

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669556号
(P7669556)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 D	491/048 (2006.01)	C 0 7 D	491/048	C S P
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383	
請求項の数 41 外国語出願 (全459頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2024-55240(P2024-55240)	(73)特許権者	594197872	
(22)出願日	令和6年3月29日(2024.3.29)		イーライ リリー アンド カンパニー	
(65)公開番号	特開2024-146897(P2024-146897 A)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 8 5 インディアナポリス リリー コー ポレイト センター (番地なし)	
(43)公開日	令和6年10月15日(2024.10.15)	(74)代理人	100145403	
審査請求日	令和6年5月21日(2024.5.21)		弁理士 山尾 憲人	
(31)優先権主張番号	23382315	(74)代理人	100162684	
(32)優先日	令和5年3月31日(2023.3.31)		弁理士 呉 英燦	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(74)代理人	100126778	
(31)優先権主張番号	23382531		弁理士 品川 永敏	
(32)優先日	令和5年6月2日(2023.6.2)	(72)発明者	エイブラハム, アデドイン デイビッド	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		アメリカ合衆国 4 6 2 0 6 - 6 2 8 8 イ ンディアナ州インディアナポリス、ポス ト・オフィス・ボックス 6 2 8 8、イー	
(31)優先権主張番号	23382857		最終頁に続く	
最終頁に続く				

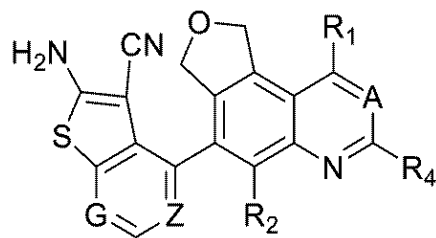
(54)【発明の名称】 K R A S 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

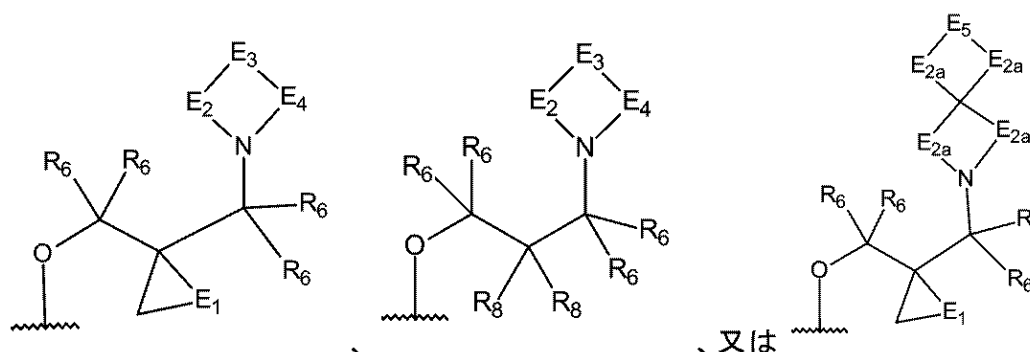
以下の式：

【化1】



で示される化合物であって、
式中、
Aが、－C（H）－又は－N－であり、
Zが、－C（R_{3c}）－又は－N－であり、
Gが、－C（R_{3b}）－又は－N－であり、
R₁が、Hであり、
R₂が、H、ハロゲン、又はメチルであり、
R_{3b}、及びR_{3c}が各々独立して、H、ハロゲン、又はメチルであり、
R₄が、N結合型環状アミン又は以下の式：

【化 2】



10

の基であり、

前記N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a}及びR_{4b}で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ジアゼパン、イミダゾール、若しくはピラゾールであって、これらの各々が、C₁~3アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、-NR_{6a}R_{6a}、(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ、任意選択的に-NR_{6a}R_{6a}で置換されたC₁~3アルコキシ、任意選択的に1つ以上のハロゲン、-NR_{6a}R_{6a}、若しくはヒドロキシルで置換されたC₁~3アルキル、任意選択的にメチルで置換されたイミダゾール、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゼパン、若しくはジアゼパンから選択される単環式環、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール、若しくはオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジンから選択される二環、又は4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン、2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、若しくは2-アザスピロ[3.3]ヘプタンから選択されるスピロ環で任意選択的に置換され、前記単環式環が、C₁~3アルキレンによって任意選択的に架橋され、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、-CN、C₁~3アルコキシ、-NR₁₀R₁₀、シクロプロピル、オキセタン、-CO-C₁~3アルキル、又はヒドロキシル、C₁~3アルコキシ、-NR₁₀R₁₀、ハロゲン、若しくは-CF₃で任意選択的に置換されたC₁~3アルキルで任意選択的に置換され得るもの、又は

20

30

iii. 2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、2-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピラジン、オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3,2-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン、オクタヒドロピロロ[3,4-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール、テトラヒドロフロ[3,4-d]オキサゾール-2(3H)-オン、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-b]ピロール、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、(3as,6as)-テトラヒドロ-1H,4H-3a,6a-(メタノオキシメタノ)ピロロ[3,4-c]ピロール、(R)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、(S)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン、2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタン、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタン、

40

50

若しくは1-オキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されているものであり、

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はイミダゾールであり、前記シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

R_{4b} が、H、ヒドロキシル、又は $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R_{4c} が、独立して、シクロプロピル、又はオキセタンであり、

R_{4d} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

各 R_6 が、独立して、H又は重水素であり、

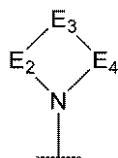
各 R_{6a} が、独立して、H、トリジュウテロメチル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、N-メチルピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-オール、又は1つ以上の重水素、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、ハロゲン、シクロプロピル、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、 $-CO-NHMe$ 、若しくは $-CO-NH_2$ で任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、前記 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルが、1つ以上のヒドロキシル若しくはメチルで任意選択的に置換され、

E_1 が、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキレン、又は1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ若しくはハロゲンで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合若しくは $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、 E_3 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、若しくは、 $-CO-NR_{6a}-$ であるか、又は

前記環

【化3】



が、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロールであり、

各 E_{2a} が、独立して、1つ以上のヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

E_5 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、又は $-NR_9-$ であり、

各 R_7 が、独立して、H、ハロゲン、CN、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、又は1つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

各 R_8 が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R_9 が、各々独立して、H、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル又は $-CO-C_{1\sim3}$ アルキルであり、前記任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルが、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換され、

R_{10} が、H、若しくは1つ以上の重水素で任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R_4 が、N結合型環状アミン又は以下の式：

10

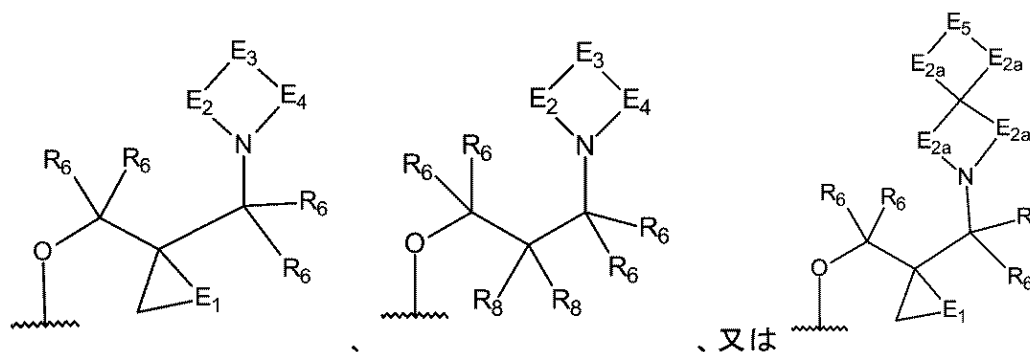
20

30

40

50

【化 4】



10

の基であり、

前記N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール若しくはピラゾールであって、これらの各々が、 $C_1\sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、アゼチジン、ピペラジン、モルホリン、 $C_1\sim 3$ アルキル、若しくはメチルで任意選択的に置換されたイミダゾールで任意選択的に置換され、前記アゼチジンが、ヒドロキシル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシで任意選択的に置換され、前記ピペラジンが、メチルで任意選択的に置換され、前記 $C_1\sim 3$ アルキルが、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されているもの、又は

20

iii. 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、2-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピラジン、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、テトラヒドロフロ[3, 4-d]オキサゾール-2(3H)-オン、(R)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、(S)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、4-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、若しくは2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくは $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されているものであり、

30

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン又はイミダゾールであり、前記シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

40

各 R_{6a} が、独立して、H、トリジュウテロメチル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル、又は1つ以上のヒドロキシル、メチル、メトキシ、ハロゲン、シクロプロピル、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、 $-CO-NHMe$ 、若しくは $-CO-NH_2$ で任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルであり、前記 $C_3\sim 5$ シクロアルキルが、1つ以上のヒドロキシル又はメチルで任意選択的に置換されている、請求項1に記載の化合物、

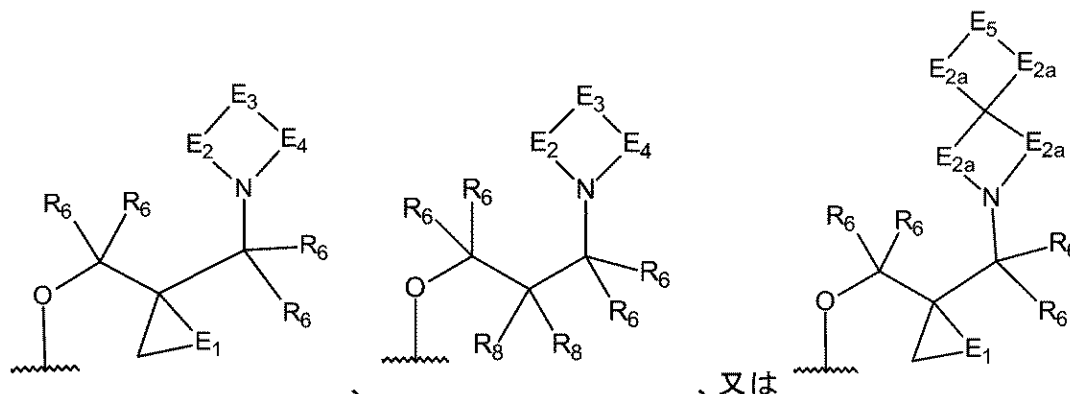
50

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_4 が、N 結合型環状アミン又は以下の式：

【化 5】



10

の基であり、

前記 N 結合型環状アミンが、N 結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール若しくはピラゾールであって、これらの各々が、 $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、アゼチジン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、若しくはメチルで任意選択的に置換されたイミダゾールで任意選択的に置換され、前記アゼチジンが、ヒドロキシル若しくは $C_1 \sim 3$ アルコキシで任意選択的に置換され、前記 $C_1 \sim 3$ アルキルが、ハロゲン $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されているもの、又は

20

iii. 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン、3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロリジン、オクタヒドロ-6-ピロリジン、オクタヒドロピロリジン [1, 2-a] ピラジン、オクタヒドロピロリジン [3, 2-b] ピロール、オクタヒドロピロリジン [3, 4-b] [1, 4] オキサジン、オクタヒドロピロリジン [3, 4-b] ピロール、オクタヒドロピロリジン [3, 4-c] ピロール、テトラヒドロフロ [3, 4-d] オキサゾール-2 (3H)-オン、(R)-1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、(S)-1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、4-アザスピロ [2. 4] ヘプタン、若しくは 5-アザスピロ [2. 4] ヘプタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくは $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されているものであり、

30

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、又はイミダゾールであり、前記シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、各 R_{6a} が、独立して、H、トリジユウテロメチル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、又はヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

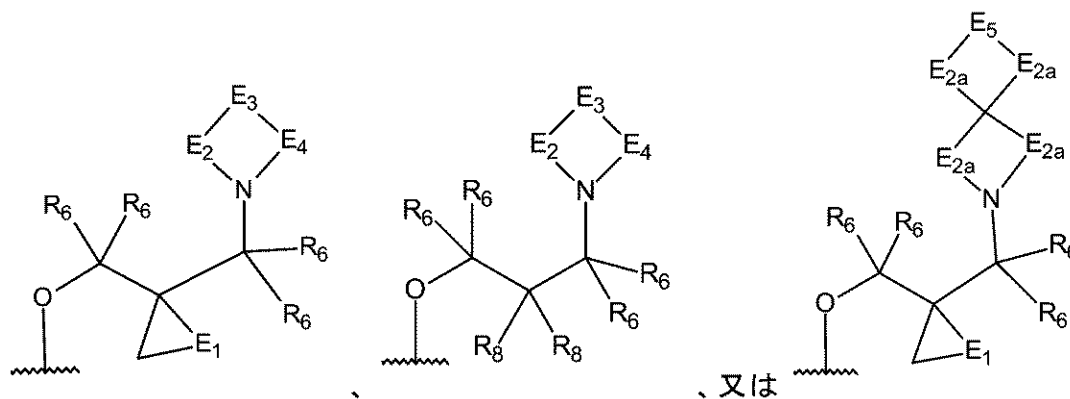
40

【請求項 4】

R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H 又はハロゲンであり、 R_4 が、N 結合型環状アミン又は以下の式：

50

【化 6】



10

の基であり、

前記N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、若しくはモルホリンであって、これらの各々が、 $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、イミダゾール若しくは $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換され、前記イミダゾールが、メチルで任意選択的に置換され、前記 $C_{1\sim3}$ アルキルが、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されているもの、又は

20

iii. オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、若しくは1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、若しくは $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されているもの、であり、

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、モルホリンであり、前記シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン又はモルホリンが、ハロゲン、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

R_{4b} が、H、又は $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

各 R_{6a} が、独立して、H又は $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

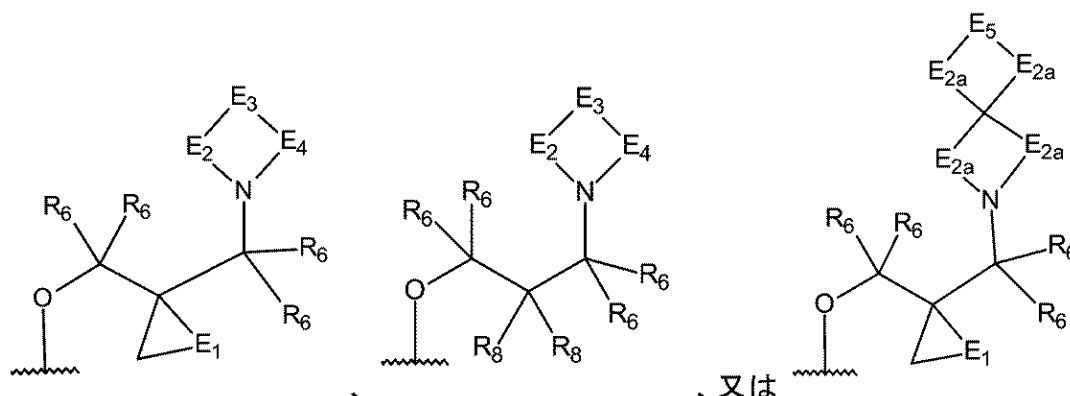
30

E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシル又はハロゲンで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合又は $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、 E_3 は、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、又は $-CO-NR_{6a}-$ である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H又はハロゲンであり、 R_4 が、以下の式：

【化 7】



40

の基であり、

50

E_1 が、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、
 E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合又は $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、

E_3 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、又は $-CO-NR_{6a}-$ であり、
 各 R_{6a} が、独立して、H 又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、
 各 R_7 が、独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、又は1つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルであり、
 R_9 が、各々独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $-CO-C_1 \sim 3$ アルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項6】

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

【請求項7】

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

【請求項8】

R_{3b} が、F である、請求項7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

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

【請求項10】

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

20

【請求項11】

R_{3c} が、H 又は F である、請求項10に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H 又はハロゲンである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

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

30

【請求項14】

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

【請求項15】

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

【請求項16】

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

【請求項17】

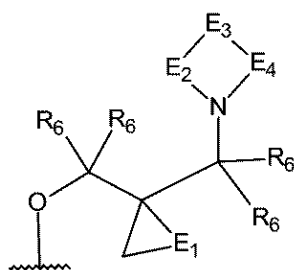
R_2 が、Cl である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

R_4 が、

40

【化8】



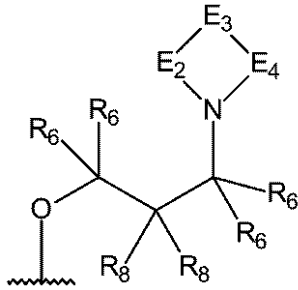
である、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 19】

R₄ が、

【化 9】



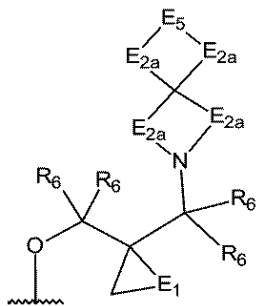
10

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R₄ が、

【化 10】



20

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

各 R₆ が、H である、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R₄ が、N 結合型環状アミンである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

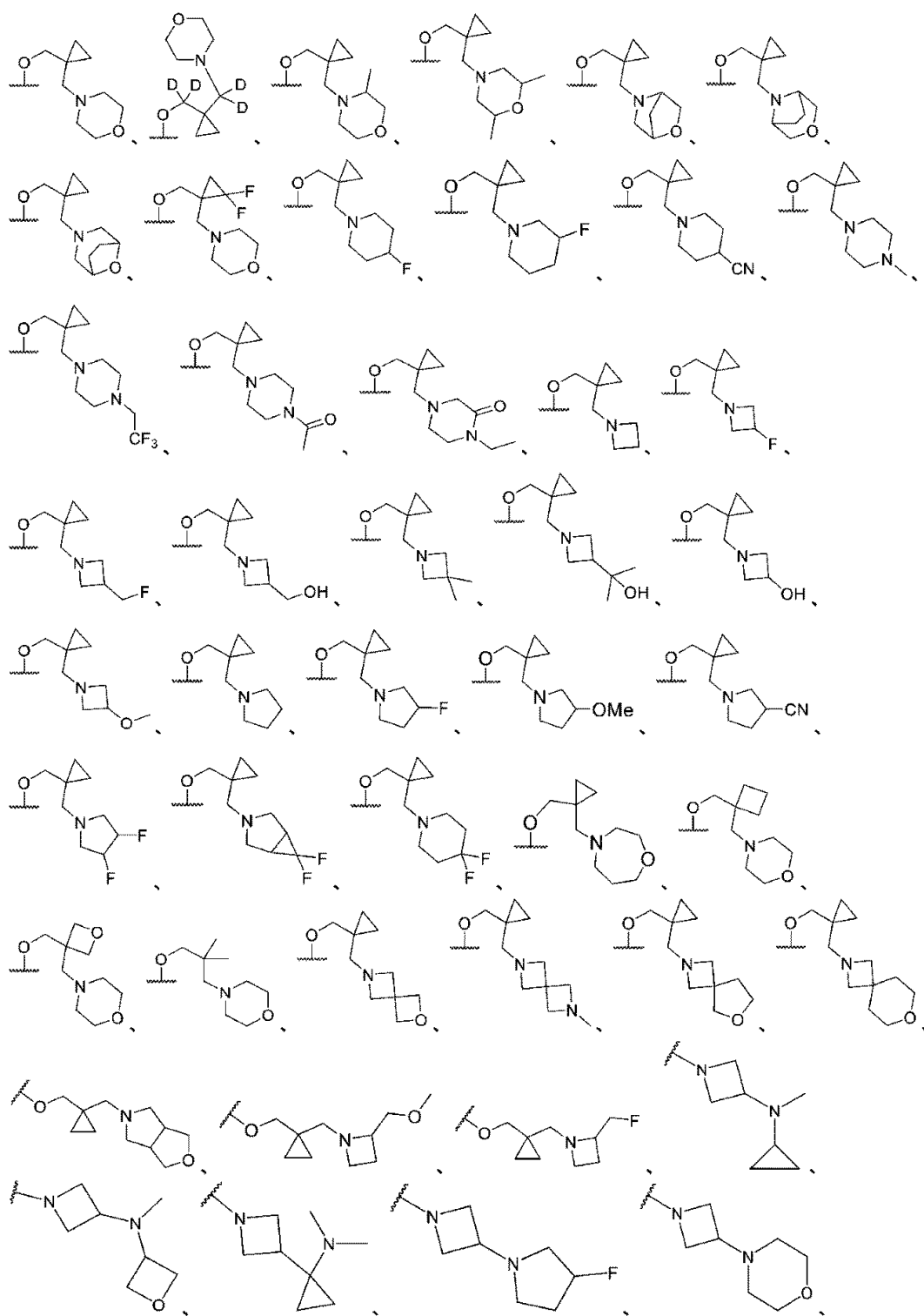
【請求項 23】

R₄ が、

40

50

【化 1 1】



10

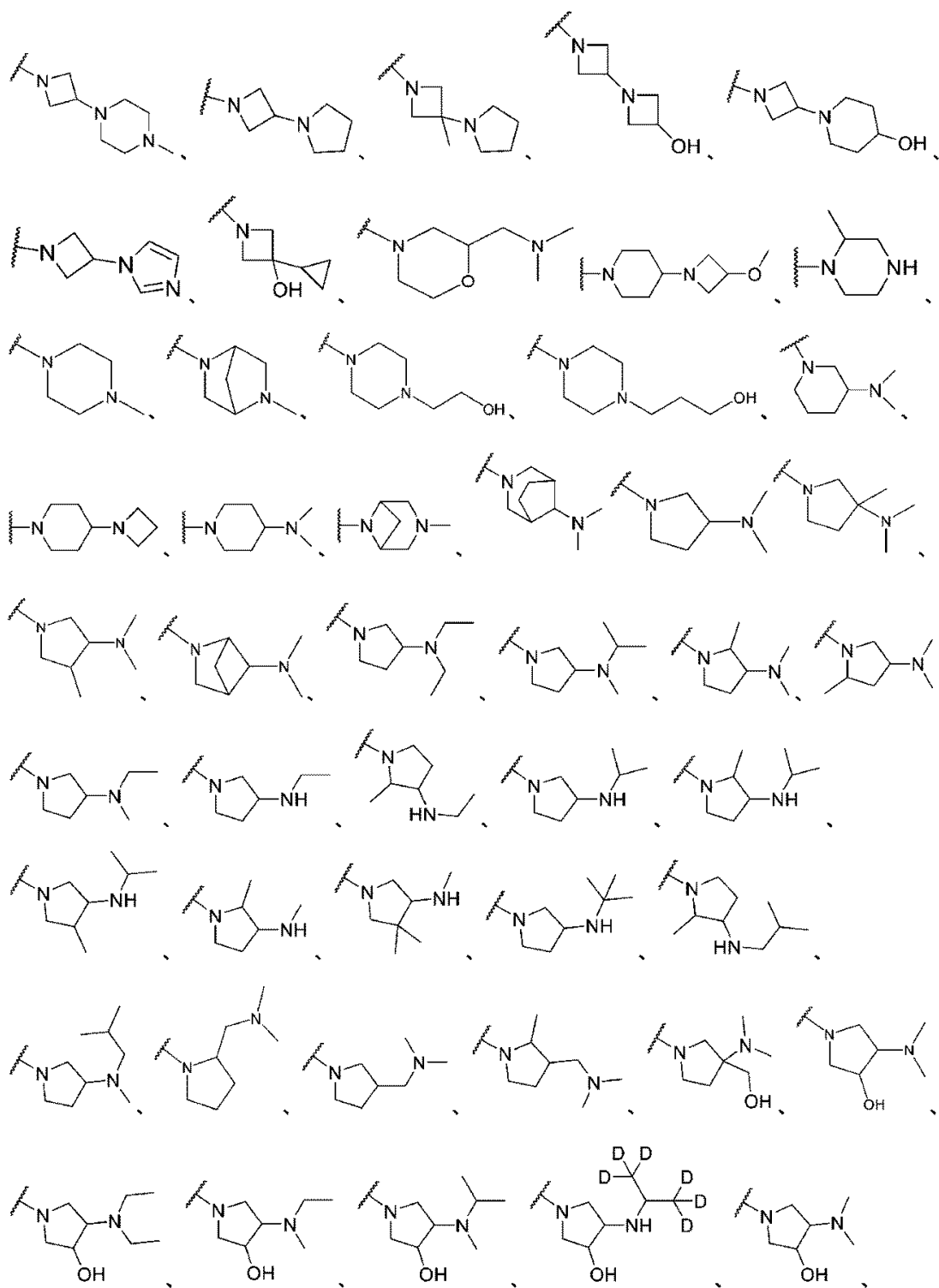
20

30

40

50

【化 1 2】



10

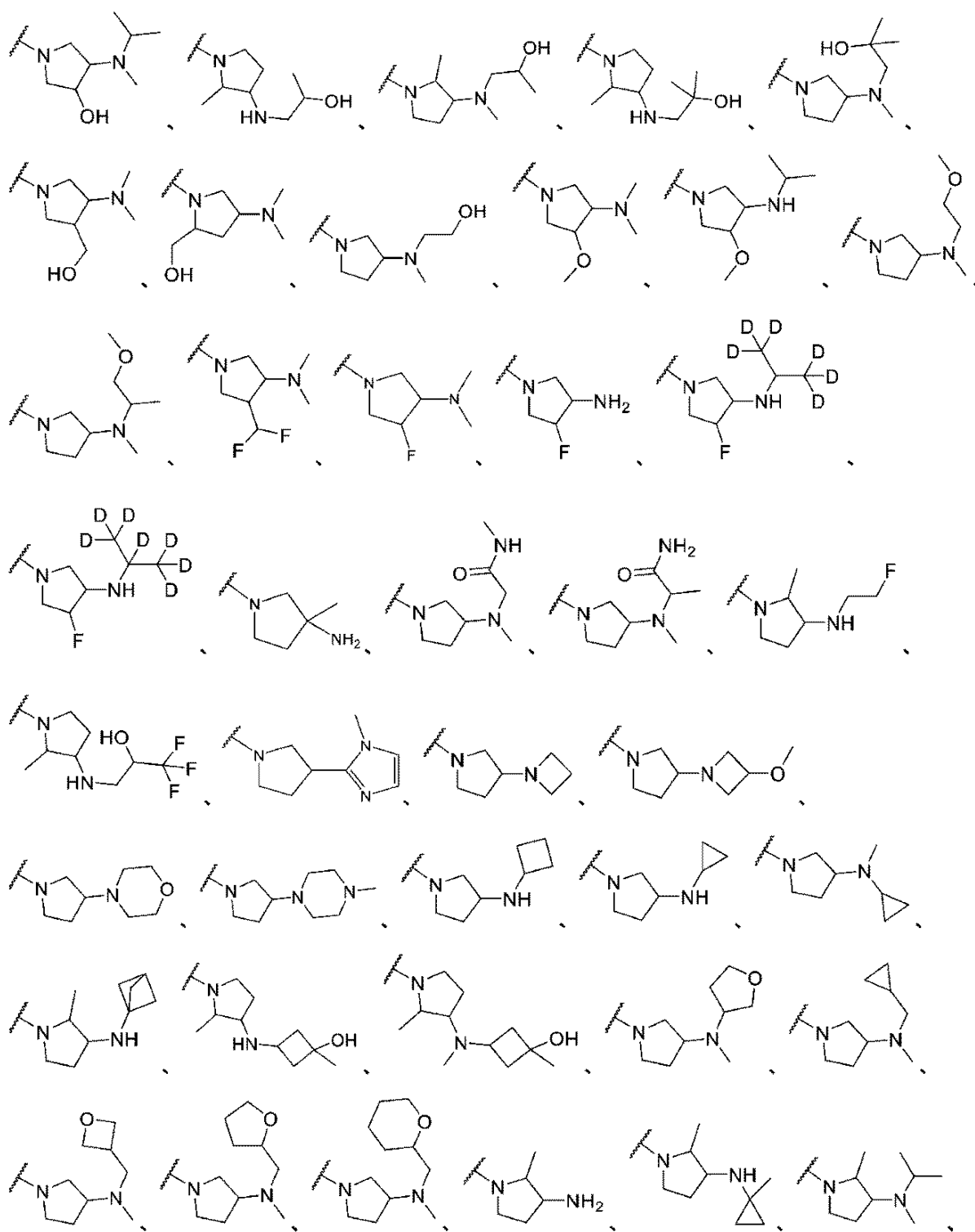
20

30

40

50

【化 13】



10

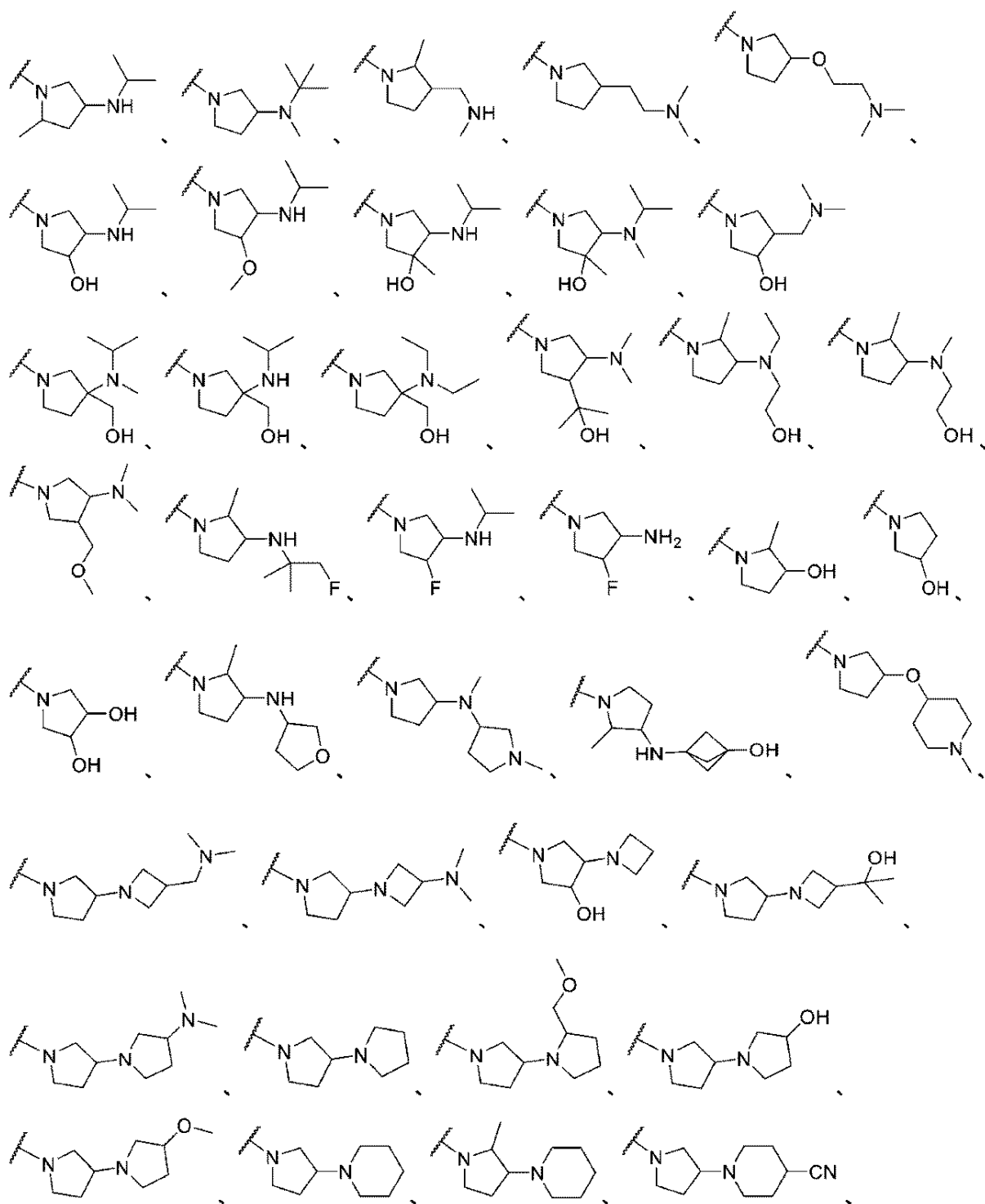
20

30

40

50

【化 1 4】



10

20

30

40

50

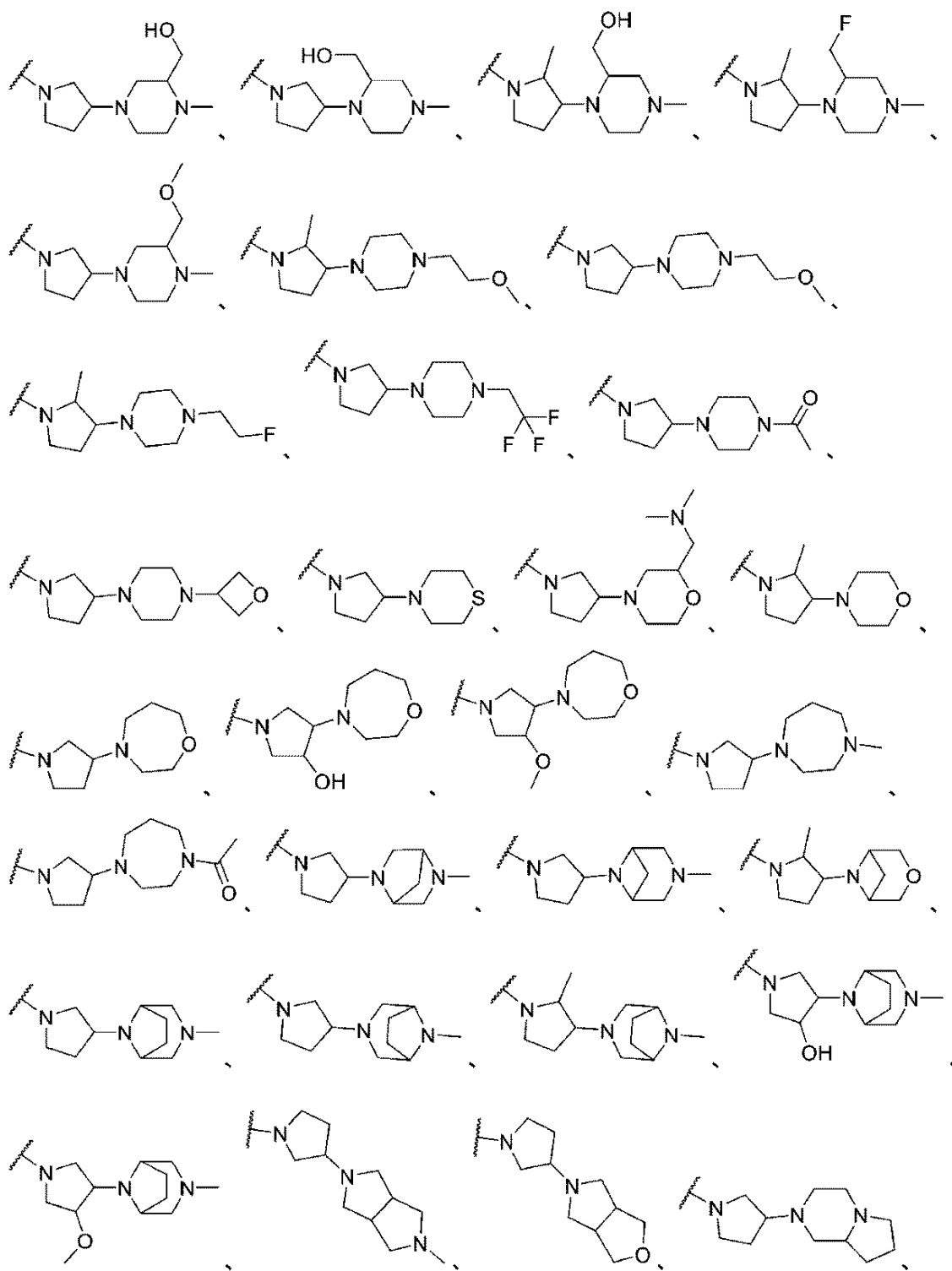
[illegible]

