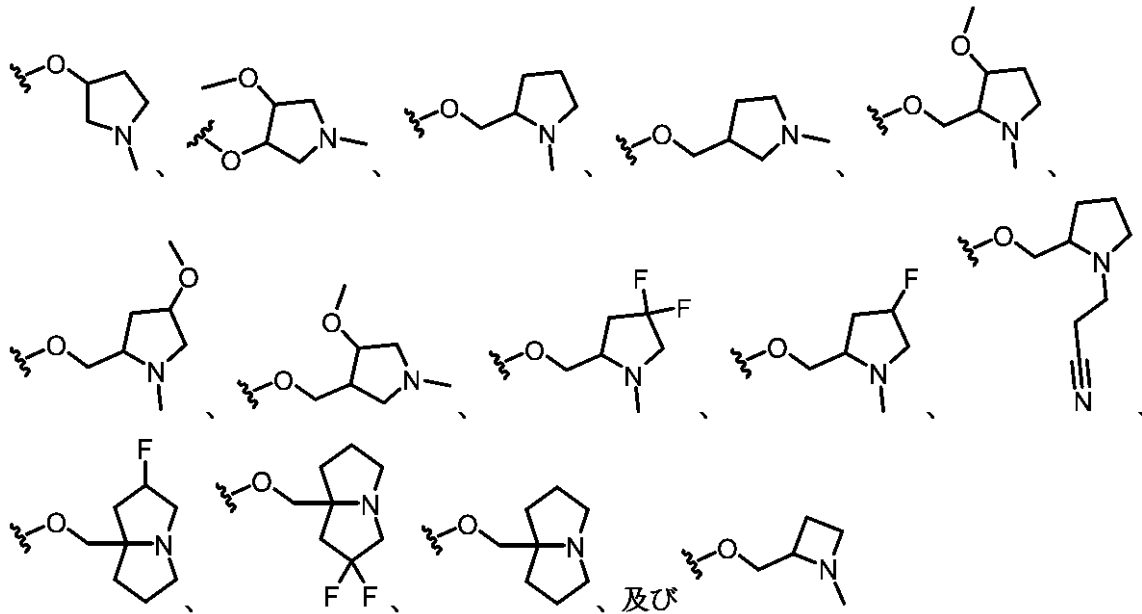
【1034】

実施形態ⅠⅠⅠ-9．少なくとも1つの R^{16} が、 $-OCH_3$ である、実施形態ⅠⅠⅠ-8の化合物。

【1035】

実施形態ⅠⅠⅠ-10． R^1 が、

【化439】

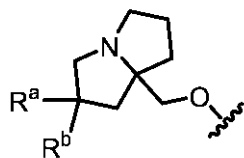


から選択される、実施形態ⅠⅠⅠ-1の化合物。

【1036】

実施形態ⅠⅠⅠ-11． R^1 が、

【化440】



から選択され、ただし、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及びHから選択され、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態ⅠⅠⅠ-2の化合物。

【1037】

実施形態ⅠⅠⅠ-12． R^a がハロゲン（例えば、F）である、実施形態ⅠⅠⅠ-11の化合物。

【1038】

実施形態ⅠⅠⅠ-13． R^a が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態ⅠⅠⅠ-11の化合物。

【1039】

実施形態ⅠⅠⅠ-14． R^a が、 $-OC_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態ⅠⅠⅠ-11

の化合物。

【1040】

実施形態ⅡⅡⅡ-15. R^a がHである、実施形態ⅡⅡⅡ-11の化合物。

【1041】

実施形態ⅡⅡⅡ-16. R^b がハロゲン（例えば、F）である、実施形態ⅡⅡⅡ-11～ⅡⅡⅡ-15のいずれか1つの化合物。

【1042】

実施形態ⅡⅡⅡ-17. R^b が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態ⅡⅡⅡ-11～ⅡⅡⅡ-15のいずれか1つの化合物。

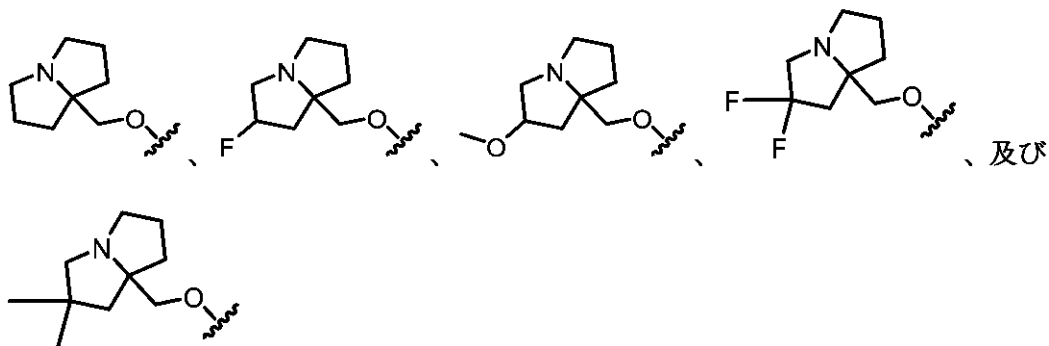
【1043】

実施形態ⅡⅡⅡ-18. R^b がHである、実施形態ⅡⅡⅡ-11～ⅡⅡⅡ-15のいずれか1つの化合物。

【1044】

実施形態ⅡⅡⅡ-19. R^1 が、

【化441】

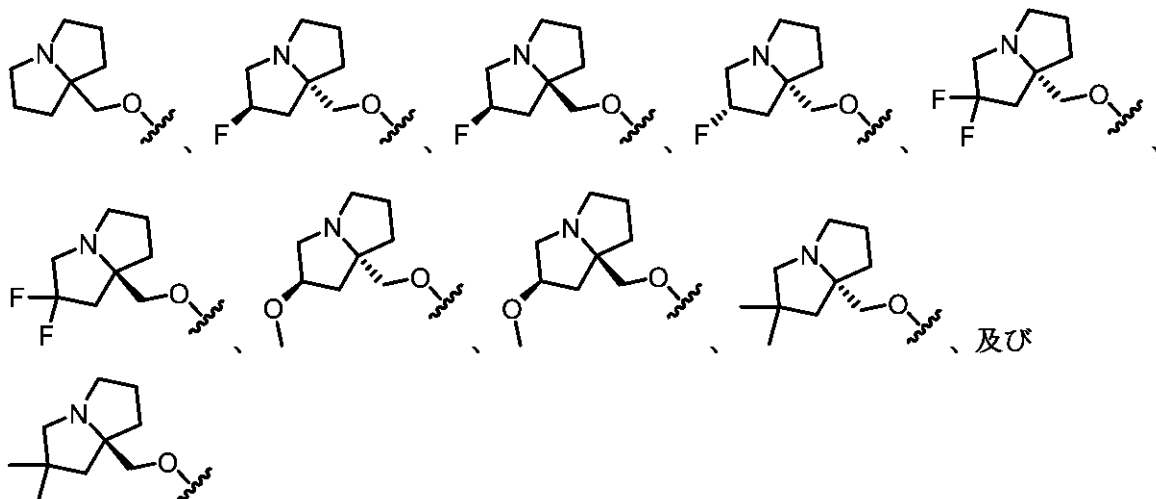


から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1045】

実施形態ⅡⅡⅡ-20. R^1 が、

【化442】



から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1046】

10

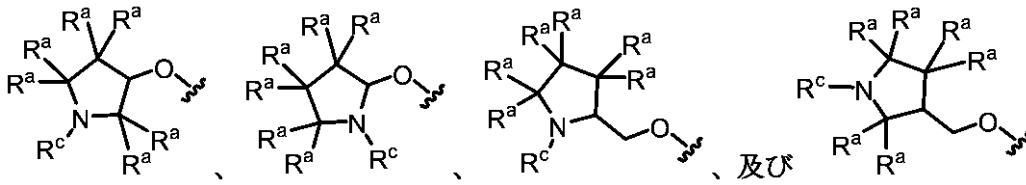
20

30

40

50

実施形態ⅡⅡⅡ-21. R^1 が、
【化443】

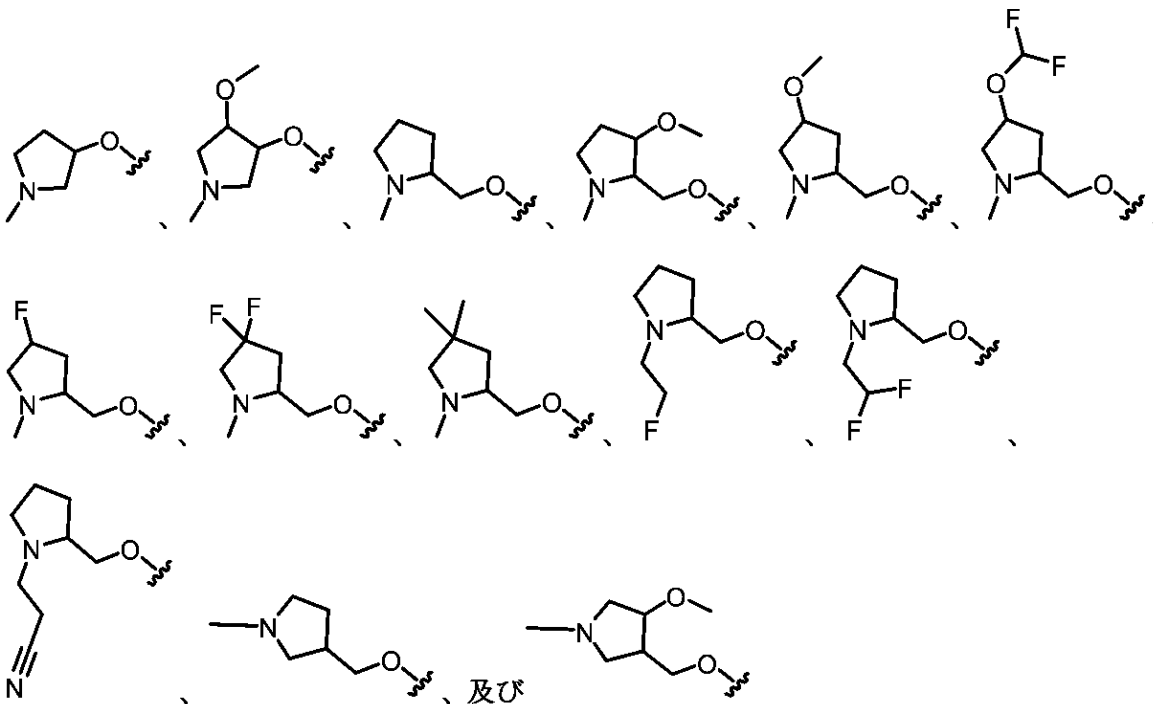


10

から選択され、ただし、各 R^a は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{12}$ 、及び H から独立して選択され、 R^c は $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、 R^a または R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1047】

実施形態ⅡⅡⅡ-22. R^1 が、
【化444】



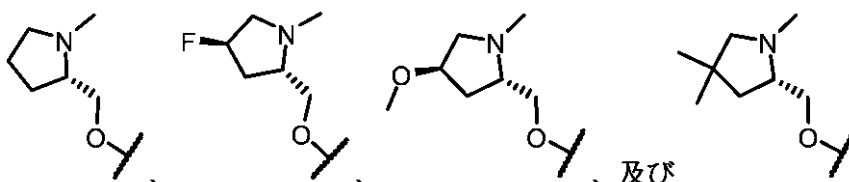
20

30

から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1048】

実施形態ⅡⅡⅡ-23. R^1 が、
【化445】



40

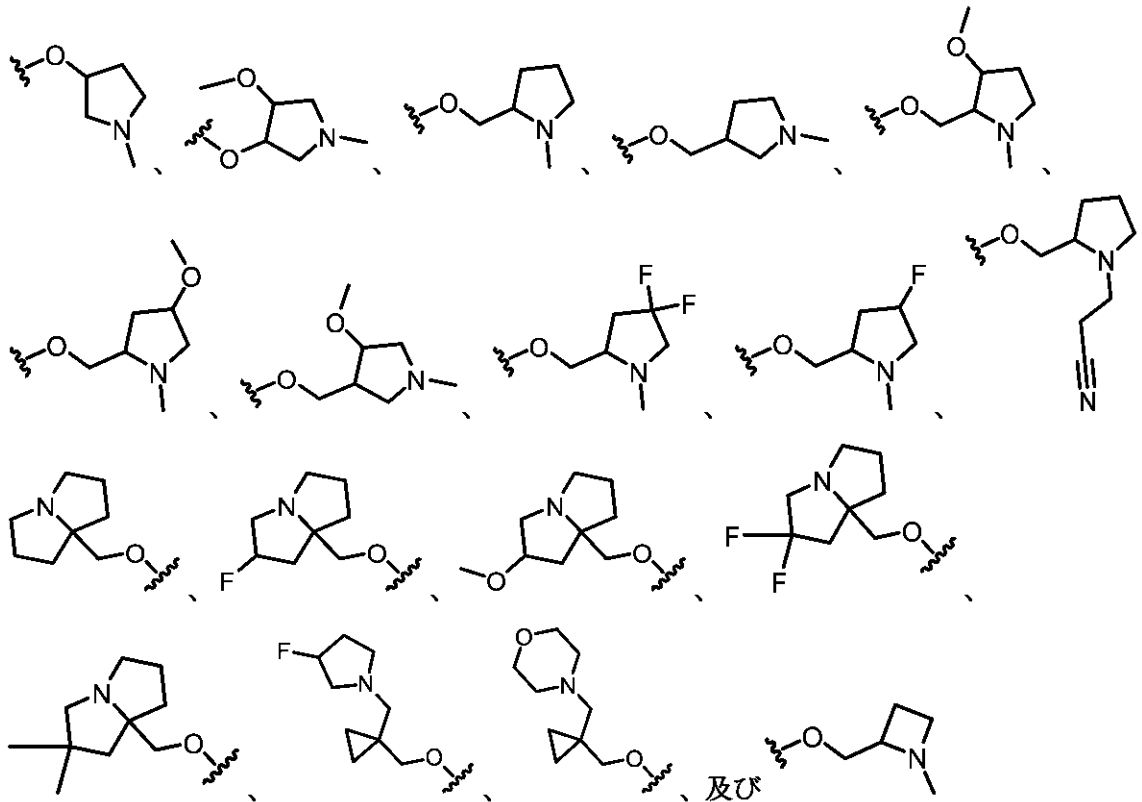
50

から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1049】

実施形態ⅡⅡⅡ-24. R^1 が、

【化446】



10

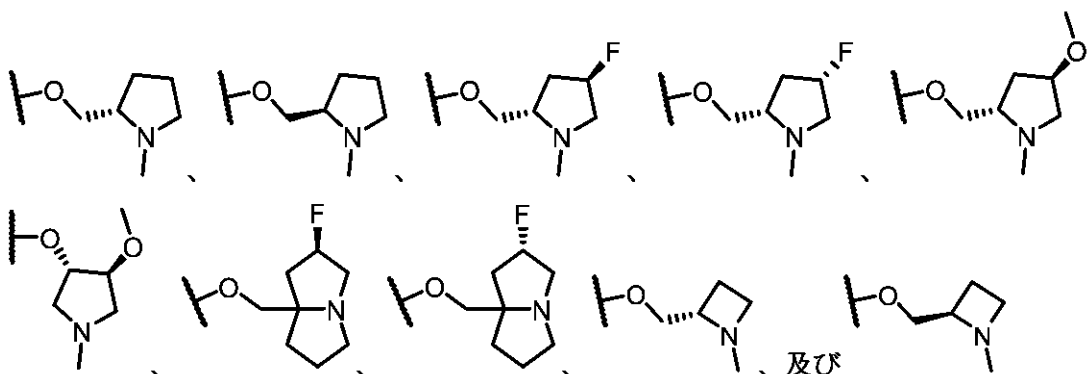
20

から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1050】

実施形態ⅡⅡⅡ-25. R^1 が、

【化447】



40

から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-1またはⅡⅡⅡ-2の化合物。

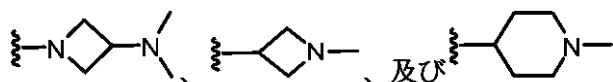
【1051】

実施形態ⅡⅡⅡ-26. R^1 が、窒素原子を含む4~6員の複素環であり、複素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{16} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ-1またはⅡⅡⅡ-2の化合物。

【1052】

50

実施形態ⅡⅡⅡ-27. R^1 が、
【化448】



から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-26の化合物。

【1053】

実施形態ⅡⅡⅡ-28. R^1 がHである、実施形態ⅡⅡⅡ-1またはⅡⅡⅡ-2の化合物。

10

【1054】

実施形態ⅡⅡⅡ-29. R^2 がHである、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-28のいずれか1つの化合物。

【1055】

実施形態ⅡⅡⅡ-30. R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-28のいずれか1つの化合物。

【1056】

実施形態ⅡⅡⅡ-31. R^2 が、3～6員の炭素環（例えば、シクロプロピル）である、実施形態ⅡⅡⅡ-2～ⅡⅡⅡ-28のいずれか1つの化合物。

20

【1057】

実施形態ⅡⅡⅡ-32. R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルが1つ以上の R^9 で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-31のいずれか1つの化合物。

【1058】

実施形態ⅡⅡⅡ-33. R^3 が、 $-N(R^{17})_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、各 R^{17} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-32の化合物。

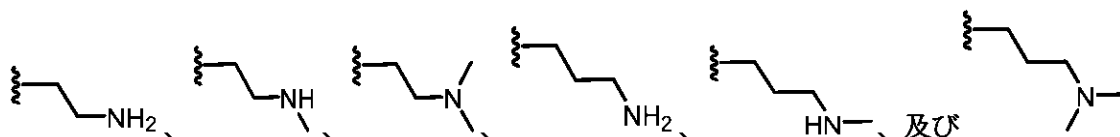
【1059】

実施形態ⅡⅡⅡ-34. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである、実施形態ⅡⅡⅡ-32の化合物。

30

【1060】

実施形態ⅡⅡⅡ-35. R^3 が、
【化449】



から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-31のいずれか1つの化合物。

40

【1061】

実施形態ⅡⅡⅡ-36. R^3 が炭素環（例えば、多環式または単環式の炭素環）であり、前記炭素環が非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-31のいずれか1つの化合物。

【1062】

実施形態ⅡⅡⅡ-37. R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された炭素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_1 \sim 6$ アルキル及びHから独立して選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-36の化合物。

【1063】

実施形態ⅡⅡⅡ-38. R^3 が、 $-NH_2$ で置換された炭素環である、実施形態ⅡⅡⅡ

50

－ 3 7 の化合物。

【 1 0 6 4 】

実施形態 I I I － 3 9 . R^3 が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル－ $N(R^{17})C(O)C_{1\sim 6}$ アルキル $N(R^{17})_2$ から選択される、実施形態 I I I － 1 ～ I I I － 3 1 のいずれか 1 つの化合物。

【 1 0 6 5 】

実施形態 I I I － 4 0 . R^3 が複素環（例えば、多環式または単環式の複素環）であり、前記複素環が非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I I I － 1 ～ I I I － 3 1 のいずれか 1 つの化合物。

【 1 0 6 6 】

実施形態 I I I － 4 1 . 前記複素環が、1 つ以上の窒素原子を含む、実施形態 I I I － 4 0 の化合物。

【 1 0 6 7 】

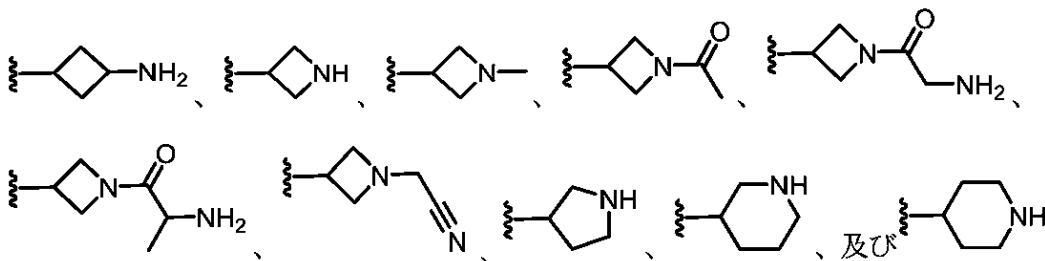
実施形態 I I I － 4 2 . R^3 が、 $-N(R^{19})_2$ で置換された複素環であり、ただし、各 R^{19} は、非置換または置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び H から独立して選択される、実施形態 I I I － 4 0 または I I I － 4 1 の化合物。

【 1 0 6 8 】

実施形態 I I I － 4 3 . R^3 が、 $-NH_2$ で置換された複素環である、実施形態 I I I － 4 2 の化合物。

【 1 0 6 9 】

実施形態 I I I － 4 4 . R^3 が、
【化 4 5 0 】



から選択され、

これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態 I I I － 1 ～ I I I － 3 1 のいずれか 1 つの化合物。

【 1 0 7 0 】

実施形態 I I I － 4 5 . R^3 が、

10

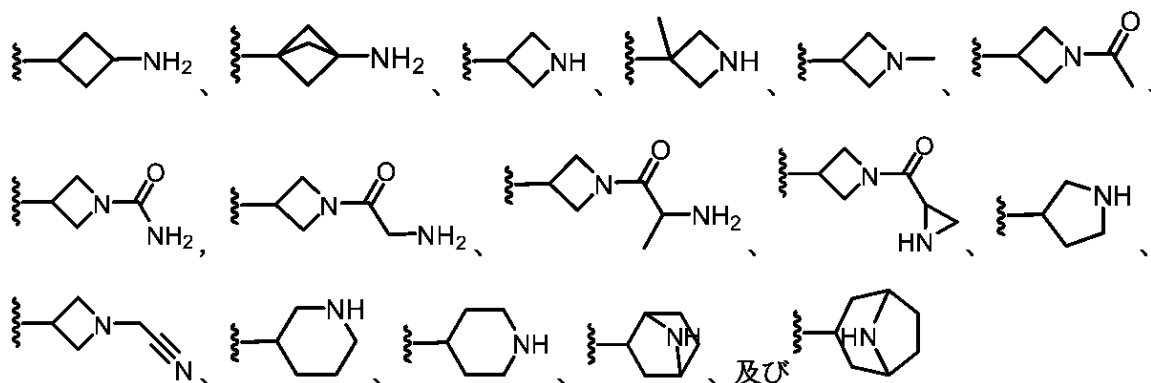
20

30

40

50

【化 4 5 1】



10

から選択され、これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-31のいずれか1つの化合物。

【1071】

実施形態ⅡⅡⅡ-46. R^2 または R^3 がアミノ部分を含む、実施形態ⅡⅡⅡ-30～ⅡⅡⅡ-45のいずれか1つの化合物。

20

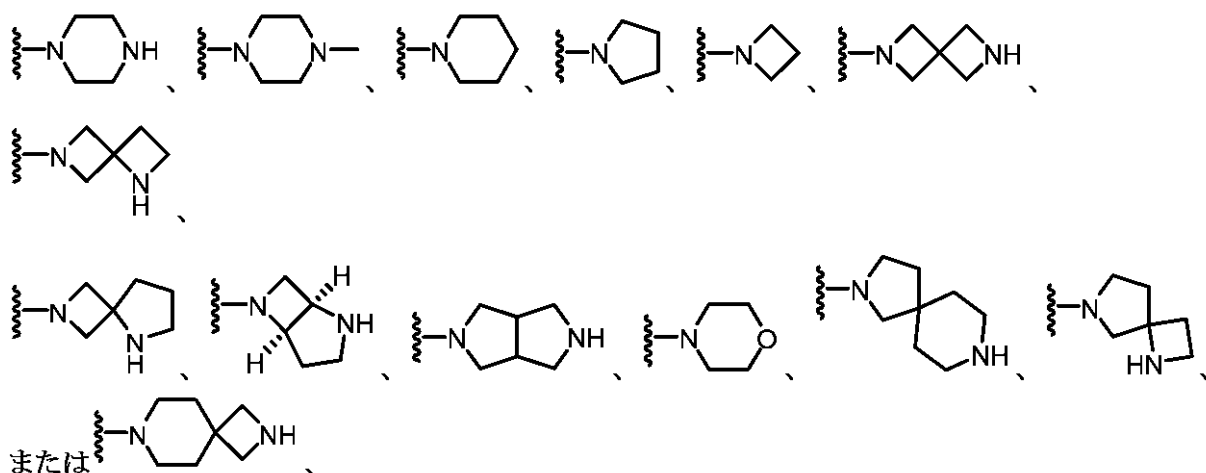
【1072】

実施形態ⅡⅡⅡ-47. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子（例えば、窒素原子）とともに、非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換された複素環を形成する、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-28のいずれか1つの化合物。

【1073】

実施形態ⅡⅡⅡ-48. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態ⅡⅡⅡ-47の化合物：

【化 4 5 2】



30

または

40

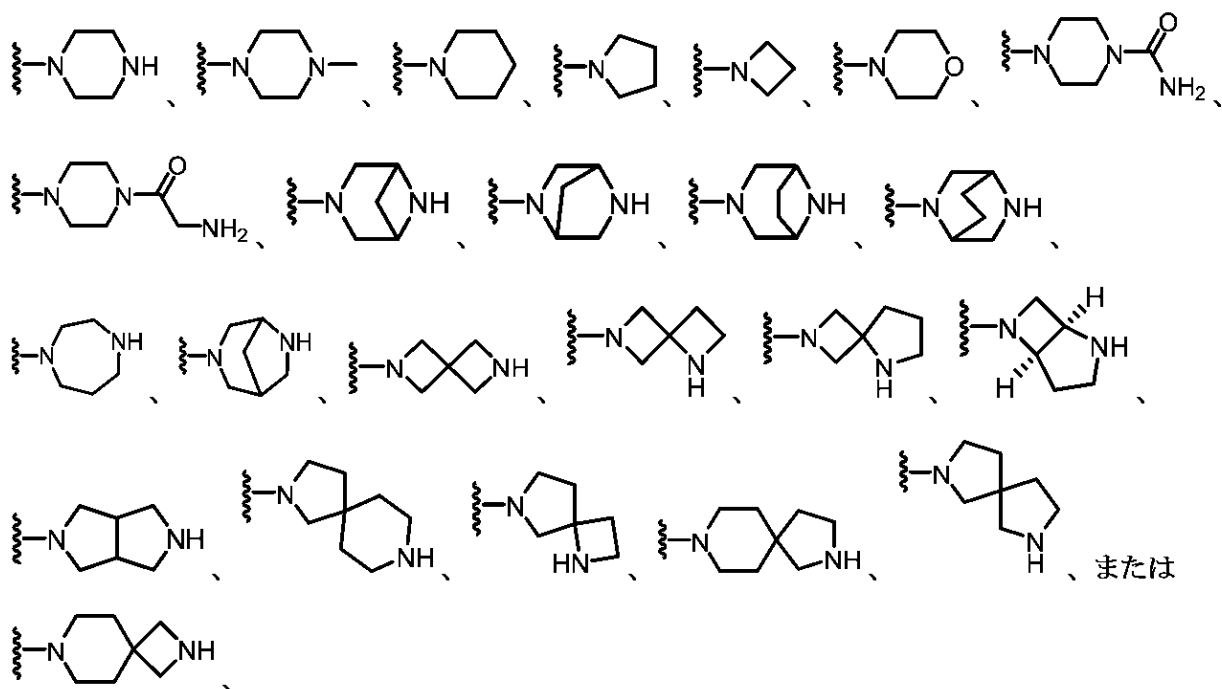
（これらのいずれも非置換であるかまたは1つ以上の R^{11} で置換されている）。

【1074】

実施形態ⅡⅡⅡ-49. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態ⅡⅡⅡ-47の化合物：

50

【化 4 5 3】



10

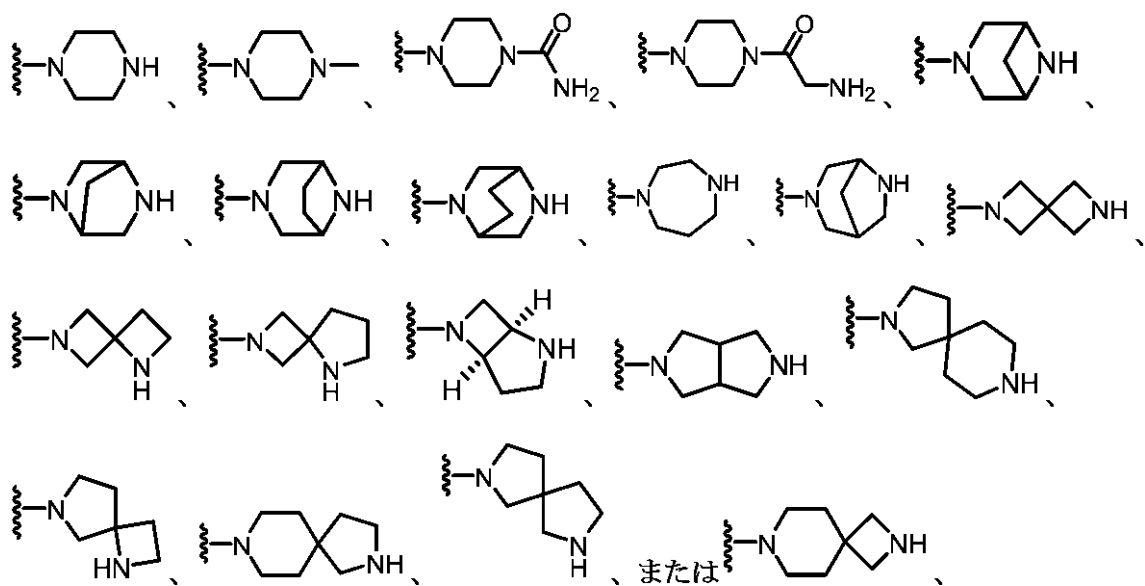
20

(これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【1075】

実施形態 III-50. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 III-47 の化合物：

【化 4 5 4】



30

40

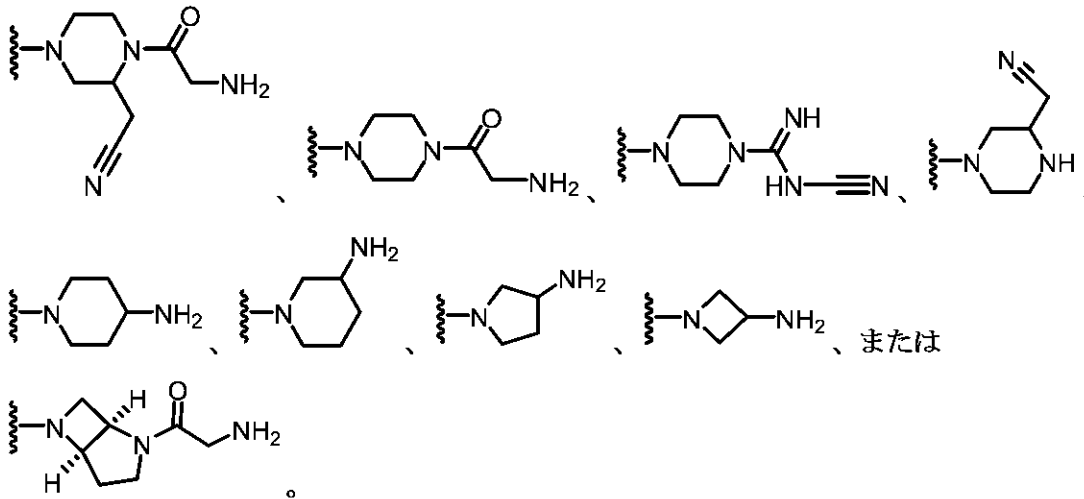
(これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【1076】

実施形態 III-51. R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 III-47 の化合物：

50

【化 4 5 5】



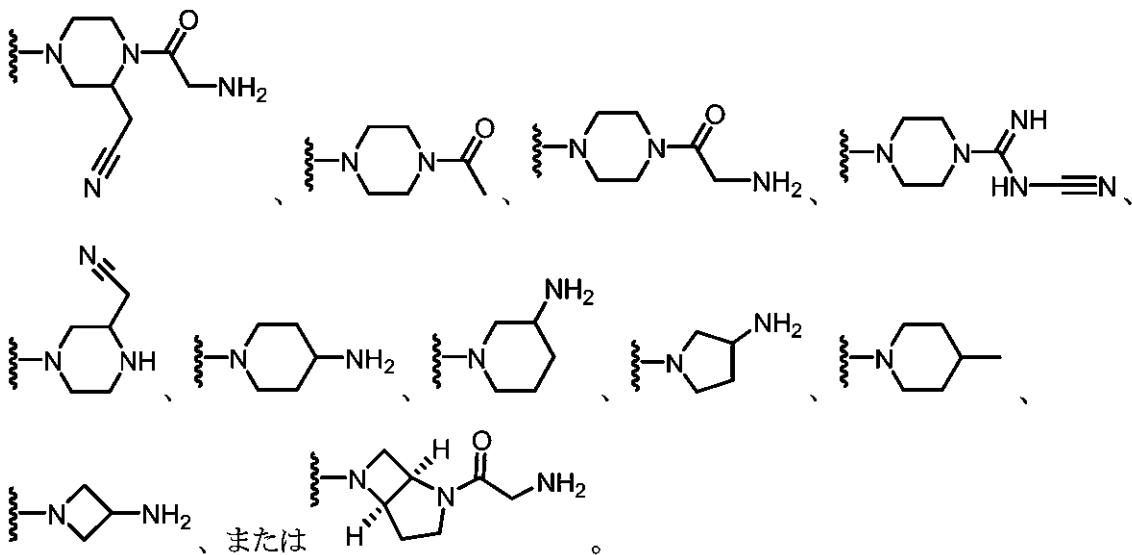
10

【1 0 7 7】

実施形態 I I I - 5 2 . R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 I I I - 4 7 の化合物：

20

【化 4 5 6】



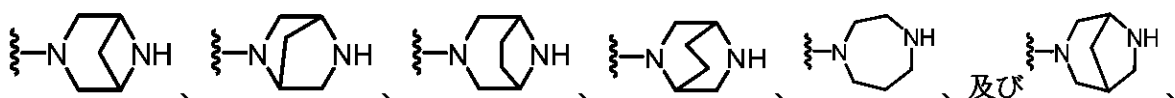
30

【1 0 7 8】

実施形態 I I I - 5 3 . R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態 I I I - 4 7 の化合物：

40

【化 4 5 7】



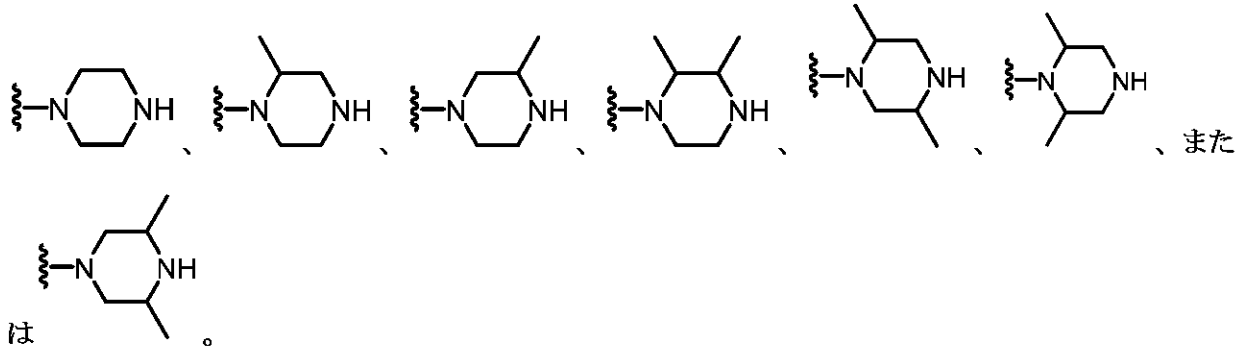
(これらのいずれも非置換であるかまたは 1 つ以上の R^{11} で置換されている)。

【1 0 7 9】

50

実施形態ⅡⅡⅡ－５４． R^2 と R^3 とが、それらが結合した原子とともに、下記構造を有する複素環を形成する、実施形態ⅡⅡⅡ－４７の化合物：

【化４５８】



10

【１０８０】

実施形態ⅡⅡⅡ－５５． R^2 と R^3 とが、それらが結合した窒素原子とともに、（ｉ）追加の窒素原子を含むか、または（ｉｉ）アミノ部分を含む基で置換された複素環を形成する、実施形態ⅡⅡⅡ－４７の化合物。

【１０８１】

実施形態ⅡⅡⅡ－５６． R^4 が水素である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５５のいずれか１つの化合物。

【１０８２】

実施形態ⅡⅡⅡ－５７． R^4 がハロゲンである、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５５のいずれか１つの化合物。

【１０８３】

実施形態ⅡⅡⅡ－５８． R^4 が $-OR^{12}$ （例えば、 $-OCH_3$ ）である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５５のいずれか１つの化合物。

【１０８４】

実施形態ⅡⅡⅡ－５９． R^5 がハロゲン（例えば、 Cl または F ）である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５８のいずれか１つの化合物。

【１０８５】

実施形態ⅡⅡⅡ－６０． R^5 が３～６員の炭素環である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５８のいずれか１つの化合物。

【１０８６】

実施形態ⅡⅡⅡ－６１． R^5 が３～６員の複素環である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５８のいずれか１つの化合物。

【１０８７】

実施形態ⅡⅡⅡ－６２． R^5 が５～６員のアリールまたはヘテロアリール部分（例えば、フラン）である、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５８のいずれか１つの化合物。

【１０８８】

実施形態ⅡⅡⅡ－６３． R^5 が、非置換であるかまたは１つ以上の R^{13} で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態ⅡⅡⅡ－１～ⅡⅡⅡ－５８のいずれか１つの化合物。

【１０８９】

実施形態ⅡⅡⅡ－６４． R^5 が、メチルまたはエチルなどの非置換の $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態ⅡⅡⅡ－６３の化合物。

【１０９０】

実施形態ⅡⅡⅡ－６５． R^5 が、１つ以上の $-CN$ （例えば、 $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、または $-CH_2CN$ ）で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態ⅡⅡⅡ－

20

30

40

50

63の化合物。

【1091】

実施形態III-66. R^5 が $-OR^{12}$ から選択され、 R^{12} が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} (例えば、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$) で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、実施形態III-1~III-8のいずれか1つの化合物。

【1092】

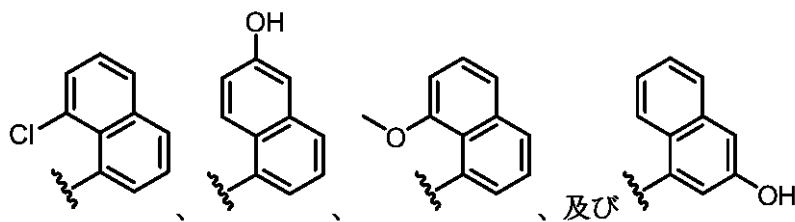
実施形態III-67. R^7 がハロゲン (例えば、Cl または F) である、実施形態III-1~III-66のいずれか1つの化合物。

【1093】

実施形態III-68. R^6 が、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである、実施形態III-1~III-67のいずれか1つの化合物。

【1094】

実施形態III-69. R^6 が、
【化459】



から選択される、実施形態III-1~III-68のいずれか1つの化合物。

【1095】

実施形態III-70. R^6 が、1つ以上の R^{15} で置換された二環式ヘテロアリールである、実施形態III-1~III-67のいずれか1つの化合物。

【1096】

実施形態III-71. R^6 が、

10

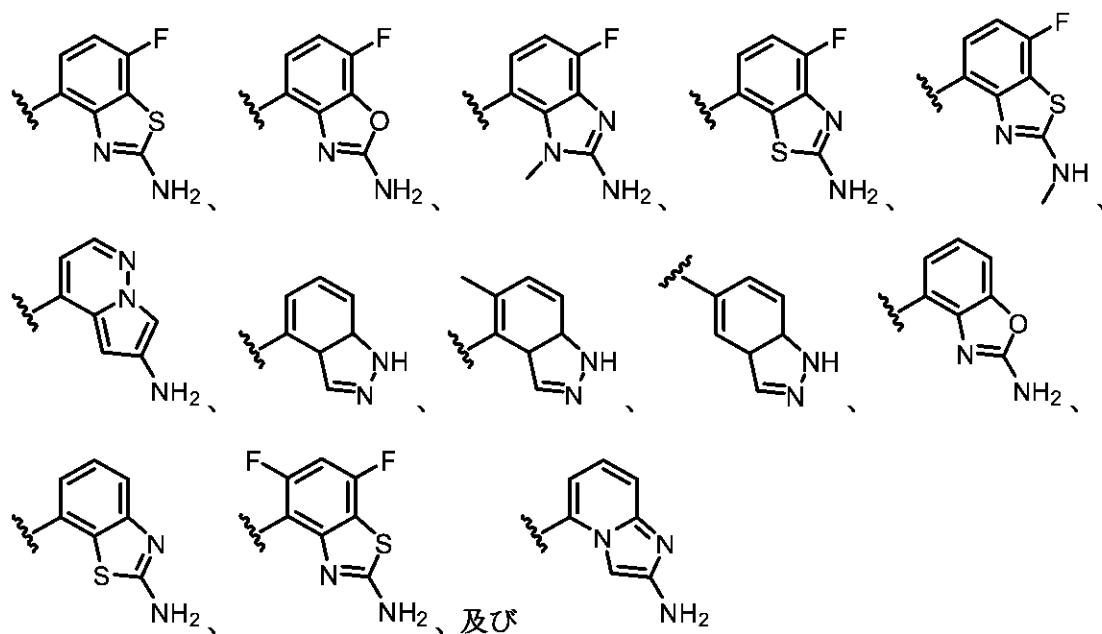
20

30

40

50

【化 4 6 0】



10

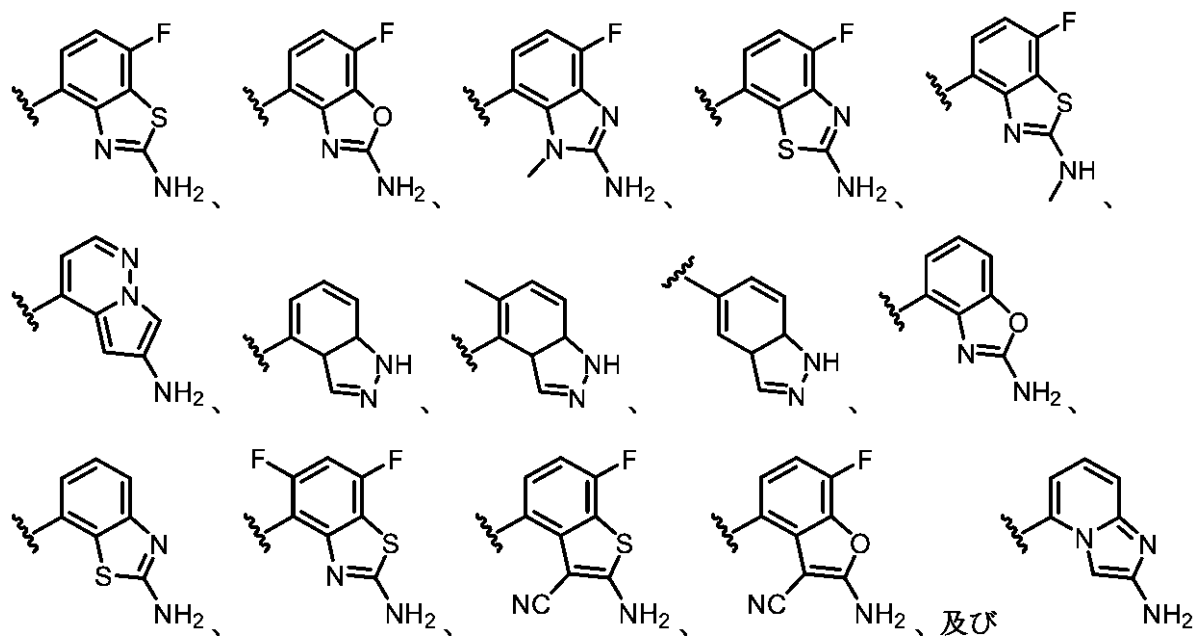
20

から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-70の化合物。

【1097】

実施形態ⅡⅡⅡ-72. R^6 が、

【化 4 6 1】



30

40

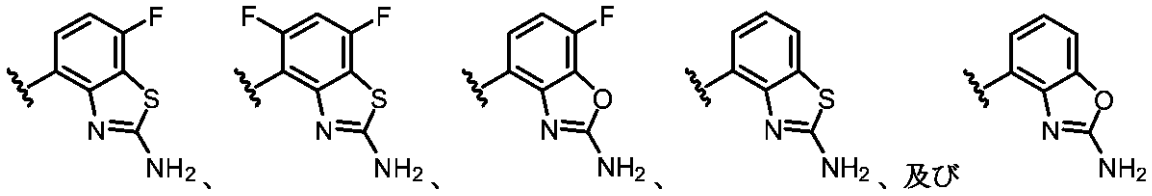
から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-70の化合物。

【1098】

実施形態ⅡⅡⅡ-73. R^6 が、

50

【化 4 6 2】



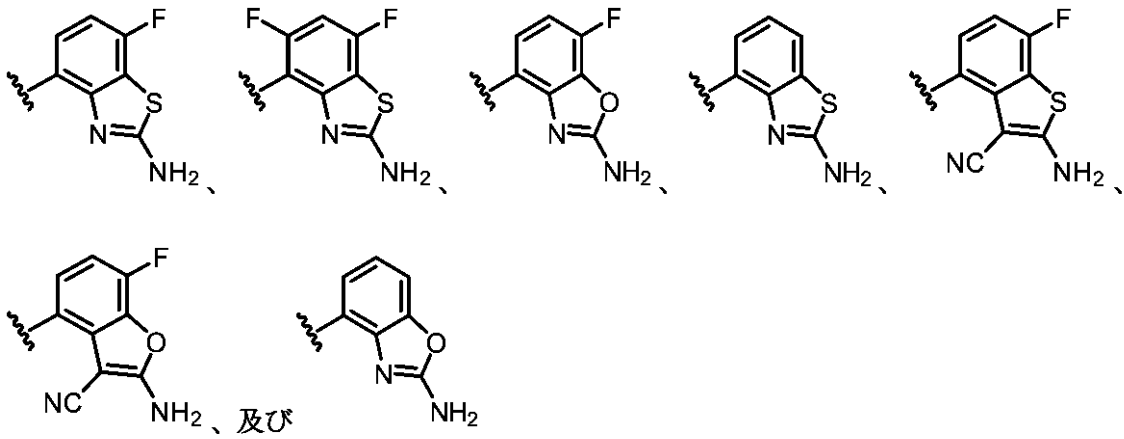
10

から選択される、実施形態ⅢⅢ－70の化合物。

【1099】

実施形態ⅢⅢ－74. R⁶が、

【化 4 6 3】



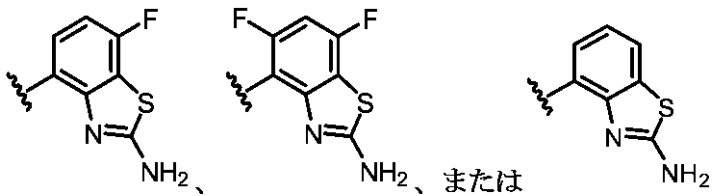
20

から選択される、実施形態ⅢⅢ－70の化合物。

【1100】

実施形態ⅢⅢ－75. R⁶が、

【化 4 6 4】



40

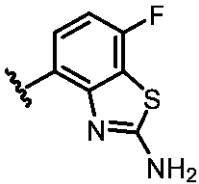
である、実施形態ⅢⅢ－70の化合物。

【1101】

実施形態ⅢⅢ－76. R⁶が、

50

【化 4 6 5】



である、実施形態ⅡⅡⅡ－70の化合物。

10

【1102】

実施形態ⅡⅡⅡ－77. (i) R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキル及び3～6員の炭素環から選択され、ただし、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び3～6員の炭素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、(ii) R^3 が炭素環及び複素環から選択され、前記炭素環または複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{10} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ－1～ⅡⅡⅡ－76のいずれか1つの化合物。

【1103】

実施形態ⅡⅡⅡ－78. R^5 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロゲン、3～6員の炭素環、及び3～6員の複素環から選択され、ただし、任意の $C_1 \sim 6$ アルキルは非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換され、任意の炭素環及び複素環は非置換であるかまたは1つ以上の R^{14} で置換されている、実施形態ⅡⅡⅡ－1～ⅡⅡⅡ－77のいずれか1つの化合物。

20

【1104】

実施形態ⅡⅡⅡ－79. R^2 が、非置換であるかまたは1つ以上の R^{13} で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、メチルまたはエチル）から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ－2～ⅡⅡⅡ－78のいずれか1つの化合物。

【1105】

実施形態ⅡⅡⅡ－80. 実施形態ⅡⅡⅡ－1～ⅡⅡⅡ－79のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）。

【1106】

実施形態ⅡⅡⅡ－81. 実施形態ⅡⅡⅡ－1～ⅡⅡⅡ－80のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

30

【1107】

実施形態ⅡⅡⅡ－81. 薬剤として使用するための、実施形態ⅡⅡⅡ－1～ⅡⅡⅡ－80のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【1108】

実施形態ⅡⅡⅡ－82. 前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態ⅡⅡⅡ－81の化合物。

40

【1109】

実施形態ⅡⅡⅡ－83. 前記薬剤が、がんの予防または治療に有用である、実施形態ⅡⅡⅡ－81またはⅡⅡⅡ－82の化合物。

【1110】

実施形態ⅡⅡⅡ－84. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ－83の化合物。

【1111】

実施形態ⅡⅡⅡ－85. 疾患、障害、または状態の治療に使用するための、実施形態Ⅱ

50

ⅠⅠ－１～ⅠⅠⅠ－８０のいずれか１つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【１１１２】

実施形態ⅠⅠⅠ－８６．前記疾患、障害、または状態が、がんである、実施形態ⅠⅠⅠ－８５の化合物。

【１１１３】

実施形態ⅠⅠⅠ－８７．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態ⅠⅠⅠ－８６の化合物。

【１１１４】

実施形態ⅠⅠⅠ－８８．疾患、障害、または状態の治療を必要とする対象の疾患、障害、または状態の治療に使用される、実施形態ⅠⅠⅠ－８５～ⅠⅠⅠ－８７のいずれか１つの化合物。

【１１１５】

実施形態ⅠⅠⅠ－８９．薬剤の製造に使用するための、実施形態ⅠⅠⅠ－１～ⅠⅠⅠ－８０のいずれか１つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体。

【１１１６】

実施形態ⅠⅠⅠ－９０．前記薬剤が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態の予防または治療に有用である、実施形態ⅠⅠⅠ－８９の化合物。

【１１１７】

実施形態ⅠⅠⅠ－９１．前記薬剤が、がんの治療に有用である、実施形態ⅠⅠⅠ－８９またはⅠⅠⅠ－９０の化合物。

【１１１８】

実施形態ⅠⅠⅠ－９２．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態ⅠⅠⅠ－９１の化合物。

【１１１９】

実施形態ⅠⅠⅠ－９３．治療有効量の実施形態ⅠⅠⅠ－１～ⅠⅠⅠ－８０のいずれか１つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体を、それらの投与を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【１１２０】

実施形態ⅠⅠⅠ－９４．前記対象が、G12D変異を有するKRASの阻害によって改善される疾患、障害、または状態を有する、実施形態ⅠⅠⅠ－９３の化合物。

【１１２１】

実施形態ⅠⅠⅠ－９５．前記対象が、がんを有する、実施形態ⅠⅠⅠ－９３またはⅠⅠⅠ－９４の方法。

【１１２２】

実施形態ⅠⅠⅠ－９６．前記対象が、事前に前記がんと診断されている、実施形態ⅠⅠⅠ－９５の方法。

【１１２３】

実施形態ⅠⅠⅠ－９７．前記対象が、前記がんの治療レジメンを以前に行ったことがある、実施形態ⅠⅠⅠ－９６の方法。

【１１２４】

実施形態ⅠⅠⅠ－９８．前記対象が、事前に前記がんの寛解に入っている、実施形態ⅠⅠⅠ－９６の方法。

【１１２５】

実施形態ⅠⅠⅠ－９９．前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態ⅠⅠⅠ－９５～ⅠⅠⅠ－９８のいずれか１つの化合物。

10

20

30

40

50

【1126】

実施形態ⅡⅡⅡ-100. 前記化合物、またはその塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体が、追加の治療剤と組み合わせて投与される、実施形態ⅡⅡⅡ-93～ⅡⅡⅡ-99のいずれか1つの方法。

【1127】

実施形態ⅡⅡⅡ-101. がんの治療用の薬剤を製造するための実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-80のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体の使用。

【1128】

実施形態ⅡⅡⅡ-102. 前記がんが、膵臓癌、結腸直腸癌、及び肺癌からなる群から選択される、実施形態ⅡⅡⅡ-101の使用。 10

【1129】

実施形態ⅡⅡⅡ-103. KRASタンパク質を、実施形態ⅡⅡⅡ-1～ⅡⅡⅡ-80のいずれか1つの化合物、またはその塩（例えば、薬学的に許容される塩）、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、もしくは立体異性体と接触させることを含む、方法。

【1130】

実施形態ⅡⅡⅡ-104. 前記KRASタンパク質を前記化合物と接触させることが、KRASを調節する、実施形態ⅡⅡⅡ-103の方法。

【1131】

実施形態ⅡⅡⅡ-105. 前記KRASタンパク質がG12D変異を有する、実施形態ⅡⅡⅡ-103またはⅡⅡⅡ-104の方法。 20

【1132】

実施形態ⅡⅡⅡ-106. 前記KRASタンパク質が活性状態にある、実施形態ⅡⅡⅡ-103～ⅡⅡⅡ-105のいずれか1つに記載の方法。

【1133】

実施形態ⅡⅡⅡ-107. 前記KRASタンパク質が不活性状態にある、実施形態ⅡⅡⅡ-103～ⅡⅡⅡ-105のいずれか1つに記載の方法。

【実施例】

【1134】

上記のセクション及び実施例で使用される選択された略語を表1に要約する。 30

【表 1 - 1】

表 1. 略語。

略語	用語
MeCN	アセトニトリル
cm	センチメートル
°C	摂氏度
°K	ケルビン度
D CM	ジクロロメタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMS O	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレーイオン質量分析
EtOH	エタノール
EtOAc, EA	酢酸エチル
g	グラム
Hz	ヘルツ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HTRF	ホモジニアス時間分解蛍光測定法
h	時間
LC	液体クロマトグラフィー
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析
L	リットル
MS	マススペクトル
MHz	メガヘルツ
MeOH	メタノール
MTBE	メチル t e r t -ブチルエーテル
μg	マイクログラム
(μL)	マイクロリットル
μM	マイクロモル
μM	ミクロン
μs	マイクロ秒
mg	ミリグラム
m L	ミリリットル
mm	ミリメートル
mM	ミリモル濃度
mmol	ミリモル
min	分

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

M	モル
nL	ナノリットル
nm	ナノメートル
NCS	N-クロロスクシンイミド
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
ppm	100 万分の 1
PTLC	分取薄層クロマトグラフィー
¹ HNMR	プロトン核磁気共鳴
RBD	受容体結合ドメイン
RP	逆相
rpm	回転/分
SPR	表面プラズモン共鳴分析
THF	テトラヒドロフラン
TMS	テトラメチルシラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
SOCl ₂	塩化チオニル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TCEP	トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン
UV	紫外線
UV/Vis	紫外線/可視光線

10

20

【1135】

30

材料及び方法

本明細書に記載の分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）分離は、通常、20×20 cmプレート（厚さ500 μmのシリカゲル）上で行った。

【1136】

クロマトグラフィーによる精製は通常、Biotage Isoleraを使用して行った。これは、Biotage Isolera One 2.0.6ソフトウェア（Biotage LLC, Charlotte, NC）を実行する1つの自動システムである。流量は、使用するカラムについて指定されたデフォルト値とした。逆相クロマトグラフィーは、さまざまなサイズの KPC18-HS Flash+カラム（Biotage LLC）で水とアセトニトリルの溶出勾配を使用して行った。通常のローディングは、重量で粗試料：RP SiO₂ = 1：50～1：1000とした。順相クロマトグラフィーは、さまざまな溶媒（例えば、ヘキサン、酢酸エチル、塩化メチレン、メタノール、アセトン、クロロホルム、MTBE など）の溶出勾配を使用して行った。カラムは、さまざまなサイズの KPSIL または SNAP Ultra（25 μm 球状粒子）（Biotage LLC）を含む SNAP カートリッジとした。通常のローディングは、重量で粗試料：SiO₂ = 1：10～1：150とした。あるいは、Biotage Horizon フラッシュクロマトグラフィーシステムでシリカゲルクロマトグラフィーを行った。

40

【1137】

中間体及び例示化合物の¹H NMR 分析は、一般的には、メーカーが推奨する標準的な

50

操作手順に従って、Bruker Ascend TM 400 分光計 (400 MHz で動作)、Bruker Ascend 700 MHz Advance Neo Spectrometer (Bruker-Biospin) または Bruker Advance ultrashield 300/54 (300 MHz で動作) で 298 ° K で行った。内部標準として TMS を使用して基準周波数を設定した。化学シフト値 (δ) は 100 万分の 1 (ppm) で報告され、分割パターンは以下のように省略される: s (シングレット)、br. s (ブロードシングレット)、d (ダブレット)、dd (ダブルダブレット)、t (トリプレット)、及び m (マルチプレット)。結合定数 (J) は、Hz 単位で与えられる。個々の例に示されるように、典型的な重水素化溶媒を使用した。

【1138】

10

LCMS 分析は、通常、次の条件のいずれかを使用して行った。

【1139】

(1) LCMS スペクトルは、Agilent Technologies 6120 B 四重極分光計で取得した。LC の移動相は、0.1 % ギ酸を含むアセトニトリル (A)、及び 0.1 % ギ酸を含む水 (B) とし、溶離液勾配は、6.0 分で 5 ~ 95 % A、6.0 分で 5 % ~ 40 % A、6.0 分で 80 ~ 100 % A とし、poroshell 120 EC-C18 50 mm $\times$ 3.0 mm $\times$ 2.7 μ m キャピラリーカラム、流量: 0.7 mL / 分を使用した。質量スペクトル (MS) は、エレクトロスプレーイオン質量分析法 (ESI) によって測定した。特に断らない限り、すべての温度は摂氏 (°C) である。

【1140】

20

(2) LCMS スペクトルは、Agilent Technologies 1290-6420 トリプル四重極分光計で取得した。LC の移動相は、0.05 % ギ酸を含むアセトニトリル (A)、及び 0.05 % ギ酸を含む水 (B) とし、溶離液勾配は、ZORBAX SB-C18 50 mm $\times$ 2.1 mm $\times$ 1.8 μ m キャピラリーカラム、流量: 0.3 mL / 分を使用して、5.0 分で 5 ~ 95 % A とした。マススペクトル (MS) は、エレクトロスプレーイオン質量分析法 (ESI) によって測定された。特に断らない限り、すべての温度は摂氏 (°C) である。

【1141】

(3) LC-MS 分析は、Agilent Chemstation ソフトウェアによって制御される Agilent 1260 infinity II クロマトグラフィー分離モジュールと Agilent 1260 infinity II フォトダイオードアレイ検出器を備えた Agilent 6120 b シングル四重極質量分析計を使用して行った。使用した HPLC カラムは、Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 4.6 mm $\times$ 150 mm $\times$ 3.5 μ m RapidResol カラムとし、移動相は水 (0.1 % ギ酸) / MeCN (0.1 % ギ酸) とし、勾配は流量 1 mL / min で 10 分間で 5 ~ 95 % MeCN とした。正確な質量データは、Thermo Fisher extractive plus EMR orbitrap LCMS システムを使用して取得した。正確な質量値は、ChemCalc により計算した。

30

【1142】

(4) LCMS スペクトルは、デュアル吸光度検出器 waters 2487 及び waters micro mass ZQ-2000 単一四重極分光計と組み合わせた alliance Waters 2695 で取得した。LC の移動相はアセトニトリル (A) 及び 0.01 % のギ酸を含む水 (B) とし、溶離液勾配は Kromasil 100-5-C18 150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ m カラムを使用して 10.0 分で 5 ~ 100 % A とした。質量スペクトル (MS) は、エレクトロスプレーイオン質量分析法 (ESI) によって測定された。特に断らない限り、すべての温度は摂氏 (°C) である。

40

【1143】

一般的に、分析用 HPLC 質量分析の条件は以下のとおりとした。

【1144】

LC1: Agilent Technologies 1260 Infinity と

50

組み合わせたカラム：poroshell 120 EC-C18 150mm×4.6mm×4μM、温度：40℃、溶離液：5：95 v/vのアセトニトリル／水＋0.02%トリフルオロ酢酸を20分で；流量：1.2mL／分；検出：VWD=190～600nm。

【1145】

LC2：2489 UV／Vis検出器、2545勾配モジュール、及びWaters Chromescope v1.6によって制御されるFraction collector IIIを備えたWaters精製システムを使用して、C18逆相分取HPLCを実施した。使用した分取HPLCカラムは、水／MeCNまたは水（0.1%TFA）／MeCN（0.1%TFA）の移動相を有するWaters XBridge（登録商標）Prep C18 5μM OBD（商標）19×250mmカラムであった。

10

【1146】

分取HPLCは、以下の2つの条件のいずれかで行った。

【1147】

条件1：GILSON分取HPLCシステム；カラム：Ultimate XB-C18、21.2mm×250mm、5μm；移動相：0.1%トリフルオロ酢酸を含む水；0.1%トリフルオロ酢酸を含むMeCN；方法：15分間の勾配溶出；初期有機：10%～30%；最終有機：60%～80%；UV1：240；UV2：230；流量：15mL／分。

【1148】

条件2：C18－逆相分取HPLCを、Waters Chromescope v1.6により制御される2489 UV／Vis検出器、2545勾配モジュール、及びFraction collector IIIを備えたWaters精製システムを使用して行った。使用した分取HPLCカラムは、Waters XBridge（登録商標）Prep C18 5μM OBD（商標）19×250mmカラムとし、移動相は水／MeCNまたは水（0.1%TFA）／MeCN（0.1%TFA）とした。

20

【1149】

化合物名は、ChemDraw Professionalで生成された。

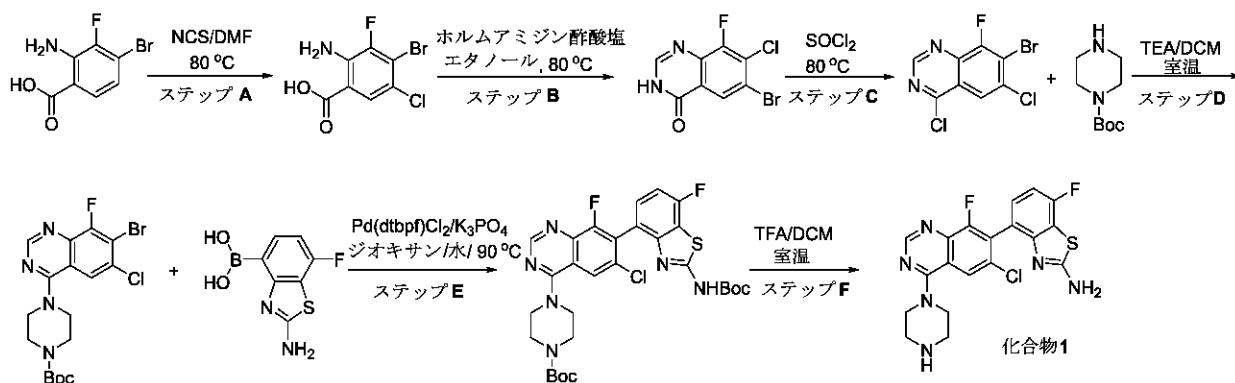
【1150】

塩、エステル、互変異性体、プロドラッグ、双性イオン形態、立体異性体などのさまざまな形態を含む本明細書で提供される各化合物は、以下の実施例に記載されるものを含むさまざまな方法に従って調製することができる。

30

【1151】

合成例1：4-（6-クロロ-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）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（化合物1）の合成【化466】



40

ステップA：2-アミノ-4-ブromo-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸の調製：2-アミノ-4-ブromo-3-フルオロ安息香酸（5.0g、21.3mmol）のDMF

50

(50 mL) 溶液に NCS (3.4 g、25.6 mmol) を周囲温度で添加した。混合物を 80℃ に昇温し、80℃ で一晩攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水 (200 mL) で希釈し、形成された固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥して、2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸 (4.69 g、82%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 267 (M+H)。

【1152】

ステップ B: 7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オンの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸 (4.0 g、15.0 mmol) の EtOH (40 mL) 溶液に、ホルムアミジン酢酸塩 (15.5 g、149 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を 80℃ に昇温し、80℃ で 36 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=50:1) により精製して、7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン (1.45 g、35%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 277 (M+H)。

10

【1153】

ステップ C: 7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリンの調製: 7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4 (3H)-オン (600 mg、2.2 mmol) の SOCl₂ (20 mL) 溶液に DMF (0.2 mL) を周囲温度で加えた。混合物を 80℃ に昇温し、80℃ で 3 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応溶液を減圧下で直接濃縮し、シリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=10:1) で精製して、7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (450 mg、70%) を得た。

20

【1154】

ステップ D: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (100 mg、0.34 mmol) の DCM (4.5 mL) 溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (94.8 mg、0.51 mmol) 及びトリエチルアミン (103 mg、1.0 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を 35℃ に昇温し、35℃ で 4 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=3:1) により精製して、tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、79%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 445 (M+H)。

30

【1155】

ステップ E: tert-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.27 mmol) の ジオキサン/H₂O (10:3) 溶液に、(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 (92.4 mg、0.29 mmol)、K₃PO₄ (85.8 mg、0.40 mmol) 及び Pd(dtbpf)Cl₂ (10% mol) を加えた。混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出し、ブライン水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (DCM/MeOH=20/1) により精製して、tert-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、59%) を得た。LCMS

40

50

E S I (+) m / z 632 (M + H) .