20

30

40

【化 16】



10

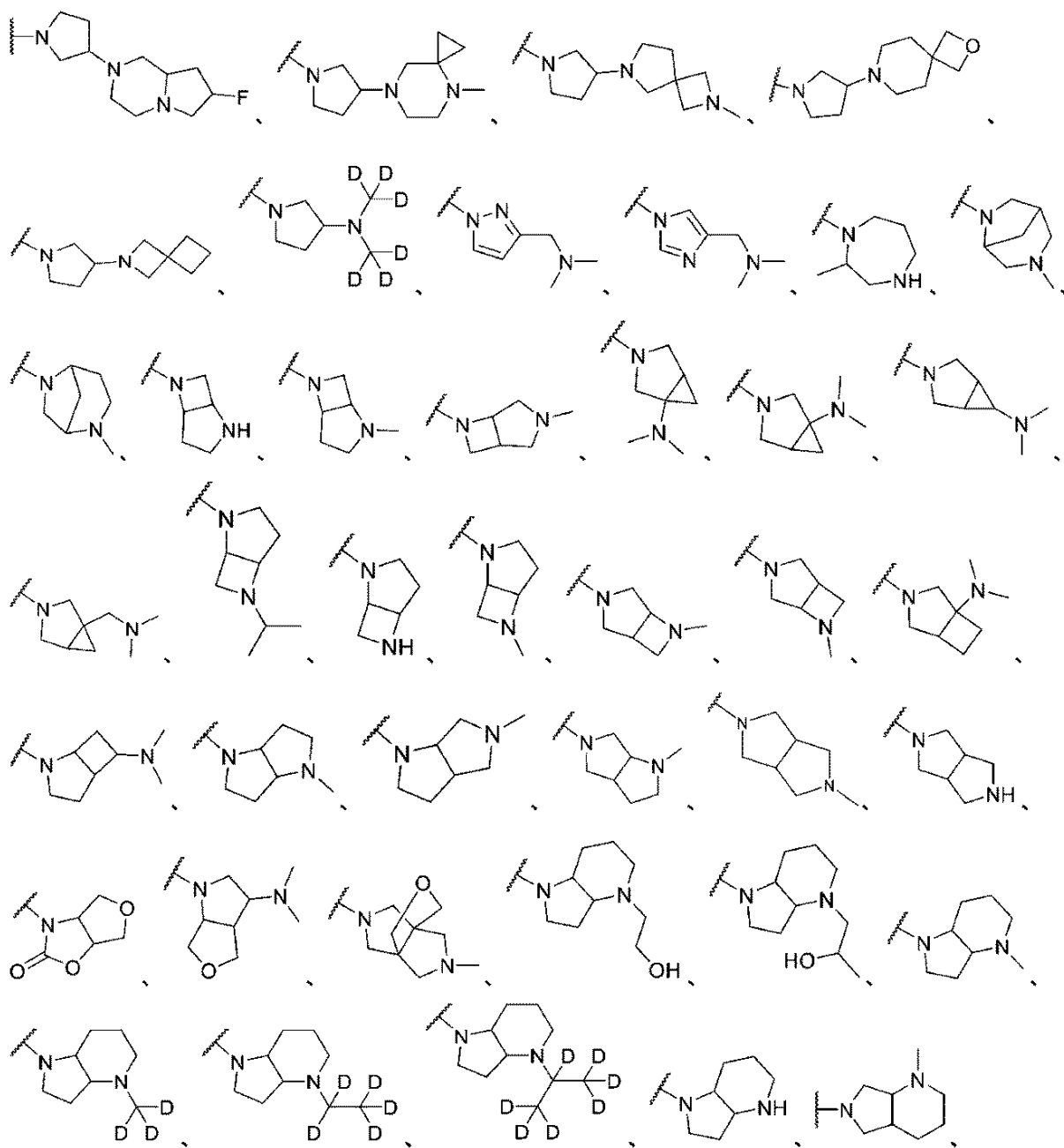
20

30

40

50

【化 17】



10

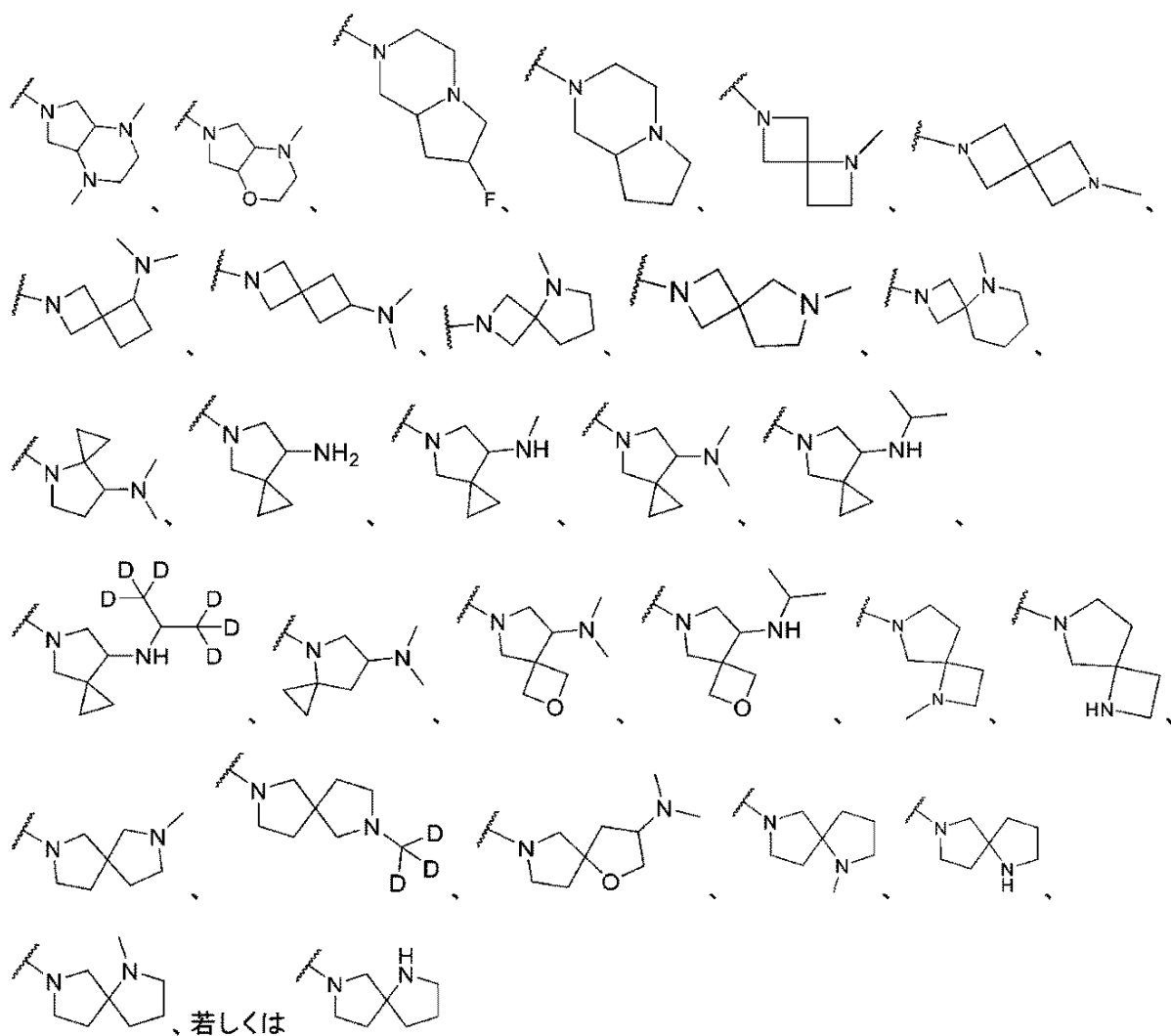
20

30

40

50

【化 1 8】

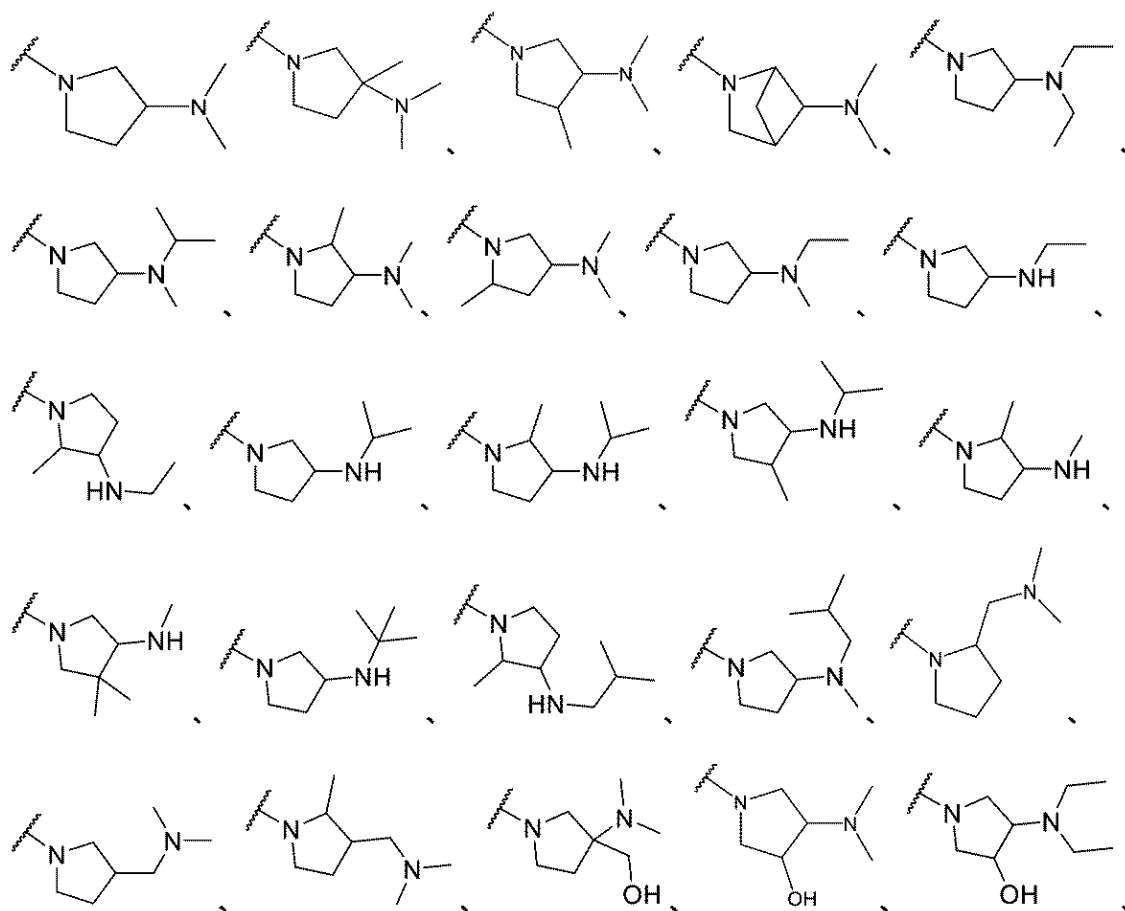


から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R₄が、

【化 19】



10

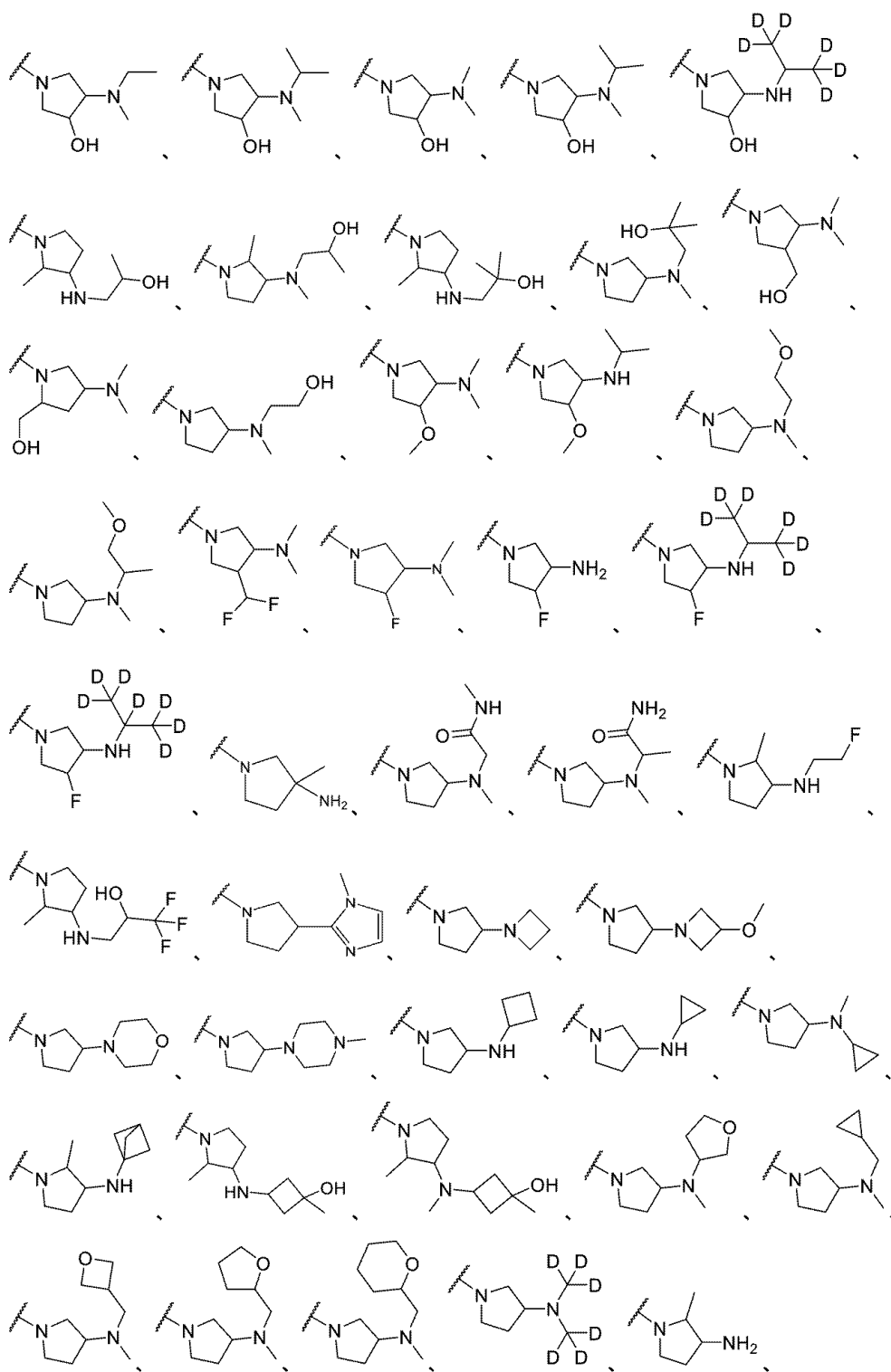
20

30

40

50

【化 20】



10

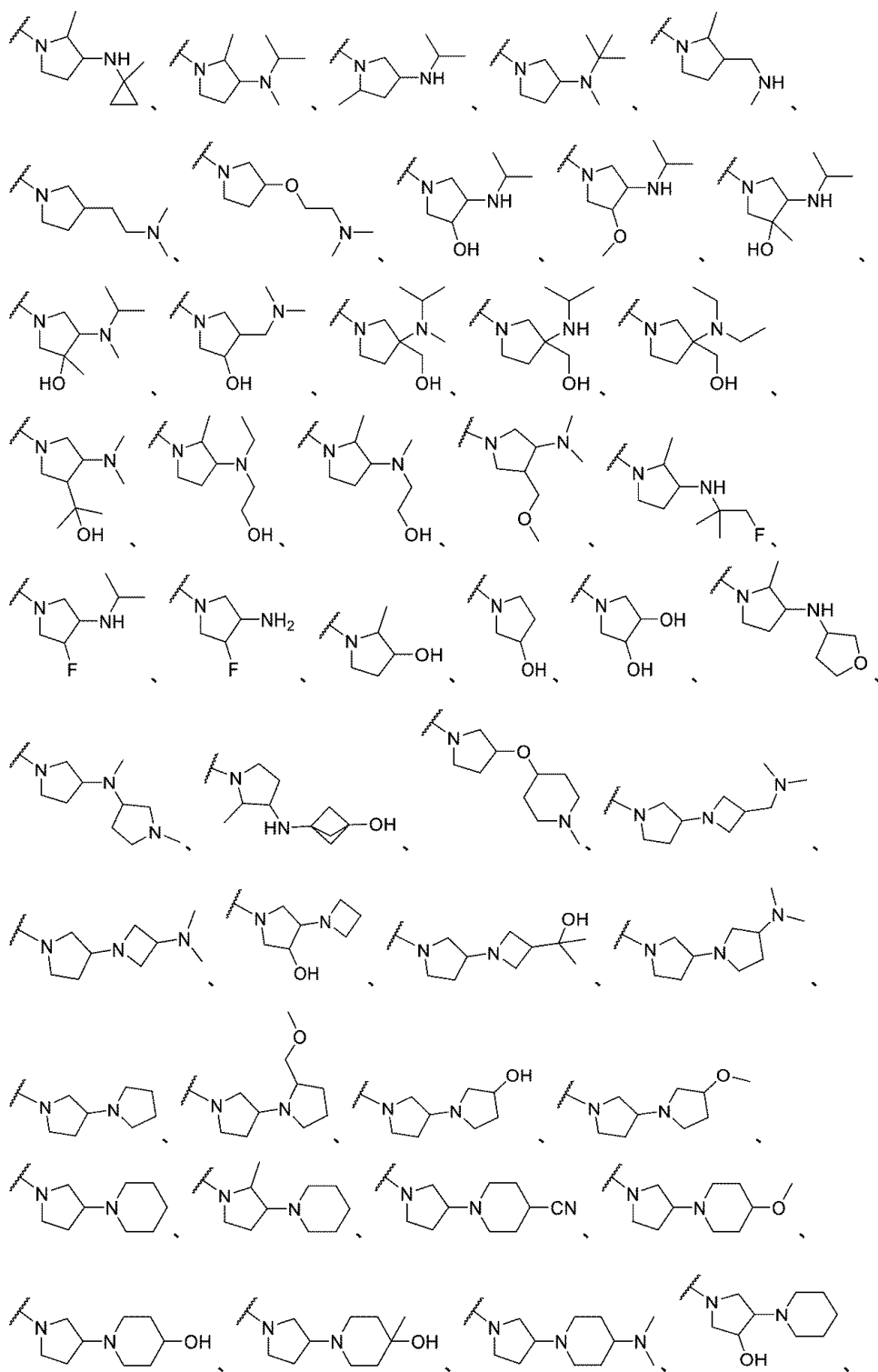
20

30

40

50

【化 2 1】



10

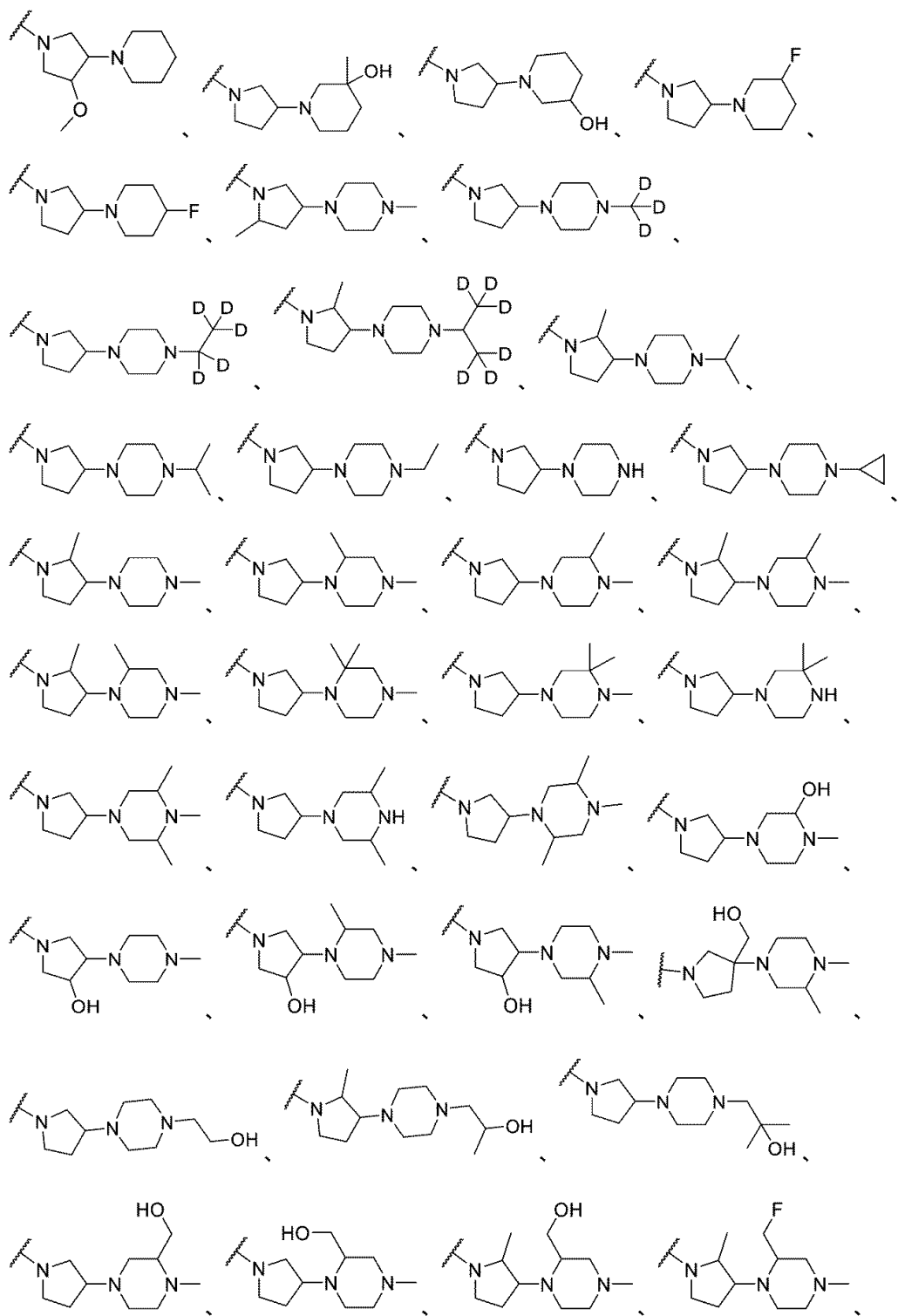
20

30

40

50

【化 2 2】



10

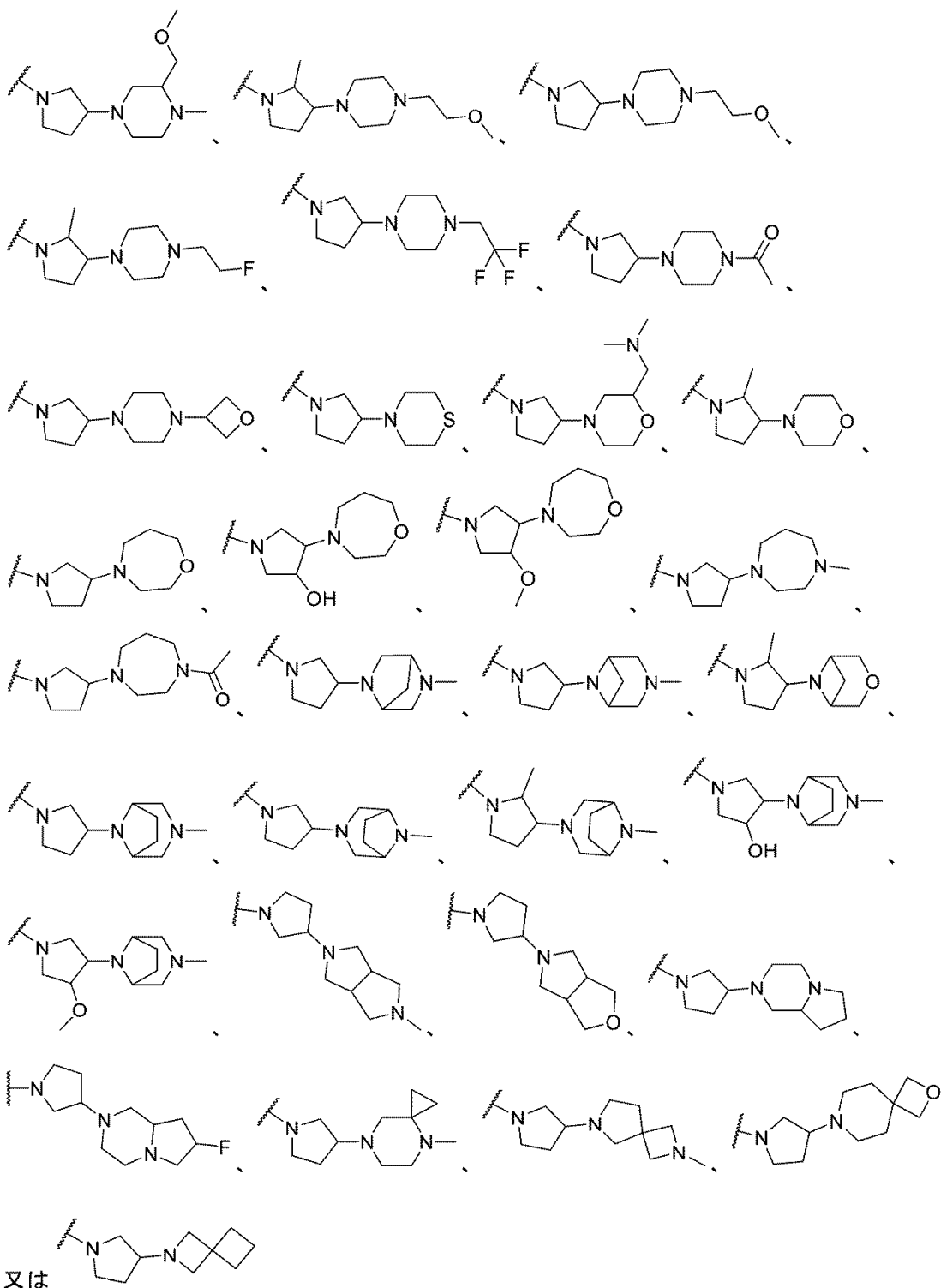
20

30

40

50

【化 2 3】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

R₄ が、

10

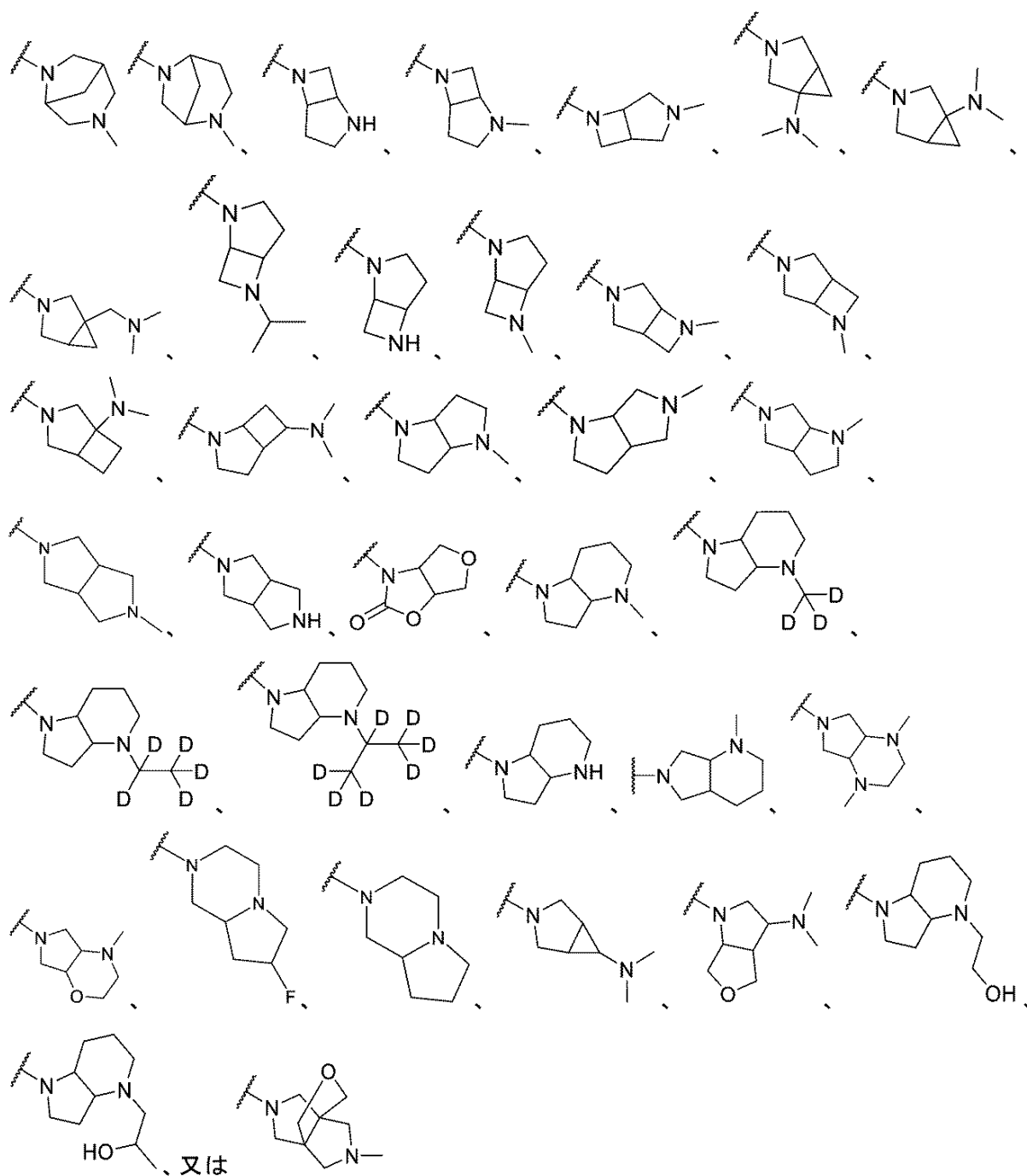
20

30

40

50

【化 2 4】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

R₄ が、

10

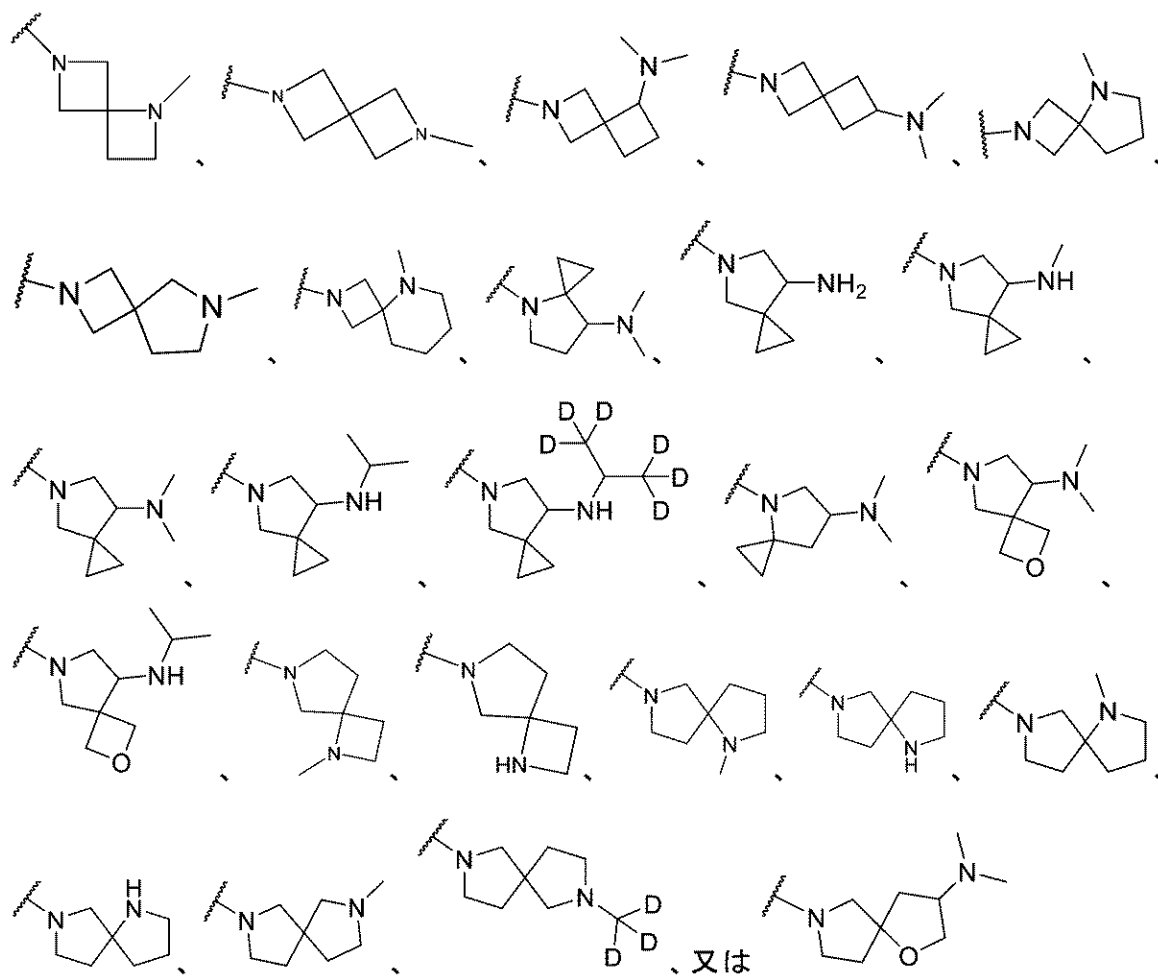
20

30

40

50

【化 2 5】



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

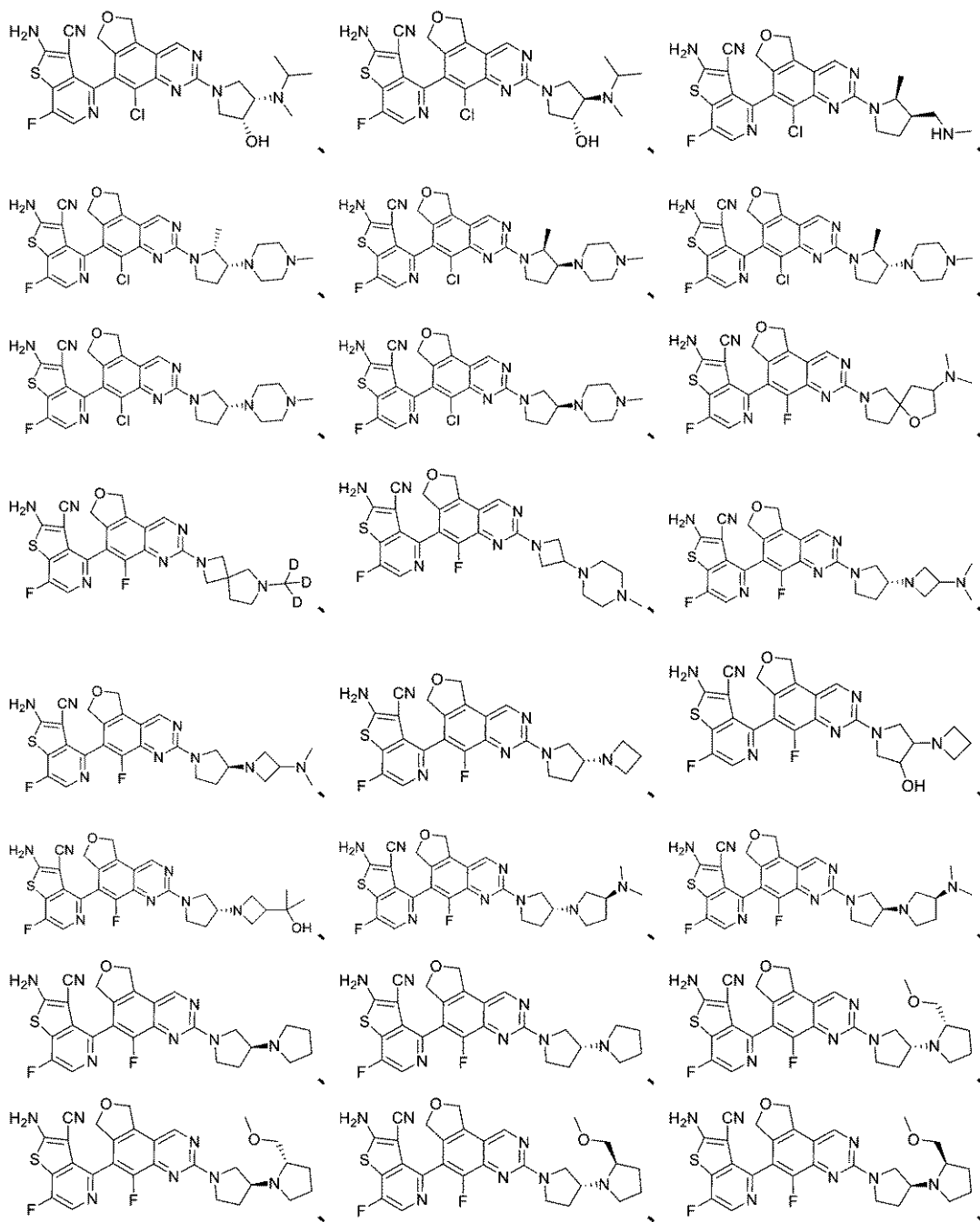
請求項 1 に記載の化合物であって、

30

40

50

【化 26】



10

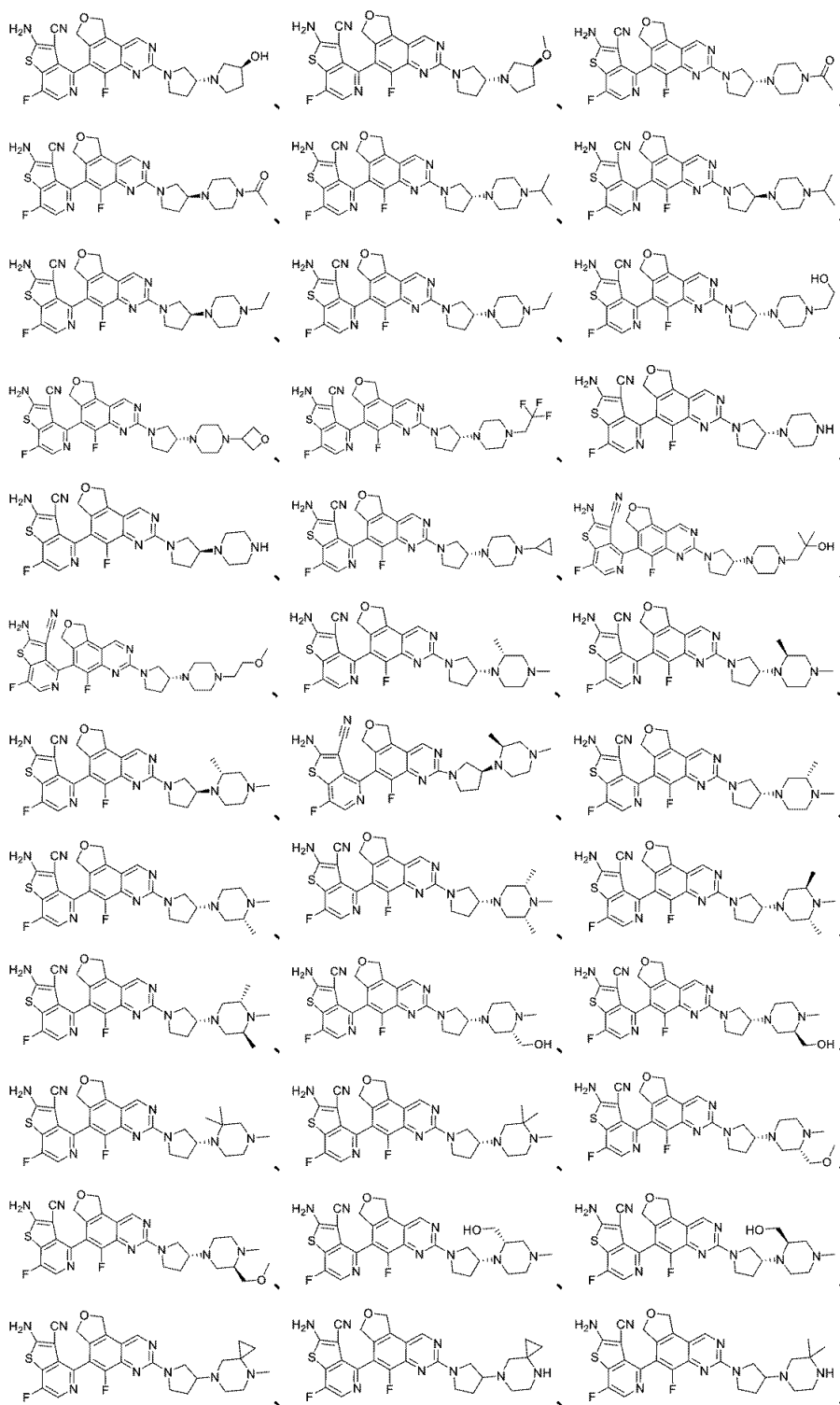
20

30

40

50

【化 27】



10

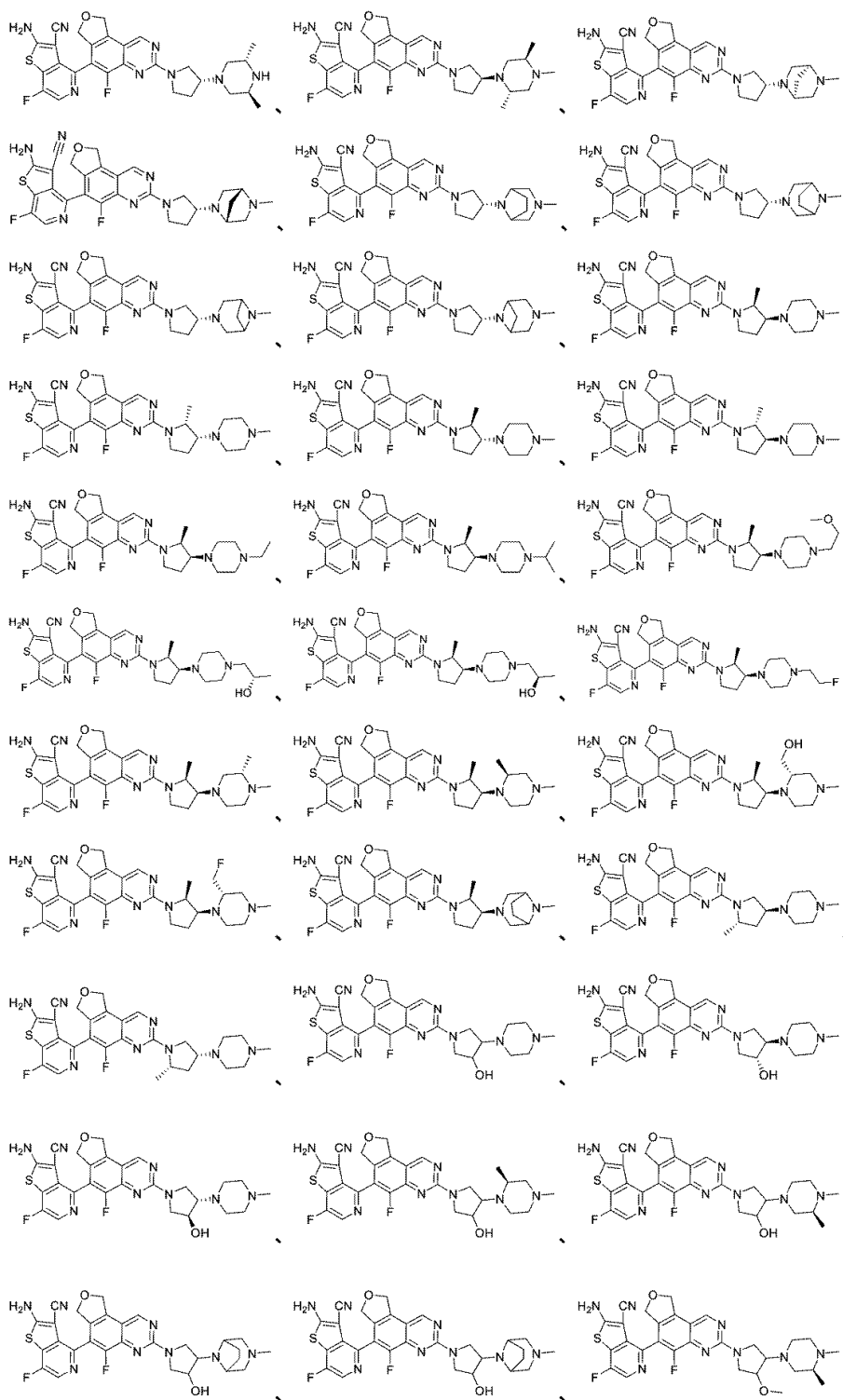
20

30

40

50

【化 28】



10

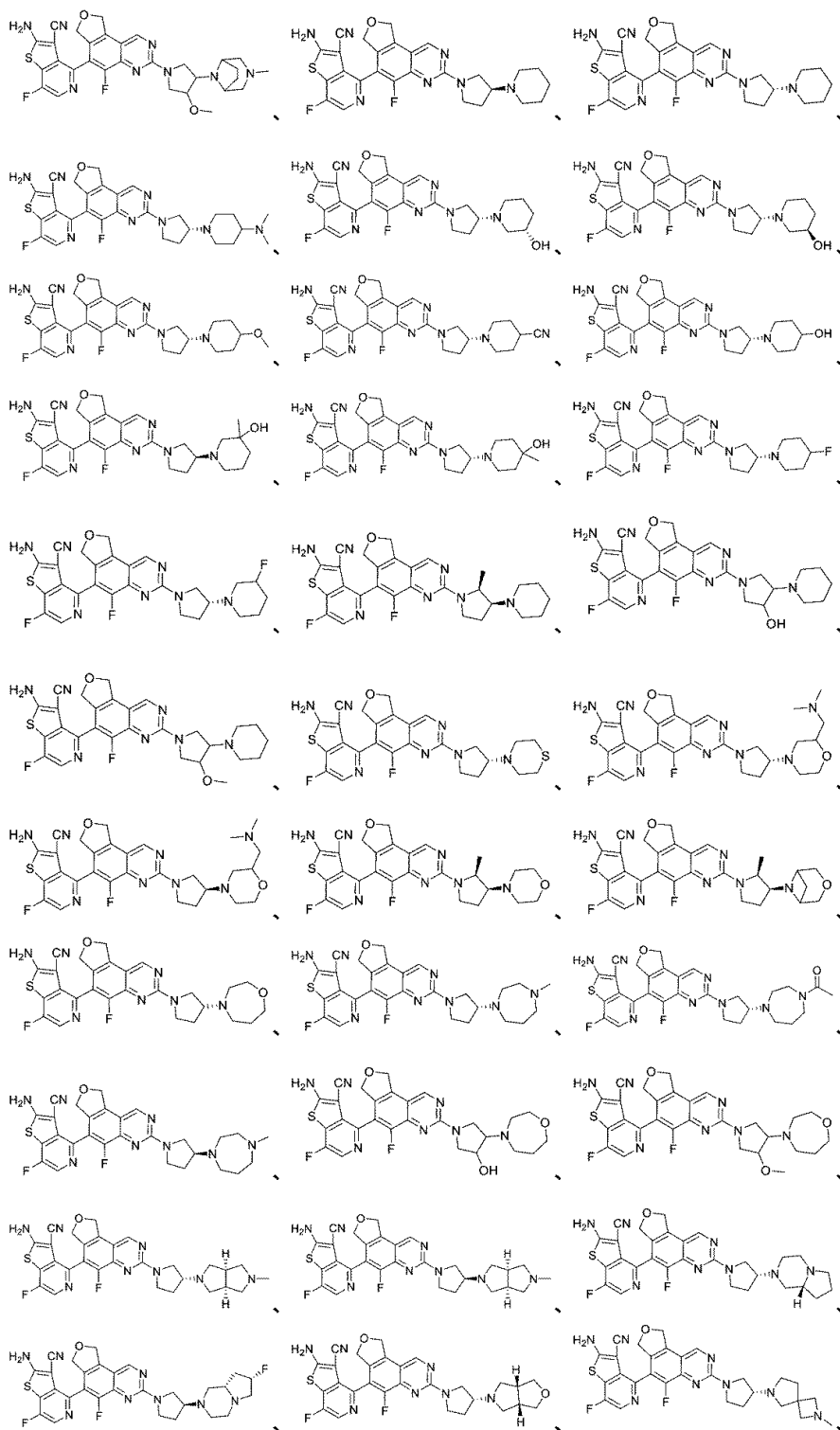
20

30

40

50

【化 29】



10

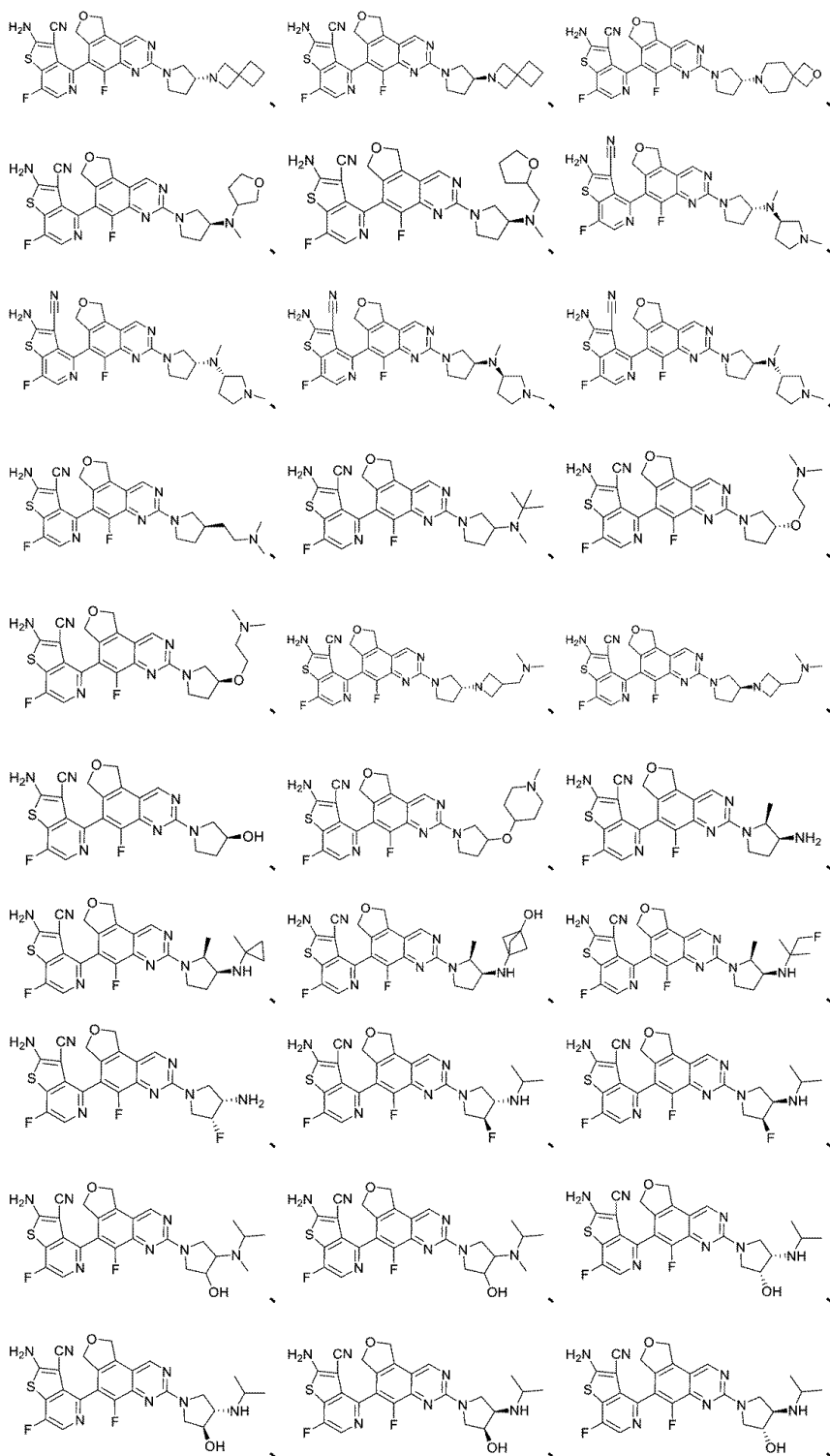
20

30

40

50

【化 30】



10

20

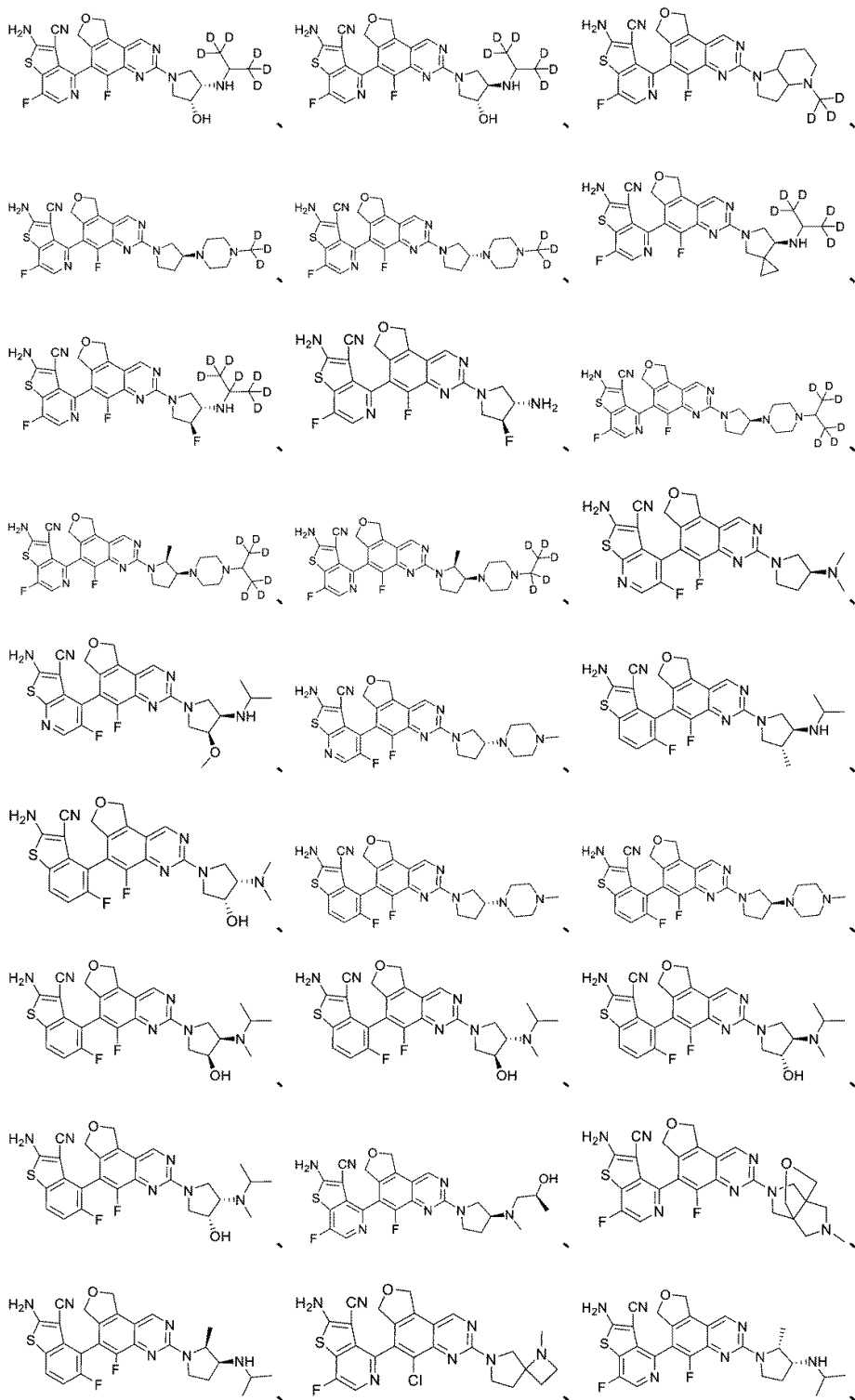
30

40

50

50

【化 3 2】



10

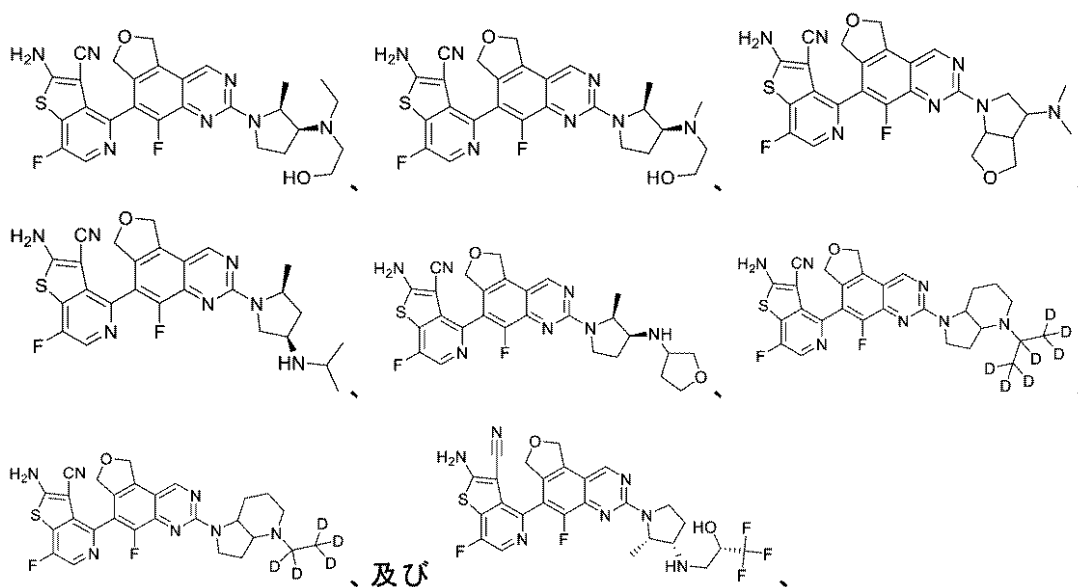
20

30

40

50

【化 3 3】



10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

請求項 1 に記載の化合物であって、

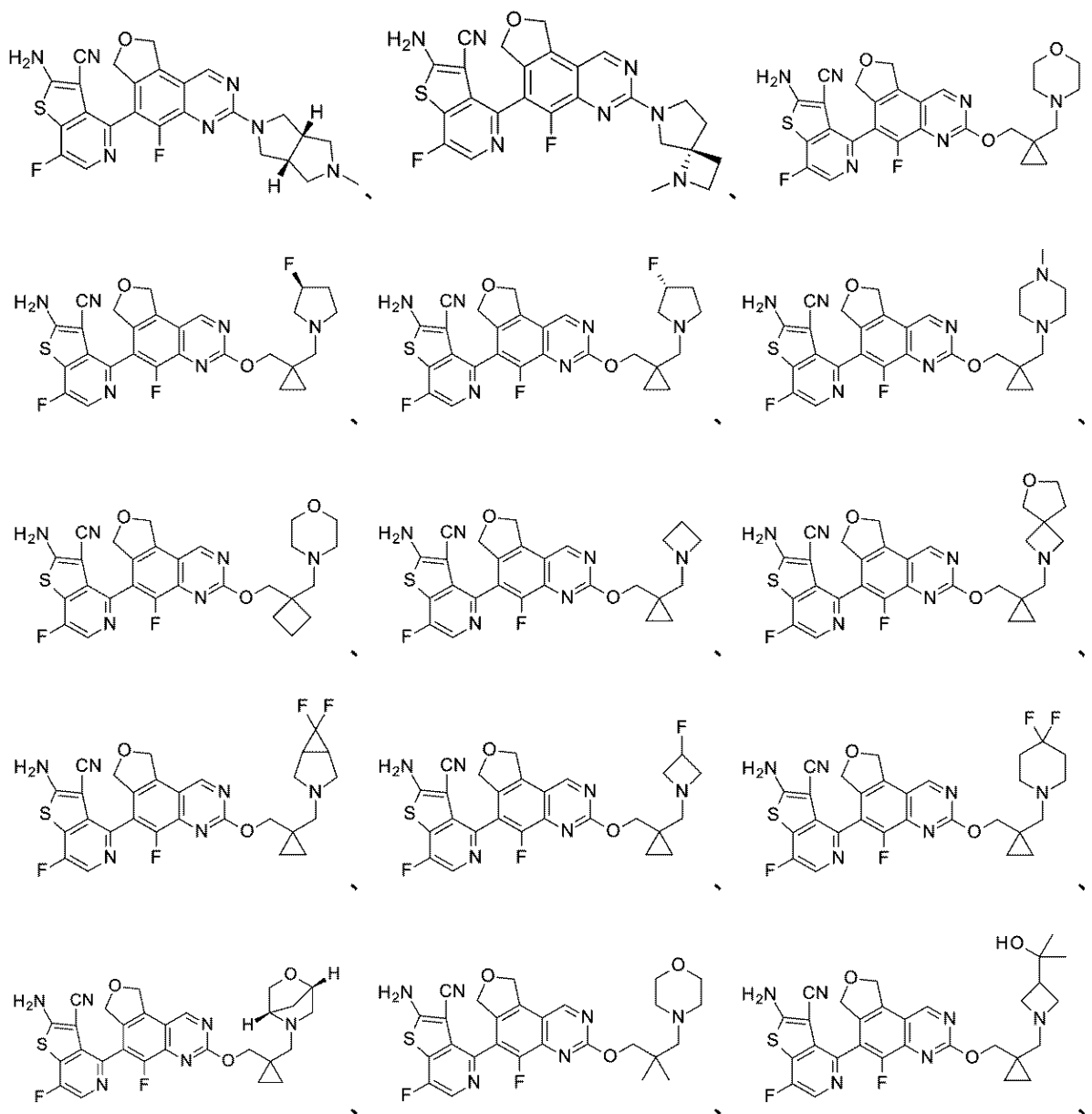
20

30

40

50

【化 3 4】



10

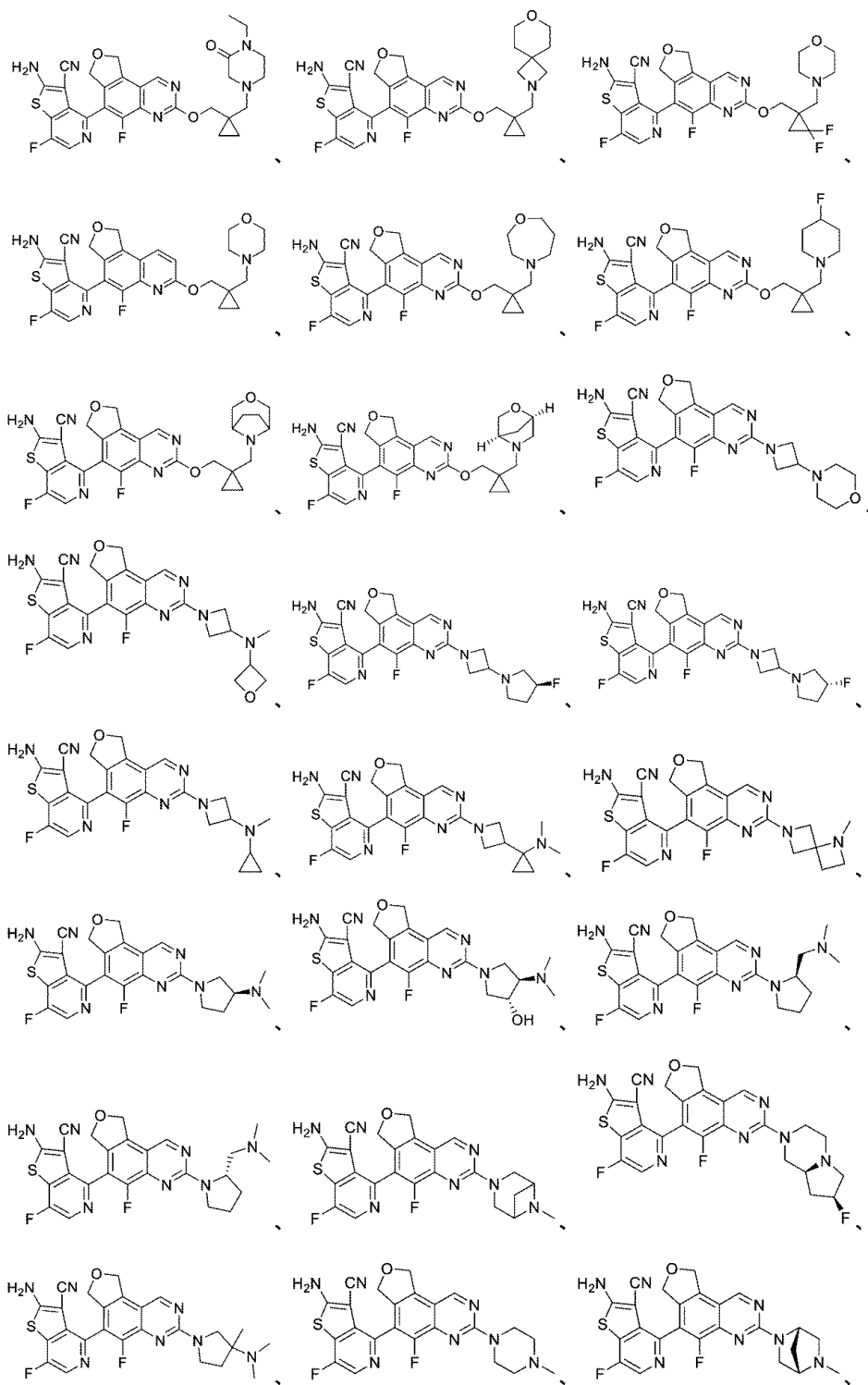
20

30

40

50

【化 3 5】



10

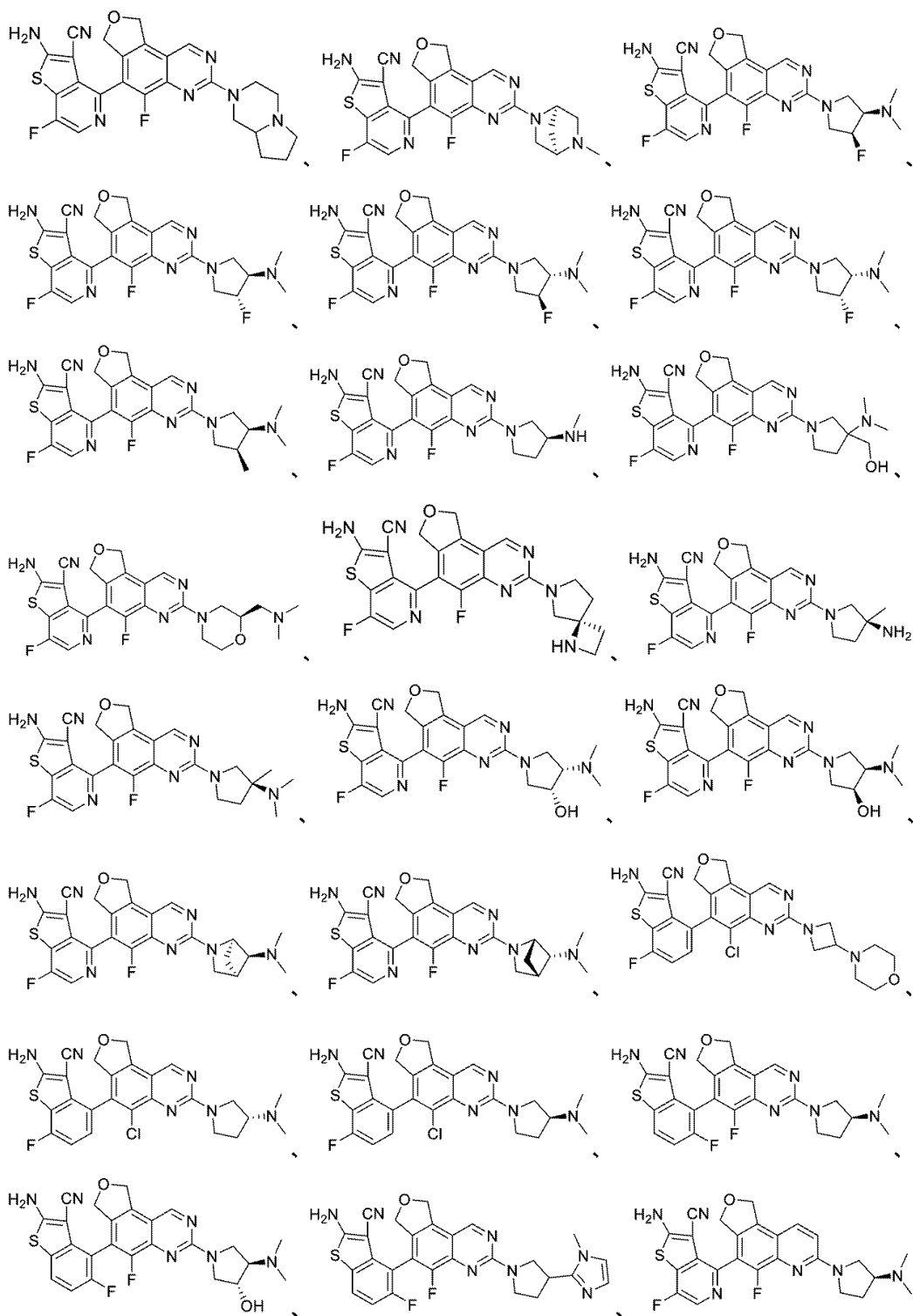
20

30

40

50

【化 3 6】



10

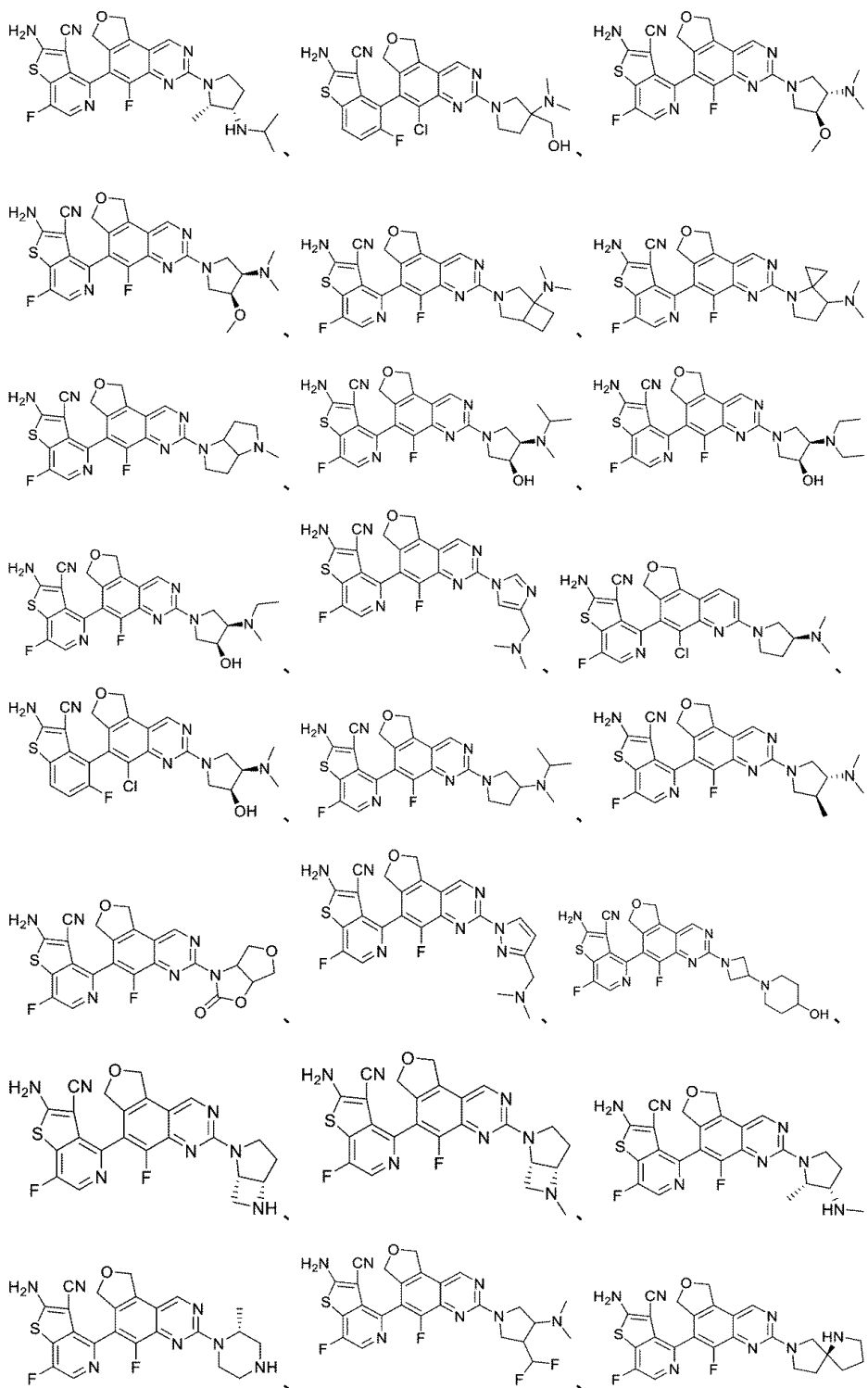
20

30

40

50

【化 37】



10

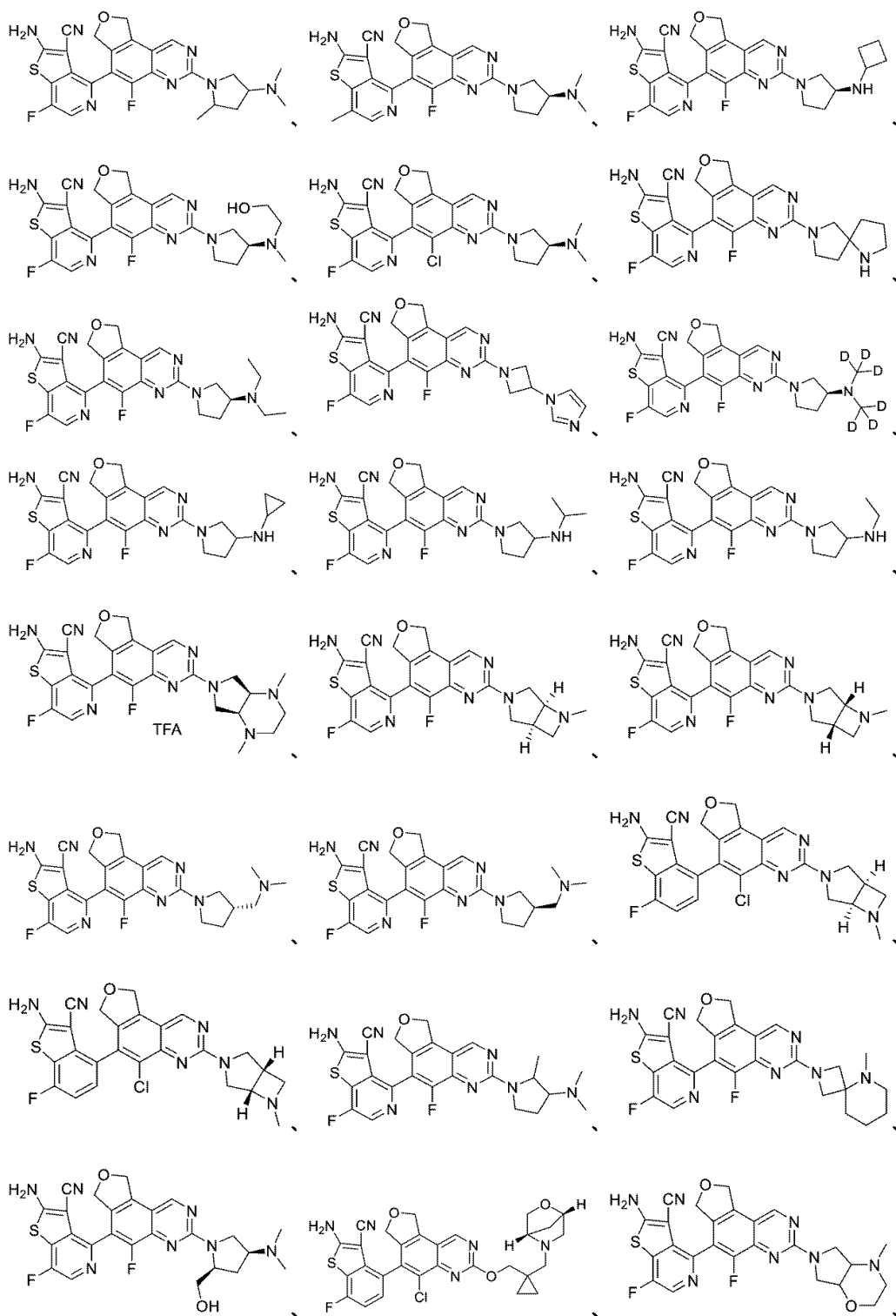
20

30

40

50

【化 38】



10

20

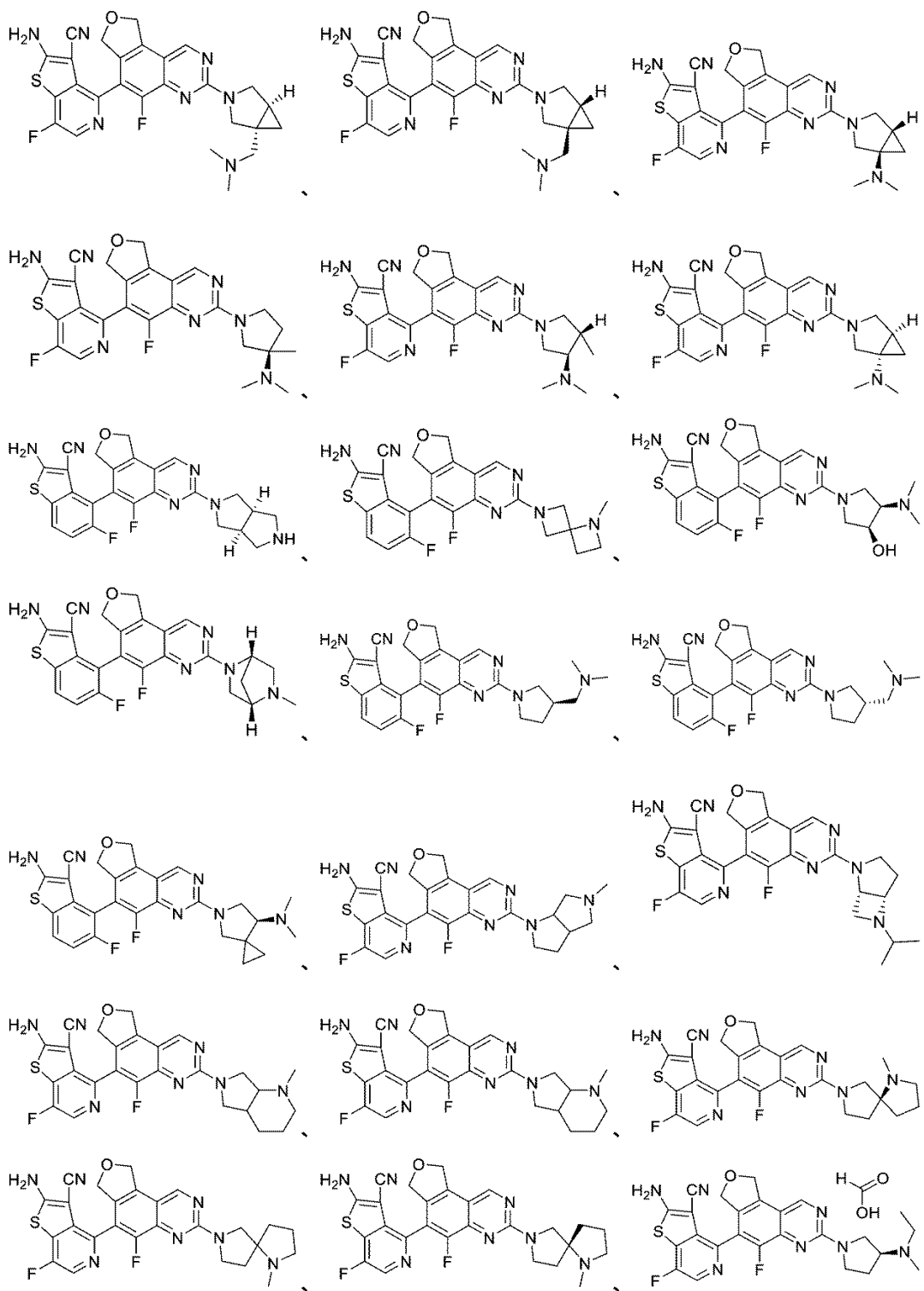
30

40

50

40

【化 40】



10

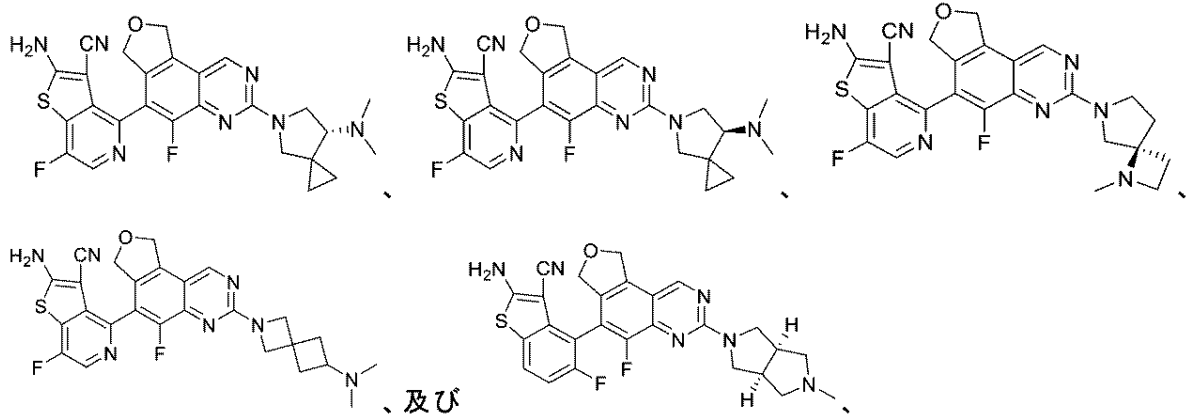
20

30

40

50

【化 4 1】



10

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 9 に記載の薬学的組成物を含む、がんの患者を治療するための医薬であって、前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、医薬。

20

【請求項 3 1】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、がんの患者を治療するための医薬であって、前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、医薬。

【請求項 3 2】

前記患者が、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又は G 1 2 V 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有すると決定されたがんを有する、請求項 3 1 に記載の医薬。

30

【請求項 3 3】

1 つ以上の細胞が、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又は G 1 2 V 変異体タンパク質を発現する、請求項 3 1 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、K R a s G 1 2 C、G 1 2 D、及び／又は G 1 2 V 変異を有するがんを有する患者を治療するための医薬。

【請求項 3 5】

前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、変異卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、請求項 3 4 に記載の医薬。

40

【請求項 3 6】

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

【請求項 3 7】

療法に使用するための、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 3 8】

がんの治療に使用するための、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はそ

50

の薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【請求項 39】

前記がんが、KRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異を有する、請求項 38に記載の薬学的組成物。

【請求項 40】

前記がんが、肺がん、膵臓がん、子宮頸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、及び結腸直腸がんから選択される、請求項 38に記載の薬学的組成物。

【請求項 41】

PD-1若しくはPD-L1阻害剤、CDK4／CDK6阻害剤、EGFR阻害剤、ERK阻害剤、オーロラA阻害剤、SHP2阻害剤、白金剤、及びペメトレキセドのうちの1つ以上、又はそれらの薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせてがんの治療に使用するための、請求項 38に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景技術

MAPK／ERKシグナル伝達経路は、細胞外刺激を核に伝え、それにより、細胞増殖、分化、及びアポトーシスを含む多様な細胞応答を調節する。KRASタンパク質は、MAPK／ERKシグナル伝達経路を開始させるものであり、細胞分裂の誘導に関与するスイッチとして機能する。その非活性状態では、KRASは、グアノシン二リン酸 (guanosine diphosphate、GDP) に結合し、負のシグナルを効果的に送り、細胞分裂を抑制する。細胞外シグナルに応答して、KRASは、アロステリックに活性化され、GDPとグアノシン三リン酸 (guanosine triphosphate、GTP) のヌクレオチド交換を可能にする。そのGTPに結合した活性状態では、KRASは、成長因子誘導性シグナル伝達の伝播に必要なタンパク質、並びに他の細胞シグナル伝達受容体を動員し、活性化する。KRAS-GTPによって動員されるタンパク質の例は、c-Raf及びPI3キナーゼである。GTPアーゼとしてのKRASは、結合したGTPを変換してGDPに戻し、それにより、それ自体を非活性状態に戻し、再びシグナルを伝播して細胞分裂を抑制する。KRAS機能獲得型変異は、GTP結合の程度の増加及びGTPをGDPに変換する能力の低下を呈する。その結果、がん性細胞の増殖を促進するMAPK／ERKシグナルが増加する。コドン12のKRASのミスセンス変異は、最も一般的な変異であり、GTPアーゼ活性を著しく低下させる。

【背景技術】

【0002】

発がん性KRAS変異は、ヒトがんのおよそ30%で確認されており、複数の下流シグナル伝達経路を活性化することが実証されている。KRAS変異の有病率にもかかわらず、それは困難な治療標的となっている。(Cox, A. D. Drugging the Undruggable RAS: Mission Possible? Nat. Rev. Drug Disc. 2014, 13, 828-851; Pylyayeva-Gupta, y et al. RAS Oncogenes: Weaving a Tumorigenic Web. Nat. Rev. Cancer 2011, 11, 761-774)。

【0003】

これまでに、KRAS G12C変異体阻害剤に焦点を当てた研究が行われており(例えば、国際公開第2019/099524号、国際公開第2020/081282号、国際公開第2020/101736号、国際公開第2020/146613号、及び国際公開第2021/118877号は、KRAS G12C阻害剤を開示している)、一方で、国際公開第2021/041671号は、KRAS G12D小分子阻害剤を開示しており、国際公開第2017/011920号は、KRAS G12C、G12D、及びG12V小分子阻害剤を開示している。

【0004】

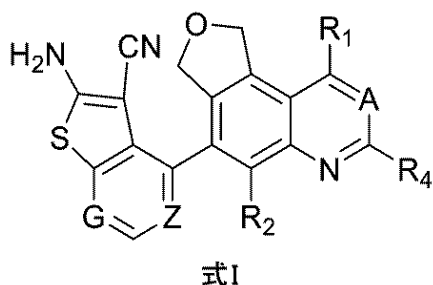
代替の小分子KRas阻害剤を提供する必要性が依然として存在する。具体的には、がんの治療に有用なより強力で経口送達可能なKRas阻害剤を提供する必要性が存在する。より具体的には、KRas GTP活性を特異的に阻害する小分子阻害剤を提供する必要性が存在する。更に、より良好な薬物動態特性／薬力学的特性を呈するKRas阻害剤を提供する要求が存在する。また、有害な若しくは望ましくない効果が減少した又は最小限に抑えられた、有効性の増加を呈するより強力なKRas阻害剤を提供する必要性が存在する。更に、KRas野生型よりもKRas G12D変異体を優先的に阻害する選択的阻害を呈するより強力なKRas阻害剤を提供する必要性が存在する。更に、HRAS又はNRASよりもKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を優先的に阻害する選択的阻害を呈するより強力なKRas阻害剤を提供する必要性も存在する。また更に、HRAS又はNRASよりもKRas G12C、G12D、及びG12V変異体を優先的に阻害する選択的阻害を呈するより強力なKRas阻害剤を提供する必要性も存在する。これらのpanKRas阻害剤は、KRas野生型阻害剤であってもよく、又はKRas野生型よりも選択的であってもよい。本発明は、新規KRas阻害剤を提供することにより、これらの必要性のうちの1つ以上に対処する。

【発明の概要】

【0005】

式I：

【化1】



で示される化合物であって、

式中、

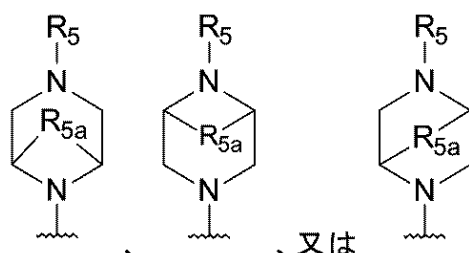
Aが、 $-C(H)-$ 又は $-N-$ であり、

Zが、 $-C(R_{3c})-$ 又は $-N-$ であり、

Gが、 $-C(R_{3b})-$ 又は $-N-$ であり、

R₁が、H、又は以下の式の基であり、

【化2】



R₂が、H、ハロゲン、又はメチルであり、

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

R₄が、N結合型環状アミン又は以下の式：

10

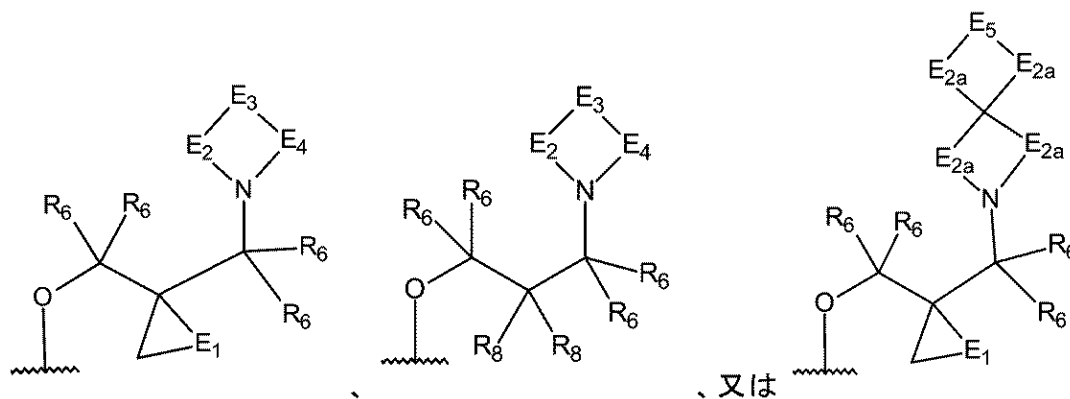
20

30

40

50

【化 3】



10

の基であり、

N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ジアゼパン、イミダゾール、若しくはピラゾールであって、これらの各々が、 $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ、任意選択的に $-NR_{6a}R_{6a}$ で置換された $C_1 \sim 3$ アルコキシ、任意選択的に1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、若しくはヒドロキシルで置換された $C_1 \sim 3$ アルキル、任意選択的にメチルで置換されたイミダゾール、アゼチジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゼパン、若しくはジアゼパンから選択される単環式環、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、若しくはオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジンから選択される二環、又は4, 7-ジアザスピロ[2. 5]オクタン、2-オキサ-7-アザスピロ[3. 5]ノナン、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、若しくは2-アザスピロ[3. 3]ヘプタンから選択されるスピロ環で任意選択的に置換され、単環式環が、 $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $-CN$ 、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-NR_{10}R_{10}$ 、シクロプロピル、オキセタン、 $-CO-C_1 \sim 3$ アルキル、又はヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $-NR_{10}R_{10}$ 、ハロゲン、若しくは $-CF_3$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルで任意選択的に置換され得るもの、又は

20

30

iii. 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、2-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピラジン、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、テトラヒドロフロ[3, 4-d]オキサゾール-2(3H)-オン、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、(3as, 6as)-テトラヒドロ-1H, 4H-3a, 6a-(メタノオキシメタノ)ピロロ[3, 4-c]ピロール、(R)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、(S)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、4-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン、2, 7

40

50

ージアザスピロ [4. 4] ノナン、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン、若しくは1-オキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されているものであり、

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン又はイミダゾールであり、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

R_{4b} が、H、ヒドロキシル、又は $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R_{4c} が、独立して、シクロプロピル、又はオキセタンであり、

R_{4d} が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R_5 が、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は1つ以上のハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリジュウテロメトキシ、オキセタン、シクロプロピル、イミダゾール、ピラゾール、 $-CO-NR_{6a}R_{6a}$ 、 $-O-(CH_2)_2-OR_{6a}$ 、若しくは $-O-CO-C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルであり、シクロプロピルが、ヒドロキシル、又はヒドロキシメチルで任意選択的に置換され、イミダゾール、又はピラゾールが、ヒドロキシル、又は1つ以上のヒドロキシルで置換された $C_{1\sim3}$ アルキルで各々任意選択的に置換され、

R_{5a} が、 $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

各 R_6 が、独立して、H又は重水素であり、

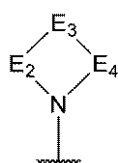
各 R_{6a} が、独立して、H、トリジュウテロメチル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、N-メチルピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル、ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-オール、又は1つ以上の重水素、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、ハロゲン、シクロプロピル、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、 $-CO-NHMe$ 、若しくは $-CO-NH_2$ で任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルが、1つ以上のヒドロキシル若しくはメチルで任意選択的に置換され、

E_1 が、 $-O-C_{1\sim3}$ アルキレン、又は1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ若しくはハロゲンで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合若しくは $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、 E_3 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、若しくは、 $-CO-NR_{6a}-$ であるか、又は

環

【化4】



が、ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロールであり、

各 E_{2a} が、独立して、1つ以上のヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、

E_5 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、又は $-NR_9-$ であり、

各 R_7 が、独立して、H、ハロゲン、CN、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、又は1つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

各 R_8 が、独立して、 $C_{1\sim3}$ アルキルであり、

R_9 が、各々独立して、H、任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキル又は $-CO-C_1$

～₃アルキルであり、任意選択的に置換されたC₁～₃アルキルが、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換され、

R₁₀が、H、若しくは1つ以上の重水素で任意選択的に置換されたC₁～₃アルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に提供される。

【0006】

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

【0007】

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

【発明を実施するための形態】

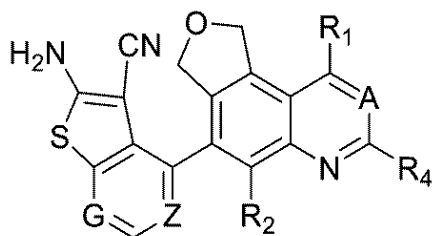
【0008】

KRas機能獲得型変異G12C、G12D、及び／又はG12Vの新規阻害剤が、本明細書に記載される。これらの新規化合物は、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんなどのがんの治療における、機能獲得型変異体におけるKRas GTP活性の阻害剤の必要性に対処することができる。これらの新規KRas阻害剤化合物のうちのいくつかは、野生型KRas（及び恐らくG12C又はG12Vなどの他の変異型）よりもKRas G12D変異体に対して選択的である。追加的に、これらの新規KRas阻害剤化合物のうちのいくつかは非選択的であり、野生型KRasとKRas G12D変異体の両方（及び／又は恐らくG12C若しくはG12Vなどの他の変異型）を阻害する。また、これらの新規KRas阻害剤化合物のうちのいくつかは非選択的であり、野生型KRasとKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体の両方を阻害する。

【0009】

本発明は、式I：

【化5】



式I

で示される化合物であって、

式中、A、Z、G、R₁、R₂、及びR₄が上に定義されるとおりである、化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0010】

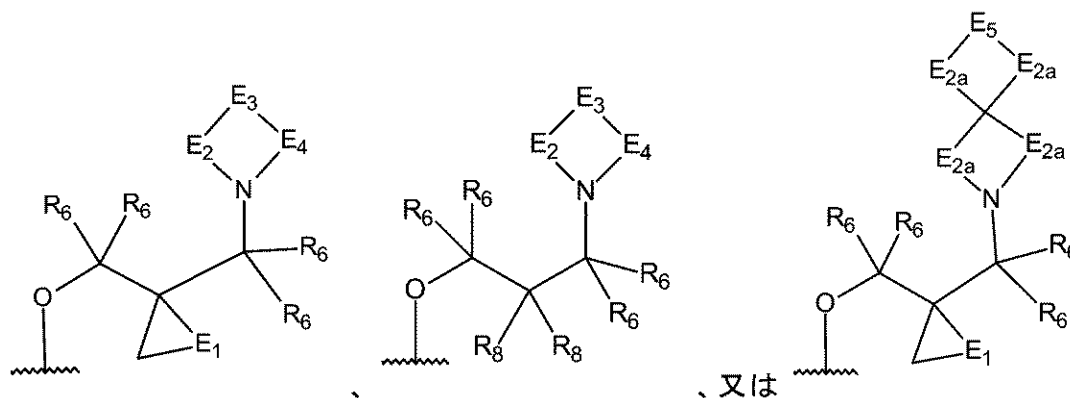
本明細書で使用される場合、ハロゲンという用語は、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、又はヨード（I）を意味する。本明細書で使用される場合、アルキルという用語は、1個～特定の数の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカル、例えば、「C₁～₄アルキル」又は「C₁～₃アルキル」を意味する。アルキルの例として

は、メチル、エチル、プロピル、1-プロピル、イソプロピル、ブチル、及びイソブチルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、アルキレンという用語は、1個～特定の数の炭素原子の飽和直鎖又は分岐鎖二価炭化水素ラジカル、例えば、「C₁～₃アルキレン」を意味する。アルキレンの例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、1-プロピレン、及びイソプロピレンが挙げられるが、これらに限定されない。C₁～₃アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-プロポキシ、及びイソプロポキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【0011】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、R₄が、N結合型環状アミン又は以下の式：

【化6】



の基であり、

N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a}及びR_{4b}で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール若しくはピラゾールであって、これらの各々が、C₁～₃アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、C₁～₃アルコキシ、-NR_{6a}R_{6a}、アゼチジン、ピペラジン、モルホリン、C₁～₃アルキル、若しくはメチルで任意選択的に置換されたイミダゾールで任意選択的に置換され、アゼチジンが、ヒドロキシル若しくはC₁～₃アルコキシで任意選択的に置換され、ピペラジンが、メチルで任意選択的に置換され、C₁～₃アルキルが、1つ以上のハロゲン、-NR_{6a}R_{6a}若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されているもの、又は

iii. 2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン、3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン、3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、2-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピラジン、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、テトラヒドロフロ[3, 4-d]オキサゾール-2(3H)-オン、(R)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、(S)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン、1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン、2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン、2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン、4-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、5-アザスピロ[2. 4]ヘプタン、若しくは2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、-NR_{6a}R_{6a}若しくは-NR_{6a}R_{6a}で任意選択的に置換されたC₁～₃アルキルで任意

選択的に置換されているものであり、

R_{4a} が、 $-NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン又はイミダゾールであり、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

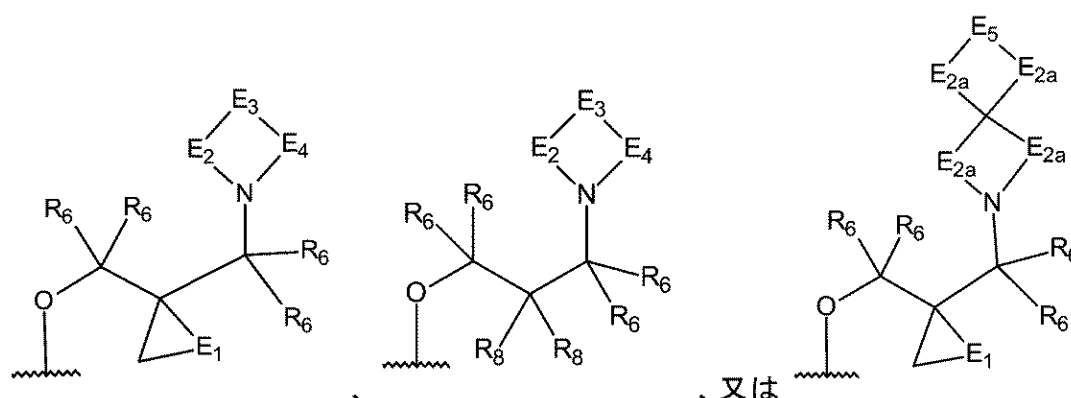
各 R_{6a} が、独立して、H、トリジュウテロメチル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル、又は1つ以上のヒドロキシル、メチル、メトキシ、ハロゲン、シクロプロピル、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、 $-CO-NHMe$ 、若しくは $-CO-NH_2$ で任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルであり、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルが、1つ以上のヒドロキシル又はメチルで任意選択的に置換されている。

【0012】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、

R_4 が、N結合型環状アミン又は以下の式：

【化7】



の基であり、

N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール若しくはピラゾールであって、これらの各々が、 $C_1\sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、アゼチジン、 $C_1\sim 3$ アルキル、若しくはメチルで任意選択的に置換されたイミダゾールで任意選択的に置換され、アゼチジンが、ヒドロキシル若しくは $C_1\sim 3$ アルコキシで任意選択的に置換され、 $C_1\sim 3$ アルキルが、ハロゲン $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されているもの、又は

iii. 2, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン、3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン、オクタヒドロ-6-ピロロ[3, 4-b]ピラジン、オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-b][1, 4]オキサジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、テトラヒドロフロ[3, 4-d]オキサゾール-2(3H)-オン、(R)-1, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、(S)-1, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン、1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、4-アザスピロ[2.4]ヘプタン、若しくは5-アザスピロ[2.4]ヘプタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくは $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アル

キルで任意選択的に置換されているものであり、

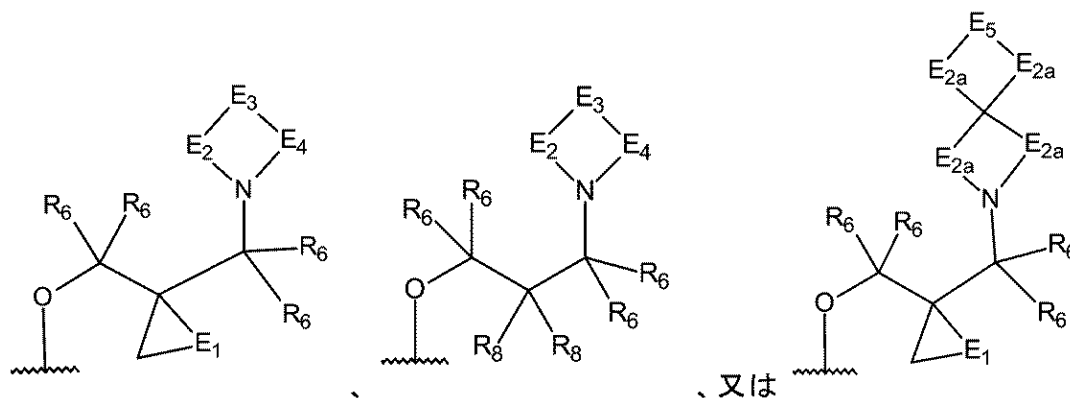
R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン又はイミダゾールであり、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はモルホリンが、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1\sim 3$ アルコキシ又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

各 R_{6a} が、独立して、H、トリジュウテロメチル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1\sim 3$ アルキルである。

【0013】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H又はハロゲンであり、 R_4 が、N結合型環状アミン又は以下の式：

【化8】



の基であり、

N結合型環状アミンが、N結合型の、

i. R_{4a} 及び R_{4b} で置換されたアゼチジン、

ii. ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、若しくはモルホリンであって、これらの各々が、 $C_1\sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、イミダゾール若しくは $C_1\sim 3$ アルキルで任意選択的に置換され、イミダゾールが、メチルで任意選択的に置換され、 $C_1\sim 3$ アルキルが、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換されている、もの、又は

iii. オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール、1, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン、若しくは1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタンであって、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、若しくは $C_1\sim 3$ アルキルで任意選択的に置換されているもの、であり、

R_{4a} が、 $NR_{4c}R_{4d}$ 、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン、モルホリンであり、シクロプロピル、アゼチジン、ピロリジン又はモルホリンが、ハロゲン、又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換され、

R_{4b} が、H、又は $C_1\sim 3$ アルキルであり、

R_{4c} が、独立して、シクロプロピル、又はオキセタンであり、

R_{4d} が、独立して、 $C_1\sim 3$ アルキルであり、

R_5 が、トリジュウテロメチル、オキセタン、又は1つ以上のハロゲン、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリジュウテロメトキシ、オキセタン、シクロプロピル、イミダゾール、ピラゾール、 $-CO-NR_{6a}R_{6a}$ 、 $-O-(CH_2)_2-OR_{6a}$ 、若しくは $-O-CO-C_1\sim 3$ アルキルで任意選択的に置換された $C_1\sim 4$ アルキルであり、シクロプロピルが、ヒドロキシル、又はヒドロキシメチルで任意選択的に置換され、イミダゾール、又はピラゾールが、ヒドロキシル、又は1つ以上のヒドロキシルで置換された $C_1\sim 3$ アルキルで各々任意選択的に置換され、

R_{5a} が、 $C_1\sim 3$ アルキレンであり、

各 R_6 が、独立して、H又は重水素であり、

各 R_{6a} が、独立して、H又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

E_1 が、 $-O-C_1 \sim 3$ アルキレン、又は1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシル又はハロゲンで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合又は $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、

各 E_{2a} が、独立して、1つ以上のヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

E_3 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、又は $-CO-NR_{6a}-$ であり、

E_5 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、又は $-NR_9-$ であり、

各 R_7 が、独立して、H、ハロゲン、CN、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、又は1つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

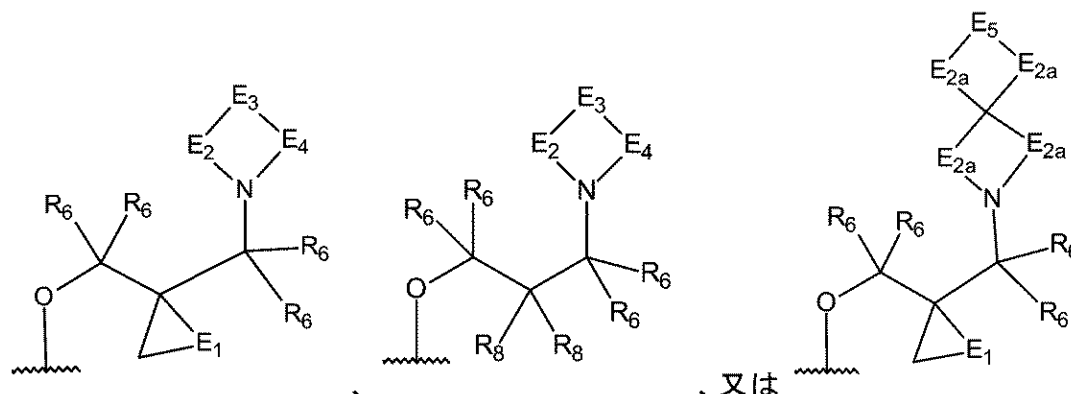
各 R_8 が、独立して、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R_9 が、各々独立して、H、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキル又は $-CO-C_1 \sim 3$ アルキルであり、任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルが、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換されている。

【0014】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H又はハロゲンであり、 R_4 が、以下の式：

【化9】



の基であり、

E_1 が、1つ以上のハロゲンで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、

E_2 、及び E_4 が、各々独立して、1つ以上のヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキレンであり、 E_2 及び E_4 が、結合又は $C_1 \sim 3$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができ、