【1156】

ステップF：4-（6-クロロ-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）キナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製：tert-ブチル4-（7-（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）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（100mg、0.158mmol）のDCM（3mL）溶液にTFA（1mL）を加えた。室温で2時間攪拌した後、濃縮し、分取RPHPLCで精製して、4-（6-クロロ-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）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（6.2mg、6%）をビストリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI（+）m/z 433（M+H）。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.79（s, 1H），8.07（s, 1H），7.26（t, 1H），7.03（t, 1H），4.18（t, 4H），3.49（t, 4H）。

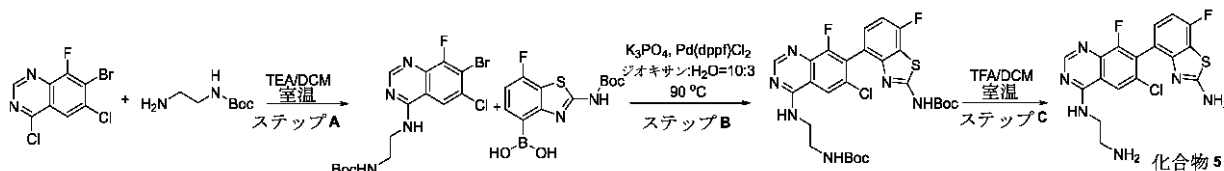
10

【1157】

合成例2：N¹-（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-フルオロキナゾリン-4-イル）エタン-1,2-ジアミン（化合物5）の合成

【化467】

20



ステップA：tert-ブチル（2-（（7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメートの調製：7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン（50mg、0.17mmol）をDCM（4mL）に溶解し、次いでtert-ブチル（2-アミノエチル）カルバメート（81.6mg、0.51mmol）及びTEA（171.8mg、1.7mmol）を周囲温度で加えた。反応混合物を35℃で4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチル（20mL×2）で抽出し、有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（EtOAc／ヘキサン：1／1）により精製して、tert-ブチル（2-（（7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（70mg、99%）を得た。LCMS：（ES+）m/z 419（M+H）。

30

【1158】

ステップB：tert-ブチル（2-（（7-（2-（tert-ブトキシカルボニル）-12-アザニル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン）-4-イル）アミノ）エチル）-12-アザンカルボキシラートの調製：tert-ブチル（2-（（7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（70mg、0.17mmol）の1,4-ジオキサン（2mL）／H₂O（0.6mL）溶液に、（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（58mg、0.19mmol）及びK₃PO₄（38mg、0.18mmol）をアルゴン下に加え、次いでPd（dppf）Cl₂（12.3mg、0.017mmol）を加え、反応混合物をアルゴン下で4時間、90℃で攪拌した。周囲温度に冷却後、反応を水でクエンチし、EtOAc（20mL×3）で抽出し、有機層を分離し、水及びブライ

40

50

ンで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取-TLC (EtOAc/ヘキサン=3/2) で精製して、tert-ブチル (2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)-12-アザニル))-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-12-アザンカルボキシラート (50 mg、49%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 607 (M+H)。

【1159】

ステップC: N¹-(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-フルオロキナゾリン-4-イル)エタン-1,2-ジアミンの調製: tert-ブチル (2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)-12-アザニル))-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)アミノ)エチル)-12-アザンカルボキシラート (50 mg、0.083 mmol) のDCM (3 mL) 溶液にTFA (1 mL) を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取RPHPLCによって精製して、N¹-(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-フルオロキナゾリン-4-イル)エタン-1,2-ジアミン (21.8 mg、42%) をビストリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 407 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。

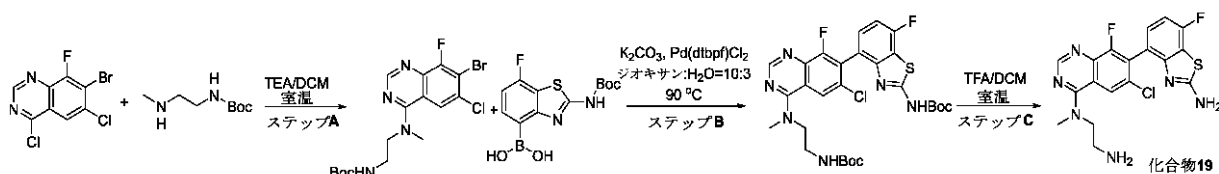
10

20

【1160】

合成例3: N¹-(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-フルオロキナゾリン-4-イル)-N¹-メチルエタン-1,2-ジアミン (化合物19) の合成

【化468】



30

ステップA: tert-ブチル (2-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) (メチル)アミノ)エチル)カルバメートの調製: 7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (50 mg、0.17 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、tert-ブチル (2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)カルバメート (35.3 mg、0.2 mmol) 及びTEA (34.2 mg、0.34 mmol) を加えた。混合物を35 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。加え合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (石油エーテル/EtOAc=1/1) で精製して、tert-ブチル (2-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) (メチル)アミノ)エチル)カルバメート (62 mg、85%) を得た。LCMS: (ESI+) m/z 433 ((M+H))。

40

【1161】

ステップB: tert-ブチル (4-(4-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル) (メチル)アミノ)-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバメートの調製: te

50

tert-ブチル (2-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) (メチル) アミノ) エチル) カルボメート (62 mg、0.14 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 (53.5 mg、0.17 mmol)、Pd(tbdpf)Cl₂ (16.1 mg、0.02 mmol)、炭酸カリウム (75.8 mg、0.36 mmol) のジオキサン (2 mL) 及び水 (0.3 mL) 中の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をCelite (登録商標) で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM: MeOH=10:1) で精製して、tert-ブチル (4-(4-((2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) (メチル) アミノ)) -6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル) -7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-イル) カルボメート (23 mg、26%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 621 (M+H)。

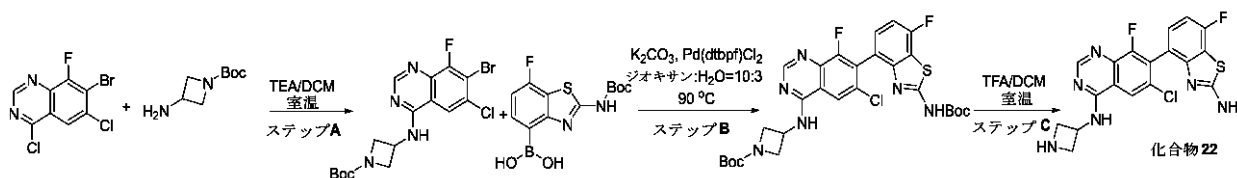
【1162】

ステップC: N¹-(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-フルオロキナゾリン-4-イル) -N¹-メチルエタン-1, 2-ジアミンの調製: tert-ブチル (2-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル) -12-アザニル) -7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル) -6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) -12-アザンカルボキシレート (50 mg、0.083 mmol) のDCM (3 mL) 溶液にTFA (1 mL) を加えた。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物を分取RP-HPLCによって精製して、N¹-(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-フルオロキナゾリン-4-イル) -N¹-メチルエタン-1, 2-ジアミン (21.8 mg、42%) をビストリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 421 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H)。

【1163】

合成例4: 4-(4-(アゼチジン-3-イルアミノ) -6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル) -7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-アミン (化合物22) の合成

【化469】



ステップA: tert-ブチル 3-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシレートの調製: 7-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (50 mg、0.17 mmol) のDCM (5 mL) 溶液にtert-ブチル 3-アミノアゼチジン-1-カルボキシレート (35.1 mg、0.2 mmol) 及びTEA (34.2 mg、0.34 mmol) を加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。加え合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc=4:1~1:1) により精製してtert-ブチル 3-((7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル

）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシラート（66 mg、90%）を得た。

【1164】

ステップB：tert-ブチル3-（（7-（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-yl）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-yl）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（3-（（7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシラート（66 mg、0.15 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（53.5 mg、0.17 mmol）、Pd（tbdpf）Cl₂（16.1 mg、0.02 mmol）、炭酸カリウム（75.8 mg、0.36 mmol）のジ
オキサン（2 mL）及び水（0.3 mL）中の混合物を、アルゴン下、90℃で3時間攪
拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をCelite（登録商標）で濾過し、酢酸エチ
ルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC（DCM：MeOH=10：
1）で精製して、tert-ブチル3-（（7-（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）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシラート（28 mg、29%）を得た。

10

【1165】

ステップC：4-（4-（アゼチジン-3-イルアミノ）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製：tert-ブチル3-（（7-（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）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）アゼチジン-1-カルボキシラート（28 mg、0.037 mmol）のDCM（3 mL）中の溶液に0℃でTFA（1 mL）を加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、分取RP-HPLCによって精製して、4-（4-（アゼチジン-3-イルアミノ）-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-7-イル）-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン（9.2 mg、31%）をビストリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI（+） m/z 419（M+H）。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD） δ 8.59（s，1H），8.28（s，1H），7.26（t，J=8.4 Hz，1H），7.02（t，J=8.8 Hz，1H），5.10-5.13（m，4H），4.31-4.38（m，1H）。

20

30

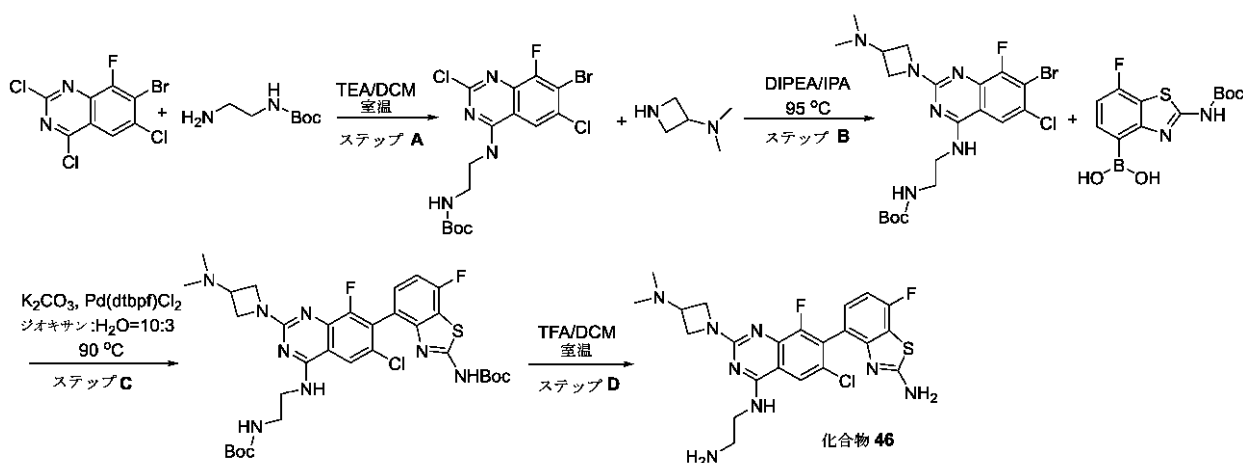
【1166】

合成例5：N¹-（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-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-8-フルオロキナゾリン-4-イル）エタン-1，2-ジアミン（化合物46）の合成

40

50

【化 4 7 0】



10

20

30

40

50

ステップA：tert-ブチル（2-（（7-ブromo-2，6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメートの調製：7-ブromo-2，4，6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン（360mg，1.09mmol）のDCM（6mL）溶液に、TEA（330mg，3.27mmol）及びtert-ブチル（2-アミノエチル）カルバメート（175mg，1.09mmol）を加えた。得られた溶液を周囲温度で1.5時間攪拌した。反応を水（20mL）でクエンチし、混合物をDCM（30mL×2）で抽出した。加え合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル（2-（（7-ブromo-2，6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（470mg，95%）を固体として得た。LCMS ESI（+）m/z 453（M+H）。

【1167】

ステップB：tert-ブチル（2-（（7-ブromo-6-クロロ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメートの調製：tert-ブチル（2-（（7-ブromo-2，6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（110mg，0.24mmol）のイソプロピルアルコール（6mL）中の懸濁液にDIPEA（155mg，1.2mmol）及びN，N-ジメチルアゼチジン-3-アミン二塩酸塩（50mg，0.29mmol）を加えた。得られた溶液を95℃で16時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。水を加え、酢酸エチル（30mL×2）で抽出した。加え合わせた有機層をブライン水溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル（2-（（7-ブromo-6-クロロ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（125mg，99%）を固体としてを得た。LCMS ESI（+）m/z 517（M+H）。

【1168】

ステップC：tert-ブチル（2-（（7-（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）-6-クロロ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメートの調製：tert-ブチル（2-（（7-ブromo-6-クロロ-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）-8-フルオロキナゾリン-4-イル）アミノ）エチル）カルバメート（70mg，0.13mmol）のジオキサン/H₂O（1.5mL/0.5mL）中の懸濁液に（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（51m

g、0.16 mmol)、 K_3PO_4 (41 mg、0.2 mmol) 及び Pd (dtppf) Cl_2 (8.5 mg、0.013 mmol) を加えた。得られた溶液を窒素下、90 °C で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応を水 (20 mL) でクエンチし、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。加え合わせた有機層をブライン水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC (EtOAc) により精製して、tert-ブチル (2-((7-(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)-6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) カルバメート (75 mg、78%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 705 (M+H)。

10

【1169】

ステップ D: N^1 -(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-2-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル) エタン-1, 2-ジアミンの調製: tert-ブチル (2-((7-(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)-6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル) アミノ) エチル) カルバメート (70 mg、0.1 mmol) の DCM (6 mL) 中の懸濁液に TFA (2 mL) を加えた。得られた溶液を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を分取 RP-HPLC により精製して、 N^1 -(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-2-(3-(ジメチルアミノ) アゼチジン-1-イル)-8-フルオロキナゾリン-4-イル) エタン-1, 2-ジアミン (24.2 mg、28%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 505 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H)。

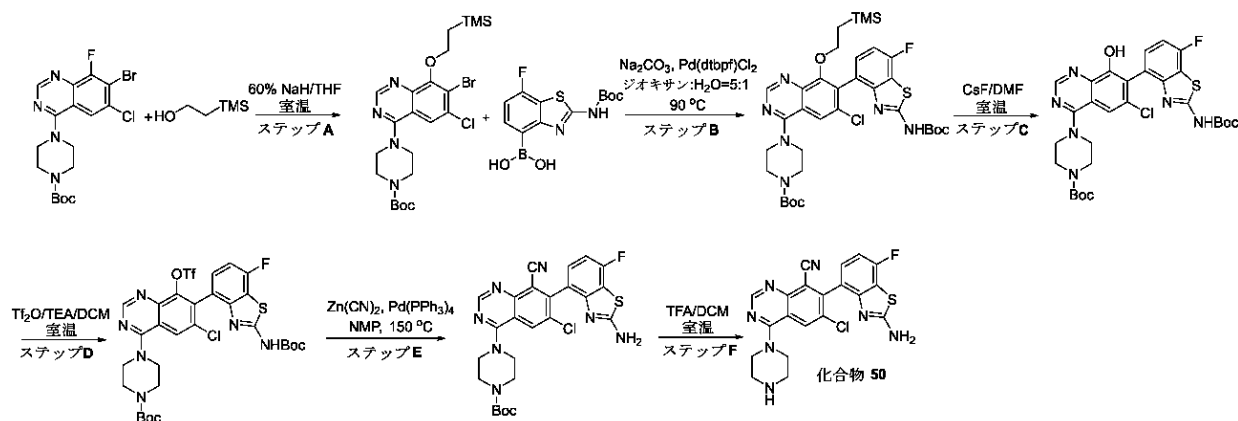
20

【1170】

合成例 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-4-(ピペラジン-1-イル) キナゾリン-8-カルボニトリル (化合物 50) の合成

30

【化 471】



40

ステップ A: [tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 2-(トリメチルシリル) エタン-1-オール (1.83 g、15.5 mmol) の THF (30 mL) 溶液に 60% NaH (415 mg、10.4 mmol) を 0 °C で加え

50

た。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。次いで、THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (2.3 g、5.2 mmol) を上記混合物に周囲温度で加え、周囲温度で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) で精製して、*tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (2.1 g、75%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 543 (M+H)。

【1171】

ステップ B: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.7 g、3.1 mmol) のジオキサン/H₂O (20 mL/4 mL) 中の攪拌溶液に (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 (1.2 g、3.8 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (305 mg、0.47 mmol) 及び Na₂CO₃ (829 mg、0.25 mmol) を加えた。混合物を 85℃に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、混合物を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1) で精製して、*tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.4 g、61%) を得た。

【1172】

ステップ C: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-2-(トリメチルシリル)エトキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.4 g、1.9 mmol) の DMF (10 mL) 溶液にフッ化セシウム (874 mg、5.7 mmol) を周囲温度で加え、周囲温度で一晩攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル=1:1) で精製して、*tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (950 mg、79%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 631 (M+H)。

【1173】

ステップ D: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-(*tert*-トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートの調製: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-ヒドロキシキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (950 mg、1.5 mmol) 及びトリエチルアミン (456 mg、4.5 mmol) の DCM (

10

20

30

40

50

20 mL) 溶液にトリフ酸無水物 (510 mg、1.8 ミリモル) を 0℃ で滴下した。添加後、混合物を周囲温度に加熱し、周囲温度で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、混合物を DCM (20 mL × 3) で抽出し、加え合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、tert-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (730 mg、64%) を得た。

【1174】

ステップ E: tert-ブチル 4-(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-シアノキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製: tert-ブチル 4-(7-(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)-6-クロロ-8-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.065 mmol) の NMP (5 mL) 溶液に、シアン化亜鉛 (12 mg、0.098 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (75 mg、0.065 mmol) を周囲温度で加えた。反応混合物を 150℃ に加熱し、この温度で 2 時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、水 (30 mL) 及び EtOAc (40 mL) を加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (酢酸エチル) により精製して、tert-ブチル 4-(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-シアノキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (12 mg、34%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 540 (M+H)。

【1175】

ステップ F: 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-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-8-カルボニトリルの調製: tert-ブチル 4-(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-シアノキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (12 mg、0.022 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に TFA (1 mL) を 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 2 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取 RP-HPLC で精製して、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-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-8-カルボニトリル (6.28 mg、65%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 440 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.03-7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H)。

【1176】

合成例 7: 4-(4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-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 (化合物 55) の合成

10

20

30

40

50

g、0.13 mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (6 mg、0.01 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を 95℃ に昇温し、この温度で 2 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。これを水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC (DCM/メタノール=50:1) により精製して、tert-ブチル 3-((7-(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)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシラート (35 mg、48%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H)。

【1179】

ステップ C: tert-ブチル 3-((7-(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)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (S)-3-((7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシラート (70 mg、0.10 mmol) の 1, 4-ジオキサン/H₂O (10 mL/3 mL) 溶液にリン酸カリウム (41 mg、0.19 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 (39 mg、0.13 mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (6 mg、0.01 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を 95℃ に昇温し、この温度で 2 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。これを水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC (DCM/メタノール=50:1) により精製して、tert-ブチル 3-((7-(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)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシラート (35 mg、48%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 731 (M+H)。

【1180】

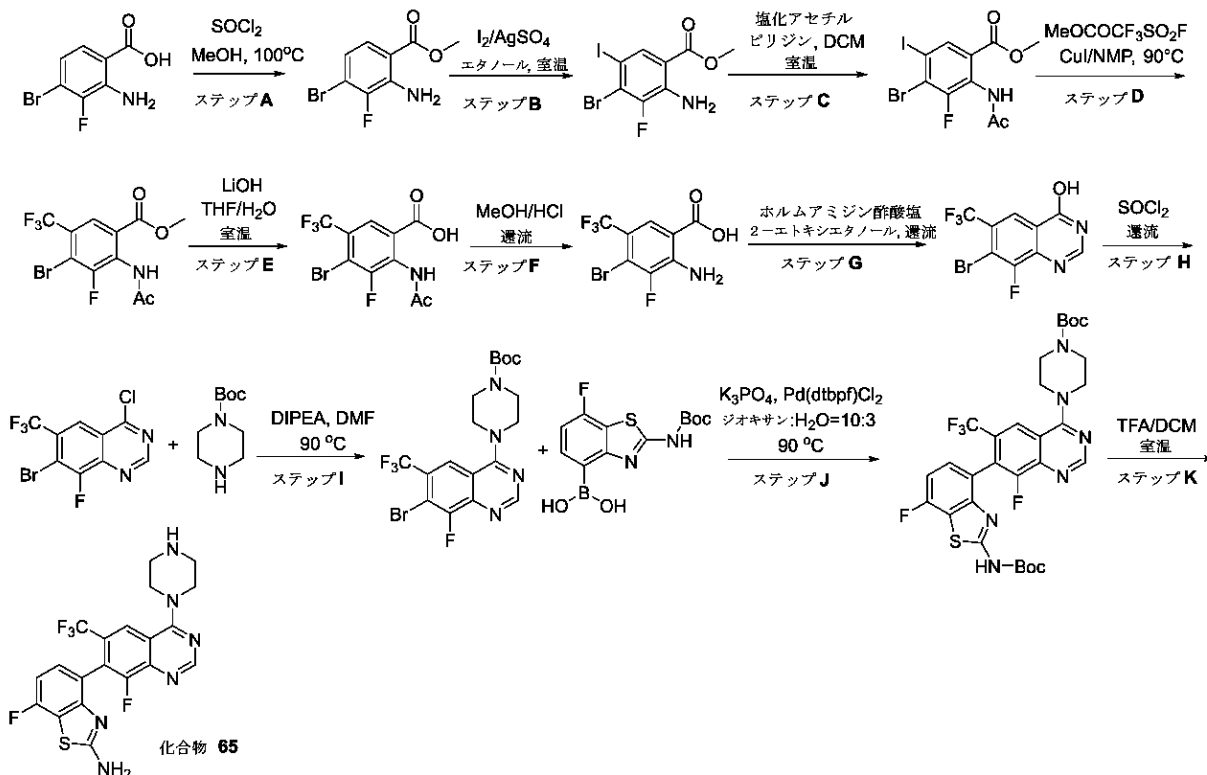
ステップ D: 4-(4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メトキシピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-2-アミンの調製: 3-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メトキシピロリジン-2-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) アミノ) アゼチジン-1-カルボキシラート (15 mg、0.02 mmol) の DCM (3 mL) 中の攪拌溶液に TFA (1 mL) を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取 RP-HPLC により精製して、4-(4-(アゼチジン-3-イルアミノ)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-1-メトキシピロリジン-2-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 (5 mg、28%) をトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 532 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 8.80 (t, J=8.8 Hz), 5.15-5.18 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.34-4.36 (m, 2H), 3.59-3.68

(m, 2H), 3.078 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.33-2.35 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 3H).

【1181】

合成例8：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-(ピペラジン-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(化合物65)の合成

【化473】



10

20

30

40

50

ステップA：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチルの調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸(5.0g、21.4mmol)のMeOH(30mL)中の攪拌溶液に、塩化チオニル(15.6mL、21mmol)をアルゴン下、 0°C で滴下した。得られた混合物を 100°C に16時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で乾燥してから Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗物質を、溶離剤としてヘキサン中のEtOAc(0%~20%)を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチル(5.0g、94%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 249 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.90 (s, 1H).

【1182】

ステップB：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチルの調製：EtOH(200mL)中のヨウ素(7.16g、28mmol)と硫酸銀(5.3g、17mmol)の混合物に、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチル(5.0g、20mmol)を加え、得られた混合物を周囲温度で45分間攪拌した。固体を濾去し、DCMで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、10%チオ硫酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、得られた有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥さ

せ、濾過し、真空下で濃縮して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (6.66 g、88%) を黄色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 373 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

【1183】

ステップC: 2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (3.50 g、9.4 mmol) 及びピリジン (2.3 mL、28 mmol) を0℃でDCMに溶解した。塩化アセチル (0.79 mL、11 mmol) を加え、反応を周囲温度に昇温し、この温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル (0%~30%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (2.7 g、69%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 417 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

【1184】

ステップD: 2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製: 4-ブロモ-2-アセトアミド-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル (1.0 g、2.4 mmol) 及びフルオロスルホニルジフルオロ酢酸メチル (0.92 g、0.72 mmol) のNMP (22.0 mL) 中の攪拌溶液に周囲温度で、CuI (0.14 g、0.73 mmol) を加え、得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル (0%~20%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗物質を精製して、2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (0.64 g、74%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 358 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

【1185】

ステップE: 2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製: 4-ブロモ-2-アセトアミド-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル (3.4 g、9.49 mmol) をTHF (56 mL) 及び水 (14 mL) に周囲温度で溶解し、次いでLiOH (0.91 g、38 mmol) を加えた。得られた混合物を80℃で2時間攪拌した。反応を水で希釈し、2M HClで酸性化してpH=約4に調整し、次いで酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、4-ブロモ-2-アセトアミド-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を固体 (3.0 g、92%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.21 (s, 3H).

【1186】

ステップF: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸の調製: 4-ブロモ-2-アセトアミド-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.50 g、1.45 mmol) をMeOH (0.064 mL、1.74 mmol) 中のHClの3M溶液に溶解し、80℃で2時間還流した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸を固体 (0.40 g、91%) として得た。LCMS ESI (-) m/z 300 (M-H). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3

10

20

30

40

50

OD) δ 7.86 (s, 1H).

【1187】

ステップG：7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール¹の調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(0.4g、1.32mmol)及びホルムアミジンアセテート(0.28g、2.65mmol)の2-エトキシエタノール(15mL)中の混合物を16時間還流撹拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空下で濃縮した。水を加え、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、DCM中の10%MeOHで溶出して、7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール(0.2g、48%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 311 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H).

10

【1188】

ステップH：7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン¹の調製：7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-オール(0.15g、0.48mmol)を塩化チオニル(7.5mL、103mmol)に溶解し、反応混合物を1時間還流撹拌した。周囲温度に冷却した後、粗生成物を真空下で濃縮して過剰の塩化チオニルを除去し、乾燥して、7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(0.15g、97%)を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

20

【1189】

ステップI：tert-ブチル4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(1.70g、5.16mmol)及びDIPEA(2.7mL、15.5mmol)のDMF(10mL)溶液に、周囲温度でN-Bocピペラジン(1.92g、10.3mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で1時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、粗物質を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン中の酢酸エチル(0%~30%)で溶出して、tert-ブチル4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(2.0g、81%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 479 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.94-3.81 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

30

【1190】

ステップJ：tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.31mmol)、(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)ボロン酸(195mg、0.63mmol)及びリン酸カリウム(21mg、0.63mmol)を、1,4-ジオキサン(1mL)と水(0.3mL)に溶解した。得られた混合物をアルゴンで10分間パージしてから、[5-(tert-ブチルホスファニル)シクロペンタ-1,3-ジエン-1-イル][2-(tert-ブチルホスファニル)シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄ジクロロパラジウム(20mg、0.031mmol)を加えた。反応混合物を90℃で7時間

40

50

攪拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を水で希釈し、Celite（登録商標）で濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン中の酢酸エチル（0%～30%）で溶出して、tert-ブチル 4-（7-（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）-8-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（50 mg、24%）を得た。LCMS ESI（+） m/z 667（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 8.85（s，1H），8.11（s，1H），8.00（s，1H），7.34-7.28（m，1H），7.10（t，J = 8.5 Hz，1H），3.90（d，J = 5.6 Hz，4H），3.69（d，J = 6.0 Hz，4H），1.52（d，J = 4.7 Hz，18H）。

10

【1191】

ステップK：7-フルオロ-4-（8-フルオロ-4-（ピペラジン-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-アミンの調製：tert-ブチル 4-〔7-（2-〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕-7-フルオロ-1，3-ベンゾチアゾール-4-イル）-8-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（15 mg、0.015 mmol）をDCM（1 mL）に溶解し、0℃に冷却した。TFA（1.0 mL、13 mmol）をアルゴン下で滴下し、反応混合物を周囲温度まで昇温し、1時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで摩砕し、濾過して、7-フルオロ-4-（8-フルオロ-4-（ピペラジン-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（12 mg、77%）をTFA塩として得た。LCMS ESI（+） m/z 467（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CD₃OD） δ 8.89（s，1H），8.33（s，1H），7.33-7.26（m，1H），7.07（t，J = 8.8 Hz，1H），4.37-4.30（m，4H），3.58-3.47（m，4H）。

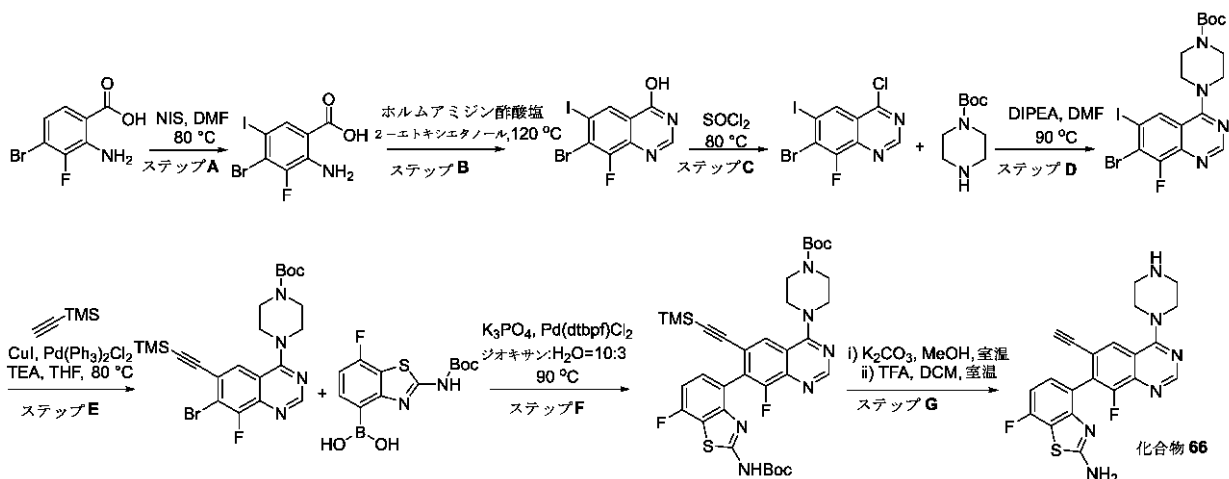
20

【1192】

合成例9：4-（6-エチニル-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）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（化合物66）の合成

30

【化474】



40

ステップA：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸の調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸（1.00 g，4.3 mmol）とN-ヨ

50

ードスクシンイミド (1.06 g、4.7 mmol) の DMF (20.0 mL) 溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水 (100 mL) で希釈した。形成された固体を濾過により回収し、水で洗浄し、乾燥して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸 (1.25 g、81%) を得た。LCMS ESI (-) m/z 358 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃C(O)CD₃) δ 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H).

【1193】

ステップ B: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オールの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸 (1.20 g、3.3 mmol) のエトキシエタノール (24 mL) 溶液に酢酸ホルムアミジン (1.04 g、10 mmol) を周囲温度で加え、次いでこれを 120 °C で 2 日間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、水を加え、混合物を 5 分間攪拌した。得られた固体を濾過により回収し、乾燥して、7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オール (1.10 g、89%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃C(O)CD₃) δ 8.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H).

10

【1194】

ステップ C: 7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリンの調製: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-オール (1.60 g、4.3 mmol) の塩化チオニル (20.0 mL) 溶液に数滴の DMF を加え、得られた溶液を還流下で 1 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、過剰の塩化チオニルを減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して粗残渣を得て、これを、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル (0% ~ 50%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (0.92 g、55%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

20

【1195】

ステップ D: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-4-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン (90.0 mg、0.232 mmol) の DMF (1.0 mL) 中の攪拌溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (43.3 mg、0.23 mmol) 及び DIPEA (0.12 mL、0.697 mmol) を周囲温度で加え、得られた混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、粗溶液を氷冷水に注ぎ、酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。加え合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液としてヘキサン中の酢酸エチル (0% ~ 80%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (122 mg、98%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.64 (dd, J = 6.4, 3.8 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

30

40

【1196】

ステップ E: tert-ブチル 4-{7-ブロモ-8-フルオロ-6-[2-(トリメチルシリル)エチニル]キナゾリン-4-イル}ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (48.0 mg、0.089 mmol) 及び CuI (2.6 mg、0.013 mmol) の乾燥 THF (2.2 mL) 溶液に、TEA (0.055 mL、0.398 mmol)、エチニルトリメチルシラン (0.063 mL、0.45 mmol) 及び Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.30 mg、0.009 mmol) を密閉チューブ内で N₂ 雰囲気下、周囲温度で加え、5 分間脱気した。得られた反応混合

50

物を 80℃で一晩攪拌した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を真空下で濃縮し、次いで水及びDCMで希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル（0%～50%）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル4-〔7-ブromo-8-フルオロ-6-〔2-（トリメチルシリル）エチニル〕キナゾリン-4-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（30mg、66%）を得た。LCMS ESI（+） m/z 507（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 8.73（s，1H），7.79（d，J=1.6 Hz，1H），3.89-3.75（m，4H），3.70-3.57（m，4H），1.49（s，9H），0.31（d，J=1.2 Hz，9H）。

10

【1197】

ステップF：tert-ブチル4-（7-（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）-8-フルオロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル））キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートの調製：tert-ブチル4-〔7-ブromo-8-フルオロ-6-〔2-（トリメチルシリル）エチニル〕キナゾリン-4-イル〕ピペラジン-1-カルボキシレート（200mg，0.39mmol）、（2-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕-7-フルオロ-1，3-ベンゾチアゾール-4-イル）ボロン酸（246mg，0.79mmol）及びリン酸カリウム（107.3mg，0.79mmol）の1，4-ジオキサン（3.0mL）／水（0.30mL）中の溶液をアルゴンで5分間パージした。次に、〔5-（ジ-tert-ブチルホスファニル）シクロペンタ-1，3-ジエン-1-イル〕〔2-（ジ-tert-ブチルホスファニル）シクロペンタ-2，4-ジエン-1-イル〕鉄、ジクロロパラジウム（25.7mg，0.039mmol）を加えた。反応を90℃で6時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物をCelite（登録商標）のパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを溶離液としてヘキサン中の酢酸エチル（0%～80%）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-（7-（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）-8-フルオロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル））キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（150mg，55%）を得た。LCMS ESI（+） m/z 695（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 8.79（s，1H），7.96（s，1H），7.87（s，1H），7.44（dd，J=8.4，5.4 Hz，1H），7.10（t，J=8.6 Hz，1H），3.92-3.79（m，4H），3.71-3.62（m，4H），1.54（s，9H），1.51（s，9H），-0.04（s，9H）。

20

30

【1198】

ステップG：4-〔6-エチニル-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）キナゾリン-7-イル〕-7-フルオロ-1，3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製：tert-ブチル4-（7-（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）-8-フルオロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル））キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（115.4mg，0.166mmol）のMeOH（2.0mL）中の攪拌溶液にK₂CO₃（80.3mg，0.581mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。得られた混合物を蒸発乾固した。粗物質にDCM（3.0mL）及びTFA（1.0mL，13.1mmol）を加え、反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、溶離剤としてH₂O中のCH₃CN（5%～95%）を使用した逆相クロマトグラフィー（C18-43g）によって精製して、4-〔6-エチニル-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）キナゾリン-7-イル〕-7-フルオロ-1，3-ベンゾチアゾール-2-アミン（60.0mg，55%）を得た。LCMS ESI（+） m/z 423（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CD₃OD） δ 8.75（s，1H）

40

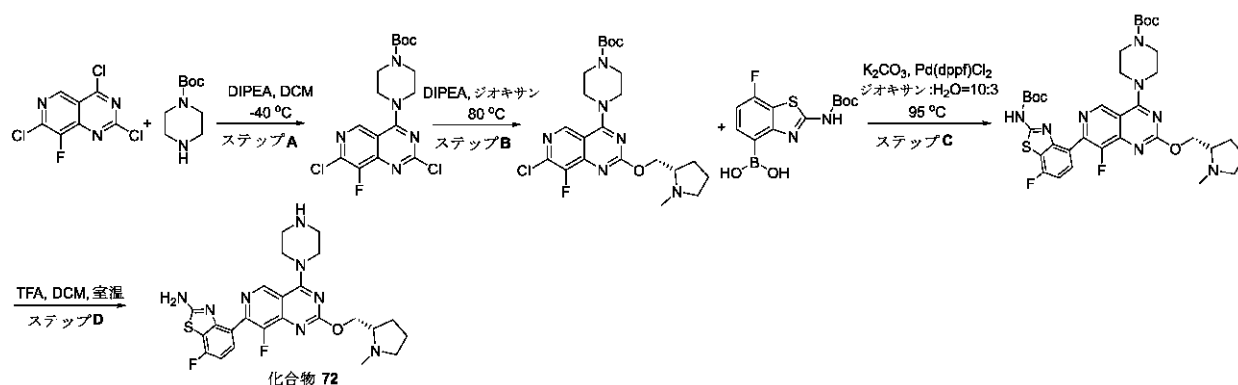
50

, 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25–4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54–3.40 (m, 4H).

【1199】

合成例10: (S)-7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)ピリド[4,3]-d]ピリミジン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(化合物72)の合成

【化475】



ステップA: tert-ブチル4-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 2,4,7-トリクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン(WO2020146613)(1.0g、4.0mmol)のDCM(20mL)中の混合物に-45℃でN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.1mL、12mmol)、続いてtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(0.89g、4.8mmol)を加え、この温度で10分間攪拌した。反応を酢酸エチル及び飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の酢酸エチル(10%~50%)を用いたシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-(2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.90g、56%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 402 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 4.27–3.92 (m, 4H), 3.87–3.45 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

【1200】

ステップB: (S)-tert-ブチル4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-{2,7-ジクロロ-8-フルオロピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル}ピペラジン-1-カルボキシレート(0.80g、2.0mmol)及び[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノール(0.46g、4.0mmol)のp-ジオキサン(16mL)中の混合物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.0mL、5.6mmol)を加え、80℃で4時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、MeOH中の酢酸エチル(0%~10%)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、(S)-tert-ブチル4-(7-クロロ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.48g、50%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 4.36

(dd, $J = 10.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.05 – 3.82 (m, 4H), 3.79 – 3.31 (m, 4H), 3.23 – 2.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (dd, $J = 17.6, 8.5$ Hz, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.59 (s, 9H).

【1201】

ステップC: (S)-tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-(7-フルオロ-8-フルオロ-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.15 g, 0.31 mmol)、2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)ボロン酸 (0.20 g, 0.624 mmol) 及び炭酸セシウム (0.20 g, 0.62 mmol) のp-ジオキサン (4.3 mL) 及び水 (0.86 mL) 中の混合物をアルゴンで脱気し、続いてPd(dppf)Cl₂ (0.046 g, 0.062 mmol) を加えてから再び脱気した。反応混合物を95℃で3時間攪拌してから周囲温度に冷却した。得られた混合物を酢酸エチル及びブラインで希釈し、有機層を分離した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、MeOH中のDCM (0%~10%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して精製して、(S)-tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.090 g, 40%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 713 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.6, 5.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

【1202】

ステップD: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-4-(ピペラジン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル(S)-4-(7-(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)-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリド[4,3-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (18 mg, 0.025 mmol) のDCM (2 mL) 溶液にTFA (0.5 mL) を加え、反応混合物を周囲温度で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発させた。得られた固体をエーテルで30分間摩砕し、固体を回収して乾燥させ、7-フルオロ-4-(8-フルオロ-2-{[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ}-4-(ピペラジン-1-イル)ピリド[4,3-d]ピリミジン-7-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン (0.015 g, 95%) をTFA塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 513 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.28 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.08 – 4.92 (m, 1H), 4.75 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 1H), 4.49 – 4.22 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3

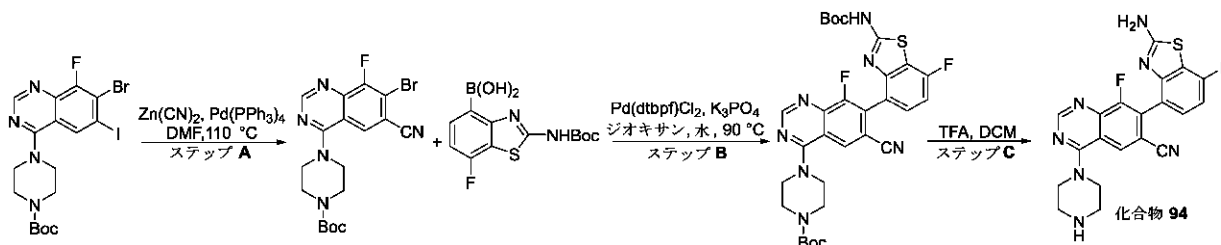
. 73 (m, 1H), 3.65 – 3.47 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.12 (m, 3H).

【1203】

合成例 11：7-（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-4-（ピペラジン-1-イル）キナゾリン-6-カルボニトリル（化合物 94）の合成

【化 476】

10



ステップ A：tert-ブチル 4-（7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル 4-（7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（200.0mg、0.37mmol）及びシアン化亜鉛（21.9mg、0.186mmol）の DMF（3.0mL）中の混合物を窒素で 5 分間パージした。次いで、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（21.5mg、0.019mmol）を加え、さらに 5 分間パージし、110℃で 8 時間攪拌した。冷却した反応混合物を EtOAc で希釈し、10% LiCl 水溶液で 2 回、次にブラインで洗浄した。水層を EtOAc で抽出した。加え合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。溶離剤としてヘキサン中の EtOAc（0～80%）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー（25g）によって粗物質を精製して、tert-ブチル 4-（7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（120mg、74%）を得た。LCMS ESI（+）m/z 436（M+H）。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.80（s, 1H），8.02（d, J = 1.6 Hz, 1H），3.97 – 3.76（m, 4H），3.65（dd, J = 6.2, 4.1 Hz, 4H），1.50（s, 9H）。

20

30

【1204】

ステップ B：tert-ブチル 4-（7-（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）-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル 4-（7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（120.0mg、0.28mmol）、（2-（（tert-ブトキシ）カルボニル）アミノ}-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル）ボロン酸（128.8mg、0.41mmol）、及びリン酸カリウム（74.9mg、0.550mmol）の 1,4-ジオキサン（2.0mL）及び水（0.2mL）中の溶液をアルゴンで 5 分間パージした。次に、[5-（ジ-tert-ブチルホスファニル）シクロペンタ-1,3-ジエン-1-イル][2-（ジ-tert-ブチルホスファニル）シクロペンタ-2,4-ジエン-1-イル]鉄、ジクロロパラジウム（17.9mg、0.028mmol）を加え、さらに 5 分間パージした。その後、反応混合物を 90℃で 2 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を Celite（登録商標）に通し、濾液を減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを、溶離液としてヘキサン中の EtOAc（0～80%）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー（24g）により精製して

40

50

tert-ブチル 4-[7-(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (140 mg、82%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 624 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99-3.77 (m, 4H), 3.68-3.54 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.47 (s, 9H).

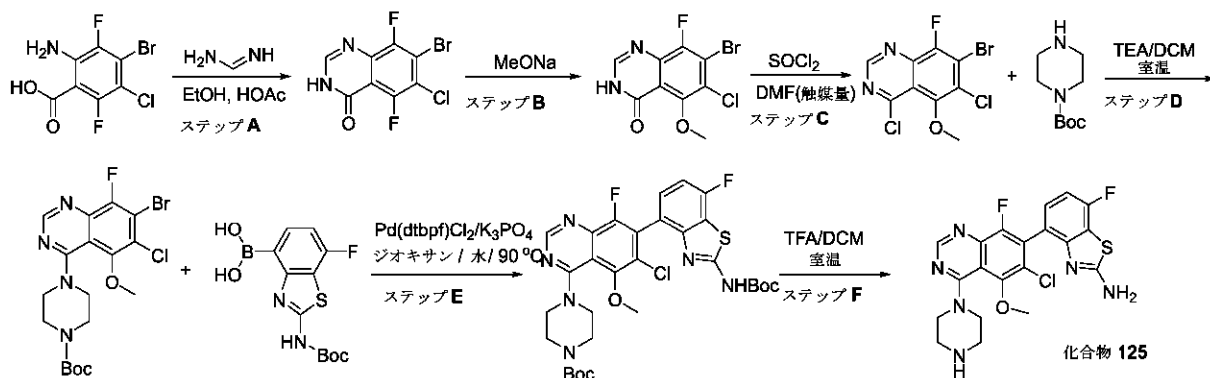
【1205】

ステップC: 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-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-6-カルボニトリルの調製: tert-ブチル 4-[7-(2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-6-シアノ-8-フルオロキナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (70.0 mg、0.11 mmol) のDCM (2.0 mL) の溶液にTFA (0.50 mL、6.53 mmol) を加えた。1時間後、反応が完了したところで蒸発乾固して粗残渣を得て、これをH₂O中のアセトニトリル (5%~95%) を溶離液として使用した逆相クロマトグラフィー (C18-24 g) により精製して、7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-6-カルボニトリル;ビス(トリフルオロ酢酸) (10.8 mg、15%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 424 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H).

【1206】

合成例12: 4-(6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)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 (化合物125) の合成

【化477】



ステップA: 7-ブromo-6-クロロ-5,8-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オンの調製: 2-アミノ-4-ブromo-5-クロロ-3,6-ジフルオロ安息香酸 (500 mg、1.75 mmol) を酢酸ホルムアミジン (1817 mg、17.5 mmol) のHOAc (40 mL) 及びエタノール (40 mL) 中の溶液に周囲温度で加えた。溶液を100℃で12時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、溶液を水に注ぎ、沈殿物を濾過によって回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、7-ブromo-6-クロロ-5,8-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン (300 mg、52%) を固体として得た。L

CMS ESI (+) m/z 294.8 (M+H).

【1207】

ステップB：7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オンの調製：7-ブロモ-6-クロロ-5, 8-ジフルオロ-3H-キナゾリン-4-オン (200 mg、0.68 mmol) のDMF (5 mL) 及びメタノール (5 mL) 中の溶液にナトリウムメタノラート (183 mg、3.38 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、粗混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで2回洗浄した。有機層を乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して、7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン (150 mg、50%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 306.8 (M+H).

10

【1208】

ステップC：7-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリンの調製：塩化チオニル (5.0 mL、68.5 mmol) を7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-3H-キナゾリン-4-オン (150 mg、0.49 mmol) に加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をDCMで希釈し、氷水にゆっくり加え、次いで飽和重炭酸ナトリウムでpH=約8に調整した。有機層を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮して、7-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン (120 mg、68%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H).

20

【1209】

ステップD：tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：7-ブロモ-4, 6-ジクロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン (120 mg、0.37 mmol) のDCM (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.15 mL、1.10 mmol) 及び1-Boc-ピペラジン (103 mg、0.55 mmol) を加えた。溶液を周囲温度で3時間攪拌した。溶液を、DCMで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取TLC (EtOAc/PE=1/5) により精製して、tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (140 mg、72%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 474.9 (M+H).

30

【1210】

ステップE：tert-ブチル4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (140 mg 0.29 mmol) 及び[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (110 mg、0.35 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 mL) / 水 (1 mL) 中の溶液に、1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ; ジクロロ [1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (15 mg、0.024 mmol) 及びリン酸カリウム (125 mg、0.59 mmol) を周囲温度で加えた。溶液をN₂下、90℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、溶液を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した。有機相を分離し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取TLC (EtOAc/PE=1/4) で精製して、tert-ブチル4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラ

40

50

ート (30 mg、12%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 663.3 (M+H)。

【1211】

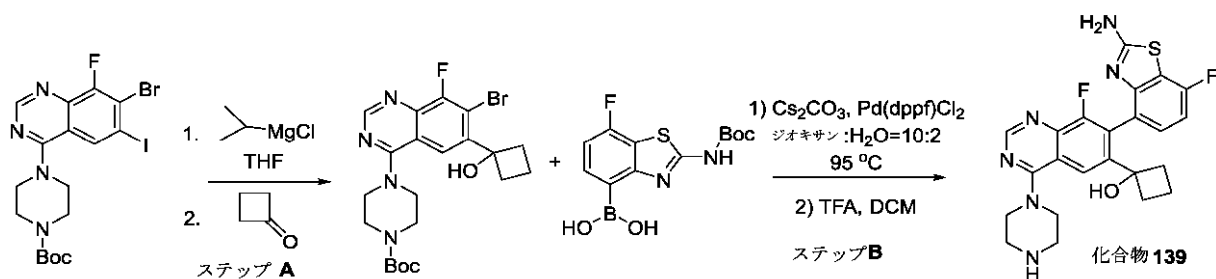
ステップF：4-(6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-7-イル)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製：tert-ブチル 4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート (31 mg、0.046 mmol) のDCM (2 mL) 溶液に、周囲温度でトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13.0 mmol) を加え、周囲温度で1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物の半分を分取RP-HPLCで精製して、4-(6-クロロ-8-フルオロ-5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-7-イル)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン (5.2 mg、24%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 463.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.72 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H)。

10

【1212】

合成例13：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン)-1-イル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン (化合物139) の合成【化478】

20



30

ステップA：tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.15 g、0.28 mmol) のTHF (2.8 mL) 溶液に、-78 °Cで塩化イソプロピルマグネシウムの2M THF溶液 (0.15 mL、0.29 mmol) を加え、混合物を-78 °Cで1時間保持した。反応混合物に、200 μLのTHF中のシクロブタノン (0.023 g、0.33 mmol) の溶液を加え、混合物をゆっくりと室温にした。反応物を室温で18時間放置した後、EA-NH₄Clで抽出し、EAを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物を40 gの金カラムでヘキサン中、10% EA~100% EAで25分かけて精製して、tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-(1-ヒドロキシシクロブチル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.020 g、15%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 481.04 (M+H)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 9H)。

40

【1213】

ステップB：1-(7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-

50

イル) - 8 - フルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) シクロブタン - 1 - オールの調製: *tert*-ブチル 4 - (7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 6 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (0.020 g, 0.041 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 (0.019 g, 0.061 mmol) 及び炭酸セシウム (0.027 g, 0.082 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.22 mL) 中の混合物をアルゴンで脱気した後、Pd (dppf) Cl₂ (0.006 g, 0.008 mmol) を加えた。混合物を 95 °C で 2 時間加熱した。混合物を蒸発させ、ヘキサン中 10 % EA ~ 100 % EA を用いて 25 g 金カラムで精製して粗中間体を得て、これを DCM (2 mL) 及び過剰の TFA に入れた。室温で 1 時間の後、反応混合物を分取 RP - HPLC で精製して、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 - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 6 - イル) シクロブタン - 1 - オール (0.002 g, 10 %) を得た。LCMS ESI (+) *m/z* 469.15 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H).

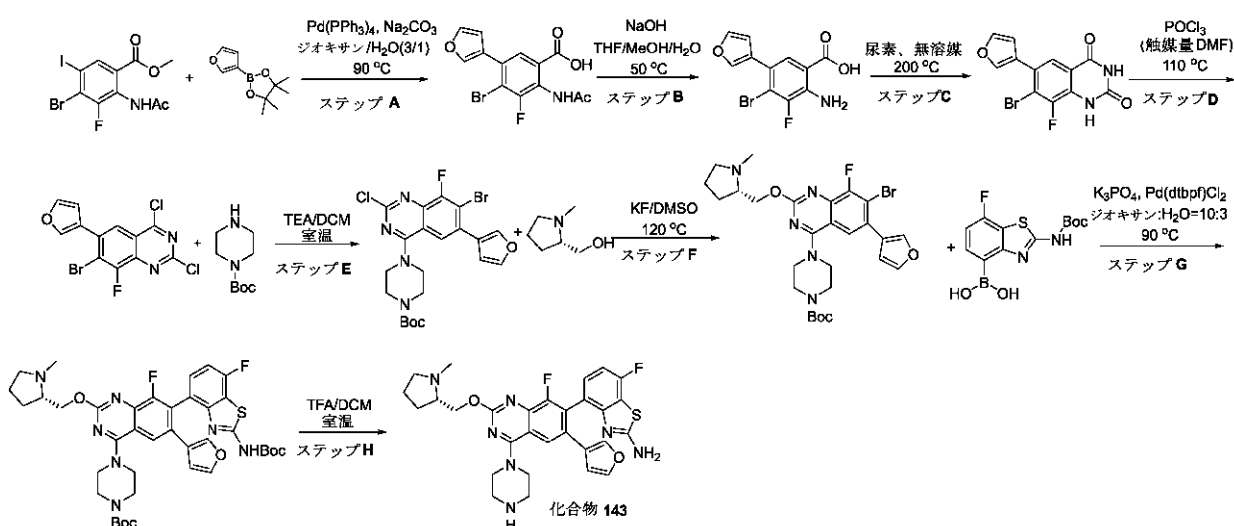
10

20

[1214]

合成例 14: 7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 6 - (フラン - 3 - イル) - 2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - (ピペラジン) - 1 - イル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (化合物 143) の合成 [化 479]

30



40

ステップ A: 2 - アセトアミド - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - (3 - フリル) 安息香酸の調製: 2 - アセトアミド - 4 - ブロモ - 3 - フルオロ - 5 - ヨード - 安息香酸メチル (5.00 g, 12.0 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (60 mL) 及び水 (15 mL) 中の溶液に、Ar 下、室温で 3 - フリルボロン酸 (1.61 g, 14.4 mmol) を加えた。次いで、Pd (PPh₃)₄ (1.11 g, 0.96 mmol) 及び Na₂CO₃ (3.82 g, 36.1 mmol) を Ar 下で加えた。混合物を Ar 下、90 °C で攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) で希釈し、次いで pH を硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液で 4 ~ 5 に調整した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。得

50

られた残渣を酢酸エチルに懸濁し、5分間攪拌した。固体を濾過により回収し、乾燥して、2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(3-フリル)安息香酸(3.00g、73%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 342.0 (M+H)。

【1215】

ステップB：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(3-フリル)安息香酸の調製：2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(3-フリル)安息香酸(3.50g、10.2mmol)のTHF(40mL)/メタノール(40mL)/水(20mL)中の溶液に周囲温度でNaOH(4.09g、102mmol)を加えた。混合物を50℃で12時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、有機層を減圧下で除去した。水層を、1N HClでpH3~4に酸性化した。形成された固体を濾過により回収し、次いで乾燥して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(3-フリル)安息香酸(2.30g、75%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 300.0 (M+H)。

10

【1216】

ステップC：7-ブロモ-8-フルオロ-6-(3-フリル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオンの調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(3-フリル)安息香酸(2.30g、7.66mmol)と尿素(9.21g、153mmol)を50mL丸底フラスコに入れ、よく混合した後、200℃に加熱した。混合物を溶解した後、再び固化した。200℃で2時間攪拌した後、混合物を100℃に冷却し、水(40mL)を加えた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。固体を均一に分散させた。室温まで冷却した後、固体を濾取し、乾燥させて、7-ブロモ-8-フルオロ-6-(3-フリル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(1.85g、74%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 325.0 (M+H)。

20

【1217】

ステップD：7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリンの調製：オキシ塩化リン(8.0mL, 85.8mmol)中の7-ブロモ-8-フルオロ-6-(3-フリル)-1H-キナゾリン-2,4-ジオン(600mg, 1.85mmol)に2滴のDMFを加えた。混合物を110℃で4時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、オキシ塩化リンを減圧下で除去した。残渣を少量のDCM及びTEA(1mL)に溶解した。混合物を、石油エーテル中、30%EtOAcで溶出させるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより直接精製して、7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリン(360mg、54%)を得た。

30

【1218】

ステップE：tert-ブチル4-[7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリン(500mg、1.38mmol)のDCM(20mL)中の攪拌溶液に、トリエチルアミン(0.39mL、2.76mmol)及び1-Boc-ピペラジン(283mg、1.52mmol)を周囲温度で加え、この温度で4時間攪拌した。混合物を水に注いだ。水相を分離し、酢酸エチルで2回抽出した。加え合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、DCM/MeOH=20/1で溶出させるシリカゲルでのクロマトグラフィーにかけて、tert-ブチル4-[7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(520mg、73%)を固体として得た。

40

【1219】

ステップF：tert-ブチル4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-(3-フリル)-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル4-[7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(3-フリル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-

50

カルボキシラート (200 mg、0.39 mmol) の DMSO (2 mL) 中の溶液に、周囲温度で (S) - (1-メチルピロリジン-2-イル) メタノール (135 mg、1.17 mmol) 及び KF (182 mg、3.13 mmol) を加えた。混合物を 120 °C で 2 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、水及び酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM : MeOH = 20 : 1 を用いた分取 TLC によって精製して、tert-ブチル 4- [7-ブromo-8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1] -メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (123 mg、53 %) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 590.2 (M+H) .

10

【1220】

ステップ G : tert-ブチル 4- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] -8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラートの調製 : 1, 4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.40 mL) 中の tert-ブチル 4- [7-ブromo-8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (123 mg、0.21 mmol) 、 [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (85 mg、0.27 mmol) 、 1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロリド (14 mg、0.021 mmol) 及びリン酸カリウム (88 mg、0.42 mmol) を、Ar 下、90 °C で 1 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、水及び酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、DCM : MeOH = 10 : 1 で溶出させる分取 TLC により精製して、tert-ブチル 4- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] -8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (140 mg、86 %) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 778.3 (M+H) .