E_3 が、 $-O-$ 、 $-CR_7R_7-$ 、 $-NR_9-$ 、又は $-CO-NR_{6a}-$ であり、

各 R_{6a} が、独立して、H又は $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

各 R_7 が、独立して、H、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ、又は1つ以上のハロゲン若しくはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルであり、

R_9 が、各々独立して、H、 $C_1 \sim 3$ アルキル又は $-CO-C_1 \sim 3$ アルキルである。

【0015】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 G が、 $-N-$ である。

【0016】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 G が、 $-C(R_{3b})-$ である。

【0017】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 G が、 $-C(R_{3b})-$ であり、 R_{3b} が、H又はハロゲンである。

【0018】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが、 $-C(F)-$ である。

【0019】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが、 $-C(Cl)-$ である。

【0020】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが、 $-C(H)-$ である。

【0021】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが、 $-C(CH_3)-$ である。

【0022】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zが、 $-N-$ である。

【0023】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zが、 $-C(R_3c)-$ である。

【0024】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zが、 $-C(R_3c)-$ であり、 R_3c が、H又はハロゲンである。

【0025】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zが、 $-C(H)-$ である。

【0026】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Zが、 $-C(F)-$ である。

【0027】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-N-$ であり、Zが $-C(R_3c)-$ である。

【0028】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-N-$ であり、Zが $-C(H)-$ である。

【0029】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-N-$ であり、Zが $-C(F)-$ である。

【0030】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(R_3b)-$ であり、Zが $-N-$ である。

【0031】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(R_3b)-$ であり、 R_3b がH又はハロゲンであり、Zが $-N-$ である。

【0032】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(F)-$ であり、Zが $-N-$ である。

【0033】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(Cl)-$ であり、Zが $-N-$ である。

【0034】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(H)-$ であり、Zが $-N-$ である。

10

20

30

40

50

【0035】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Gが $-C(CH_3)-$ であり、Zが $-N-$ である。

【0036】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_{3b} 、及び R_{3c} が、各々独立して、H又はハロゲンである。

【0037】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ である。

【0038】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ である。

10

【0039】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_2 が、F又はClである。

【0040】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0041】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

20

【0042】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0043】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0044】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0045】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fである。

30

【0046】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0047】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0048】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

40

【0049】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0050】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0051】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fである。

50

【0052】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0053】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0054】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0055】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0056】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0057】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fである。

【0058】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0059】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0060】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0061】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0062】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0063】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0064】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0065】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0066】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0067】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clである。

【0068】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ で

10

20

30

40

50

あり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0069】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0070】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0071】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

10

【0072】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0073】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0074】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0075】

20

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Cしである。

【0076】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 がHである。

【0077】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0078】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

30

【0079】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0080】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

40

【0081】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0082】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0083】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ で

50

あり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0084】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0085】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

10

【0086】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0087】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0088】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

20

【0089】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0090】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

30

【0091】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0092】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0093】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

40

【0094】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0095】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

50

【0096】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0097】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0098】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

10

【0099】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0100】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

20

【0101】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0102】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0103】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

30

【0104】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0105】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

40

【0106】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0107】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0108】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、

50

Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、C₁であり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0109】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、C₁であり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0110】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、C₁であり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

10

【0111】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、C₁であり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0112】

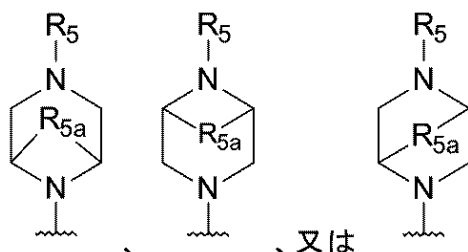
式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、C₁であり、 R_1 が、Hであり、 R_4 が、N結合型環状アミンである。

【0113】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、以下の式：

20

【化10】



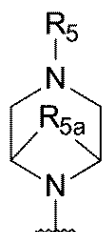
の基である。

30

【0114】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、以下の式：

【化11】



の基である。

40

【0115】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_5 が、1つ以上のヒドロキシル、メトキシ又はオキセタンで任意選択的に置換されたC₁~4アルキルである。

【0116】

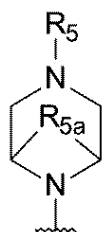
式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_5 が、1つ以上のヒドロキシル、又はメトキシで任意選択的に置換されたC₁~4アルキルである。

【0117】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、以下の式：

50

【化 1 2】



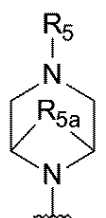
の基であり、式中、 R_{5a} がエチレンである。

【0 1 1 8】

10

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、以下の式：

【化 1 3】



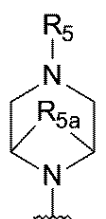
の基であり、式中、 R_5 が、1つ以上のヒドロキシル、メトキシ又はオキセタンで任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルであり、好ましくは R_{5a} が、エチレンである。

20

【0 1 1 9】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、以下の式：

【化 1 4】



30

の基であり、式中、 R_5 が、1つ以上のヒドロキシル、又はメトキシで任意選択的に置換された $C_{1\sim4}$ アルキルであり、好ましくは R_{5a} が、エチレンである。

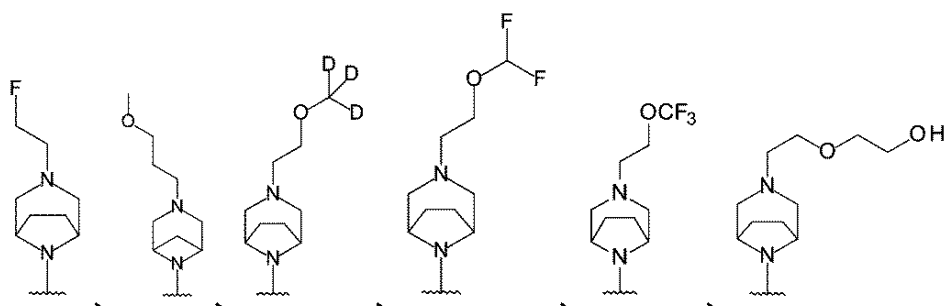
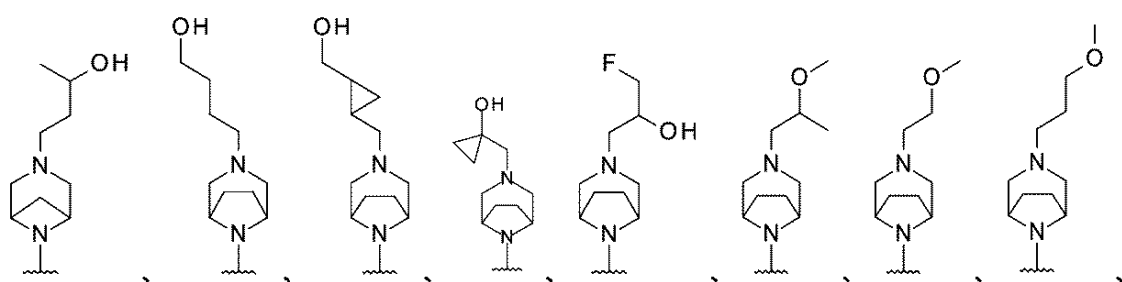
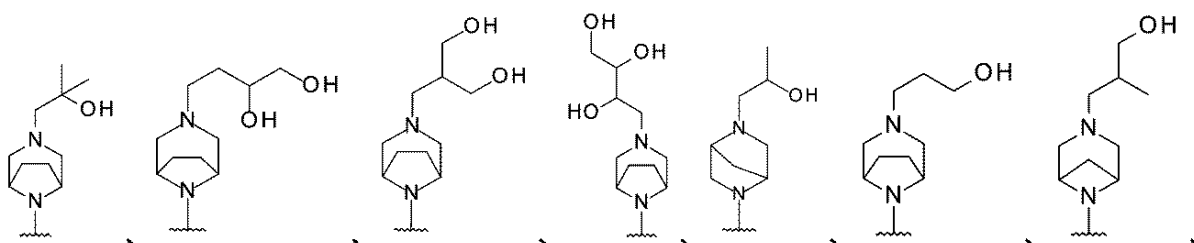
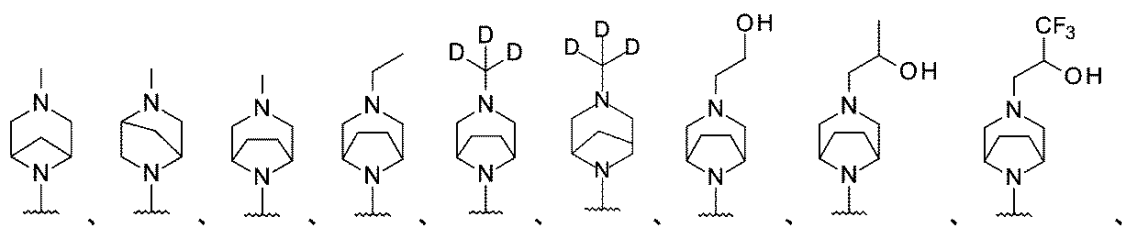
【0 1 2 0】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、

40

50

【化 1 5】



10

20

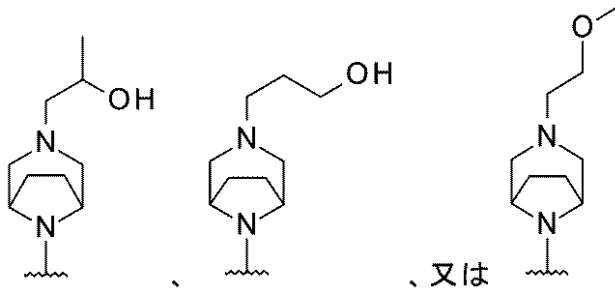
30

40

50

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_1 が、

【化 18】

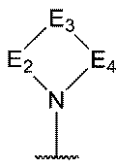


から選択される。

【0123】

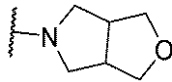
式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、環

【化 19】



が、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール：

【化 20】



である。

【0124】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、 R_{4a} 及び R_{4b} で置換された N 結合型アゼチジンである。

【0125】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、N 結合型ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、又はモルホリンであり、これらの各々が、 $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、イミダゾール若しくは $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換され、イミダゾールが、メチルで任意選択的に置換され、 $C_{1\sim3}$ アルキルが、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 又はヒドロキシルで任意選択的に置換されている。

【0126】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、N 結合型オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール、1,6-ジアサスピロ[3.3]ヘプタン、又は 1,6-ジアサスピロ[3.4]オクタンであり、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、又は $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されている。

【0127】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、N 結合型ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾール又はピラゾールであり、これらの各々が、 $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋され、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 、アゼチジン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、若しくはメチルで任意選択的に置換されたイミダゾールで任意選択的に置換され、アゼチジンが、ヒドロキシル又は $C_{1\sim3}$ アルコキシで任意選択的に置換され、 $C_{1\sim3}$ アルキルが、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 又はヒドロキシルで任意選択的に置換されている。

【0128】

10

20

30

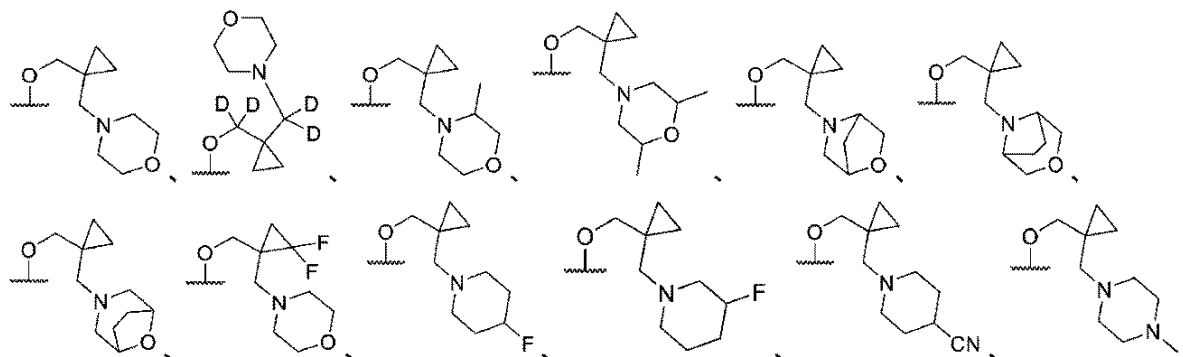
40

50

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、N 結合型 2, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、3, 6-ジアザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン、3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン、オクタヒドロ-6-ピロロ [3, 4-b] ピラジン、オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン、オクタヒドロピロロ [3, 2-b] ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 4-b] [1, 4] オキサジン、オクタヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール、テトラヒドロフロ [3, 4-d] オキサゾール-2 (3H) -オン、(R) -1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、(S) -1, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、1, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 5-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2, 5-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン、2, 6-ジアザスピロ [3. 4] オクタン、2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、4-アザスピロ [2. 4] ヘプタン、又は 5-アザスピロ [2. 4] ヘプタンであり、これらの各々が、1つ以上のハロゲン、 $-NR_{6a}R_{6a}$ 又は $-NR_{6a}R_{6a}$ で任意選択的に置換された $C_{1\sim3}$ アルキルで任意選択的に置換されている。

【0129】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化 21】



10

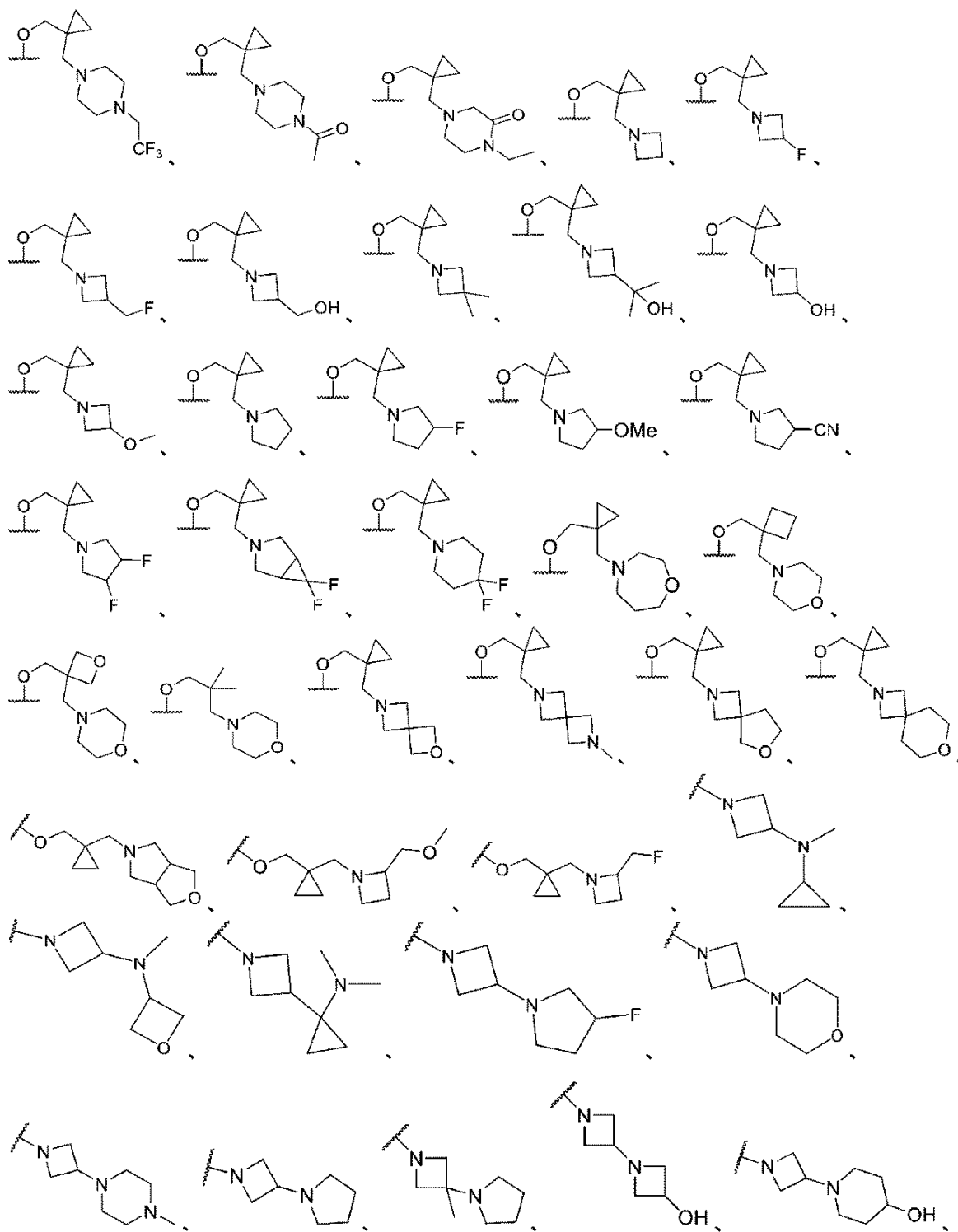
20

30

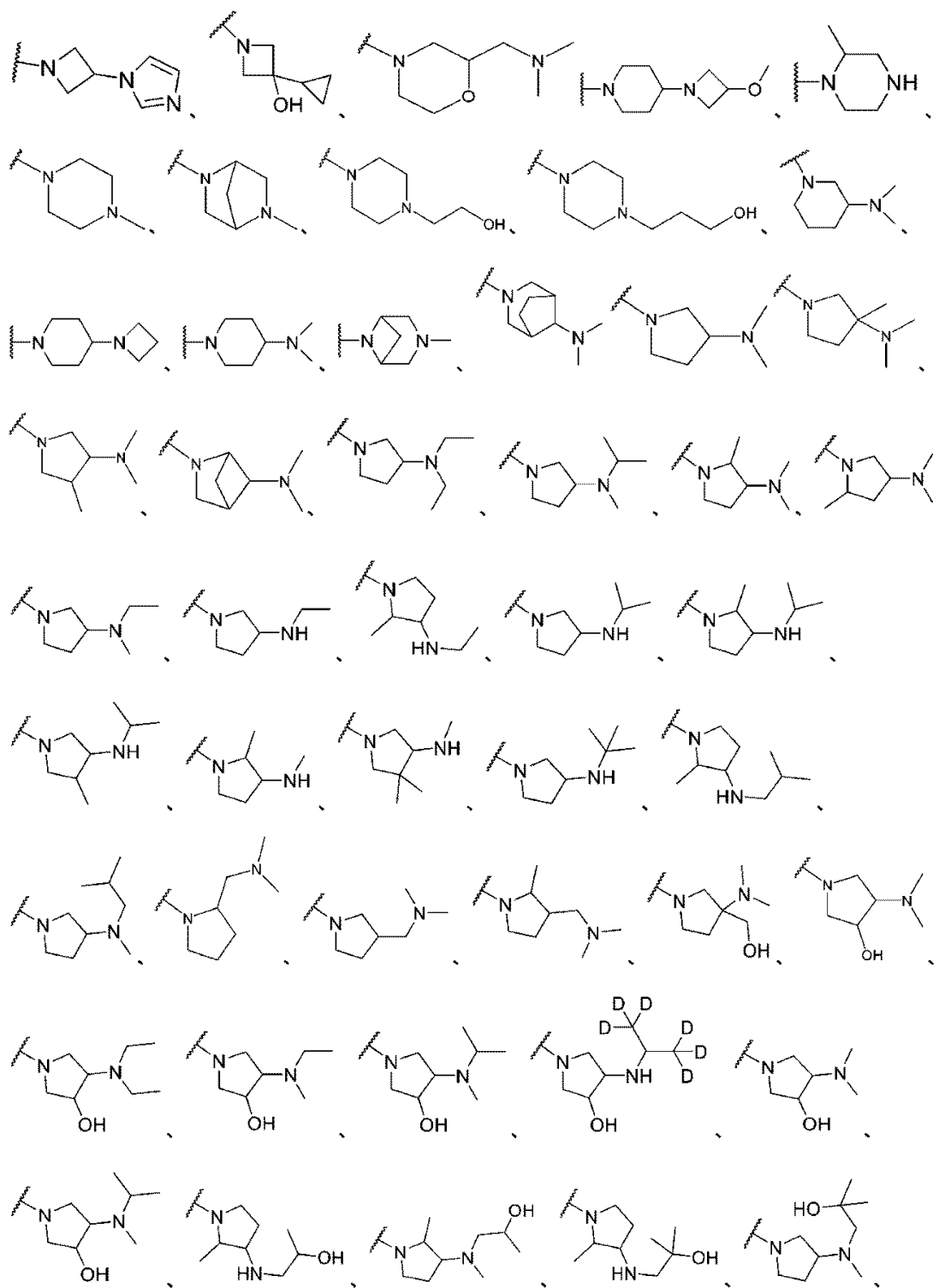
40

50

【化 2 2】



【化 2 3】



10

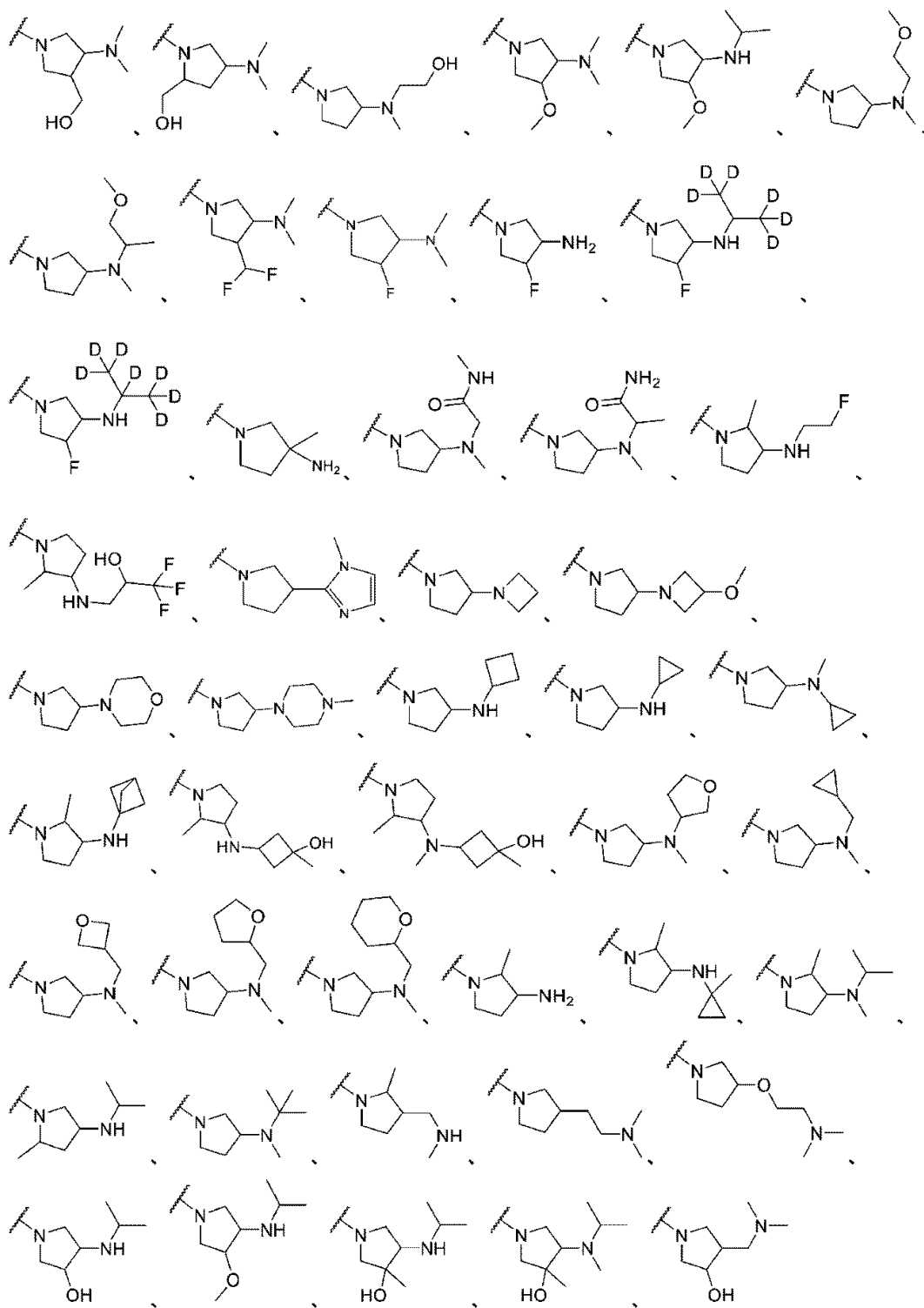
20

30

40

50

【化 2 4】



10

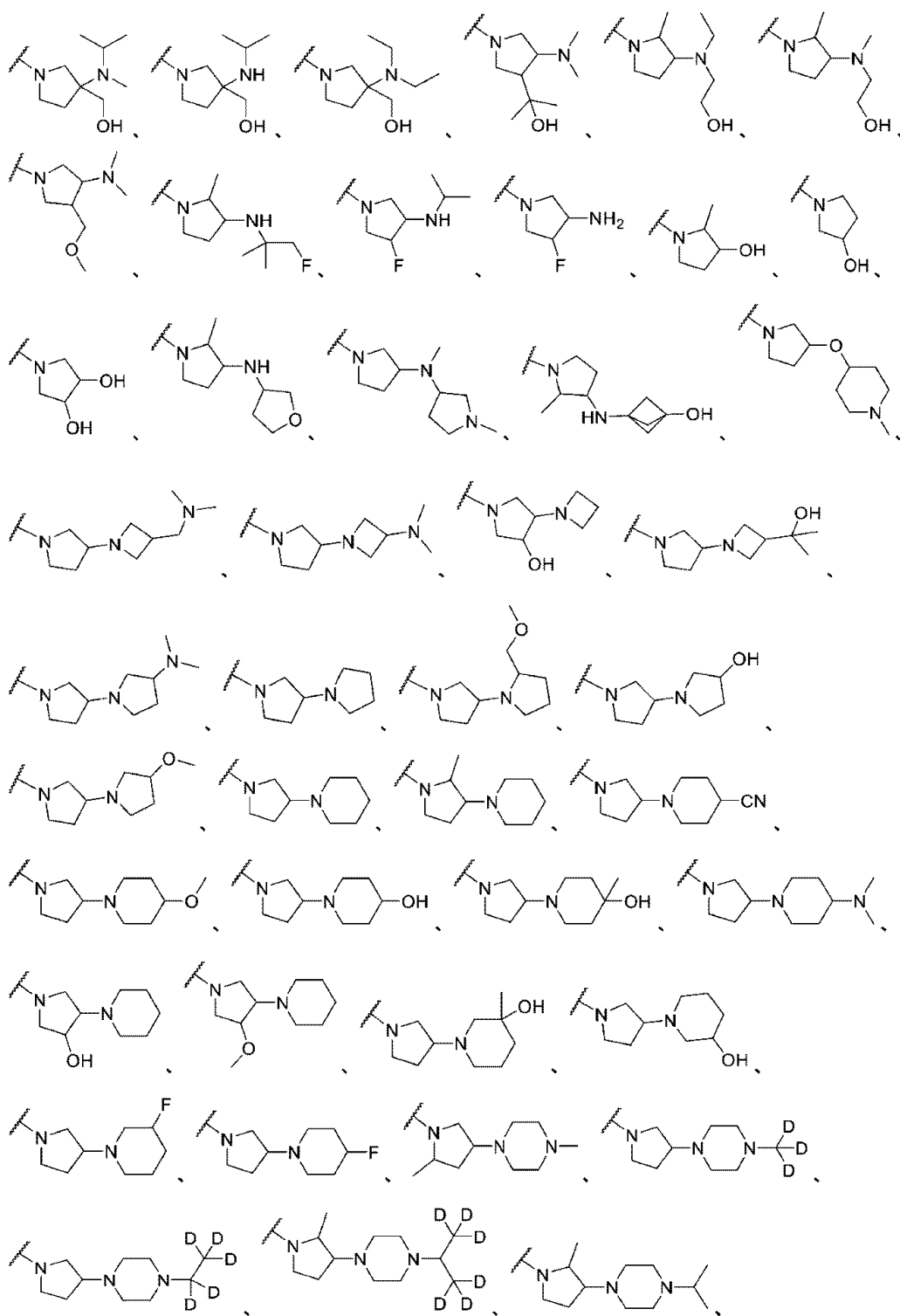
20

30

40

50

【化 2 5】



10

20

30

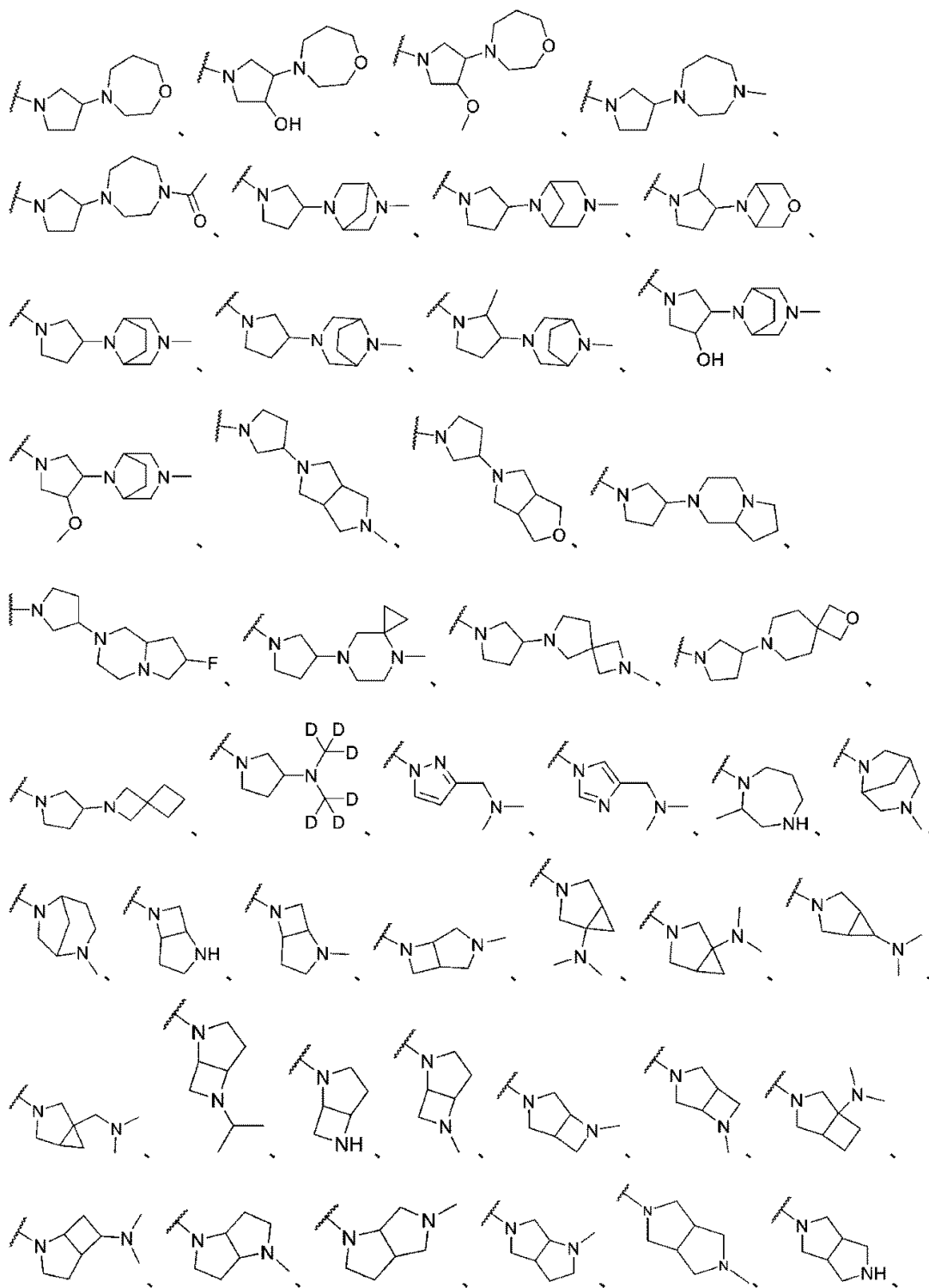
40

50

[illegible]

40

【化 27】



10

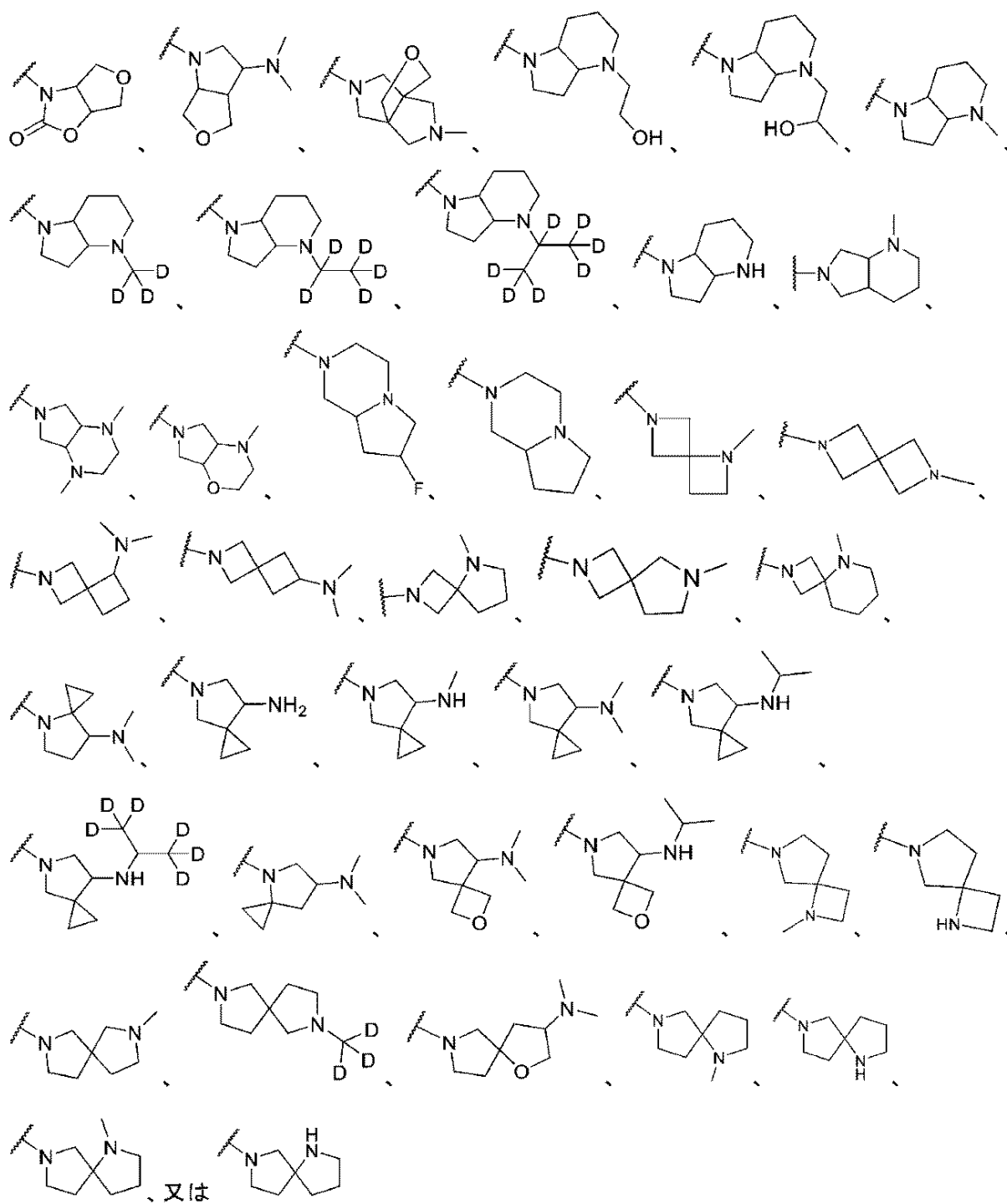
20

30

40

50

【化 28】



から選択される。

【0130】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

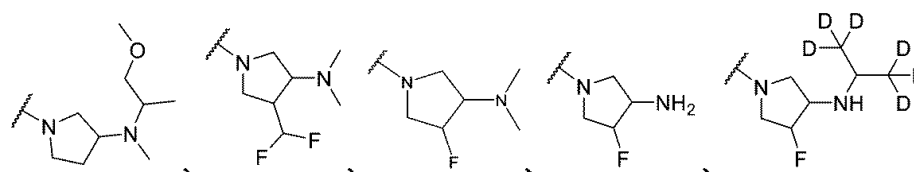
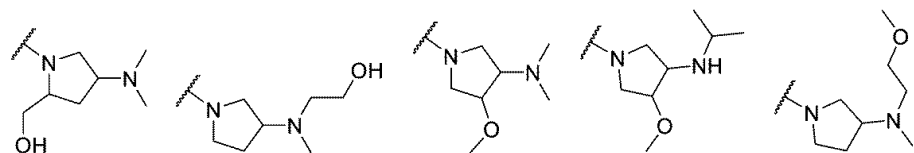
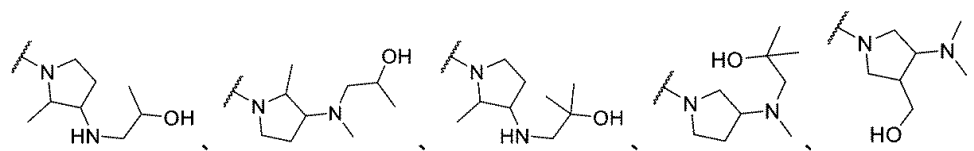
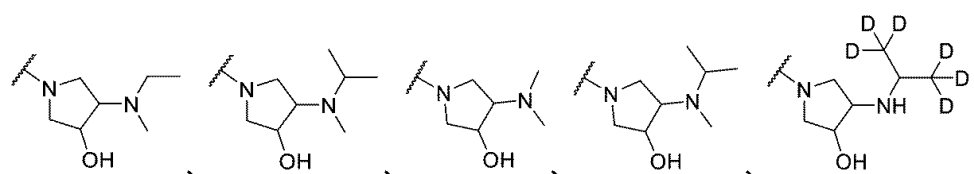
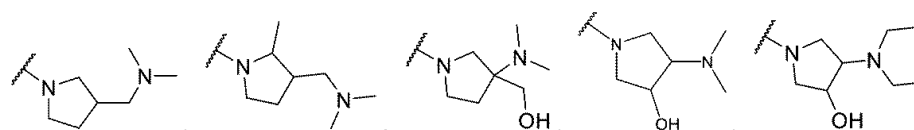
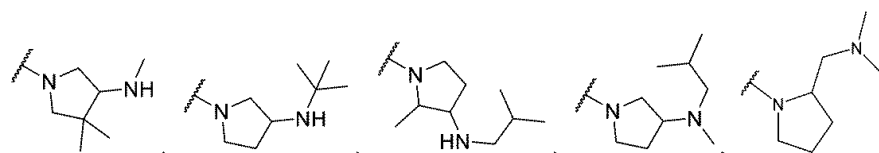
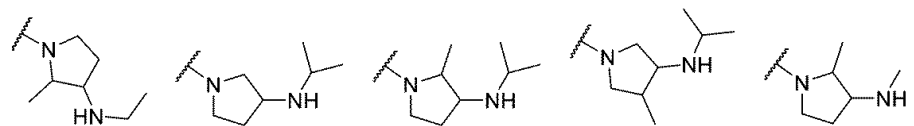
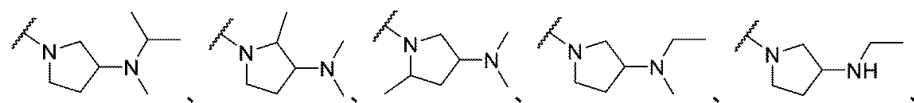
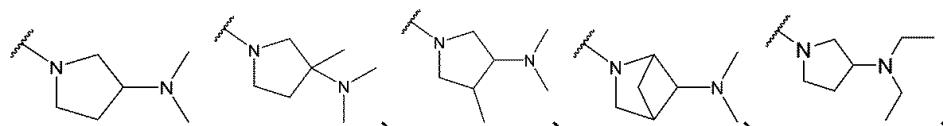
20

30

40

50

【化 2 9】



10

20

30

40

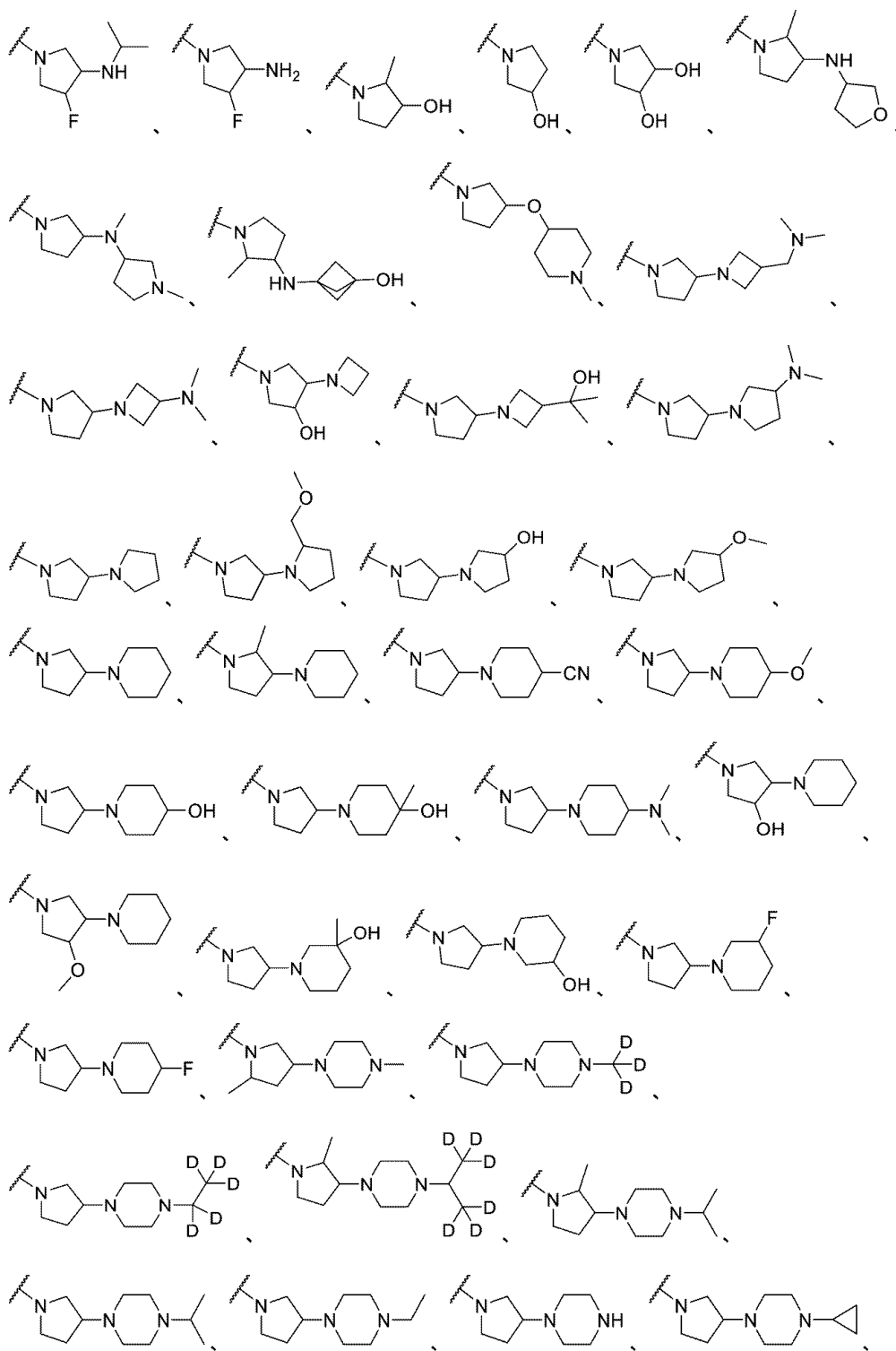
50

The image displays a collection of 48 chemical structures, each representing a different pyrrolidine derivative. These structures are arranged in a grid of 8 rows and 6 columns. The derivatives are characterized by various substituents and ring systems attached to the pyrrolidine core. Key features include:

- Row 1:** Structures with deuterated amine groups, a 2-amino-2-methylpropanamido group, and a 2-(2-fluoroethyl)amino group.
- Row 2:** Structures featuring a 2-(2,2,2-trifluoroethyl)amino group, a 2-(2-methyl-5-pyridinyl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methoxy-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 3:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 4:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 5:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 6:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 7:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.
- Row 8:** Structures with a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group, and a 2-(2-methyl-1,3-dioxol-5-yl) group.

40

【化 3 1】



10

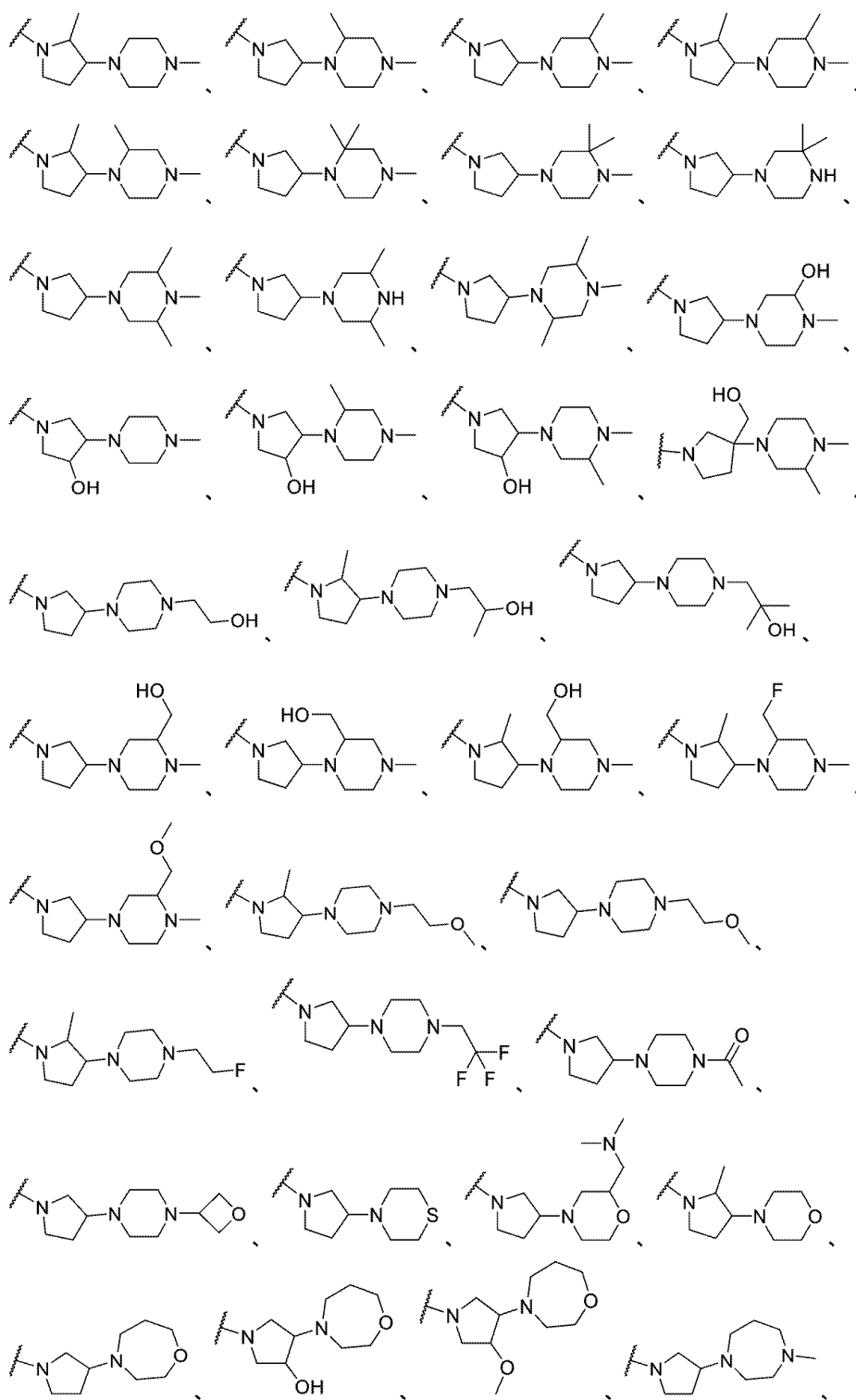
20

30

40

50

【化 3 2】



10

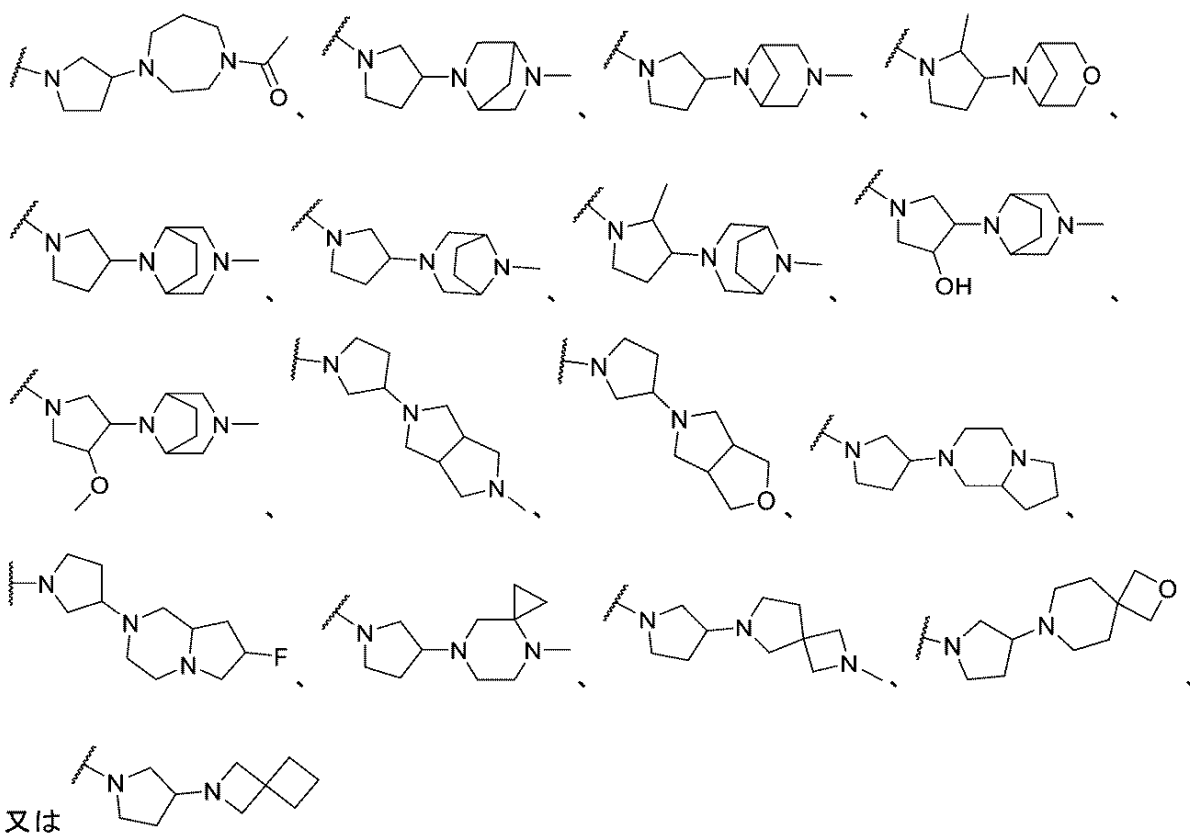
20

30

40

50

【化 3 3】



から選択されるN結合型環状アミンである。

【0131】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

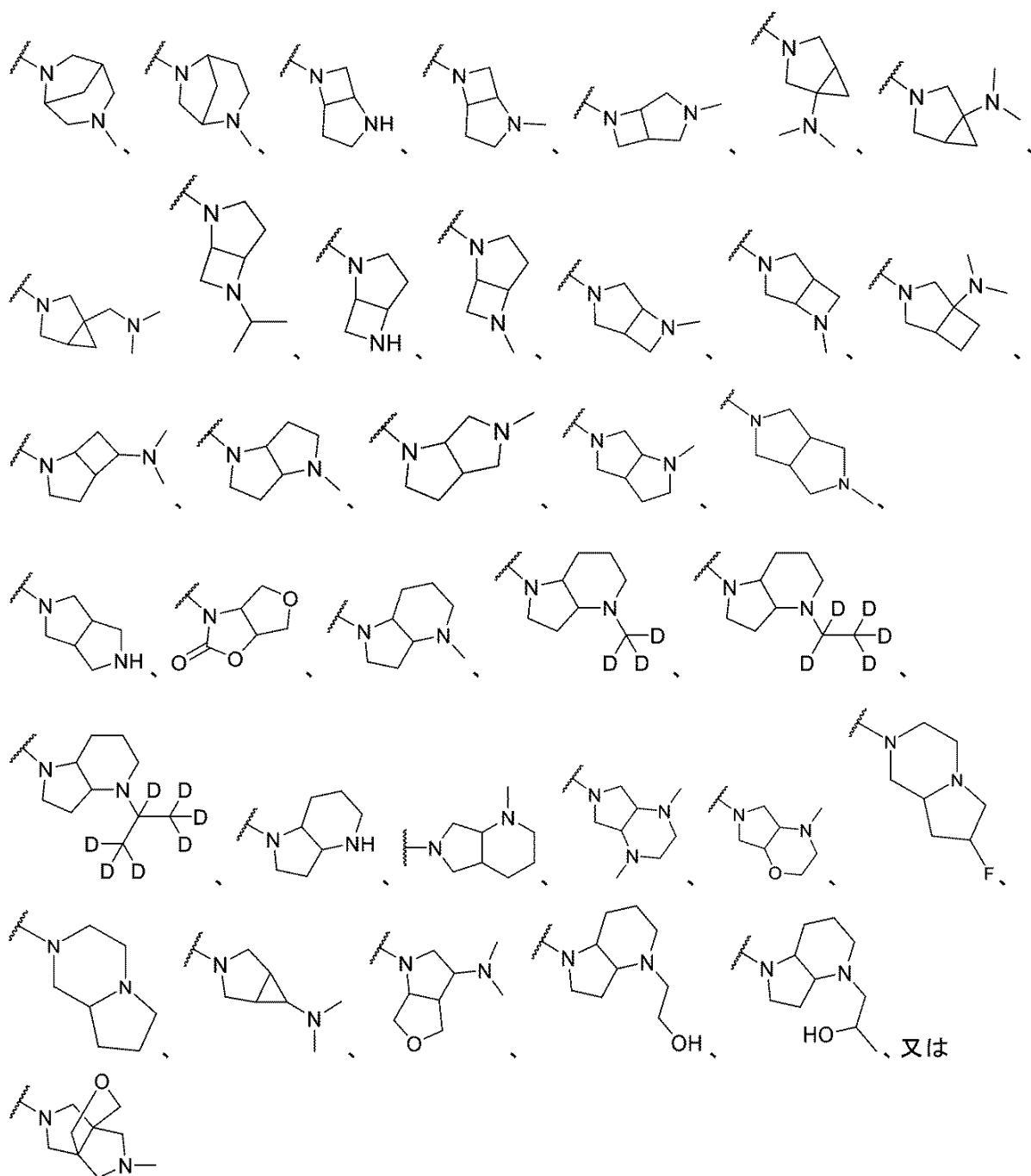
20

30

40

50

【化 3 4】



10

20

30

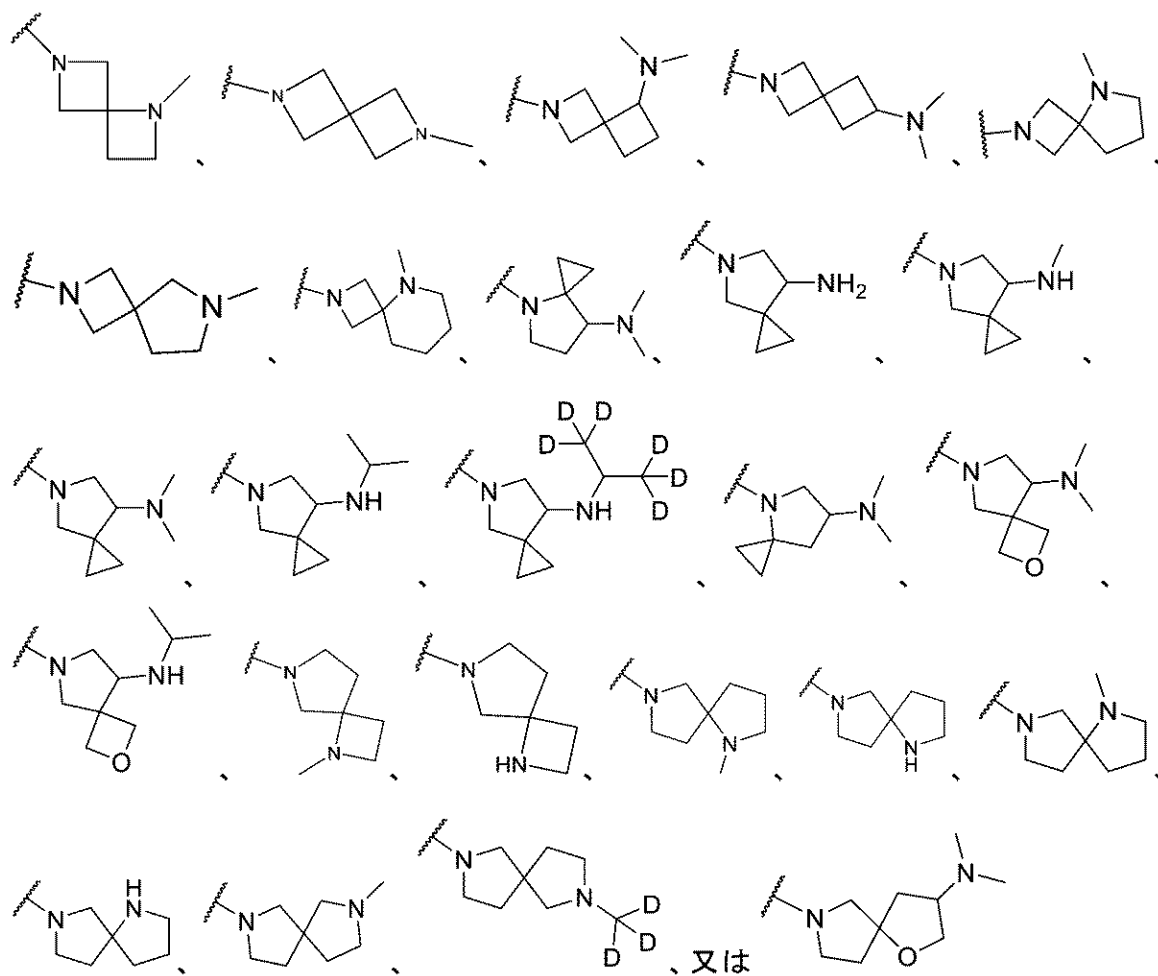
から選択されるN結合型環状アミンである。

【0132】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

40

【化 3 5】



10

20

から選択されるN結合型環状アミンである。

【0133】

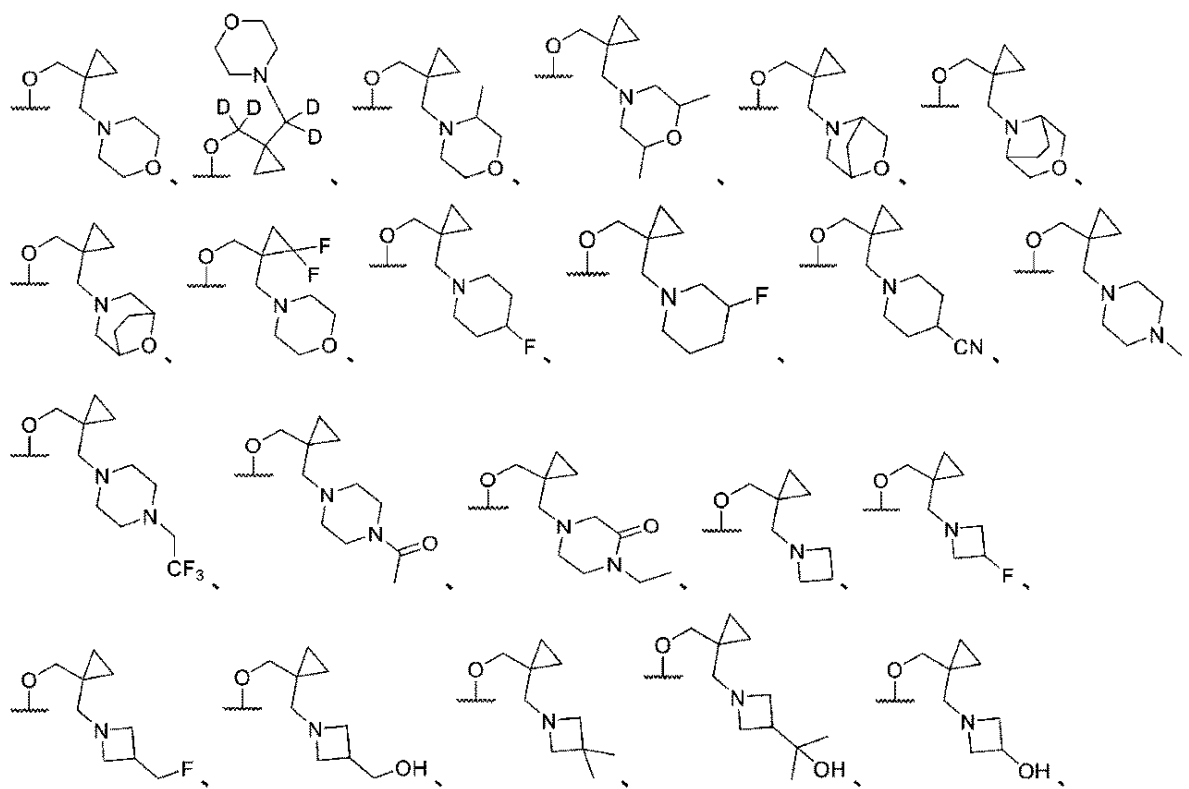
式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

30

40

50

【化 3 6】



10

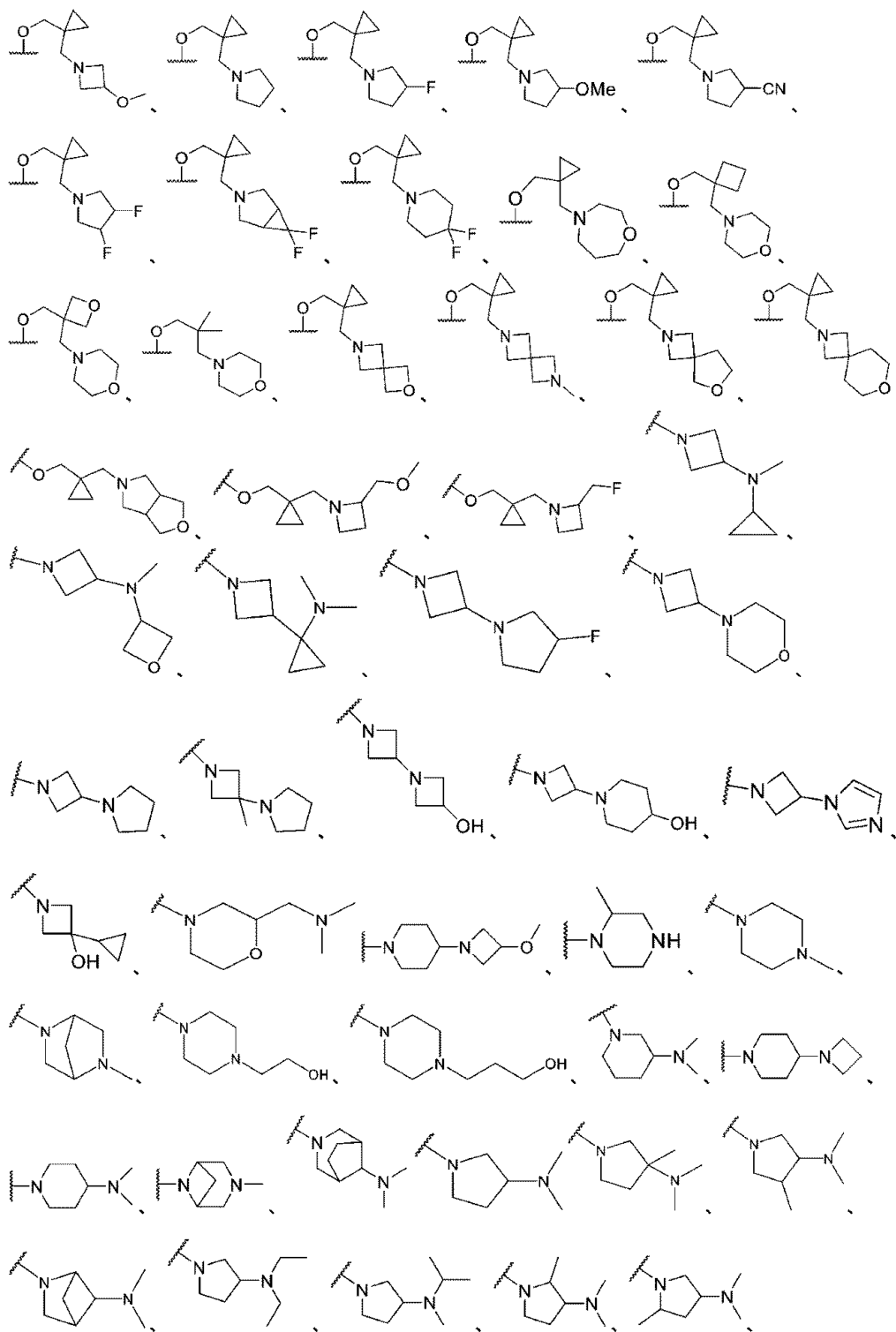
20

30

40

50

【化 3 7】



10

20

30

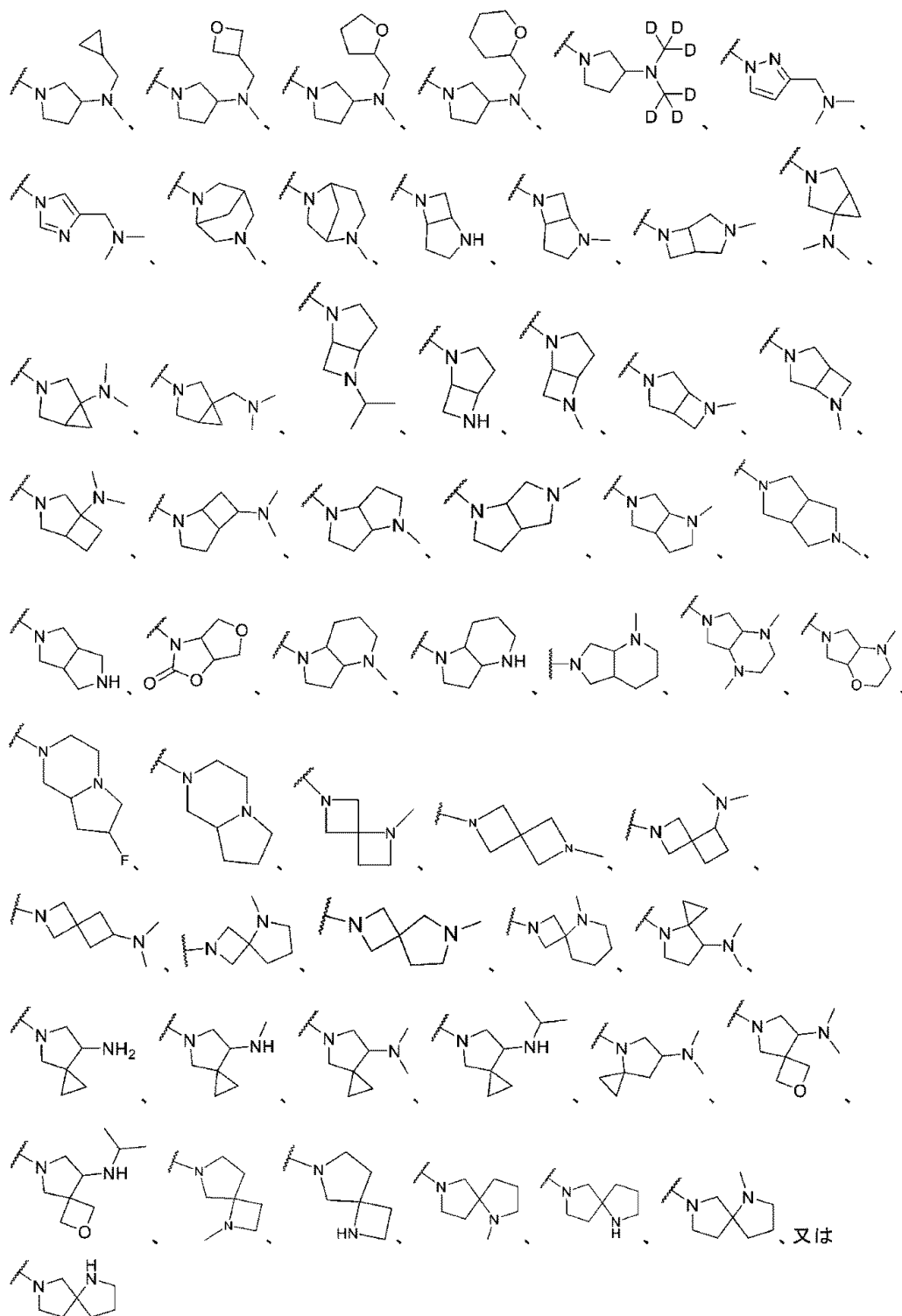
40

50

Chemical structures of various substituted pyrrolidines, including derivatives with amine, alcohol, ether, and amide groups, and various ring systems.

40

【化 3 9】



から選択される。

【0134】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

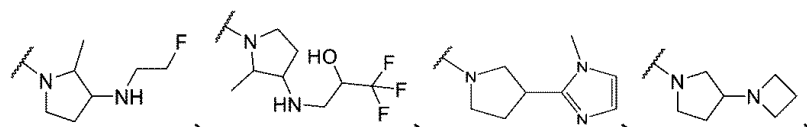
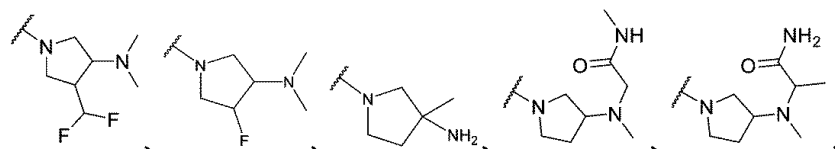
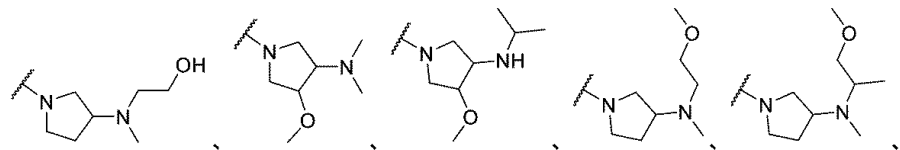
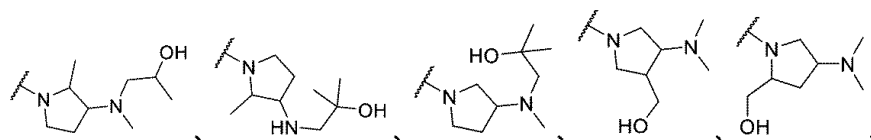
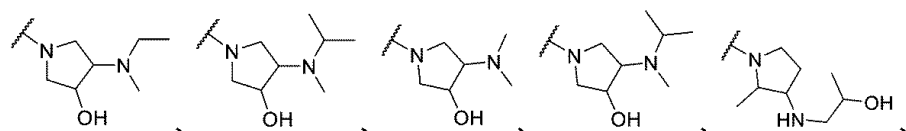
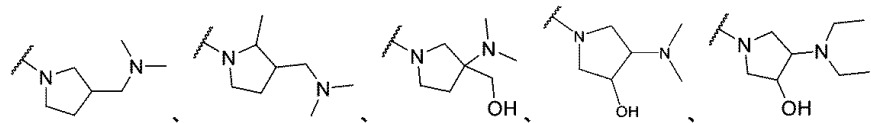
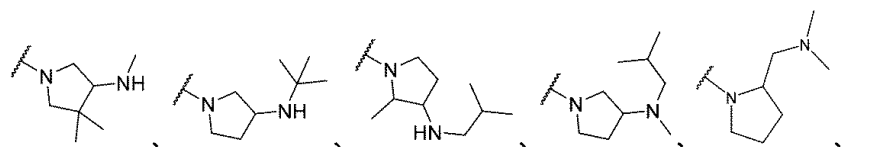
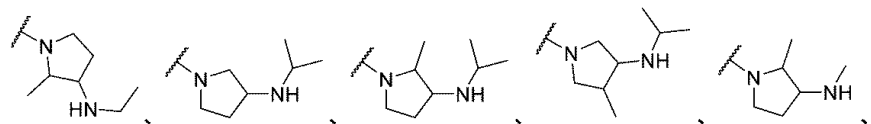
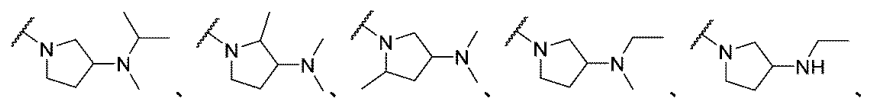
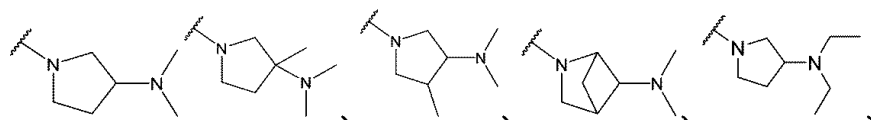
20

30

40

50

【化 40】



10

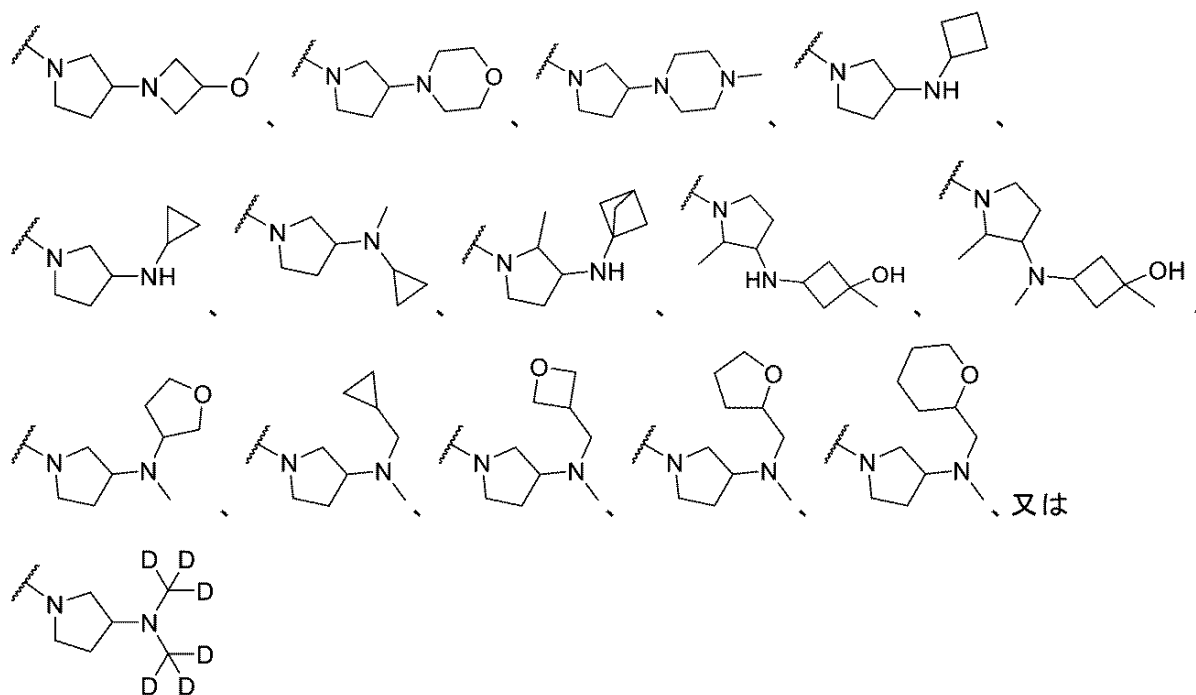
20

30

40

50

【化 4 1】

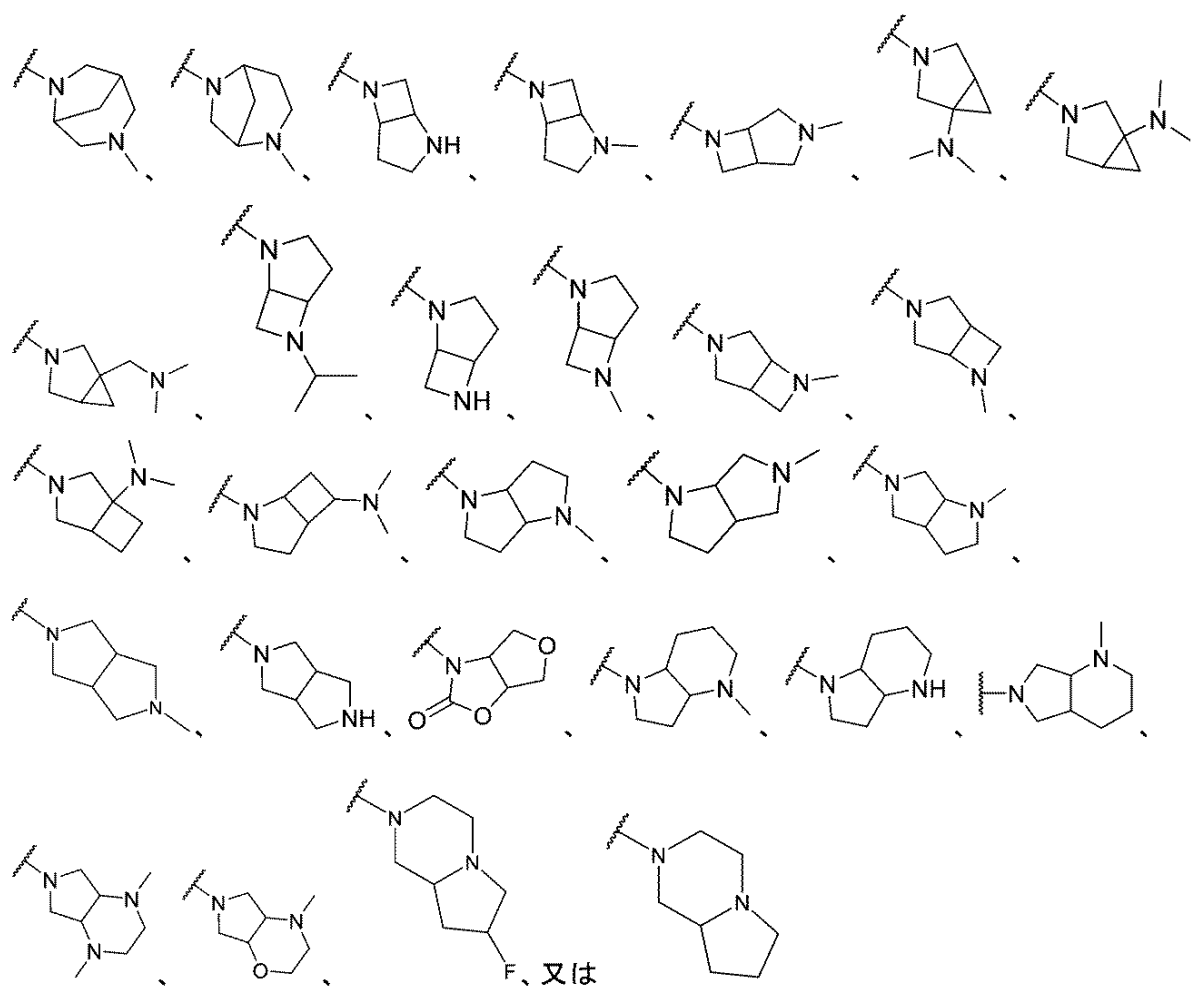


から選択されるN結合型環状アミンである。

【 0 1 3 5 】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 4 2】



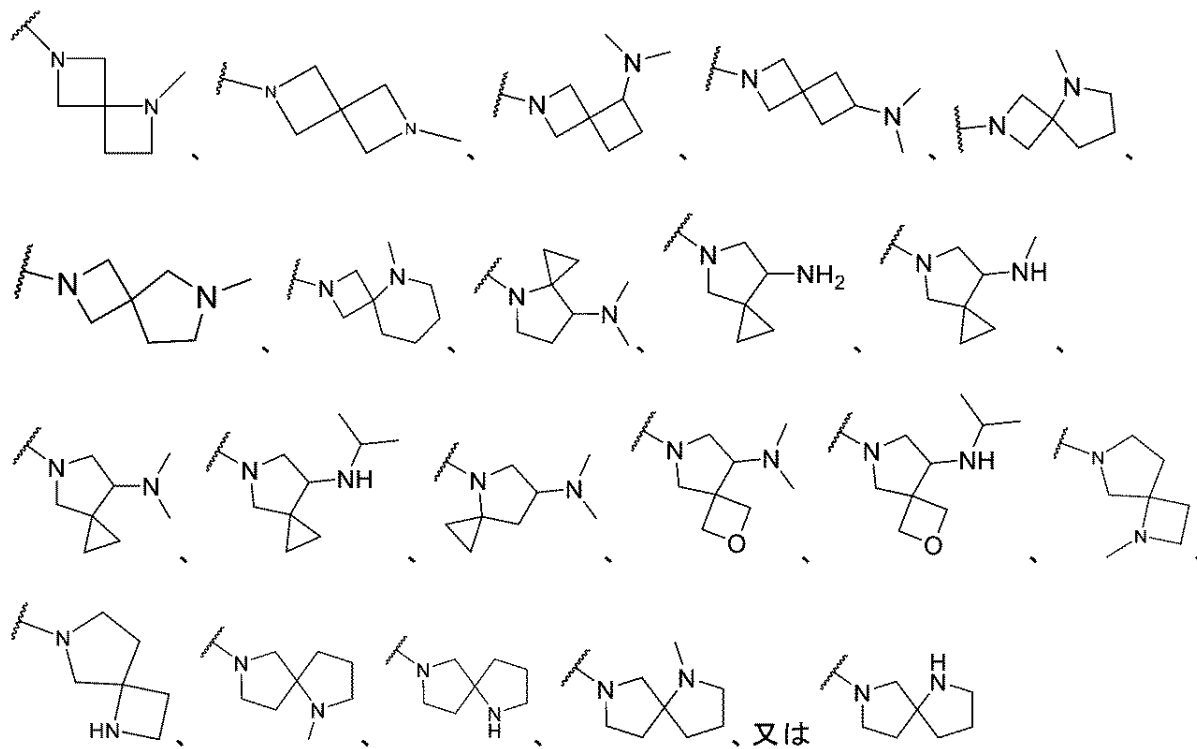
F、又は

から選択されるN結合型環状アミンである。

【0136】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化43】



10

20

から選択されるN結合型環状アミンである。

【0137】

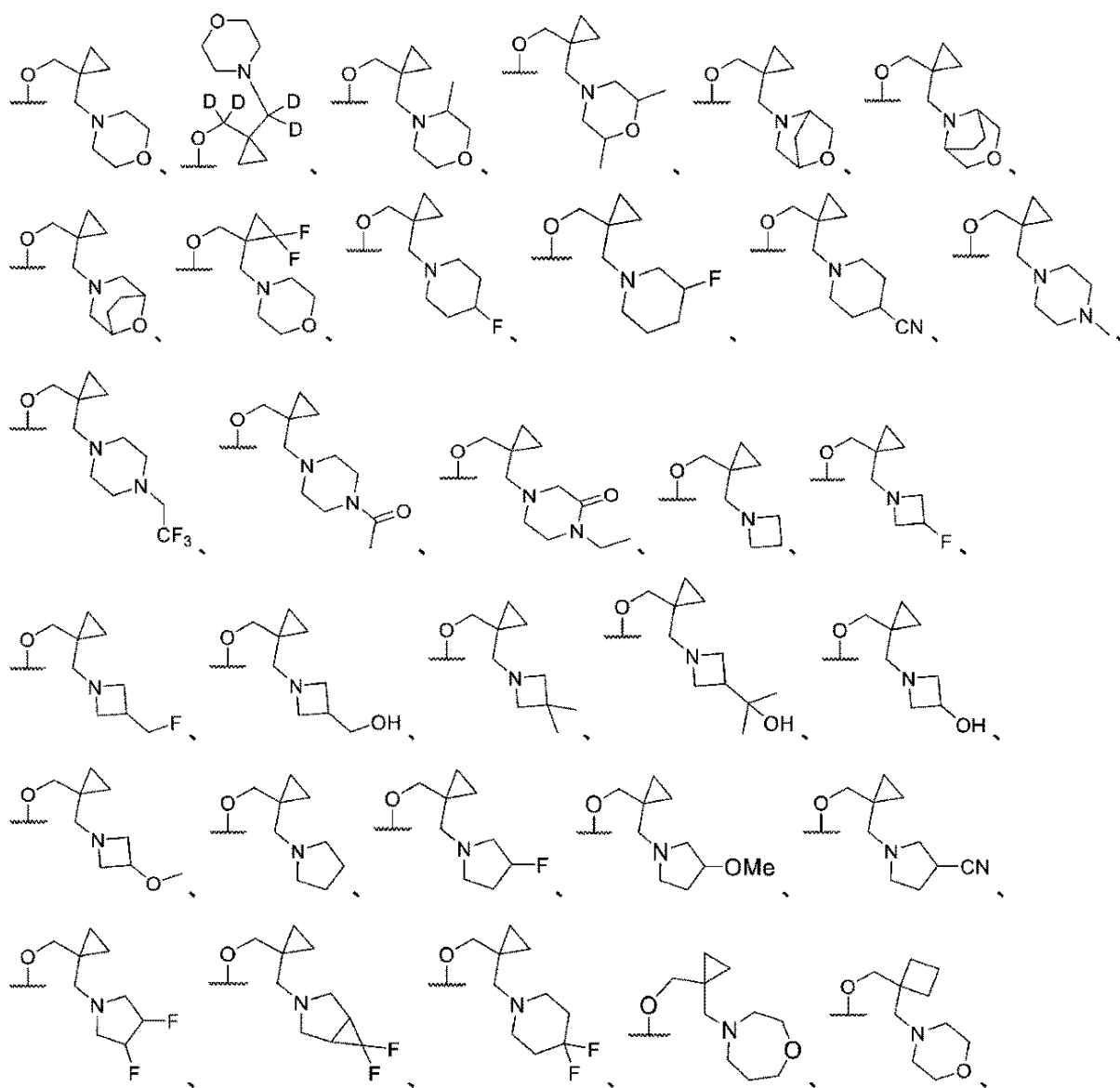
式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