20

30

【1221】

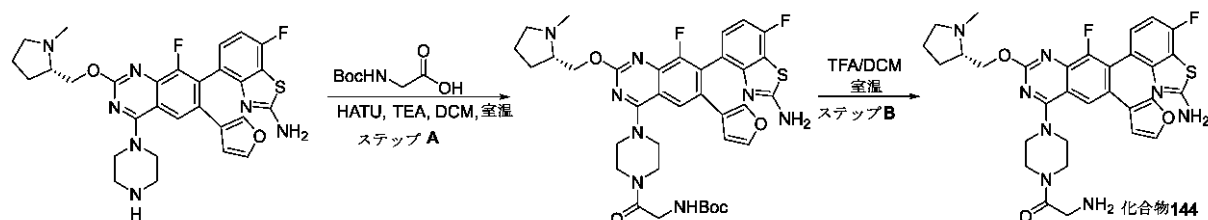
ステップ H : 7-フルオロ-4- [8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-7-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製 : tert-ブチル 4- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール] -4-イル] -8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (0.14 g、0.18 mmol) の DCM (3 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13.0 mmol) を周囲温度で加え、この温度で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を分取 RP-HPLC で精製して、7-フルオロ-4- [8-フルオロ-6- (3-フリル) -2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] -4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-7-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (95 mg、93 %) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 578.1 (M+H) . ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86-3.96 (m, 1H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.45-3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 1

40

50

H), 2.16–2.27 (m, 1H), 2.03–2.16 (m, 2H).
【1222】

合成例15：2-アミノ-1-(4-(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-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物144)の合成
【化480】



10

ステップA：tert-ブチル(2-(4-(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-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメートの調製：Boc-グリシン溶液(11mg、0.060mmol)、HATU(58mg、0.15mmol)及びトリメチルアミン(0.021mL、0.15mmol)のDCM(2mL)溶液を周囲温度で15分間攪拌し、7-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(30mg、0.050mmol)及びトリエチルアミン(0.021mL、0.15mmol)のDCM(2mL)中の混合物を加えた。混合物を周囲温度で1時間攪拌した。水及びDCMを加えた。次いで、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル(2-(4-(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-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメート(40mg、0.0531mmol、100%)を固体として得た。LCMS：(ES+) m/z 735.2 (M+H)。
【1223】

20

30

ステップB：2-アミノ-1-(4-(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-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンの調製：tert-ブチルN-[2-[4-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-(3-フリル)-2-[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエチル)カルバメート(40mg、0.054mmol)のDCM(3mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.0mL、13.0mmol)を周囲温度に加え、この温度で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、混合物を分取RP-HPLCで精製して、2-アミノ-1-(4-(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-6-(フラン-3-イル)-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン(15mg、43%)。LCMS (ES+) m/z 635.1 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11–7.17 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8

40

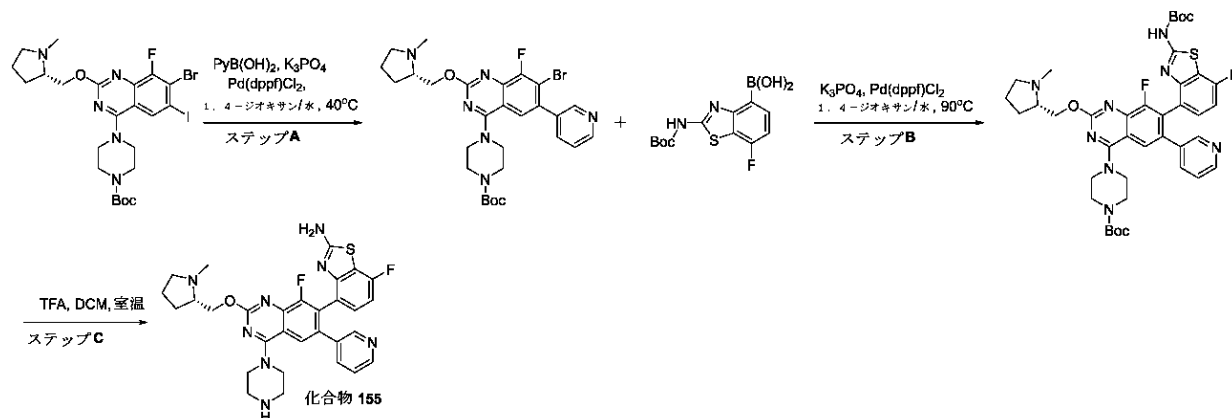
50

H z, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 4.90–5.08 (m, 2 H), 4.70–4.80 (m, 1 H), 4.14–4.29 (m, 4 H), 4.04 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.36–2.50 (m, 1 H), 2.18–2.30 (m, 1 H), 2.05–2.18 (m, 2 H).

【1224】

合成例 16：7-フルオロ-4-((8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(化合物155)の合成【化481】

10



20

ステップA：tert-ブチル(S)-4-((7-ブロモ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：封止したチューブにtert-ブチル(S)-4-((7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(40mg、0.062mmol)、3-ピリジルボロン酸(8.3mg、0.07mmol)及びリン酸カリウム(39mg、0.18mmol)を1,4-ジオキサン(4mL)及び水(1.2mL)中で加えた。混合物をアルゴンで脱気した後、Pd(dppf)Cl₂・DCM複合体(4.5mg、0.006mmol)を加えた。反応混合物をアルゴンで脱気し、40℃に1時間加熱した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを、DCM中の10%MeOHを溶離剤として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(S)-4-((7-ブロモ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(17mg、46%)を褐色ガムとして得た。LCMS ESI (+) m/z

30

[M+H]⁺ 601.19. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.72–8.62 (m, 2 H), 7.78 (ddd, J = 5.4, 3.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 7.8, 5.0 Hz, 1 H), 4.72 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 1 H), 4.49 (dd, J = 11.3, 5.9 Hz, 1 H), 3.85–3.74 (m, 4 H), 3.66–3.54 (m, 4 H), 3.39–3.28 (m, 1 H), 3.13–2.99 (m, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.54–2.42 (m, 1 H), 2.24–1.82 (m, 4 H), 1.47 (s, 9 H).

40

【1225】

ステップB：tert-ブチル4-((7-((2-((tert-ブトキシカルボニル)

50

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 - (((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラートの調製: tert - ブチル (S) - 4 - (7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 2 - ((1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (73 mg, 0.12 mmol) 及び [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イル] ボロン酸 (42 mg, 0.13 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (4 mL) 及び水 (1.2 mL) 中の混合物。混合物をアルゴンで脱気した後、Pd (dppf) Cl₂ · DCM 複合体 (8.9 mg, 0.012 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで脱気し、90 °C に 2 時間加熱した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを、DCM 中の 10 % MeOH を溶離剤として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert - ブチル 4 - (7 - (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) - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (35 mg, 36 %) を褐色ガムとして得た。LCMS ESI (+) m/z 789.40 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 4.77 - 4.61 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.12 - 3.38 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.78 (m, 5H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

10

20

30

40

【1226】

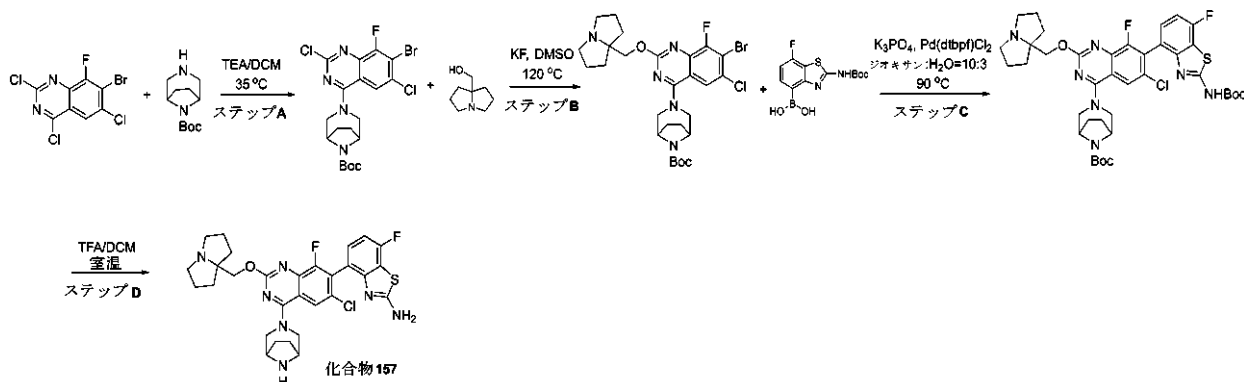
ステップ C: 7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミンの調製: tert - ブチル 4 - (7 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 7 - フルオロベンゾ [d]) チアゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシラート (35 mg, 0.044 mmol) の DCM (1 mL) 溶液に TFA (0.70 mL, 9.09 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させ、DCM と共蒸発させて、7 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6 - (ピリジン - 3 - イル) キナゾリン - 7 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - アミン (25 mg, 96 %) を TFA 塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 588.19 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 - 7.61 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50 - 2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H).

【1227】

50

【化 4 8 2】

合成例 17: 4- (4- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) -6-クロロ-8-フルオロ-2- ((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7 a (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 (化合物 157) の合成



10

20

ステップ A: tert-ブチル 3- (7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロ-キナゾリン (500 mg, 1.51 mmol) の DCM (10 mL) 中の混合物に tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (386 mg, 1.82 mmol) 及び Et₃N (459 mg, 4.54 mmol) を周囲温度で加え、周囲温度で 2 時間撹拌した。酢酸エチル (50 mL) を加え、飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル 3- (7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (608 mg, 79%) を得た。LCMS: (ES+) m/z 505 ((M+H)).

30

【1228】

ステップ B: tert-ブチル 3- [7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ) キナゾリン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 3- (7-ブロモ-2, 6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (200 mg, 0.40 mmol) の DMSO (2 mL) 中の混合物に、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール (167 mg, 1.19 mmol) 及び KF (69.1 mg, 1.19 mmol) を周囲温度で加えた。次いで混合物を 120 °C で 2 時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、酢酸エチル (20 mL) を加え、ブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過した後、濃縮乾固した。次いで粗生成物を、ヘキサン中、30% EtOAc で溶出するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。所望の画分を濃縮して、tert-ブチル 3- [7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ) キナゾリン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (134 mg, 55%) を得た。LCMS: (ES+) m/z 610 ((M+H)).

40

【1229】

50

ステップC: tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル-3-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (60 mg、0.098 mmol) の水 (1 mL) 及び 1,4-ジオキサン (2 mL) 中の混合物に、[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (40 mg、0.13 mmol)、K₃PO₄ (62 mg、0.30 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (5.1 mg、0.0079 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を N₂ 下、90 °C で 1 時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残留物を EtOAc (20 mL) に取り、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (60 mg、76%) を得た。LCMS: (ES+) m/z 798.1 (M+H).

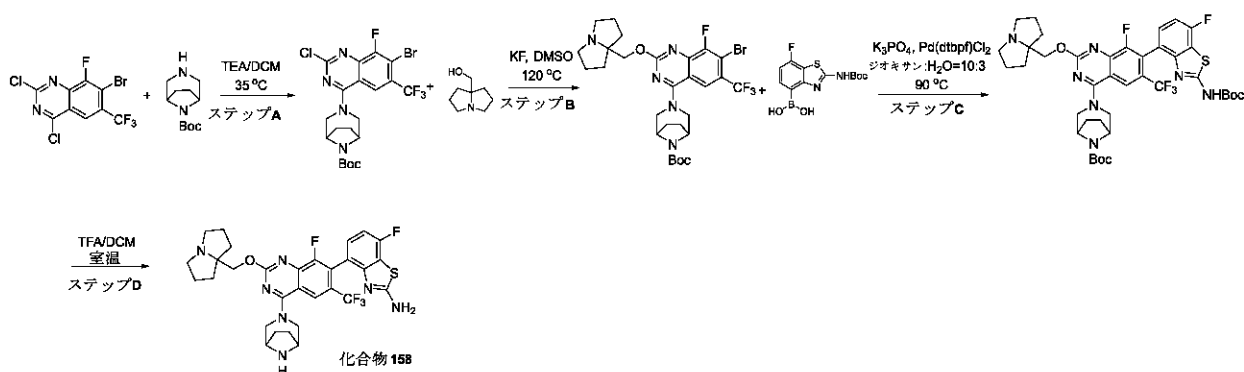
[1230]

ステップD: 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(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-アミンの調製: tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-(1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (60 mg、0.075 mmol) の DCM (2 mL) 中の混合物に周囲温度で TFA (1.0 mL) を加え、この温度で 1 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。次に、得られた残渣を分取 RP-HPLC によって精製した。所望の画分を濃縮して 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(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 (25 mg、55%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 598.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.18-4.32 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.0-2.18 (m, 8H).

[1231]

合成例 18: 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(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 (化合物 158) の合成

【化 4 8 3】



10

ステップA：tert-ブチル-3-(7-ブロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：7-ブロモ-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(200mg, 0.55mmol)のDCM(3mL)中の混合物に、tert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(128mg, 0.60mmol)及びEt₃N(284mg, 2.12mmol)を周囲温度で加え、周囲温度で2時間撹拌した。酢酸エチル(20mL)を加え、飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を、石油エーテル中の30%EtOAcで溶出するシリカゲルカラムで直接精製して、tert-ブチル-3-(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-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(144mg, 48%)を得た。LCMS：(ES+) m/z 530.0 (M+H)。

20

【1232】

ステップB：tert-ブチル-3-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-(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)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：tert-ブチル(1R,5S)-3-(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-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(144mg, 0.27mmol)及びKF(124mg, 2.13mmol)のDMSO(1mL)中の混合物に(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(94mg, 0.68mmol)を周囲温度で加えた。次いで混合物を120℃で2時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、酢酸エチル(20mL)を加え、ブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した後、濃縮乾固した。次いで粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、tert-ブチル(1R,5S)-3-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-(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)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(47mg, 27%)を得た。LCMS：(ES+) m/z 644.1 (M+H)。

30

40

【1233】

ステップC：tert-ブチル-3-(7-(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)-8-フルオロ-2-(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)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：tert-ブチル-3-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-(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)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(47mg, 0.27mmol)及びK₂CO₃(124mg, 0.90mmol)のDMF(1mL)中の混合物に、2-(tert-ブトキシカルボニル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール(47mg, 0.27mmol)を加えた。次いで混合物を90℃で2時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、酢酸エチル(20mL)を加え、ブラインで洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過した後、濃縮乾固した。次いで粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、tert-ブチル-3-(7-(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)-8-フルオロ-2-(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)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(47mg, 27%)を得た。LCMS：(ES+) m/z 758.1 (M+H)。

50

トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (47 mg、0. 073 mmol) の水 (1 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (2 mL) 中の混合物に、(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 (25 mg、0. 080 mmol)、Pd (dtbpf) Cl₂ (4. 8 mg、0. 0073 mmol) 及び K₃PO₄ (31 mg、0. 15 mmol) を周囲温度で加えた。混合物をアルゴンで約1~2分間バブリングし、次いで密封した。その後、混合物を90℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残留物をEtOAc (20 mL) に取り、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を分取TLC (DCM/MeOH=10/1) により精製して、tert-ブチル-3-(7-(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)-8-フルオロ-2-(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, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (31 mg、50%) を得た。LCMS: (ES+) m/z 832. 3 (M+H).

10

【1234】

ステップD: 4-(4-(3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(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-アミンの調製: tert-ブチル-3-(7-(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)-8-フルオロ-2-(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, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (31 mg、0. 037 mmol) の DCM (2 mL) 中の混合物に、周囲温度でTFA (2. 8 mL、36. 1 mmol) を加え、この温度で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取RP-HPLCにより精製して、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(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 (8. 1 mg、34%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 631. 22 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8. 17 (s, 1H), 7. 25-7. 15 (m, 1H), 7. 00 (t, J = 8. 8 Hz, 1H), 4. 77 (d, J = 13. 6 Hz, 2H), 4. 67 (s, 2H), 4. 20-4. 30 (m, 2H), 3. 95 (d, J = 14. 0 Hz, 2H), 3. 61-3. 78 (m, 2H), 3. 24-3. 32 (m, 2H), 2. 46-1. 97 (m, 12H).

20

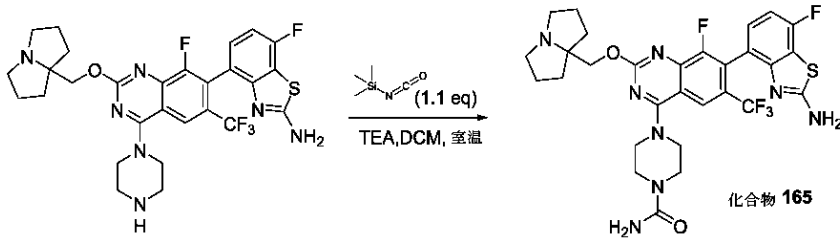
30

【1235】

合成例19: 4-(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-(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) ピペラジン-1-カルボキサミドの合成 (化合物165)

40

【化 4 8 4】



10

4- (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- ((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) ピペラジン-1-カルボキサミドの調製：7-フルオロ-4- [8-フルオロ-2- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ) -4-ピペラジン-1-イル-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (45 mg、0.052 mmol) のDCM (3 mL) 中の混合物に、トリメチルアミン (16 mg、0.16 mmol) 及びイソシアナト (トリメチル) シラン (6.0 mg、0.052 mmol) 周囲温度で加えた。混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。粗生成物を分取RP-HPLCで精製して、4- [7- (2-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル) -8-フルオロ-2- (1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ) -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキサミド (14.8 mg、42%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 649.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H).

20

30

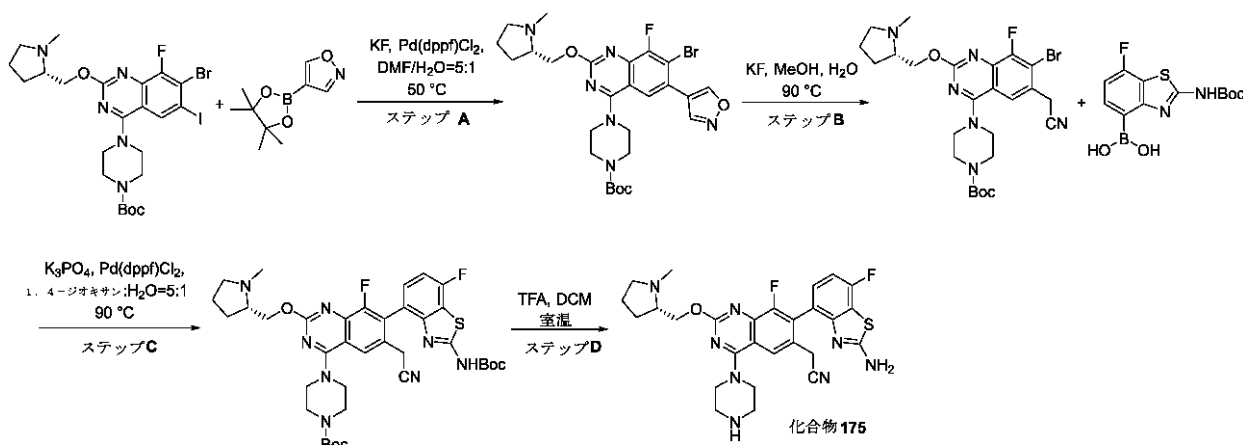
【1236】

合成例20：2- [7- (2-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル) -8-フルオロ-2- [[(2S) -1-メチルピロリジン-2-イル]] メトキシ] -4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル] アセトニトリル (化合物175) の合成

40

50

【化 4 8 5】



10

20

30

40

50

ステップ A: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-イソオキサゾール-4-イル-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、0.77 mmol) の DMF/水 (5:1, 7.7 mL) 中の溶液に 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 イソキサゾール (180 mg、0.92 mmol) 及びフッ化カリウム (134 mg、2.31 mmol) を周囲温度で加えた。混合物をアルゴンで 10 分間パージし、[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) (56 mg、0.077 mmol) を加えた。混合物をさらに 5 分間パージしてから、50°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、混合物を周囲温度に冷却し、水 (50 mL) で希釈した。残渣を酢酸エチル (3 × 50 mL) に入れてから、加え合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM 中の 20% メタノールを用いたシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-イソオキサゾール-4-イル-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、90%) を淡褐色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 593.06 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.84 - 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.70 - 3.57 (m, 4H), 3.49 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

【1237】

ステップ B: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[(1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-イソオキサゾール-4-イル-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル] ピペラジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.68 mmol) のメタノール (3.4 mL) 溶液に、フッ化カリウム (118 mg、2.03 mmol) 及び水 (0.34 mL) を周囲温度で順次加えた。混合物を 90

℃で4時間攪拌した。反応終了後、混合物を減圧下で濃縮し、DCM中の20%メタノールを用いたシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって残渣を精製して、tert-ブチル4-[7-ブromo-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(295mg、77%)を淡黄色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 565.21 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 4H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

10

[1238]

ステップC: tert-ブチル4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-[7-ブromo-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(40mg、0.07mmol)の1,4-ジオキサン/水(5:1, 1.1mL)中の溶液に、リン酸カリウム(45mg、0.21mmol)及び[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸(33mg、0.11mmol)を周囲温度で順次加えた。混合物をアルゴンで10分間パージし、[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)(8mg、0.011mmol)を加えた。混合物をさらに5分間パージしてから、90℃で1時間攪拌した。反応終了後、混合物を減圧下で濃縮し、DCM中20%メタノールを用いたシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって残渣を精製して、tert-ブチル4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸塩(40mg、75%)を淡褐色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 751.05 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 4H), 3.82 - 3.65 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

20

30

40

[1239]

ステップD: 2-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル]アセトニトリルの調製: tert-ブチル4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[[2S]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(40mg、0.05mmol)のDCM(1mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.25mL)を加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応終了後、残渣を減圧下で濃縮して、2-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-

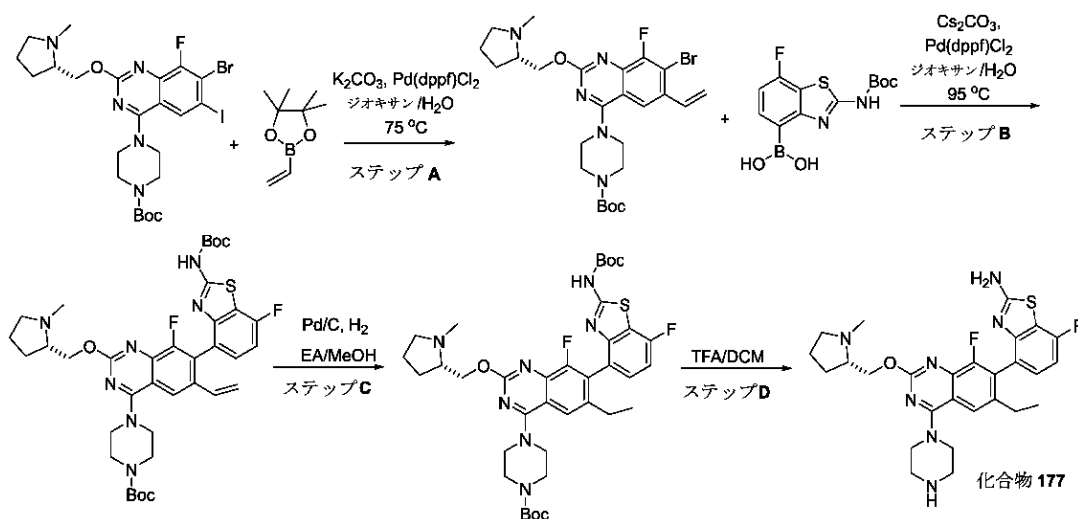
50

ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル]アセトニトリル (47 mg、定量的収率) をトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 551.23 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.94 - 3.73 (m, 4H), 3.53 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 4H).

10

【1240】

合成例 21: 4-(6-エチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)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 (化合物 177) の合成
【化 486】



20

30

ステップ A: tert-ブチル (S)-4-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 封止したチューブに tert-ブチル (S)-4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.25 g、0.38 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.065 g、0.42 mmol)、及び炭酸カリウム (0.11 g、0.77 mmol) 続いて水 (0.16 mL) 及び 1,4-ジオキサン (1.6 mL) を加えた。混合物をアルゴンで脱気した後、Pd(dppf)Cl₂・DCM 複合体 (0.028 g、0.038 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで脱気し、75 °C に 3 時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物に酢酸エチル及びブラインを加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物を DCM~DCM 中 10% MeOH を用いた 40 g カラムで精製して、tert-ブチル (S)-4-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ))-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.15 g、70.1%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 572.22 (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 17.2, 11.0 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.58 (m,

40

50

1 H), 4.37 (m, 1 H), 3.82 (m, 4 H), 3.67 (m, 4 H), 3.16 (m, 1 H), 3.03 – 2.66 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.38 (m, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.83 (m, 3 H), 1.44 (s, 9 H).

【1241】

ステップB: tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: (S)-4-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-(((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート、炭酸セシウム (0.15 g, 0.27 mmol) 及び [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (0.17 g, 0.55 mmol) の1,4-ジオキサン (1.3 mL) 及び水 (0.13 mL) 中の混合物を脱気した後、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体 (0.030 g, 0.041 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、90℃に1.5時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応混合物に酢酸エチル及びブラインを加えた。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物をDCM~DCM中10% MeOHを用いた40 g カラムで精製して、tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.14 g, 69%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 738.54 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 17.6, 11.1 Hz, 1 H), 5.61 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 4.70 – 4.50 (m, 1 H), 4.47 – 4.08 (m, 4 H), 3.84 (m, 4 H), 3.68 (m, 1 H), 3.33 – 3.00 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.43 – 2.24 (m, 1 H), 2.41 – 2.19 (m, 1 H), 1.81 (m, 3 H), 1.54 (2 s, 18 H).

【1242】

ステップC: tert-ブチル4-(7-(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)-6-エチル-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-(7-(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)-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.14 g, 0.20 mmol) の酢酸エチル (20 mL) 及び MeOH (10 mL) 中の溶液に、10%パラジウム炭素 (0.021 mg) を添加した。反応を1気圧の水素化に置き、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) で濾過し、DCMで洗浄した。混合物をDCM~DCM中10% MeOHを用いた12 g カラムで精製して、tert-ブチル4-(7-(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)-6-エチル-8-フルオロ-2-(((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.10 g, 69%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 740.41 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.11 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.92 – 4.58 (m, 1 H), 4.58 – 4.22

(m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 5H), 1.54 (2s, 18H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

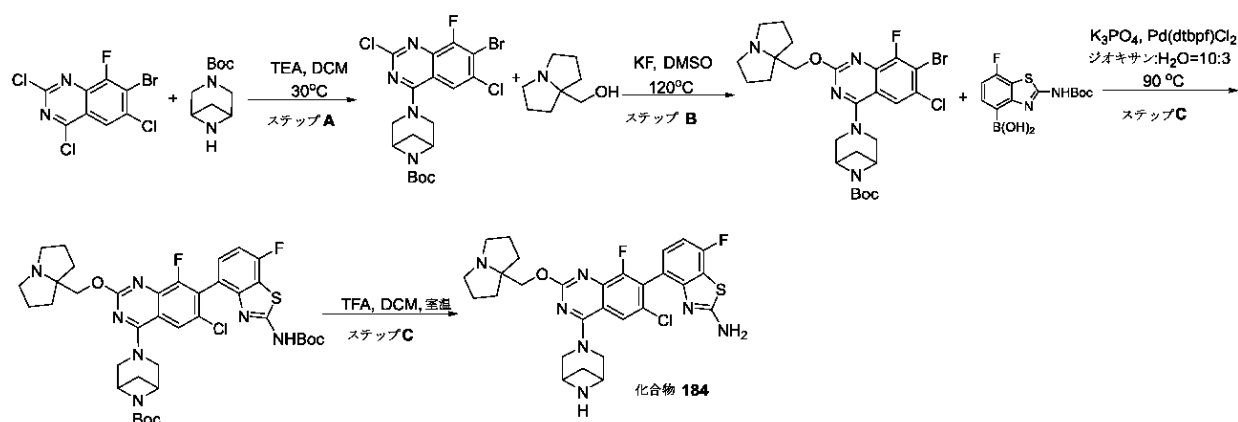
【1243】

ステップD: 4-(6-エチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル 4-(7-(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)-6-エチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.10g, 0.14mmol) のDCM (10mL) 溶液にTFA (0.11mL, 1.38mmol) を加えた。反応終了後、反応混合物を蒸発させ、DCMと共蒸発させて、4-(6-エチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンをTFA塩 (0.125g) として得た。LCMS ESI (+) m/z 540.28 (M+H) 及び 562.26 (M+23). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.61 (dt, J = 14.2, 7.5 Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.08 (m, 3H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【1244】

合成例22: 4-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((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 (化合物184) の合成

【化487】



ステップA: tert-ブチル 3-(7-ブロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (300mg, 0.91mmol) 及び tert-ブチル 3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボキシラート (216mg, 1.09mmol) のDCM (5mL) 溶液にトリエチルアミン (0.38mL, 2.72mmol) を0℃で加えた。添

加後、得られた混合物を周囲温度で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、分取TLC (EtOAc/PE=1/5) で精製して、2-アミノ-4-ブromo-3-フルオロ安息香酸メチル (5.0 g、94%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 490.9 (M+H)。

【1245】

ステップB: tert-ブチル-3-[7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylateの調製: tert-ブチル-3-(7-bromo-2,6-dichloro-8-fluoroquinazolin-4-yl)-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylate (200 mg、0.41 mmol)、1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethanol (172 mg、1.22 mmol) 及びフッ化カリウム (189 mg、3.25 mmol) のDMSO (2 mL) 中の懸濁液を90℃で4時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=20/1) で精製して、tert-ブチル-3-[7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylate (100 mg、41%) を黄色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 598.0 (M+H)。

10

20

【1246】

ステップC: tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-fluoro-1,3-benzodiazol-4-yl]-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylateの調製: tert-ブチル-3-[7-bromo-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylate (150 mg、0.25 mmol)、[2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-fluoro-1,3-benzodiazol-4-yl]boronic acid (1.30 当量、102 mg、0.327 mmol)、リン酸カリウム (160 mg、0.75 mmol) 及びPd(dtbpf)Cl₂ (16 mg、0.025 mmol) の1,4-dioxane (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の懸濁液を90℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物をEtOAcで希釈した。有機相をブラインで洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取TLC (DCM/MeOH=15/1) で精製して、tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-fluoro-1,3-benzodiazol-4-yl]-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylate (80 mg、40%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 783.28 (M+H)。

30

40

【1247】

ステップD: 4-(4-(3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-3-yl)-6-chloro-8-fluoro-2-(tetrahydro-1H-indolizin-7-ylmethoxy)quinazolin-7-yl)-7-fluorobenzodiazol-2-amineの調製: tert-ブチル-3-[7-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-fluoro-1,3-benzodiazol-4-yl]-6-chloro-8-fluoro-2-(1,2,3,5,6,7-hexahydroindolizin-8-ylmethoxy)quinazolin-4-yl]-3,6-diazabicyclo[3.1.1]heptan-6-carboxylate (40 mg、0.051 mmol) のDCM (4 mL) 溶液にトリフルオロ

50

酢酸 (1.0 mL、13.0 mmol) を 0℃ で加えた。添加後、得られた混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、分取 RP-HPLC で精製して、4-(4-(3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-((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 (11 mg、35%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 584.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.26 - 3.29 (m, 2H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.07 - 2.34 (m, 8H), 2.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H).

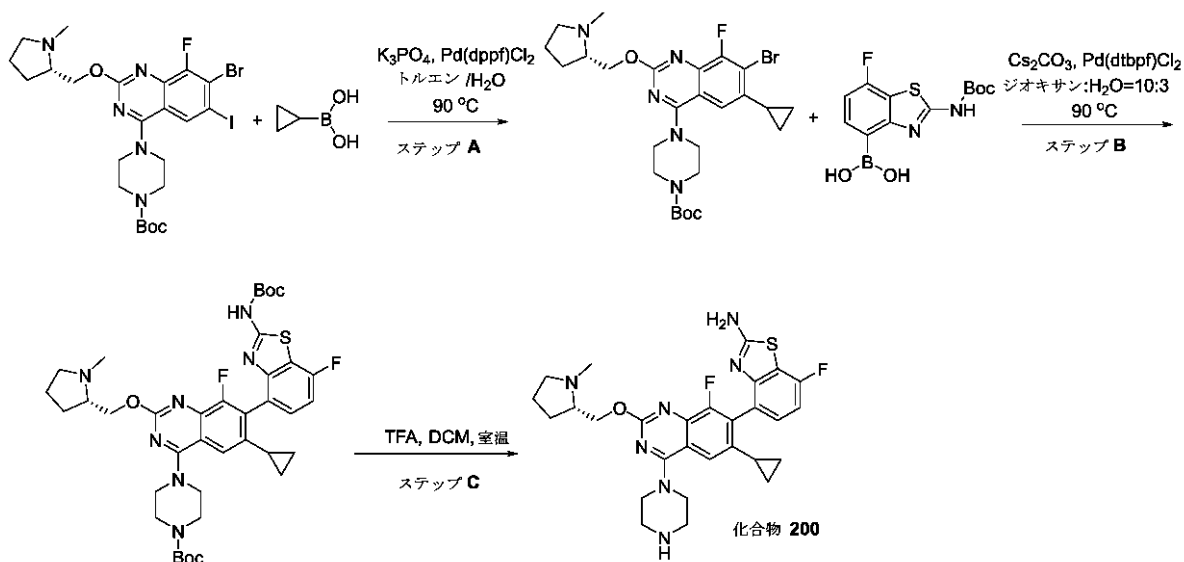
10

【1248】

合成例 23: 4-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)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 (化合物 200) の合成

【化 488】

20



30

ステップ A: tert-ブチル (S)-4-(7-ブロモ-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製封止したチューブに、tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 (0.100 g、0.154 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (0.026 g、0.308 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ DCM 複合体 (0.011 g、0.015 mmol)、続いてトルエン (1.5 mL) 及び水 (0.150 mL) を加えた。混合物をアルゴンで脱気した後、K₃PO₄ (0.065 g、0.308 mmol) を加えた。混合物を 90℃ で 3 時間加熱した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えた後、有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。混合物を DCM~DCM 中 15% MeOH を用いた 25 g カラムで精製して、tert-ブチル (S)-4-(7-ブロモ-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.050 g、0.089 mmol)

40

50

ol、57%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 586.13 (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.70 – 3.55 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.21 – 1.01 (m, 2H), 0.82 – 0.47 (m, 2H). [1249]

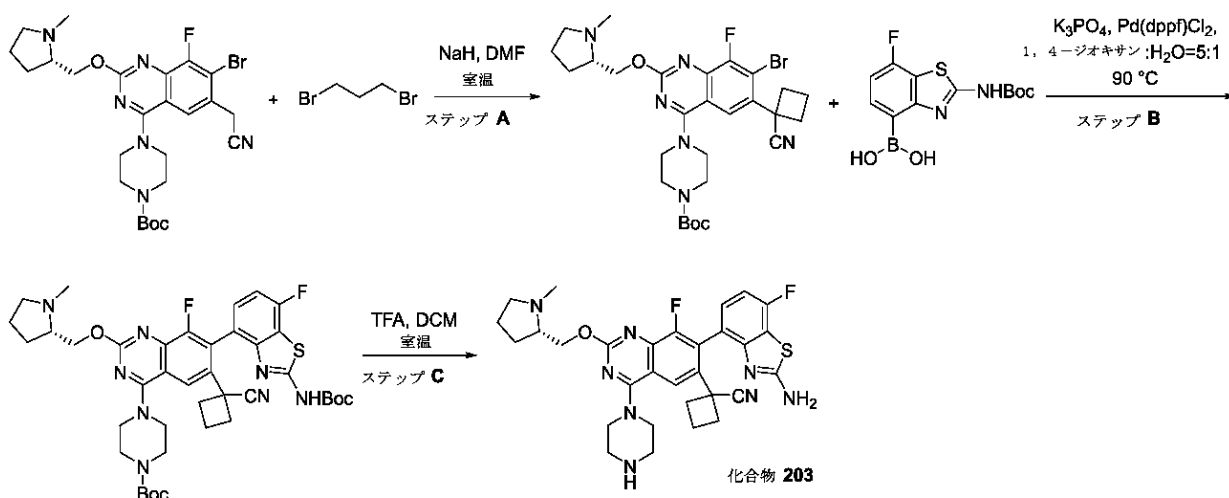
ステップB: tert-ブチル 4-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (S)-4-(7-ブromo-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.05 g、0.088 mmol)、炭酸セシウム (0.058 g、0.177 mmol) 及び [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (0.055 g、0.177 mmol) の1,4-ジオキサン (1.3 mL) 及び水 (0.130 mL) 中の混合物を脱気した後、Pd(dppf)Cl₂DCM複合体 (0.0097 g、0.0133 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、90℃に1.5時間加熱した。混合物をEA-NaClで抽出した。EAを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物をDCM~DCM中15% MeOHを用いた12 g カラムで精製した。この物質を、DCM中5% MeOH~DCM中10% MeOHを用いた24 g カラムで再び精製して、次のステップのために十分に純粋な tert-ブチル 4-(7-(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)-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.010 g、15%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 751.88 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.89 – 1.65 (m, 4H), 1.56 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 0.86 – 0.45 (m, 4H). [1250]

ステップC: 4-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル 4-(7-(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)-6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.010 g、0.0133 mmol) のDCM (10 mL) 溶液に過剰のTFAを加えた。反応終了後、反応混合物を蒸発させて4-(6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)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 (0.012 g) をTFA塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 574.13 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 – 4.10 (

m, 4 H), 3.92 (m, 1 H), 3.75 (m, 1 H), 3.51 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 2.06 (m, 4 H), 1.74 (m, 1 H), 1.02 – 0.49 (m, 4 H).
【1251】

合成例 24: 1-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル]シクロブタンカルボニトリル (化合物 203) の合成
【化 489】

10



20

ステップ A: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-(シアノメチル)-8-フルオロ-2-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (296 mg、0.53 mmol) の DMF (4.8 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (48 mg、1.2 mmol、鉱油中 60% 分散液) 及び 1,3-ジブロモプロパン (0.96 mL、0.48 mmol、DMF 中、0.5 M) を 0 °C で順次、滴下した。添加後、混合物を周囲温度に加温し、周囲温度で 16 時間攪拌した。反応終了後、混合物を 0 °C に冷却し、水 (20 mL) で希釈した。残渣を酢酸エチル (3 × 20 mL) に入れてから、加え合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM 中の 20% メタノールを用いたシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (93 mg、32%) を淡褐色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 625.18 (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1 H), 4.33 (dd, J = 10.8, 6.7 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 4 H), 3.63 (dd, J = 6.8, 3.5 Hz, 4 H), 3.19 – 2.97 (m, 3 H), 2.76 – 2.56 (m, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 2.28 (q, J = 9.0 Hz, 1 H), 2.12 – 1.97 (m, 2 H), 1.90 – 1.65 (m, 3 H), 1.49 (s, 9 H).

30

40

50

【1252】

ステップB: *tert*-ブチル 4-[7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製:*tert*-ブチル 4-[7-ブromo-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.08 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (5:1, 1.1 mL) 中の溶液に、リン酸カリウム (53 mg、0.25 mmol) 及び [2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸 (39 mg、0.12 mmol) を周囲温度で順次、加えた。混合物をアルゴンで10分間パージし、[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) (9 mg、0.012 mmol) を加えた。混合物をさらに5分間パージしてから、90℃で1時間攪拌した。反応終了後、混合物を減圧下で濃縮し、DCM中20%メタノールを用いたシリカゲルでの順相クロマトグラフィーによって残渣を精製して、*tert*-ブチル 4-[7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (13 mg、20%) を褐色固体として得た。LCMS ESI (+) *m/z* 791.05 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (q, J = 4.7, 4.3 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.70 - 3.58 (m, 4H), 3.38 - 3.13 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.46 (m, 6H), 2.44 - 2.17 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.69 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.51 (s, 9H).

10

20

【1253】

ステップC: 1-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル]シクロブタンカルボニトリルの調製:*tert*-ブチル 4-[7-[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(1-シアノシクロブチル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (13 mg、0.02 mmol) のDCM (1 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.25 mL) を加え、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応終了後、残渣を減圧下で濃縮して、1-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2*S*)-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-6-イル]シクロブタンカルボニトリル (18 mg、定量的収率) をトリフルオロ酢酸塩として得た。LCMS ESI (+) *m/z* 590.79 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.

30

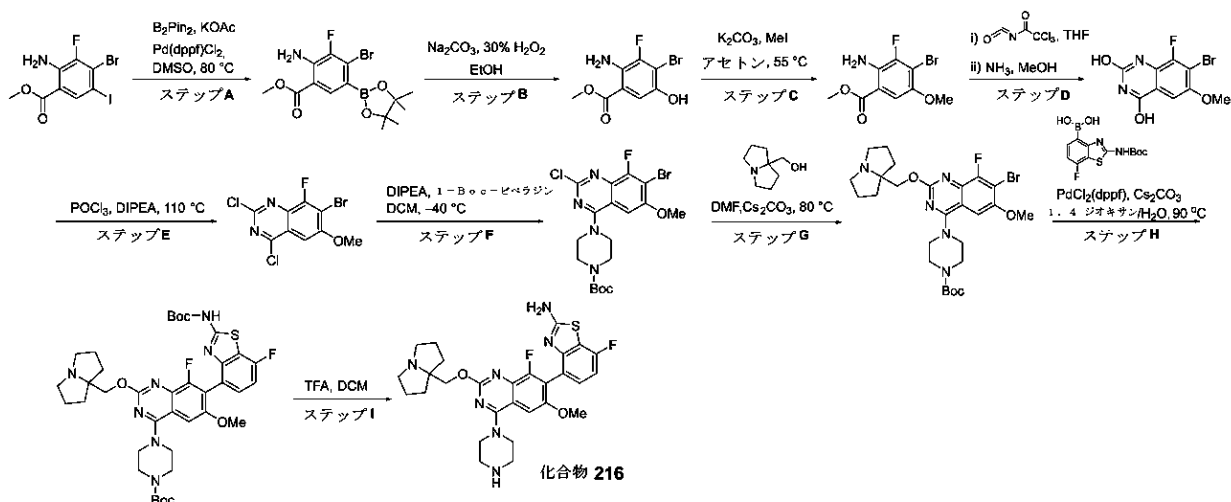
40

50

0.9 (m, 5H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H). 1個のプロトンが水残留ピークと融合していた。

【1254】

合成例25：7-フルオロ-4-(8-フルオロ-6-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-(4-(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)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(化合物216)の合成【化490】



ステップA：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-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)安息香酸メチルの調製：封止したチューブ中で2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル(5.43g、14.5mmol)を無水DMSO(54mL)に溶解した。この攪拌溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.87g、15.2mmol)及びKOA(4.28g、43.6mmol)を添加し、アルゴンで10分間脱気し、次いでPd(dppf)Cl₂・DCM(0.59g、0.73mmol)を加え、さらに10分間脱気し、密封チューブに蓋をした。反応混合物を70℃に予熱した油浴中に直接浸漬し、80℃で14時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、氷水中に注ぎ入れた。水層をEtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を加え合わせ、水(2×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5～7%EtOAcの勾配で溶出)によって精製して、表題化合物(2.9g、54%)を淡黄色固体として得た。MS (ESI+) m/z 374.08 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

【1255】

ステップB：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルの調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-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)安息香酸メチル(2.90g、7.75mmol)のエタノール(80mL)中の攪拌溶液に、K₂CO₃(1.37g、12.9mmol)及び過酸化水素(6.30mL、61.5mmol)中)を0℃で順次、加え、反応混合物を室温まで徐々に昇温し、20時間攪拌を継続した。反応混合物を真空下で半分に濃縮し、水及びEtOAcを加えた。各層を分離し、水層をEtOAc(2×70mL)でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20～25%EtOAcの勾配で溶出)により精製して、所望の物質(1.24g、61%)

を灰白色固体として得た。MS (ESI+) m/z 263.93 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

【1256】

ステップC: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.58 g, 2.20 mmol) のアセトン (8 mL) 中の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0.16 g, 6.59 mmol) 及びヨードメタン (165 μL , 2.64 mmol) を室温でアルゴン下に加えた。反応混合物を55℃に加熱した。55℃で24時間加熱した後、反応混合物を濾過して K_2CO_3 を除去し、濃縮した。得られた粗生成物を、ヘキサン中のEtOAcの勾配を用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチル (0.40 g, 66%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

10

【1257】

ステップD: 4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシ-2-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシ安息香酸メチル (0.21 g, 0.75 mmol) のTHF (2 mL) 中の攪拌溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアネート (0.13 mL, 1.12 mmol) をアルゴン下、室温に加えた。1時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、これを精製せずに次のステップに使用した。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.95 (s, 3H).

20

【1258】

7-ブロモ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-2,4-ジオールの調製: 上記の4-ブロモ-3-フルオロ-5-メトキシ-2-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)安息香酸メチル (0.35 g, 0.75 mmol) のメタノール中の攪拌懸濁液に、7Nアンモニア (0.25 mL, 1.73 mmol) のメタノール溶液を室温に加え、室温で激しく攪拌した。メタノール中、7Nアンモニアの添加後、15分以内に、白色固体が沈殿した。反応を17時間継続した後、真空下で濃縮し、メタノールと2回共蒸留して、所望の物質の粗生成物 (300 mg, 計算値100%) を白色固体として得、これを精製せずに次のステップに使用した。LCMS (ESI+) m/z 288.71 [M+H].

30

【1259】

ステップE: 7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリンの調製: POCl_3 (0.97 mL, 10.4 mmol) を窒素下で7-ブロモ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-2,4-ジオール (0.30 g, 1.04 mmol) の入った丸底フラスコに加え、0℃に冷却した。これにDIPEA (0.36 mL, 2.08 mmol) を滴下し、10分間攪拌した。次いで、反応温度を110℃に上げ、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空下で濃縮し、DCMと複数回、共蒸留した。この残渣をDCMに再溶解し、水で洗浄し、続いて飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中5% EtOAc ~ 100% EtOAc で溶出) によって精製して、所望の物質 (200 mg, 59%) を得た。LCMS (ESI+) m/z 324.66 [M+H]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H).

40

【1260】

50

ステップF: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン (0.20 g、0.61 mmol) の DCM (1.2 mL) 溶液を、アルゴン下、-40℃で攪拌した。これに DIPEA (0.32 mL、1.84 mmol) 及び 1-Boc-ピペラジン (0.14 mg、0.74 mmol) を順次加え、反応混合物を室温まで昇温させ、40 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物を、DCM/メタノールの勾配を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 (0.18 g、62%) を白色固体として得た。LCMS (ESI+) m/z 497.05 [M+Na]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 - 3.60 (m, 8H), 1.50 (s, 9H).

10

【1261】

ステップG: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-メトキシ-2-(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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.15 g、0.32 mmol) の 1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の攪拌懸濁液を 0℃に冷却した。これに 1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール (0.22 mL、1.58 mmol) 及び Cs₂CO₃ (205 mg、0.631 mmol) を加え、反応混合物を 120℃に加熱し、48 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (60~80% DCM/メタノールの勾配で溶出) により精製して、所望の物質 (36 mg、20%) を得た。LCMS (ESI+) m/z 581.82 [M+H]⁺ 及び 582.76 [M+2+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.06 - 3.53 (m, 13H, 3.95 ppm での OMe ピークはこのピークのクラスターに含まれる), 3.09 - 2.86 (m, 2H), 2.42 (dt, J = 13.0, 7.1 Hz, 2H), 2.36 - 1.90 (m, 6H), 1.49 (m, 9H).

20

30

【1262】

ステップH: *tert*-ブチル 4-(7-(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)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-(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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-メトキシ-2-(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)ピペラジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.069 mmol) の 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中の攪拌懸濁液に (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 (43.0 mg、0.14 mmol) 及び Cs₂CO₃ (45 mg、0.14 mmol) の水 (0.15 mL) 溶液を加えた。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱気し、次いで Pd(dppf)Cl₂ (8.44 mg、0.010 mmol) を添加し、再び 10 分間脱気した。反応混合物を 90℃で 90 分間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、EtOAc 及び水で希釈した。各層を分離し、水層を EtOAc (2×15 mL) でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 40~50% の EtOAc で溶出) により精製して、所望の物質 (17 mg、32%) を得た。LCMS (ESI+) m/z 767.93 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz

40

50

20

30



50

で一晩攪拌した。DCM及び水を加えた。有機層を分離し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を12 gシリカゲルカラムで精製し、DCM～DCM中30% MeOHで溶出して、70 mgのジオール中間体を得た。MeOH（2 mL）及び水（0.2 mL）中のジオール中間体（0.070 g、0.011 mmol）に過ヨウ素酸ナトリウム（0.12 g、0.55 mmol）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた後、DCM～DCM中15% MeOHを用いた12 gシリカゲルカラムで精製して、tert-ブチル（S）-4-（7-ブロモ-8-フルオロ-6-ホルミル-2-（（1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（0.020 g、10%）を得た。LCMS ESI（+） 552.03 m/z（M+Na）。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 10.38（s，1H），8.28（s，1H），4.75（m，1H），4.61（m，1H），3.97（m，4H），3.70（m，4H），3.51（m，1H），3.33 - 3.12（m，1H），2.80（s，3H），2.78 - 2.54（m，1H），2.19（m，1H），2.06（m，3H），1.52（s，9H）。
【1265】

ステップB：tert-ブチル（S）-4-（7-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）-8-フルオロ-2-（（1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（S）-4-（7-ブロモ-8-フルオロ-6-ホルミル-2-（（1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（0.090 g、0.158 mmol）のDCM（0.50 mL）溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド（DAST）（0.063 mL、0.48 mmol）及びトルエン（0.50 mL）を加えた。混合物を65℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却した後、反応をDCM-水で抽出し、DCMを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。化合物をDCM～DCM中30% MeOHを用いた12 gシリカゲルカラムで精製して、tert-ブチル（S）-4-（7-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）-8-フルオロ-2-（（1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（0.040 g、44%）を得た。LCMS ESI（+） 574.3 m/z（M+H）。¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 7.90（s，1H），6.97（t，J = 55.0 Hz，1H），4.69（m，1H），4.54（m，1H），3.87（m，4H），3.68（m，4H），3.38（m，1H），3.27 - 2.93（m，1H），2.72（s，3H），2.63 - 2.43（m，1H），2.21（s，1H），1.96（m，3H），1.51（s，9H）。
【1266】

ステップC：tert-ブチル 4-（7-（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）-6-（ジフルオロメチル）-8-フルオロ-2-（（（S）-1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（S）-4-（7-ブロモ-6-（ジフルオロメチル）-8-フルオロ-2-（（1-メチルピロリジン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（0.04 g，0.069 mmol）、[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1，3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸（0.043 g、0.14 mmol）及びリン酸カリウム（0.019 g、0.14 mmol）の1，4-ジオキサン（0.90 mL）及び水（0.27 mL）中の混合物にアルゴン下、Pd（dtbpf）Cl₂（0.0069 g、0.010 mmol）を加え、混合物を90℃で2時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル／水で抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物をDCM～DCM中15% MeOHを用い

た 25 g ゴールドシリカゲルカラムで精製して、tert-ブチル 4-(7-(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)-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.018 g、33%)を得た。LCMS ESI (+) 784.35 m/z (M+Na). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 1H), 6.41 (t, J=57 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.36 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.69 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).

10

【1267】

ステップD: 4-(6-ジフルオロメチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル 4-(7-(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)-6-ジフルオロメチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート (0.018 g、0.023 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に過剰の TFA を加えた。反応終了後、反応混合物を蒸発させて 4-(6-ジフルオロメチル-8-フルオロ-2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-4-(ピペラジン-1-イル)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 (0.020 g) を TFA 塩として得た。LCMS ESI (+) m/z 562.19 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J=54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H).

20

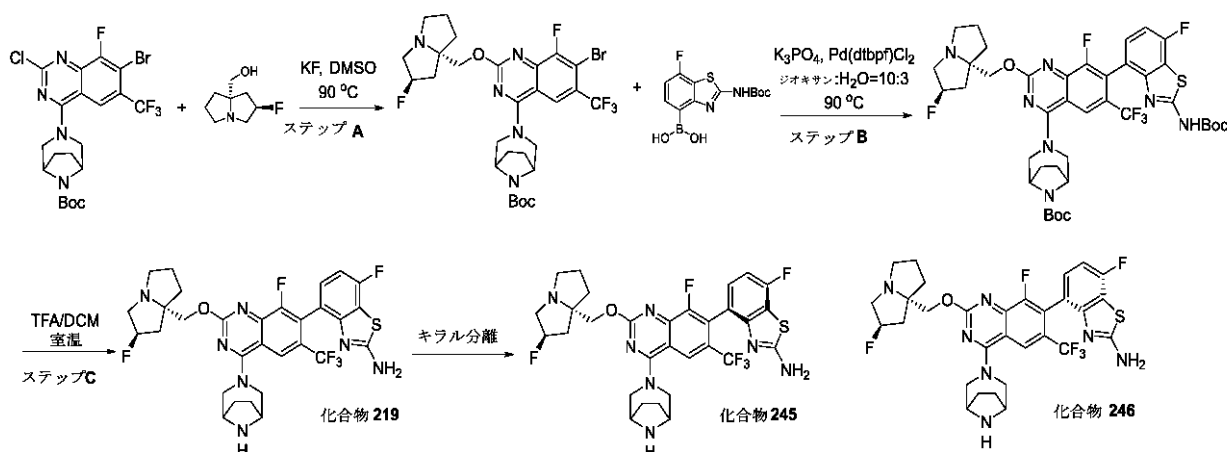
30

【1268】

合成例 27: 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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 (化合物 219)、4-((S)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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 (化合物 245) 及び 4-((R)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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 (化合物 246) の合成

40

【化 4 9 2】



10

20

30

40

50

ステップA: *tert*-ブチル 3-[7-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2*R*, 8*S*)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 3-[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-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (450 mg、0.83 mmol) の DMSO (5 mL) 溶液に、[(2*R*, 8*S*)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール (159 mg、1.00 mmol) 及び KF (388 mg、6.67 mmol) を周囲温度で加えた。混合物を 90 °C で 6 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及びブラインを加えた。次に有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した後、濃縮乾固した。粗生成物を、石油エーテル中 50 % EtOAc で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して *tert*-ブチル 3-[7-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2*R*, 8*S*)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (245 mg、44 %) を得た。LCMS: (ES+) m/z 662.2 (M+H)。

【1269】

ステップB: *tert*-ブチル-3-(7-(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)-8-フルオロ-2-(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)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 3-[7-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2*R*, 8*S*)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、0.060 mmol) の水 (0.2 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の混合物に、[2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸 (21 mg、0.066 mmol)、1, 1'-ビス(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (3.9 mg、0.0060 mmol) 及びリン酸カリウム (26 mg、0.12 mmol) を周囲温度で加えた。混合物をアルゴンで 1~2 分間バブリングした後、密封した。その後、混合物を 90 °C で 1 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残渣を EtOAc (20 mL) に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgS

O₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を分取TLC (DCM/MeOH = 20/1) により精製して、tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]]-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(44mg、86%)を得た。LCMS (ESI+) m/z 850.3 (M+H)。

[1270]

ステップC: 4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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(化合物219)、4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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(化合物245)及び4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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(化合物246)の調製: tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]]-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(44mg、0.052mmol)のDCM(3mL)溶液にTFA(1.5mL、19.5mmol)を周囲温度で加え、この温度で2時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取RP-HPLCによって精製して、4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンの粗生成物(26mg、75%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 650.2 (M+H)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.98 - 7.09 (m, 1H), 5.38 - 5.67 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 3.82 - 4.10 (m, 6H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 5H)。4-[4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミン(化合物219)(133.2mg)をキラルクロマトグラフィー条件(ChiralPak IE 3cm×25cm、5μM、MeOH:DCM=50:50(メタノール中0.2%の2mMアンモニウム)、25mL/分)で分離して一方のアトロプ異性体4-(4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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(化合物245)(41mg、84% de)を2番目のピーク(LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H)。¹H NMR(400 MHz, C

10

20

30

40

50

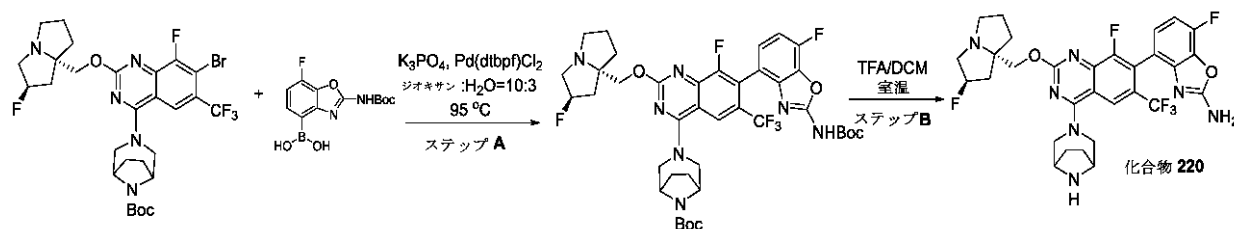
D₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17 – 7.20 (m, 1H), 6.94 – 6.99 (m, 1H), 5.32 及び 5.45 (m, 1H), 4.59 – 4.84 (m, 2H), 4.36 – 4.55 (m, 2H), 3.73 – 3.84 (m, 4H), 3.39 – 3.76 (m, 3H), 3.14 – 3.20 (m, 1H), 1.87 – 2.25 (m, 10H) として得、他方のアトロプ異性体 4-((R)-4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-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(化合物246)(46mg、98%de)を最初のピークとして得た。LCMS ESI (+) m/z 650.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.17 – 7.21 (m, 1H), 6.96 – 7.00 (m, 1H), 5.43 及び 5.56 (m, 1H), 4.62 – 4.74 (m, 2H), 4.54 – 4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83 – 3.91 (m, 2H), 3.66 – 3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87 – 2.25 (m, 10H).

10

【1271】

合成例28: 4-((4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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]オキサゾール-2-アミン(化合物220)の合成【化493】

20



30

ステップA: tert-ブチル3-[7-(2-アミノ-7-フルオロ-1,3-ベンゾオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(57mg、0.086mmol)の水(0.3mL)及び1,4-ジオキサン(1.5mL)中の混合物に、(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)ボロン酸(25mg、0.13mmol)、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(5.6mg、0.0086mmol)及びリン酸カリウム(54mg、0.26mmol)を周囲温度で加えた。混合物をアルゴンで約1~2分間バブリングし、次いで密封した。その後、混合物を90℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20mL)に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=20/1)により分離してtert-ブチル3-[7-(2-アミノ-7-

40

50

フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(22mg、35%)を得た。

【1272】

ステップB: 4-(4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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]オキサゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル3-[7-(2-アミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00当量、22mg、0.0300mmol)のDCM(3mL)溶液に、TFA(1.5mL、19.5mmol)を周囲温度で加え、この温度で2時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取RP-HPLCにより精製して4-[4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾオキサゾール-2-アミン(13mg、65%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 634.2 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 4.67 - 4.82 (m, 3H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.83 - 4.09 (m, 6H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 5H).

【1273】

合成例29: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(化合物228)の合成

10

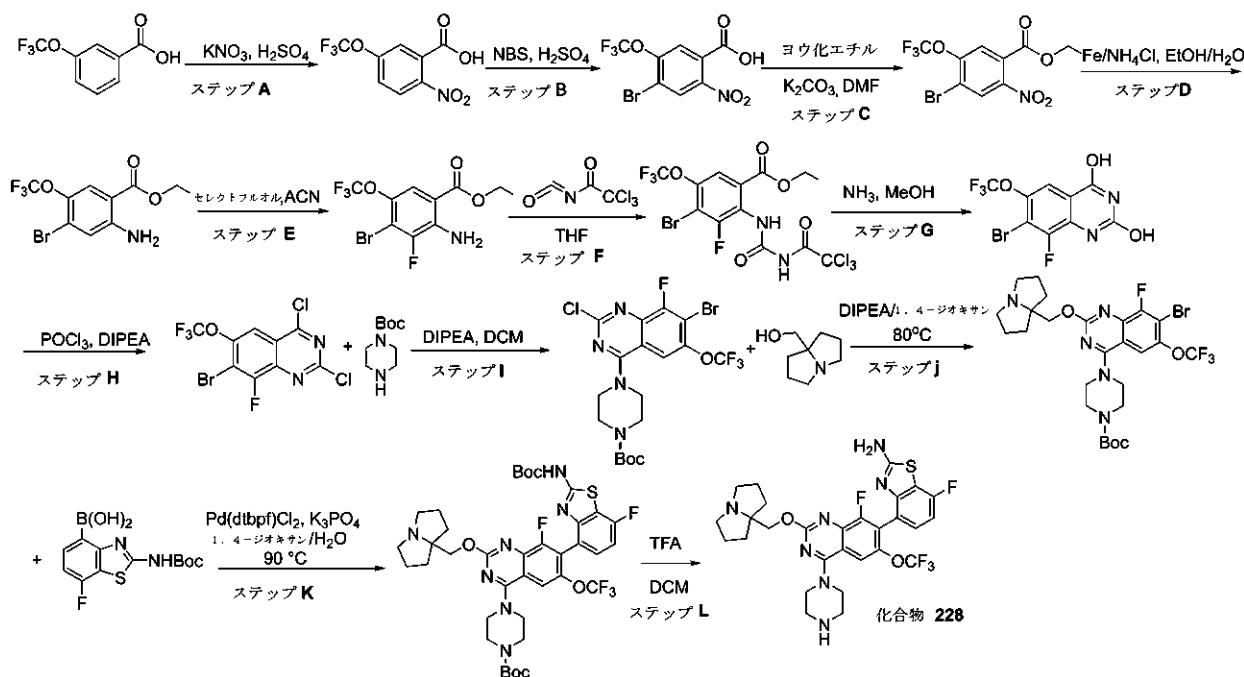
20

30

40

50

【化 4 9 4】



10

20

ステップ A：2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製：3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (30.0 g、146 mmol) の硫酸 (300 mL) 中の攪拌溶液を 0℃ に冷却し、硫酸 (180 mL) に溶解した硝酸カリウム (44.1 g、437 mmol) を滴下した。添加後、反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を氷でクエンチし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。加え合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をヘキサンでトリチュレートして、2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸を得た。LCMS ESI (-) m/z 250.98 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

30

【1274】

ステップ B：4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸の調製：2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (5.00 g、19.9 mmol) の硫酸 (10 mL、187 mmol) 中の攪拌溶液を 80℃ に加熱した後、N-ブロモスクシンイミド (3.54 g、19.9 mmol) を 10 分間隔で 3 回に分けて添加した。添加後、反応混合物を 80℃ で 2.5 時間攪拌し、追加の N-ブロモスクシンイミド (1.77 g、9.96 mmol) を添加し、80℃ でさらに 3 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、15 分間攪拌した。得られた固体を濾過によって回収し、水で洗浄し、乾燥させて、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (2.53 g、38%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

40

【1275】

ステップ C：4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチルの調製：4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (12.0 g、36.4 mmol) の DMF (120 mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (15.08 g、109.0 mmol) 及びヨウ化エチル (3.50 mL、43.6 mmol) を加

50

えた。反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、0～100%ヘキサン／酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(9.10g、69%)を得た。LCMS ESI (-) m/z 356.99 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1276】

ステップD: 2-アミノ-4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチルの調製: 4-ブロモ-2-ニトロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(5.40g、15.1mmol)のエタノール(50mL)中の攪拌溶液に、鉄(2.52g、45.2mmol)及びNH₄Cl飽和溶液(10mL)を周囲温度で加えた。反応混合物を16時間還流攪拌した。反応を周囲温度まで冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を水、次いでブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、0～100%ヘキサン／酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-アミノ-4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(3.60g、72%)を得た。LCMS ESI (-) m/z 328.05 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1277】

ステップE: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(5.00g、15.2mmol)のアセトニトリル(12mL)中の混合物にセレクトフルオル(8.10g、22.9mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。酢酸エチルを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、0～15%ヘキサン／酢酸エチルで溶出する220gのシリカゲルカラムで精製して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(0.80g、15%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 345.94 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1278】

ステップF: 4-ブロモ-3-フルオロ-2-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(0.80g、2.31mmol)のTHF(10mL)中の攪拌溶液に、2,2,2-トリクロロアセチルイソシアネート(0.41mL、3.47mmol)を加え、周囲温度で30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、MTBEでトリチュレートした後、濾過して、4-ブロモ-3-フルオロ-2-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]-5-(トリフルオロメトキシ)安息香酸エチル(1.20g、97%)を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.61 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【1279】

ステップG: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2,4-ジオールの調製: 4-ブロモ-3-フルオロ-2-[(2,2,2-トリクロロ

アセチル)カルバモイルアミノ] - 5 - (トリフルオロメトキシ)安息香酸メチル (1.20 g、2.31 mmol) のメタノール (1 mL) 中の攪拌溶液にメタノール (0.76 mL、5.30 mmol) 中の 7 N アンモニア溶液を加え、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、メタノールと 2 回、続いて MTBE と 1 回共蒸留した。残渣を MTBE でトリチュレートし、濾過し、乾燥して、7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4-ジオール (0.78 g、98%) を得た。LCMS ESI (-) m/z 341.03 (M-H). ¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) δ 7.63 (s, 1H).