30

40

50

【化 4 4】



10

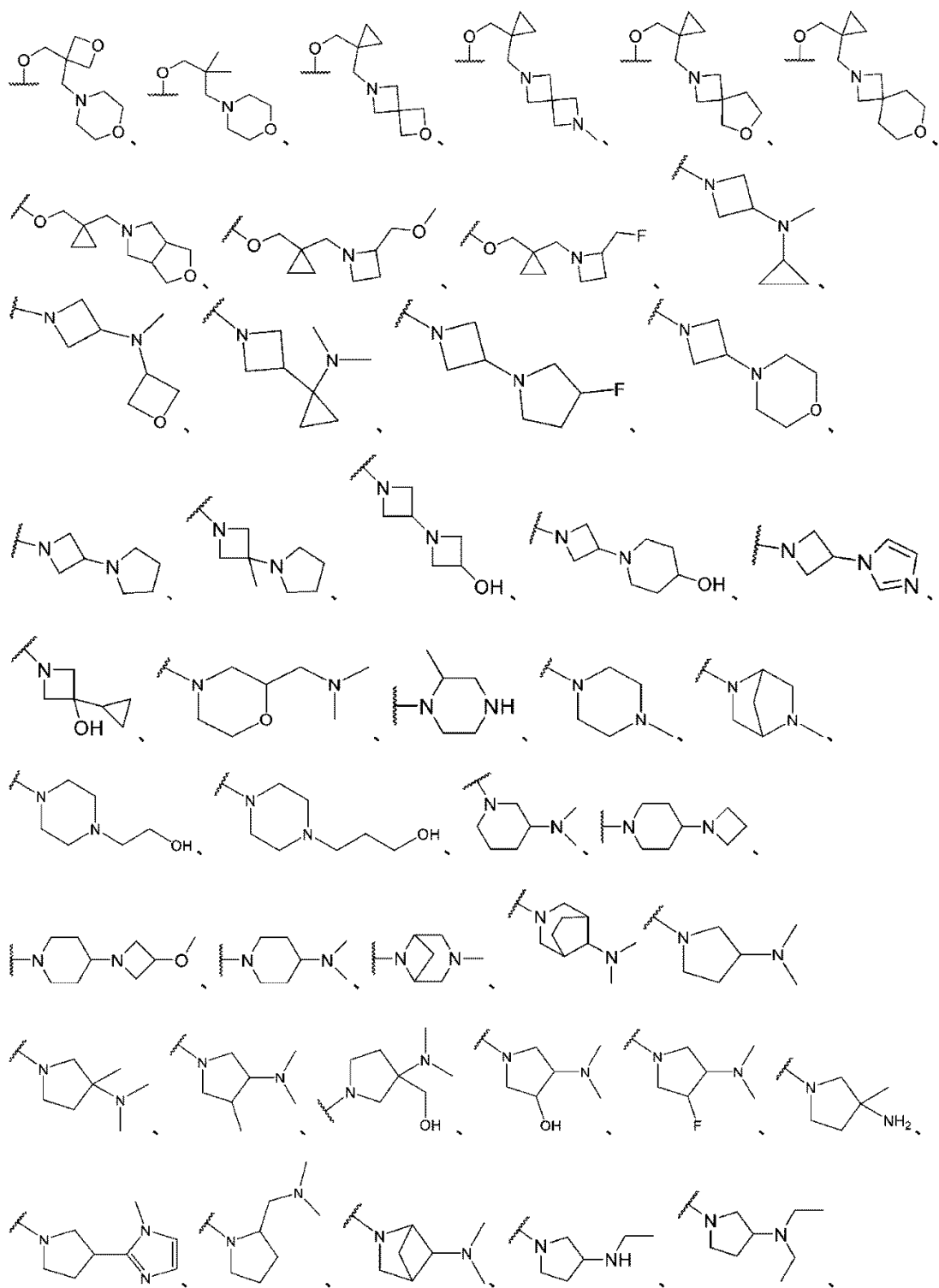
20

30

40

50

【化 4 5】



10

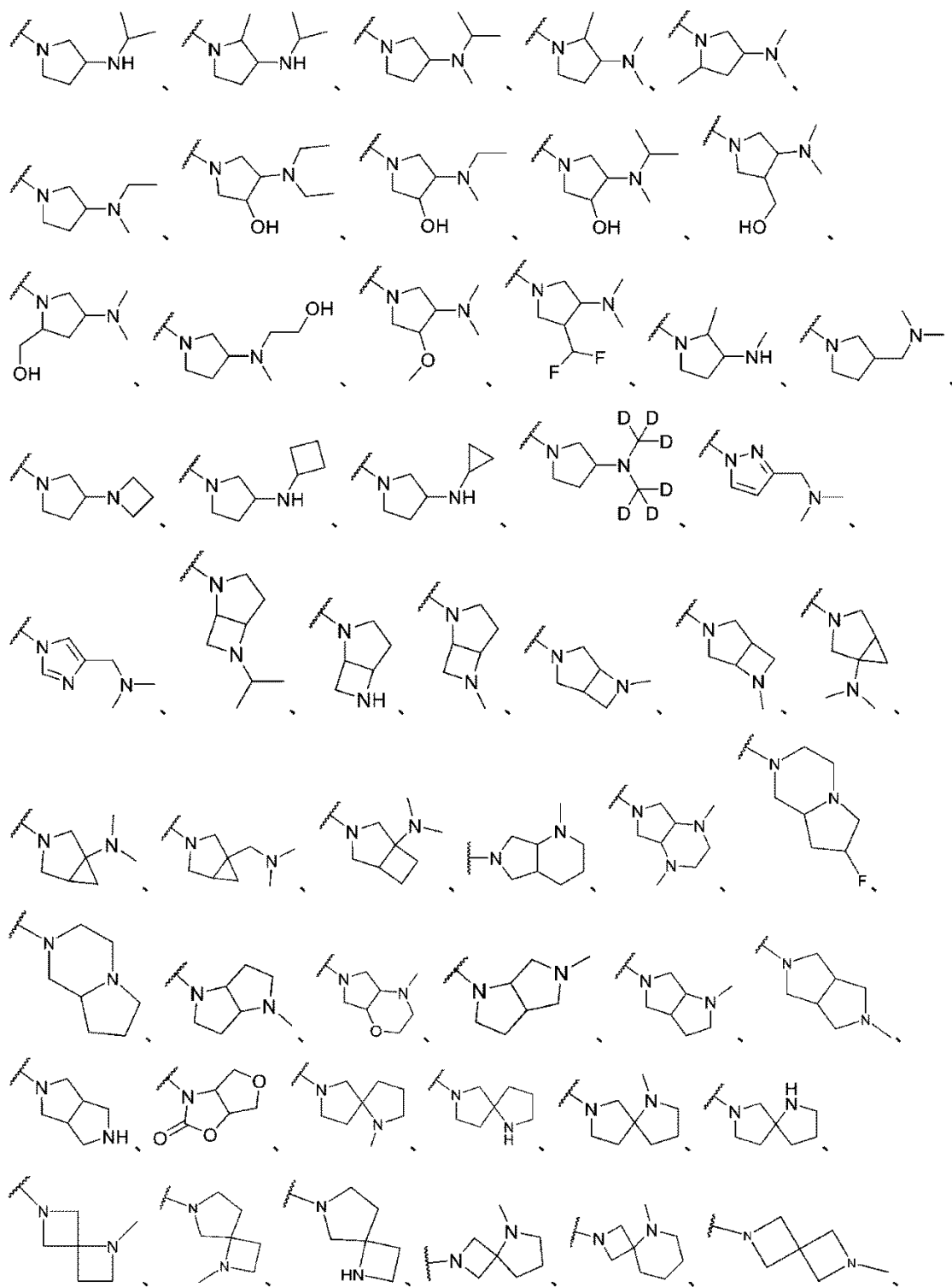
20

30

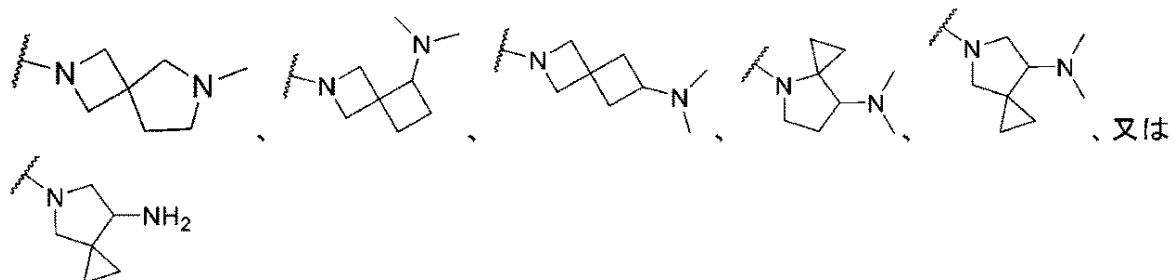
40

50

【化 4 6】



【化 4 7】



10

20

30

40

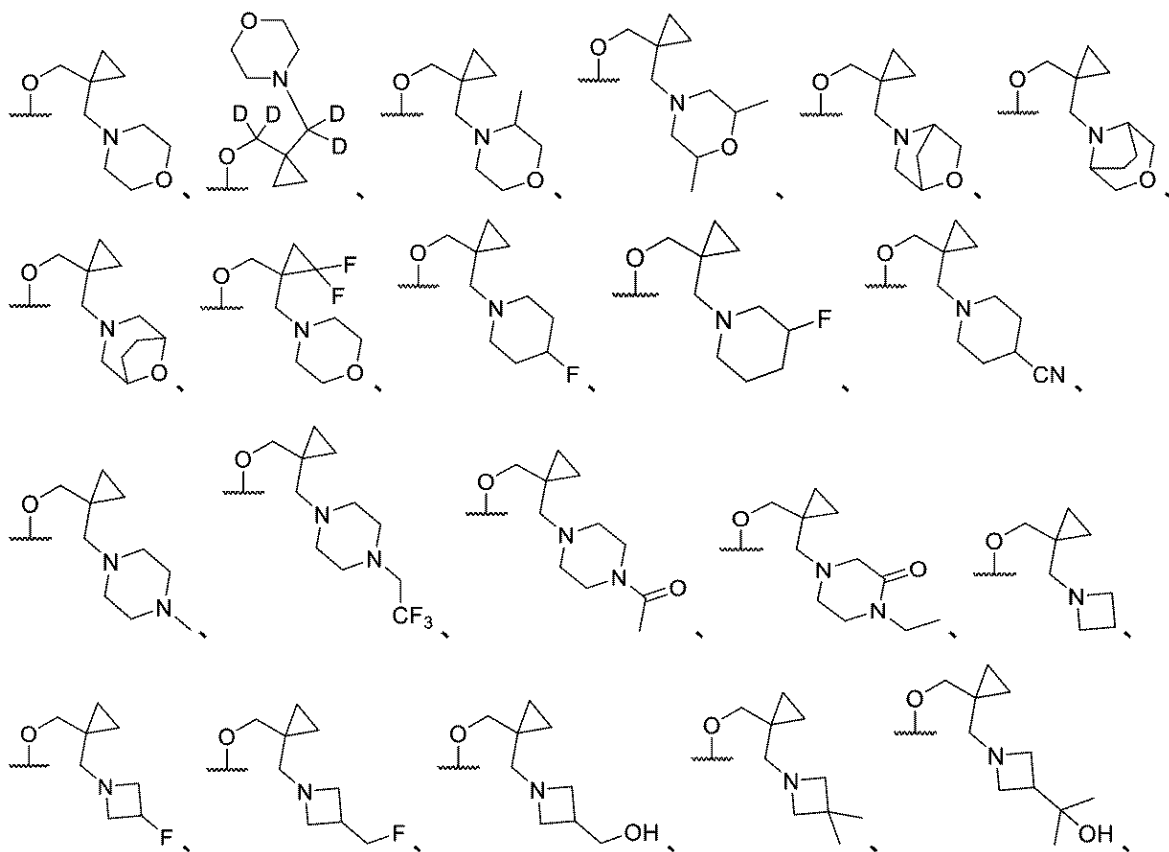
50

から選択される。

【0138】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化48】



10

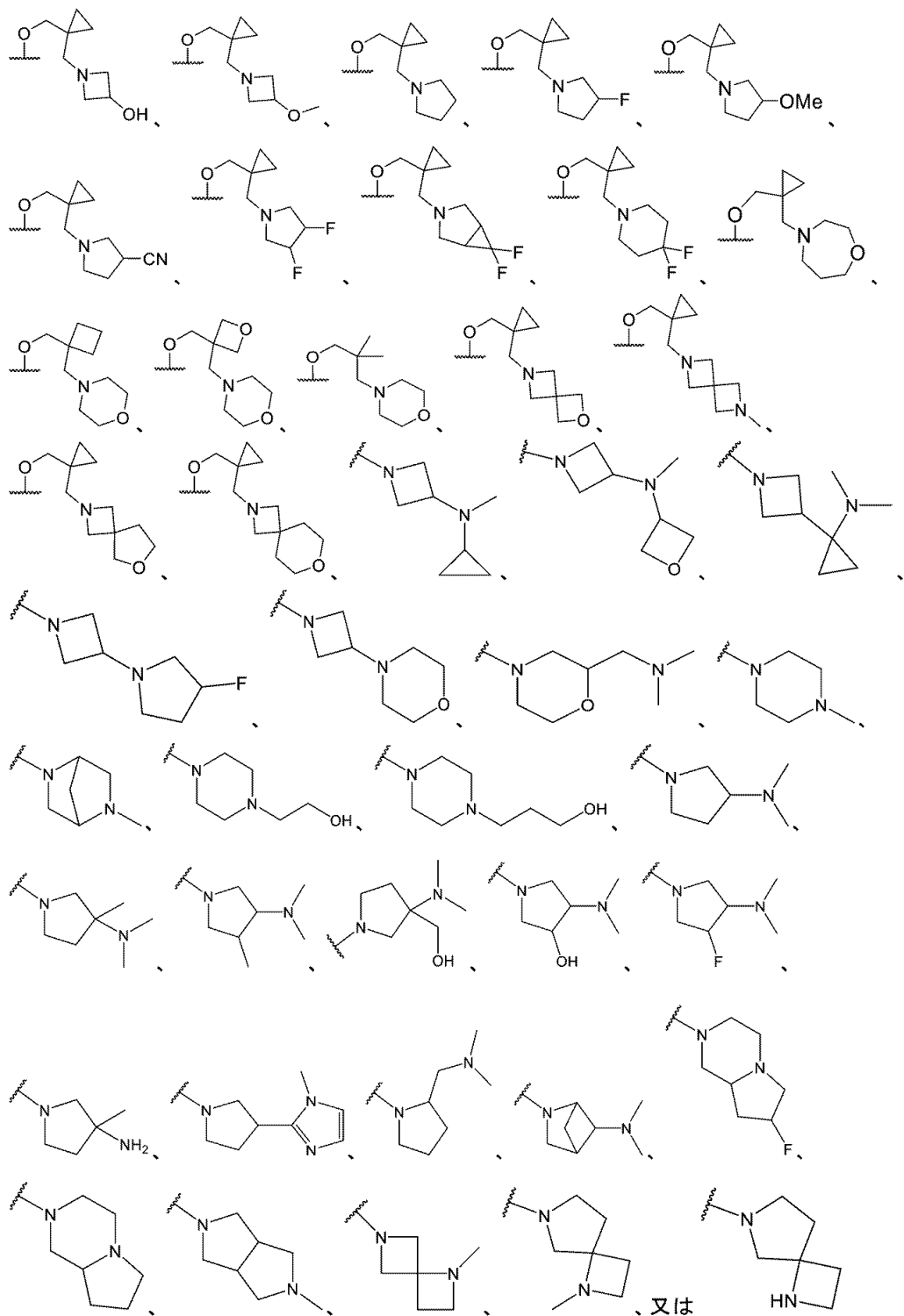
20

30

40

50

【化 4 9】



から選択される。

【0139】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

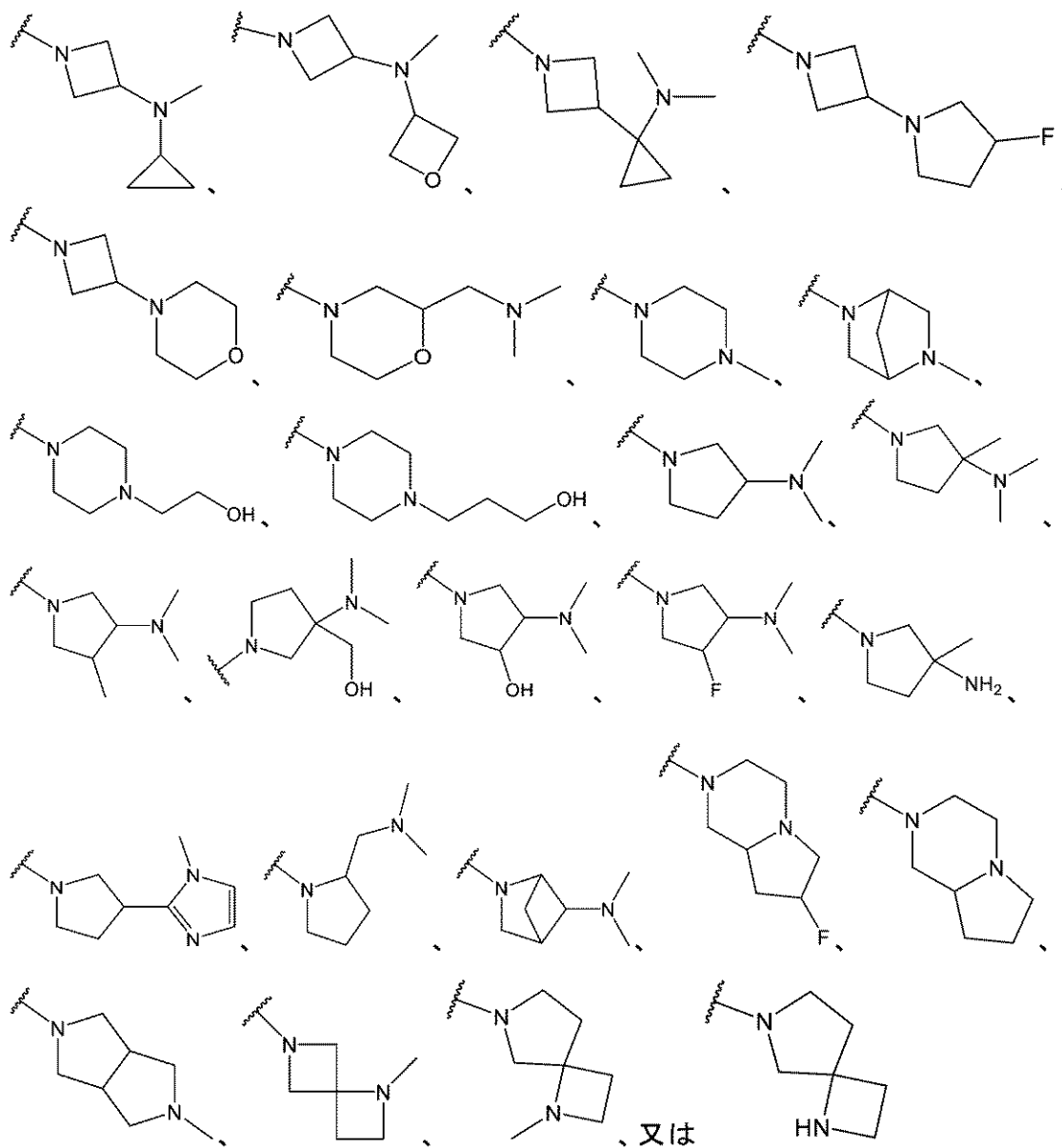
20

30

40

50

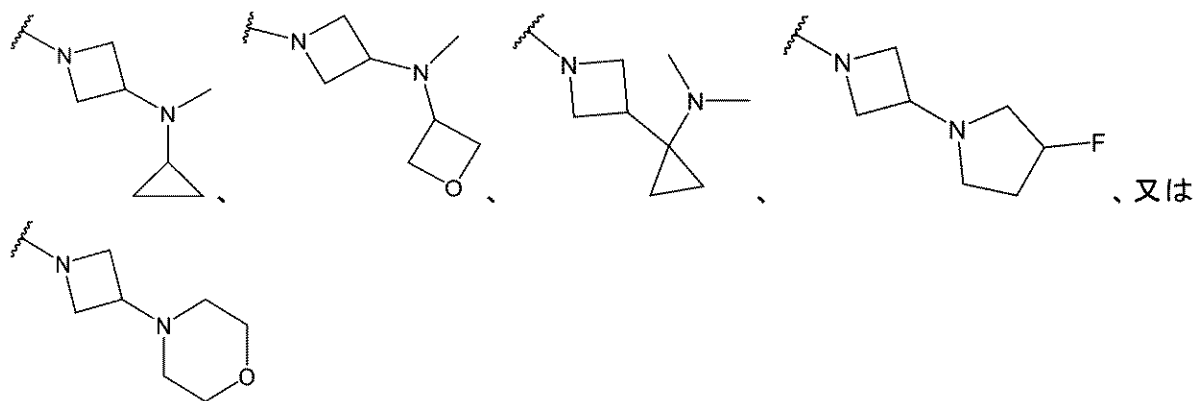
【化 5 0】



【0140】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

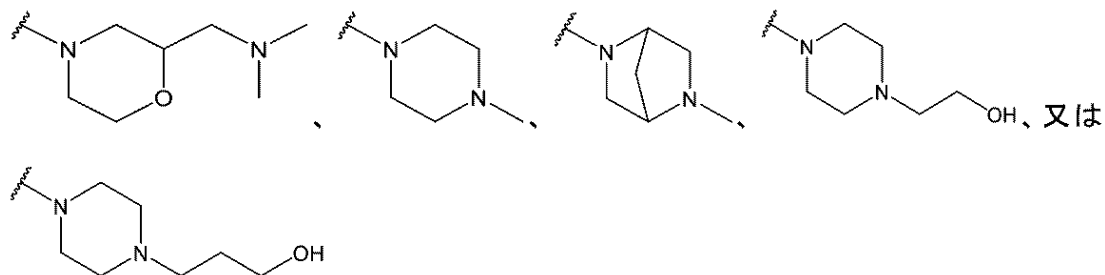
【化 5 1】



【0141】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化52】



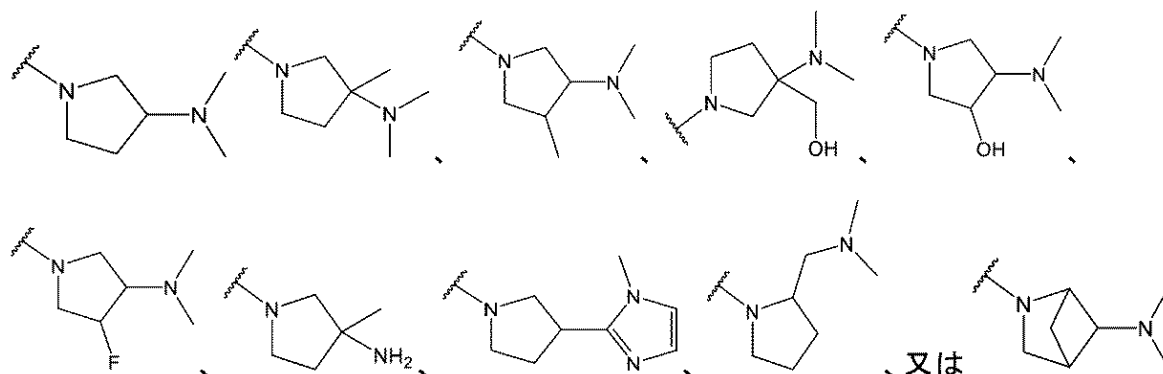
10

から選択されるN結合型環状アミンである。

【0142】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化53】



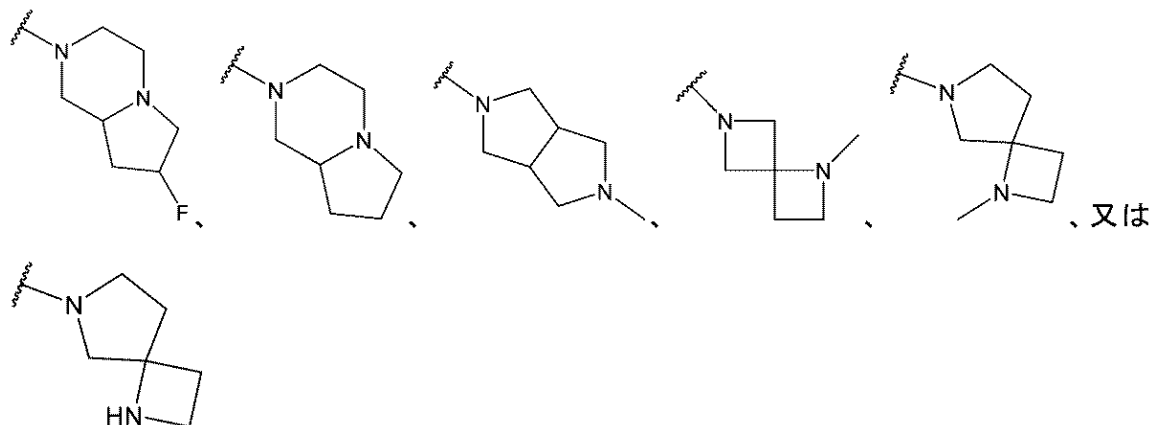
20

から選択されるN結合型環状アミンである。

【0143】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化54】



30

40

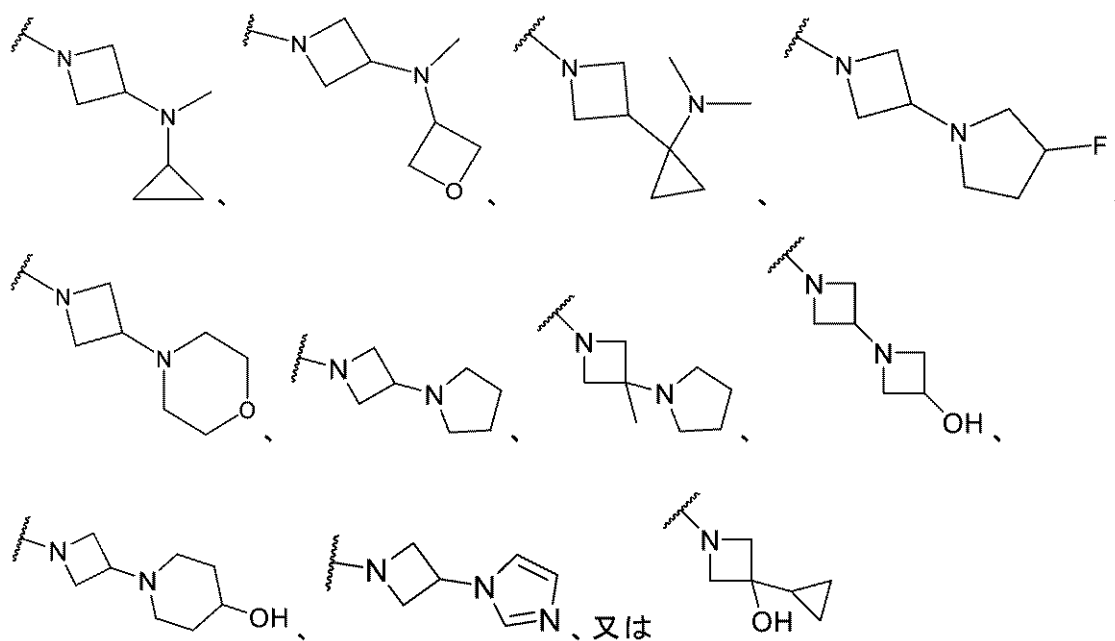
から選択されるN結合型環状アミンである。

【0144】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

50

【化 5 5】



10

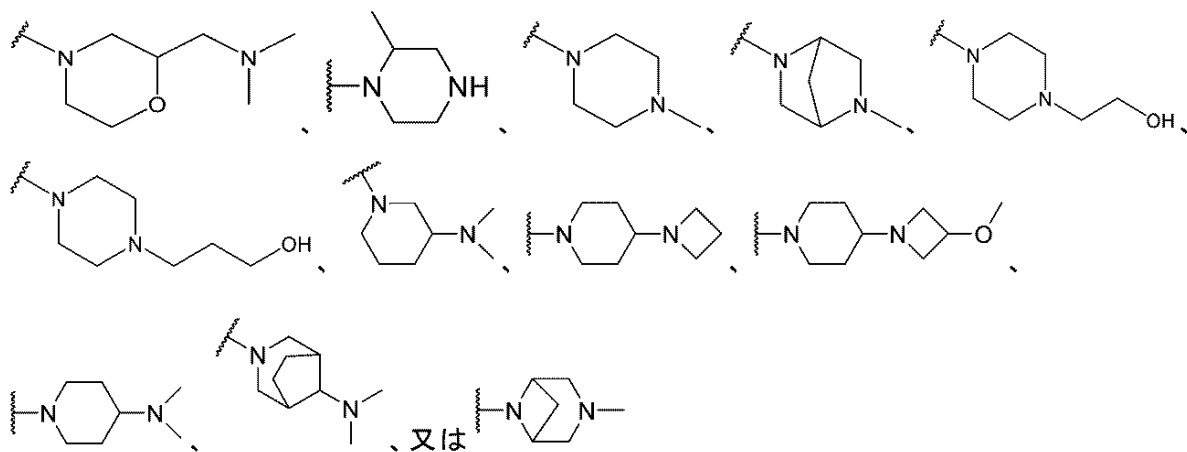
から選択されるN結合型環状アミンである。

20

【0145】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 5 6】



30

から選択されるN結合型環状アミンである。

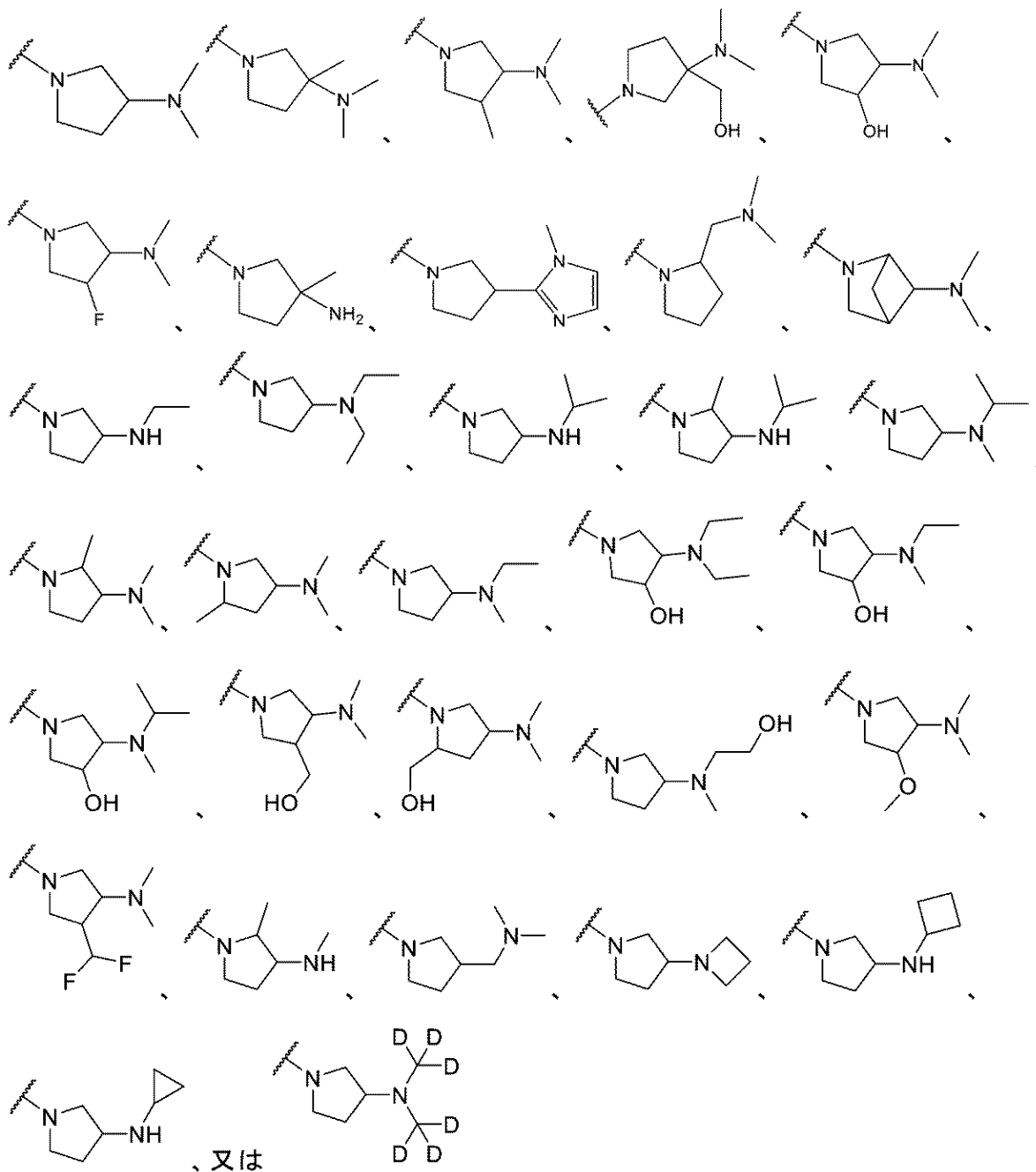
【0146】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

40

50

【化 5 7】



10

20

30

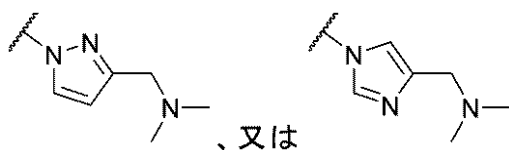
から選択されるN結合型環状アミンである。

【0147】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

40

【化 5 8】



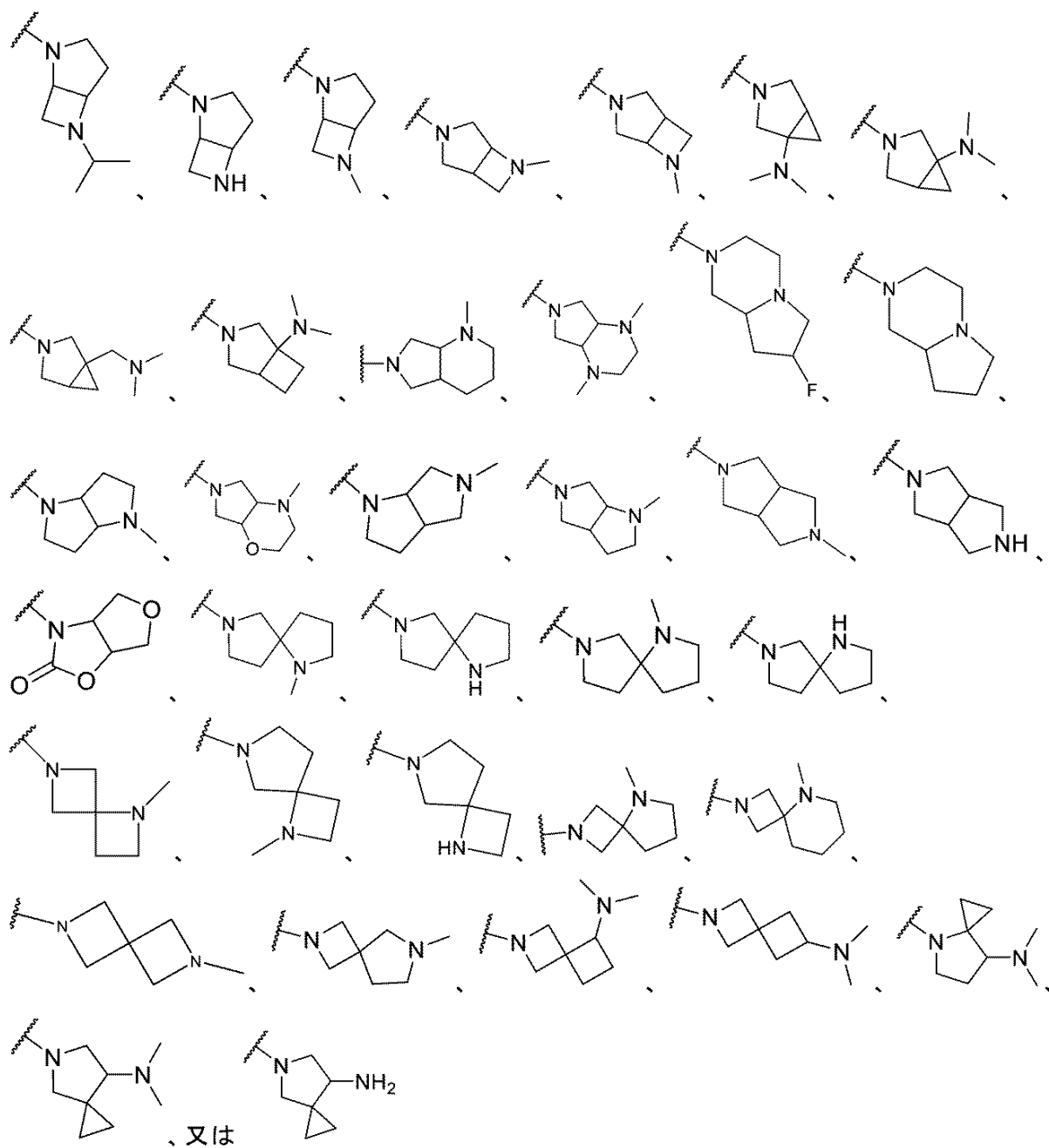
から選択されるN結合型環状アミンである。

【0148】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

50

【化 5 9】

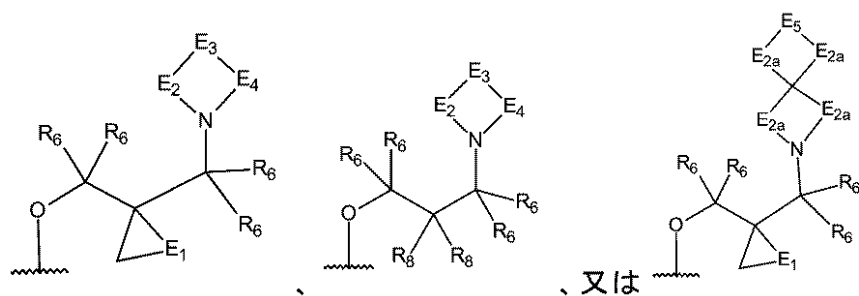


から選択されるN結合型環状アミンである。

【0149】

式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、以下の式：

【化 6 0】



の基であり、

a) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

b) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、 F であり、 R_1 が、 H であるか、

c) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

d) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

e) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

f) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

g) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

h) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

i) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであ、

j) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

k) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

l) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

m) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

n) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

o) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

p) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

q) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

r) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Fであり、 R_1 が、Hであるか、

s) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、R₂が、C₁であり、R₁が、Hであるか、

t) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、 C_1 であり、 R_1 が、Hであるか、

u) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、R₂が、C₁であり、R₁が、Hであるか、

v) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-N-$ であり、 R_2 が、 Cl であり、 R_1 が、Hであるか、

w) A が、 $-C(H)-$ であり、Z が、 $-N-$ であり、G が、 $-N-$ であり、 R_2 が、 Cl であり、 R_1 が、Hであるか、

x) Aが、-N-であり、Zが、-N-であり、Gが、-N-であり、R₂が、Clであり、R₁が、Hであるか、

y) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、R₂が、C₁であり、R₁が、Hであるか、

z) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

a a) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

b b) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

c c) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(H)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

d d) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

10

e e) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(F)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

f f) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

g g) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-C(H)-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、

h h) Aが、 $-C(H)-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hであるか、又は

i i) Aが、 $-N-$ であり、Zが、 $-N-$ であり、Gが、 $-C(F)-$ であり、 R_2 が、Clであり、 R_1 が、Hである。

20

【0150】

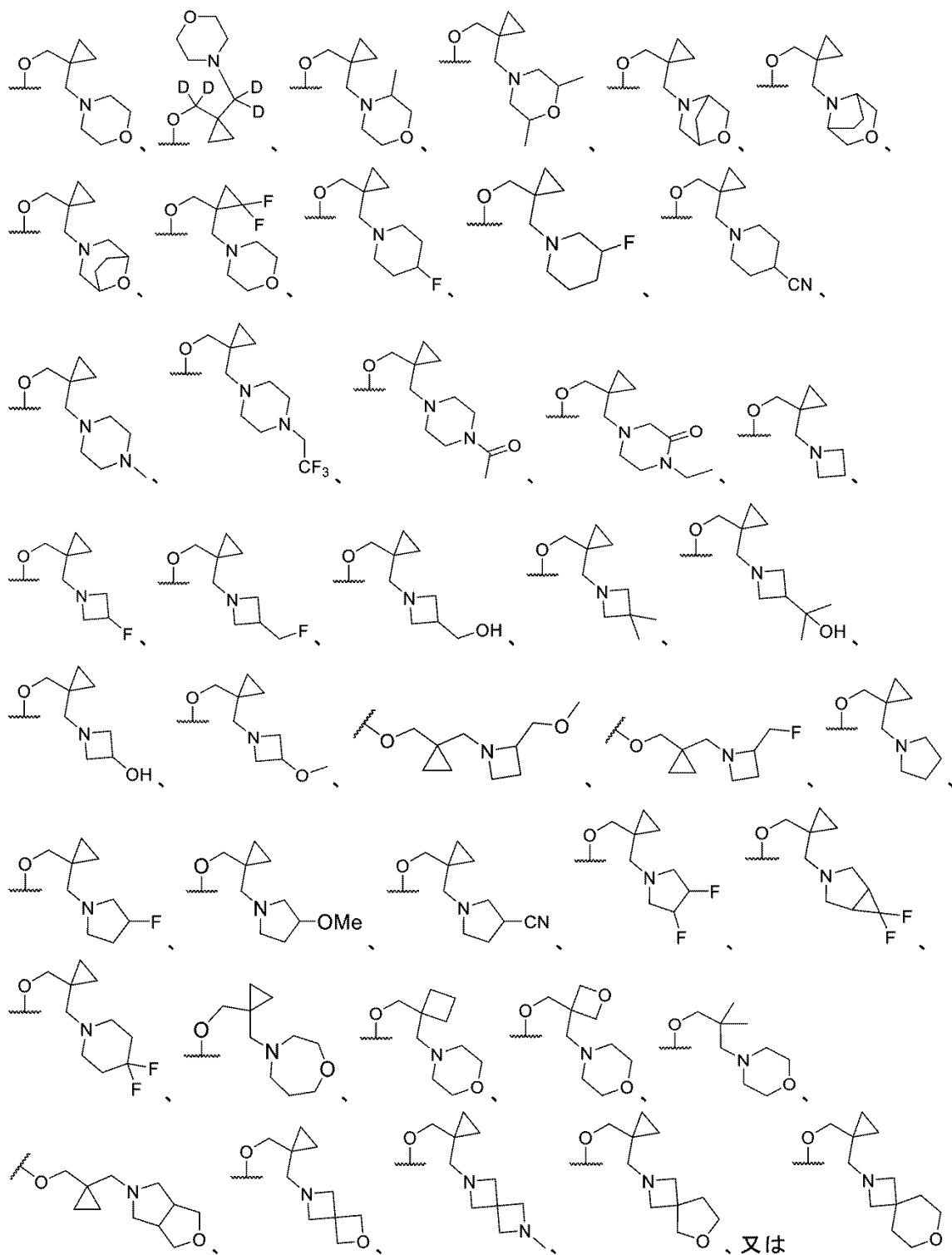
式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