【1280】

ステップ H: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリンの調製: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-2, 4-ジオール (162 mg、0.47 mmol) の POCl₃ (1.00 mL、10.9 mmol) 中の攪拌溶液に 0°C で DIPEA (0.16 mL、0.95 mmol) を加えた。反応混合物を、室温で 15 分攪拌した後、110°C で 3 時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶解した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、DCM と 3 回共蒸留して、7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリンを粗生成物 (0.50 g、99%) として得た。LCMS ESI (+) m/z 378.82 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H).

【1281】

ステップ I: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン (0.50 g、1.32 mmol) の DCM (5 mL) 中の攪拌溶液に、-40°C で DIPEA (0.69 mL、3.95 mmol)、続いて 1-Boc ピペラジン (0.29 g、1.58 mmol) を加えた。添加後、混合物を周囲温度に加温し、周囲温度で 15 分攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、NaHCO₃ の飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0~100%ヘキサン/酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムで精製して、tert-ブチル 4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (500 mg、収率 71.72%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 551.04 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

【1282】

ステップ J: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-[7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.21 g、0.39 mmol) の 1, 4-ジオキサン (3.2 mL) 中の攪拌溶液に、炭酸セシウム (0.25 g、0.77 mmol) と 1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール (0.11 mL、0.77 mmol) の 1, 4-ジオキサン (0.3 mL) 中の溶液を 10°C で加えた。次いで、反応混合物を 80°C に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。加え合わせた有機層を水で洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を 0~30% DCM/MeOH で溶出するシリカゲルカラムで精製して tert-ブチル 4-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

(0.095 g、38%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 643.31 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.85 – 3.72 (m, 4H), 3.72 – 3.59 (m, 4H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 2.84 – 2.60 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 2.04 – 1.88 (m, 4H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【1283】

ステップK: tert-ブチル 4-(7-(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)-8-フルオロ-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 4-[7-ブromo-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート (0.044 g, 0.069 mmol) の1, 4-ジオキサン (0.9 mL) 及び水 (0.27 mL) 中の攪拌溶液に、[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (0.043 g, 0.14 mmol) 及びリン酸カリウム (0.019 g, 0.14 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで5分間パージした後、1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド (0.0068 g, 0.010 mmol) を周囲温度で加えた。次いで、反応混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈した。加え合わせた有機層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、0~30% DCM/MeOHで溶出するシリカゲルカラムで精製して tert-ブチル 4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート (0.010 g, 17%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 822.14 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 2H), 3.89 – 3.73 (m, 4H), 3.72 – 3.58 (m, 4H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 2.86 – 2.71 (m, 2H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.49 (s, 9H).

【1284】

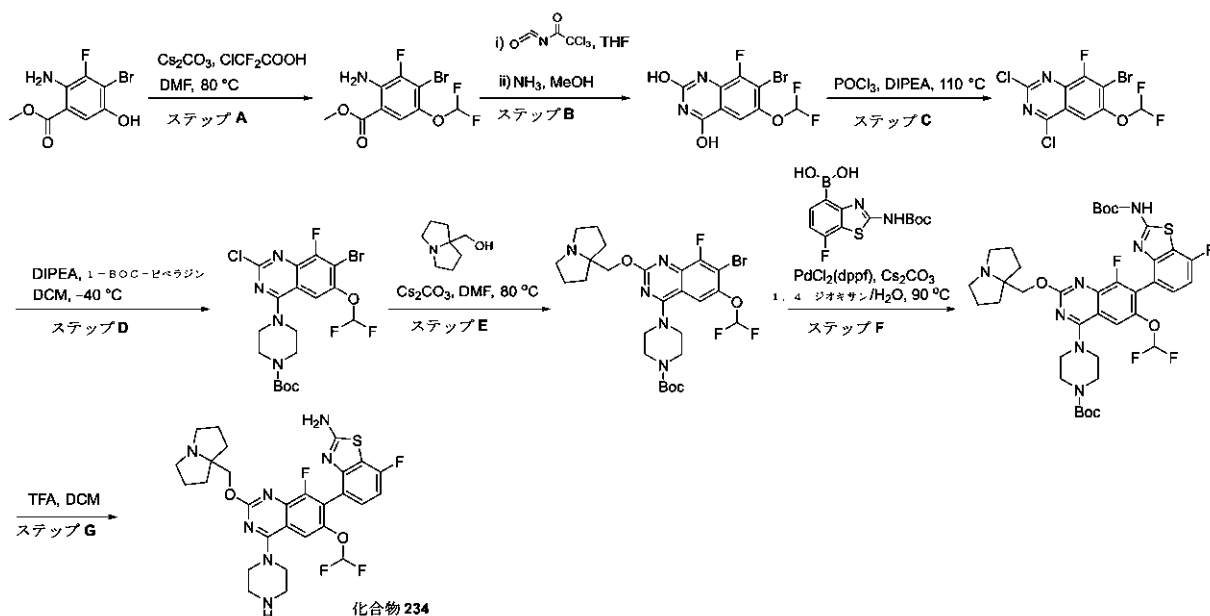
ステップL: 7-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル 4-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート (0.010 g, 0.012 mmol) のDCM (1 mL) 中の攪拌溶液にトリフルオロ酢酸 (0.085 mL, 1.10 mmol) を周囲温度で加え、この温度で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、DCMと複数回共蒸留し、高真空下で乾燥させて、7-フルオロ-4-[8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-4-ピペラジン-1-イル-6-(トリフルオロメトキシ)キナゾリン-7-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (0.011 g, 96%) を得た。LCMS ESI (+)

m/z 622.36 ($M+H$). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 5.1$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 4H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 2.20 – 1.91 (m, 8H).

【1285】

合成例 30 : 4-(6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-((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(化合物 234)の合成

【化495】



10

20

30

40

50

mol) をアルゴン下、室温で加えた。室温で15分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮して白色固体を得て、これを精製せずにさらなるステップに使用した。MS (ESI+) m/z 522.95 [M+Na] .

【1287】

上記4-ブromo-5-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロ-2-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)安息香酸メチル(0.42g, 0.84mmol)のメタノール(5mL)中の攪拌懸濁液に室温で、メタノール中の7N NH₃(0.27mL, 1.92mmol)を加え、反応混合物を室温で17時間激しく攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を水/EtOAcに入れ、水層をEtOAc(2×30mL)でさらに抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗物質を得て、これを精製せずに次のステップに使用した。LRMS (ESI+) m/z 322.95 [M+H] . ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO) δ 11.62 (br s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (t, J = 72.8 Hz, 1H) .

10

【1288】

ステップC: 7-ブromo-2,4-ジクロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリンの調製: POCl₃(1.9mL, 20.5mmol)を、7-ブromo-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン-2,4-ジオール(0.29g, 0.89mmol)が入った丸底フラスコに加え、0℃に冷却した。DIPEA(0.31mL, 1.78mmol)をアルゴン雰囲気下で滴下し、0℃で10分間攪拌した。次いで、反応混合物を110℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと3回共蒸留して、淡黄褐色の油状残渣を得た。これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dt, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 71.3 Hz, 1H) .

20

【1289】

ステップD: tert-ブチル4-[7-ブromo-2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブromo-2,4-ジクロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン(0.32g, 0.88mmol)のDCM(4mL)溶液にアルゴン下で-40℃に冷却した。これに、1-Boc-ピペラジン(0.20g, 1.06mmol)及びDIPEA(0.46mL, 2.65mmol)を順次加えた。次いで、反応を同じ冷却浴中で外部加熱なしで15分間継続した。反応混合物をDCMで希釈し、水(1×20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中40~45% EtOAcの勾配で溶出)により精製して、表題化合物(340mg, 75%)を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1H), 6.64 (t, J = 72.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.29 (m, 8H), 1.50 (s, 9H) .

30

【1290】

ステップE: tert-ブチル4-(7-ブromo-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-[7-ブromo-2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(130mg, 0.254mmol)の1,4-ジオキサン(1.5mL)中の攪拌懸濁液を0℃に冷却し、1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール(141μL, 1.02mmol)及びCs₂CO₃(166mg, 0.508mmol)を順次、加えた。反応混合物を80℃で48時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応混合物を真空下で濃縮して溶媒を除去し、水/EtOAcを加えた。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し

40

50

、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（メタノール中20～30%のDCMの勾配で溶出）により精製して、tert-ブチル4-（7-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-2-（（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）ピペラジン-1-カルボキシラート（23mg、15%）を得た。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.46（dd, J = 2.0, 1.1 Hz, 1H）, 6.60（t, J = 72.8 Hz, 1H）, 4.28（s, 2H）, 3.82 – 3.72（m, 4H）, 3.70 – 3.59（m, 4H）, 3.23（dt, J = 10.7, 5.3, 4.8 Hz, 2H）, 2.69（dt, J = 10.3, 6.8 Hz, 2H）, 2.19 – 2.07（m, 2H）, 1.92（p, J = 6.6 Hz, 4H）, 1.71（dt, J = 12.4, 7.4 Hz, 2H）, 1.51（s, 9H）.

10

【1291】

ステップF：tert-ブチル4-（7-（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）-6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-2-（（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）ピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル4-（7-ブロモ-6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-2-（（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）ピペラジン-1-カルボキシラート（14mg、0.023mmol）の1,4-ジオキササン（1.5 mL）中の攪拌懸濁液に、（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（14.2mg、0.045mmol）と、Cs₂CO₃（14.8mg、0.045mmol）の水（0.15 mL）溶液を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気し、次いでPd（dppf）Cl₂（2.8mg、0.0034mmol）を加え、再び10分間脱気した。反応混合物を90℃で90分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水/EtOAcで希釈した。各層を分離し、水層をEtOAc（2×15mL）でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中45～50%のEtOAcで溶出）により精製して、tert-ブチル4-（7-（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）-6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-2-（（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）ピペラジン-1-カルボキシラート（6.0mg、33%）を得た。LCMS（ESI+）m/z 804.00 [M+H]⁺. ¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.50（s, 1H）, 7.37（dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H）, 7.10（t, J = 8.6 Hz, 1H）, 6.35（dd, J = 76.5, 70.8 Hz, 1H）, 4.70（br s, 2H）, 3.83（br s, 4H）, 3.68（br s, 4H）, 3.11 – 2.88（m, 2H）, 2.51 – 1.90（m, 10H）, 1.54（s, 9H）, 1.50（s, 9H）.

20

30

40

【1292】

ステップG：4-（6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-4-（ピペラジン-1-イル）-2-（（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-アミンの調製：tert-ブチル4-（7-（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）-6-（ジフルオロメトキシ）-8-フルオロ-2-（（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）ピペラジン-1-カルボキシラート（5.7mg、0.007mmol）のDCM（5mL）中の攪拌溶液に、室温でTFA（0.27mL, 3.55m

50

mol)を加え、反応を室温で攪拌した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと3回共蒸留し、真空下で乾燥させた。得られた生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、一晚乾燥させて、4-(6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-((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(3.8mg、57%)をTFA塩として得た。LCMS (ESI+) m/z 604.14 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 76.4, 70.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.11 (br s, 4H), 3.70 (dd, J = 12.6, 6.1 Hz, 2H), 3.49 (br s, 4H), 3.19 (m, 2H, これらのピークの一部はCD₃OD残留ピークに融合していた), 2.40 - 1.99 (m, 8H).

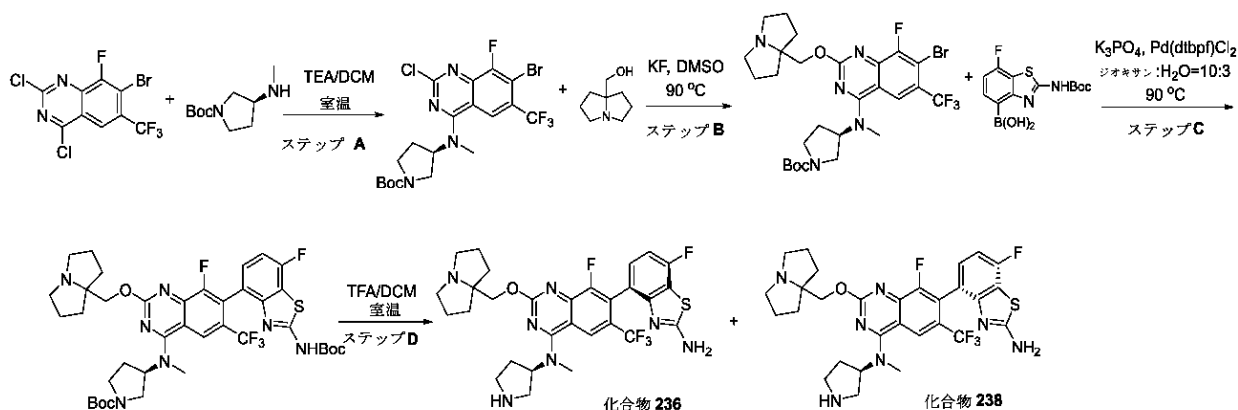
10

【1293】

合成例31: 7-フルオロ-4-((S)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((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(化合物236)及び7-フルオロ-4-((R)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((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(化合物238)の合成

20

【化496】



30

ステップA: tert-ブチル(3R)-3-[[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-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-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(1.00g、2.75mmol)のDCM(10mL)溶液に、TEA(1.1mL、8.24mmol)及びtert-ブチル(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシレート(605mg、3.02mmol)を周囲温度に加え、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を、真空下で濃縮乾固した。粗生成物を、石油エーテル中25%EtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル(3R)-3-[[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-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(1.01g、69%)を得た。

40

【1294】

ステップB: tert-ブチル(3R)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2-((

50

1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル(3R)-3-[[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-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.28mmol)のDMSO(5mL)溶液に、1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメタノール(120mg、0.85mmol)及びKF(132mg、2.27mmol)を周囲温度で加えた。混合物を90℃で3時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC(DCM:MeOH=20:1)により精製して、tert-ブチル(3R)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(104mg、57%)を得た。LCMS:(ES+) m/z 632.2 (M+H). [1295]

ステップC: tert-ブチル(3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル(3R)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(104mg、0.16mmol)の水(0.4mL)及び1, 4-ジオキサン(2mL)中の混合物に[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸(56mg、0.18mmol)、1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(11mg、0.016mmol)及びリン酸カリウム(70mg、0.33mmol)を周囲温度で加えた。混合物をアルゴンで約1~2分間バブリングし、次いで密封した。その後、混合物を90℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20mL)に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を分取TLC(DCM/MeOH=10/1)により精製して、生成物tert-ブチル(3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(65mg、48%)を得た。LCMS (ES+) m/z 820.3 (M+H). [1296]

ステップD: 7-フルオロ-4-((S)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((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(化合物236)及び7-フルオロ-4-((R)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((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(化合物238)の調製: tert-ブチル(3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-フルオロ-2-(1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イルメトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシレート(20mg、0.024mmol)のDCM(3mL)溶液を周囲温度でTFA(1.

10

20

30

40

50

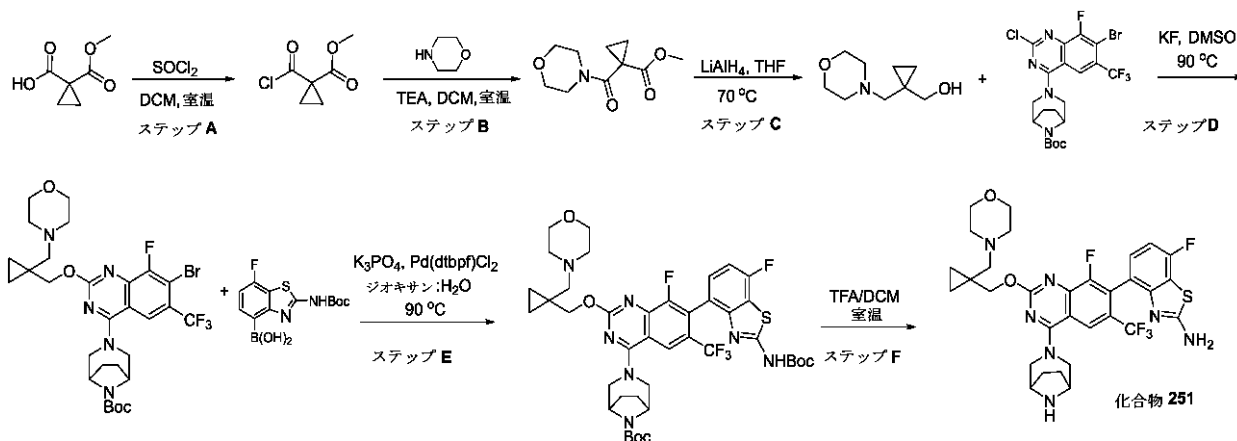
5 mL、19.5 mmol) に加え、混合物をこの温度で2時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣を分取RP-HPLCで精製した。カラムから溶出した最初の化合物は、一方のアトロプ異性体である7-フルオロ-4-((S)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(化合物236)(3.0 mg、19%)と同定された。LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 – 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.26 – 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80 – 3.80 (m, 1H), 3.62 – 3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38 – 3.51 (m, 3H), 2.51 – 2.62 (m, 1H), 2.30 – 2.46 (m, 3H), 2.20 – 2.26 (m, 2H), 2.07 – 2.16 (m, 4H). カラムから2番目に溶出した化合物は、他方のアトロプ異性体である7-フルオロ-4-((R)-8-フルオロ-4-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)-2-((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(化合物238)(3.6 mg、23%)と同定された。LCMS (ES+) m/z 620.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 – 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64 – 3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38 – 3.50 (m, 3H), 3.25 – 3.25 (m, 1H), 2.50 – 2.63 (m, 1H), 2.08 – 2.47 (m, 10H).

10

20

30

【1297】
 合成例32: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)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(化合物251)の合成
 【化497】



40

ステップA: 1-(クロロカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチルの調製: 1-メトキシカルボニルシクロプロパンカルボン酸(200 mg、1.39 mmol)のDCM(3 mL)及びDMF(3滴)中の溶液に、SOCl₂(539 mg、3.47 mmol)を0 °Cで加えた。反応を周囲温度で1.5時間攪拌し、反応を減圧下で濃縮し

50

てメチル 1-（クロロカルボニル）シクロプロパン-1-カルボキシラートを得て、これを次のステップに直接使用した。

【1298】

ステップB：メチル 1-（モルホリン-4-カルボニル）シクロプロパン-1-カルボキシラートの調製：モルホリン（98 mg、1.12 mmol）のDCM（3 mL）中の混合物に、DCM（2 mL）及びEt₃N（341 mg、3.37 mmol）中でメチル 1-クロロカルボニルシクロプロパンカルボキシラート（182 mg、1.12 mmol）を0℃で加えた。添加後、混合物を周囲温度に加熱し、周囲温度で1時間撹拌した。水を加えた。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 1-（モルホリン-4-カルボニル）シクロプロパン-1-カルボキシラート（193 mg）を得た。LCMS：（ES+） m/z 214.1（M+H）。

10

【1299】

ステップC：（1-（モルホリノメチル）シクロプロピル）メタノールの調製：メチル 1-（モルホリン-4-カルボニル）シクロプロパンカルボキシラート（193 mg、0.91 mmol）のTHF（6 mL）中の混合物に、LiAlH₄（85.9 mg、2.26 mmol）を-20℃で加えた。添加後、混合物を70℃で5時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を水、NaOH（15%）及び水にゆっくりと加えた。その不溶物を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、[1-（モルホリノメチル）シクロプロピル]メタノール（106 mg、0.62 mmol）を得た。LCMS（ES+） m/z 172.13（M+H）。

20

【1300】

ステップD：tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-ブロモ-8-フルオロ-2-（（1-（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：[1-（モルホリノメチル）シクロプロピル]メタノール（38 mg、0.22 mmol）、tert-ブチル（1R, 5S）-3-[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-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（100 mg、0.19 mmol）、及びKF（86 mg、1.48 mmol）のDMSO中の混合物を、Ar下、90℃で3時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及び水を加えた。有機層を分離し、ブライン溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLC（100% EtOAc）によって精製して、tert-ブチル（1R, 5S）-3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[1-（モルホリノメチル）シクロプロピル]メトキシ]-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（55 mg、43%）を得た。LCMS（ES+） m/z 674.19（M+H）。

30

【1301】

ステップE：tert-ブチル（1R, 5S）-3-（7-（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）-8-フルオロ-2-（（1-（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（1R, 5S）-3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[1-（モルホリノメチル）シクロプロピル]メトキシ]-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（55 mg、0.081 mmol）、[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸（25 mg、0.081 mmol）、Pd(dtbpf)Cl₂（4.2 mg、0.0065 mmol）、及びK₃PO₄（69 mg、0.33 mmol）の1, 4-

40

50

ジオキサン (1 mL) / 水 (0.30 mL) 中の混合物を、Ar 下、90 °C で 2 時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応を濃縮乾固し、残渣を EtOAc (20 mL) に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を分取 TLC (1:1 のヘキサン / EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - [7 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - フルオロ - 1, 3] - ベンゾチアゾール - 4 - イル] - 8 - フルオロ - 2 - [[1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシラート (30 mg、43 %) を得た。LCMS: (ES+) m/z 862.33 (M+H)。

10

【1302】

ステップ F: 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル) 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 - アミンの調製: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - [7 - [2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7 - フルオロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 4 - イル] - 8 - フルオロ - 2 - [[1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシラート (30 mg、0.035 mmol) の DCM (1 mL) 溶液に周囲温度で TFA (0.50 mL) を添加した。混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。反応を濃縮し、分取 RP-HPLC で精製して、4 - [4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - [[1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル] 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 - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン (14 mg、58 %) を得た。LCMS (ES+) m/z 662.23 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.0 (t, J = 8.72 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 11.84 Hz, 2H), 4.48 (q, J = 11.96 Hz, 49.08 Hz, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.00 - 4.12 (m, 2H), 3.70 - 3.96 (m, 6H), 3.36 (d, J = 13.64 Hz, 26.76 Hz, 2H), 3.12 - 3.26 (m, 2H), 2.07 - 2.19 (m, 4H), 0.97 - 1.02 (m, 2H), 0.85 - 0.92 (m, 2H)。

20

30

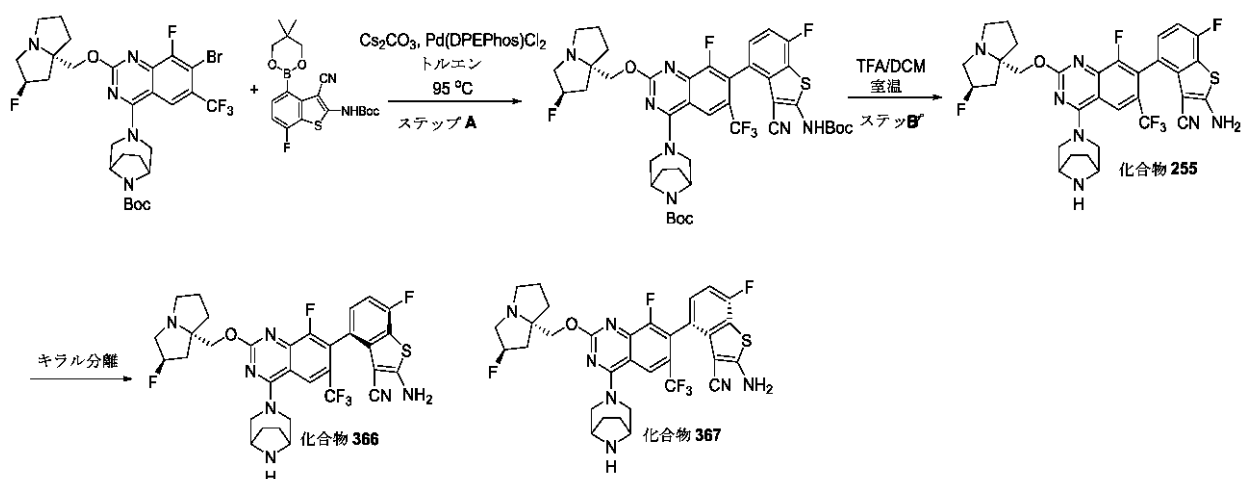
【1303】

合成例 33: 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - 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) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 255)、4 - ((S) - 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - 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) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 366) 及び 4 - ((R) - 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - 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) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 367) の合成

40

50

【化 4 9 8】



ステップ A: *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (2 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 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) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 3 - [7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 2 - [[(2*R*, 8*S*) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (50 mg、0. 076 mmol) のトルエン (2 mL) 溶液に、*tert*-ブチル *N* - [3 - シアノ - 4 - (5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリナン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 2 - イル] カルバメート (46 mg、0. 11 mmol)、炭酸セシウム (61 mg、0. 19 mmol) 及び DPEPhosPdCl_2 (8. 1 mg、0. 011 mmol) を窒素下、室温で加えた。混合物を 95°C で 1 時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、精製水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 TLC (DCM / MeOH = 20 / 1) により精製して *tert*-ブチル 3 - [7 - [2 - ((*tert*-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロ - ベンゾチオフェン - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - [[(2*R*, 8*S*) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (48 mg、72%) を得た。

【1304】

ステップ B: 4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - 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 - 7 - イル) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 255)、4 - ((*S*) - 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - 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 - 7 - イル) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (化合物 366) 及び 4 - ((*R*) - 4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - 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-7-イル) - 2 - アミノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル (化合物 367) の調製: tert-ブチル 3- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル] - 8-フルオロ-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (58 mg、0.066 mmol) の DCM (3 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5 mL、19.5 mmol) を室温で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮乾固し、残渣を分取 RP-HPLC で精製して、2-アミノ-4- [4- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] - 7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル (22 mg、47%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 674.21 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H). 4- [4- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] - 7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (化合物 255) (50.6 mg) のエナンチオマーをキラルクロマトグラフィー条件 {Chiralpak IH 3 cm × 25 cm、5 μm、CO₂: [IPA: DCM = 2:1 (メタノール中 0.2% 2 mM アンモニウム)]、80 mL/分} を用いて分離した。カラムから溶出した最初の化合物は、1つのアトロプ異性体である 4- ((S) - 4- ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-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) - 2-アミノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル (化合物 366) (11.6 mg、99.8% de) として同定された。LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.91-3.15 (m, 1H), 2.99-3.12 (m, 1H), 2.11-2.42 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 5H). カラムから 2 番目に溶出した化合物は、他方のアトロプ異性体 4- ((R) - 4- ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-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) - 2-アミノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル (化合物 367) (13.7 mg、99.4% de) として同定された。LCMS ESI (+) m/z 674.3 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.7

10

20

30

40

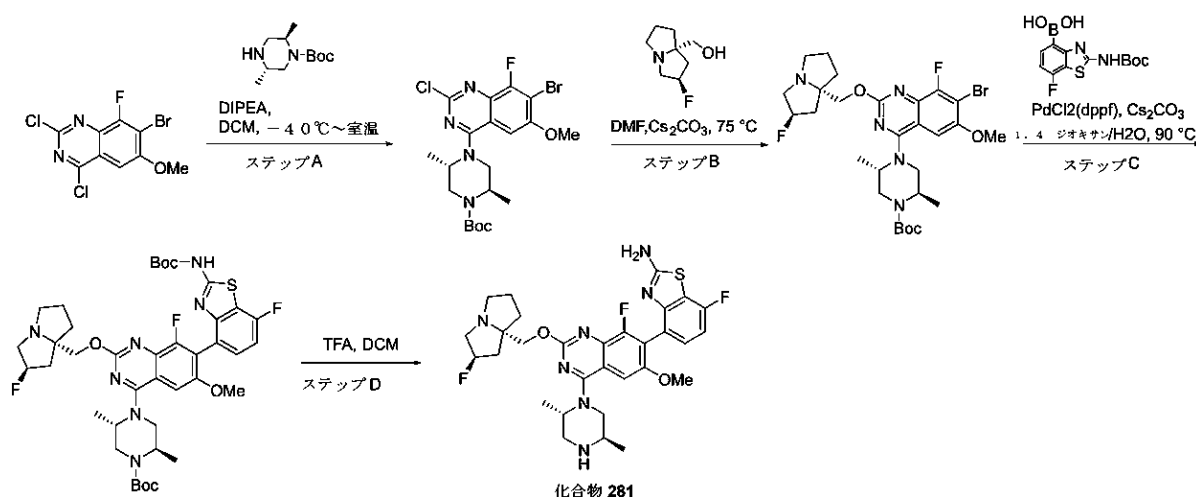
50

H z, 1 H), 7.02 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 53.4 Hz, 1 H), 4.60 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.59–3.81 (m, 4 H), 3.21–3.45 (m, 3 H), 2.95–3.14 (m, 1 H), 2.12–2.48 (m, 3 H), 1.97–2.10 (m, 2 H), 1.78–1.96 (m, 5 H).

【1305】

合成例 34: 4-(4-((2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-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-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(化合物 281)の合成

【化 499】



ステップ A: tert-ブチル (2R, 5S)-4-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2,4-ジクロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン (460 mg, 1.41 mmol) の DCM (4.6 mL) 溶液をアルゴン下、-40℃で攪拌した。これに、DIPEA (0.74 mL, 4.23 mmol) 及び tert-ブチル (2R, 5S)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート (363 mg, 1.69 mmol) を順次加え、反応混合物を徐々に室温に昇温させた。3時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (30~35% EtOAc / ヘキサンで溶出) によって精製して、所望の生成物 (248 mg, 収率 35%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (s, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 1H), 4.25 – 4.56 (m, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 4H; 4.03 ppmのダブルットと3.99 ppmのシングレットとの混合である), 3.78 (dd, J = 13.6, 4.2 Hz, 2H), 3.47 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【1306】

ステップ B: tert-ブチル (2R, 5S)-4-(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-メトキシキナゾリン-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート: 封止したチューブ中、tert-ブチル (2R, 5S)-4-

ー（7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-メトキシキナゾリン-4-イル）-2，5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート（248 mg、0.49 mmol）のDMF（3.2 mL）中の攪拌溶液に、（（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（157 mg、0.99 mmol）及びCs₂CO₃（321 mg、0.985 mmol）を室温に加え、反応混合物を75℃に加熱した。36時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、水/EtOAcを加えた。各層を分離し、水層をEtOAc（2×20 mL）でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM中5～7%のMeOHで溶出）によって精製し、表題化合物を白色固体として得た（64 mg、収率21%）。LRMS（ESI+）
m/z [M+H]⁺ 626.44及び[M+2+H]⁺ 628.40。 ¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 6.87（s，1H），5.40 - 5.15（m，1H），4.66（br s，1H），4.42（br s，1H），4.18（q，J = 10.3 Hz，2H），3.95（m，4H），3.84 - 3.68（m，2H），3.53 - 3.49（m，1H），3.33 - 3.23（m，2H），3.15（s，1H），3.03 - 2.90（m，1H），2.29（s，1H），2.21 - 2.11（m，2H），1.98 - 1.90（m，3H），1.49（s，9H），1.34（d，J = 6.6 Hz，3H），1.21（d，J = 6.8 Hz，3H）。

10

20

【1307】

ステップC：tert-ブチル（2R，5S）-4-（7-（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）-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-メトキシキナゾリン-4-イル）-2，5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（2R，5S）-4-（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-メトキシキナゾリン-4-イル）-2，5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート（63 mg、0.101 mmol）の1，4-ジオキサン（1.5 mL）中の攪拌懸濁液に、（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（63 mg、0.201 mmol）とCs₂CO₃（66 mg、0.201 mmol）の水（0.15 mL）溶液を加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気し、次いでPd（dppf）Cl₂・DCM（12 mg、0.0151 mmol）を加え、再び10分間脱気した。反応混合物を90℃で90分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水/EtOAcで希釈した。各層を分離し、水層をEtOAc（2×15 mL）でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中60～68%のEtOAcで溶出）により精製して、表題化合物（50 mg、収率61%）を得た。LRMS（ESI+）
m/z 814.58 [M+H]⁺。 ¹H NMR（300 MHz，CDCl₃） δ 7.32（td，J = 8.7，5.4 Hz，1H），7.08（td，J = 8.5，2.1 Hz，1H），6.94（d，J = 10.2 Hz，1H），5.23（d，J = 53.9 Hz，1H），4.67（br s，1H），4.42 - 4.58（br s，1H），4.25 - 4.08（m，2H），3.94（dd，J = 31.3，13.7 Hz，1H），3.84 - 3.68（m，4H），3.51（t，J = 13.7 Hz，1H），3.36 - 3.09（m，3H），2.98 - 2.85（m，1H），2.82 - 2.08（m，3H），1.98 - 1.74（m，4H），1.53（d，J = 9.4 Hz，9H），1.50（d，J = 9.4 Hz，9H），1.37 -

30

40

50

1.21 (m, 6H).

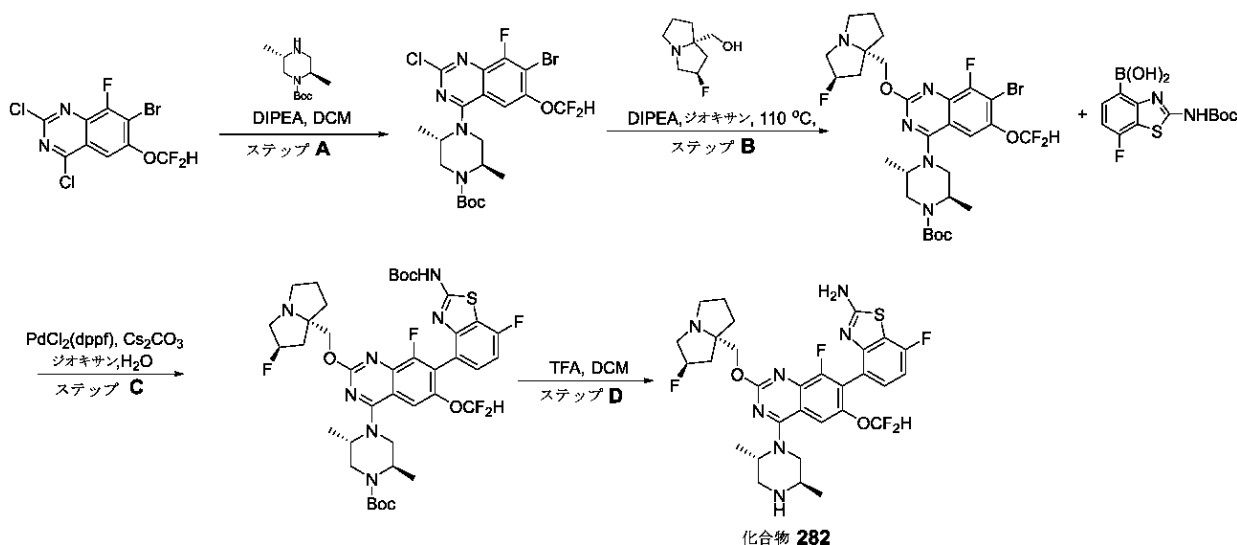
[1308]

ステップD：4-(4-((2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-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-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-アミンの調製：tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-(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)-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-メトキシキナゾリン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート(51mg、0.0627mmol)のDCM(5mL)中の攪拌溶液に室温でTFA(1mL)を加えた。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと3回共蒸留した。得られた生成物をジエチルエーテルで2回トリチュレートし、デカントし、高真空下で乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た(57mg、収率95%)。LCMS(ESI+) m/z 614.35 [M+H]⁺. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13 - 3.73 (m, 8H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 3H).

[1309]

合成例35：4-(6-(ジフルオロメトキシ)-4-((2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-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)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(化合物282)

[化500]



ステップA：tert-ブチル(2R, 5S)-4-(7-ブromo-2-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラートの調製：7-ブromo-2, 4-ジクロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロキナゾリン(0.24g、0.7mmol)のDCM(5mL)溶液をアルゴン下、-40℃に冷却した。これに、tert-ブチル(2R, 5S)

−2, 5−ジメチルピペラジン−1−カルボキシラート (171 mg、0.80 mmol) 及び DIPEA (0.35 mL、2.0 mmol) を順次加えた。次いで、反応を同じ冷却浴中で外部加熱なしで15分間継続した。反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、水 (1×20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。溶離剤としてヘキサン中0~45% EtOAcを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、tert−ブチル (2R, 5S) −4− (7−ブromo−2−クロロ−6− (ジフルオロメトキシ) −8−フルオロキナゾリン−4−イル) −2, 5−ジメチルピペラジン−1−カルボキシラート (223 mg、62%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 6.78 (d, J = 72.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57−4.37 (brs, 1H), 4.17 − 4.08 (m, 1H), 3.84 − 3.73 (m, 2H), 3.30−3.50 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

[1310]

ステップB: tert−ブチル (2R, 5S) −4− (7−ブromo−6− (ジフルオロメトキシ) −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) キナゾリン−4−イル) −2, 5−ジメチルピペラジン−1−カルボキシラートの調製: (2R, 5S) −4− [7−ブromo−2−クロロ−6− (ジフルオロメトキシ) −8−フルオロ−キナゾリン−4−イル] −2, 5−ジメチル−ピペラジン−1−カルボキシラート (25 mg、0.0463 mmol) のジオキサン溶液中の攪拌懸濁液に [(2R) −2−フルオロ−1, 2, 3, 5, 6, 7−ヘキサヒドロピロリジン−8−イル] メタノール (15 mg、0.093 mmol) 及び DIPEA (0.0081 mL、0.046 mmol) を順次加えた。反応混合物を110℃に70時間加熱した。70時間加熱した後、各混合物を真空下で濃縮して溶媒を除去し、水/EtOAcを加えた。水層をEtOAc (2×30 mL) 及び水 (1×20 mL) でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、溶離剤としてメタノール中20~30%のDCMを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、tert−ブチル (2R, 5S) −4− (7−ブromo−6− (ジフルオロメトキシ) −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) キナゾリン−4−イル) −2, 5−ジメチルピペラジン−1−カルボキシラート (10 mg、33%) を得た。LCMS (ESI+): 662.29 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 6.58 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 55.57 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (brs, 1H), 4.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.81 − 3.67 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.02−2.92 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.21 − 2.10 (m, 2H), 1.98−1.85 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1311]

ステップC: tert−ブチル (2R, 5S) −4− (7− (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) −6− (ジフルオロメトキシ) −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) キナゾリン−4−イル) −2, 5−ジメチルピペラジン−1−カルボキシラートの調製: tert−ブチル (2R, 5S) −4− (7−ブromo−6− (ジフルオロメトキシ) −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) キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (80 mg、0.12 mmol) 及び [2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (75 mg、0.24 mmol) の1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 及び水 (0.15 mL) 中の混合物をアルゴンで脱気した後、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) ジクロロメタン錯体 (15 mg、0.018 mmol) を加えた。混合物をアルゴンで脱気し、90℃に2時間加熱した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを溶離液としてDCM中0~30% MeOHを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル (2R, 5S)-4-(7-(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)-6-(ジフルオロメトキシ)-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) キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (58 mg、56%) を褐色ガムとして得た。LCMS (ESI+): 850.54 [M+H]. ¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 10.3, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.61 - 6.08 (m, 1H), 5.27 (d, J = 53.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.50 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.26 - 3.92 (m, 4H), 3.75 (t, J = 13.3 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (s, 1H), 2.28 - 2.25 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 3H), 1.60 - 1.49 (m, 18H), 1.38 (dd, J = 11.1, 6.5 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 3H).

10

20

30

40

50

[1312]

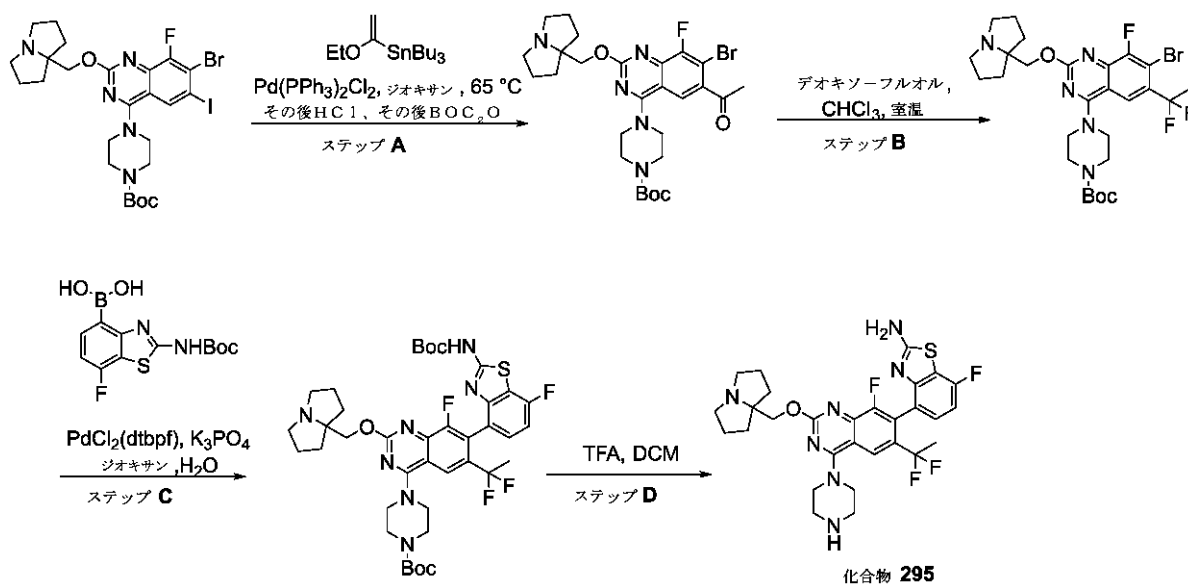
ステップD: 4-(6-(ジフルオロメトキシ)-4-((2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル (2R, 5S)-4-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-7-フルオロベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-6-(ジフルオロメトキシ)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペラジン-1-カルボキシラート (5.2 mg、0.0061 mmol) のDCM (1 mL) 中の攪拌溶液中、TFA (2 mL、9.09 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。室温で2時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと3回共蒸留し、高真空下で乾燥させた。得られた生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、一晚乾燥させて、4-(6-(ジフルオロメトキシ)-4-((2S, 5R)-2, 5-ジメチルピペラジン-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) 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 (6.9 mg、97%) をTFA塩として得た。LCMS (ESI+): 650.4. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 17.6, 8.6 Hz, 3H)

, 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 3H).

【1313】

合成例 36: 4-(6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-((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(化合物 295)

【化501】



ステップ A: tert-ブチル 4-(6-アセチル-7-ブロモ-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: 1-エトキシビニルトリー n-ブチルズ (0.40 mL, 1.18 mmol), tert-ブチル 4-(7-ブロモ-8-フルオロ-6-ヨード-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.40 g, 0.59 mmol), ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロリド (42 mg, 0.060 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液を 65 °C で 5 時間攪拌した (生成物は MS によって確認された)。反応終了後、溶液に HCl (9 mL) を加え、25 °C で 3 時間攪拌した。次いで溶媒を真空下で濃縮した。残渣を水で溶解し、得られた溶液の pH を炭酸カリウムで pH = 9 に調整した。ジ-tert-ブチルジカーボネートを加え、溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、溶液を EtOAc で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣を、DCM 中 0~10% MeOH を溶離剤として使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(6-アセチル-7-ブロモ-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.16 g, 46%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI+): 592.24 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 4H), 3.21 (dt, J = 11.1, 5.8 Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 5H), 2.10 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.63 (m,

2 H), 1.47 (s, 9 H).

【1314】

ステップB: tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-(6-アセチル-7-ブロモ-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.16 g、0.26 mmol)のクロロホルム(2 mL)溶液に、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]硫黄トリフルオリド(0.48 mL、2.63 mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を水(2 mL)でクエンチし、EtOAc及び水で抽出し、EtOAcを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物を、溶離液としてDCM中0~10% MeOHを使用した4 g カラムで精製して、tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート(55 mg、34%)を無色のガムとして得た。LCMS (ESI+): 614.28 [M+H]. ¹H NMR (301 MHz, CD₃OD) δ 8.13 - 7.95 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 4H), 3.77 - 3.60 (m, 6H), 3.41 - 3.34 (m, 1H), 3.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.41 - 2.06 (m, 11H), 1.51 (s, 9H).

10

20

【1315】

ステップC: tert-ブチル4-(7-(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)-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル4-(7-ブロモ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート(55 mg、0.090 mmol)の1,4-ジオキサン(2 mL)及び水(0.3 mL)中の混合物に、[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸(56 mg、0.18 mmol)を加えた。混合物をアルゴンで脱気した後、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド(8.8 mg、0.013 mmol)を加えた。得られた溶液を再びアルゴンで脱気し、90℃に4時間加熱した。周囲温度に冷却した後、得られた混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを溶離液としてDCM中0~50% MeOHを使用したシリカゲル12 g カラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル4-(7-(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)-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシレート(25 mg、35%)を得た。LCMS (ESI+): 802.57 [M+H]. ¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 30.5 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 4H), 3.70 - 3.59 (m, 5H), 3.28 (s, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.11 (td, J = 12.4, 6.1 Hz, 3H), 1.98 - 1.63 (m, 8H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 18H).

30

40

【1316】

ステップD: 4-(6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-4-(ピペラ

50

ジン-1-イル)-2-((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-アミンの調製: tert-ブチル4-(7-(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)-6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-2-((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)ピペラジン-1-カルボキシラート(25mg、0.031mmol)のDCM(1mL)溶液にトリフルオロ酢酸(2mL、9.09mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を蒸発させ、DCMと共蒸発させて、4-(6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)-2-((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(0.032mg、99%)をTFA塩として得た。LCMS(ESI+): 602.34. ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD) δ 8.05(d, J = 21.1 Hz, 1H), 7.23(ddd, J = 8.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.03(dd, J = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 4.70(s, 2H), 4.21(t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.69(dq, J = 13.6, 6.1 Hz, 2H), 3.56-3.48(m, 4H), 3.28(d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22(ddd t, J = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6 Hz, 8H), 1.66(dd, J = 19.3, 18.1 Hz, 3H).

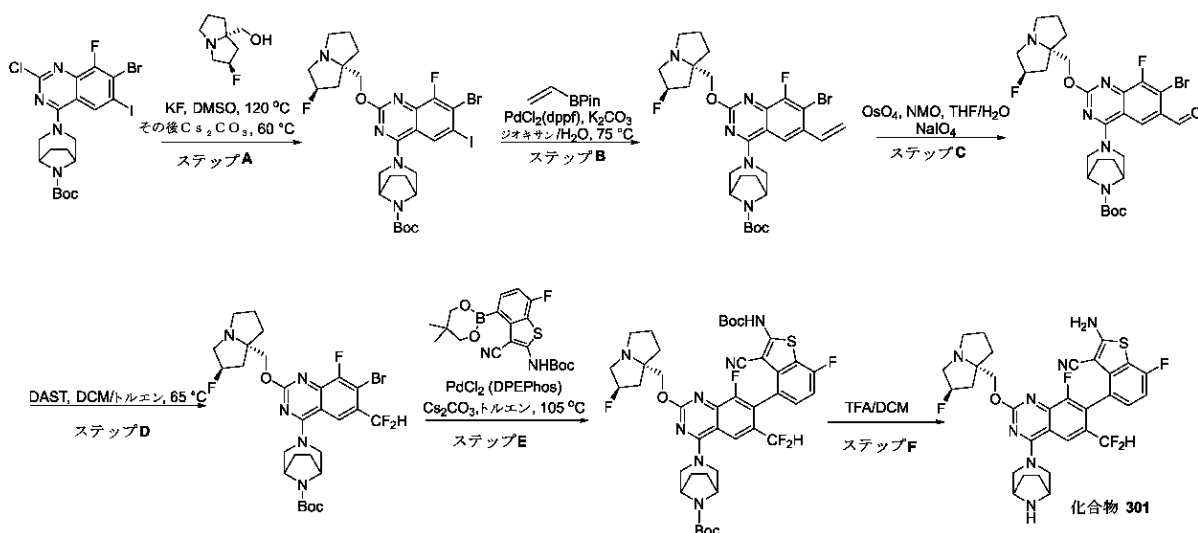
10

20

【1317】

合成例37: 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-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)キナゾリン-7-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ[d]チオフェン-3-カルボニトリル(化合物301)の合成

【化502】



30

40

ステップA: tert-ブチル3-[7-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨードキナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(100mg、0.17mmol)及びフッ化カリウム(194mg、3.35mmol)のDMSO(3.0mL)溶液を120℃で1

50

8時間攪拌した。次いで、これを室温に冷却し、[(2R)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(40mg、0.251mmol)、続いて炭酸セシウム(164mg、0.50mmol)を加えた。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して粗残渣を得て、これをMeOH/DCM(0~20%)を溶離液として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g)により精製して、tert-ブチル3-[7]-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(62mg、51%)を得た。LCMS ESI (+) 720.3 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, cdcl₃) δ 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 53.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 3H), 4.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.40 (m, 3H), 3.38 - 3.06 (m, 3H), 2.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.35 - 2.06 (m, 6H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.50 (s, 9H). [1318]

ステップB: tert-ブチル3-[7]-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]]メトキシ]-6-ビニル-キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7]-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(165mg、0.23mmol)、炭酸カリウム(63mg、0.46mmol)の水(0.40mL)及び1, 4-ジオキサン(4.0mL)中の溶液を窒素で5分間脱気した後、1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(17mg、0.023mmol)を加えた。混合物を窒素でさらに5分間脱気し、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.058mL、0.34mmol)を加えた。反応混合物を75℃に加熱し、その温度で4時間攪拌した。混合物をEtOAc-NaClで抽出した。EtOAcを回収し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。混合物を、MeOH/DCM(0~10%)を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g)によって精製して、tert-ブチル3-[7]-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ビニル-キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(120mg、84%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 620.29 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 17.3, 0.9 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.37 - 5.15 (m, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 4H), 4.22 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.09 (m, 4H), 2.96 (td, J = 9.1, 5.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.03 (m, 5H), 2.00 - 1.84 (m, 6H), 1.50 (s, 9H). [1319]

ステップC: tert-ブチル3-[7]-ブromo-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]]

メトキシ] - 6 - ホルミル - キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラートの調製: tert - ブチル 3 - [7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 2 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 6 - ビニル - キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラート (120 mg、0. 19 mmol) の THF (4. 0 mL) 及び水 (1. 0 mL) 中の混合物に、四酸化オスミウム (0. 0018 mL、0. 0058 mmol)、続いて 4 - メチルモルホリン N - オキシド (45 mg、0. 39 mmol) を室温で加えた。2 時間後 (反応終了)、過ヨウ素酸ナトリウム (62 mg、0. 29 mmol) を反応に加え、2 時間攪拌した。反応の終了後 (懸濁液が形成された)、これを水、ブラインで洗浄し、EtOAc (60 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して粗残渣を得て、これを MeOH / DCM (0 ~ 10%) を溶離剤として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g) で精製して、tert - ブチル 3 - [7] - ブロモ - 8 - フルオロ - 2 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] - 6 - ホルミル - キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラート (80 mg、66%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10. 32 (s, 1H), 8. 21 (d, J = 1. 7 Hz, 1H), 5. 26 (dt, J = 55. 5, 2. 8 Hz, 1H), 4. 51 - 4. 28 (m, 4H), 4. 24 (d, J = 10. 3 Hz, 1H), 4. 12 (d, J = 10. 3 Hz, 1H), 3. 65 (dd, J = 12. 5, 5. 0 Hz, 2H), 3. 30 - 3. 21 (m, 2H), 3. 17 - 3. 11 (m, 1H), 2. 96 (td, J = 9. 3, 5. 0 Hz, 1H), 2. 27 (dd, J = 9. 4, 2. 9 Hz, 1H), 2. 22 - 2. 11 (m, 2H), 1. 99 - 1. 85 (m, 5H), 1. 69 (d, J = 8. 4 Hz, 2H), 1. 51 (s, 9H)。

10

20

30

40

50

[1320]

ステップ D: tert - ブチル 3 - [7 - ブロモ - 6 - (ジフルオロメチル) - 8 - フルオロ - 2 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7] - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラートの調製: tert - ブチル 3 - (7 - ブロモ - 8 - フルオロ - 6 - ホルミル - 2 - メトキシ - キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラート、(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 8 - メチル - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン (90 mg、0. 14 mmol) の DCM (1. 0 mL) 及びトルエン (1. 0 mL) 中の溶液に、DAST (0. 06 mL, 0. 42 mmol) を加えた。混合物を 65 °C で 3 時間加熱した。反応を EtOAc で抽出し、EtOAc を回収し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。混合物を、MeOH / DCM (0 ~ 10%) を溶離剤として使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g) によって精製して、tert - ブチル 3 - [7 - ブロモ - 6 - (ジフルオロメチル) - 8 - フルオロ - 2 - [[(2R, 8S) - 2 - フルオロ - 1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピロリジン - 8 - イル] メトキシ] キナゾリン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシラート (35 mg、38%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 644. 43 (M+H)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7. 84 (d, J = 1. 7 Hz, 1H), 6. 93 (t, J = 55. 0 Hz, 1H), 5. 28 (d, J = 53. 5 Hz, 1H), 4. 42 - 4. 32 (s, 4H), 4. 25 (d, J = 10. 4 Hz, 1H), 4. 18 - 4. 11 (m, 1H), 3. 60 (bs, 2H), 3. 38 - 3. 22 (m, 2H), 3. 16 (d, J = 2. 9 Hz, 1H), 2. 98 (td, J = 9. 2, 5. 0 Hz, 1H), 2. 33 - 2.

2.3 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.85 (m, 5H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【1321】

ステップE: tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブromo-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (18mg, 0.028mmol)、tert-ブチルN-[3-シアノ-7-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-4-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-イル]カルバメート (17mg, 0.042mmol) 及び炭酸セシウム (23mg, 0.0698mmol) のトルエン (1.0mL) の溶液を、室温で20分間スパージした。次いで、ジクロロビス(ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルパラジウム(II) (3.0mg, 0.0042mmol) を加え、窒素で5分間スパージし、105℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、セライト(登録商標)に通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて、粗残渣を得て、溶離剤としてMeOH/DCM (0~20%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12g) によって精製して、tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (11mg) をDes-ブromo化合物との分離不可能な混合物として得た。LCMS ESI (+) m/z 856.52 (M+H)。

10

20

【1322】

ステップF: 2-アミノ-4-[4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-3-カルボニトリルの調製: tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (11mg, 0.013mmol) のDCM (1.0mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.50mL, 6.49mmol) を室温で加え、2時間攪拌した。次にこれを減圧下で濃縮して残渣を得て、溶離剤としてACN/水を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製して、2-アミノ-4-[4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-3-カルボニトリル (3.4 mg, 26%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 656.32 (M+H)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 4.67 – 4.52 (m, 2H)

30

40

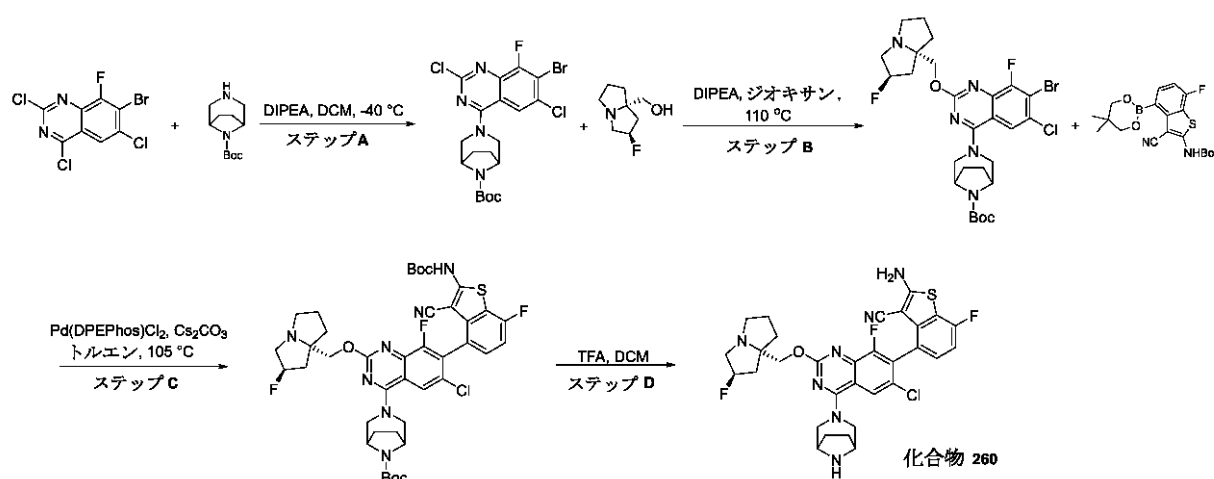
50

, 4.53 – 4.40 (m, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 3H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 2.32 – 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H).

【1323】

合成例38: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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-7-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル(化合物260)

【化503】



ステップA: tert-ブチル3-(7-ブromo-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブromo-2, 4, 6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン(660mg、2.00mmol)のDCM(10mL)溶液を、アルゴン下、-40℃で攪拌した。これにDIPEA(1.0mL、5.99mmol)及びtert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(509mg、2.40mmol)を順次加え、-40℃で30分間攪拌した。反応終了後、反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層をブラインでさらに洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して粗残渣を得て、これを溶離液としてEtOAc/ヘキサン(0~50%)を使用したシリカゲルカラム(40g)クロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル3-(7-ブromo-2, 6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(380mg、37%)を得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 – 4.25 (m, 4H), 3.87 – 3.40 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

【1324】

ステップB: tert-ブチル3-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[2R)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8]イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-(7-ブromo-2, 6-ジクロロ-8-フルオロの溶液-キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(380mg、0.75mmol)、[(2R)

ー2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メタノール (179 mg、1.13 mmol) 及び DIPEA (0.39 mL、2.25 mmol) の1, 4-ジオキサン (6.0 mL) 溶液を120℃で3日間加熱した。次いで、これを飽和NH₄Cl溶液 (20 mL)、続いてブラインで洗浄した。有機層をEtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して粗残渣を得て、これをMeOH/DCM (0~20%) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g) により精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固して、tert-ブチル3-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[(2R)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (100 mg、収率21%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.41 - 4.26 (m, 4H), 4.21 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 1.78 - 1.64 (m, 3H), 1.51 (s, 9H)。

10

[1325]

20

ステップC: tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (50 mg、0.079 mmol)、tert-ブチルN-[3-シアノ-7-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-4-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-イル] カルバメート (48 mg、0.20 mmol) 及び炭酸セシウム (65 mg、0.20 mmol) のトルエン (2.50 mL) 溶液を、室温で20分間スパージした。次いで、ジクロロビス (ジフェニルホスフィノフェニル) エーテルパラジウム (II) (8.50 mg、0.012 mmol) を加え、さらに5分間スパージした。次いで、反応混合物を105℃で16時間攪拌した。この後、反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) に通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて粗残渣を得て、これを溶離液としてEtOAc/ヘキサン (0~100%)、続いてMeOH/DCM (0~10%) を使用したフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (24 g) により精製して、des-クロロ化合物とともに所望の物質を得た。得られた物質を、溶離剤としてACN/0.1% HCOOH緩衝液 (5~95%) を使用した逆相クロマトグラフィー (24 g) によって再び精製して、tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (16 mg、24%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 840.48 (M+H)。¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂C(O)) δ 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 54.1 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 13.

30

40

50

6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.68 (dd, J = 21.0, 12.4 Hz, 2H), 3.33 – 3.11 (m, 3H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.33 – 2.10 (m, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 7H), 1.53 (s, 9H), 1.50 (s, 9H).

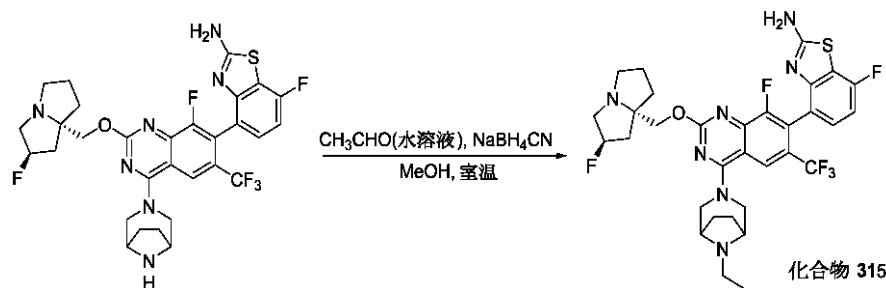
【1326】

ステップD: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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-7-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリルの調製: tert-ブチル 3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (15 mg、0.018 mmol) の DCM (1.0 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.50 mL、6.44 mmol) を室温で加え、2 時間攪拌した。次いで、これを減圧下で濃縮して残渣を得て、これをジエチルエーテル、続いて DCM でトリチュレートし、乾燥して 2-アミノ-4-[6-クロロ-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-3-カルボニトリル (12 mg、68%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 640.35 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 4.77 – 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 5H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 2.74 – 2.54 (m, 2H), 2.43 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.10 (m, 5H).

【1327】

合成例 39: 4-(4-((1R, 5S)-8-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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 (化合物 315) の合成

【化504】



4-(4-((1R, 5S)-8-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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-アミンの調製：
 4-[4-[(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン(30mg)のメタノール(1mL)溶液に、アセトアルデヒド(水溶液)(0.15mL、2.66mmol)を周囲温度で加え、1時間攪拌した後、 NaBH_3CN (7.3mg、0.115mmol)を加え、周囲温度で2時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮し、残渣を分取RP-HPLCによって精製して、4-[4-[(1R, 5S)-8-エチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン(4.6mg、29%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 678.24 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 52$ Hz, 1H), 4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H), 4.19-4.32 (m, 2H), 3.82-4.10 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.17-3.27 (m, 1H), 2.54-2.76 (m, 2H), 2.08-2.50 (m, 8H), 1.40-1.52 (m, 3H).

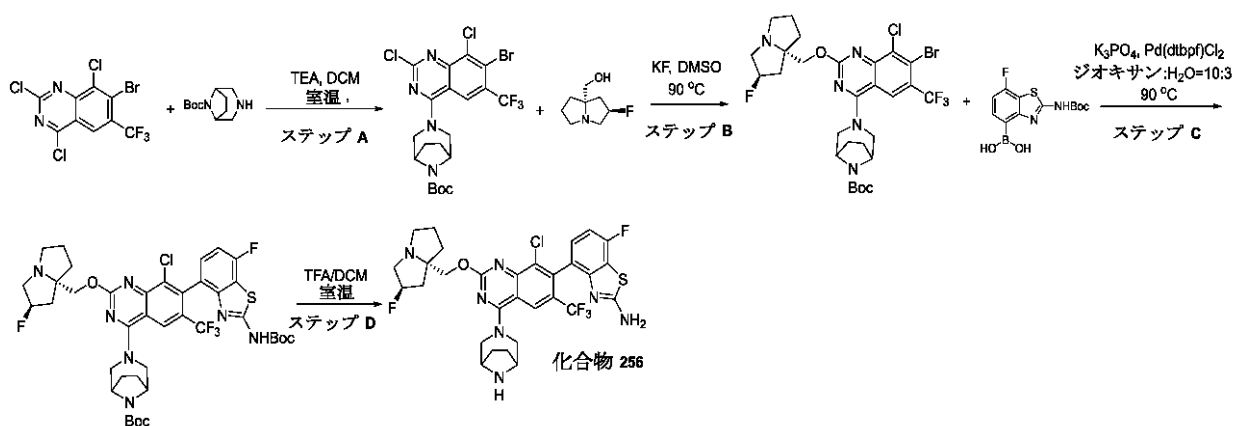
10

20

【1328】

合成例40：4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-クロロ-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(化合物256)の合成

【化505】



30

40

ステップA：tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブromo-2, 8-ジクロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製：7-ブromo-2, 4, 8-トリクロロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン(150mg、0.39mmol)のDCM(3mL)中の混合物に、tert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(84mg、0.39mmol)及びトリエチルアミン(0.16mL, 1.18mmol)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(30mL)に入れ、有機層を水及び飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗

50

生成物を分取TLC（石油エーテル中25%EtOAc）によって精製して、tert-ブチル3-〔7-ブロモ-2, 8-ジクロロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラート（78mg、35%）を得た。

【1329】

ステップB：tert-ブチル3-〔7-ブロモ-8-クロロ-2-〔〔（2R, 8S）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラートの調製：tert-ブチル3-〔7-ブロモ-2, 8-ジクロロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラート（78mg、0.14mmol）のDMSO（5mL）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（27mg、0.17mmol）及びKF（65mg、1.13mmol）を室温で加えた。混合物を90℃で3時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及びブラインを加えた。次に有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮乾固した。粗生成物を分取TLC（EtOAc）によって精製して、tert-ブチル3-〔7-ブロモ-8-クロロ-2-〔〔（2R, 8S）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラート（60mg、62%）を得た。LCMS：（ES+） m/z 678.2（（M+H））。

10

20

【1330】

ステップC：tert-ブチル3-〔7-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕-8-クロロ-2-〔〔（2R, 8S）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラートの調製：tert-ブチル3-〔7-ブロモ-8-クロロ-2-〔〔（2S, 8R）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-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, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラート（60mg、0.088mmol）、〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕ボロン酸（36mg、0.12mmol）、Pd（dtbpf）Cl₂（5.8mg、0.0089mmol）、及びK₃PO₄（38mg、0.18mmol）の1, 4-ジオキサン（1mL）／水（0.20mL）中の混合物を、Ar下、90℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc（20mL）に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を分取TLC（石油エーテル中25%EtOAc）により精製して、tert-ブチル3-〔7-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕-8-クロロ-2-〔〔（2R, 8S）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシラート（40mg、収率52%）を得た。LCMS：（ES+） m/z 866.2（（M+H））。

30

40

【1331】

ステップD：4-〔8-クロロ-4-（3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル）-2-〔〔（2R, 8S）-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-7-イル〕-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製：tert-ブチル3-〔7-〔2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1

50

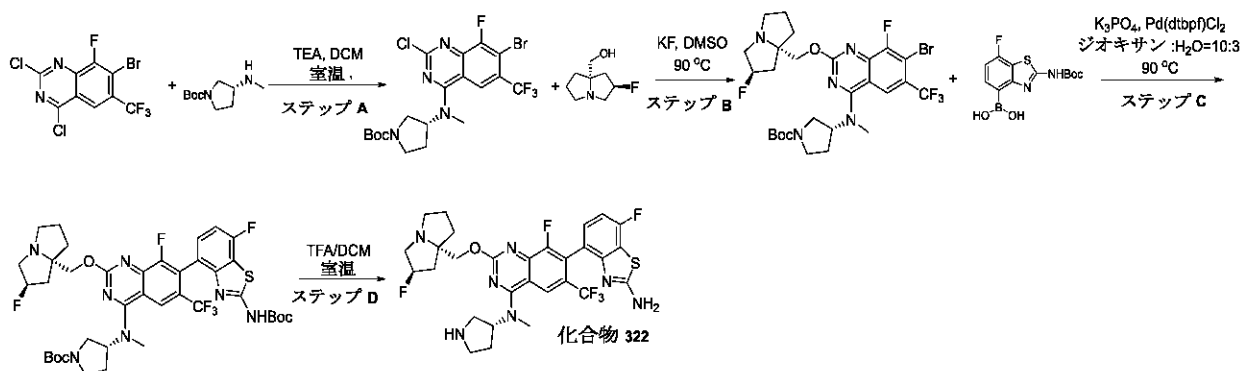
、3-ベンゾチアゾール-4-イル]-8-クロロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00eq, 45mg、0.0518mmol)のDCM(3mL)溶液にTFA(1.5mL、19.5mmol)を周囲温度で加え、この温度で2時間攪拌した。反応を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取RP-HPLCにより精製して、4-[8-クロロ-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン(5.3mg、14%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 666.3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H).

10

【1332】

合成例41: 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-(メチル((R)-ピロリジン-3-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(化合物322)の合成
【化506】

20



30

ステップA: tert-ブチル(R)-3-((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-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-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(150mg、0.41mmol)のDCM(1.5mL)中の混合物に、tert-ブチル(3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(91mg、0.453mmol)及びトリエチルアミン(0.17mL、1.24mmol)を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(30mL)に入れ、有機層を水及び飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物を分取-TLC(石油エーテル中25% EtOAc)により精製してtert-ブチル(R)-3-((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-4-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(88mg、44%)を得た。

40

【1333】

ステップB: tert-ブチル(3R)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2- [

50

〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル(3R)-3-〔〔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-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート(50mg、0.095mmol)のDMSO(1mL)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(23mg、0.14mmol)及びKF(44mg、0.76mmol)を室温に加えた。混合物を90℃で4時間撹拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及びブラインを加えた。次に有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮乾固した。粗生成物を分取TLC(EtOAc)により精製して、tert-ブチル(3R)-3-〔〔7-ブromo-8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート(25mg、40%)を得た。LCMS: (ES+) m/z 651.2 ((M+H)).

10

【1334】

ステップC: tert-ブチル(3R)-3-〔〔7-〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕-8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート: tert-ブチル(3R)-3-〔〔7-ブromo-8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート(80mg、0.12mmol)、〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕ボロン酸(38mg、0.12mmol)、及びPd(dtbpf)Cl₂(8.0mg、0.012mmol)の1, 4-ジオキサン(1mL)／水(0.20mL)中の混合物をAr下、90℃で2時間撹拌した。周囲温度に冷却した後、反応物を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20mL)に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗製物を分取TLC(酢酸エチル)により精製して、tert-ブチル(3R)-3-〔〔7-〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕-8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート(80mg)を得た。

20

30

【1335】

ステップD: 7-フルオロ-4-〔8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-4-〔メチル-〔(3R)-ピロリジン-3-イル〕アミノ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル〕-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル(3R)-3-〔〔7-〔2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル〕-8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル〕メトキシ〕-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル〕-メチル-アミノ〕ピロリジン-1-カルボキシレート(44mg、0.053mmol)のDCM(3mL)溶液に、TFA(1.5mL、19.5mmol)を周囲温度で加え、この温度で2時間撹拌した。反応を減圧下で濃縮した。次いで、得られた残渣を分取RP-HPLCによって精製して、7-フルオロ-4-〔8-フルオロ-2-〔〔(2R, 8S) - 2-フルオロ-1

40

50

， 2， 3， 5， 6， 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] -4- [メチル-[(3R)-ピロリジン-3-イル] アミノ] -6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-7-イル] -1， 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (26 mg、76%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 638.3 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H)。

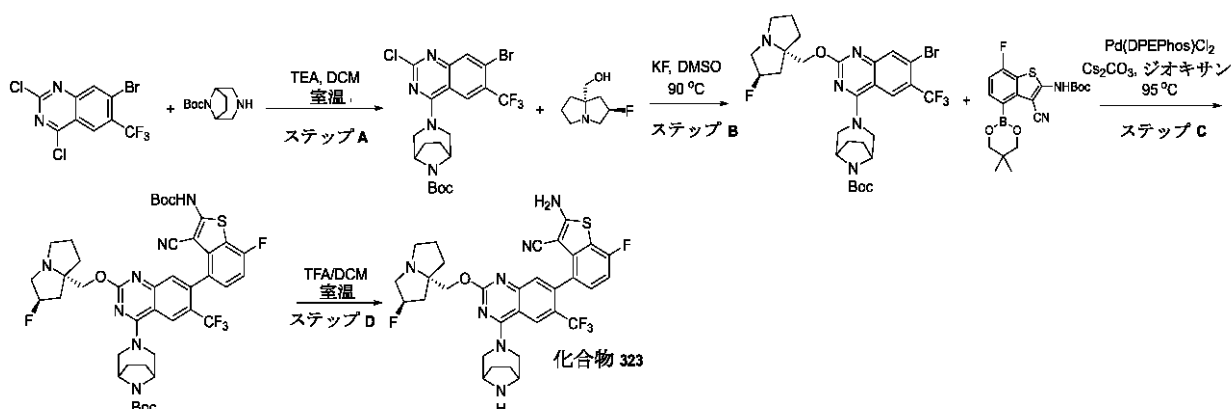
10

【1336】

合成例 42: 4- (4- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-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) -2-アミノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル (化合物 323) の合成

【化507】

20



30

ステップ A: tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-ブロモ-2-クロロ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン (800 mg、2.31 mmol)、tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (539 mg、2.54 mmol)、及び DIEA (12.7 mL、6.93 mmol) の DCM (15 mL) 溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCM で抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。回転蒸発により溶媒を除去した。生成物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-ブロモ-2-クロロ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (710 mg、収率 59%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 521.0 (M+H)。

40

【1337】

ステップ B: tert-ブチル (1R, 5S) -3- (7-ブロモ-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, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 3- [7-ブロ

50

モ-8-クロロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(710mg、1.36mmol)、((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(325mg、2.04mmol)及びKF(631mg、10.88mmol)のDMSO(4mL)溶液を90℃で4時間攪拌した。周囲温度まで冷却した後、酢酸エチル及びブラインを加えた。次に有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した後、濃縮乾固した。粗生成物を分取TLCにより精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブromo-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, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(580mg、66%)を得た。LCMS: (ES+) m/z 644.2 (M+H).

10

【1338】

ステップC: tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-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-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブromo-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, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(420mg、0.65mmol)、tert-ブチル(3-シアノ-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバメート(656.5mg、1.63mmol)、Cs₃CO₃(423mg、1.3mmol)及びPd(DPEPhos)Cl₂(92.9mg、0.13mmol)のジオキサン(16mL)溶液を90℃で16時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応を濃縮乾固し、残渣をEtOAc(20mL)に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄した。次に有機層を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル3-(7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-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-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(430mg、77%)を得た。LCMS (ES+) m/z 856.3 (M+H).

20

30

【1339】

ステップD: 4-(4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリルの調製: tert-ブチル3-(7-(2-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-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-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(430mg、0.50mmol)のDCM/TFA(4mL/1mL)溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、分取RP-HPLCで精製して、4-(4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-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

40

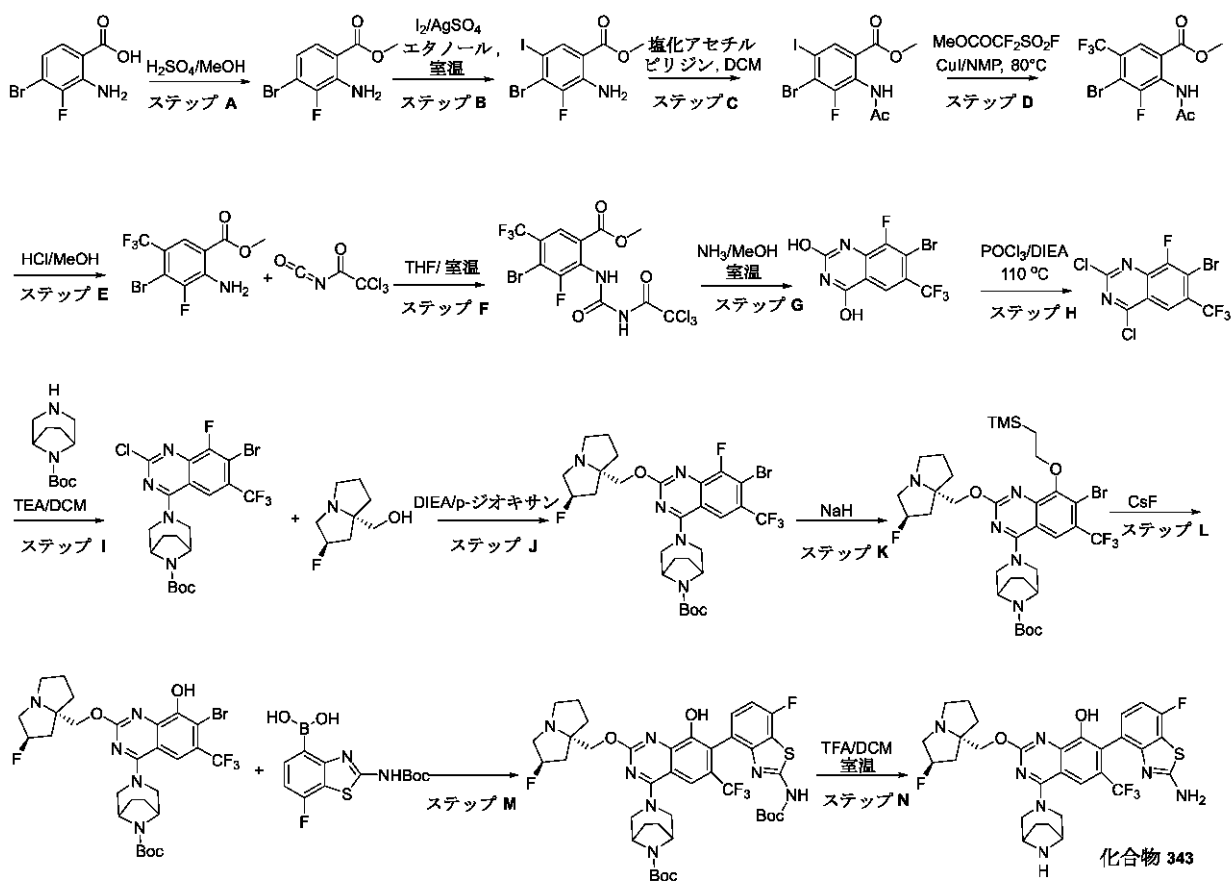
50

)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ [b] チオフェン-3-カルボニトリル (330 mg、66%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 656.3 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 52.8$ Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H).

[1340]

合成例 43: 7-(2-アミノ-7-フルオロベンゾ [d] チアゾール-4-イル)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-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-8-オール (化合物 343) の合成

[化508]



ステップ A: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-安息香酸 (1.00 当量、420.00 g、1795 mmol) のメタノール (4 L) 中の攪拌溶液に 30°C で H_2SO_4 (8.68 当量、800 mL、15584 mmol) を滴下した。得られた混合物を 100°C に 5 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣に水を加えた。固体を濾過し、フィルターケーキを DCM に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、メチル 2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-ベンゾエート (400 g、1532 mmol、収率 85%) を固体として得た。LCMS ESI (+)

m/z 248 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

【1341】

ステップB：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチルの調製：ヨウ素（1.40当量、573.43 g、2258 mmol）と硫酸銀（0.850当量、427.38 g、1371 mmol）のエタノール（15 L）中の混合物に、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-安息香酸メチル（1.00当量、400.00 g、1613 mmol）を加え、得られた混合物を周囲温度で45分間攪拌した。固体を濾去し、DCMで洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をDCMに溶解し、10%チオ硫酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、得られた有機溶液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル（550.00 g、収率89%）を黄色固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 374 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

10

【1342】

ステップC：2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチルの調製：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル（1.00当量、430.00 g、1150 mmol）及びピリジン（3.00当量、272.52 g、3450 mmol）をDCM（5 L）に0℃で溶解した。塩化アセチル（1.20当量、109.01 g、1380 mmol）を加え、反応を周囲温度まで昇温し、この温度で2時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で洗浄して $pH < 7$ とし、次いで飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄して $pH > 8$ とし、有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮して、2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル（480.00 g、収率95%）を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 416 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

20

【1343】

ステップD：2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチルの調製：2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-ヨード安息香酸メチル（1.00%当量、150.00 g、346 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（5.00当量、332.32 g、1731 mmol）のNMP（2 L）中の攪拌溶液に、周囲温度でCuI（2.50等量、164.82 g、865 mmol）を加え、得られた混合物を80℃で3時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を水でクエンチし、濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル（0%～50%）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗物質を精製して、2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（100.00 g、収率69%）を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 358 ($M+H$). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

30

40

【1344】

ステップE：2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチルの調製：2-アセトアミド-4-ブロモ-3-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸メチル（1.00当量、200.00 g、559 mmol）のメタノール（2000 mL）中3M HCl中の混合物を60℃で2時間加熱した。周囲温度に冷却した後、溶媒に飽和 $NaHCO_3$ を加えて $pH > 7$ とし、粗生成物を酢酸エチルで抽

50

出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(165.00 g、収率79%)を油状物として得た。LCMS ESI (+) m/z 316 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

【1345】

ステップF: 4-ブロモ-3-フルオロ-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブロモの混合物へ3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(1.00当量、150.00 g、475 mmol)のTHF(2200 mL)中の混合物に、2, 2, 2-トリクロロアセチルイソシアネート(1.50当量、133.13 g、712 mmol)を周囲温度で加えた。15分後、反応混合物を蒸発させて、4-ブロモ-3-フルオロ-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチル(250.00 g、421 mmol、収率88%)固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 503 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.01 (s, 3H).

【1346】

ステップG: 7-ブロモ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2, 4-ジオールの調製: メチル4-ブロモ-3-フルオロ-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート(1.00当量、200.00 g、396 mmol)のメタノール(2000 mL)溶液に、 CH_3OH (7M)中の NH_3 (4.00当量、200 mL、1586 mmol)を周囲温度で加えた。室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して固体を得た。溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル(30%~100%)を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって粗生成物を精製して、7-ブロモ-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(90.00 g、収率60.39%)を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 327.0 (M+H). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.76 (s, 2H), 7.98 (s, 1H).

【1347】

ステップH: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリンの調製: オキシ塩化リン(23.5当量、200 mL、2157 mmol)及びDIEA(5.00当量、60 g、459 mmol)の攪拌溶液に、7-ブロモ-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(1.00当量、30.00 g、91.7 mmol)を0℃で加えた。添加後、得られた混合物を110℃で1時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を蒸発させ、クロロホルムと共蒸発させて、7-ブロモ-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(150.00 g粗生成物、収率89%)を得て、これをそのまま次のステップで使用した。LCMS ESI (+) m/z 363 (M+H).

【1348】

ステップI: tert-ブチル3-[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-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-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(1.00当量、150.00 g粗生成物、82.4 mmol)のDCM(900 mL)中の混合物に、-40℃でTEA(3.00当量、25 g、247 mmol)、続いてtert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.30当量、22.75 g、107 mmol)を加えた。反応混合物を室温にゆっくりとした。反応混合物を飽和 NaHCO_3 及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた

。溶離剤としてヘキサン中の酢酸エチル（０％～１００％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって生成物を精製して、*tert*-ブチル 3-[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-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（３３ｇ、収率７０％）を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 539.0 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 4H), 3.78-3.62 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

【1349】

ステップJ: *tert*-ブチル 3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[*rac*-(3R, 5R)-3-フルオロ-1-メチル-アゾカン-5-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: *tert*-ブチル 3-[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-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（１．００当量、８．０ｇ、１４．８mmol）及び[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール（１．７０当量、４．０１ｇ、２５．２mmol）の１，４-ジオキサン（８０mL）中の混合物に、DIEA（５．００当量、１３mL, 74.1mmol）を周囲温度で加えた。反応混合物を充填槽中で１２５℃で攪拌した。４８時間後、LCMSは７０％の応答を示した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサン中４０％EtOAc～１００％EtOAcで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、*tert*-ブチル 3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[*rac*-(3R, 5R)-3-フルオロ-1-メチル-アゾカン-5-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（５．００ｇ、収率４６％）を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 662.1 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 5.36 (s, 0.5H), 5.23 (s, 0.5H), 4.37-4.27 (m, 4H), 4.26 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.75-3.50 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 3H), 2.00-1.71 (m, 6H), 1.54 (s, 9H).

【1350】

ステップK: *tert*-ブチル 3-[7-ブロモ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)-8-(2-トリメチルシリルエトキシ)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: 2-トリメチルシリルエタノール（３．００当量、１３４mg、１．１３mmol）をTHF（１．５mL）の攪拌溶液に添加し、これにNaH（２．００当量、３０mg、０．７５５mmol）をN₂下、℃で加え、３０分間攪拌し、次に*tert*-ブチル 3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート（１．００当量、２５０mg、０．３７７mmol）のTHF（２mL）溶液を加えた。得られた混合物を２０℃で３時間攪拌した。反応混合物を冷水中に移し、酢酸エチルで抽出した。有機層を加え合わせ、硫酸ナトリウムで洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取TLCにより精製して、*tert*-ブチル 3-[7-ブロモ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]

10

20

30

40

50

ル] メトキシ] - 6 - (トリフルオロメチル) - 8 - (2-トリメチルシリルエトキシ) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (45 mg、収率 14%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 760. 1 (M+H).

【1351】

ステップL: tert-ブチル 3- [7-ブromo-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 8-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 3- [7-ブromo-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 6- (トリフルオロメチル) - 8- (2-トリメチルシリルエトキシ) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (1. 00 当量、20 mg、0. 0263 mmol) の DMF (2 mL) 中の攪拌溶液に CsF (3. 00 当量、12 mg、0. 0789 mmol) を 20℃ で加えた。得られた混合物を 60℃ に 2 時間加熱した。溶媒を水及び酢酸エチルに溶解した。有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC により精製して、tert-ブチル 3- [7-ブromo-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 8-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (8. 0 mg、収率 43%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 661. 2 (M+H).

【1352】

ステップM: tert-ブチル 3- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] - 2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 8-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 3- [7-ブromo-2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 8-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (1. 00 当量、8. 0 mg、0. 0121 mmol) の 1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の攪拌懸濁液に、[2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸 (2. 00 当量、7. 6 mg、0. 0242 mmol) 及び K₃PO₄ (2. 00 当量、5. 1 mg、0. 0242 mmol) を加え、続いて水 (0. 25 mL) を周囲温度で加えた。次いで SPhos Pd G2 (0. 20 当量、1. 7 mg、0. 0024 mmol) を加え、反応混合物を N₂ で脱気した。反応混合物を 90℃ で 90 分間攪拌した。LCMS は、生成物を示した。溶媒を水及び酢酸エチルに溶解した。有機層を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 TLC により精製して、tert-ブチル 3- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] - 2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 8-ヒドロキシ-6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシラート (4. 0 mg、収率 37%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 848. 2 (M+H).

【1353】

ステップN: 7- (2-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル) - 4- (3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 2- [[(2R, 8S) - 2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] - 6- (トリフルオロメチル) キナゾリン-8-オールの調製: tert-ブチル 3- [7- [2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 7-フルオロ-

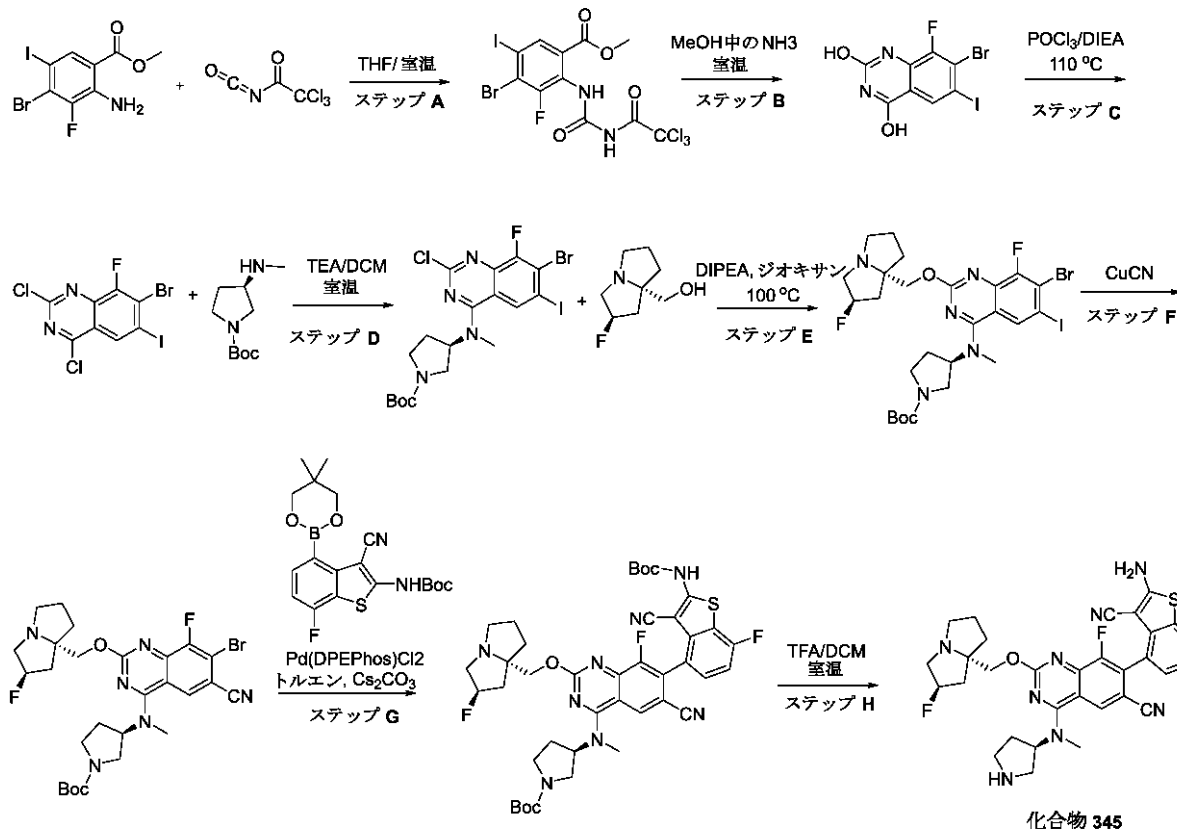
1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-8-ヒドロキシ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシラート (1. 00当量、4. 0mg、0. 00472 mmol) のDCM (2mL) 溶液に、過剰のTFA (1707当量、0. 60mL、8. 05mmol) を加え、反応を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮し、水と凍結乾燥して、7-(2-アミノ-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-8-オール トリフルオロアセテート (3. 0mg、収率90%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 648 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8. 12 (s, 1H), 7. 28-7. 26 (m, 1H), 7. 08-7. 06 (m, 1H), 5. 38-5. 36 (m, 1H), 5. 25 (s, 0. 5H), 5. 11 (s, 0. 5H), 4. 31-5. 28 (m, 3H), 4. 04-3. 81 (m, 6H), 2. 22-1. 92 (m, 8H), 1. 84-1. 79 (m, 2H), 1. 66-1. 60 (m, 2H).

10

【1354】

合成例43: 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)-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-(メチル((R)-ピロリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-6-カルボニトリル (化合物345) の合成
【化509】

20



30

40

化合物 345

ステップA: 4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]安息香酸メチルの調製: 2-アミノ-4-ブromo-3

50

ーフルオロ-5-ヨード-安息香酸メチル (1.00当量、10.00g、26.7mmol) のTHF (100mL) 溶液に、2, 2, 2-トリクロロアセチルイソシアネート (1.50当量、7557mg、40.1mmol) を加えた。添加後、反応混合物を25℃で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をMTBEでトリチュレートして、4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]安息香酸メチル (13.00g、20.8mmol、77%収率) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 563.7 (M+H), 585.6 (M+23). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (brs, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

10

【1355】

ステップB: 7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-2, 4-ジオールの調製: 4-ブromo-3-フルオロ-5-ヨード-2-[(2, 2, 2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]安息香酸メチル (1.00当量、13.00g、23.1mmol) のメタノール (50mL) 溶液に、CH₃OH (7M) 中のNH₃ (1.00当量、80mL、23.1mmol) を周囲温度で加え、周囲温度で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をエーテルでトリチュレートして、7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-2, 4-ジオール (9.70g、収率98%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 384.9 (M+H).

20

【1356】

ステップC: 7-ブromo-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリンの調製: オキシ塩化リン (23.0eq、27426mg、179mmol) 及びDIP EA (5.00eq、5036mg、39.0mmol) に、0℃で7-ブromo-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-2, 4-ジオール (1.00当量、3.00g、7.79mmol) を加えた。添加後、得られた混合物を110℃で4時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を蒸発させ、クロロホルムと共蒸発させて、7-ブromo-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン (7.00g、収率95%) を得て、これをさらに精製せずに次のステップで直接使用した。LCMS ESI (+) m/z 421.8 (M+H).

30

【1357】

ステップD: tert-ブチル (3S)-3-[(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブromo-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン (1.00当量、4.00g、1.90mmol) のDCM (10mL) 溶液に、TEA (3.00当量、0.79mL、5.69mmol)、次いでtert-ブチル (3R)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート (1.30当量、0.49g、2.47mmol) を-40℃で加え、添加後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (PE/EA=2/1) に通すことにより精製して、tert-ブチル (3S)-3-[(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート (310mg、収率20%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 586 (M+H).

40

【1358】

ステップE: tert-ブチル (3S)-3-[[7-ブromo-8-フルオロ-2-[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (3S)-3-[(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-メチル-アミノ]ピロリジン-1-カルボキシラート (1.00当量、430mg、0.734mmol) の1, 4-ジオキサン (1mL) 溶液に、[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3,

50

5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メタノール (2.00 当量、234 mg、1.47 mmol) 及び DIPEA (5.00 当量、0.64 mL、3.67 mmol) を加え、添加後、反応混合物を 100℃ で 48 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC により精製して、tert-ブチル (3S)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (150 mg、収率 25%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 708 (M+H)。

[1359]

ステップ F: tert-ブチル (3R)-3-[[7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (3S)-3-[[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (1.00 当量、140 mg、0.198 mmol) の DMSO (0.5 mL) 溶液に、CuCN (3.00 当量、53 mg、0.59 mmol) を加え、添加後、反応混合物を 80℃ で一晩攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル (3×10 mL) で抽出し、加え合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 TLC により精製して、tert-ブチル (3R)-3-[[7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (70 mg、収率 55%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 607.3 (M+H)。

[1360]

ステップ G: tert-ブチル (3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (3R)-3-[[7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (1.00 当量、75 mg、0.123 mmol) のトルエン (0.5 mL) 溶液に、tert-ブチル N-[3-シアノ-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-2-イル] カルバメート (1.50 当量、75 mg、0.185 mmol)、Cs₂CO₃ (2.50 当量、101 mg、0.309 mmol) 及び DPEPhosPdCl₂ (0.100 当量、8.8 mg、0.0123 mmol) を加え、反応混合物を 90℃ で 4 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル (50 mL) に溶解し、水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を分取 RP-HPLC で精製して、tert-ブチル (3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフエン-4-イル]-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (7.0 mg、収率 6%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 819.3 (M+H)。

[1361]

ステップ H: 7-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-4-[メチル-[(3R)-ピロリジン-3-イル] アミノ] キナゾリン-6-カルボニトリルの調製: tert-ブチル (3R)-3-[[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル]-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ] キナゾリン-4-イル]-メチル-アミノ] ピロリジン-1-カルボキシラート (1.00 当量、4.0 mg、0.00488 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、TFA (1.0 mL、13.4 mmol) を加え、添加後、反応混合物を 25℃ で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を減圧下で凍結乾燥して、7-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロベンゾチオフェン-4-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル] メトキシ]-4-[メチル-[(3R)-ピロリジン-3-イル] アミノ] キナゾリン-6-カルボニトリル (2.0 mg、収率 48%) を固体として得た。LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1 H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 5.64 (s, 0.5 H), 5.51 (s, 0.5 H), 5.39-5.34 (m, 2 H), 4.81-4.64 (m, 2 H), 3.95-3.86 (m, 3 H), 3.70-3.67 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.51-3.43 (m, 3 H), 2.65-2.56 (m, 2 H), 2.45-2.31 (m, 1 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 2.04 (t, 1 H), 2.08-2.01 (m, 1 H), 1.62 (t, 1 H), 1.40-1.29 (m, 1 H).

10

20

30

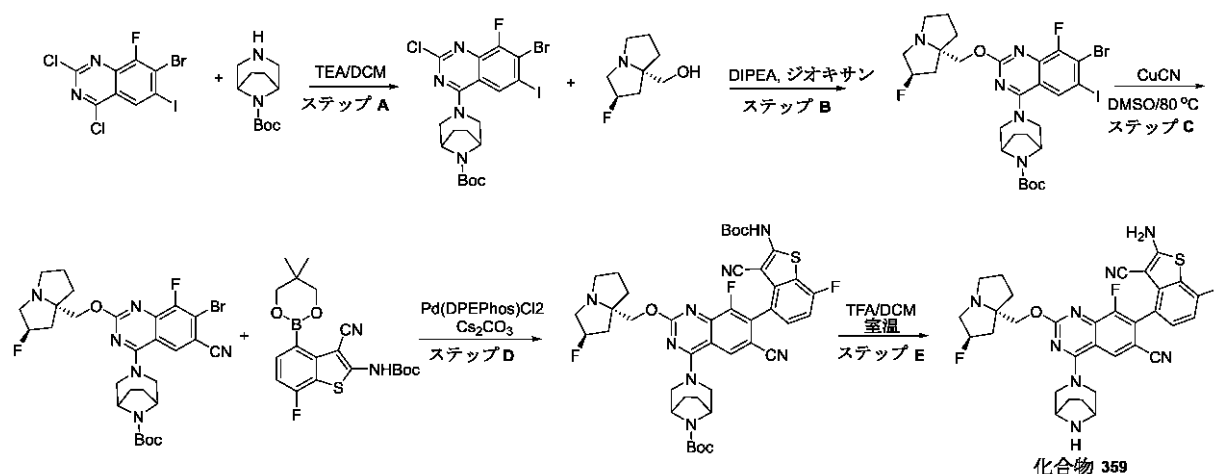
40

50

【1362】

合成例 44: 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)-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-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) キナゾリン-6-カルボニトリル (化合物 359) の合成

【化 510】



ステップ A: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-8-フルオロ

ー6-ヨード-キナゾリン(1.00当量、20.00g(粗)、9.48mmol)のDCM(100mL)中の混合物に-40℃でTEA(3.00当量、4.0mL、28.4mmol)を加え、続いてtert-ブチル3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.30当量、2.62g、12.3mmol)を加えた。反応混合物を徐々に室温にした。得られた混合物をEtOAc及び飽和NaHCO₃溶液でクエンチした。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗混合物を、PE中5%EtOAc~PE中40%EtOAcで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル3-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(3.40g、収率57%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 597.1 (M+H)。

10

[1363]

ステップB: tert-ブチル3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-(7-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00当量、1.00g、1.67mmol)及び[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール(1.50当量、0.40g、2.51mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中の混合物にDIPEA(5.00当量、1.5mL、8.37mmol)を周囲温度で加えた。反応混合物を110℃で攪拌した。48時間後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を分取HPLCで精製して、tert-ブチル3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(450mg、収率33%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 719.9 (M+H)。

20

[1364]

ステップC: tert-ブチル3-[7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブロモ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ヨード-キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00当量、400mg、0.555mmol)のDMSO(20mL)溶液にCuCN(3.00当量、148mg、1.67mmol)を加え、添加後、反応混合物を80℃で14時間攪拌した。混合物を水に注ぎ入れ、濾過した。濾液をEtOAcで抽出し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、残渣をDCM中5%MeOH~DCM中20%MeOHを用いたカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-[7-ブロモ-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(210mg、収率30%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 619.0 (M+H)。

30

40

[1365]

ステップD: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-6-シアノ-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒ

50

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, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブromo-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00当量、180mg、0.291mmol)のTHF(12mL)中の攪拌懸濁液に、Cs₂CO₃(3.00当量、284mg、0.872mmol)及びtert-ブチルN-[3-シアノ-4-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-2-イル]カルバメート(2.00当量、235mg、0.58mmol)を加え、続いてビス(ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルパラジウム(II)ジクロリド(0.150当量、31mg、0.0436mmol)を加え、混合物を再び1分間脱気した。反応混合物を70℃で12時間攪拌した。LCMSは、生成物を示した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を分取TLCによって精製して、粗生成物を得た。次いで、これを分取RP-HPLCで精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-6-シアノ-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-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(35mg、収率14%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 831.1 (M+H).
[1366]

ステップE: 7-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-6-カルボニトリルの調製: tert-ブチル3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル]-6-シアノ-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(1.00当量、35mg、0.0421mmol)のDCM(9mL)溶液に過剰量のTFA(956当量、3.0mL、40.3mmol)を加え、反応を室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧下で濃縮して水で凍結乾燥した。粗生成物を分取RP-HPLCで精製して、7-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロ-ベンゾチオフェン-4-イル)-4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-6-カルボニトリル(22mg、収率81%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 631.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 4.87-4.64 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.09-3.94 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 4H).

[1367]

合成例45: 2-アミノ-4-(6, 8-ジフルオロ-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-(メチル((S)-ピロリジン-3-イル)アミノ)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(化合物361)の合成

10

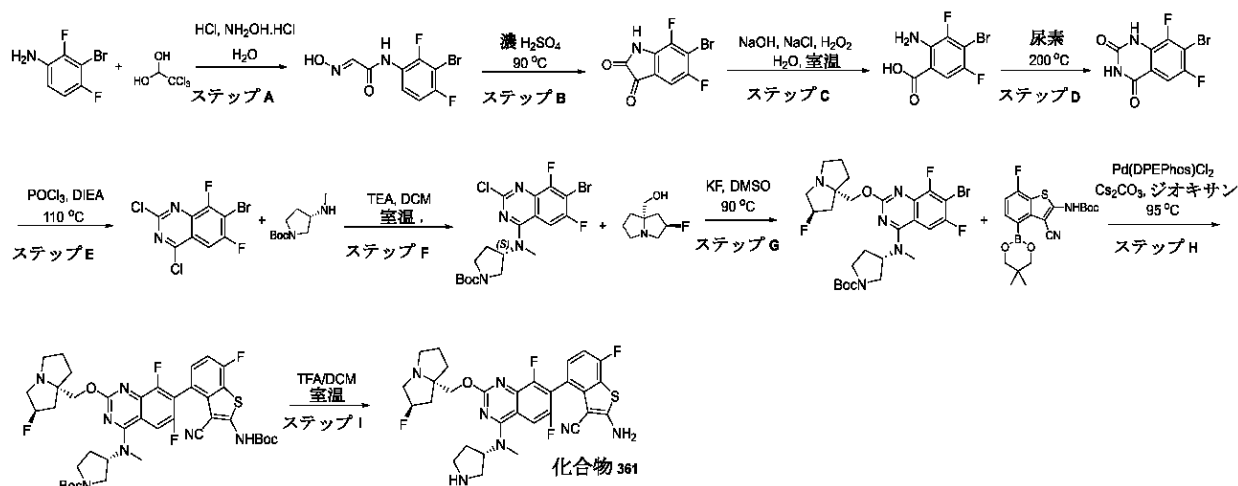
20

30

40

50

【化 5 1 1】



10

20

30

40

50

6.90 g、27.4 mmol) 及び尿素 (20.0 当量、32.89 g、548 mmol) を 250 mL 丸底フラスコに入れ、よく混合した後、200℃に加熱した。混合物を融解した後、再び固化した。200℃で2時間後、混合物を100℃に冷却し、次いでこれに400 mLの水を加え、100℃で2時間攪拌した。固体を均一に分散させた。室温まで冷却した後、固体を濾過により回収し、少量のACNで洗浄し、真空下で乾燥させて、7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (4.30 g、56%) を得た。

【1371】

ステップE: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリンの調製: 7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-1H-キナゾリン-2, 4-ジオン (1.0 g、3.61 mmol) 及びDIEA (3.3 mL、18 mmol) のPOCl₃ (6 mL) 中の溶液を110℃で2時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、混合物を真空で濃縮し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン (313 mg、28%) を得た。

【1372】

ステップF: tert-ブチル (S)-3-((7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン (313 mg、1.0 mmol) 及びDIEA (0.55 mL、3 mmol) のDCM (5 mL) 溶液に、tert-ブチル (S)-3-((メチルアミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.8 mmol) を-40℃で加え、この温度で1時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCMで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル (S)-3-((7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.36 mmol、収率36%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 477.1 (M+H)。

【1373】

ステップG: tert-ブチル (S)-3-((7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-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) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (S)-3-((7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (170 mg、0.36 mmol) 及びKF (167 mg、2.88 mmol) のDMSO (2 mL) 中の溶液を100℃で6時間攪拌し、次いで((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 (114 mg、0.72 mmol) を加えた。混合物を110℃でさらに24時間攪拌した。周囲温度に冷却後、反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取-TLCで精製して、tert-ブチル (S)-3-((7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-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) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシレート (60 mg、28%) を得た。LCMS: (ESI+) m/z 600.3 (M+H)。

【1374】

ステップH: tert-ブチル (3S)-3-((7-((2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-6, 8)-ジフルオロ-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) (メチル) アミノ) ピロリジン-1-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (S)-3-((7-

ブローモ-6,8-ジフルオロ-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)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(60mg、0.10mmol)、tert-ブチル(3-シアノ-4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル))-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバメート(80.8mg、0.2mmol)、Cs₂CO₃(65.2mg、0.2mmol)及びPd(DPEPhos)Cl₂(14.3mg、0.02mmol)のジオキサン溶液(1.5mL)を100℃で4時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を回転蒸発により除去した。残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル(3S)-3-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル))-6,8-ジフルオロ-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)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(9mg、11%)を得た。LCMS (ES+) m/z 812.3 (M+H)。

10

【1375】

ステップI: 2-アミノ-4-(6,8-ジフルオロ-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-(メチル((S)-ピロリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリルの調製: tert-ブチル(3S)-3-((7-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル))-6,8-ジフルオロ-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)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボキシラート(9mg、0.011mmol)のDCM/TFA(2mL/1mL)中の溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、分取RP-HPLCにより精製して、2-アミノ-4-(6,8-ジフルオロ-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-(メチル((S)-ピロリジン-3-イル)アミノ)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(3.0mg、45%)を得た。LCMS ESI (+) m/z 612.4 (M+H)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.82(d, J=10.0 Hz, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.06(t, J=8.94 Hz, 1H), 5.53(d, J=51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23(m, 1H), 4.64-4.78(m, 2H), 3.79-3.96(m, 4H), 3.67-3.69(m, 1H), 3.40-3.48(m, 6H), 2.16-2.63(m, 8H)。

20

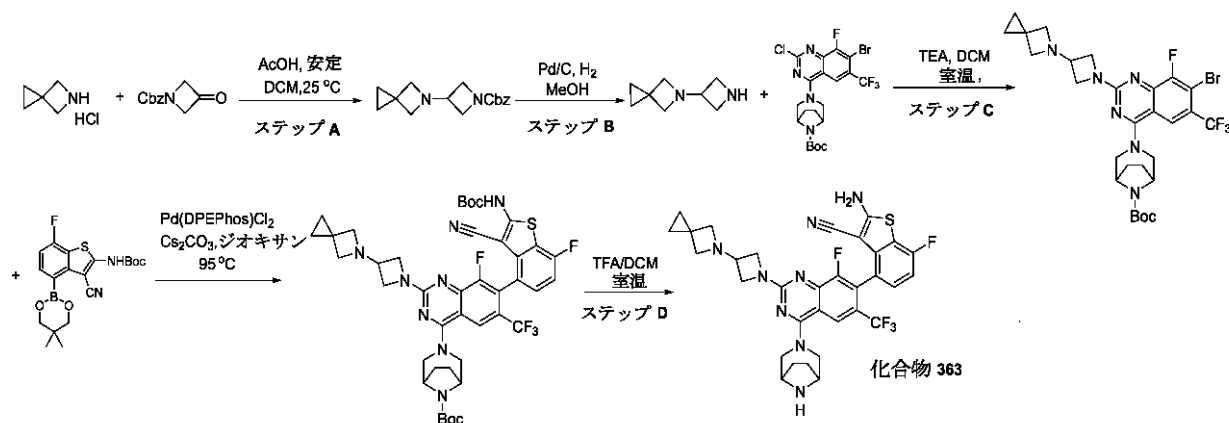
30

【1376】

合成例46: 4-(2-(3-(5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)アゼチジン-1-イル)-4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)キナゾリン-7-イル)-2-アミノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル(化合物363)の合成

40

【化 5 1 2】



10

ステップ A：ベンジル 3-（5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシラートの調製：DCM（30 mL）中の5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン塩酸塩（1.00当量、0.6 g、4.98 mmol）に、ベンジル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート（3.00当量、3.06 g、14.9 mmol）及び酢酸（3.00当量、0.85 mL、14.9 mmol）を加えた。室温で10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.00当量、3.16 g、14.9 mmol）を加え、室温で36時間攪拌した。反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、石油エーテル中の50% EtOAcで溶出するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ベンジル 3-（5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシレート（920 mg、67.1%）を得た。

20

【1377】

ステップ B：5-（アゼチジン-3-イル）-5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサンの調製：ベンジル 3-（5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）アゼチジン-1-カルボキシラートの溶液（1.00当量、920 mg、3.38 mmol）のメタノール（40 mL）溶液に、10% Pd/C（184 mg）を添加した。混合物を水素下、1気圧で12時間攪拌した。触媒を濾去し、メタノールで洗浄した。溶媒を減圧下で除去して、5-（アゼチジン-3-イル）-5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン（450 mg、96%）を得た。LCMS：（ES+） m/z 139.2（（M+H））。

30

【1378】

ステップ C：tert-ブチル（1R, 5S）-3-（2-（3-（5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）アゼチジン-1-イル）-7-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-3-シアノ-7-フルオロベンゾ〔b〕チオフェン-4-イル）-8-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート：tert-ブチル 3-〔2-〔3-（5-アザスピロ〔2.3〕ヘキサン-5-イル）アゼチジン-1-イル〕-7-プロモ-8-フルオロ-6-（トリフルオロメチル）キナゾリン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-カルボキシレート（150 mg、0.234 mmol）、tert-ブチル（3-シアノ-4-（5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル）-7-フルオロベンゾ〔b〕チオフェン-2-イル）カルバメート（283 mg、0.70 mmol）、Cs₂CO₃（228 mg、0.70 mmol）及びPd（DPEPhos）Cl₂（26 mg、0.023 mmol）のジオキサン（16 mL）溶液を90℃で8時間攪拌した。周囲温度に冷却した後、反応を濃縮乾固し、残渣をEtOAc（20 mL）に入れ、有機層を飽和ブライン溶液で洗浄し

40

50

た。次に有機層を分離し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を分取 TLC ($\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$) 及び分取 RP-HPLC によって精製して、tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - (3 - (5 - アザスピロ [2.3]) ヘキサン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシラート (65 mg、32%) を得た。LCMS (ES+) m/z 853.5 (M+H)。

【1379】

ステップ D: 4 - (2 - (3 - (5 - アザスピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (2 - (3 - (5 - アザスピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 7 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシラート (1.0 当量、65 mg、0.076 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に TFA (1 mL) を周囲温度で加え、周囲温度で 2 時間攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、分取 RP-HPLC により精製して、4 - (2 - (3 - (5 - アザスピロ [2.3] ヘキサン - 5 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) キナゾリン - 7 - イル) - 2 - アミノ - 7 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 3 - カルボニトリル (27.5 mg、56%)。LCMS ES I (+) m/z 653.3 (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.8.00 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, $J=26.0$, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H)。

【1380】

合成例 47: 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - クロロ - 6 - (ジフルオロメチル) - 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) 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 (化合物 368)

10

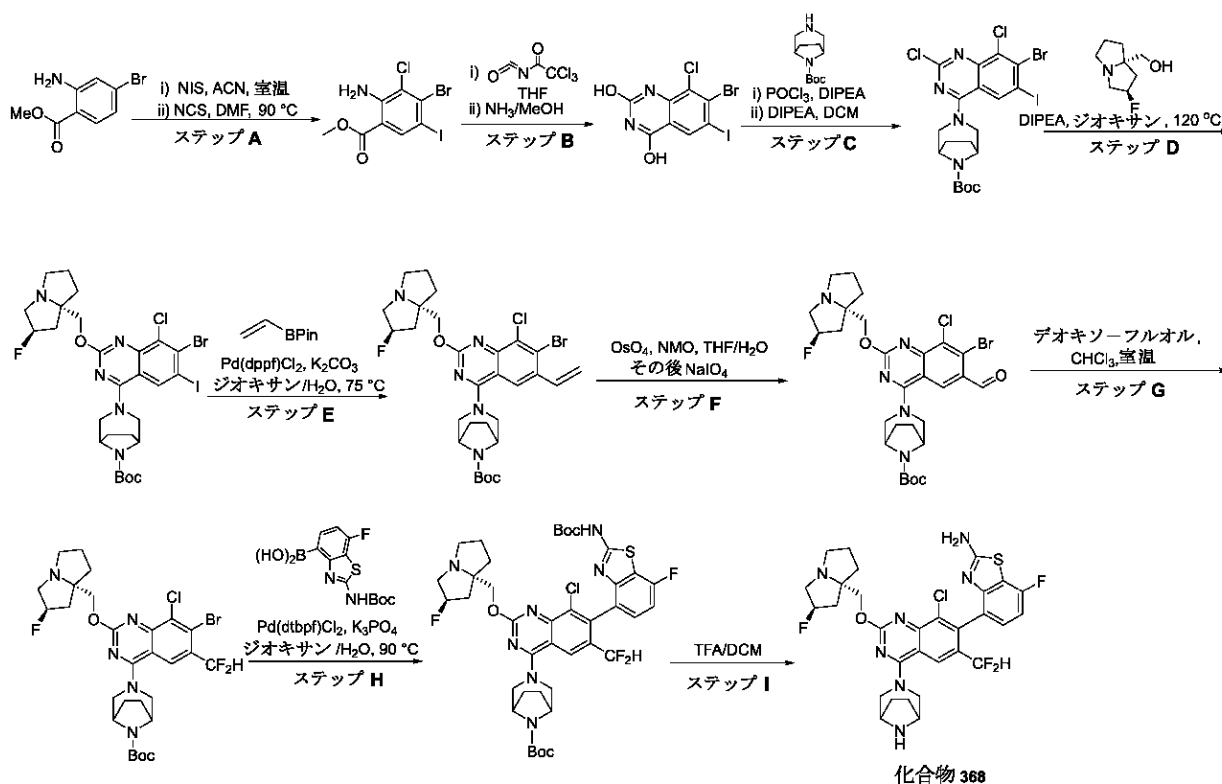
20

30

40

50

【化 5 1 3】



10

20

ステップ A：2-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-5-ヨード安息香酸メチルの調製：2-アミノ-4-ブロモ-安息香酸メチル（5.0 g、22 mmol）をアセトニトリル（50 mL）に入れ、次いで N-ヨードスクシンイミド（7.33 g、33 mmol）の溶液をアルゴン下、室温で加えた。反応混合物を室温で 72 時間攪拌した。得られた混合物を真空下、ロータリーエポレーターで濃縮した。得られた残渣を EtOAc（200 mL）に溶解し、水（3×50 mL）及びチオ硫酸ナトリウム溶液（100 mL）で洗浄した。有機層を加え合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、2-アミノ-4-ブロモ-5-ヨード安息香酸メチル（7.2 g、93%）を褐色固体として得た。LCMS（ESI+）：m/z 356.31 [M+H]。¹H NMR（301 MHz, CDCl₃）δ 8.23（s, 1H），7.01（s, 1H），5.79（s, 2H），3.86（s, 3H）。2-アミノ-4-ブロモ-5-ヨード安息香酸メチル（3.0 g、8.43 mmol）の DMF（30 mL）溶液に、N-クロロスクシンイミド（1.01 g、7.60 mmol）を滴下した。得られた混合物を 90 °C で 48 時間攪拌し、次いで EtOAc（50 mL）で希釈し、水（3×50 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて粗生成物を得た。溶離剤としてヘキサン中 0～20% EtOAc を使用した固相シリカカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、2-アミノ-4-ブロモ-3-クロロ-5-ヨード安息香酸メチル（1.64 g、50%）を得た。LCMS（ESI+）：m/z 410.94 [M]。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 8.28（s, 1H），6.49（s, 2H），3.89（s, 3H）。

30

40

【1381】

ステップ B：7-ブロモ-8-クロロ-6-ヨードキナゾリン-2,4-ジオールの調製：2-アミノ-4-ブロモ-5-（ジフルオロメトキシ）-3-フルオロ安息香酸メチル（1.62 g、4.2 mmol）の THF（15 mL）中の攪拌溶液に、2,2,2

50

ートリクロロアセチルイソシアネート (0.74 mL、6.2 mmol) をアルゴン下、室温で加えた。室温で15分間の攪拌以内で反応は完了した。反応混合物を真空下で濃縮して、4-ブロモ-3-クロロ-5-ヨード-2-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]安息香酸メチル (2.4 g、100%) を固体として得て、これを精製せずに次のステップに使用した。MS (ESI+): 578.77 [M+H]⁺. 4-ブロモ-3-クロロ-5-ヨード-2-[(2,2,2-トリクロロアセチル)カルバモイルアミノ]安息香酸メチル (2.5 g、4.32 mmol) のメタノール (11 mL) 中の攪拌懸濁液に、室温でメタノール中の7NNH₃ (1.4 mL、10 mmol) を加え、反応混合物を室温で17時間激しく攪拌した。反応混合物 (白色懸濁液) を真空下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテル (50 mL) でトリチュレートし、固体を濾過し、乾燥して、7-ブロモ-8-クロロ-6-ヨード-キナゾリン-2,4-ジオール (1.4 g、81%) を固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H).

10

【1382】

ステップC: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2,8-ジクロロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: 7-ブロモ-8-クロロ-6-ヨード-キナゾリン-2,4-ジオール (1.4 g、3.5 mmol) が入った丸底フラスコにオキシ塩化リン (7.5 mL、80 mmol) を入れ、0℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 mL、7.0 mmol) をアルゴン雰囲気下で滴下し、10分間攪拌を維持した。次いで、反応温度を室温から110℃まで昇温させた。1時間後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと複数回共蒸留して、7-ブロモ-2,4,8-トリクロロ-6-ヨード-キナゾリン (1.5 g、100%) を淡黄色固体として得た。これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H). -45℃の7-ブロモ-2,4,8-トリクロロ-6-ヨード-キナゾリン (2.2 g、5.02 mmol) のDCM (15 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.6 mL、15 mmol)、続いてtert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.28 g、6.02 mmol) を加え、同じ温度で2時間攪拌した。反応物をEtOAc (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ (15 mL) 溶液で洗浄した。EtOAcを回収し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。化合物を80 g カラムで溶離液としてヘキサン中0~EtOAcを使用して精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2,8-ジクロロ-6-ヨードキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.45 g、47%) を得た。LCMS (ESI+): 614.97 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.65 (d, J = 43.2 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

20

30

【1383】

ステップD: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ヨードキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.85 mL、4.9 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) の攪拌溶液にアルゴン雰囲気下で[(2R,8S)-2-フルオロ-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メタノール (389 mg、2.44 mmol) 及びtert-ブチル 3-(7-ブロモ-2,8-ジクロロ-6-ヨード-キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (1.0 g、1.63 mmol) を順次加えた。反応混合物を120℃に加熱し、16時間攪拌した。混

40

50

合物を真空下で濃縮乾固した。次いで、溶離剤としてヘキサン中0～100% EtOAcを溶離液として用いた80gシリカゲルカラムで粗生成物を精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ヨードキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(0.36g、30%)を泡状固体として得た。LCMS (ESI+) : 736.16 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 5.19 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.43-4.24 (m, 4H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.64 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 3H), 2.0-1.89 (m, 5H), 1.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

10

[1384]

ステップE: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ビニルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ヨードキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(0.30g、0.41mmol)の水(0.2mL)及び1, 4-ジオキサン(2mL)の混合液中の溶液に、炭酸カリウム(113mg、0.81mmol)を加えた。得られた混合物を窒素で5分間脱気した後、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)ジクロロメタン錯体(30mg、0.041mmol)を加えた。混合物を窒素でさらに20分間脱気し、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.10mL、0.61mmol)を加えた。反応混合物を75℃に加熱し、4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を、溶離剤としてDCM中(0～10%) MeOHを使用した40gカラムで精製して、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ビニルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートを得た。LCMS (ESI+) : 636.17 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 5.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 52.3 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 5H), 4.17 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.00-1.86 (m, 5H), 1.75 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

20

30

40

[1385]

ステップF: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ホルミルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル3-[7-ブロモ-8-クロロ-2-[[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]-6-ビニル-キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(0.24g、0

50

． 37 mmol) の THF (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の混合物に、四酸化オスミウム (0.0035 mL、0.011 mmol)、続いて 4-メチルモルホリン N-オキシド (86 mg、0.74 mmol) を室温に加えた。2 時間後、過ヨウ素酸ナトリウム (118 mg、0.55 mmol) を反応に加え、2 時間攪拌した。反応終了後、粗物質を水、ブラインで洗浄し、EtOAc (60 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得、これを溶離液として DCM 中 0~10% MeOH を使用した 12 g カラムでのシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ホルミルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (125 mg、53%) を得た。LCMS (ESI+): 638.09 [M+H]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.28 (d, J = 54.26 Hz, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.30 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 3H), 1.92 (s, 4H), 1.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.52 (s, 9H).

10

[1386]

20

ステップ G: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-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)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-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-ホルミルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラート (120 mg、0.20 mmol) のクロロホルム (4 mL) 溶液に、デオキソフルオル (0.35 mL、1.90 mmol) を室温に加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水 (2 mL) でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を加え合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、溶離剤として DCM 中 0~10% MeOH を使用した 12 g カラムで精製して、tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-ブロモ-8-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-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)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボン酸 (102 mg、82%) を得た。LCMS ESI (+): 660.3 [M+H]. ¹H NMR (301 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.00 (t, J = 55.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.40-4.32 (m, 4H), 4.21 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.35-2.17 (m, 3H), 1.95 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 1.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 1.7 Hz, 9H).