30

40

50

【化 6 1】



から選択される。

【0151】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

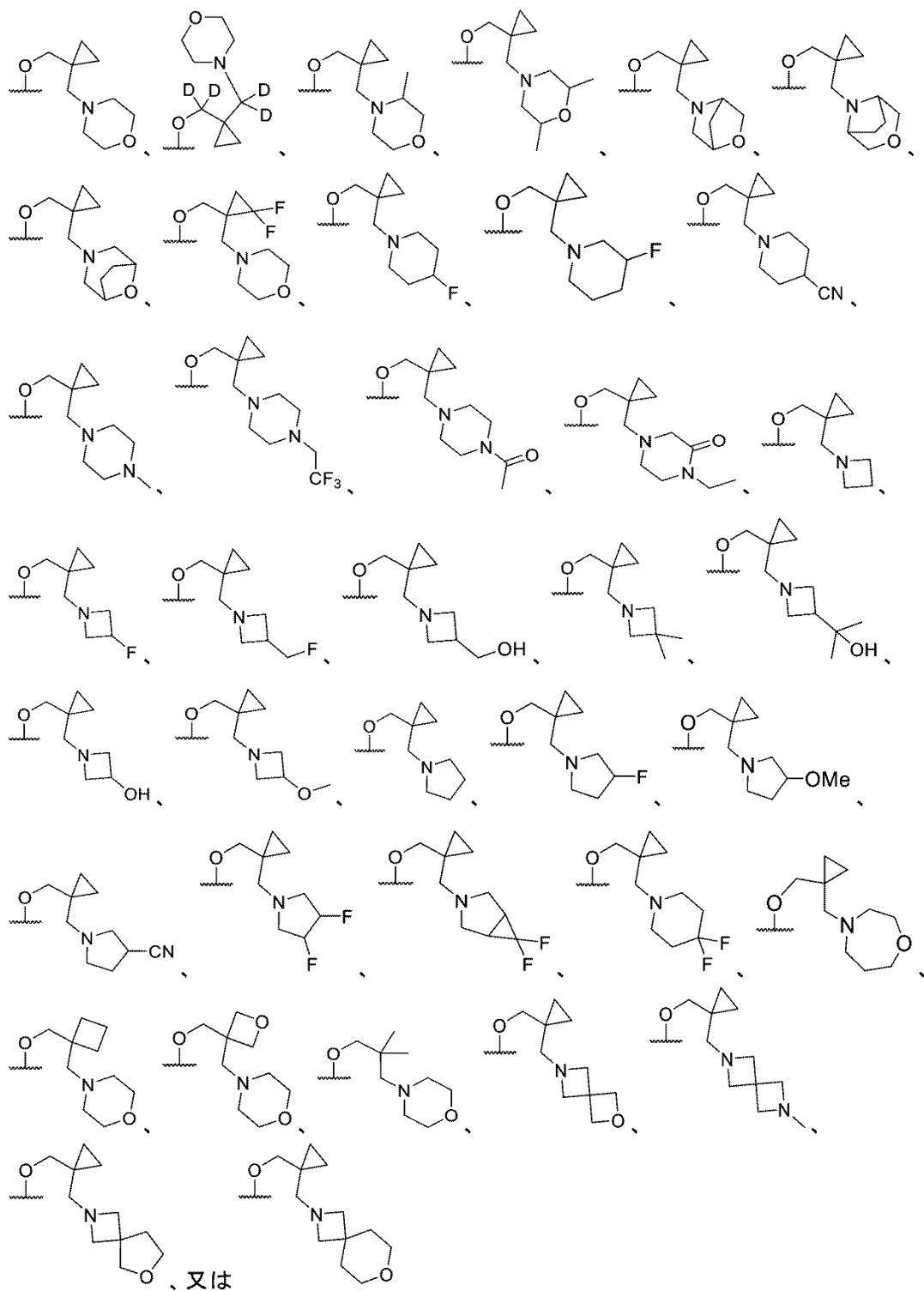
10

20

30

40

【化 6 2】



から選択される。

【0152】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

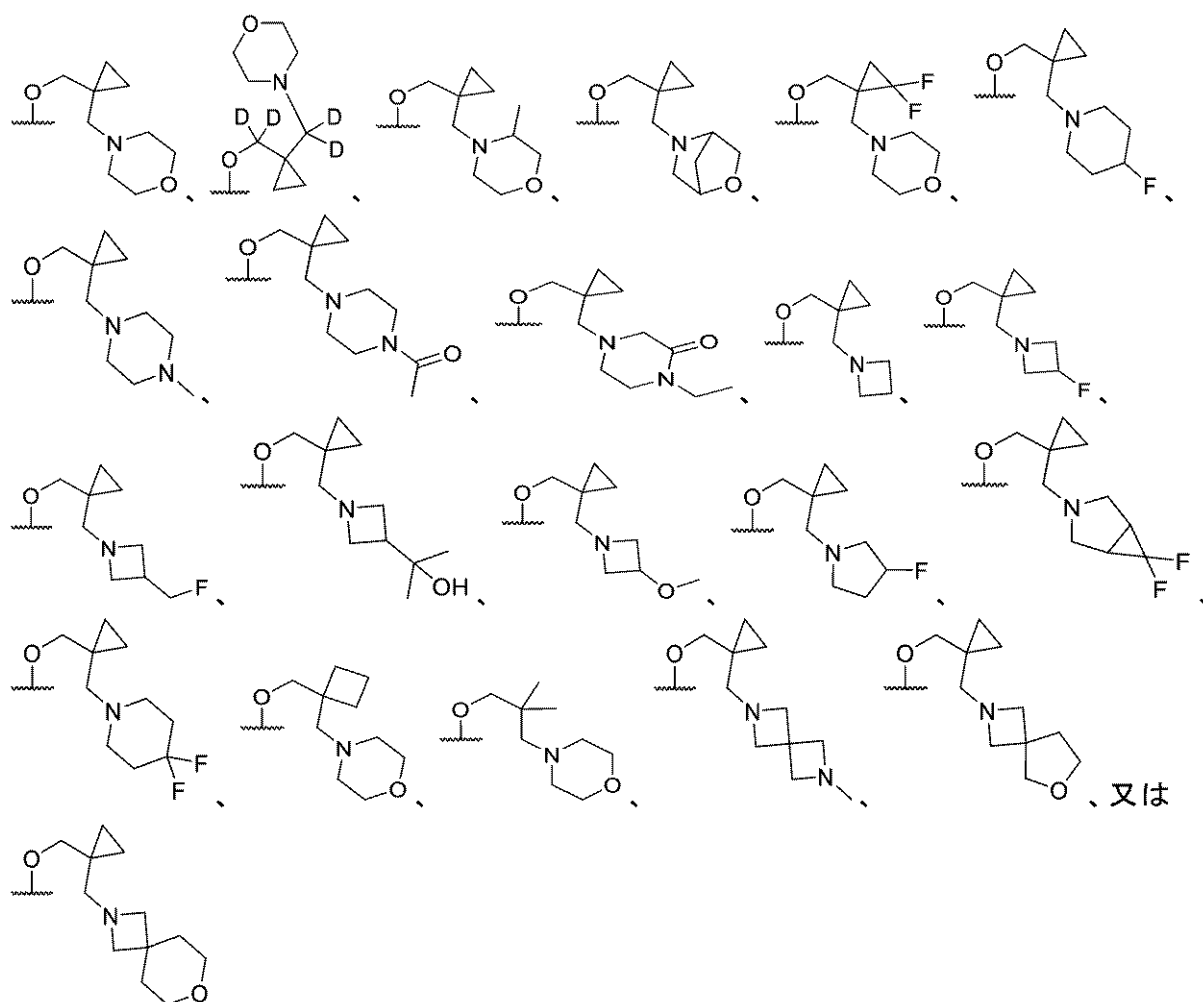
20

30

40

50

【化 6 3】

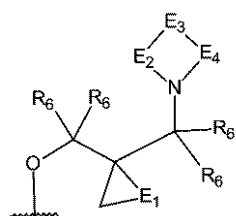


から選択される。

【 0 1 5 3】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 6 4】



であり、式中、好ましくは各 R_6 が H である。

【 0 1 5 4】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

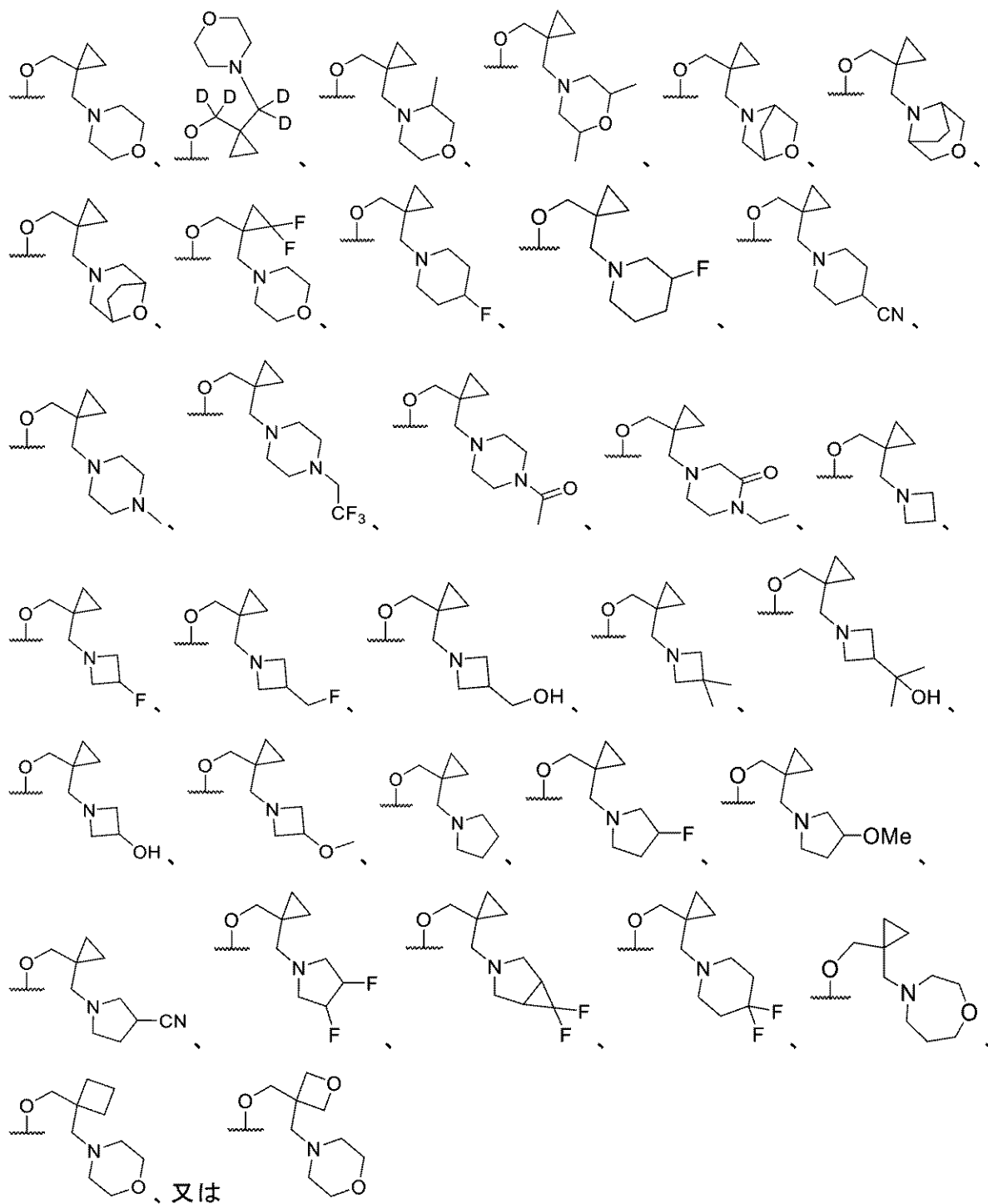
20

30

40

50

【化 6 5】



から選択される。

【0155】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

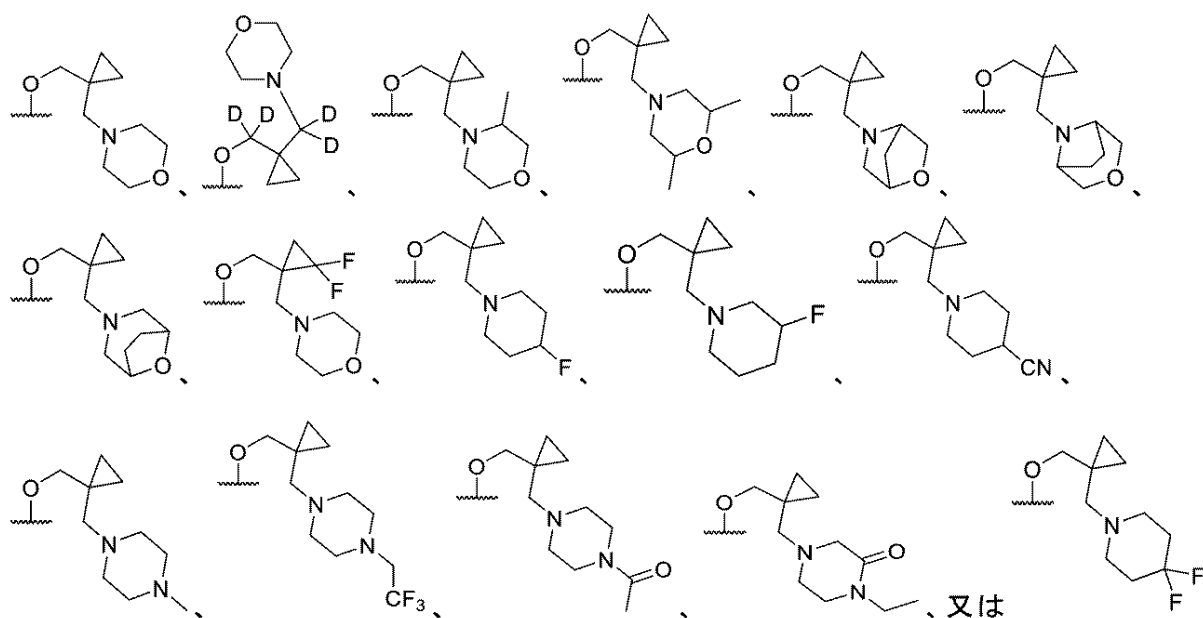
20

30

40

50

【化 6 6】

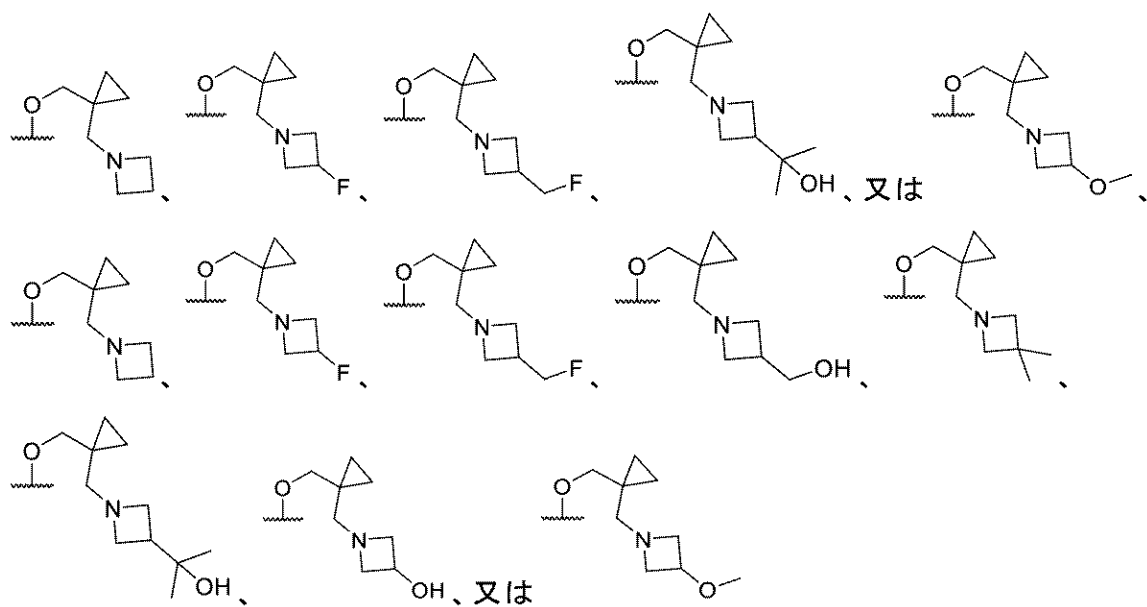


から選択される。

【0156】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 6 7】



から選択される。

【0157】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

10

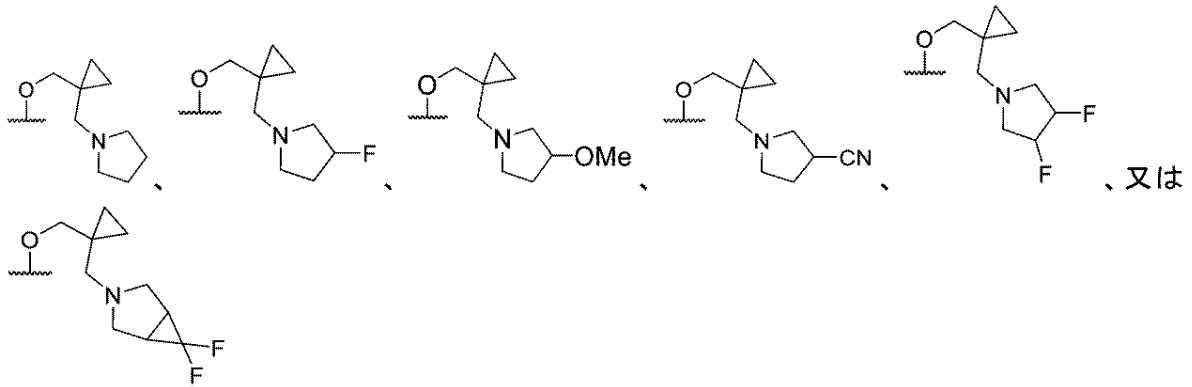
20

30

40

50

【化 6 8】



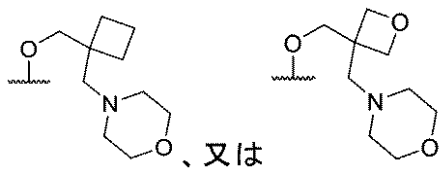
10

から選択される。

【 0 1 5 8】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 6 9】



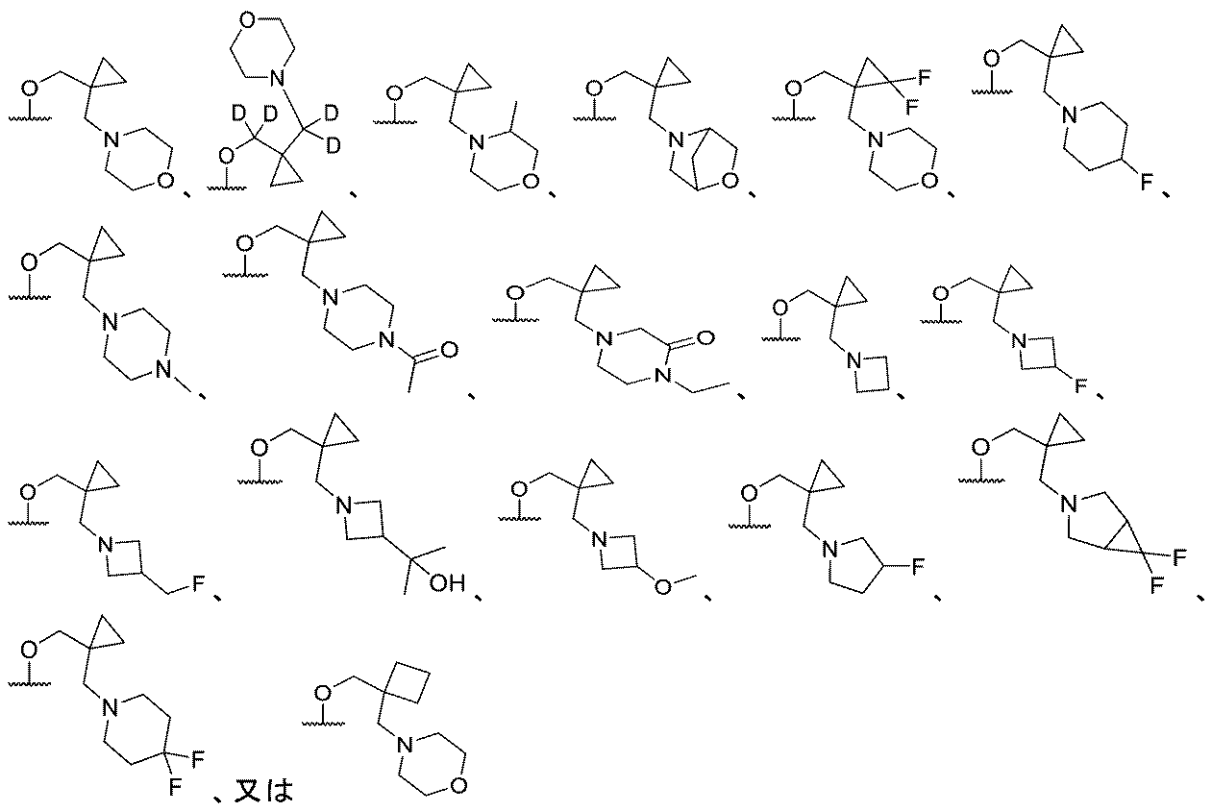
20

である。

【 0 1 5 9】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 7 0】



30

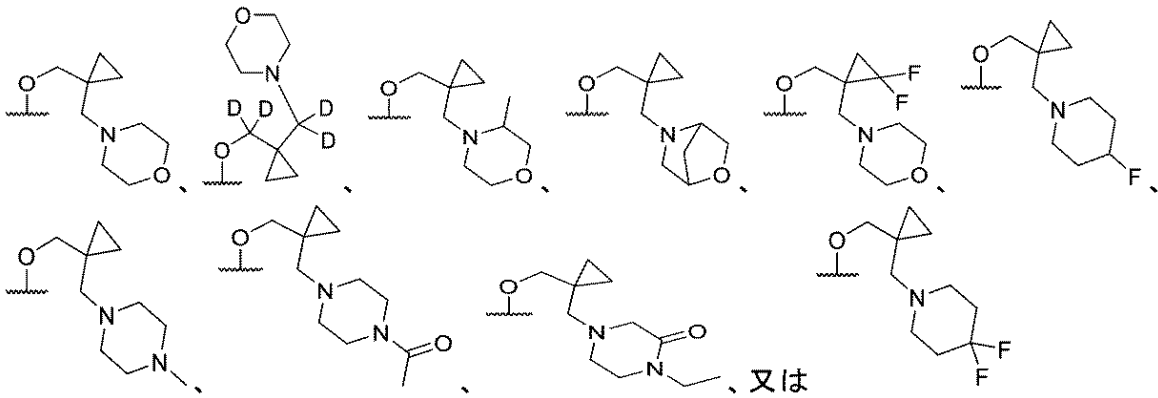
40

から選択される。

【 0 1 6 0】

50

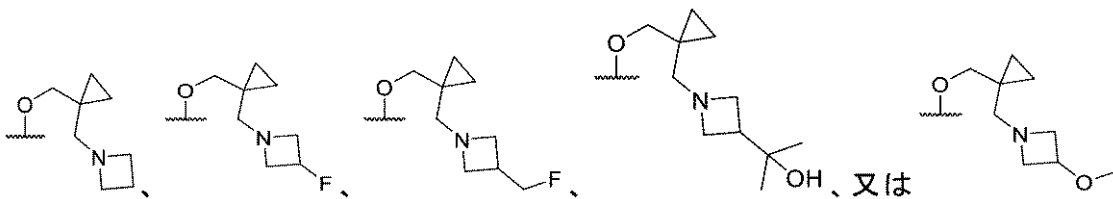
式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化 7 1】



から選択される。

【0161】

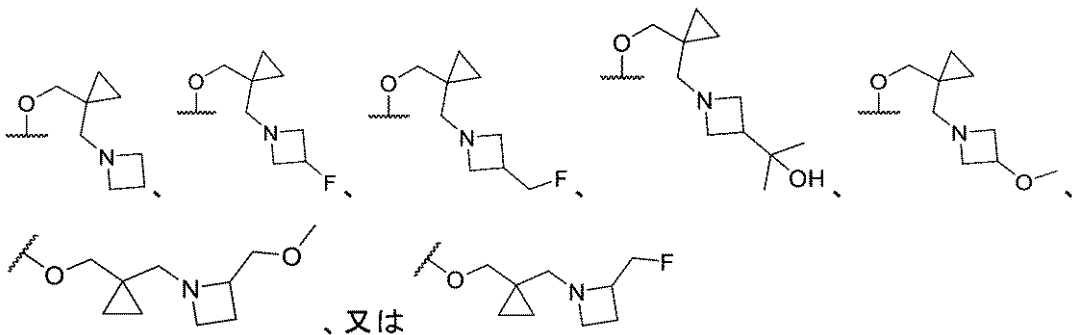
式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化 7 2】



から選択される。

【0162】

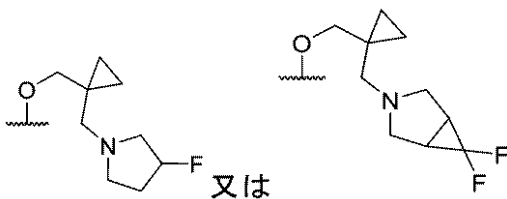
式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化 7 3】



から選択される。

【0163】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化 7 4】



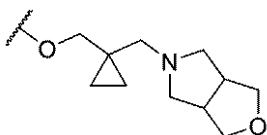
から選択される。

【0164】

式Ⅰの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

50

【化 7 5】

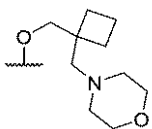


である。

【 0 1 6 5】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 7 6】

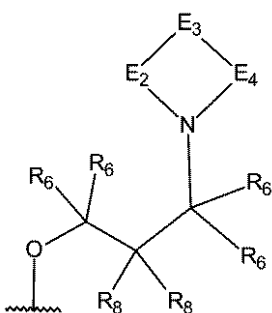


である。

【 0 1 6 6】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

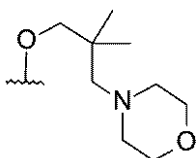
【化 7 7】

であり、式中、好ましくは各 R_6 が H である。

【 0 1 6 7】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 7 8】

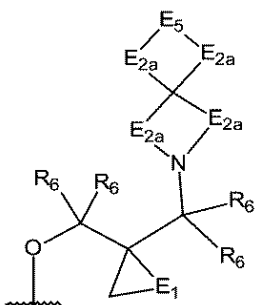


である。

【 0 1 6 8】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、

【化 7 9】



10

20

30

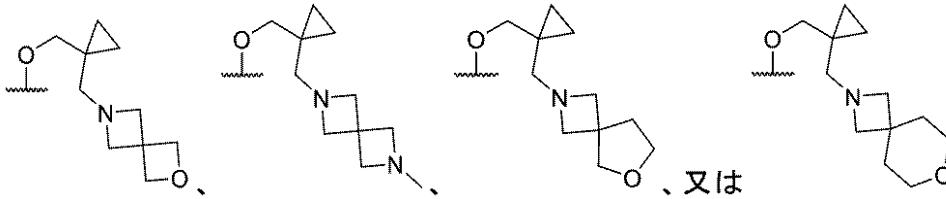
40

50

であり、式中、好ましくは各 R_6 が H である。

【0169】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化80】

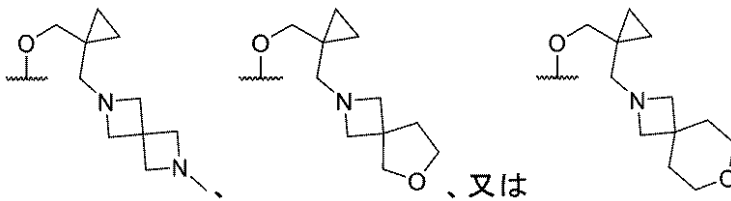


10

から選択される。

【0170】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、 R_4 が、
【化81】



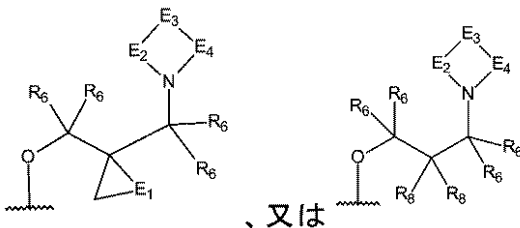
20

から選択される。

【0171】

式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩の上記の一実施形態では、 R_4 が、以下の式：

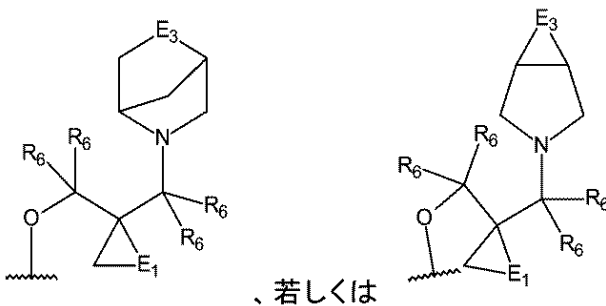
【化82】



30

の基であり、式中、 E_2 及び E_4 が、結合又は $C_{1\sim3}$ アルキレンによって任意選択的に架橋されることができる。式 I のこれらの化合物の例を以下に示す。

【化83】



40

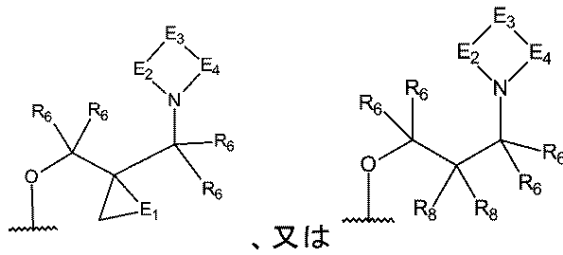
又はその薬学的に許容される塩。

【0172】

式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩の上記の一実施形態では、 R_4 が、以下の式：

50

【化 8 4】



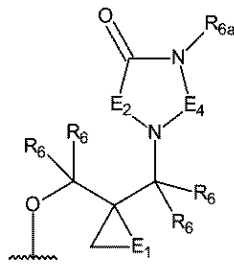
の基であり、式中、 E_3 は、 $-CO-NR_{6a}-$ とすることができる。

10

【0173】

式 I のこれらの化合物の例を以下に示す。

【化 8 5】



20

又はその薬学的に許容される塩。

【0174】

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

【0175】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、化合物は、本明細書に記載の化合物のいずれか 1 つの同位体誘導体又はその薬学的に許容される塩である。

30

【0176】

当該技術分野で認識されている様々な技法のうちのいずれかを使用して同位体誘導体を調製することができることが理解される。例えば、同位体誘導体は、一般に、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬又はその薬学的に許容される塩を用いることにより、本明細書に記載のスキーム及び／又は実施例に開示される手順を行うことによって調製することができる。

【0177】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、化合物は、本明細書に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩のいずれか 1 つの重水素標識化合物である。

40

【0178】

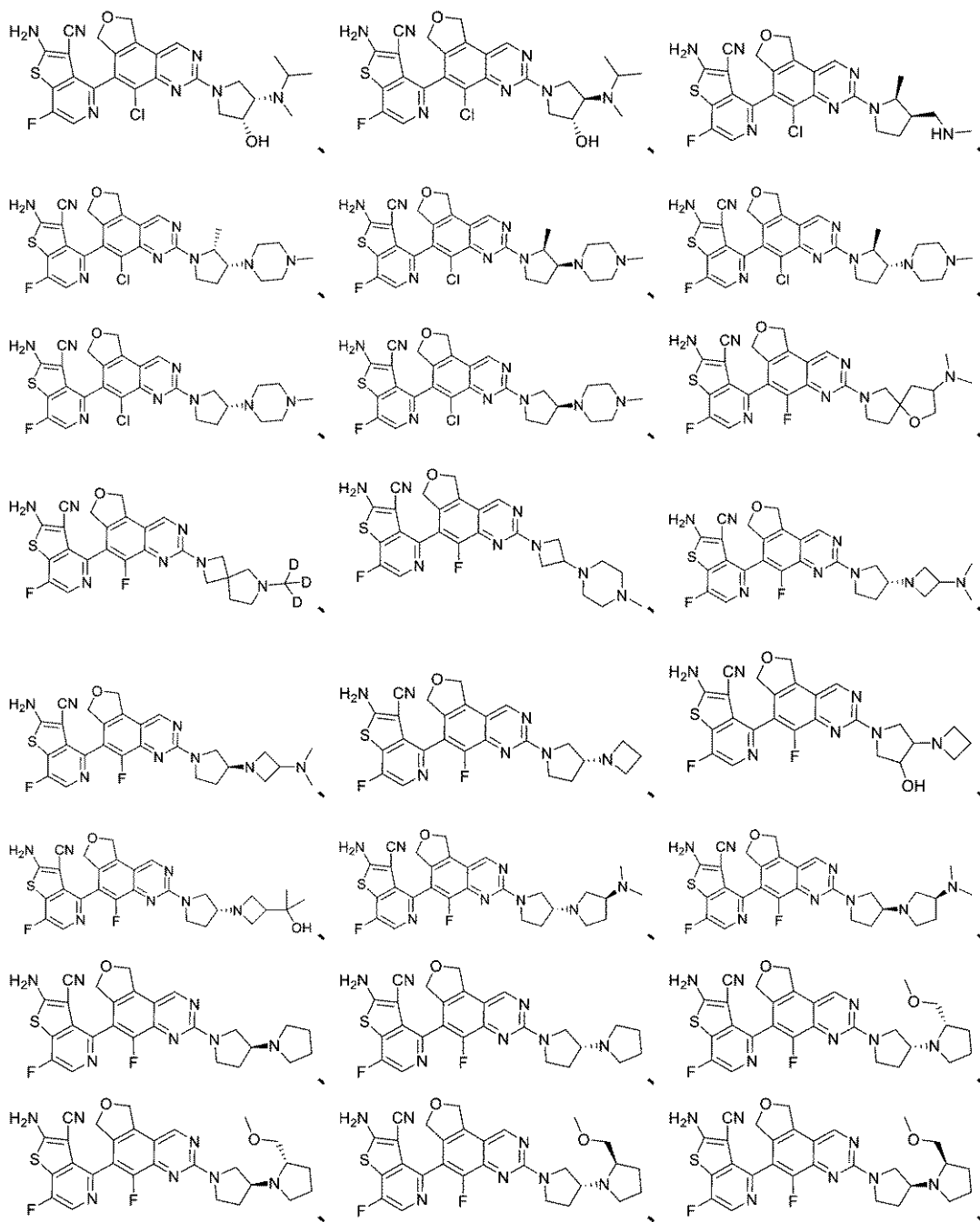
本発明の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、その原子の安定な同位体を表すことを意味する。特に明記されない限り、原子が「H」又は「水素」として具体的に指定されるとき、その原子は、その天然存在度の同位体組成で水素を有すると理解される。また、特に明記しない限り、原子が「D」又は「重水素」と具体的に示される場合、原子は、0.015%である重水素の天然存在量よりも実質的に大きい存在量で重水素を有すると理解される。

【0179】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

50

【化 8 6】



10

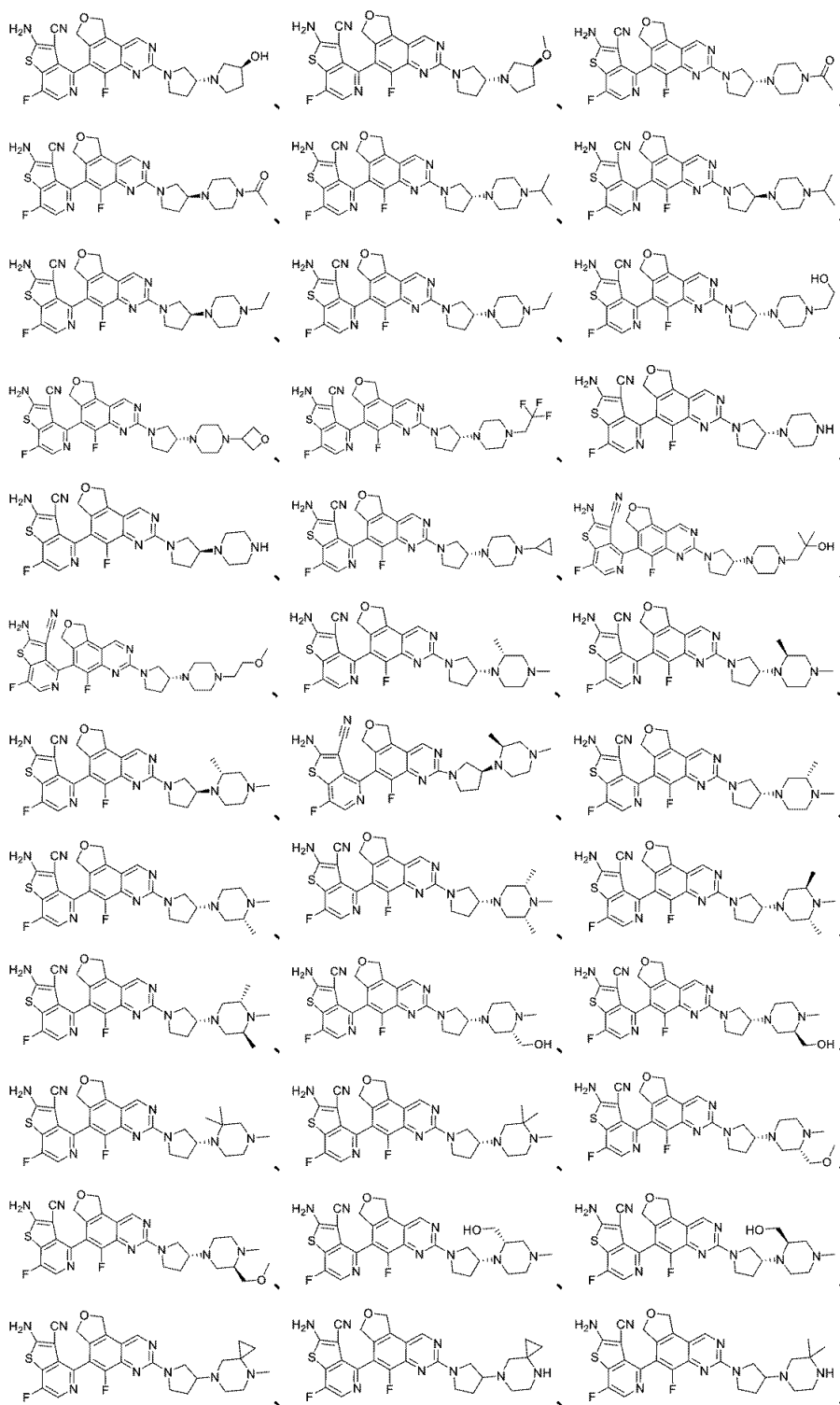
20

30

40

50

【化 87】



10

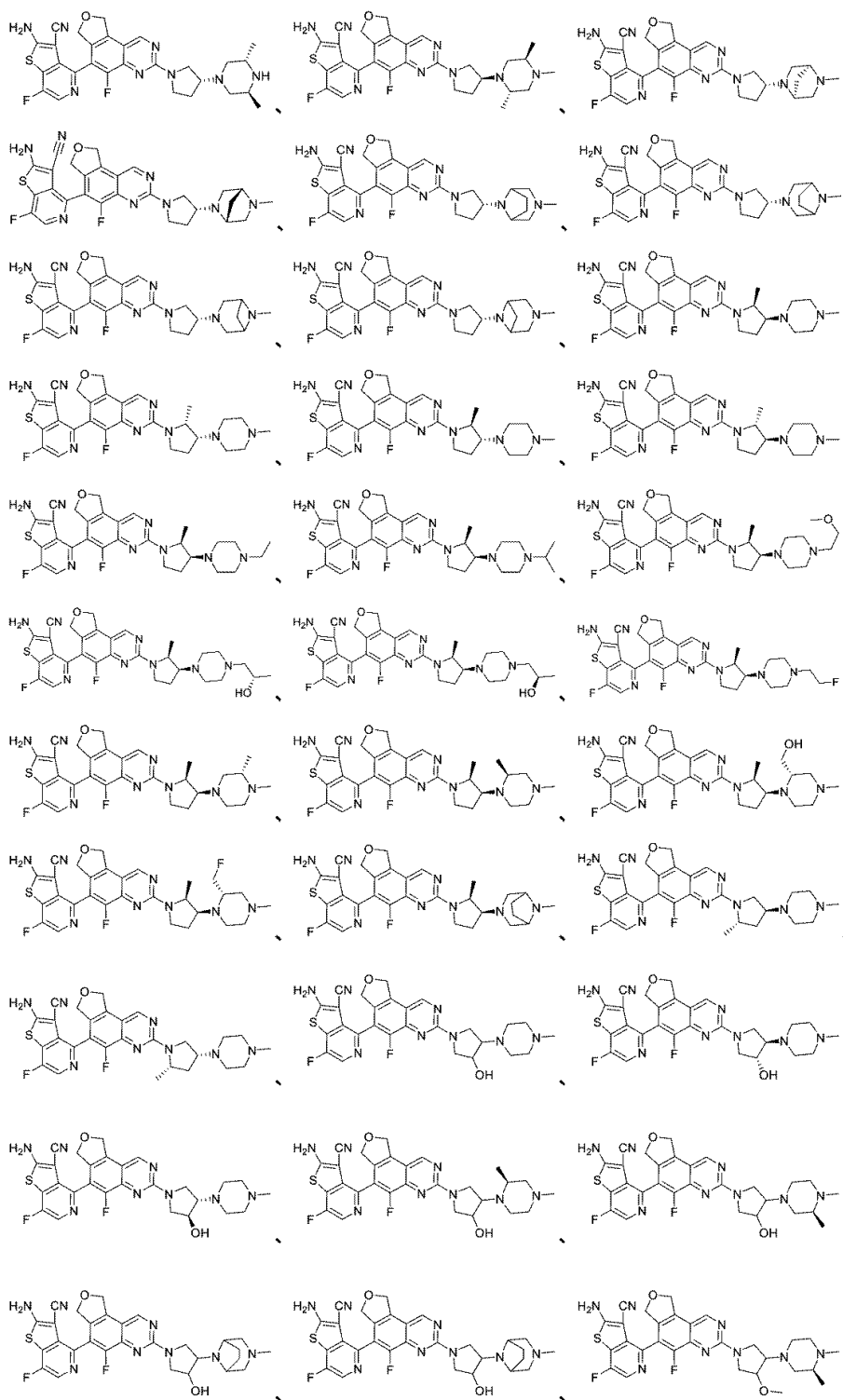
20

30

40

50

【化 8 8】



10

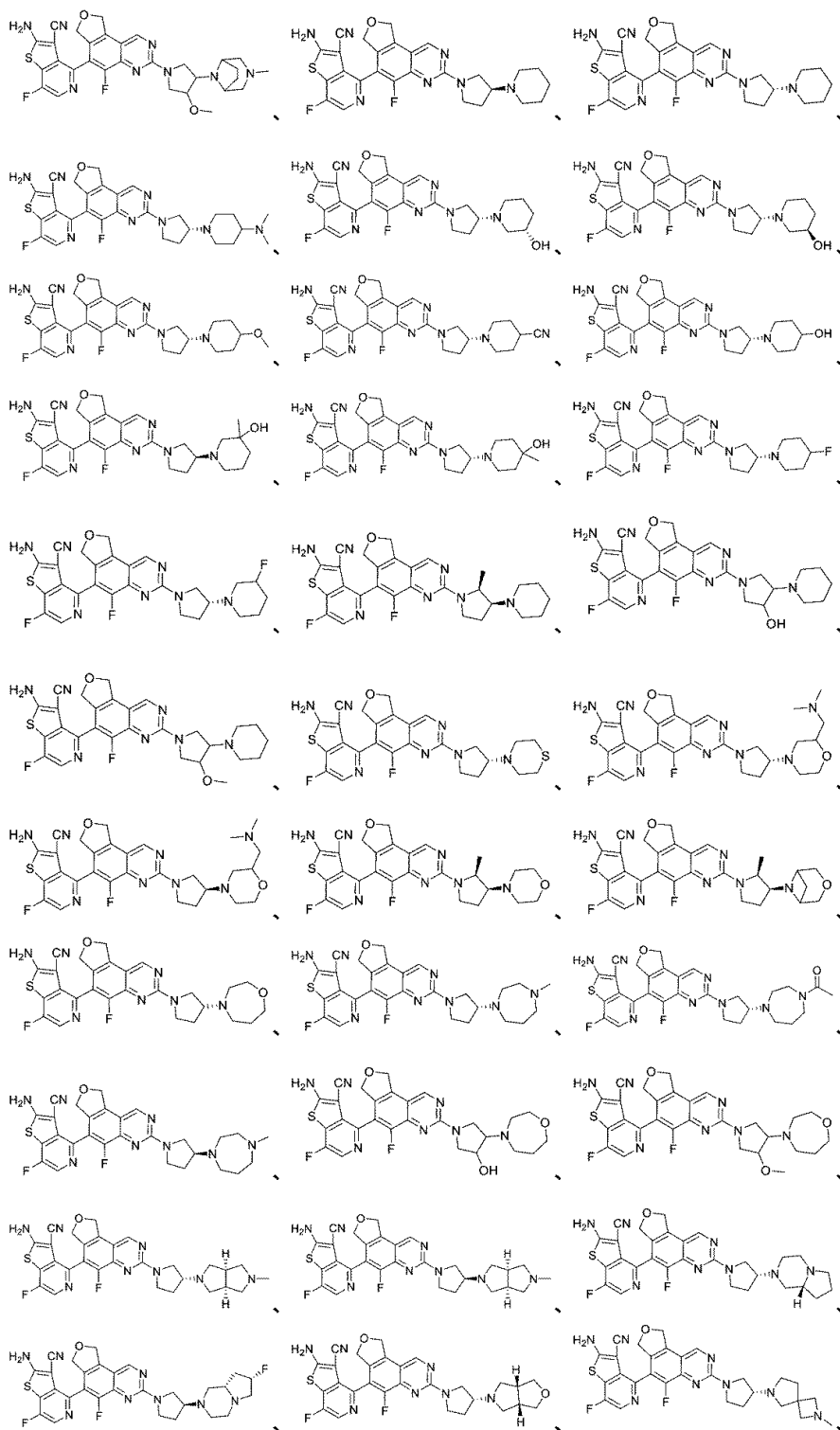
20

30

40

50

【化 89】



10

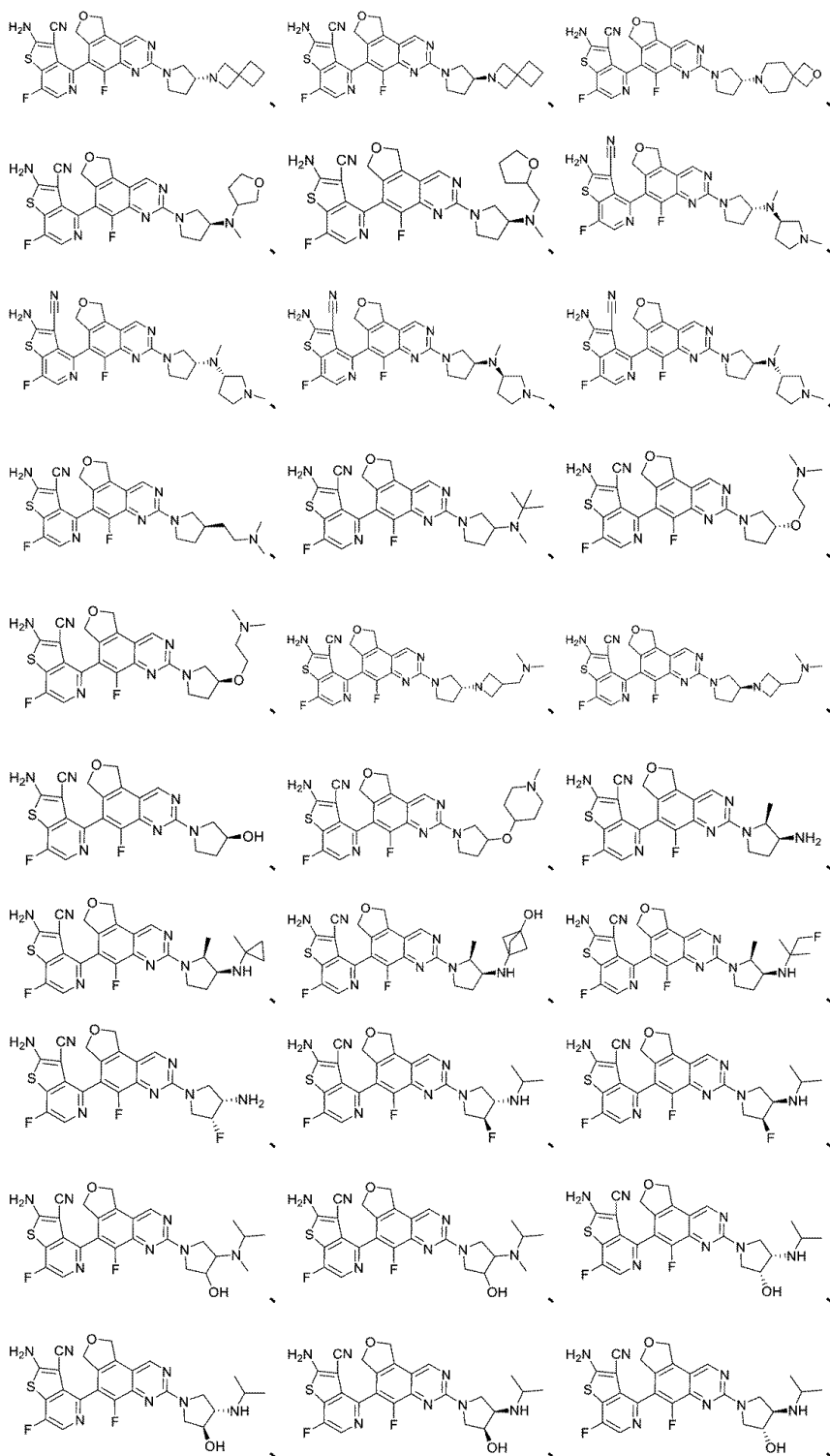
20

30

40

50

【化 90】



10

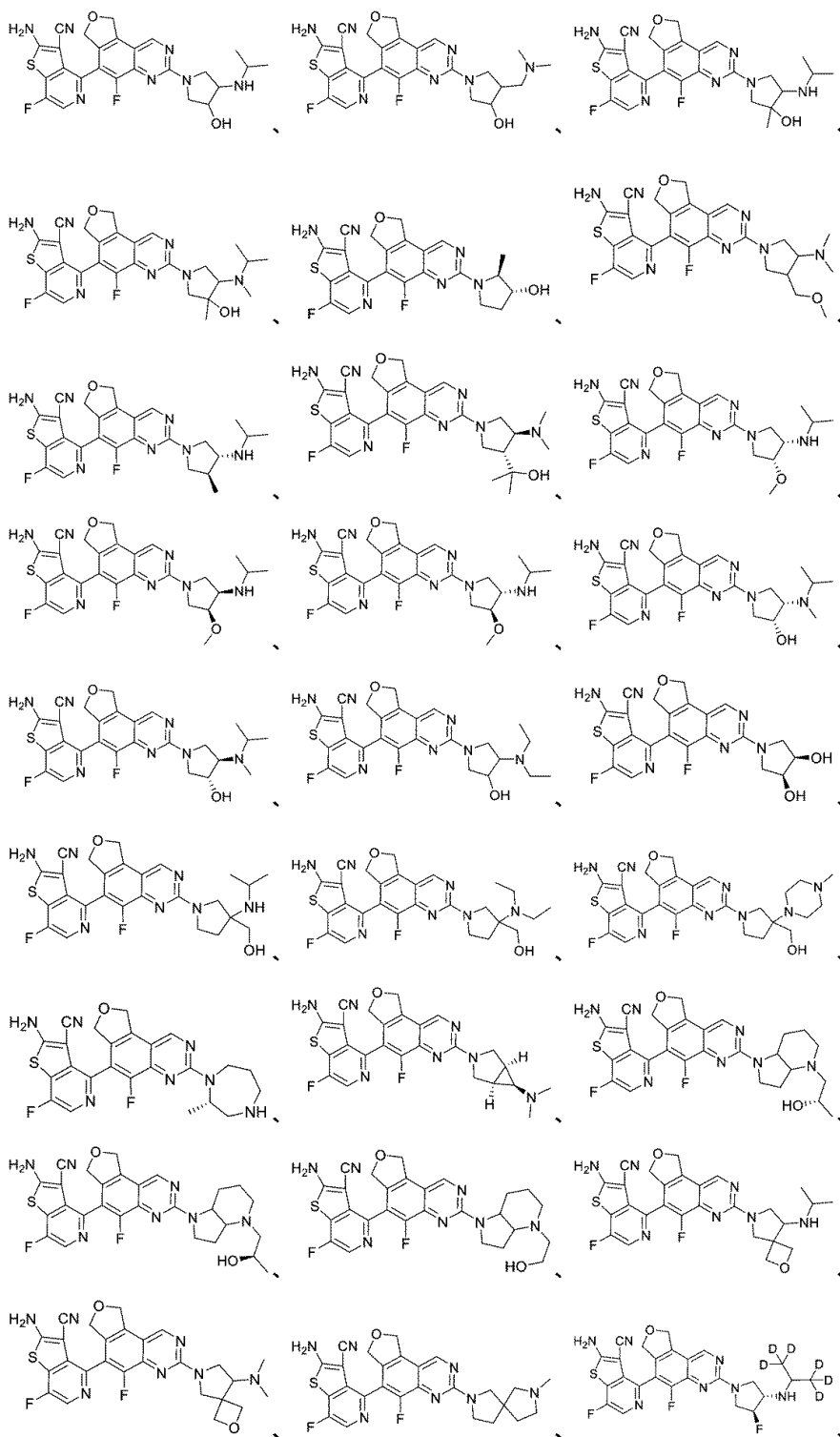
20

30

40

50

【化 9 1】



10

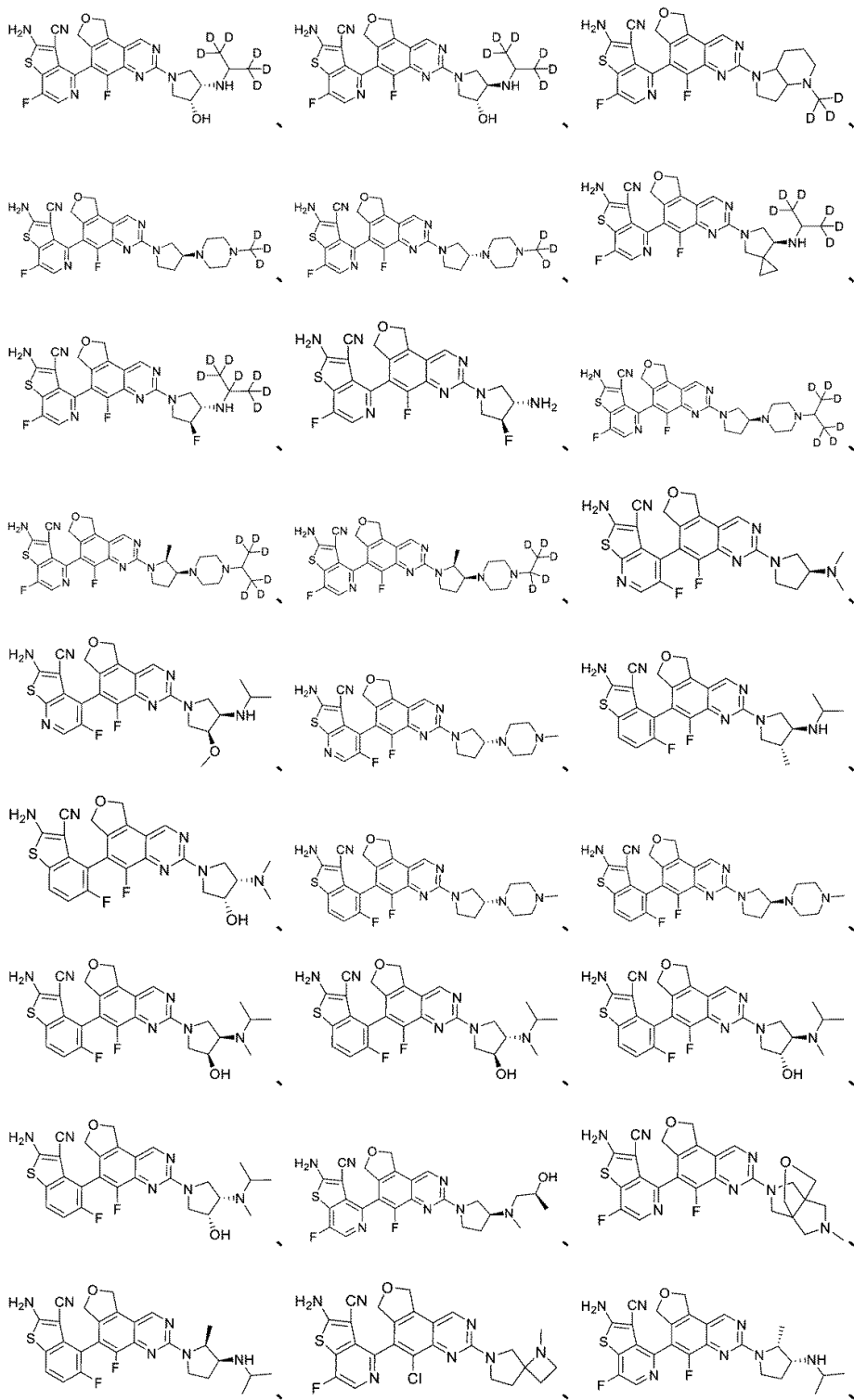
20

30

40

50

【化 9 2】



10

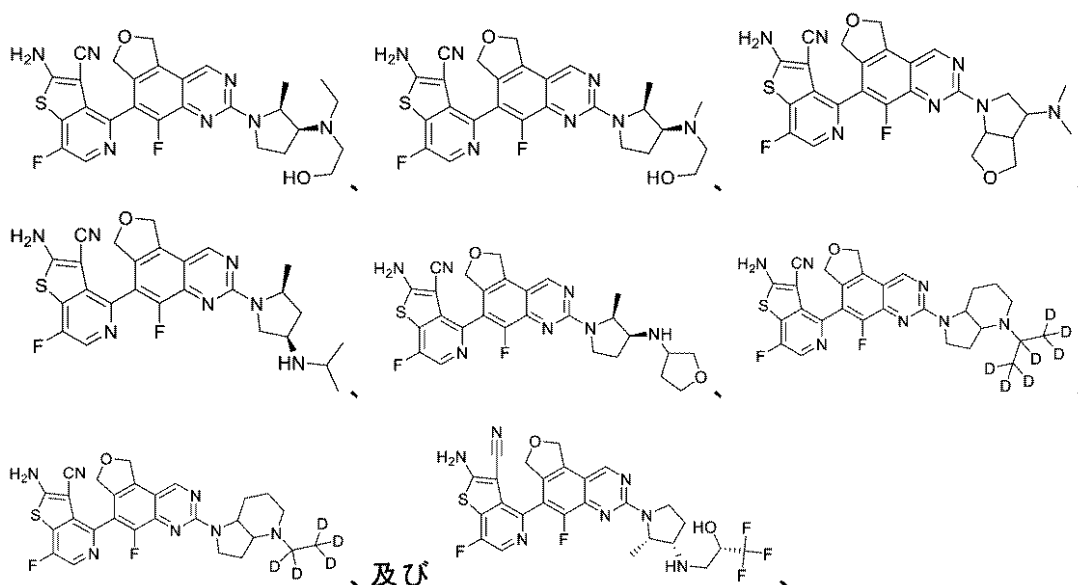
20

30

40

50

【化 9 3】



10

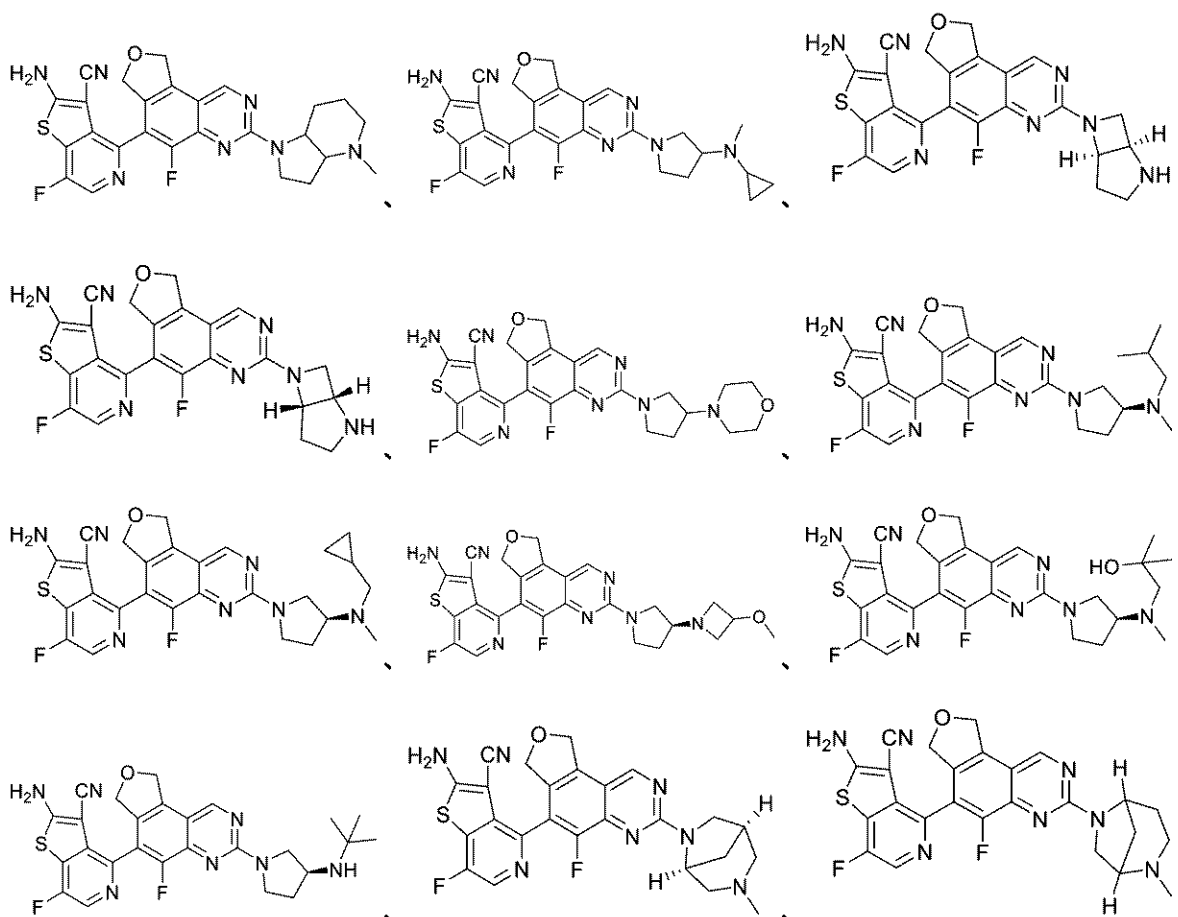
又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0180】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