30

40

[1387]

ステップ H: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(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)-8-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-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)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert

50

20

30

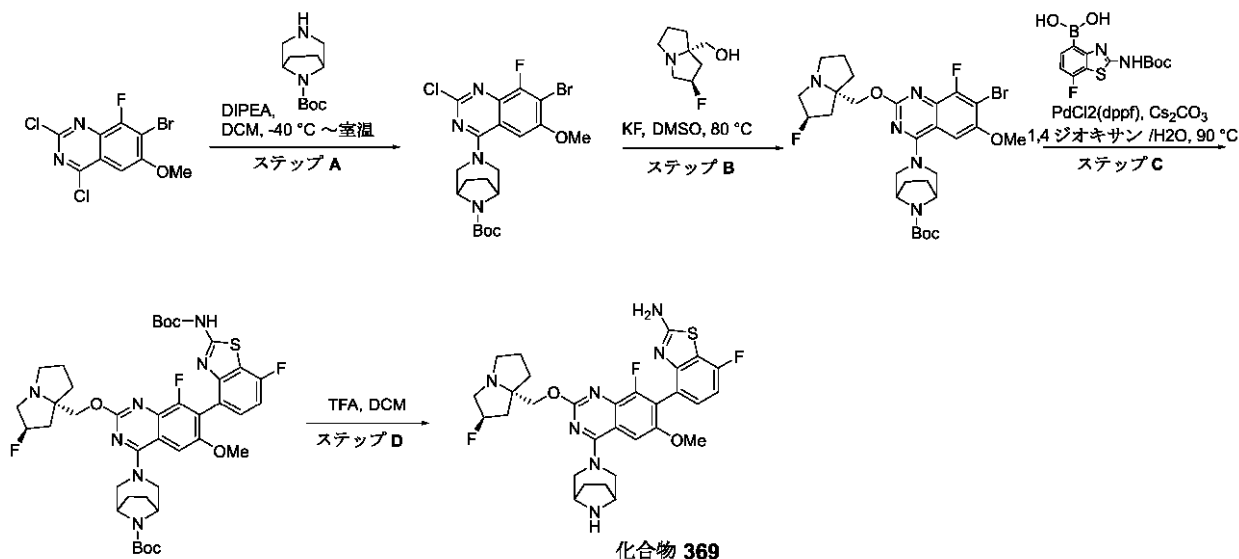
50

(t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 5H).

【1389】

合成例48: 4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-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-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(化合物369)の合成
【化514】

10



20

30

40

50

。有機層を加え合わせ、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（各画分を4～10%DCM/メタノールで溶出）によって精製して、表題化合物（16mg、収率18%）を得た。MS（ESI+） m/z 624.38. ^1H NMR（300 MHz, CD_3OD ） δ 7.09（s, 1H）, 5.34（d, $J=53.6$ Hz, 1H）, 4.46 – 4.33（m, 4H）, 4.30（d, $J=10.7$ Hz, 1H）, 4.23（d, $J=10.7$ Hz, 1H）, 3.99（s, 3H）, 3.58（d, $J=13.0$ Hz, 2H）, 3.41 – 3.28（m, 1H）, 3.15 – 2.99（m, 1H）, 2.48 – 2.11（m, 4H）, 2.10 – 1.74（m, 8H）, 1.52（s, 9H）.

10

【1391】

ステップC：tert-ブチル（1R, 5S）-8-（7-（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）-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-メトキシキナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシラートの調製：tert-ブチル（1R, 5S）-8-（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-メトキシキナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート（16mg、0.0256mmol）の1, 4-ジオキサン（1.5mL）中の攪拌溶液に、[2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル] ボロン酸（16mg、0.0512mmol）及び Cs_2CO_3 （17mg、0.0512mmol）の水（0.15mL）を順次加えた。反応混合物をアルゴンで10分間脱気し、次いでPd（dppf） $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ を加え、再び10分間脱気した。反応混合物を90℃で加熱した。90分間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、水/EtOAcで希釈した。各層を分離し、水層をEtOAc（2×15mL）でさらに抽出した。有機層を加え合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中60～72%のEtOAcで溶出）により精製して、表題化合物（10.6mg、51%）を得た。MS（ESI+） m/z 812.56 [M+H]. ^1H NMR（300 MHz, CD_3OD ） δ 7.35（dd, $J=7.9, 5.4, 2.1$ Hz, 1H）, 7.18 – 7.06（m, 2H）, 5.28（d, $J=54.0$ Hz, 1H）, 4.51 – 4.32（m, 4H）, 4.23（qd, $J=10.5, 2.0$ Hz, 2H）, 3.77（d, $J=7.0$ Hz, 3H）, 3.68 – 3.44（m, 2H）, 3.28 – 3.12（m, 2H）, 3.08 – 2.94（m, 1H）, 2.39 – 2.06（m, 4H）, 2.06 – 1.77（m, 7H）, 1.57 – 1.48（m, 18H）.

20

30

【1392】

ステップD：4-（4-（（1R, 5S）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-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-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-アミンの調製：tert-ブチル（1R, 5S）-8-（7-（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）-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-メトキシキナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート（10mg、0.0128mmol）のDCM（3mL）中の攪拌溶液にTFAを室温で添加した。室温で3時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、DCMと3回共蒸留し、真空下で乾燥させた。得られた生成物をジエチルエーテ

40

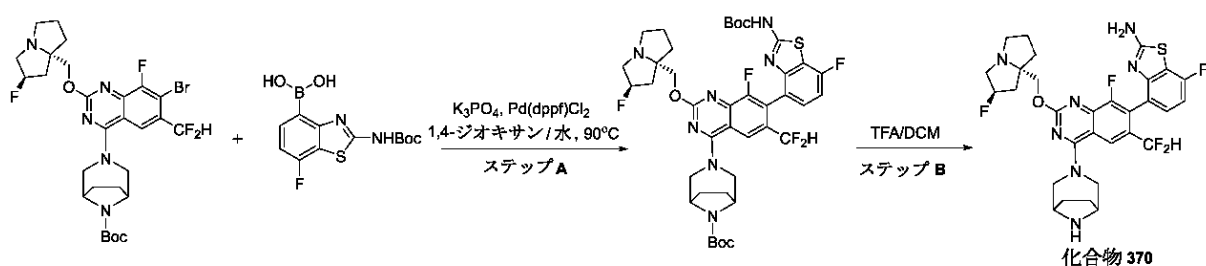
50

ルでトリチュレートし、デカントし、乾燥させて、表題化合物をTFA塩として得た (13.1 mg、定量的)。MS (ESI+) m/z 612.45 [M+H]. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.69 – 5.42 (m, 1H), 4.80 – 4.61 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 4.11 – 3.74 (m, 7H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 5H).

【1393】

合成例 49: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-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)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 (化合物 370) の合成

【化515】



ステップ A: tert-ブチル 3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラートの調製: tert-ブチル 3-[7-ブromo-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (17 mg、0.026 mmol)、[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]ボロン酸 (2.00 当量、16 mg、0.0528 mmol) 及びリン酸カリウム、三塩基酸 (7.2 mg、0.053 mmol) の 1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 及び水 (0.20 mL) 中の混合物に、窒素下で Pd(dppf)Cl₂ (2.6 mg、0.004 mmol) を加え、90°C で 3 時間加熱した。反応混合物を EA/水で抽出した。EA を回収し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、蒸発させた。混合物を、溶離剤として MeOH/DCM (0~10%) を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) によって精製して混合物を得て、これを ACN/0.1% HCOOH 緩衝液 (5~95%) を使用した逆相クロマトグラフィーによって再精製して、tert-ブチル 3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (7.0 mg、32%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 832.50 (M+H). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.$

8 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 55.2 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 4.66 – 4.47 (m, 4H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 3.74 (d, J = 11.1 Hz, 5H), 2.69 – 2.44 (m, 2H), 2.42 – 2.10 (m, 4H), 2.09 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.55 (s, 18H).

【1394】

ステップB: 4-[4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミンの調製: tert-ブチル 3-[7-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-4-イル]-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート (7.5 mg, 0.009 mmol) のDCM (1.0 mL) 中の攪拌懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (0.30 mL, 3.89 mmol) を室温で加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、これを減圧下で蒸発させ、DCMと数回共蒸発させて、4-[4-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(ジフルオロメチル)-8-フルオロ-2-[[(2R, 8S)-2-フルオロ-1, 2, 3, 5, 6, 7-ヘキサヒドロピロリジン-8-イル]メトキシ]キナゾリン-7-イル]-7-フルオロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (8.8 mg, 90%) を得た。LCMS ESI (+) m/z 632.43 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80 – 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 – 3.94 (m, 4H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 3H), 2.23 – 2.06 (m, 5H).

【1395】

表2～8のいずれかに示される式の化合物などの本開示の化合物は、合成例1～31に概説される一般的経路の1つに従って、または当該技術分野で広く知られているさまざまな他の方法によって合成することができる。

【1396】

表2に、選択された本開示の化合物を示す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
1		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 5.2 Hz, 4H).
2		LCMS m/z [M+1]: 475.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.88 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.18 (s, 3H).
3		LCMS m/z [M+1]: 490.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 3.72 (s, 2H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物番号	構造	分析データ
4		LCMS m/z $[M+1]$: 実測値 500.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.98-4.15 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H).
5		LCMS m/z $[M+1]$: 407.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H).
6		LCMS m/z $[M+1]$: 447.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.37-3.52 (m, 3H), 2.19 (d, $J=11.2$ Hz, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H).
7		LCMS m/z $[M+1]$: 419.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 5.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 18.6$ Hz, 2H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物番号	構造	分析データ
8		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 6.99(t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 2H)
9		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.21-7.45 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07-5.22 (m, 1H), 3.76-3.88 (m, 1H), 3.45-3.75 (m, 3H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H).
10		LCMS m/z [M+1]: 408.1 ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.51-8.54 (m, 2H), 8.41(s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.24-7.27(dd, J=8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.61-3.70 (s, 4H).
11		LCMS m/z [M+1]: 447.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 4H), 3.22 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78 (s, 3H).

10

20

30

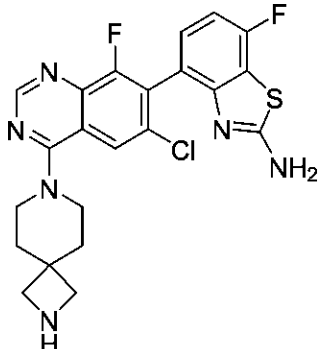
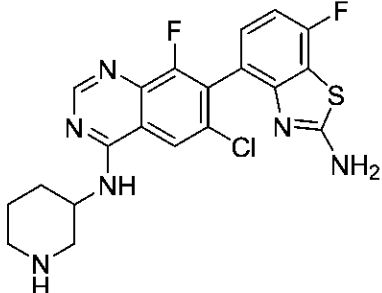
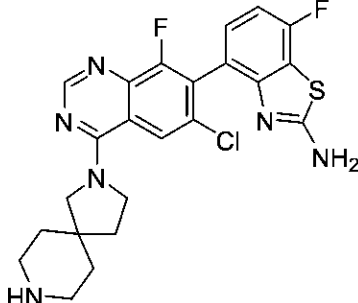
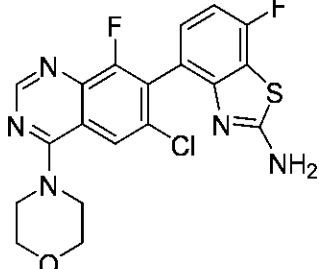
40

50

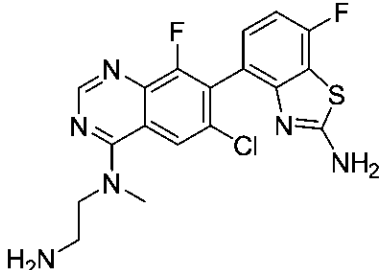
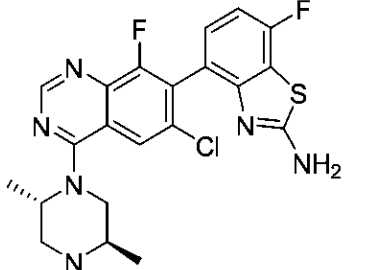
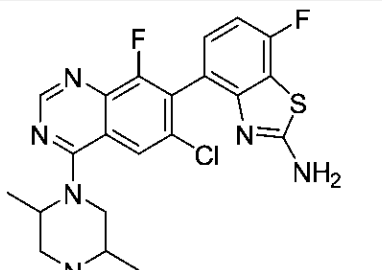
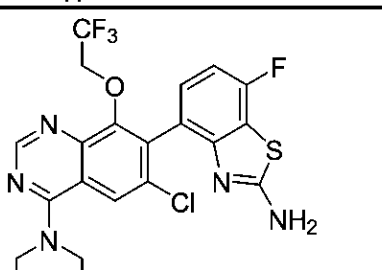
【表 2 - 4】

化合物番号	構造	分析データ
12		LCMS m/z $[M+1]$: 472.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8Hz, 1H), 4.48 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 3H), 2.99-3.08 (m, 1H), 2.72-2.74 (m, 2H).
12a		
13		LCMS m/z $[M+1]$: 447.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.68 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J =8.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J =10.4Hz, 1H), 4.15(d, J =13.2 Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 1H), 2.21(d, J =10.8Hz, 1H), 1.96-1.99 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H).
14		LCMS m/z $[M+1]$: 433.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J =8.0 Hz, 1H), 4.25-4.29 (m, 2H), 4.17 (d, J =6.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J =8.80 Hz, 2H), 2.48 (dd, J =13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (t, J =5.60 Hz, 1H).

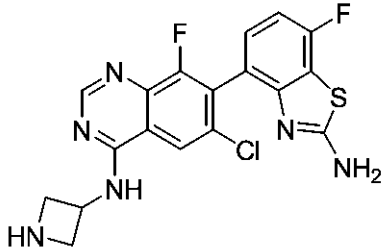
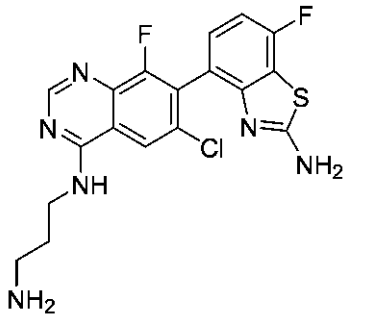
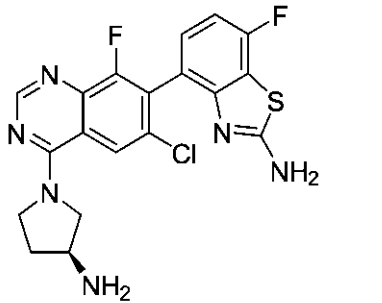
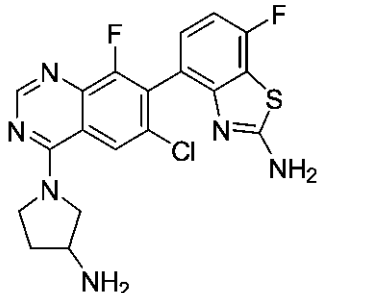
【表 2 - 5】

化合物番号	構造	分析データ
15		LCMS m/z [M+1]: 473.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 7H), 1.92-2.20 (m, 4H).
16		LCMS m/z [M+1]: 447.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H).
17		LCMS m/z [M+1]: 487.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.25 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.04-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 4H).
18		LCMS m/z [M+1]: 434.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95-4.05 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H)

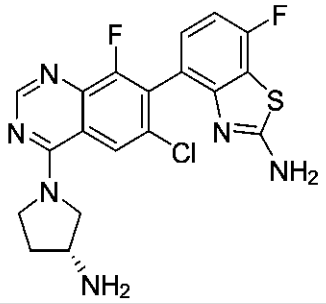
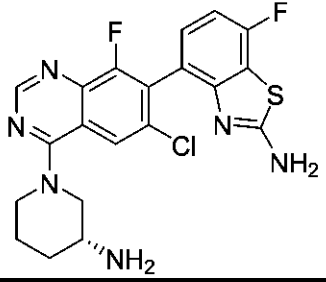
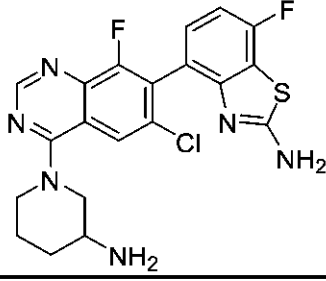
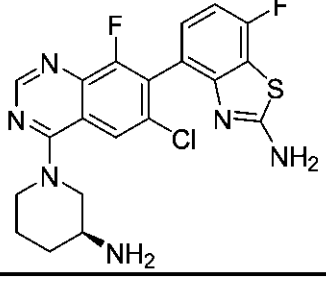
【表 2 - 6】

化合物番号	構造	分析データ
19		LCMS m/z $[M+1]$: 421.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51-2.55 (m, 4H)
20		LCMS m/z $[M+1]$: 461.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.56 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.42-3.56 (m, 3H), 3.03-3.14 (m, 1H), 1.34-1.63 (m, 3H), 1.2-1.28 (m, 3H).
20a		
21		LCMS m/z $[M+1]$: 513.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 5.60$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 9.20$ Hz, 1H), 4.96-5.01 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 3.92-4.08 (m, 4H), 3.31-3.42 (m, 4H).

【表 2 - 7】

化合物番号	構造	分析データ
22		LCMS m/z $[M+1]$: 419.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.26 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=8.8$ Hz 1H), 5.10-5.13 (m, 4H), 4.31-4.38 (m, 1H).
23		LCMS m/z $[M+1]$: 421.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H).
24		LCMS m/z $[M+1]$: 433.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=8.4, 5.6$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.8$ Hz 1H), 4.39-4.50 (m, 3H), 4.20-4.32 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 2H).
24a		

【表 2 - 8】

化合物番号	構造	分析データ
25		LCMS m/z [M+1]: 433.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20-4.52 (m, 5H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H).
26		LCMS m/z [M+1]: 447.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.67(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.79-1.96 (m, 2H).
26a		
27		LCMS m/z [M+1]: 447.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.52-4.57 (m, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 3H).

【表 2 - 9】

化合物番号	構造	分析データ
28		LCMS m/z $[M+1]$: 431.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.75 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.52 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).
29		LCMS m/z $[M-1]$: 527.0 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.0 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.10-5.19 (m, 2H), 4.42-4.56 (m, 2H), 3.75-3.85 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 2H)
29a		
30		LCMS m/z $[M+1]$: 463.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.51-4.62 (s, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.36-3.48 (m, 3H).

【表 2 - 1 0】

化合物番号	構造	分析データ
31		LCMS m/z [M+1]: 459.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 4.26-4.39 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H).
32		LCMS m/z [M+1]: 369.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 1H), 4.59 - 4.38 (m, 4H).
33		LCMS m/z [M+1]: 490.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 6H), 2.52-2.60 (m, 1H).
36		LCMS m/z [M+1]: 405.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.73 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20-7.24 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 1H), 7.02-7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.61-3.90 (m, 2H)
37		LCMS m/z [M+1]: 401.01 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97-7.46 (m, 3H), 5.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.47 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 3H).

10

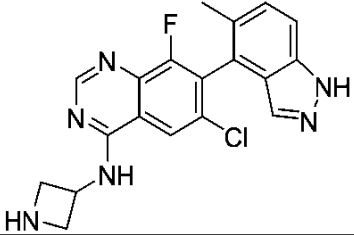
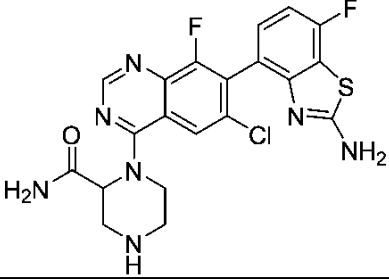
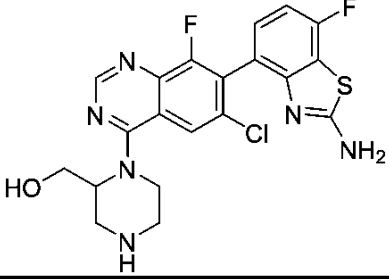
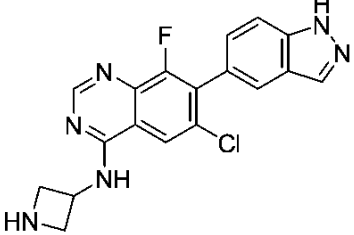
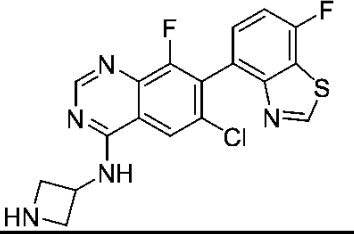
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

化合物番号	構造	分析データ
38		LCMS m/z [M+1]: 383.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 5.01 - 5.31 (m, 2H), 4.48 (dt, J = 18.5, 11.0 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H).
40		LCMS m/z [M+1]: 476.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz), 4.35-4.5 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H).
41		LCMS m/z [M+1]: 463.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.50-4.79 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.88-3.11 (m, 3H).
42		LCMS m/z [M+1]: 369.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.39 (m, 4H).
43		LCMS m/z [M+1]: 404.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.2 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 4H).

10

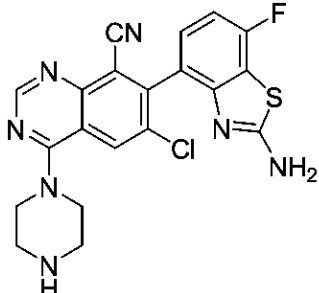
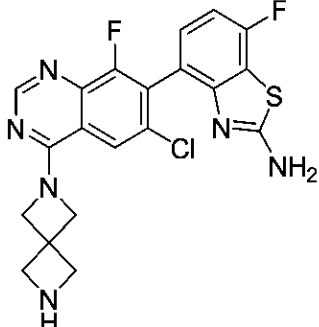
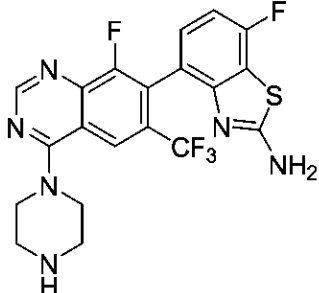
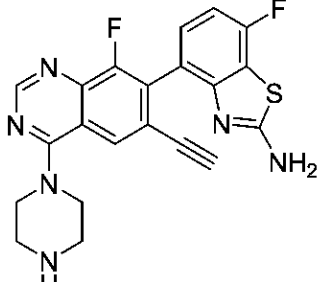
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

化合物番号	構造	分析データ
50		LCMS m/z [M+1]: 440.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.28-7.32 (dd, J = 8.2, 5.2Hz, 1H), 7.03-7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.12-4.14 (m, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H).
58		LCMS m/z[M+1]: 445.0 ¹ HNMR (700 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 5H), 4.14 (s, 4H).
65		LCMS m/z (M+1) 467.4 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 4H), 3.58 - 3.47 (m, 4H).
66		LCMS m/z (M+1) 423.2 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 4H), 3.57 (s, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H).

10

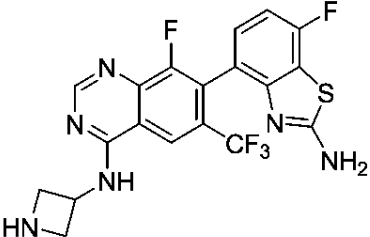
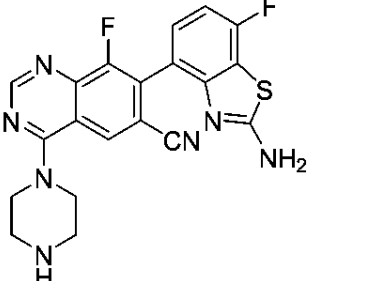
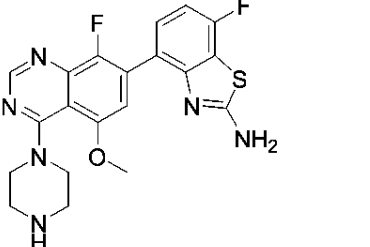
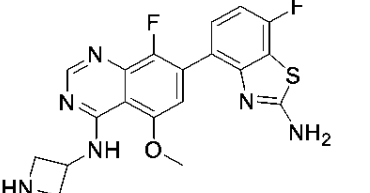
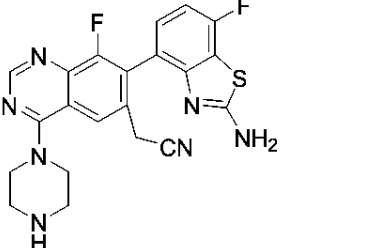
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

化合物番号	構造	分析データ
88		LCMS m/z [M+1]: 453.1 ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 4H).
94		LCMS m/z [M+1]: 424.2 ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5 及び 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.26-4.05 (m, 4H), 3.51-3.36 (m, 4H).
110		
111		
117		LCMS m/z [M+1]: 424 ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.05 (m, 4H), 3.51 - 3.36 (m, 4H).

【1 3 9 7】

本開示のさらなる化合物を表 3 に示す。

10

20

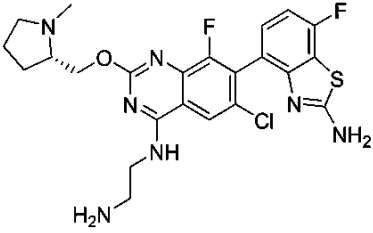
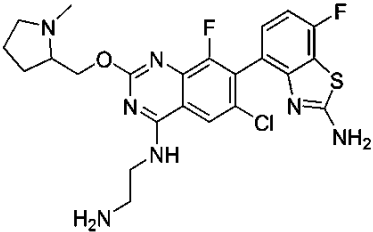
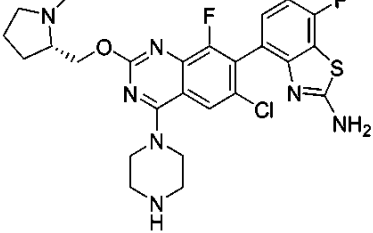
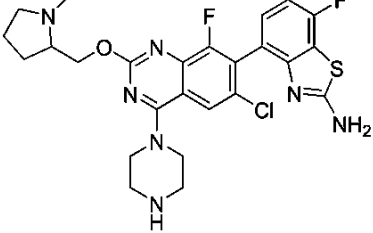
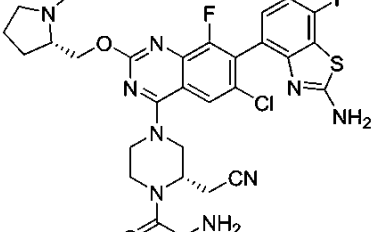
30

40

50

【表 3 - 1】

表 3. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
49		LCMS m/z [M+1]: 520.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.03 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.66-4.70 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 3H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 3H).
49a		
53		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.89 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.39-2.42 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.28 (s, 1H).
53a		
54		LCMS m/z [M+1]: 642.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.90-4.92 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 3H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.75-3.87 (m, 5H), 3.21-3.25 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 5H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.03-2.23 (m, 3H).

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物番号	構造	分析データ
56a		
57		LCMS m/z [M+1]: 544.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.47 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 13.1, 6.4, 2.5 Hz, 2H), 3.92-4.05 (m, 5H), 3.55-3.64 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 5H), 2.32 (dd, J = 14.1, 8.0 Hz, 1H), 1.96-2.14 (m, 4H).
57a		
59		LCMS m/z [M+1]: 640.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.72-4.79 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 2H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 3H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.81-3.08 (m, 5H), 2.25-2.32 (m, 1H), 1.92-2.11 (m, 3H).
59a		

10

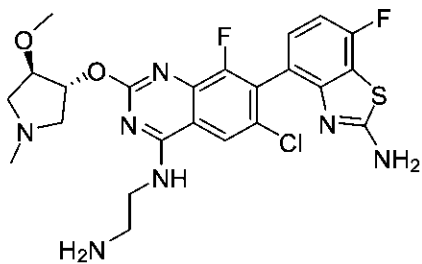
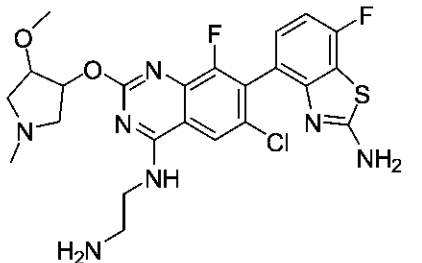
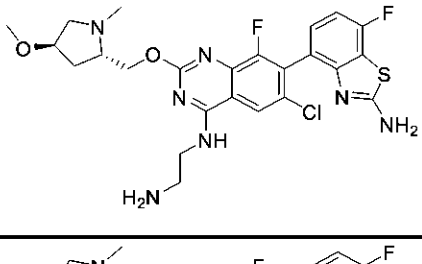
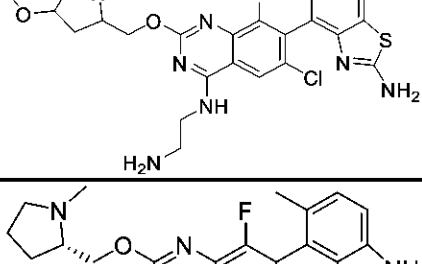
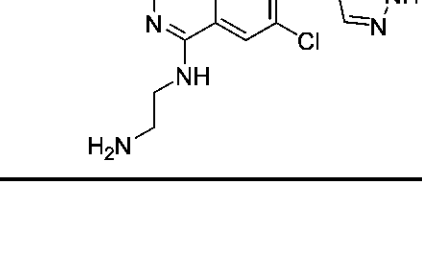
20

30

40

50

【表 3 - 4】

化合物番号	構造	分析データ
60		LCMS m/z[M+1]: 536.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ: 8.11 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 3.57 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 3.30-3.55 (m, 6H), 3.06 (s, 3H).
60a		
61		LCMS m/z[M+1]: 550.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.98-7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 4.60-4.75 (m, 1H), 3.76-4.20 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51 (dd, J = 14.3, 6.4 Hz, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H).
61a		
62		LCMS m/z [M+1]: 484.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.23 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.62-4.72 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.65-3.78 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.15 (m, 3H).

【表 3 - 5】

化合物番号	構造	分析データ
62a		
63		LCMS m/z [M+1]: 562.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.24(dd, J = 8.4, 5.2Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.09 (t, J=4.4 Hz, 6H), 3.57 (d, J = 1.2 Hz, 4H), 3.49(t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.06 (s, 3H).
63a		
64		LCMS m/z [M+1]: 547.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 3.80-3.86 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.30-2.97 (m, 3H), 2.33-2.40 (m, 4H).
64a		

10

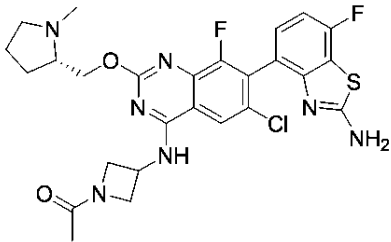
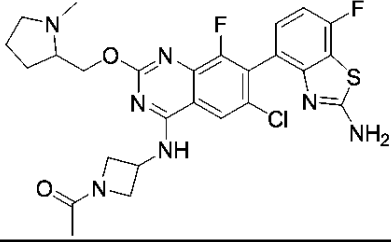
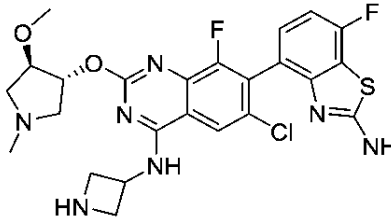
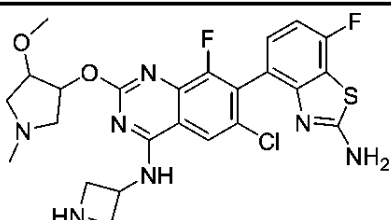
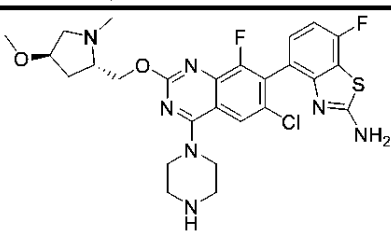
20

30

40

50

【表 3 - 6】

化合物番号	構造	分析データ
67		LCMS m/z [M+1]: 574.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.13 (dt, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H), 3.84-3.94 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.18- 3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).
67a		
68		LCMS m/z [M+1]: 548.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.50 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 5.51(s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 2.33-2.40 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).
68a		
69		LCMS m/z [M+1]: 576.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.08-4.14 (m, 6H), 3.86-3.95 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.37-3.42 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 2.36-2.57 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H).

【表 3 - 7】

化合物番号	構造	分析データ
69a		
70		LCMS m/z [M+1]: 534.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.58-4.71 (m, 1H), 3.82-4.13 (m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.40 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.32-2.46 (m, 1H), 1.97-2.26 (m, 4H).
70a		
71		LCMS m/z [M+1]: 572.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.16 - 7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.93-3.02 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H).
71a		

10

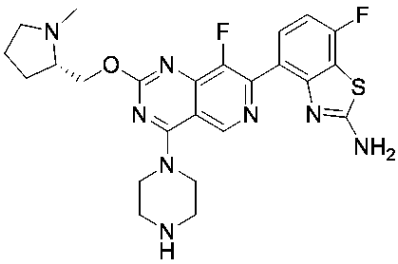
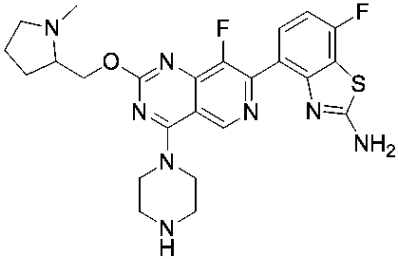
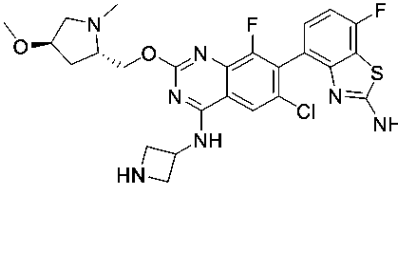
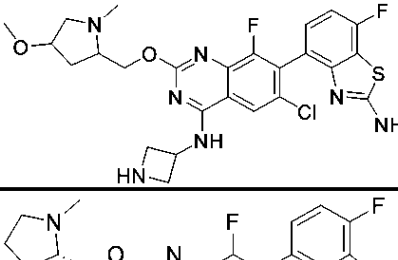
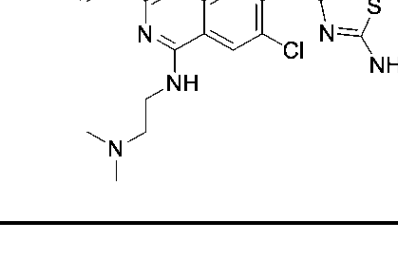
20

30

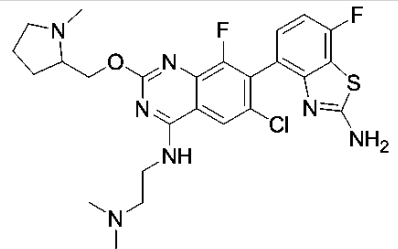
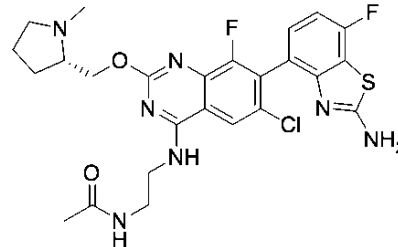
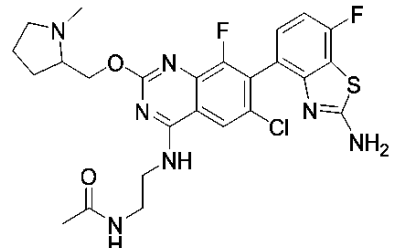
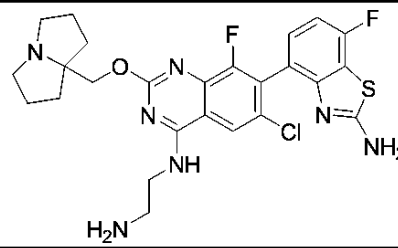
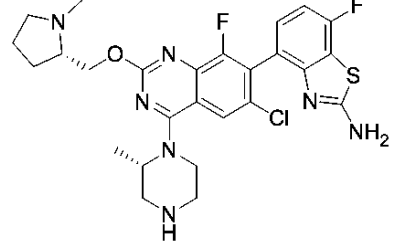
40

50

【表 3 - 8】

化合物番号	構造	分析データ
72		LCMS m/z [M+1]: 513.3 ¹ HNMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 7.72 (dd, J= 8.6, 5.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J= 8.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.17 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.53 (s, 9H).
72a		
73		LCMS m/z [M+1]: 562.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.18 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.11-5.21 (m, 1H), 4.25-4.70 (m, 6H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.41-3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.72-2.86 (m, 4H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H)
73a		
75		LCMS m/z [M+1]: 548.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.12 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.98-4.00 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (s, 6H), 2.20-2.41 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 3H).

【表 3 - 9】

化合物番号	構造	分析データ
75a		
76		LCMS m/z [M+1]: 562.2
76a		
77		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.59-4.76 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 4H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.04-2.16 (m, 4H).
78		LCMS m/z [M+1]: 560.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.93 (s, 1H) 7.22-7.24 (m, 1H) 7.05(t, J=7.6 Hz, 1H) 4.68-4.71(m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 3.89 (t, J=11.6 Hz, 2H) 3.71-3.75 (m, 1H) 3.49-3.5 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.40-2.41 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H), 1.59 (d, J=7.6 Hz, 3H).

10

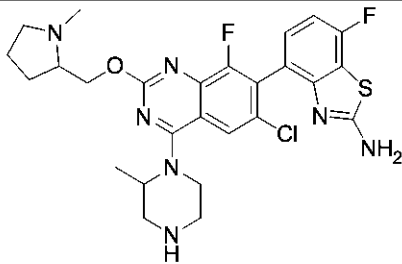
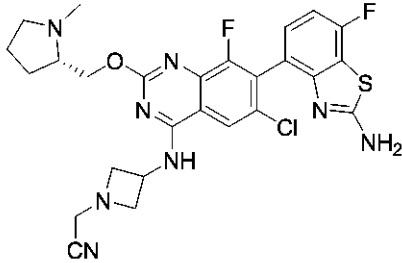
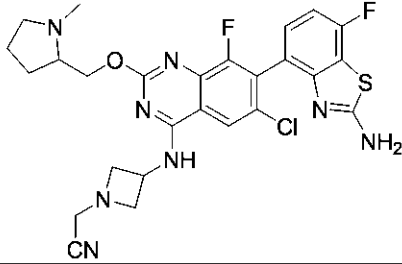
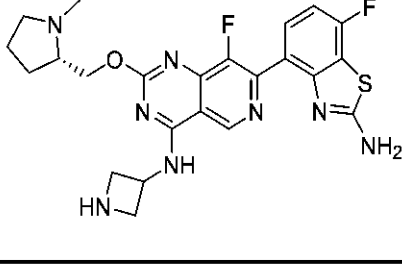
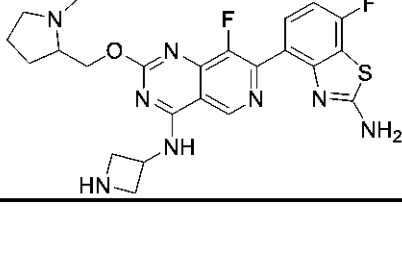
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

化合物番号	構造	分析データ
78a		
79		LCMS m/z [M+1]: 571.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.18- 7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00-5.31 (m, 2H), 4.69- 4.79 (m, 2H), 4.42- 4.51 (m, 1H), 3.90-3.97 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 3H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 4H), 2.42-2.47 (m, 1H), 2.04-2.29 (m, 3H).
79a		
80		LCMS m/z [M+1]: 499.2 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.37 (s, 1H), 7.77 - 7.42 (m, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.60-4.27 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.14 (m, 3H).
80a		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

化合物番号	構造	分析データ
81		LCMS m/z [M+1]: 487.1 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.26 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.74 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.12 (m, 3H).
81a		
82		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.12 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.65-3.71 (m, 2H), 3.49 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.20-2.27 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H).
83		LCMS m/z [M+1]: 546.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.24 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.69-2.74 (m, 4H), 2.36-2.40 (m, 1H), 2.17-2.20 (m, 2H), 2.0-2.09 (m, 2H).
83a		

10

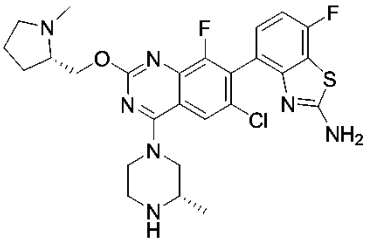
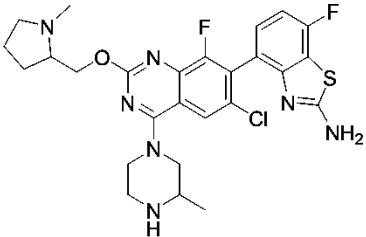
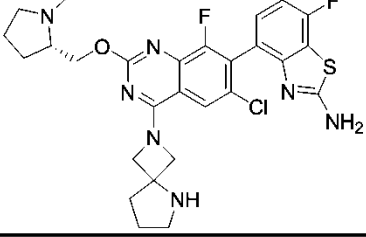
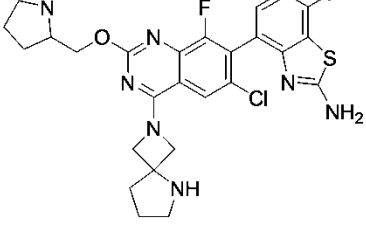
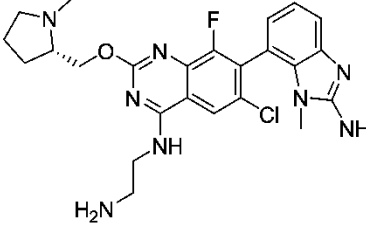
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

化合物番号	構造	分析データ
84		LCMS m/z [M+1]: 560.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.21 (t, J=6.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.41-4.56 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.02-2.30 (m, 3H), 1.43 (d, J=7.6 Hz, 3H).
84a		
85		LCMS m/z [M+1]: 572.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.22 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.49 (t, J=7.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 3H), 2.02-2.30 (m, 5H).
85a		
86		LCMS m/z [M+1]: 499.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.86-4.92 (m, 2H), 4.52-4.76 (m, 2H), 3.9-4.10 (m, 3H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.01-2.27 (m, 2H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 3】

化合物番号	構造	分析データ
86a		
87		LCMS m/z [M+1]: 534.2
87a		
89		LCMS m/z [M+1]: 558.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13-5.28 (m, 1H), 4.58-4.70 (m, 2H), 4.42-4.53 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 4H).
91		LCMS m/z [M+1]: 560.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.01-7.06 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.85-4.92 (m, 1H), 4.65-4.69 (m, 1H), 4.50-4.58(m, 1H), 3.70-3.91 (m, 2H), 3.54 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 3H), 1.97-2.19 (m, 5H).

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 4】

化合物番号	構造	分析データ
91a		
92		LCMS m/z [M+1]: 486.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.10 (s, 1H), 7.38 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 4.42-4.85 (m, 2H), 3.74 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 2H), 2.71-2.90 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 1H), 1.62-1.90 (m, 3H).
92a		
93		LCMS m/z [M+1]: 485.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.85-4.93 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.09-2.20 (m, 3H).
93a		

10

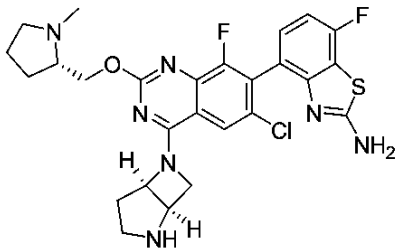
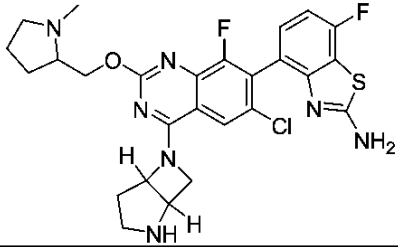
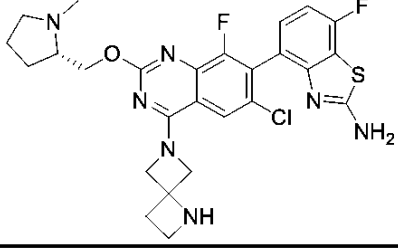
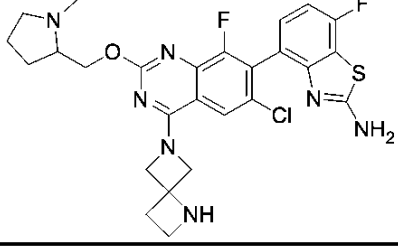
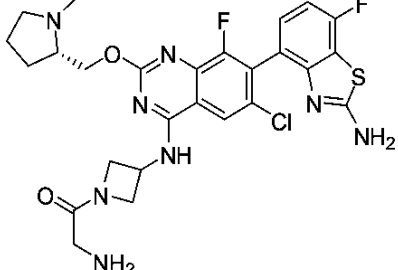
20

30

40

50

【表 3 - 1 5】

化合物番号	構造	分析データ
95		
95a		
96		
96a		
97		

10

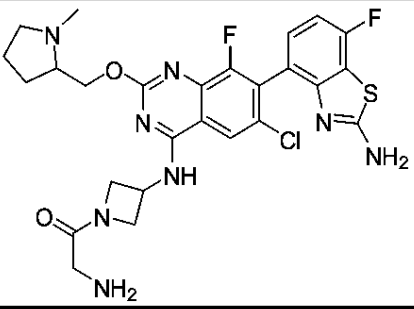
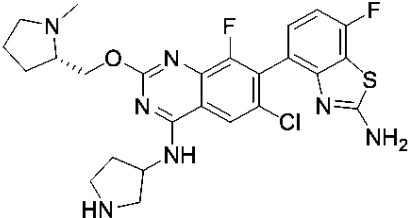
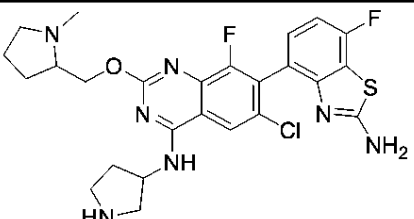
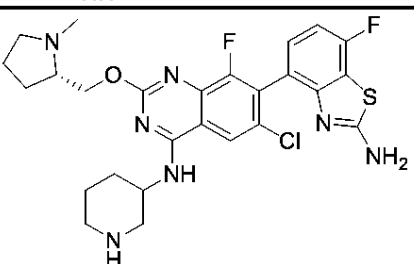
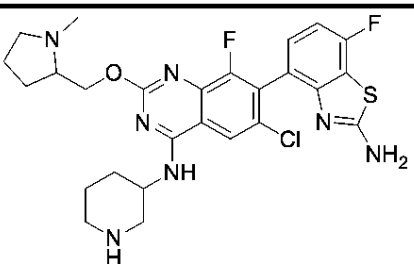
20

30

40

50

【表 3 - 1 6】

化合物番号	構造	分析データ
97a		
98		
98a		
99		
99a		

10

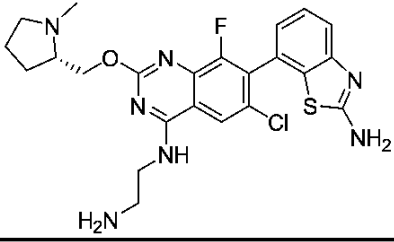
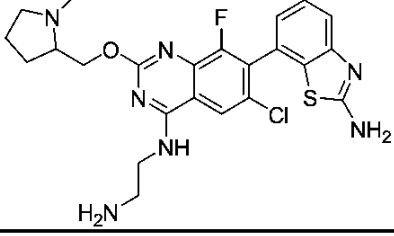
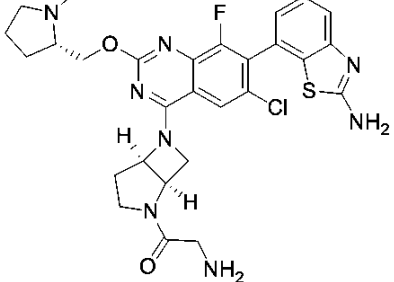
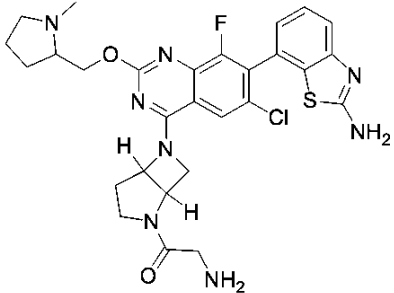
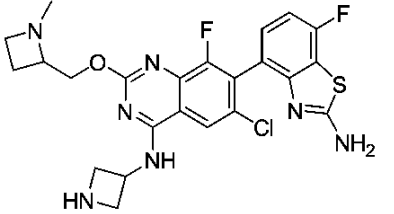
20

30

40

50

【表 3 - 1 7】

化合物番号	構造	分析データ
100		
100a		
104		
104a		
105		

10

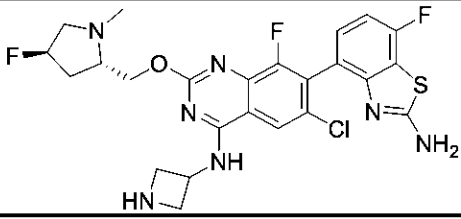
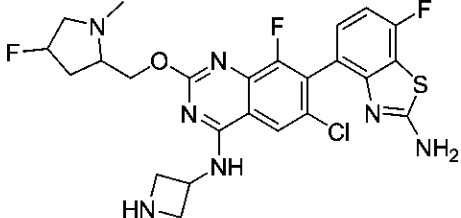
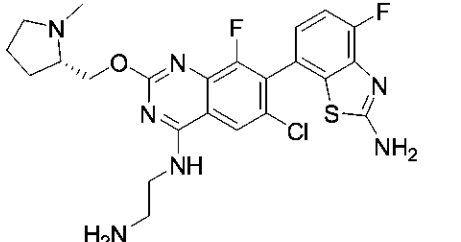
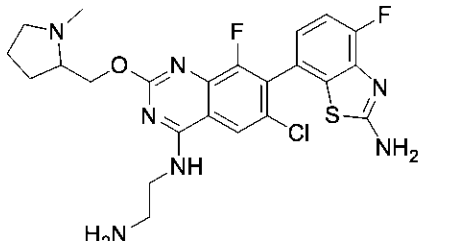
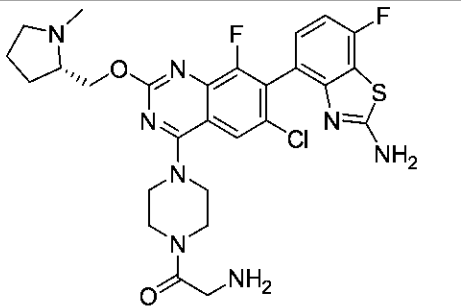
20

30

40

50

【表 3 - 1 8】

化合物番号	構造	分析データ
106		
106a		
107		
107a		
108		

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 9】

化合物番号	構造	分析データ
108a		
109		
109a		
112		
112a		

10

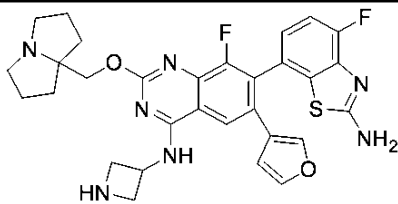
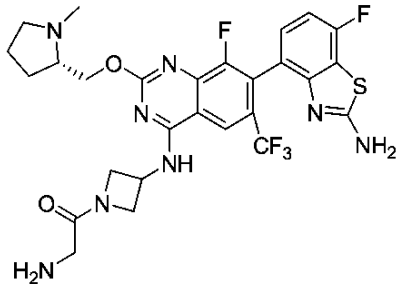
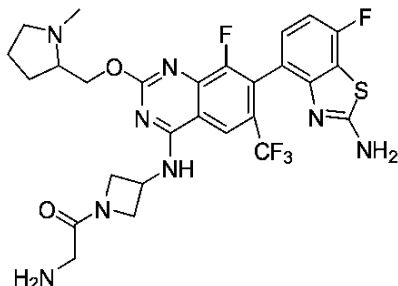
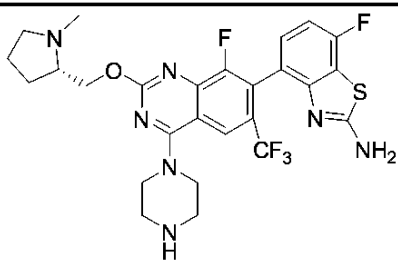
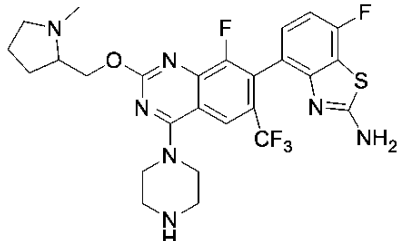
20

30

40

50

【表 3 - 2 0】

化合物番号	構造	分析データ
113		
114		
114a		
115		
115a		

10

20

30

40

50

【表 3 - 2 1】

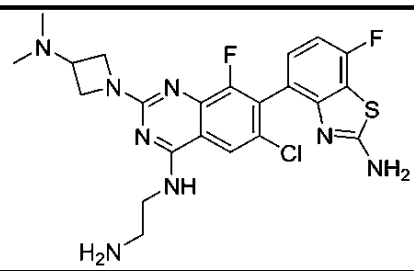
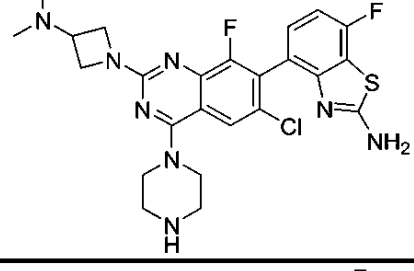
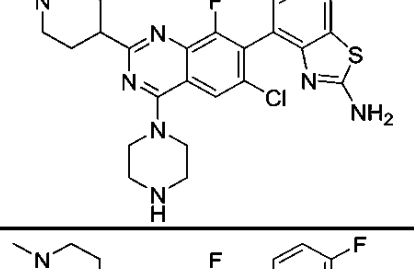
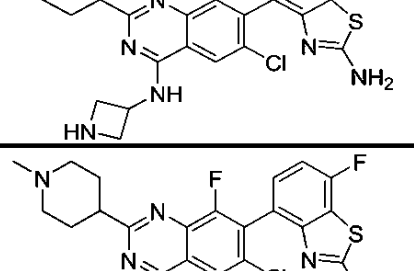
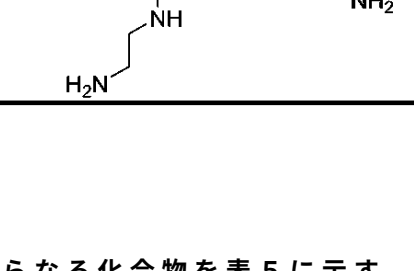
化合物番号	構造	分析データ
116		
116a		

【 1 3 9 8 】

本開示のさらなる化合物を表 4 に示す。

【表 4】

表 4. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
46		LCMS m/z [M+1]: 505.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.16 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 2H), 4.60-4.80 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H).
47		LCMS m/z [M+1]: 531.20 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 7.84 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.35-4.39 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 4H), 2.95 (s, 6H).
101		
102		
103		

【1399】

本開示のさらなる化合物を表 5 に示す。

10

20

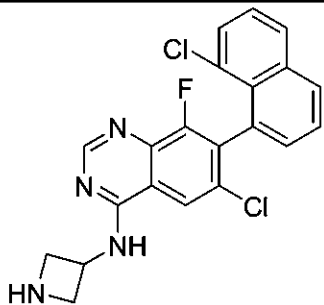
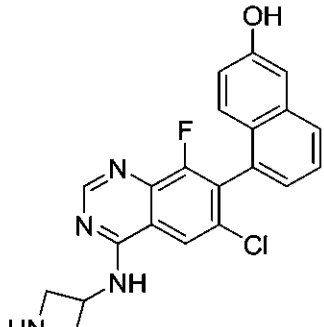
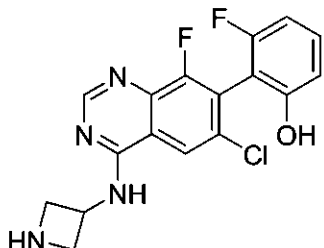
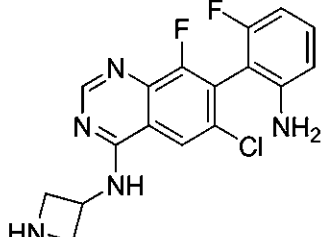
30

40

50

【表 5 - 1】

表 5. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
34		LCMS m/z [M+1]: 413.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40-7.56 (m, 2H), 5.06-5.23 (m, 1H), 4.39-4.62 (m, 4H).
35		LCMS m/z [M+1]: 395.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.03 (ddd, J = 2.3, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H).
44		LCMS m/z [M+1]: 363.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 5.13-5.20 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 4H).
45		LCMS m/z [M+1]: 362.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44-4.49 (m, 4H).

10

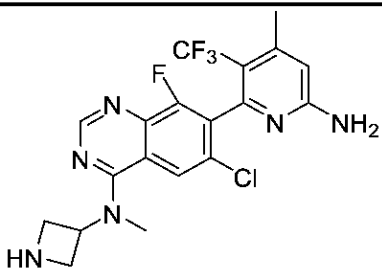
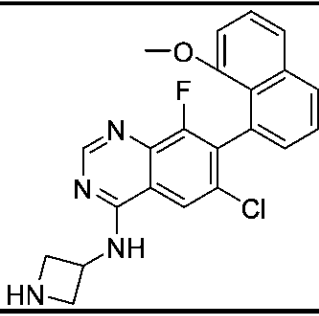
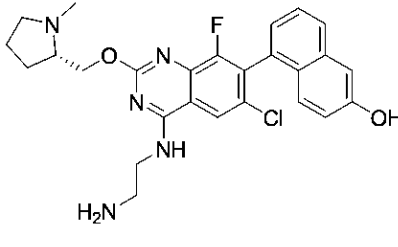
20

30

40

50

【表 5 - 2】

化合物番号	構造	分析データ
51		LCMS m/z [M+1]: 441.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.35 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.5 Hz, 4H), 4.25 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 3H).
52		LCMS m/z [M+1]: 409.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.43-4.56 (m, 4H), 3.46 (s, 3H).
74		LCMS m/z [M+1]: 496.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.00 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H) 4.61-4.69 (m, 2H), 3.81-3.97 (m, 3H), 3.51-3.70 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.02-2.31(m, 3H), 1.21-1.30 (m, 2H).

10

20

【1 4 0 0】

本開示のさらなる化合物を表 6 に示す。

30

40

50

【表 6】

表 6. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
39		LCMS m/z [M+1]: 408.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49-3.65 (m, 4H).
48		LCMS m/z [M+1]: 423.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.35 (m, 2H), 2.17-2.42 (m, 2H).
90		LCMS m/z [M+1]: 435.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.74 -4.84 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 2H).
90a		

【1401】

本開示のさらなる化合物を表 7 に示す。

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 7. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
120		LCMS m/z [M+1]: 592.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.57(s, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J= 9.2 Hz, 1H), 5.23-5.27 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.55(m, 2H), 4.32-4.43 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.08-2.32 (m, 8H).
123		LCMS m/z [M+1]: 606.3 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.20(s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.00(t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.69(s, 2H), 4.19-4.22(m, 4H), 3.63-3.74(m, 2H), 3.46-3.53(m, 4H), 3.21-3.29(m, 2H), 2.13-2.36(m, 8H).
124		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 - 5.07 (m, 2H), 4.77- 4.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 - 3.77 (m, 5H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 2.36 - 2.40 (m, 2H), 2.21 - 2.26 (m, 2H), 2.17 - 2.18 (m, 4H).
126		LCMS m/z [M+1]: 563.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21-5.31 (m, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.47-4.56 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.06 -2.17 (m, 4H).
127		LCMS m/z [M+1]: 663.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.15 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 2.13-2.36 (m, 8H).

10

20

30

40

50

【表 7-2】

化合物番号	構造	分析データ
153		LCMS m/z [M+1]: 673.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 - 7.17 (m, 2H), 6.90 - 7.00 (m, 1H), 6.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.54 - 5.81 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.53 - 4.78 (m, 3H), 3.98 - 4.12 (m, 2H), 3.83 - 3.98 (m, 2H), 3.65 - 3.74 (m, 2H), 3.24 - 3.29 (m, 1H), 2.60 - 2.78 (m, 1H), 2.05 - 2.41 (m, 10H).
157		LCMS m/z [M+1]: 598.2 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ7.95(s,1H), 7.22 (dd, J= 5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.02 (t,J=8.8 Hz,1H), 4.68-4.75 (m, 2H),4.65 (s, 2H), 4.18 -4.32 (m, 2H),3.84-3.92 (m, 2H), 3.63-3.71 (m,2H),3.24-3.29 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H),2.0-2.18 (m,8H).
158		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.46-1.97 (m, 12H).
159		LCMS m/z [M+1]: 630.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.96-5.02 (m, 2H), 4.78 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.21 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 3.63-3.78 (m, 2H), 2.51-1.73 (m, 12H).
161		LCMS m/z [M+1]: 573.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.36Hz, 1H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.01-7.03(m, 1H), 4.76(d, J = 13.6Hz, 2H), 4.65-4.68(m, 2H), 4.21-4.29(m, 2H), 3.90(d, J =14.4 Hz, 2H), 3.63-3.72(m, 2H), 3.25-3.28(m, 2H), 3.29-3.36(m, 2H), 2.19-2.26(m, 2H), 2.06-2.18(m, 8H).

10

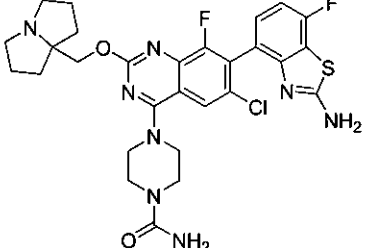
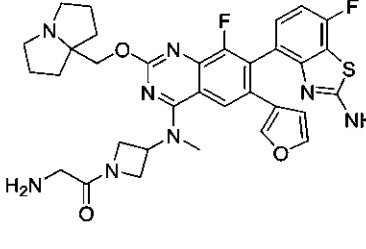
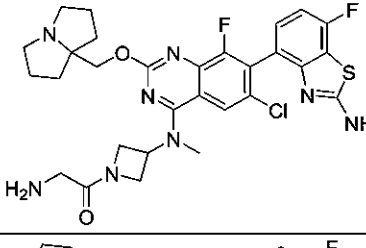
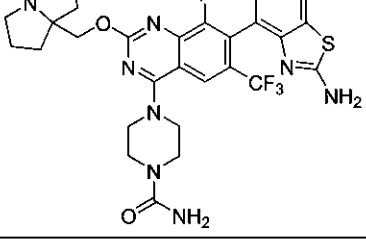
20

30

40

50

【表 7 - 3】

化合物番号	構造	分析データ
162		LCMS m/z [M+1]: 615.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96-4.11 (m, 4H), 3.61-3.75 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H).
163		LCMS m/z [M+1]: 661.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.09-5.35 (m, 4H), 4.74-4.80 (m, 2H), 4.43-4.66 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 3H), 3.68-3.78 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 3H), 2.11-2.43 (m, 8H).
164		LCMS m/z [M+1]: 629.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.84 Hz, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 4.59-4.67 (m, 3H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.66-3.68 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 10H).
165		LCMS m/z [M+1]: 649.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11-4.18 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06-2.36 (m, 8H).