20

【化 9 4】

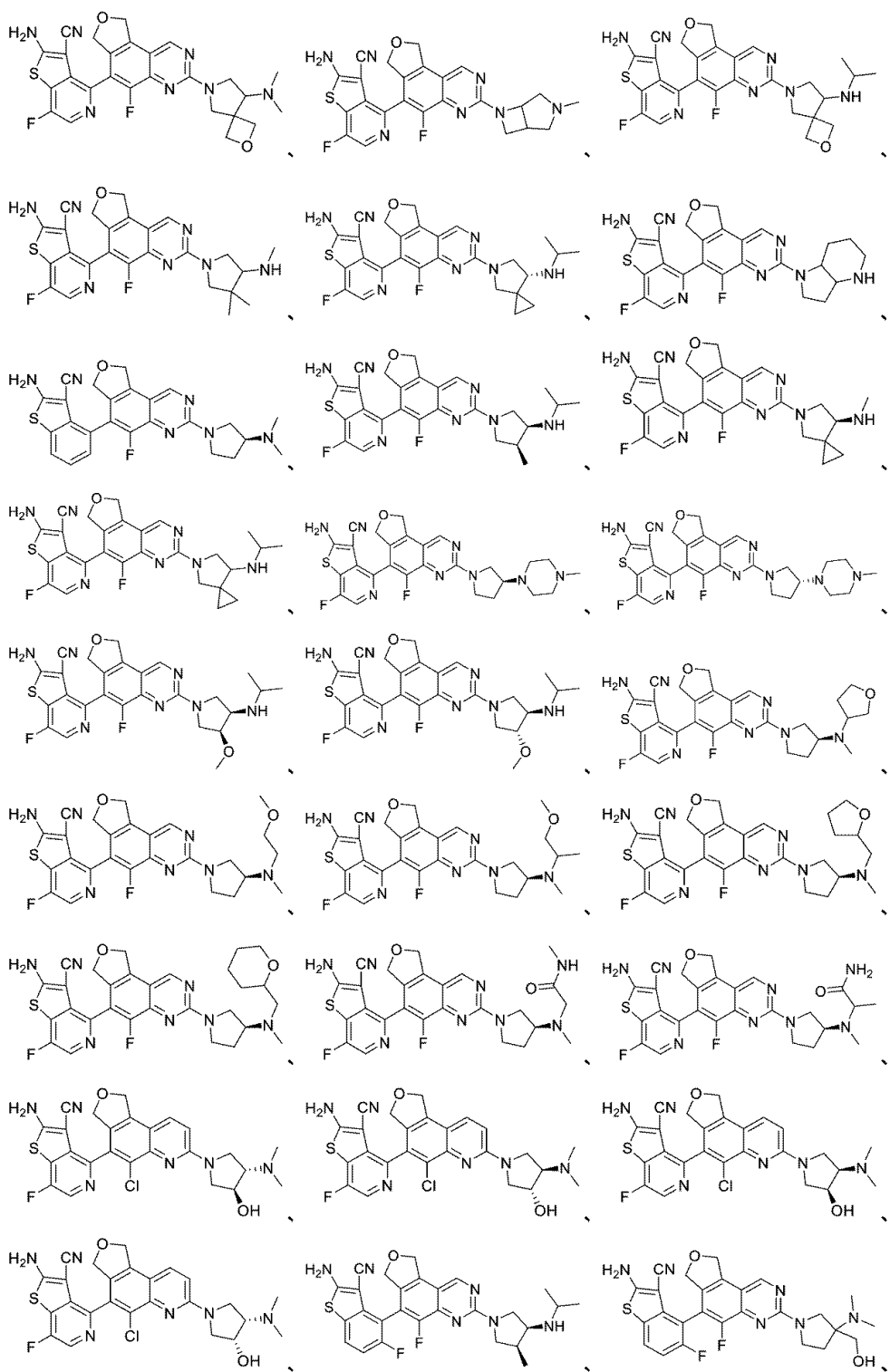


30

40

50

【化 9 5】



10

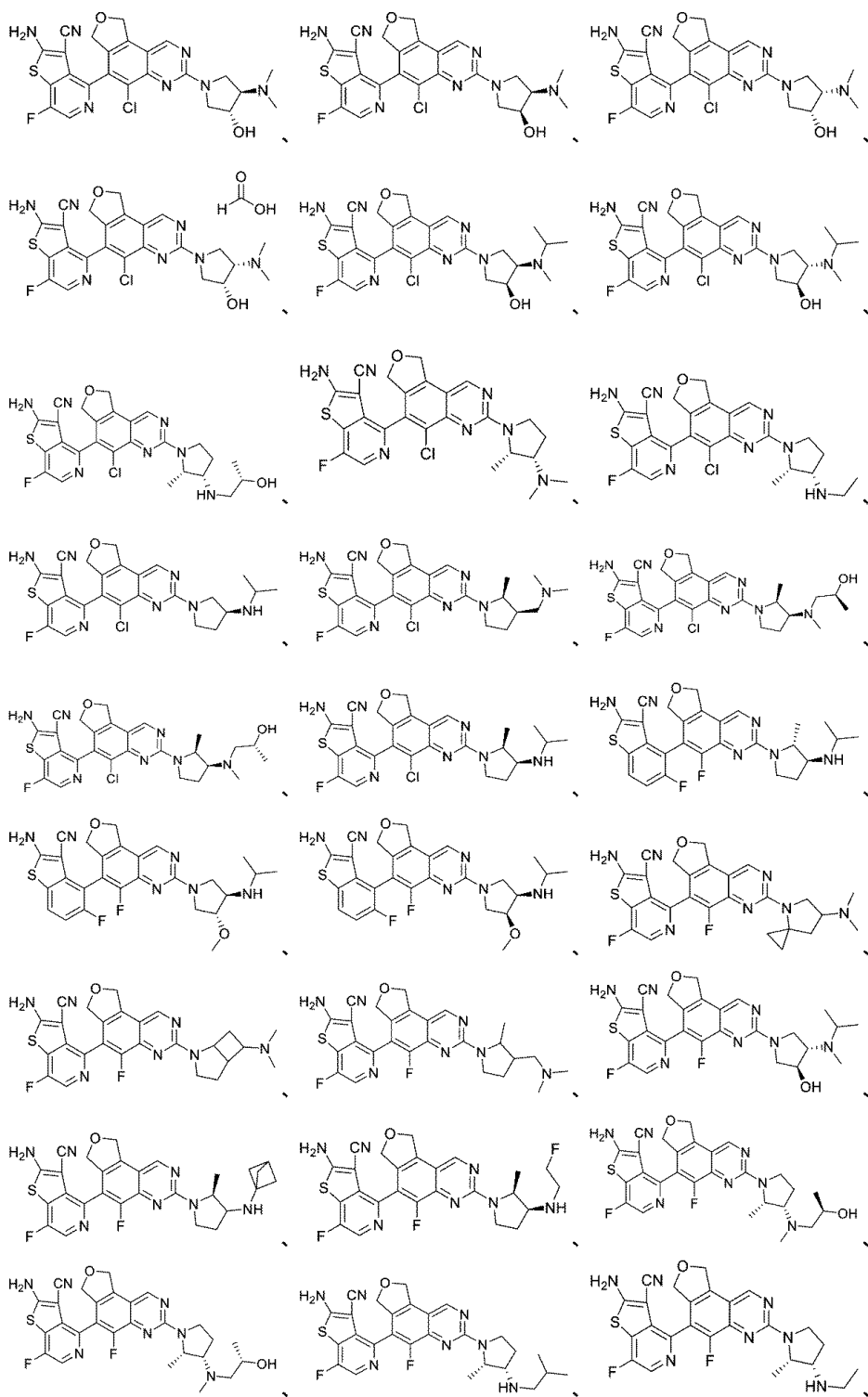
20

30

40

50

【化 9 6】



10

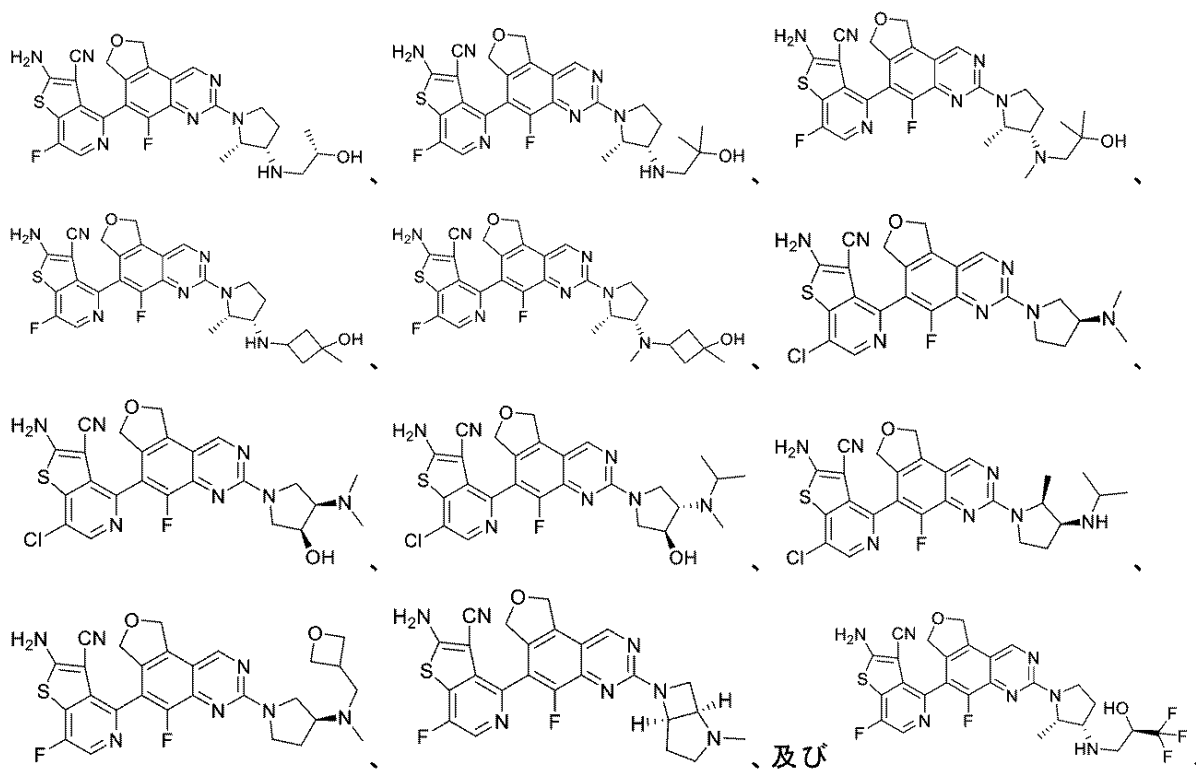
20

30

40

50

【化 9 7】



10

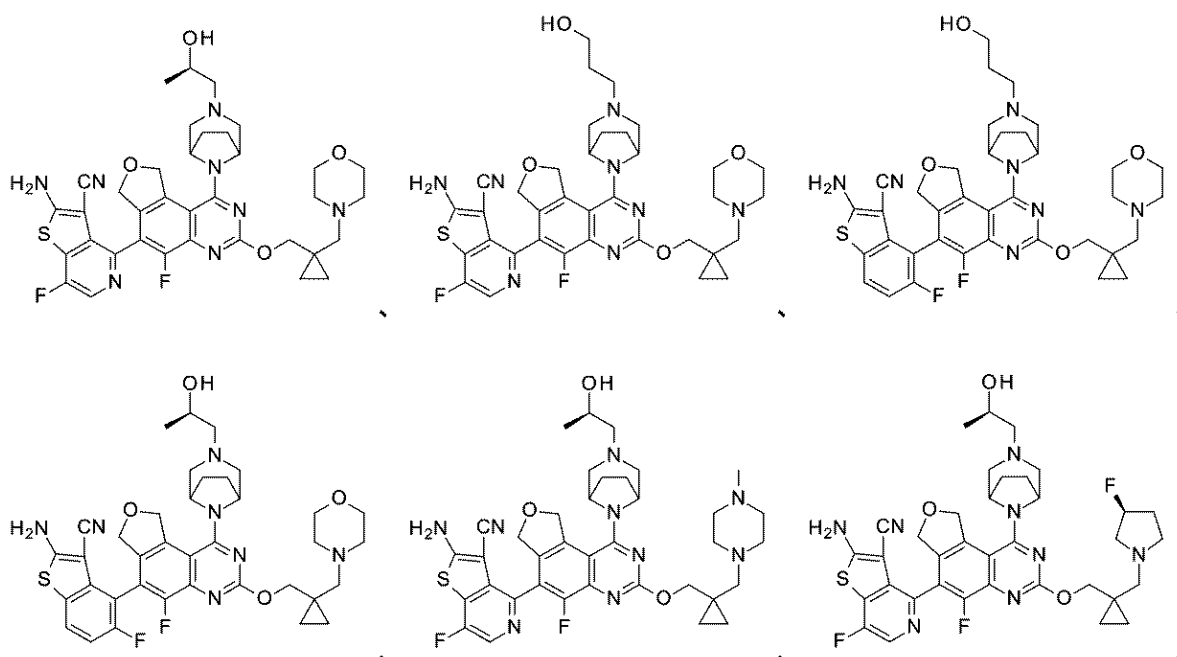
20

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0181】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

【化 9 8】

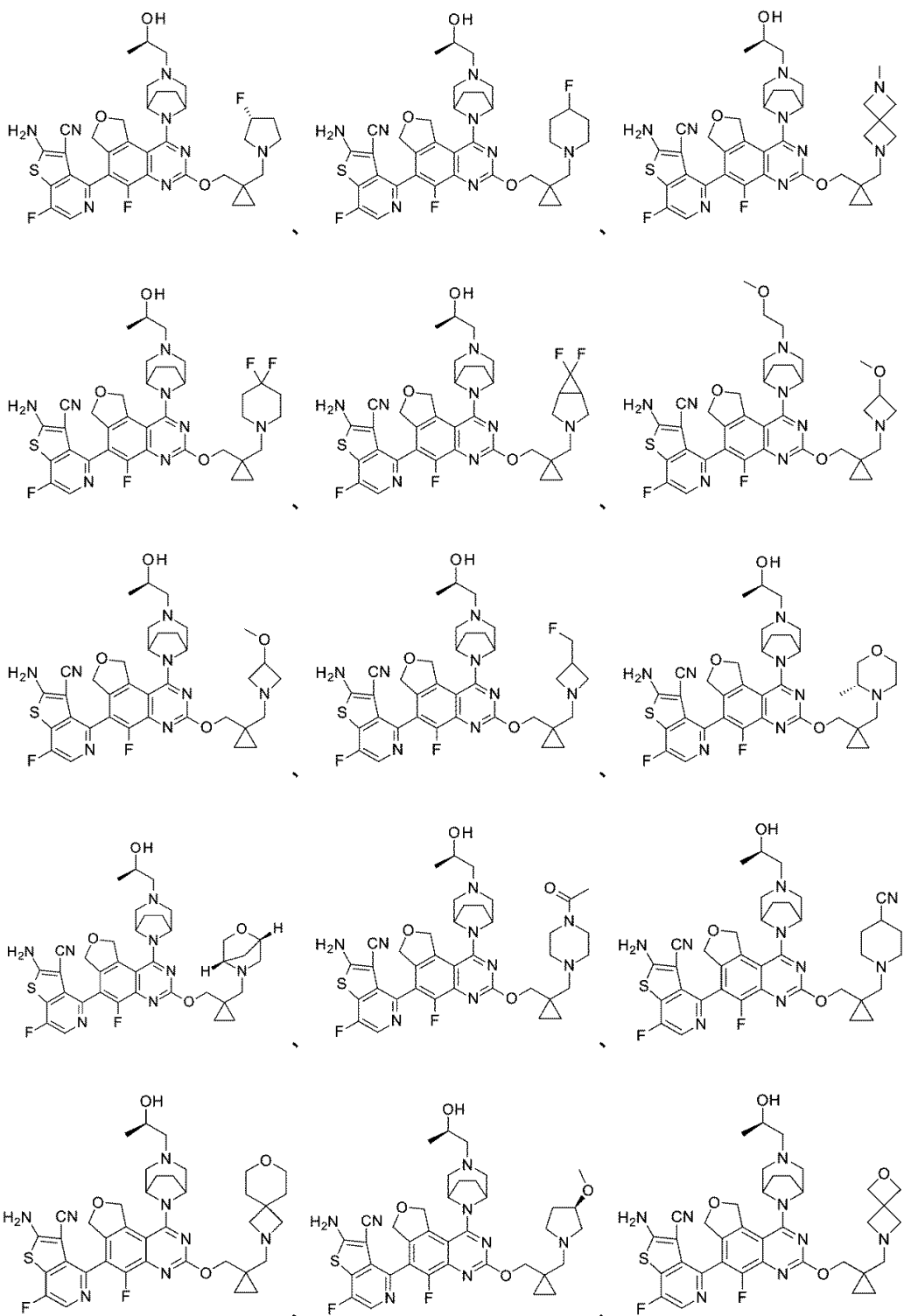


30

40

50

【化 9 9】



10

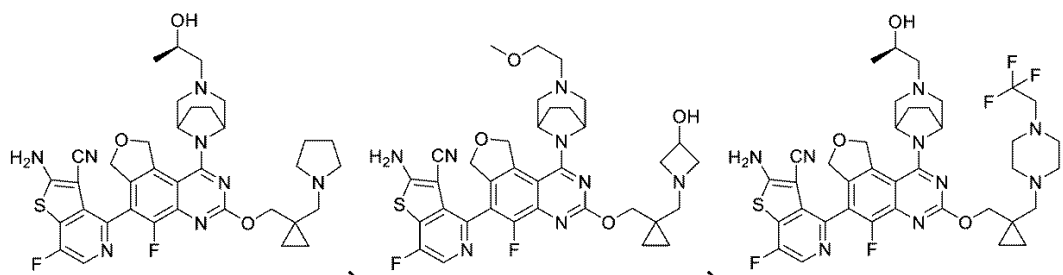
20

30

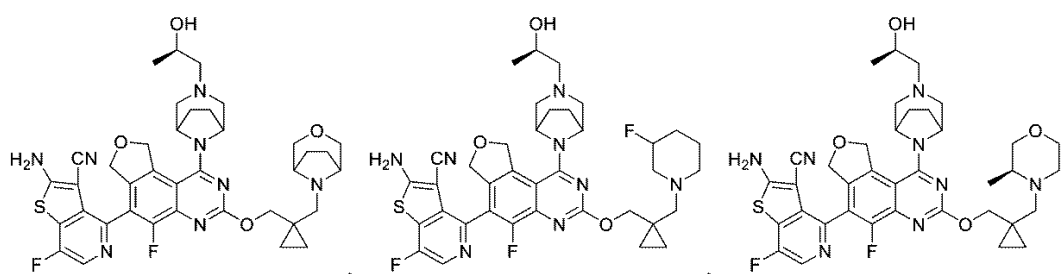
40

50

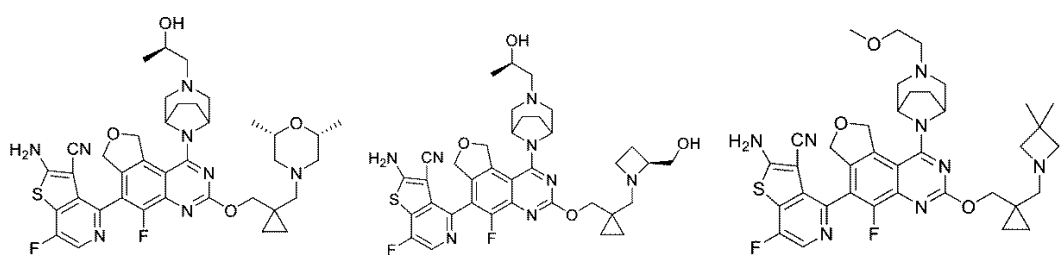
【化 1 0 0】



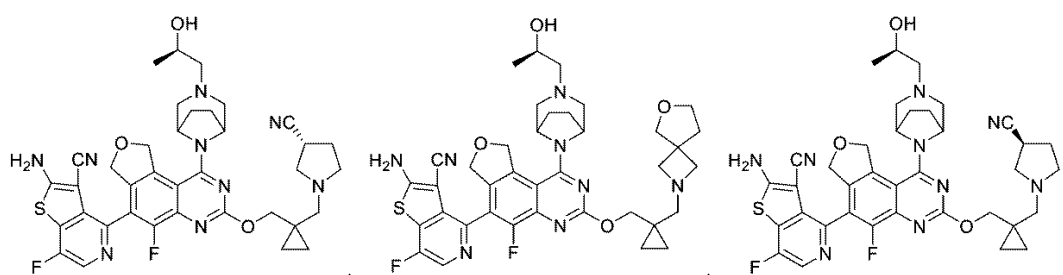
10



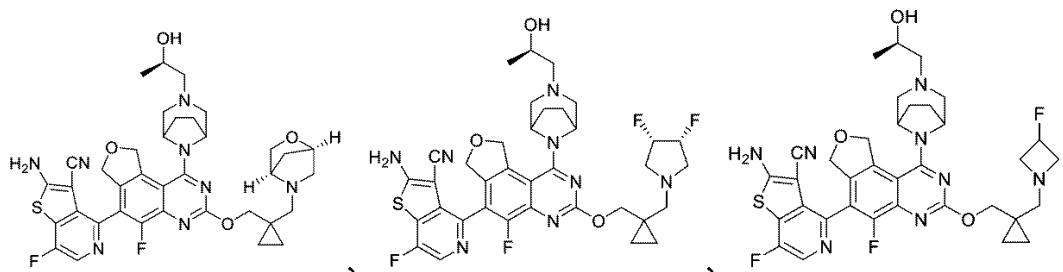
20



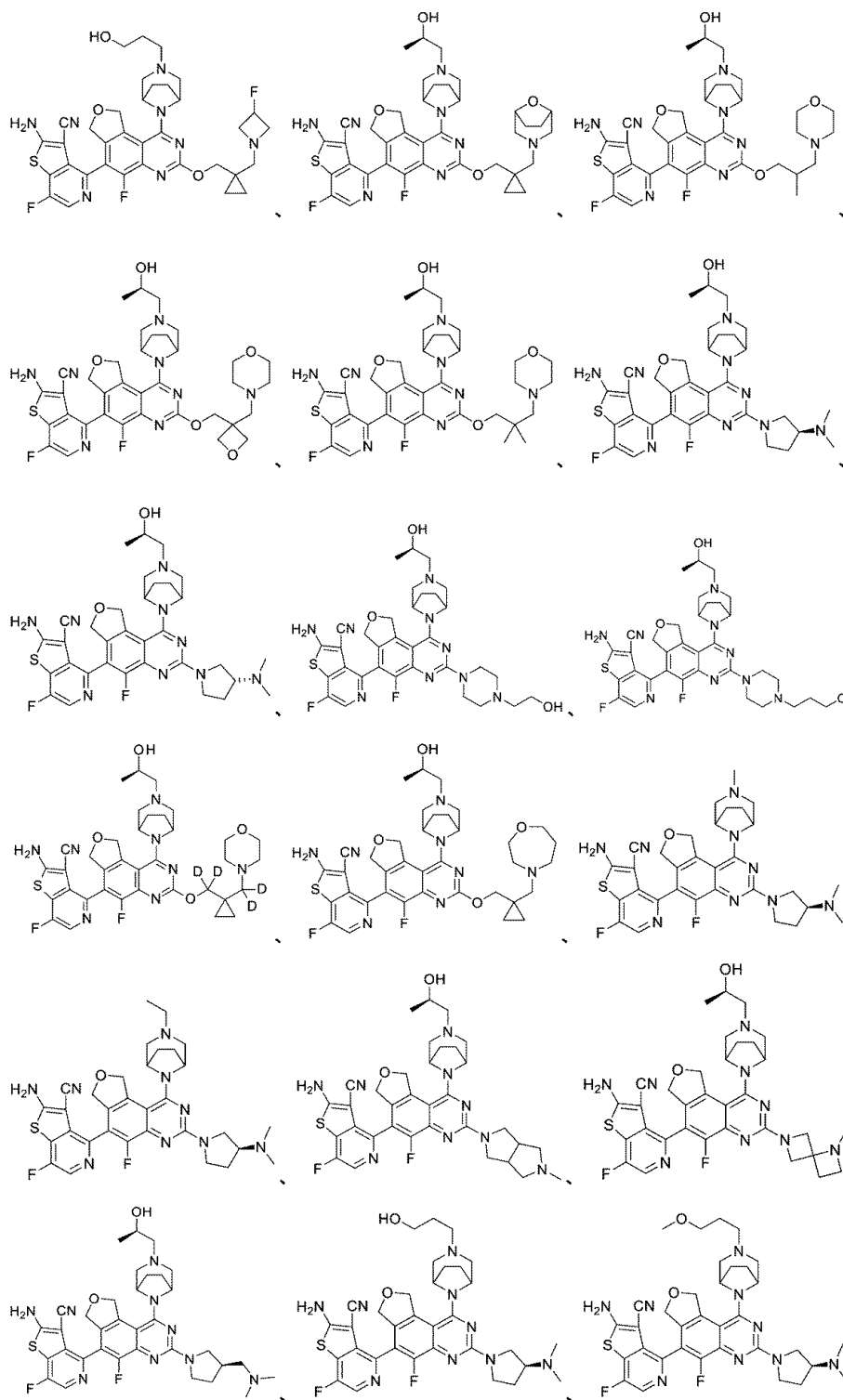
30



40



【化 101】



10

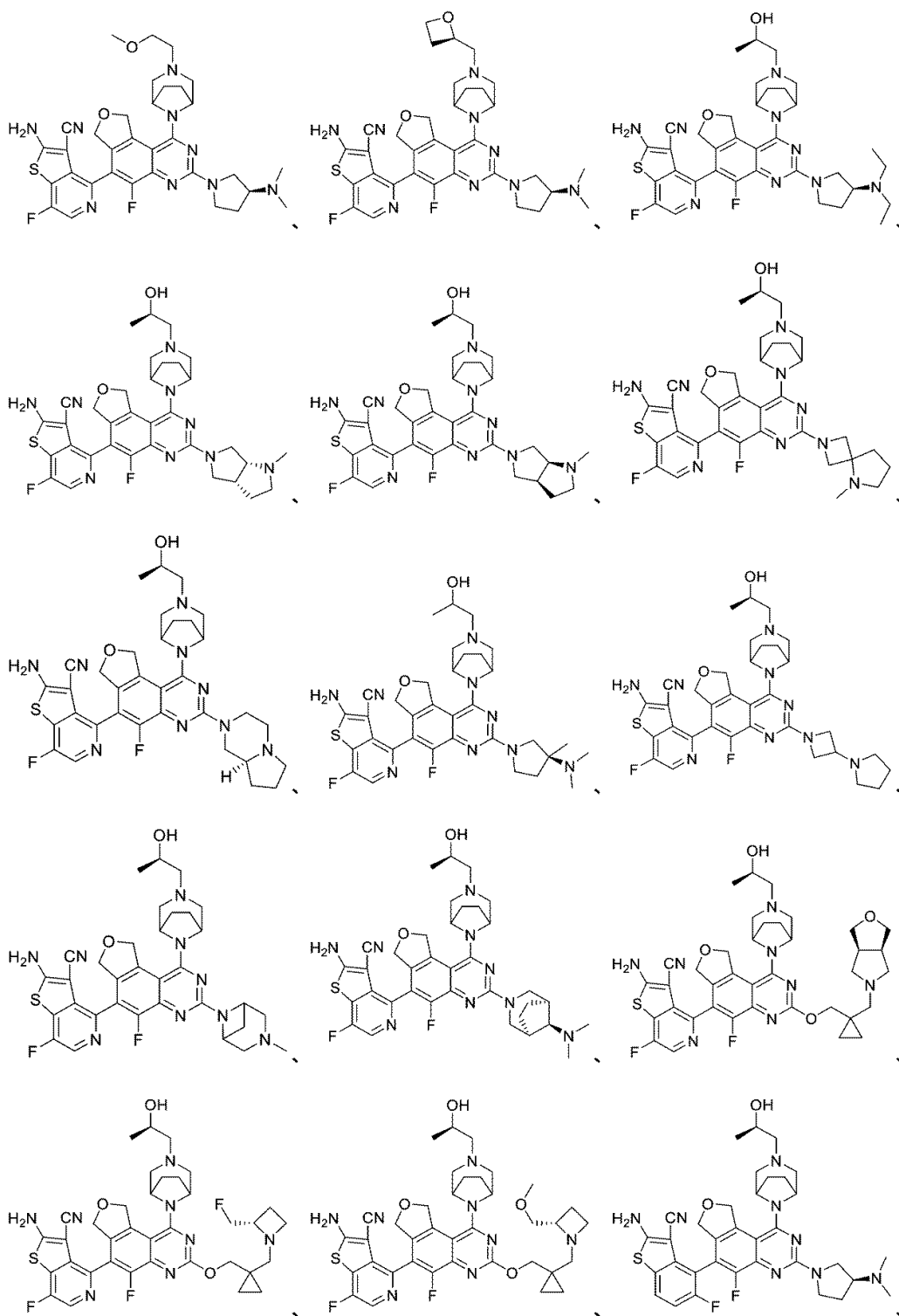
20

30

40

50

【化 102】



10

20

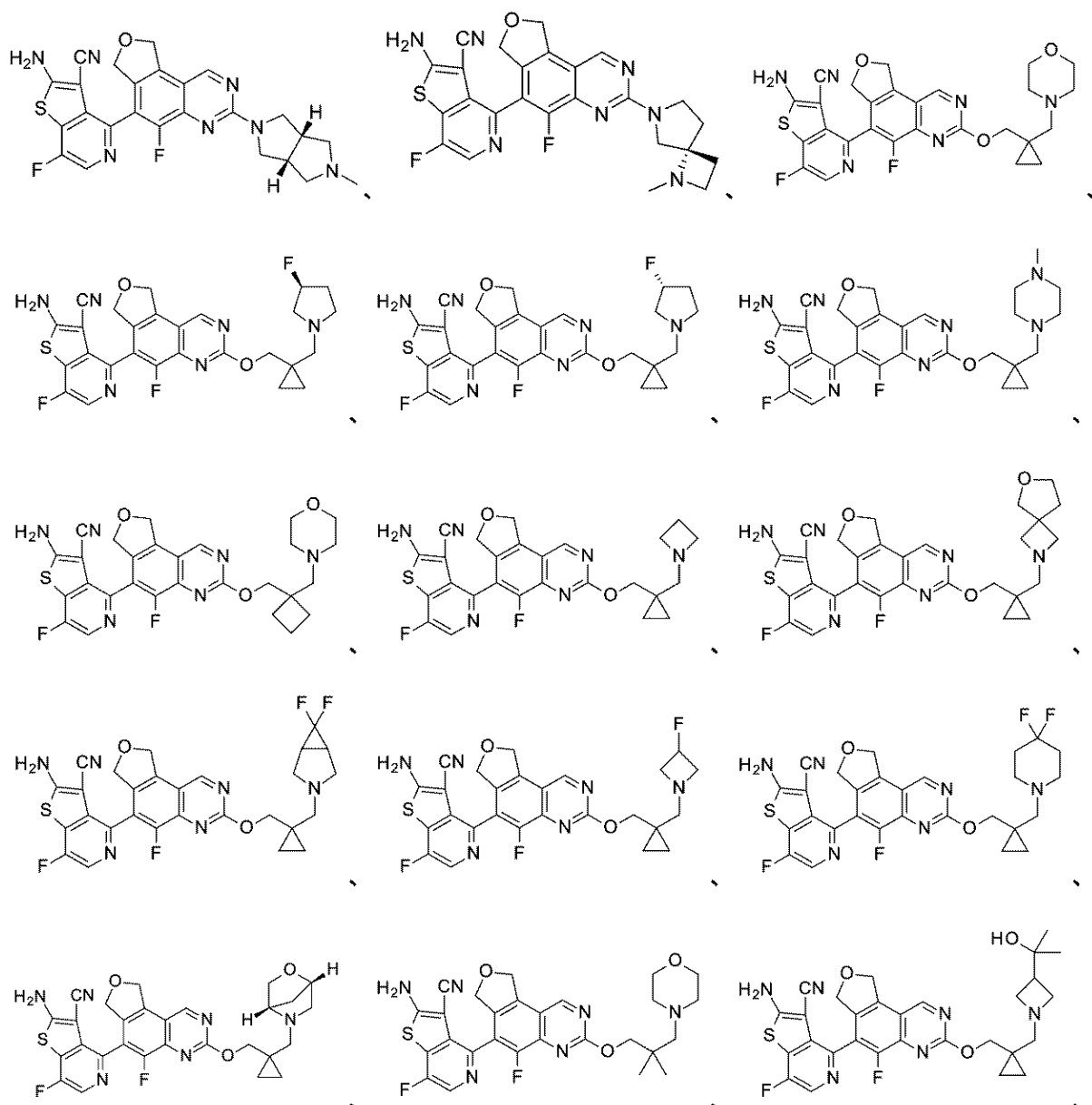
30

40

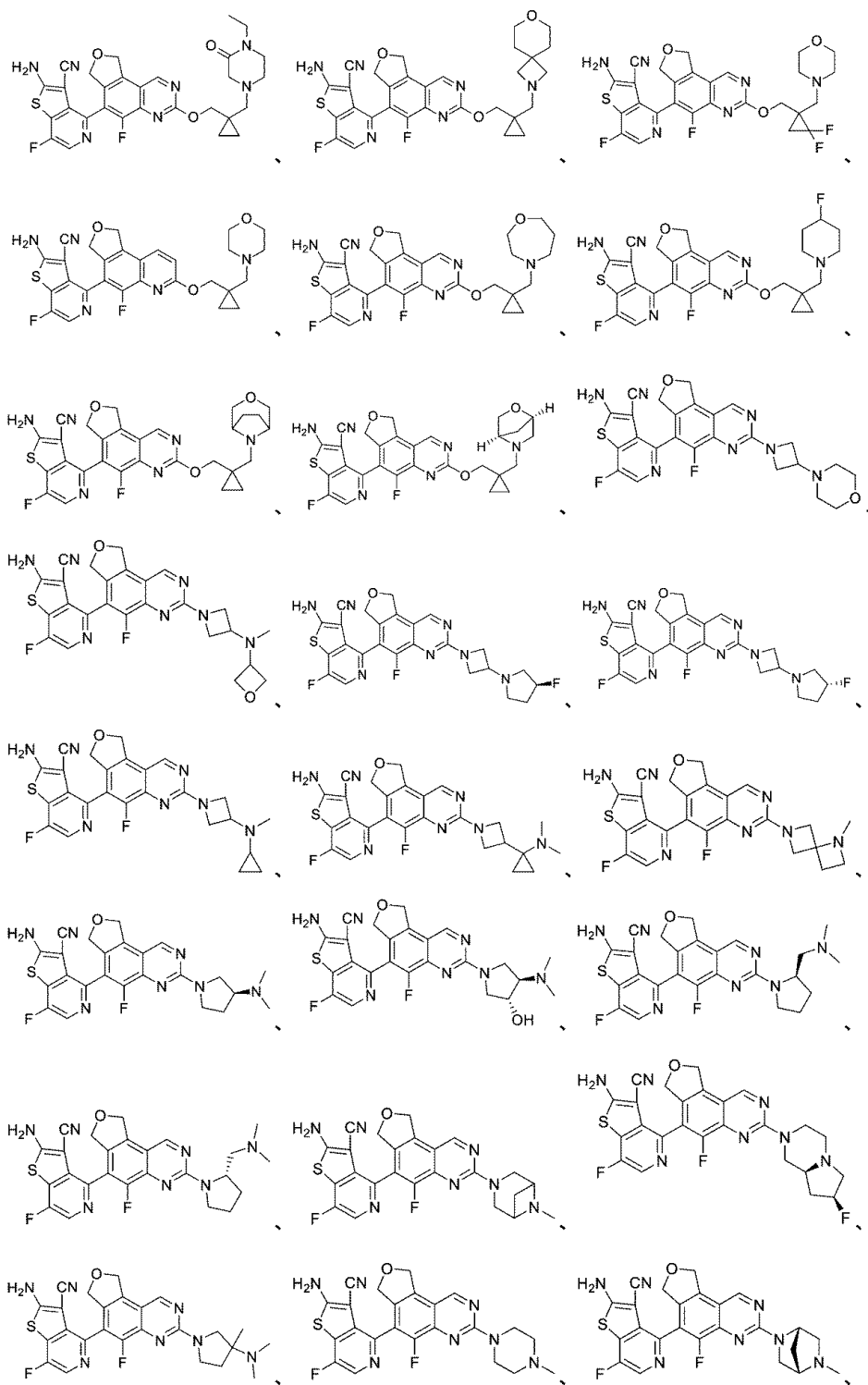
50

【 0 1 8 2 】

【化 1 0 4】



【化 105】



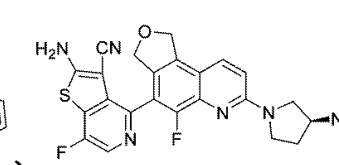
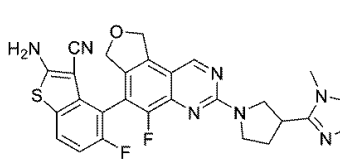
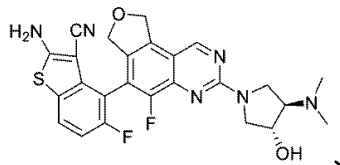
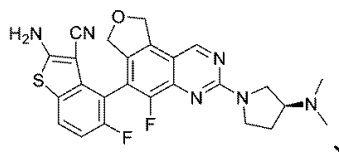
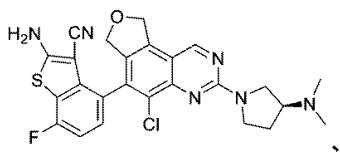
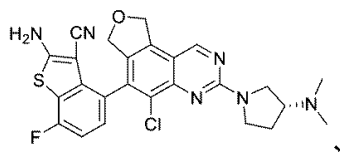
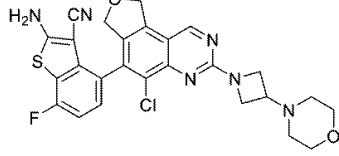
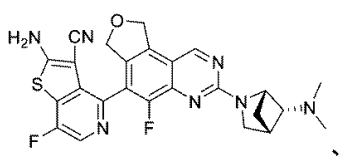
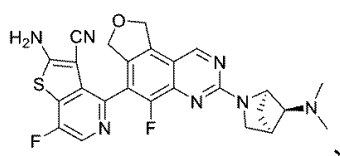
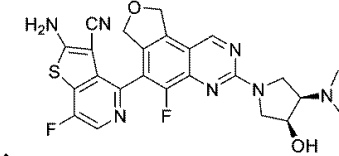
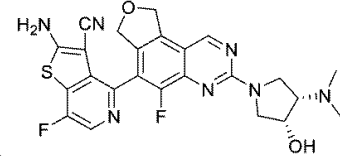
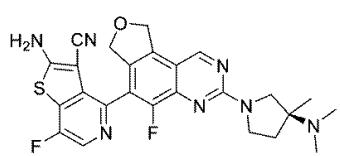
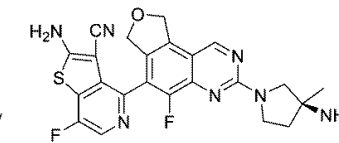
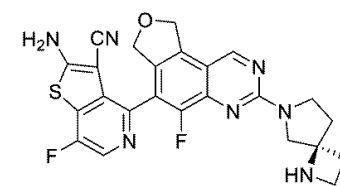
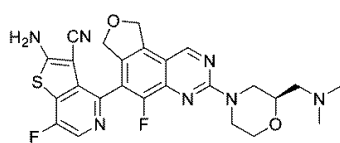
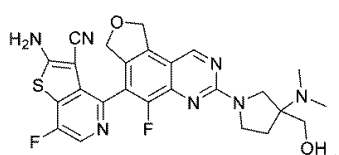
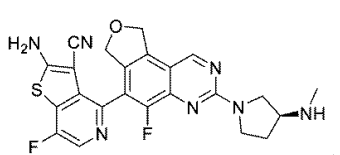
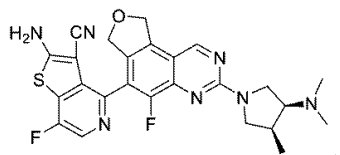
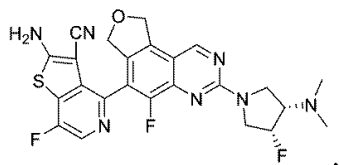
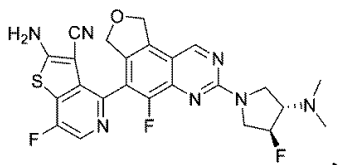
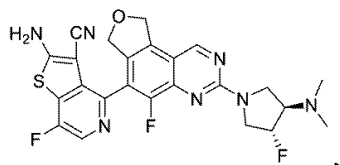
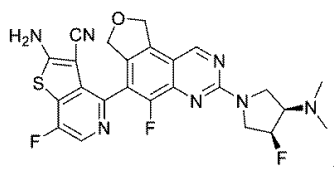
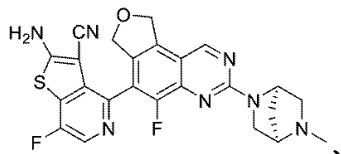
10

20

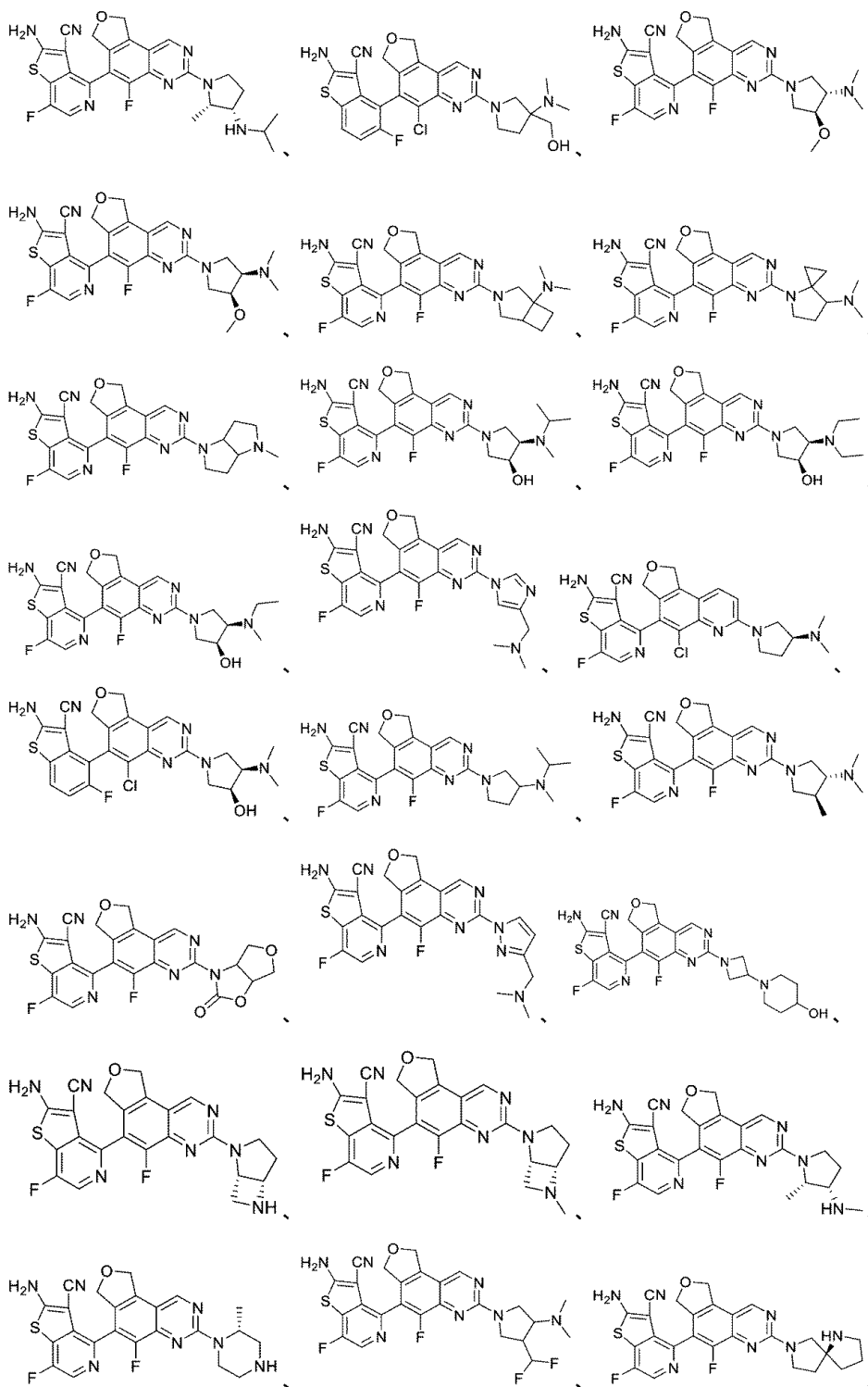
30

40

50

Nc1c2c(s1)c3c(c2)c(c4c3c5c(c4)oc5)cc(F)c4nnc4n6cnc7c6ccn7

【化 107】



10