10

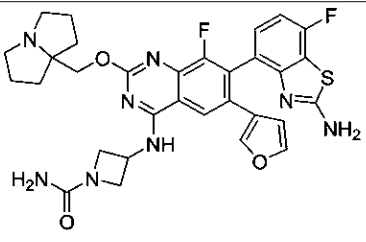
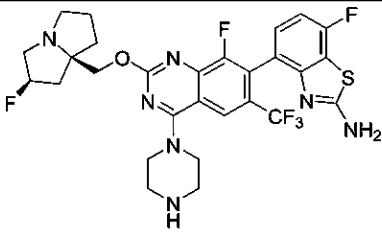
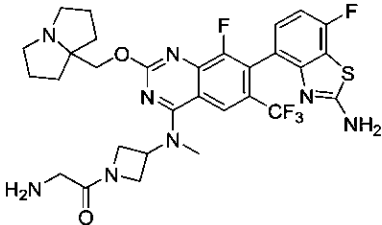
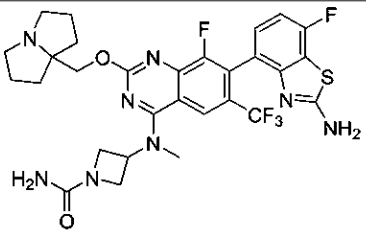
20

30

40

50

【表 7 - 4】

化合物番号	構造	分析データ
167		LCMS m/z [M+1]: 633.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 - 7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.96 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 - 5.03 (m, 1H), 4.67 - 4.68 (m, 2H), 4.41 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 2H), 3.68 - 3.70 (m, 2H), 2.02 - 2.36 (m, 8H).
169		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.69-4.88 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 1H) 3.61-3.73 (m, 1H), 3.41-3.61 (m, 6H), 2.61-2.80 (m, 1H), 2.11-2.58 (m, 5H).
171		LCMS m/z [M+1]: 663.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.03-5.17 (m, 2H), 4.58-4.72 (m, 3H), 4.47-4.55 (m, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 2H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 2.09-2.35 (m, 8H).
173		LCMS m/z [M+1]: 649.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.16-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 - 5.04 (m, 2H), 4.73-4.73 (m, 2H), 4.53-4.62 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 23.1, 11.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 23.4, 10.6 Hz, 1H), 3.86-3.94 (m, 1H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.35-3.35 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.25-2.47 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 4H).

10

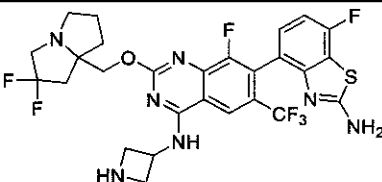
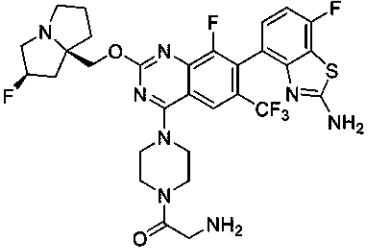
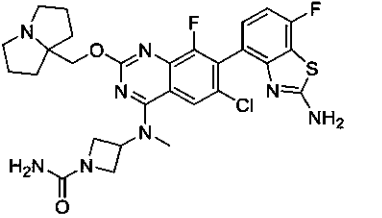
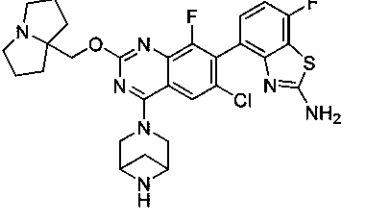
20

30

40

50

【表 7 - 5】

化合物番号	構造	分析データ
179		LCMS m/z [M+1]: 594.1 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.7, 5.4, 3.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 5.22 (p, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.68 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 11.2, 8.2 Hz, 2H), 4.37 (ddd, J = 11.5, 7.3, 4.3 Hz, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 1H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 3.46 (dtd, J = 10.0, 6.4, 3.5 Hz, 1H), 3.03 - 2.78 (m, 3H), 2.50 - 2.15 (m, 5H).
181		LCMS m/z [M+1]: 681.0 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.01-4.14 (m, 7H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.63-3.76 (m, 2H), 3.40-3.47 (m, 3H), 2.41-2.70 (m, 3H), 2.15-2.28 (m, 3H).
182		LCMS m/z [M+1]: 615.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.89 Hz, 1H), 4.63-4.73 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 1H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 2H), 3.23-3.24 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.07-2.32 (m, 8H).
184		LCMS m/z [M+1]: 584.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.68 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.57 - 4.64 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.26 - 3.29 (m, 1H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.02 - 2.40 (m, 10H).

10

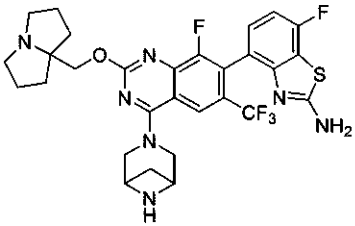
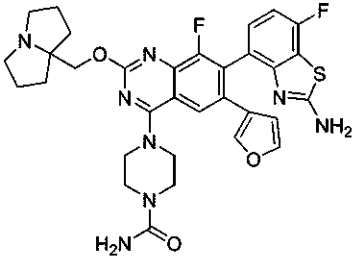
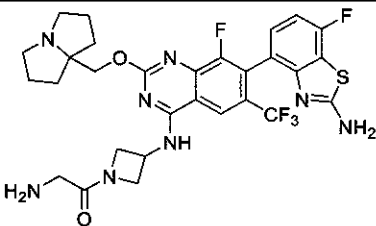
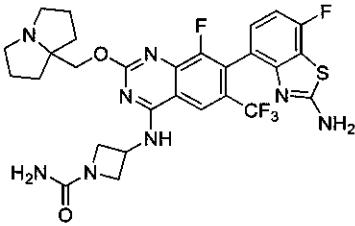
20

30

40

50

【表 7 - 6】

化合物番号	構造	分析データ
185		LCMS m/z [M+1]: 618.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.72-4.83 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.61-4.63 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 1H), 2.11-2.33 (m, 10H).
186		LCMS m/z [M+1]: 647.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.97 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.77 (m, 2H), 4.00 - 4.28 (m, 4H), 3.64 - 3.81 (m, 6H), 2.06 - 2.37 (m, 8H).
187		LCMS m/z [M+1]: 649.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.09-5.51 (m, 1H), 4.71 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.55 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 2.06 - 2.36 (m, 8H).
188		LCMS m/z [M+1]: 635.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-5.02 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 8.7, 5.6 Hz, 2H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 2H), 2.05-2.27 (m, 6H).

10

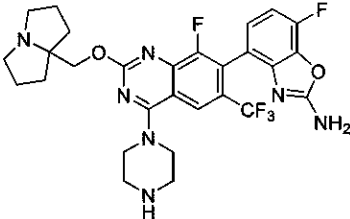
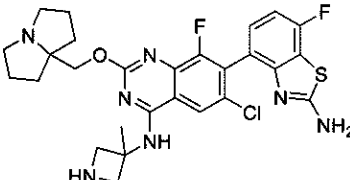
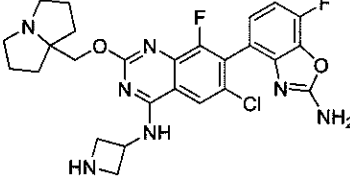
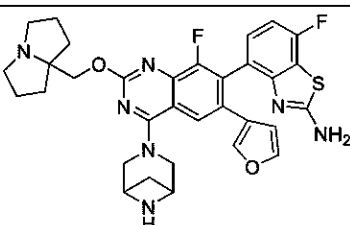
20

30

40

50

【表 7 - 7】

化合物番号	構造	分析データ
189		LCMS m/z [M+1]: 590.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.20 (s, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.17-4.22 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.08-2.39 (m, 8H).
190		
192		LCMS m/z [M+1]: 542.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.12 (dd, J= 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J= 10 Hz, 1H), 5.19 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 2H), 4.31-4.41 (m, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.11-2.33 (m, 8H).
194		LCMS m/z [M+1]: 616.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.33 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.89-4.90 (m, 1H), 4.68-4.77 (m, 3H), 4.65-4.67 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 1H), 1.99-2.38 (m, 10H).

10

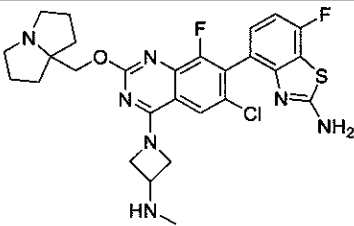
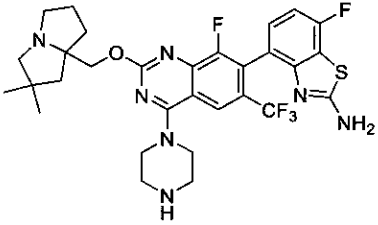
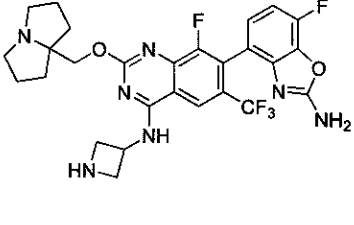
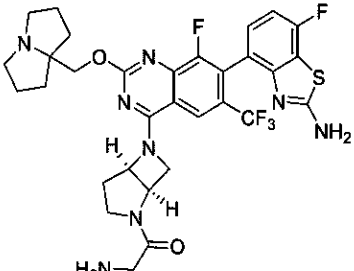
20

30

40

50

【表 7 - 8】

化合物番号	構造	分析データ
195		LCMS m/z [M+1]: 572.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.03- 7.09 (m, 1H), 4.95-5.10 (m, 2H), 4.72-4.84 (m, 2H), 4.61 -4.72 (m, 2H), 4.30-4.39 (m,1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 3.23 - 3.28 (m,2H), 2.84 (s, 3H), 2.05 - 2.36 (m, 8H).
198		LCMS m/z [M+1]: 634.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.92 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 4H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.07-2.45 (m, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).
199		LCMS m/z [M+1]: 576.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.54 (m, 2H), 4.33-4.41 (m, 2H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 1H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 4H).
202		LCMS m/z [M+1]: 675.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.15- 7.22 (m, 1H), 6.94-7.05 (m, 1H), 5.52-5.72 (m, 1H), 4.42-4.68 (m, 3H), 3.78-4.10 (m, 1H), 3.35-3.75 (m, 5H), 2.83-3.10 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 1.85-2.36 (m, 9H).

10

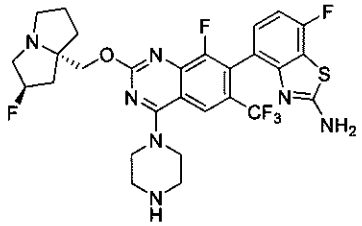
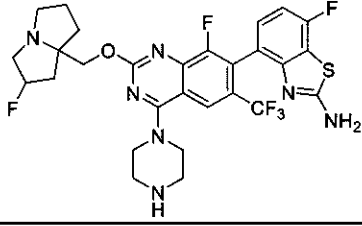
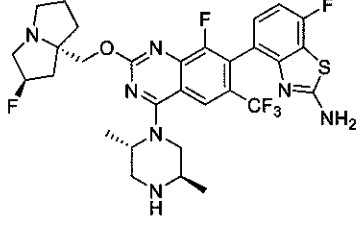
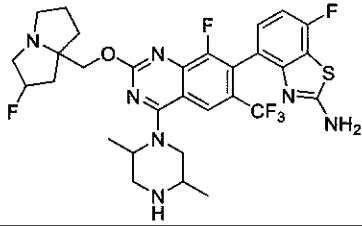
20

30

40

50

【表 7 - 9】

化合物番号	構造	分析データ
206		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 2H), 4.51 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.88-4.01 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 6H), 2.59-2.72 (m, 2H), 2.31-2.43 (m, 3H), 2.10-2.28 (m, 1H).
206a		
207		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.64 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 3H), 3.86-4.03 (m, 6H), 3.65-3.68 (m, 1H), 3.35-3.51 (m, 2H), 2.18-2.76 (m, 6H), 1.58(d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.45-1.47 (m, 3H).
207a		

10

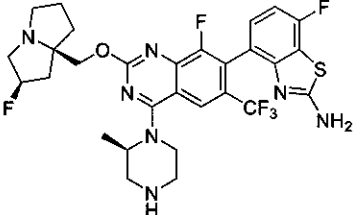
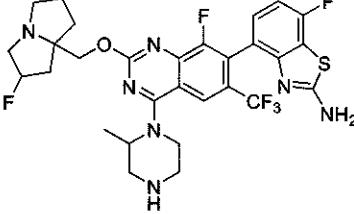
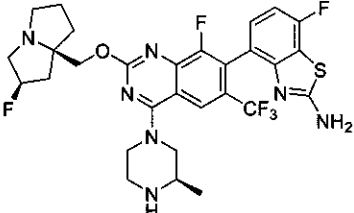
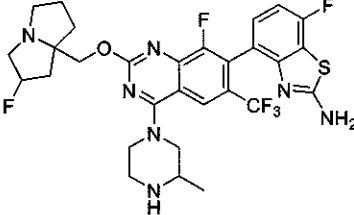
20

30

40

50

【表 7 - 1 0】

化合物番号	構造	分析データ
209		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 2H), 5.00-5.02 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.47-4.51 (m, 1H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 6H), 2.68-2.75 (m, 1H), 2.37-2.53 (m, 2H), 2.26-2.28 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 1H), 1.65-1.67 (m, 3H).
209a		
210		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 4.55-4.65 (m, 2H), 4.07 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.45-3.75 (m, 7H), 2.75 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 2.15-2.60 (m, 5H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
210a		

10

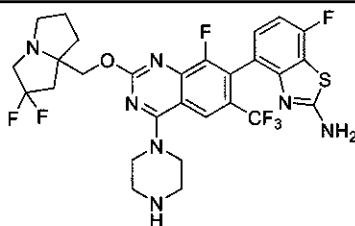
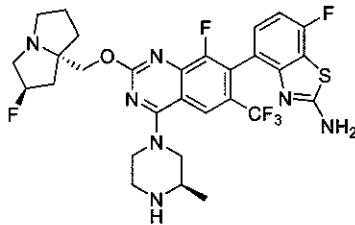
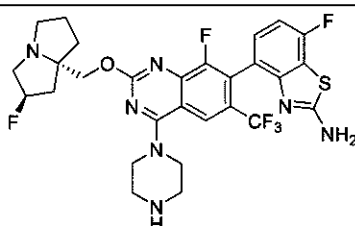
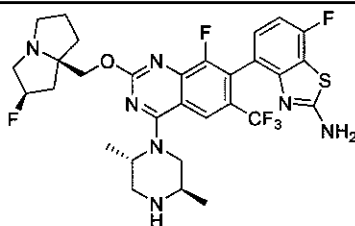
20

30

40

50

【表 7 - 1 1】

化合物番号	構造	分析データ
211		LCMS m/z [M+1]: 642.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.09-4.40 (m, 4H), 3.68-4.06 (m, 2H), 3.41-3.58 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 2.71-3.09 (m, 2H), 2.14-2.52 (m, 4H).
212		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.69-4.78 (m, 2H), 4.56-4.61 (m, 1H), 3.82-4.08 (m, 2H), 3.40-3.82 (m, 8H), 2.11-2.73 (m, 6H), 1.41-1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
213		LCMS m/z [M+1]: 624.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 55.2 Hz, 1H), 4.69-4.88 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 4H), 3.89-4.05 (m, 3H), 3.45-3.53 (m, 5H), 2.11-2.73 (m, 6H).
214		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 3H), 3.85-3.86 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.35-3.57 (m, 3H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 2.28-2.30 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

10

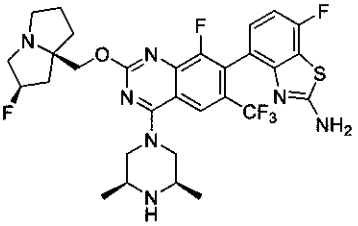
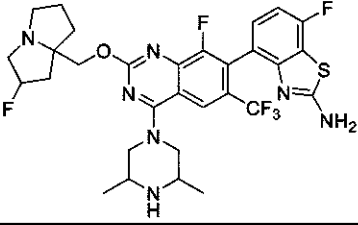
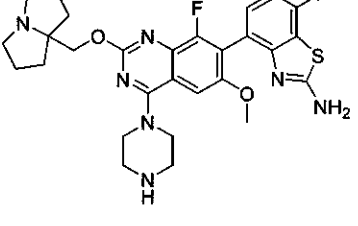
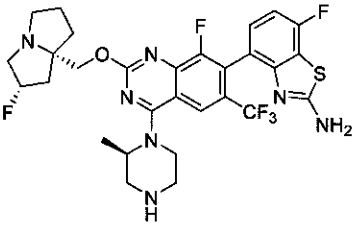
20

30

40

50

【表 7 - 1 2】

化合物番号	構造	分析データ
215		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45-5.57 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 3H), 3.87-4.10 (m, 1H), 3.31-3.66 (m, 6H), 2.14-2.73 (m, 6H), 1.28-1.44 (m, 8H).
215a		
216		LCMS m/z [M+1]: 590.29 ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28 (dd, J= 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (dt, J= 11.7, 5.7 Hz, 2H), 3.51 (t, J= 6.7 Hz, 4H), 3.30 -3.23 (m, 2H), 2.41 - 2.05 (m, 8H).
218		LCMS m/z [M+1]: 638.21 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.50 (d, J=51.2 Hz, 1H), 4.96-5.50 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 2H), 4.43-4.56 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.39-3.56 (m, 5H), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 2H), 2.29-2.32 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.66 (d, J= 6.8Hz, 3H).

10

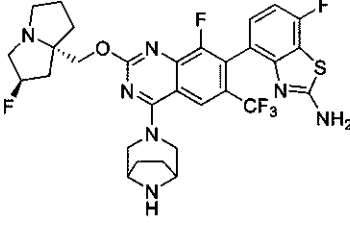
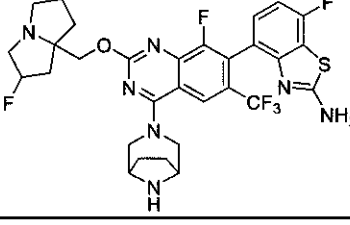
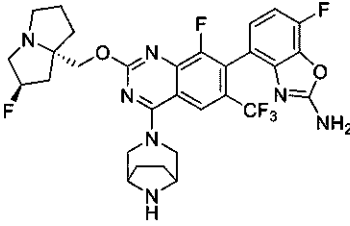
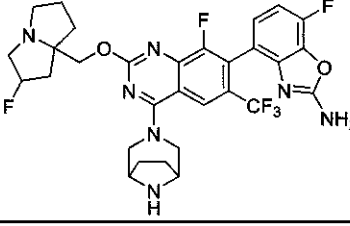
20

30

40

50

【表 7 - 1 3】

化合物番号	構造	分析データ
219		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 6.98 - 7.09 (m, 1H), 5.38 - 5.67 (m, 1H), 4.65 - 4.77 (m, 3H), 4.22 - 4.31 (m, 2H), 3.82 - 4.10 (m, 6H), 3.45 - 3.53 (m, 1H), 2.58 - 2.75 (m, 2H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 2.05 - 2.22 (m, 5H).
219a		
220		LCMS m/z [M+1]: 634.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 7.03 (m, 1H), 5.50 - 5.64 (m, 1H), 4.67 - 4.82 (m, 3H), 4.23 - 4.31 (m, 2H), 3.83 - 4.09 (m, 6H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 2.56 - 2.77 (m, 2H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.07 - 2.23 (m, 5H).
220a		

10

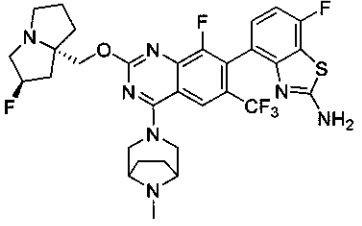
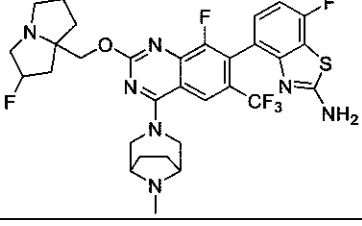
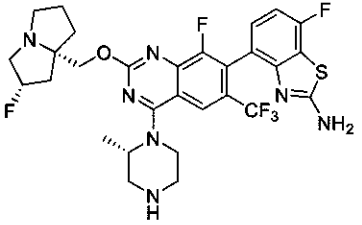
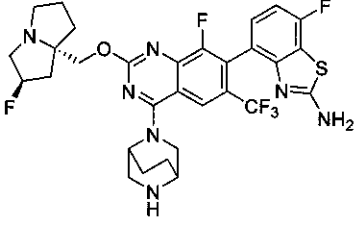
20

30

40

50

【表 7 - 1 4】

化合物番号	構造	分析データ
221		LCMS m/z [M+1]: 664.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.65 (m, 1H), 4.67 - 4.72 (m, 2H), 4.11 - 4.19 (m, 2H), 3.99 - 4.08 (m, 3H), 3.85 - 3.96 (m, 3H), 3.43 - 3.52 (m, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 3H), 2.58 - 2.79 (m, 2H), 2.30 - 2.47 (m, 5H), 2.08 - 2.21 (m, 3H).
221a		
222		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.79-5.00 (m, 2H), 4.76-4.79 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 3.93-4.04 (m, 2H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.14-2.173 (m, 1H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
223		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.32(s, 1H), 7.12-7.20(m, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 5.49-5.62(m, 1H), 5.18(s, 1H), 4.67-4.69(m, 2H), 4.52-4.55(m, 1H), 4.39-4.42(m, 1H), 3.79-3.99(m, 6H), 3.57-3.63(m, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 2.05-2.71(m, 10H).

10

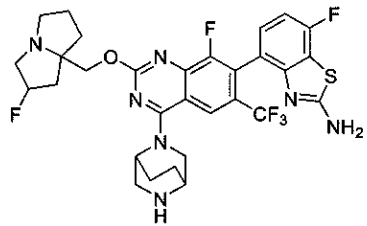
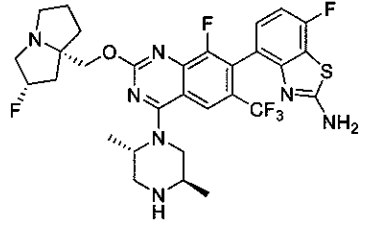
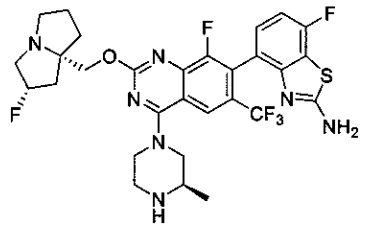
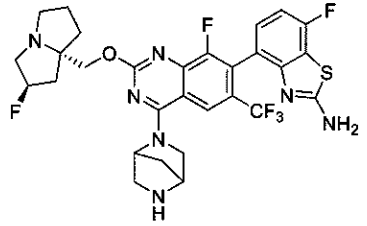
20

30

40

50

【表 7 - 1 5】

化合物番号	構造	分析データ
223a		
224		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.24 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=50.8 Hz, 1H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.02-4.16 (m, 3H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 3H), 2.64-2.78 (m, 1H), 2.39-2.53 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.59 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 1.45 (d, J= 6.4 Hz, 3H).
225		LCMS m/z [M+1]: 638.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 4.49-4.66 (m, 2H), 3.99-4.21 (m, 1H), 3.75-3.99 (m, 2H), 3.40-3.72 (m, 6H), 2.11-2.79 (m, 6H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
226		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H).

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 6】

化合物番号	構造	分析データ
226a		
227		LCMS m/z [M+1]: 588.09 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.45 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.71 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.49 - 2.08 (m, 8H).
228		LCMS m/z [M+1]: 622.36 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 2.20 - 1.91 (m, 8H).
229		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.44-5.57 (m, 1H), 4.77-4.79 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.45-3.67 (m, 6H), 2.67-2.72 (m, 1H), 2.14-2.53 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 3H).

10

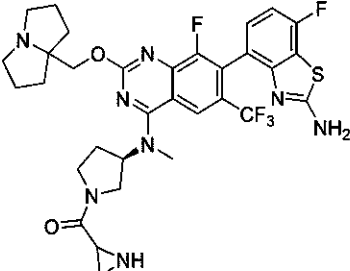
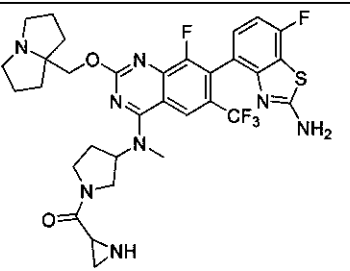
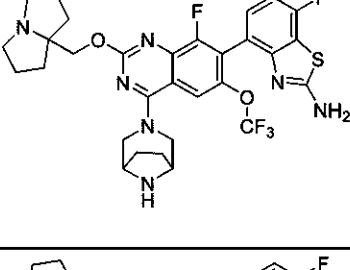
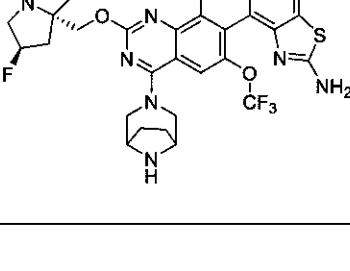
20

30

40

50

【表 7 - 1 7】

化合物番号	構造	分析データ
230		LCMS m/z [M+1]: 689.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.37-8.40 (m,1H),7.29-7.35 (m,1H),7.17-7.25 (m,1H), 6.97 (t, J=8.8 Hz,1H),5.25-5.52 (m,1H),4.58 (s, 2H), 3.80-4.23 (m, 4H),3.48-3.69 (m, 7H), 3.09-3.21 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 1.85-2.63 (m, 10H).
230a		
231		LCMS m/z [M+1]: 648.08 ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 2H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.41 - 2.03 (m, 12H).
232		LCMS m/z [M+1]: 666.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H).

10

20

30

40

50

【表 7 - 1 8】

化合物番号	構造	分析データ
232a		
233		LCMS m/z [M+1]: 650.2
233a		
234		LCMS m/z [M+1]: 650.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.50-5.63 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.88-4.04 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.32-2.75 (m, 5H), 2.10-2.17 (m, 5H).
235		LCMS m/z [M+1]: 661.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.96 - 5.21 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.46-4.61 (m, 2H), 4.15-4.34 (m, 1H), 3.76-3.98 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.46-2.60 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.08-2.18 (m, 4H), 2.03 (s, 1H).

10

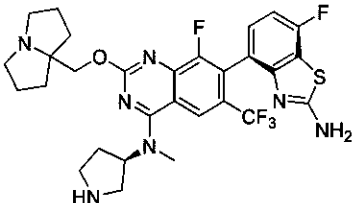
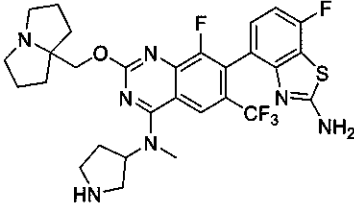
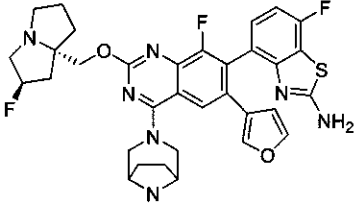
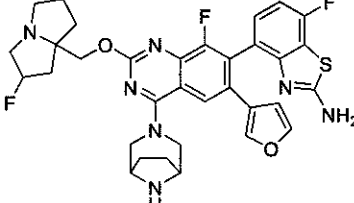
20

30

40

50

【表 7 - 1 9】

化合物番号	構造	分析データ
236		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.26 - 5.36 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.80-3.80 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.51 (m, 3H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 3H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H).
236a		
237		LCMS m/z [M+1]: 648.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.87 (s, 1H), 7.33 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.57 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.76-4.84 (m, 3H), 4.68-4.73 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.08-2.22 (m, 5H).
237a		

10

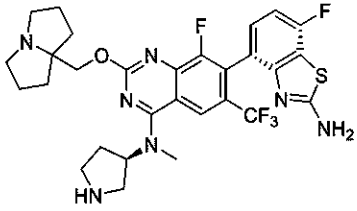
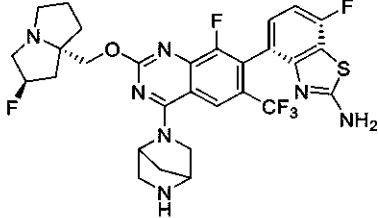
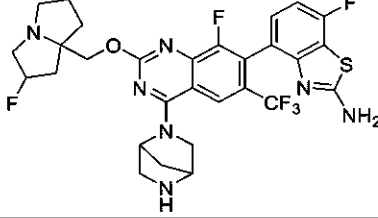
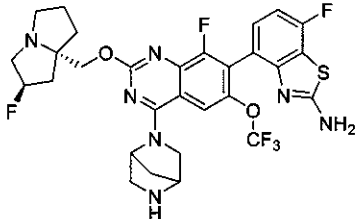
20

30

40

50

【表 7 - 2 0】

化合物番号	構造	分析データ
238		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26-5.36 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 12.1, 8.9 Hz, 1H), 3.64-3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.38-3.50 (m, 3H), 3.25-3.25 (m, 1H), 2.50-2.63 (m, 1H), 2.08 - 2.47 (m, 10H).
239		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27(s, 1H), 7.10-7.26 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.51 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=11.2 Hz 1H), 3.80-4.04 (m, 4H), 3.31-3.57 (m, 3H), 2.60-2.78 (m, 2H), 2.10-2.47 (m, 6H).
239a		
240		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.47-5.60 (m, 2H), 4.61-4.66 (m, 3H), 4.48-4.51 (m, 1H), 3.43-4.16 (m, 7H), 2.03-2.70 (m, 8H).

10

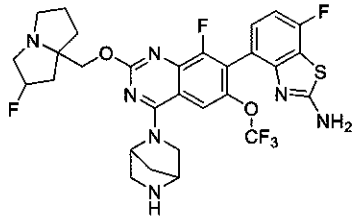
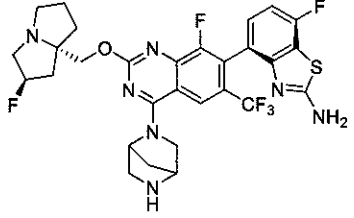
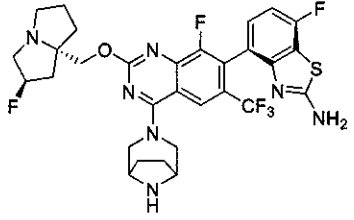
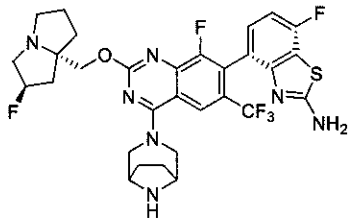
20

30

40

50

【表 7 - 2 1】

化合物番号	構造	分析データ
240a		
241		LCMS m/z [M-1]: 636.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.20 (d, J=5.6 Hz 1H), 7.0 (t, J=9.2 Hz 1H), 5.50-5.70 (m, 2H), 4.55-4.80 (m, 4H), 4.22 (d, J=10.8 Hz 1H), 3.86-4.10 (m, 3H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.10-2.45 (m, 6H).
245		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.32 及 5.45 (m, 1H), 4.59-4.84 (m, 2H), 4.36-4.55 (m, 2H), 3.73-3.84 (m, 4H), 3.39-3.76 (m, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 1.87-2.25 (m, 10 H).
246		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 5.43 及 5.56 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.54-4.59 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.87-2.25 (m, 10 H).

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 2】

化合物番号	構造	分析データ
247		LCMS m/z [M-1]: 608.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.19-7.30 (m, 1H), 6.98 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 52.2 Hz, 1H), 5.18-5.31 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 2H), 4.52 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37-4.49 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 3H), 3.40-3.53 (m, 1H), 2.57-2.72 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H).
247a		
248		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.72 (m, 2H), 3.80-3.92 (m, 4H), 3.62-3.65 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 3H), 2.53-2.63 (m, 3H), 2.32-2.44 (m, 4H), 2.15 (m, 1H).
248a		
249		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.00-5.03 (m, 2H), 4.70-4.71 (m, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 2.52-2.69 (m, 3H), 2.30-2.43 (m, 4H), 2.15 (m, 1H).
250		LCMS m/z [M+1]: 620.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 3H), 3.67-3.69 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.15-2.34 (m, 8H)

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 3】

化合物番号	構造	分析データ
254		
254a		
255		LCMS m/z [M+1]: 674.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.64-4.83 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.08 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.58-2.80 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 3H), 2.03-2.24 (m, 5H).
255a		
256		LCMS m/z (M+H): 666.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.60-4.83 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.85-4.10 (m, 5H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.56-2.80 (m, 2H), 2.30-2.52 (m, 3H), 1.83-2.23 (m, 5H).
256a		

10

20

30

40

50

【表 7 - 2 4】

化合物番号	構造	分析データ
257		
257a		
258		LCMS m/z [M+1]: 607.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.07 (t, 1H), 5.66 (s, 0.5 H), 5.53 (s, 0.5H), 4.91-4.76 (m, 3H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.09-3.84 (m, 4H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.24-1.97 (m, 5H), 1.40-1.32 (m, 2H).
258a		
259		
259a		

10

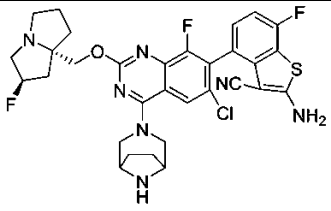
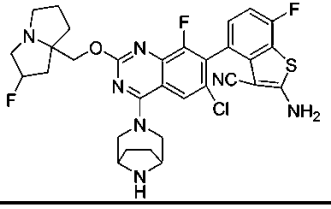
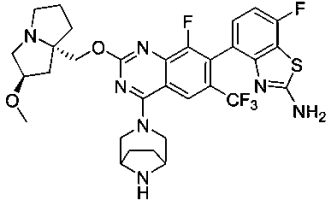
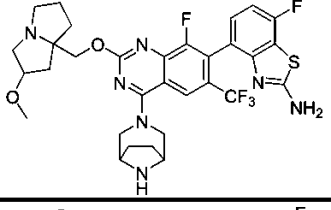
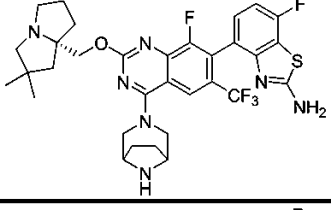
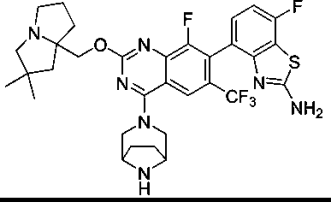
20

30

40

50

【表 7 - 2 5】

化合物番号	構造	分析データ
260		LCMS m/z [M+1]: 640.35 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J= 8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J= 9.5, 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J= 48.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 4.01 - 3.86 (m, 5H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 5H).
260a		
261		LCMS m/z [M+1]: 662.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.72-4.81 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 3H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.46-3.57 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.24-2.50 (m, 4H), 2.03-2.19 (m, 6H).
261a		
262		
262a		

10

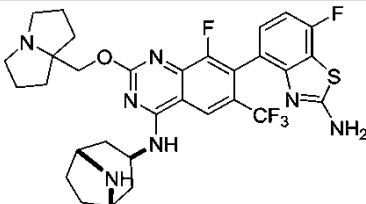
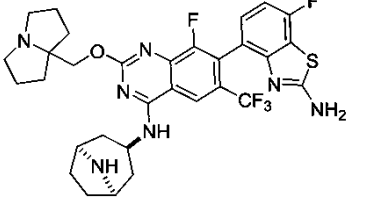
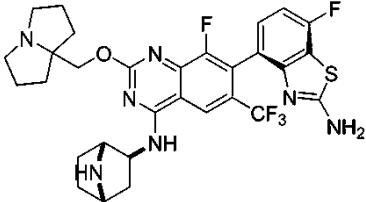
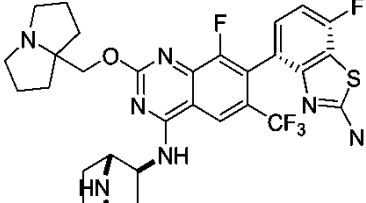
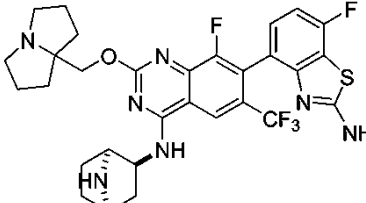
20

30

40

50

【表 7 - 2 6】

化合物番号	構造	分析データ
263		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.88 (dq, J = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 3.0 Hz, 2H), 3.71 (ddd, J = 11.8, 7.4, 6.0 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 2.41 - 2.03 (m, 14H).
264		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.12 (p, J = 3.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 10.8, 6.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.47 (ddt, J = 16.2, 6.7, 3.4 Hz, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 3H), 2.31 (ddd, J = 12.8, 9.2, 6.1 Hz, 3H), 2.23 (p, J = 5.4, 4.4 Hz, 5H), 2.17 - 2.06 (m, 4H).
265		LCMS m/z [M+1]: 632.1 ¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (s, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 2.53 - 1.81 (m, 15H).
266		LCMS m/z [M+1]: 632.1 ¹ H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 6.9, 6.2 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 4.50 (ddt, J = 21.8, 7.7, 4.2 Hz, 2H), 4.40 (p, J = 4.2 Hz, 1H), 3.69 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.58 - 1.80 (m, 15H).
267		

10

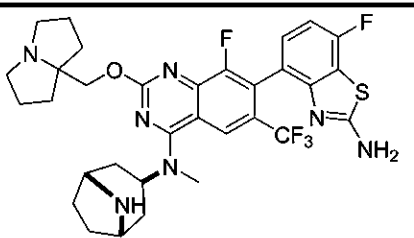
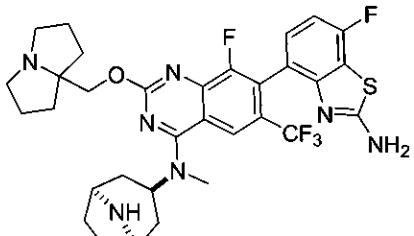
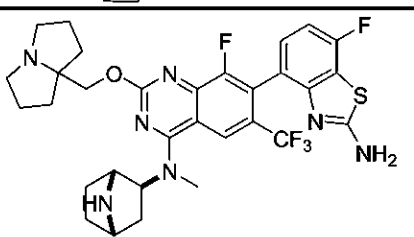
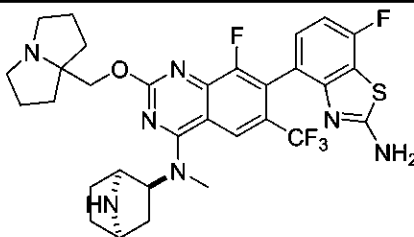
20

30

40

50

【表 7 - 2 7】

化合物番号	構造	分析データ
268		LCMS m/z [M+1]: 660.2 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.32 (td, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.34 (tt, J = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 12.1 Hz, 2H), 4.27 (p, J = 3.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.60 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.34 - 3.22 (m, 3H), 2.43 - 1.96 (m, 15H).
269		
270		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (q, J = 7.2, 6.5 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.61 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.11 (dq, J = 11.6, 6.1, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.41 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.31 (ddd, J = 17.7, 13.7, 7.1 Hz, 2H), 2.24 (ddd, J = 16.1, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 6H), 2.07 - 1.83 (m, 2H).
271		LCMS m/z [M+1]: 646.3 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 9.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.32 (dd, J = 12.8, 6.9 Hz, 4H), 2.29 - 2.08 (m, 6H), 2.08 - 1.82 (m, 3H).

10

20

30

40

50

【表 7-28】

化合物番号	構造	分析データ
272		LCMS m/z [M+1]: 707.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.17 (s,1H),7.18-7.24 (m,1H),7.0 (t,J = 8.8 Hz, 1H), 5.56(d, J = 51.6 Hz,1H),4.80-4.84 (m, 1H)4.57-4.79(m,4H),4.41-4.46 (m,1H),4.03-4.11 (m, 2H),3.81-3.99 (m,4H),3.69-3.79 (m, 1H),3.42-3.51 (m, 1H),2.53-2.76 (m,2H)2.28-2.48 (m, 3H),2.02-2.20 (m,2H),1.82-2.00 (m,3H).
273		LCMS m/z [M+1]: 693.2 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.21 (s,1H), 7.20-7.25 (m,1H),7.01 (t,J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.52-4.74 (m,4H), 4.44 (s,2H),3.77-4.07 (m,5H), 3.42-3.50 (m,1H),2.54-2.7 (m, 2H),2.30-2.47 (m, 3H),2.10-2.22 (m,1H), 1.95-2.03 (m, 2H),1.73-1.85 (m,2H).
274		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.61-3.72 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.48 (m, 2H), 2.68 (s, 6H), 2.10-2.35 (m, 8H).
276		LCMS m/z [M+1]: 677.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.2 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.39-3.55 (m, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 1.91-2.62(m, 10H).

10

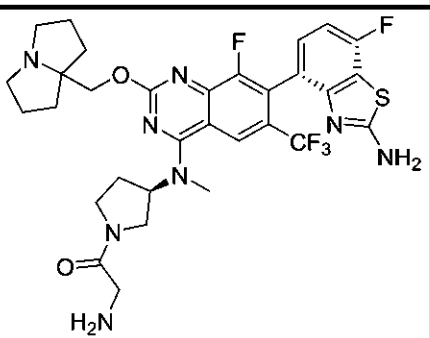
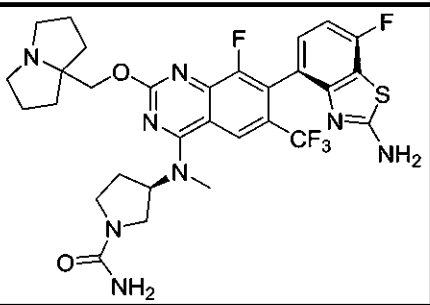
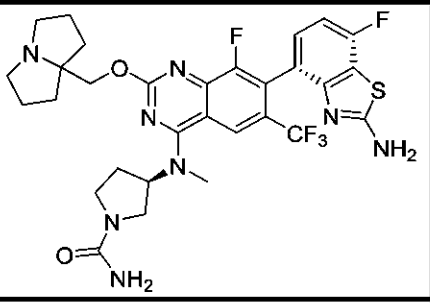
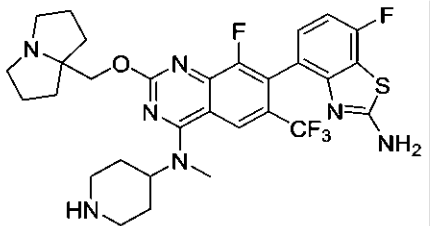
20

30

40

50

【表 7 - 2 9】

化合物番号	構造	分析データ
277		LCMS m/z [M+1]: 677.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31-8.40 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.76-4.21 (m, 4H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.19-3.30 (m, 2 H), 1.91-2.62 (m, 10H).
278		LCMS m/z [M+1]: 663.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.61-4.73 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H).
279		LCMS m/z [M+1]: 663.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.25-5.37 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.53-3.79 (m, 3H), 3.39-3.58 (m, 5H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.03-2.54 (m, 10H).
280		LCMS m/z [M+1]: 634.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.18-7.24 (m,1H), 6.99 (t, J= 8.8 Hz, 1H), 4.92-5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58-3.73 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 4H), 2.05-2.35 (m, 12H).

10

20

30

【1 4 0 2】

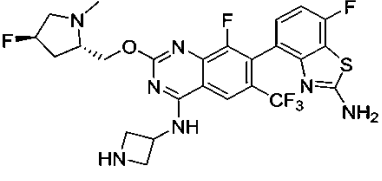
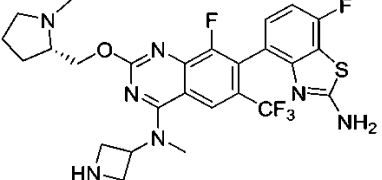
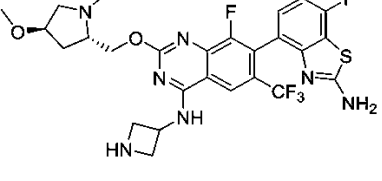
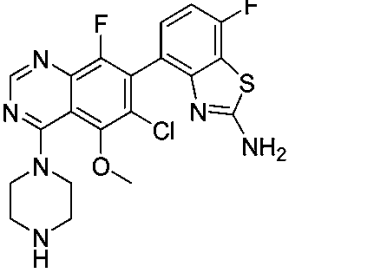
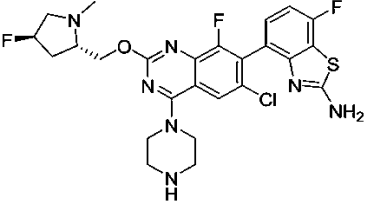
本開示のさらなる化合物を表 8 に示す。

40

50

【表 8 - 1】

表 8. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
119		LCMS m/z [M+1]: 584.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.57 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H), 6.99 (td, J= 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J= 2.8, 51.6 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.19-4.31 (m, 1H), 3.95-4.16 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.25-2.49 (m, 1H).
121		
122		LCMS m/z [M+1]: 596.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 5.14 - 5.31 (m, 1H), 4.91-4.97 (m, 2H), 4.61-4.68 (m, 1H), 4.33 - 4.56 (m, 4H), 4.07-4.16 (m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H).
125		LCMS m/z [M+1]: 463.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): 8.72 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 3.95-4.10 (br, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H).
128		LCMS m/z [M+1]: 564.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 5H), 3.58-3.73 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.60-2.74 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

化合物番号	構造	分析データ
129		
130		
131		
132		LCMS m/z [M+1]: 598.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 72 Hz, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.46-4.51 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.01-4.03 (m, 1H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 3H), 3.40-3.53 (m, 2H).
133		LCMS m/z [M+1]: 564.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.88-7.21 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.18-5.32 (m, 2H), 4.62-4.69 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 2H), 3.60-3.98 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 3H).
134		LCMS m/z [M+1]: 576.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.20 - 7.25 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 5.52-5.62 (m, 1H), 5.39 - 5.52 (m, 1H), 4.62-5.10 (m, 6H), 4.18-4.30 (m, 1H), 3.88-4.15 (m, 1H), 3.79-3.88 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.62 - 2.77 (m, 2H), 2.21-2.50 (m, 2H).

10

20

30

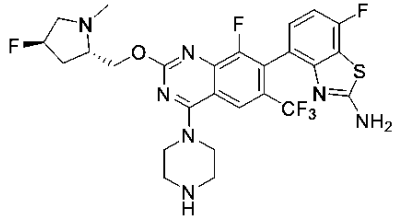
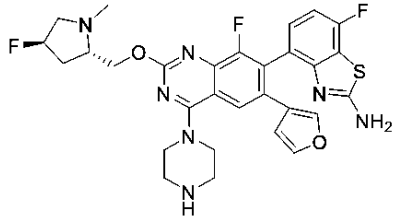
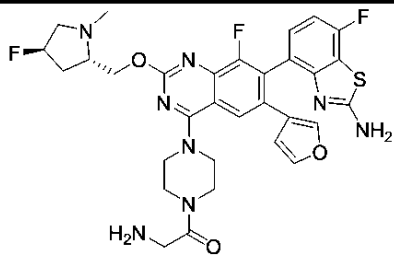
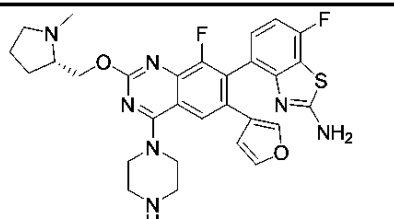
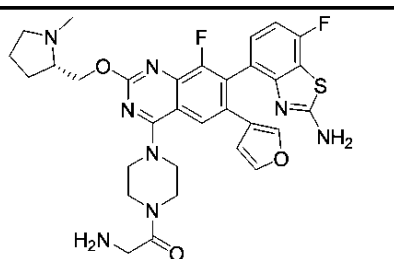
40

50

【表 8 - 3】

化合物番号	構造	分析データ
135		LCMS m/z [M+1]: 582.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.21 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.44 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.23-5.30 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.35-4.85 (m, 4H), 4.01-4.28 (m, 2H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.32-2.44 (m, 1H).
136		LCMS m/z [M+1]: 556.1 ¹ HNMR (700 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.86 (tt, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.33 (s, 1H).
137		LCMS m/z [M+1]: 639.4 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.94-7.10 (m, 3H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.69-4.85 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.70-3.98 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H).
138		
139		LCMS m/z [M+1]: 469.15 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 1H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.21 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 1H).

【表 8 - 4】

化合物番号	構造	分析データ
140		LCMS m/z [M+1]: 598.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.16-7.28(m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.96-5.08(m, 1H), 4.82-4.66 (m, 1H), 3.97-4.35 (m, 6H), 3.61-3.75(m, 1H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.29-2.86(m, 2H).
141		LCMS m/z [M+1]: 596.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.47 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 4.99-5.18(m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.95-4.31(m, 6H), 3.57-3.85(m, 1H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.25-2.75(m, 2H).
142		LCMS m/z [M+1]: 653.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.92 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.11-5.32 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.56 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.00-4.09 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.50-3.68 (m, 1H), 2.69-2.85 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.28-2.41 (m, 1H), 1.96-2.15 (m, 1H).
143		LCMS m/z [M+1]: 578.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 - 7.14(m, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90 - 5.00 (m, 2H), 4.66 - 4.75 (m, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.86 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.80 (m, 1H), 3.45 - 3.57 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.36 - 2.48 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.03 - 2.16 (m, 2H).
144		LCMS m/z [M+1]: 635.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.90-5.08 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.14-4.29 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.36-2.50 (m, 1H), 2.18-2.30 (m, 1H), 2.05-2.18 (m, 2H).

10

20

30

40

50

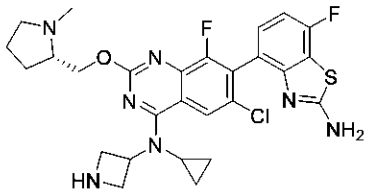
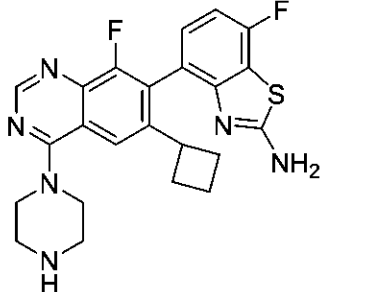
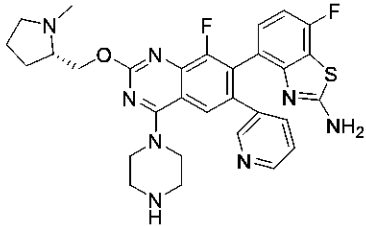
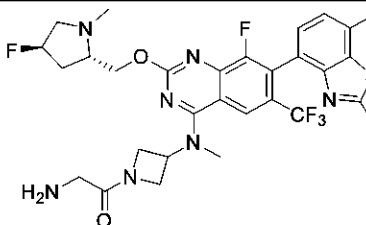
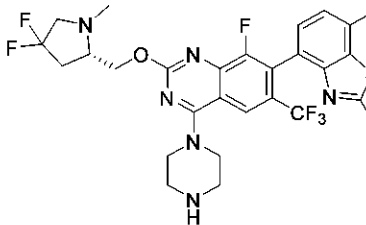
10

20

30

40

【表 8 - 6】

化合物番号	構造	分析データ
152		LCMS m/z [M+1]: 572.2
154		LCMS m/z [M+1]: 453.18 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (m, 4H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 2.28 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 3H).
155		LCMS m/z [M+1]: 589.28 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84-7.61 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.94 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.29 - 2.07 (m, 3H).
156		LCMS m/z [M+1]: 655.1
160		LCMS m/z [M+1]: 616.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.65 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 4.74-4.77 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 5H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.47 (s, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 1H).

10

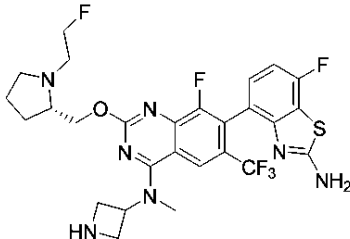
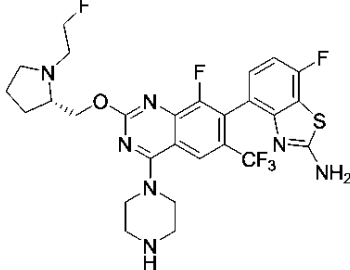
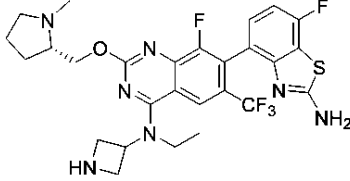
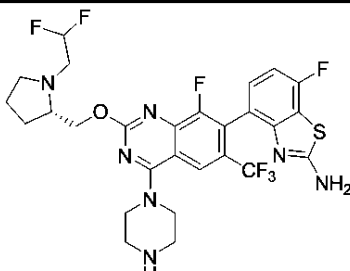
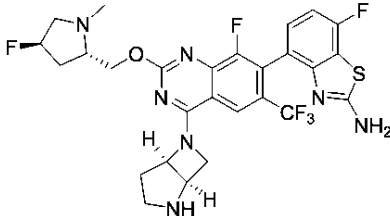
20

30

40

50

【表 8 - 7】

化合物番号	構造	分析データ
166		LCMS m/z [M+1]: 612.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 1H), 7.12-7.24 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.01-5.27 (m, 4H), 4.79-4.88 (m, 2H), 4.12-4.27 (m, 1H), 3.81-3.96 (m, 5H), 3.60-3.76 (m, 4H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.18-2.20 (m, 3H).
168		LCMS m/z [M+1]: 612.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 4.17-4.29 (m, 4H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.72-3.92 (m, 1H), 3.42-3.71 (m, 6H), 3.35-3.42 (m, 2H), 2.05-2.50 (m, 4H).
170		LCMS m/z [M+1]: 594.1 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05-5.35 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.35-4.50 (m, 1H), 4.15-4.30 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.55-3.85 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.60 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
172		LCMS m/z [M+1]: 630.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 53.3 Hz, 1H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 6H), 3.64-3.97 (m, 2H), 3.38-3.50 (m, 5H), 2.03-2.44 (m, 4H).
174		LCMS m/z [M+1]: 610.0

10

20

30

40

50

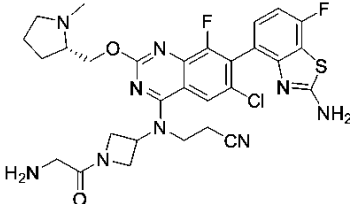
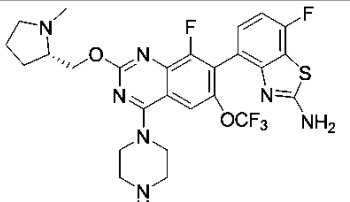
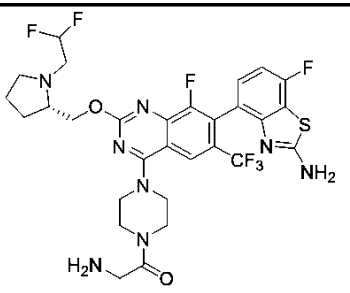
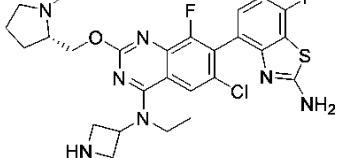
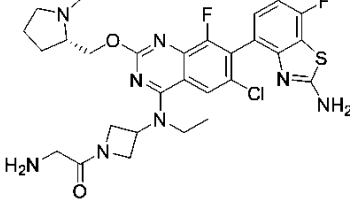
10

20

30

40

【表 8 - 9】

化合物番号	構造	分析データ
183		LCMS m/z [M+1]: 642.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.43-4.66 (m, 3H), 4.18-4.24 (m, 3H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 3H).
191		LCMS m/z [M+1]: 596.26 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 4.19 - 3.99 (m, 4H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 4H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 1H), 2.27-2.00 (m, 3H).
193		LCMS m/z [M+1]: 687.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.17 - 7.25 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 4.02-4.19 (m, 8H), 4.03 (s, 3H), 3.69 - 3.96 (m, 6H), 3.35 - 3.54 (m, 1H), 1.98 - 2.48 (m, 4H).
196		LCMS m/z [M+1]: 560.0 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 2H), 4.79-4.83 (m, 3H), 4.42-4.48 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 3H), 3.20-3.3 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.39-2.52 (m, 1H), 2.14-2.21 (m, 3H), 1.57 (t, J = 6.8 Hz, 3H).
197		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.21-7.22 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14-5.29 (m, 1H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.17-4.47 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.88-3.94 (m, 2H), 3.72-3.87 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 3H).

10

20

30

40

50

【表 8 - 10】

化合物番号	構造	分析データ
200		LCMS m/z [M+1]: 574.13 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.02 - 0.49 (m, 4H).
203		LCMS m/z [M+1]: 590.79 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.67 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.53 (m, 1H), 4.15 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 3.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.89 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H).
204		LCMS m/z [M+1]: 616.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.52 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95-4.99 (m, 1H), 4.76-4.81 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.57-3.74 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.71-2.87 (m, 4H), 2.49-2.59 (m, 1H).
205		LCMS m/z [M+Na]: 548.17 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 0.5H), 7.81 (s, 0.5H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 0.44H), 7.48 - 7.42 (m, 0.48H), 7.26 (d, J = 5.7 Hz, 0.6H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 1H), 4.29-4.20 (s, 4H), 3.58-3.48 (s, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 4H), 3.12 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.20 (m, 5H).
208		LCMS m/z [M+1]: 576.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 4.96-5.10 (m, 3H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.43-4.58 (m, 5H), 3.88-3.99 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 3H), 2.37-2.50 (m, 1H), 2.05-2.27 (m, 3H).
217		LCMS m/z [M+1]: 562.19 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 54.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.19 (m, 3H).

10

20

30

40

50

【表 8 - 1 1】

化合物番号	構造	分析データ
242		LCMS m/z [M+1]: 447.0 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 2H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H).
243		LCMS m/z [M+1]: 459.0 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.29 - 5.14 (m, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.16 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 25.5, 13.2 Hz, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 1H).
244		LCMS m/z [M+1]: 459.0 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.92 (m, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 2H), 2.14 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 10.8 Hz, 2H).
251		LCMS m/z [M+1]: 662.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.14 (s,1H), 7.17-7.22 (m,1H),6.99 (t,J = 8.4 Hz, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 4.48 (dd, J = 12 Hz, 49.2 Hz, 2H),4.25 (s, 2H), 4.00-4.12 (m,2H), 3.70-3.96 (m, 6H),3.32-3.41 (m, 2H), 3.12-3.26 (m,2H),2.07-2.19 (m,4H),0.97-1.02 (m,2H),0.85-0.92 (m,2H).
252		LCMS m/z [M+1]: 664.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.15 (s,1H), 7.17-7.22 (m,1H),7.0 (t,J = 8.8Hz,1H), 5.45 (d, J = 54.4 Hz,1H), 4.72(d, J = 14 Hz, 2H),4.31-4.65 (m, 2H),4.24 (s, 2H),3.93 (d, J = 13.2 Hz,3H),3.15-3.67 (m, 5H),2.25-2.45 (m,2H)2.05-2.19 (m, 4H),0.85-1.01 (m,4H).

10

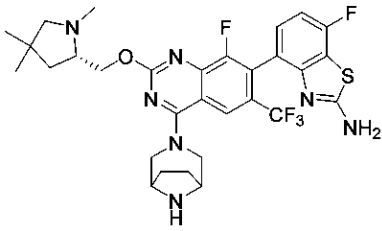
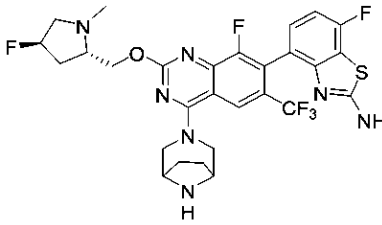
20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

化合物番号	構造	分析データ
253		LCMS m/z [M+1]: 634.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₄ O) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.70-4.81 (m, 3H), 4.21-4.30 (m, 2H), 4.02-4.13 (m, 1H), 3.95 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.44-3.59 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.90-2.28 (m, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).
275		LCMS m/z [M+1]: 624.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.15-7.27 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.95-5.10 (m, 1H), 4.71-4.79 (m, 3H), 4.19-4.35 (m, 3H), 3.89-4.19 (m, 3H), 3.56-3.78 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.50-2.79 (m, 1H), 2.35-2.48 (m, 1H), 1.85 - 2.28 (m, 4H).

【1 4 0 3】

本開示のさらなる化合物を表 9 に示す。

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 9. 選択された本開示の化合物。

化合物番号	構造	分析データ
151		LCMS m/z [M+1]: 647.1
201		LCMS m/z [M+1]: 634.2
281		LCMS m/z [M+1]: 614.35 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 51.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.38 (br s, 1H), 4.13 - 3.73 (m, 8H), 3.70 - 3.35 (m, 4H), 2.82 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.26 (m, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.46 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 6.7, 2.4 Hz, 3H).
282		LCMS m/z [M+1]: 650.4 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 - 6.60 (m, 1H), 5.58 (d, J = 51.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.04 - 3.68 (m, 8H), 3.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 17.6, 8.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.51 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 3H).
283		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.83-4.19 (m, 5H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 2H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.12-2.47 (m, 5H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

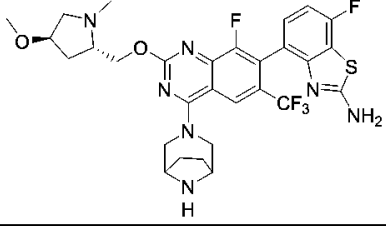
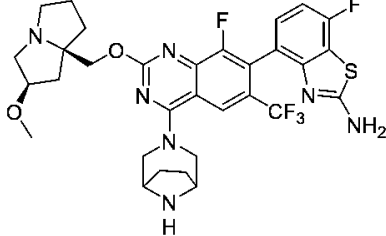
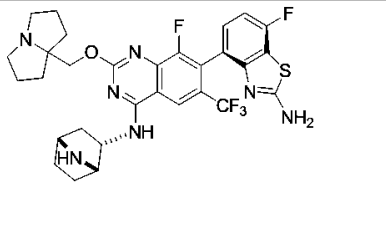
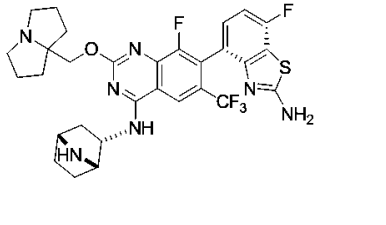
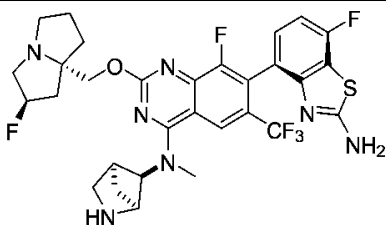
20

30

40

50

【表 9 - 2】

化合物番号	構造	分析データ
284		LCMS m/z [M+1]: 636.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61-5.00 (m, 5H), 4.04-4.30 (m, 4H), 3.79-4.00 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.47-2.66 (m, 1H), 1.96-2.24 (m, 5H).
285		LCMS m/z [M+1]: 662.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.76-4.84 (m, 2H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.76-3.88 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.43-2.52 (m, 2H), 2.27-2.40 (m, 3H), 2.08-2.19 (m, 5H).
286		LCMS m/z [M+1]: 632.2 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 4.72 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 6H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.92 (d, J = 15.5 Hz, 1H).
287		LCMS m/z [M+1]: 632.2 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 8.4 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68 (tt, J = 11.1, 6.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (dq, J = 13.4, 9.2, 5.2 Hz, 3H), 2.12 (dp, J = 13.2, 6.3, 5.8 Hz, 6H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.93 (d, J = 11.9 Hz, 2H).
288		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.65-4.77 (m, 3H), 3.99-4.06 (m, 1H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.33-3.56 (m, 8H), 2.57-2.74 (m, 2H), 2.30-2.48 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

10

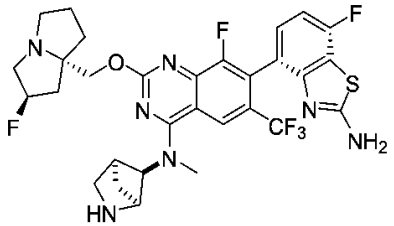
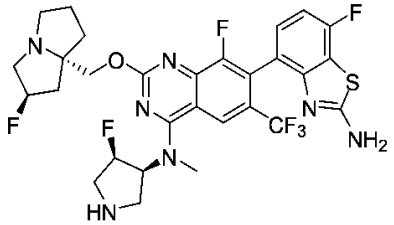
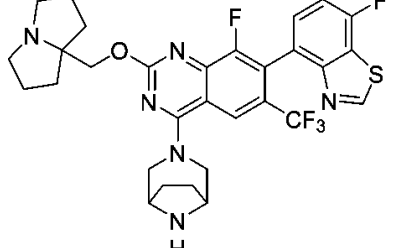
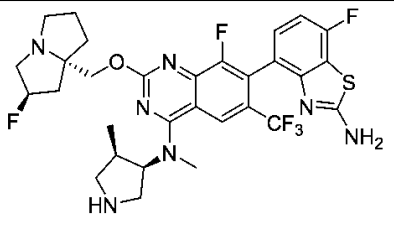
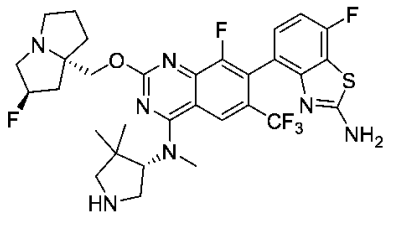
20

30

40

50

【表 9 - 3】

化合物番号	構造	分析データ
289		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.2 Hz, 2H), 4.65-4.78 (m, 3H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 3.32-3.63 (m, 8H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 3H), 2.13-2.23 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 1.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H).
290		LCMS m/z [M+1]: 656.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 4.64-4.75 (m, 2H), 3.73-4.06 (m, 7H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 1H), 2.15-2.72 (m, 6H).
291		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 4.76-4.79 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.09-2.35 (m, 12H).
292		LCMS m/z [M+1]: 652.2 ¹ HNMR(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.17-7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J=50.8 Hz, 1H), 5.14-5.22 (m, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 3.80-4.01 (m, 5H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.14 (d, J= 7.2 Hz, 3H).
293		LCMS m/z [M+1]: 663.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45-5.65 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 4.95-5.11 (m, 1H), 4.63-4.75 (m, 2H), 3.80-4.03 (m, 5H), 3.52-3.71 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.50-2.78 (m, 2H), 2.24-2.50 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

化合物番号	構造	分析データ
294		LCMS m/z $[M+1]$: 648.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.02 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.53-4.68 (m, 3H), 3.65-3.74 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.41 (m, 2H), 2.03-2.34 (m, 16H).
295		LCMS m/z $[M+1]$: 602.34 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, $J = 21.1$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 5.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 9.2, 8.5$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.21 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.69 (dq, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.22 (dddt, $J = 43.6, 18.7, 12.0, 5.6$ Hz, 8H), 1.66 (dd, $J = 19.3, 18.1$ Hz, 3H).
296		LCMS m/z $[M+1]$: 650.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.69-4.04 (m, 8H), 3.35-3.51 (m, 7H), 3.13-3.23 (m, 2H), 2.37-2.55 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 5】

化合物番号	構造	分析データ
297		LCMS m/z $[M+1]$: 652.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.28-5.51 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.40-3.99 (m, 13H), 2.39-2.60 (m, 4H), 0.86-0.98 (m, 4H).
299		LCMS m/z $[M+1]$: 664.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 51.6$ Hz, 1H), 4.89-4.95 (s, 2H), 4.68-4.77 (m, 2H), 3.82-4.09 (m, 7H), 3.43-3.53 (m, 1H), 2.56-2.78 (m, 2H), 2.31-2.78 (m, 3H), 2.04-2.26 (m, 6H), 1.66-1.75 (m, 1H).
300		LCMS m/z $[M+1]$: 666.2 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 51.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 21.6, 14.0$ Hz, 2H), 4.64-4.76 (m, 2H), 3.83-4.28 (m, 8H), 3.72 (s, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H).

10

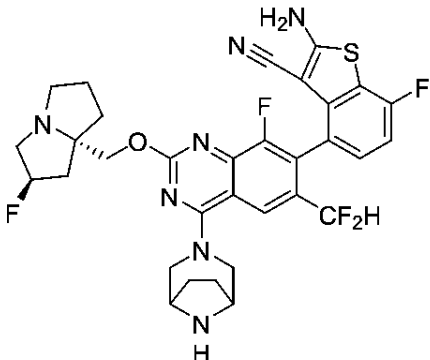
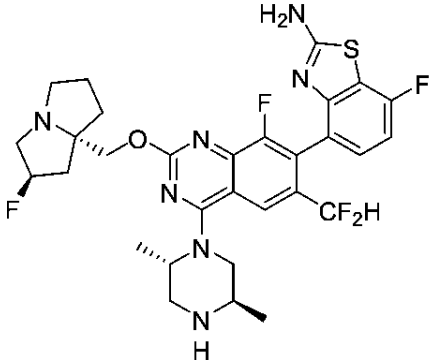
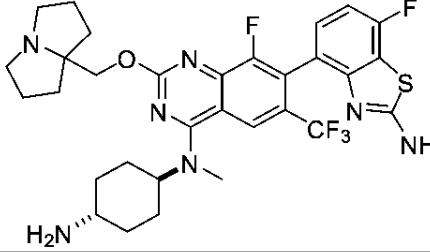
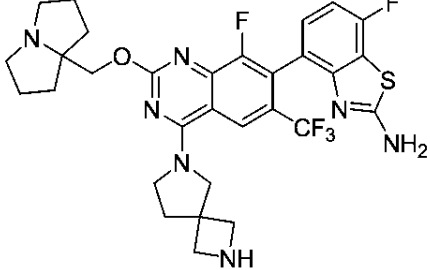
20

30

40

50

【表 9 - 6】

化合物番号	構造	分析データ
301		LCMS m/z $[M+1]$: 656.32 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 52.9$ Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 2.55 - 2.35 (m, 2H), 2.32 - 2.11 (m, 4H), 1.97 (s, 4H).
302		LCMS m/z $[M+1]$: 634.35 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 55.0$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 53.9$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 3H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.73 - 3.57 (m, 2H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 2.79 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.21 (m, 4H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
304		LCMS m/z $[M+1]$: 648.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 6.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.16-3.30 (m, 4H), 1.84-2.58 (m, 14H), 1.58-1.74 (m, 2H).
307		LCMS m/z $[M+1]$: 632.2 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.6, 5.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.36 - 4.11 (m, 7H), 3.73 (ddd, $J = 14.4, 6.8, 3.1$ Hz, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 2.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41 - 2.06 (m, 8H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 7】

化合物番号	構造	分析データ
308		LCMS m/z [M+1]: 660.2 ¹ HNMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 3.96 (m, 5H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39 - 2.05 (m, 10H), 1.93 (ddqt, J = 15.8, 12.5, 8.3, 4.0 Hz, 4H).
309		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 3.86-3.92 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.38-3.53 (m, 5H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.30-2.83 (m, 7H), 1.25-1.27 (m, 3H).
311		LCMS m/z [M+1]: 652.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.36 (s,1H), 7.19-7.27 (m,1H),7.00 (t,J = 8.0Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.28-5.39 (m, 1H),4.71 (s, 2H),3.79-4.01 (m, 5H),3.55 (s,3H),3.42-3.51 (m, 2H),2.58-2.86 (m, 3H),2.30-2.51 (m, 3H),2.08-2.22 (m,2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 3H).
312		LCMS m/z [M+1]: 664.3 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.37 (s,1H), 7.19-7.23 (m,1H),6.98 (t,J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.17-5.30 (m, 1H),3.75-4.12 (m, 6H),3.61 (s,3H),3.41-3.50 (m, 1H),3.21-3.30 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 2H),2.30-2.50 (m, 3H), 2.09-2.21 (m, 1H), 0.91-1.29 (m, 4H).
313		LCMS m/z [M+1]: 632.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.31 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.65-4.83 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.80-4.12 (m, 5H), 3.41-3.54 (m, 1H), 2.06-2.76 (m, 10H).

10

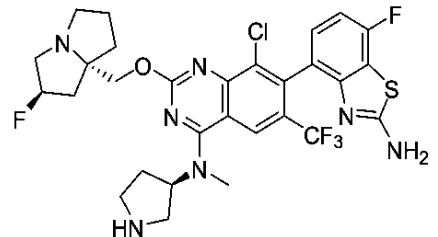
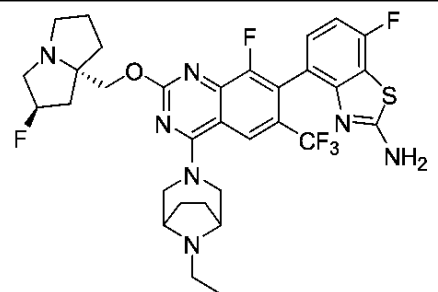
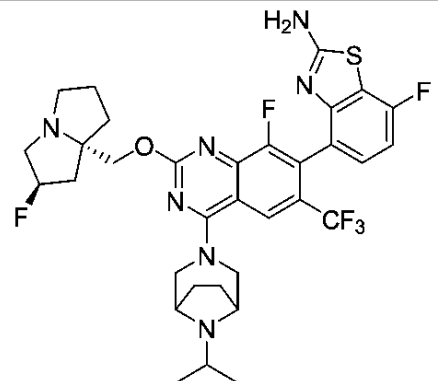
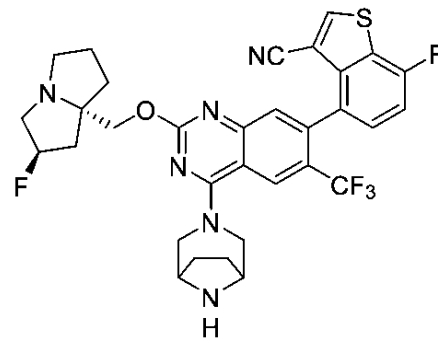
20

30

40

50

【表 9 - 8】

化合物番号	構造	分析データ
314		LCMS m/z [M+1]: 654.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.25-5.29 (m, 1H), 4.68-4.78 (m, 2H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.70-3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.33-2.69 (m, 8H), 2.08-2.21 (s, 1H).
315		LCMS m/z [M+1]: 678.4 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.17 (s,1H), 7.17-7.24 (m,1H),7.00(t,J = 8.8 Hz, 1H), 5.57(d, J = 52 Hz,1H),4.78-4.83 (m, 3H), 4.64-4.75 (m, 2H),4.19-4.32 (m, 2H),3.82-4.10 (m,5H),3.42-3.52 (m, 1H),3.17-3.27 (m, 1H),2.54-2.76 (m,2H)2.08-2.50 (m, 8H),1.40-1.52 (m,3H).
316		LCMS m/z [M+1]: 692.4 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.18 (s,1H), 7.18-7.25 (m,1H),7.01 (t,J = 9.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 52 Hz,1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 4.68-4.72 (m, 2H),4.22-4.52 (m, 2H),3.83-3.11 (m,5H),3.42-3.52 (m, 1H),3.15-3.25 (m, 1H),2.53-2.76 (m, 2H),2.02-2.47 (m,8H),1.43-1.54 (m,6H).
318		LCMS m/z [M+1]: 641.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.42 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.62-4.72 (m, 3H), 4.21-4.29 (m, 2H), 3.88-4.06 (m, 6H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.02-2.72 (m, 10H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 9】

化合物番号	構造	分析データ
319		LCMS m/z [M+1]: 650.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.88 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.63-4.84 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.86-3.99 (m, 5H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.31-2.45 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 5H).
320		LCMS m/z [M+1]: 690.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 4.62-4.76 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 3.84-4.07 (m, 5H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.55-2.74 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 3H), 2.09-2.12 (m, 5H).
322		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.55-4.79 (m, 2H), 3.81-4.06 (m, 4H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 3H), 2.52-2.77 (m, 3H), 2.26-2.49 (m, 4H), 2.09-2.12 (m, 1H).
323		LCMS m/z [M+1]: 656.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.32 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 3H), 4.23-4.24 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 5H), 3.47-3.50 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 5H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

化合物番号	構造	分析データ
324		LCMS m/z [M+1]: 704.4 ¹ HNMR(400MHz,CD ₃ OD)δ8.18 (s,1H),7.19-7.25 (m,1H),7.01 (t,J = 8.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 3H),4.65-4.78 (m, 2H),4.31-4.43 (m, 2H), 3.82-4.15 (m,5H),3.15-3.43 (m, 1H),3.03-3.13 (m, 1H),2.54-2.79 (m, 2H), 2.06-2.47 (m,8H)1.16-1.26 (m, 1H),0.79-0.86 (m,2H), 0.47-0.55 (m,2H).
325		LCMS m/z [M+1]: 665.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 50.8 Hz, 1H), 5.03-5.11 (m, 1H), 4.69-4.71 (m, 2H), 3.62-3.99 (m, 10H), 3.45-3.48 (m, 1H), 2.46-2.64 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).
326		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD)δ8.69 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.74-4.80 (m, 3H),3.71 (s, 2H), 3.48(s, 2H),3.27-3.32 (m, 3H), 3.04 (s, 2H),2.61 (s, 2H),2.10-2.37 (m, 8H),1.68 (s, 2H),1.30 (s, 1H).
327		LCMS m/z [M+1]: 646.2 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 4.76 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 4.31 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 3.72 (dt, J = 11.9, 6.5 Hz, 2H), 3.58 - 3.36 (m, 4H), 3.29 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.40 - 2.07 (m, 10H).
328		LCMS m/z [M+1]: 634 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ8.70 (s, 1H),7.21-7.24 (m, 1H),7.00-7.04 (m,1H),4.70-4.71 (m, 3H), 3.66-3.69 (m, 3H), 3.21-3.32 (m, 3H), 1.86-2.33 (m, 15H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

化合物番号	構造	分析データ
329		LCMS m/z [M+1]: 634 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.65 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 4.71-4.72 (m, 2H), 4.78-4.79 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.27-3.28 (m, 3H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.22-2.25 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 6H), 1.44-1.65 (m, 5H).
330		LCMS m/z [M+1]: 688.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.63-4.80 (m, 2H), 4.37-4.59 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.89-3.97 (m, 3H), 3.31-3.62 (m, 5H), 2.38-2.41 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 4H), 0.84-0.96 (m, 4H).
331		LCMS m/z [M+1]: 642.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.71 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.78-4.86 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.22-4.34 (m, 2H), 3.92-4.09 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 1.97-2.39 (m, 12H).
332		LCMS m/z [M+1]: 646 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) 8.23 (s, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 5.13-5.15 (m, 1H), 4.70-4.71 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 4H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.01-2.37 (m, 11H), 1.87-1.89 (m, 1H).

10

20

30

40

50

10

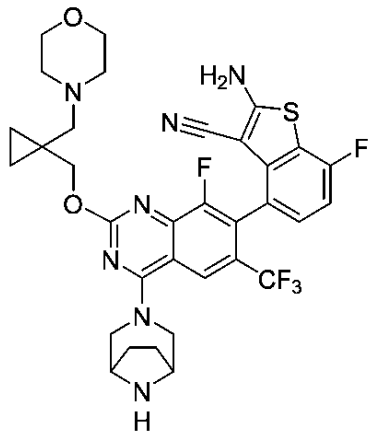
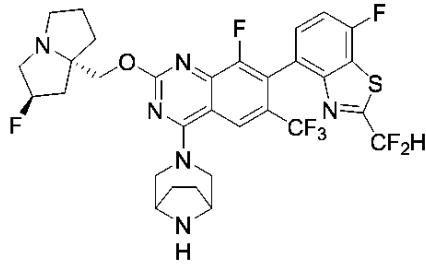
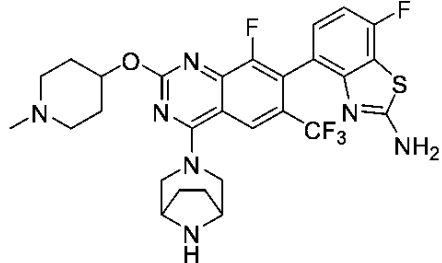
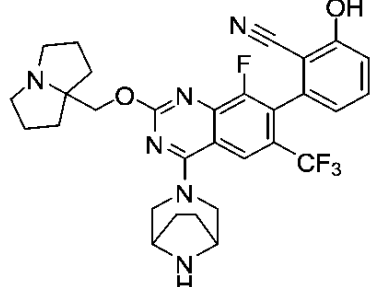
20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

化合物番号	構造	分析データ
337		LCMS m/z [M+1]: 686.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.75-3.96 (m, 6H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.20-3.21 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 4H), 0.99 (s, 2H), 0.89 (s, 2H).
339		LCMS m/z [M+1]: 685.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.74-4.83 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.23-4.27 (m, 2H), 3.79-4.06 (m, 5H), 3.41-3.53 (m, 1H), 2.52-2.79 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 1.95-2.26 (m, 5H).
340		LCMS m/z [M+1]: 606.0 ¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.2(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.92(s, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.04 (t, 1H), 5.07-5.06 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 3.66(d, 2H), 3.58 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.78-1.71 (m, 6H).
341		LCMS m/z [M+1]: 583.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.67(s, 1H), 10.35(s, 1H), 9.45(d, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.69-4.46(m, 4H), 4.20 (d, 2H), 3.93 (d, 1H), 3.79 (d, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.23-3.22 (m, 2H), 2.20-1.87(m, 10H)

10

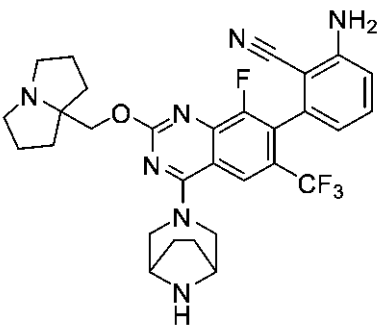
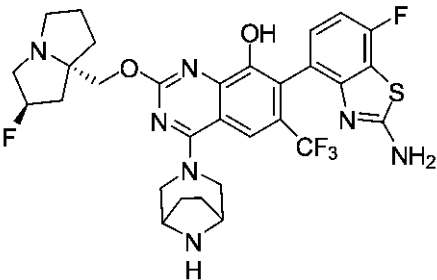
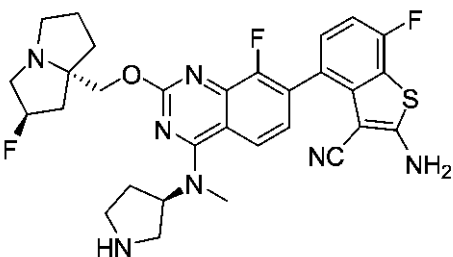
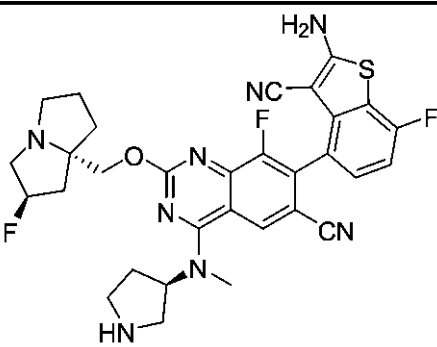
20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

化合物番号	構造	分析データ
342		LCMS m/z [M+1]: 582.4 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.22(s, 1H), 7.41-7.43(m, 1H), 6.96-6.98 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 4.69-4.73 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.97-3.98 (t, 2H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 3H), 2.35-2.37 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 10H).
343		LCMS m/z [M+1]: 648.5 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 5.36-5.38 (m, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.11 (s, 0.5H), 4.28-4.31 (m, 3H), 3.81-4.04 (m, 6H), 1.92-2.22 (m, 8H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 2H).
344		LCMS m/z [M+1]: 594.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 3.83-3.98 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 3.43-3.50 (m, 3H), 2.32-2.62 (m, 8H).
345		LCMS m/z [M+1]: 619.0 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (s, 1 H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 5.64 (s, 0.57 H), 5.51 (s, 0.57 H), 5.39-5.34 (m, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.69 (t, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.04 (t, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.62 (t, 1H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 5】

化合物番号	構造	分析データ
346		LCMS m/z [M+1]: 645.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.04 (t, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.75-3.65 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.38-1.99 (m, 12H).
347		LCMS m/z [M+1]: 662.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54-8.56 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.01-7.22 (m, 1H), 7.00 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 54.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.15-5.25 (m, 1H), 4.61-4.74 (m, 2H), 3.65-4.05 (m, 10H), 3.47-3.48 (m, 1H), 2.19-2.64 (m, 6H).
348		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.64-3.83 (m, 5H), 3.20-3.29 (m, 3H), 2.73-2.75 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.04-2.22 (m, 11H).
349		LCMS m/z [M+1]: 646.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.44-4.69 (m, 2H), 4.20-4.44 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 3.65-3.73 (m, 4H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 5H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.02-2.34 (m, 10H).
351		LCMS m/z [M+1]: 650.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.46 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.49 (s, 0.5H), 5.36 (s, 0.5H), 5.21 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.49 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.23-3.27 (m, 4H), 2.15-2.44 (m, 7H).

10

20

30

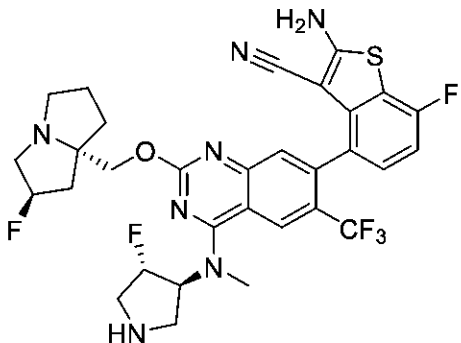
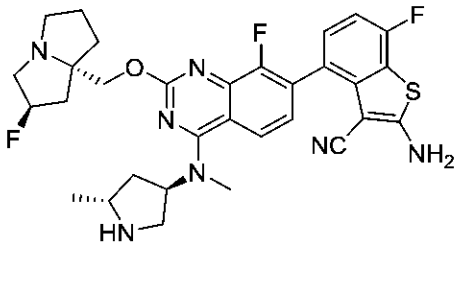
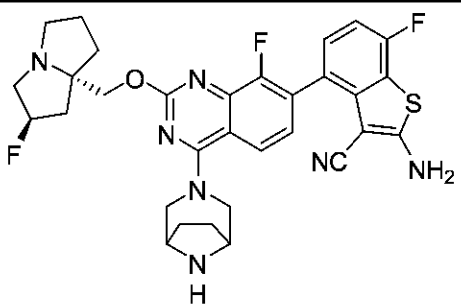
40

50

【表 9 - 1 6】

化合物番号	構造	分析データ
352		LCMS m/z [M+1]: 650.1 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 5.34 (s, 0.5H), 5.28 (s, 0.5H), 5.20 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.32-4.46 (m, 3H), 3.79-3.80 (m, 1H), 3.46-3.63 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 4H), 2.11-2.41 (m, 7H).
353		LCMS m/z [M+1]: 680.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 52 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 53.2 Hz, 1H), 5.26-5.35 (m, 1H), 4.62-4.78 (m, 2H), 3.78-4.06 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 1H), 2.12-2.71 (m, 6H).
354		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 - 7.27 (m, 1H), 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 52.6 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 51.9 Hz, 1H), 5.25 - 5.39 (m, 1H), 4.70 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 3.84 - 4.09 (m, 5H), 3.73 - 3.82 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 2.57 - 2.78 (m, 2H), 2.28 - 2.49 (m, 3H), 2.14 - 2.25 (m, 1H).
355		LCMS m/z [M+1]: 680.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 5.88 (d, J = 52.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 4.98-5.13 (m, 2H), 4.65-4.82 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 1H), 3.71-4.06 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H).

【表 9 - 1 7】

化合物番号	構造	分析データ
356		LCMS m/z $[M+1]$: 662.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.73 (d, $J = 52.8\text{ Hz}$, 1H), 5.45 (d, $J = 53.4\text{ Hz}$, 1H), 5.01-5.10 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.71-3.90 (m, 2H), 3.30-3.67 (m, 8H), 3.22-3.29 (m, 1H), 2.04-2.60 (m, 6H).
357		LCMS m/z $[M+1]$: 608.4 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.03-7.08 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J = 51.6\text{ Hz}$, 1H), 5.38-5.40 (m, 1H), 4.58-4.78 (m, 2H), 5.58-5.69 (m, 1H), 3.87-4.20 (m, 6H), 3.45-3.54 (m, 4H), 2.24-2.62 (m, 8H), 1.66 (s, 3H)
358		LCMS m/z $[M+1]$: 606.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.4, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J = 53.6\text{ Hz}$, 1H), 4.60-4.83 (m, 4H), 4.24 (s, 2H), 3.83-4.09 (m, 5H), 3.44-3.54 (m, 1H), 2.45-2.78 (m, 3H), 2.31-2.42 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 5H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 8】

化合物番号	構造	分析データ
359		LCMS m/z [M+1]: 631.1 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.35 (d, 1H), 7.42-7.43 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.40-6.55 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 5.35-5.36 (m, 0.5H), 5.34-5.35 (m, 0.5H), 5.20-5.26 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, 2H), 3.98-4.23 (m, 3H), 3.64-3.72 (m, 4H), 3.34-3.60 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 2.03-2.50 (m, 6H), 1.27 (s, 1H).
360		LCMS m/z [M+1]: 676.2 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.31 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.59-4.80 (m, 2H), 3.80-4.05 (m, 5H), 3.42-3.64 (m, 6H), 2.56-2.76 (m, 3H), 2.31-2.51 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 1.80 (s, 3H).
361		LCMS m/z [M+1]: 612.4 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.19-5.23 (m, 1H), 4.64-4.78 (m, 2H), 3.79-3.96 (m, 4H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 6H), 2.16-2.63 (m, 8H).
362		LCMS m/z [M+1]: 638.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.87 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.8 Hz, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.66-4.25 (m, 7H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.10-2.23 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 9】

化合物番号	構造	分析データ
363		LCMS m/z $[M+1]$: 653.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.54-4.68 (m, 5H), 4.21-4.35 (m, 8H), 3.84 (dd, J = 26.0, 14.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 4H), 0.86 (s, 4H).
364		LCMS m/z $[M+1]$: 694.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.20-5.42 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 4.27-4.37 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 5H), 2.98-3.21 (m, 3H), 1.92-2.52 (m, 8H).
365		LCMS m/z $[M+1]$: 614.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.01 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.15-5.22 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.25-4.32 (m, 3H), 3.84 (dd, J = 21.6, 9.6 Hz, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 5H), 2.34-2.62 (m, 2H), 0.86 (s, 4H).

10

20

30

40

50

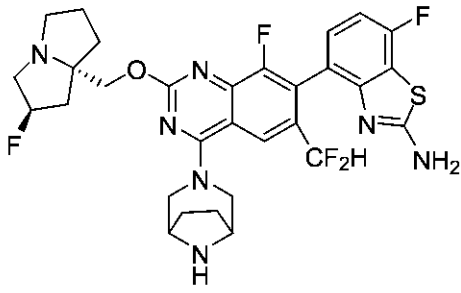
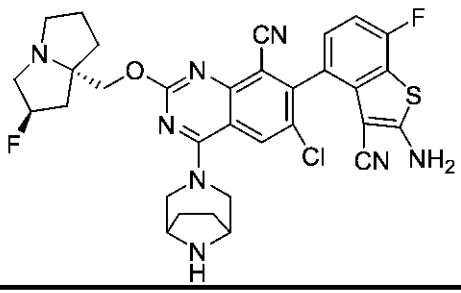
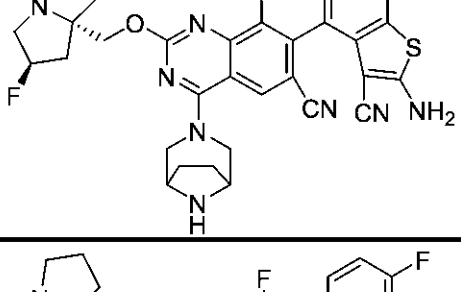
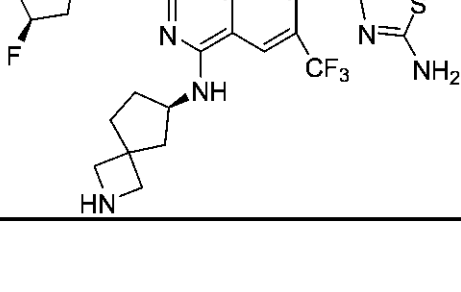
10

20

30

40

【表 9 - 2 1】

化合物番号	構造	分析データ
370		LCMS m/z [M+1]: 632.43 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.5, 5.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.2, 8.5 Hz, 1H), 6.61 (t, J = 55.0 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 4H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 3H), 2.23 - 2.06 (m, 5H).
371		LCMS m/z [M+1]: 647.25 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.73 - 5.39 (m, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 4H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.29 (m, 3H), 2.16 - 2.07 (m, 5H).
372		LCMS m/z [M+1]: 647.24 ¹ HNMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 52.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.59 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.02 - 3.71 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 2.42 (d, J = 34.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 5H).
373		LCMS m/z [M+1]: 646 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.70-7.84 (m, 5H), 4.00-4.15 (m, 3H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 3H), 2.62-2.68 (m, 1H), 1.30-2.33 (m, 11H).

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 2】

化合物番号	構造	分析データ
374		LCMS m/z [M+1]: 625.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.86-5.89 (m, 1H), 5.45 (d, J = 51.2 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 52 Hz, 1H), 4.37-4.43 (m, 2H), 3.62-3.66 (m, 1H), 3.36-3.57 (m, 5H), 3.07-3.23 (m, 2H), 1.96-2.44 (m, 6H).
375		LCMS m/z [M+1]: 617.2 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.30-2.35 (m, 2 H), 2.10-2.29 (m, 10 H).
376		LCMS m/z [M+1]: 688.1 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 5.63 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 4.50-4.65 (m, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 3H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 4H), 2.17-2.81 (m, 10H).
377		LCMS m/z [M+1]: 612.3 ¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.07 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 51.6 Hz, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.77-4.02 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 6H), 2.28-2.68 (m, 7H), 2.10-2.21 (m, 1H).

【表 9 - 2 3】

化合物番号	構造	分析データ
378		LCMS m/z $[M+1]$: 676.3 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.23(s, 1H), 7.23(dd, $J=7.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.04(t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.58(d, $J=52.4\text{Hz}$, 1H), 4.66-4.80(m, 3H), 3.82-4.16(m, 6H), 3.62-3.68(m, 1H), 3.43-3.53(m, 1H), 3.32-3.40(m, 1H), 2.56-2.79(m, 2H), 2.30-2.51(m, 3H), 2.11-2.24(m, 1H), 1.55-1.65(m, 3H), 1.41-1.52(m, 3H).
379		LCMS m/z $[M+1]$: 628.3 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15(s, 1H), 7.20-7.29(m, 1H), 7.08(t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.57(d, $J=50.8\text{Hz}$, 1H), 5.21-5.32(m, 1H), 4.66-4.79(m, 2H), 3.64-4.04(m, 6H), 3.45-3.54(m, 5H), 2.10-2.73(m, 8H).
380		LCMS m/z $[M+1]$: 688.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51(s, 2H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 5.56(s, 0.5H), 5.43(s, 0.5H), 4.50-4.60(m, 3H), 4.21(s, 1H), 3.67-3.74(m, 3H), 3.47-3.50(m, 3H), 3.41-3.43(m, 4H), 2.05-2.59(m, 10H).

10

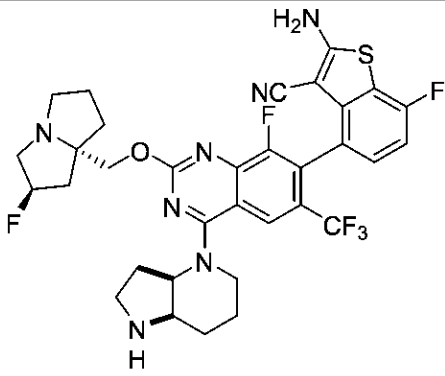
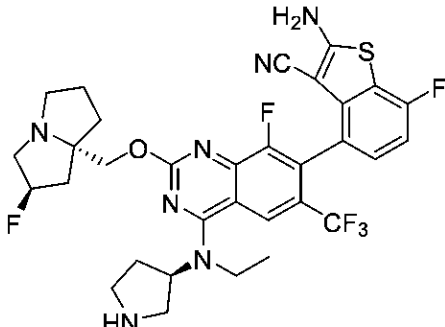
20

30

40

50

【表 9 - 2 4】

化合物番号	構造	分析データ
381		LCMS m/z $[M+1]$: 688.1 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 5.65 (s, 0.5H), 5.52 (s, 0.5H), 5.17 (d, 1H), 4.65-4.82 (m, 2H), 3.99 (d, 4H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.49-3.54 (m, 2H), 2.43-2.75 (m, 5H), 2.31-2.41 (m, 2H), 1.94-2.25 (m, 6H).
382		LCMS m/z $[M+1]$: 676.2

【1404】

生物学の実施例 1：SPRによるRASリガンドに対する各化合物の結合親和性の測定

RASリガンドに対する本開示の化合物の親和性を、Biacore S200 (GE Healthcare Life Sciences) 機器を用いた表面プラズモン共鳴 (SPR) 結合分析を使用して評価した。SPR結合分析では、以下の試薬とプロトコルを使用した。

【1405】

バッファの調製：0.5 Lを調製するには、20 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM MgCl_2 、1 mM TCEP、0.05 % P20、及び5 μM のヌクレオチドのストックを必要な量で加える。pHを7.4に調整し、0.2 μm 酢酸セルロース膜を通して475 mLの1.05倍Filterとする。一定量のバッファを1.05倍無DMSOバッファとして取り出し、取っておく。適切な量のDMSOをバッファに加えて、最終濃度5 % DMSOとする。

【1406】

チップの調製：5 % DMSOバッファで2回プライミングする。システムが1日を通してスタンバイ状態で流れるようにする。

【1407】

試料の調製：スクリーニングしようとする最高化合物濃度の20倍の化合物溶液を100 % DMSO中で調製する（最終的な100 μM 化合物で2 mM）。適切な量のDMSOを含まない1.05倍バッファを加えて5 % DMSOとし、ピペティングして混合する。試料を18,000 $\times g$ で5分間、25 $^{\circ}\text{C}$ で遠心分離する。必要な濃度について最高濃度から5 % DMSOランニングバッファで適切な段階希釈を行う。DMSOを含まないバッファを使用して、5.8 % DMSO及び4.5 % DMSO溶媒補正溶液を調製する。200 μL の4.5 %、500 μL の5.8 %、及び400 μL の4.5 %、300

μLの5.8%を混合して、さらに2つの溶媒補正溶液を調製する。

【1408】

Aviタグ付きタンパク質の捕捉：氷上でタンパク質ストックを解凍し、分注して1回用サイズとし、後に使用するために-80℃で凍結する。タンパク質（avi-KRAS WT、avi-KRAS-G12D、avi-KRAS-G12V、またはavi-RhoA）を20μg/mLに適宜希釈し、5%DMSOバッファー中で開始する。10μL/分で12秒の接触時間で手動で注入する。捕捉されたタンパク質の所望のレベルを得るために流量及び接触時間を調整する。必要なレベルのタンパク質が捕捉された時点で、10分間流してシグナルを安定させる。

【1409】

一般的な結合レベルのスクリーニング法：結合スクリーンフォルダ内のFragment/LMWサブフォルダ内のLMWスクリーンテンプレートを選択する。30μL/分の高速注入、60秒の接触及び解離時間、コントロールのキャリーオーバー、各注入ごとに50%DMSOでの追加の洗浄をこなす。15回のスタートアップサイクルでコンディショニングする。化合物試料の前後でコントロール試料を用いる。GppNHpがロードされたKRASの場合、コントロールは20μMのRaf1 RBDドメインである。この試料を最終濃度5%のDMSOに調整して、ランニングバッファーに合わせる。このプロセスは、実験ごとに1個のチップを使用して25℃の温度で行う。

【1410】

結合親和性の決定：結合レベルスクリーニングで選択された化合物を、結合親和性(K_D)を決定するために用量応答で評価する。各化合物の連続希釈液を調製し、30μL/分の流量を用い、60秒の接触及び解離時間でセンサーチップに注入する。センサーグラムを二重参照した後、各濃度での化合物結合の合計レベルを計算する。BIAevaluationソフトウェアを使用し、拘束状態のR_{max}との1:1の相互作用を仮定したラングミュア結合モデルにより安定状態の結合親和性を計算する。

【1411】

生物学的実施例2：妨害RASエフェクター結合HTRFアッセイ

タンパク質：タンパク質相互作用(PPI)均一時間分解蛍光(HTRF)アッセイを使用して、KRASタンパク質及びエフェクター(RAF1またはPIK3CA)結合の妨害における本開示の化合物の有効性を決定した。

【1412】

HTRFアッセイでは、以下の試薬とタンパク質を使用した。375 nM Avi-KRAS G12D/Q25A(1~169) GppNH/3xFLAG-PI3KCA(157~299)、100 nM Avi-KRAS G12D(1-169) GppNHp/RAF1 RBD-3xFLAG(52~151)、35 nM Avi-PI3K RBD CA-3xFLAG、アッセイバッファー：50 mM Tris pH7.5、100 mM NaCl、5 mM MgCl₂、0.1% BSA、0.01% Tween(登録商標)、1 mM TCEP、10% DMSO、ビーズバッファー：50 mM Tris pH7.5、0.01% Tween(登録商標) 20：アッセイ容量：20 μL(384ウェルプレート低容量フォーマット)、及び化合物滴定：100~0.02 μM、3倍希釈系列。

【1413】

HTRFアッセイでは、以下のプロトコルを採用した。

【1414】

用量反応設定：200 nL最終容量、10点希釈系列として100 μMからの滴定を用いたEcho(モデル555)を使用して、各化合物をアッセイプレート(384ウェル、Grenier Bione #784075)に分注した。タンパク質ミックスをアッセイバッファーで調製し、ウェル当たり10 μLをプレートに分注し、700 rpmで振盪しながら室温で1時間インキュベートした。試薬ミックスを調製し、ウェル当たり10 μLをプレートに分注し、700 rpmで振盪しながら室温で1時間インキュベートした

10

20

30

40

50

。

【1415】

以下の設定を使用して各プレートを手動プレートリーダーで分析した：励起320nm、帯域幅75nm、発光615nm、帯域幅85nm、ゲイン100%、フラッシュ100、ラグ60μs。データは、DMSOを100%として、活性の割合(%)として記録した。Prism8を使用してデータをプロット及び分析した。本明細書に記載の選択された化合物のSPRKd、生化学的Raf1-KRAS G12D-GppNHP及びPI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHP妨害アッセイのIC50を表10に示す。

10

【1416】

生物学の実施例3. 細胞ベースのpERK HTRFアッセイ

pERKアッセイ(Perkin Elmer)を使用して、細胞内のKRAS G12Dタンパク質/エフェクターシグナル伝達の妨害における各化合物の有効性を決定した。

。

【1417】

1日目に細胞(GP2d)を80μlの完全増殖培地(DMEM、10%FBS)中、 3×10^4 細胞/ウェルで96ウェルプレートに播種した。

【1418】

2日目に細胞を0.25%DMSOの各化合物で処理した。ソースプレートは、培地で最終アッセイ濃度の5倍に希釈した化合物で調製した。各化合物は、1μMから開始し、濃度間で半対数希釈して、9ポイントの濃度曲線でアッセイした。20μLを細胞プレートに移した(ウェルの最終容量は100μLとした)。培養液を吸引し、キットに付属の1×補充溶解バッファーをすべてのウェルに加えることにより(ウェル当たり50μl)、60分間のインキュベーション後に各プレートを回収した。次いで、各プレートをプレートシェーカー上に置き、850rpmでさらに30分間インキュベートした。

20

【1419】

抗体混合溶液を、等分したd2及びEuクリプテート抗体をキット付属の検出バッファーで1:20に希釈して調製し、希釈した抗体溶液を混合する(1:1v:v)。次に、この溶液4μLを384ウェル検出プレート(Perkin Elmer; 6008230)に加える。

30

【1420】

各試料を上下にピペティングしてホモジナイズし、96ウェル細胞培養プレートから抗体溶液を含むHTRF384ウェル検出プレートの2つのウェルに移した(16μLの細胞ライセート)。プレートを遠心分離し(524gで1分間)、室温で4時間~24時間インキュベートした。4時間のインキュベーション時間後に最大シグナルに到達し、24時間にわたって安定状態に維持される。したがって、測定値はインキュベーションの4~24時間の間で行うことができる。各プレートを再び遠心分離し(524gで1分間)、以下の設定を用いて手動プレートリーダーで分析した：励起320nm、帯域幅75nm、発光615nm、帯域幅85nm、ゲイン100%、フラッシュ100、ラグ60μs。

40

【1421】

表10に、生物学の実施例1~3に記載のアッセイを使用した、選択された各化合物の生物学特性評価データを示す。KRAS G12D結合親和性については、A: $K_D \leq 0.1 \mu M$ 、B: $0.1 \mu M < K_D \leq 1 \mu M$ 、C: $1 \mu M < K_D \leq 10 \mu M$ 、D: $10 \mu M < K_D \leq 30 \mu M$ 。Raf1-KRAS G12D-GppNHP及びPI3KCA-KRAS G12D/Q25A-GppNHP妨害アッセイについては、A: $IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ 、B: $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$ 、C: $1 \mu M < IC_{50} \leq 10 \mu M$ 、D: $10 \mu M < IC_{50} \leq 30 \mu M$ 。GP2d pERK HTRFアッセイについては、A: $IC_{50} \leq 0.1 \mu M$ 、B: $0.1 \mu M < IC_{50} \leq 1 \mu M$ 、C: $IC_{50} > 1 \mu M$ 。表中の空白は、化合物が示されたアッセイで試験されなかったことを示す。

50

【表 10 - 1】

表 10. 本開示の選択された化合物の生物学的特性評価。

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
1	C	D	D	D	
5	C	D	D	D	
46	C	D	D	D	
47	C	D	D	D	
49	A	C	C	C	
53	A	C	D	D	
54	B	C	C	C	
55	A	C	C	C	
56	B	D	D	D	
59		C	D	D	
60		D	D	D	
61		C	C	C	
62		D	D	D	
63		D	D	D	
64			D	D	
65			D	D	
66			D	D	
67			D	D	
68			D	D	
69			D	D	
70			C	D	
71			D	D	
73			C	D	
74		D	D	D	
75			C	D	
76			D	D	
77		B	C	C	
78			D	D	
80			D	D	
81			D	D	
82			C	C	
83			C	C	
84			D	D	
85			D	D	
86			D	D	

【表 10 - 2】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
87			D	D	
88			D	D	
89		B	C	C	
90			D	D	
91			C	C	
92			D	D	
93			D	D	
94			D	D	
95			D	D	
96			D	D	
97			C	D	
98			C	C	
99			C	D	
100			D	D	
101			D	D	
102			D	D	
103			D	D	
104			D	D	
105			D	D	
106			C	C	
107			D	D	
108			D	D	
109			D	D	
112			C	C	
113			B	C	
114			C	C	
115			C	C	
116			C	C	
119			C	C	
120	A	A	B	B	C
122			C	C	
123			C	C	
124			D	D	
125			D	D	
126			C	C	C
127			B	C	C
128			D	D	
129			B	C	C

【表 10 - 3】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
130			C	C	
131			D	D	
132			C	C	
133			B	C	C
134			C	D	
135			C	C	
136			D	D	
137			C	D	
140			C	D	
141			D	D	
143			D	D	
144			D	D	
145			D	D	
146			C	D	
147			D	D	
148			C	C	
149			C	C	
150			D	D	
151			C	D	
152			D	D	
153			C	D	
154			D	D	
155			D	C	
156			D	D	
157	A	A	B	B	B
158	A	A	B	B	A
159			B	D	
160			D	D	
161			C	C	
162			D	D	
163			D	D	
164			D	D	
165			D	D	
166			D	D	
167			D		
168			D		
169			D		
170			D	D	

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
171			C		
172			D		
173			C		
174			C		C
175			D	C	
176			D	D	
177			D	D	
178			D	D	
179			C	D	
180			D	D	
181			C	C	
182			C	D	
183			D	D	
184			B	C	C
185			B	B	B
186			D	D	
187			B	C	C
188			B	C	C
189			C	C	
190			C	C	
191			C	C	
192			C	C	
193			D		
194			C		
196			D	D	
197			D	D	
198			C	C	
199			B	C	C
201			D	D	
202			B	C	
203			D	D	
204			D	D	
205			D	D	
206			B	C	
207			B	C	A
208			D	D	
209			B	C	
210			C	D	

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
211			C	D	
212			B	C	
214			B	D	
215			C	D	
216			C	C	
217			C	C	
219	A	A	A	B	A
220			B	B	A
221	A	C	C	C	B
222			C	D	
223			B	B	A
224			D	D	
225			C	D	
226			B	B	A
227			C	C	
228			C	C	
229			D	D	
230			C	C	
231			C	C	
232			B	D	A
233			C	C	
234			C	C	
235			C	D	
236			B	B	C
237			B	C	
238			C	C	
239			C	C	
240			C	C	
241	A	A	B	B	A
242			D	D	
243			D	D	
245	A	A	A	A	A
246	A	C	C	C	
247			B	B	C
248	A	A	A	B	C
249	A	C	C	D	
250			B	B	
251			B	C	A

【表 10 - 6】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
252			B	B	A
253			C	C	
255	A	A	A	B	A
256			B	B	A
258			B	B	A
260	A	A	A	B	A
261			B	B	A
263			C	C	
264			B	B	C
265			B	C	
266			B	C	
268			C	C	
270			C	D	
271			B	C	
272			B	C	
273			C	C	
274			B	B	B
275			C	C	A
276			B	C	C
277			C	C	
278			C	C	
279			D	C	
280			C	C	
281			D	D	
282			C	C	
283			B	B	B
284			B	B	
285			B	B	A
286			B	B	
287			C	C	
288			B	C	
289	A	B	B	B	
290	A	B	B	B	A
291	C	D	D	D	
292			C	C	
293			B	B	B
294			B	C	
295			C	C	

10

20

30

40

50

【表 10 - 7】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
296			B	C	A
297			B	C	B
299			B	B	A
300			B	B	B
301	A	A	B	B	A
302			C	C	
304			C	C	C
307			B	C	
308			B	C	
309			C	C	B
311			B	D	A
312			C	D	B
313			B	C	A
314			B	C	B
315			C	D	B
316			C	C	B
318			C	D	B
319			B	B	A
320			B	B	A
322			B	C	B
323			A	B	A
324			C	C	B
325			C	C	C
326			C	C	C
327			B	C	C
328			C	C	C
329			D	D	C
330			A	B	A
331			D	D	C
332			B	C	B
333			C	C	C
334			C	C	C
335			B	B	C
336			B	C	B
337			A	B	A
339			D	D	C
340			C	C	B
341			D	D	C

10

20

30

40

50

【表 10 - 8】

化合物 番号	GDP KRAS G12D 結合親 和性	GppNHp KRAS G12D 結合親和性	Raf1-GppNHp- KRAS G12D 妨害	PI3KCA- GppNHp-KRAS G12D/Q25A 妨 害	pERK- Gp2D-1 時 間
342			D	D	C
343			D	D	C
344			B	B	B
345			B	B	B
346			D	D	C
347			B	B	A
348			C	C	C
349			C	C	C
350			B	B	A
351			B	B	B
352			C	C	B
353			B	B	A
354			B	B	B
355			B	C	A
356			C	C	B
357			C	C	B
358			B	C	A
359			B	B	A
360			A	B	A
361			B	B	B
362			D	D	
363			B	B	A
364			A	B	A
365			B	B	B
366			A	A	A
367			C	C	B
368			B	B	A
369			B	C	
370			B	B	A
371			B	B	A
372			C	C	B
373			C	C	C
374			C	D	C
375			D	D	
376			B	B	A
377			B	B	B
378			A	B	A
379			B	B	A

【1422】

上記から、特定の実現形態について図示及び説明したが、これらの実現形態にはさまざまな変更を行うことができ、これらの変更は本明細書において想到される点は理解されよう。本発明は、明細書内に示される特定の例によって限定されることも意図するものではない。本発明を上記の明細書を参照して説明したが、本明細書における好ましい実施形態の説明及び例示は、限定的な意味で解釈されることを意図していない。さらに、本発明のすべての態様は、さまざまな条件及び変数に依存する、本明細書に記載の特定の描写、構成、または相対的比率に限定されないことを理解されたい。本発明の実施形態の形態及び詳細におけるさまざまな変更は、当業者には明らかであろう。したがって、本発明は、す

べてのそのような変更、変形、及び均等物も包含するものと想到される。以下の請求項は本発明の範囲を定義し、これらの請求項に含まれる方法及び構造、ならびにそれらの均等物は、これらの請求項に包含されるものとする。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D403/14 C07D409/14 C07D417/04 C07D417/14
C07D487/08 C07D487/10 A61P35/00 A61K31/517

ADD.

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)

C07D 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)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 5 October 2017 (2017-10-05) claims 1, 60; table 1 ----- -/-	1-9, 13-16, 32-38, 41, 44-53, 58, 60, 64, 87-111

☒ 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

"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

5 August 2022

Date of mailing of the international search report

19/08/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Österle, Carmen

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/016487

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
42, 54, 62 (completely); 1-41, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111 (partially)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2022 /016487

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-35, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111(all partially)

Compounds of formula (I) in which R6 is defined as phenyl, a pharmaceutical composition comprising said compound, as well as medical use claims relating to such compounds

2. claims: 1-35, 37-41, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111(all partially)

Compounds of formula (I) in which R6 is defined as monocyclic heteroaryl, a pharmaceutical composition comprising said compound, as well as medical use claims relating to such compounds

3. claims: 43(completely); 1-36, 45-53, 55-61, 63, 64, 87-111(partially)

Compounds of formula (I) in which R6 is defined as bicyclic aryl, a pharmaceutical composition comprising said compound, as well as medical use claims relating to such compounds

4. claims: 42, 54, 62(completely); 1-41, 45-53, 55-61, 63, 64, 87-111(partially)

Compounds of formula (I) in which R6 is defined as bicyclic heteroaryl, a pharmaceutical composition comprising said compound, as well as medical use claims relating to such compounds

5. claims: 65-86(completely); 87-111(partially)

Compounds of formula (II), a pharmaceutical composition comprising said compound, as well as medical use claims relating to such compounds

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/049568 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 31 March 2016 (2016-03-31) compounds 2, 3, 6, 7, 11, 14-17, 22, 23, 29-31, 33-35, 43-48, 52, 54-62, 65-72; claims page 43 -----	1-9, 14, 15, 17, 32-38, 42, 44-53, 58-61, 87-111
X	WOUTERS RANDY ET AL: "A Scaffold-Hopping Strategy toward the Identification of Inhibitors of Cyclin G Associated Kinase", CHEMMEDCHEM COMMUNICATIONS, vol. 14, no. 2, 2 January 2019 (2019-01-02), pages 237-254, XP055918529, DE ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.201800690 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/fu ll-xml/10.1002/cmdc.201800690> page 242; compound 74 -----	1, 3-9, 15, 17, 32-35, 44, 45, 47, 48, 58, 59, 61, 88-90, 93, 96, 104
X	CN 112 110 918 A (GENFLEET THERAPEUTICS SHANGHAI INC; ZHEJIANG GENFLEET THERAPEUTICS INC) 22 December 2020 (2020-12-22) [0193], [0200], [0206], [0212], [0242], [0251], [0280], [0298], [0367], [0374]: intermediates; claims -----	1-9, 11-16, 32, 33, 35-38, 42, 44, 45, 47-50, 58, 60
X	WO 2017/100546 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US]) 15 June 2017 (2017-06-15) Intermediates; examples; table 1 ----- -/--	1, 3-9, 17, 32-35, 44-50, 52, 58, 59, 61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MEI RUHUI ET AL: "Oxazolinyl-Assisted C-H Amidation by Cobalt(III) Catalysis", ACS CATALYSIS, vol. 6, no. 2, 5 February 2016 (2016-02-05), pages 793-797, XP055918690, US ISSN: 2155-5435, DOI: 10.1021/acscatal.5b02661 page 796; compound 11 -----	1, 3-9, 15, 17, 18, 21, 23, 44, 45, 47, 48, 55, 56, 61
X	LYNN M. MCGREGOR ET AL: "Expanding the Scope of Electrophiles Capable of Targeting K-Ras Oncogenes", BIOCHEMISTRY, vol. 56, no. 25, 16 June 2017 (2017-06-16), pages 3178-3183, XP055442614, ISSN: 0006-2960, DOI: 10.1021/acs.biochem.7b00271 figure 1 -----	1, 17, 32-34, 36-38, 45, 47, 49, 52, 58, 59, 61, 64
X	WO 2020/097537 A2 (GENENTECH INC [US]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 14 May 2020 (2020-05-14) intermediates in the examples; examples 1, 3-8, 27, 38, 48, 49, 63, 67 -----	1, 2, 5-10, 12, 13, 17, 32-41, 45, 47-50, 58-61, 64
X,P	WO 2021/108683 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC [US]) 3 June 2021 (2021-06-03) claims; examples 13-16, 18; compounds -----	1-35, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111
E	WO 2022/068921 A1 (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO LTD [CN]) 7 April 2022 (2022-04-07) paragraph [0009]; claims 17, 18 ----- -/--	1-35, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/016487

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2022/061251 A1 (PLEXXIKON INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) page 177; compounds P-0049 table 1A; compounds P-0027, P-0049, P-0151, P-0152, P-0156, P-0157 table 1A; compounds P-0158, P-0164 - P-0167, P-0169, P-0170, P-0177 compounds P-0179, P-0264, P-0285, P-0286 compounds P-0288, P-0290, P-0291 -----	1-35, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111
X, P	WO 2022/002102 A1 (INVENTISBIO CO LTD [CN]) 6 January 2022 (2022-01-06) paragraph [0005]; claims; table A; compounds -----	1-35, 44-53, 55-61, 63, 64, 87-111
X, P	WO 2022/002018 A1 (SUZHOU VINTAGENCE PHARMA CO LTD [CN]) 6 January 2022 (2022-01-06) page 7; compounds 1-9 page 8; compounds 5-9 -----	1, 17, 32, 33, 35-42, 45, 47, 49, 58, 59, 61, 62, 64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/016487

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017172979 A1	05-10-2017	US 2019127336 A1 WO 2017172979 A1	02-05-2019 05-10-2017
WO 2016049568 A1	31-03-2016	US 2017247376 A1 WO 2016049568 A1	31-08-2017 31-03-2016
CN 112110918 A	22-12-2020	NONE	
WO 2017100546 A1	15-06-2017	US 2017190672 A1 WO 2017100546 A1	06-07-2017 15-06-2017
WO 2020097537 A2	14-05-2020	AR 117194 A1 AU 2019377130 A1 AU 2022201413 A1 BR 112021008986 A2 CA 3087089 A1 CL 2021001171 A1 CN 112105419 A CO 2021005987 A2 CR 20210229 A EP 3735299 A2 IL 282916 A JP 6941241 B2 JP 2021169500 A JP 2021512136 A KR 20200119824 A MA 51530 A PE 20211504 A1 PH 12021551065 A1 SG 11202103298Q A TW 202024060 A US 2020181118 A1 WO 2020097537 A2	21-07-2021 16-07-2020 24-03-2022 10-08-2021 14-05-2020 22-10-2021 18-12-2020 20-05-2021 30-06-2021 11-11-2020 30-06-2021 29-09-2021 28-10-2021 13-05-2021 20-10-2020 21-04-2021 11-08-2021 22-11-2021 29-04-2021 01-07-2020 11-06-2020 14-05-2020
WO 2021108683 A1	03-06-2021	NONE	
WO 2022068921 A1	07-04-2022	NONE	
WO 2022061251 A1	24-03-2022	NONE	
WO 2022002102 A1	06-01-2022	NONE	
WO 2022002018 A1	06-01-2022	CN 113880827 A WO 2022002018 A1	04-01-2022 06-01-2022

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)

C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519(2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 403/12 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551(2006.01)
 C 0 7 D 471/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4995(2006.01)
 C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 417/04
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 487/10
 C 0 7 D 471/04 1 1 6
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
 C 0 7 D 487/04 1 3 3
 C 0 7 D 403/12
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 A 6 1 K 31/551
 C 0 7 D 471/08
 A 6 1 K 31/4995
 C 0 7 D 409/14

C S P 4 C 0 8 6

,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,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(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,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,
 LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,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,Z
 M,ZW

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 0, リバーモアー, イースト アベニュー 7 0 0 0,
 ピー. オー. ボックス. 8 0 8, エル-7 0 3

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワン, ビン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 4, パロ アルト, ポーター ドライブ 3 1 6 0,
 ブリッジバイオ サービスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 シュー, ルイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 4, パロ アルト, ポーター ドライブ 3 1 6 0,
 ブリッジバイオ サービスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウォレス, イーライ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 4, パロ アルト, ポーター ドライブ 3 1 6 0,
 ブリッジバイオ サービスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ライトストーン, フェリス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 0, リバーモアー, イースト アベニュー 7 0 0 0,
 ピー. オー. ボックス 8 0 8, エル-7 0 3, ローレンス リバーモアー ナショナル セキュ
 リティー, エルエルシー 気付

- (72)発明者 ヤン, ユエ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94550, リバーモア, イースト アベニュー 7000,
ピー.オー. ボックス 808, エル-703, ローレンス リバーモア ナショナル セキュ
リティー, エルエルシー 気付
- (72)発明者 ビジニャーノ, パオラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94550, リバーモア, イースト アベニュー 7000,
ピー.オー. ボックス 808, エル-703, ローレンス リバーモア ナショナル セキュ
リティー, エルエルシー 気付
- (72)発明者 マチアグ, アンナ エルジュビェタ
アメリカ合衆国 メリーランド 21704, フレデリック, チャーターハウス ロード 9214
- (72)発明者 ターナー, デイビッド マイケル
アメリカ合衆国 メリーランド 21704, フレデリック, ガリナ ドライブ 3320, アパ
ートメント 101
- (72)発明者 シマンシュ, ディレンドラ クマール
アメリカ合衆国 メリーランド 21704, フレデリック, スウィート ブライヤー レーン 3
902
- (72)発明者 チャン, アルバート ハイ ワー
アメリカ合衆国 メリーランド 21701, フレデリック, ブロークン リード コート 8016
- (72)発明者 ジャン, ズファイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94304, パロ アルト, ポーター ドライブ 3160,
ブリッジバイオ サービスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ブラサード, クリストファー ジョン
アメリカ合衆国 メリーランド 21702, フレデリック, ウェザーバーン ウェイ 2229
- (72)発明者 リャオ, タオ
アメリカ合衆国 メリーランド 21704, フレデリック, スプリング ストリート エヌ. 3
726
- F ターム (参考) 4C050 AA01 AA04 BB02 BB04 CC04 EE02 FF01 FF02 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB08 BB09 CC31 CC52 CC62 CC75
CC94 DD02 DD03 DD31 EE01
4C065 AA03 AA09 AA11 AA16 BB01 BB04 BB05 BB10 CC01 DD02
DD03 EE02 HH09 HH10 JJ01 JJ02 KK01 LL01 LL07 LL08 PP09
PP14 PP15 PP17 PP18 QQ05
4C072 MM01 MM02 UU01
4C084 AA19 NA05 ZB261 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC54 BC73 CB02 CB05 CB09 GA02
GA07 GA09 GA10 GA12 GA13 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC41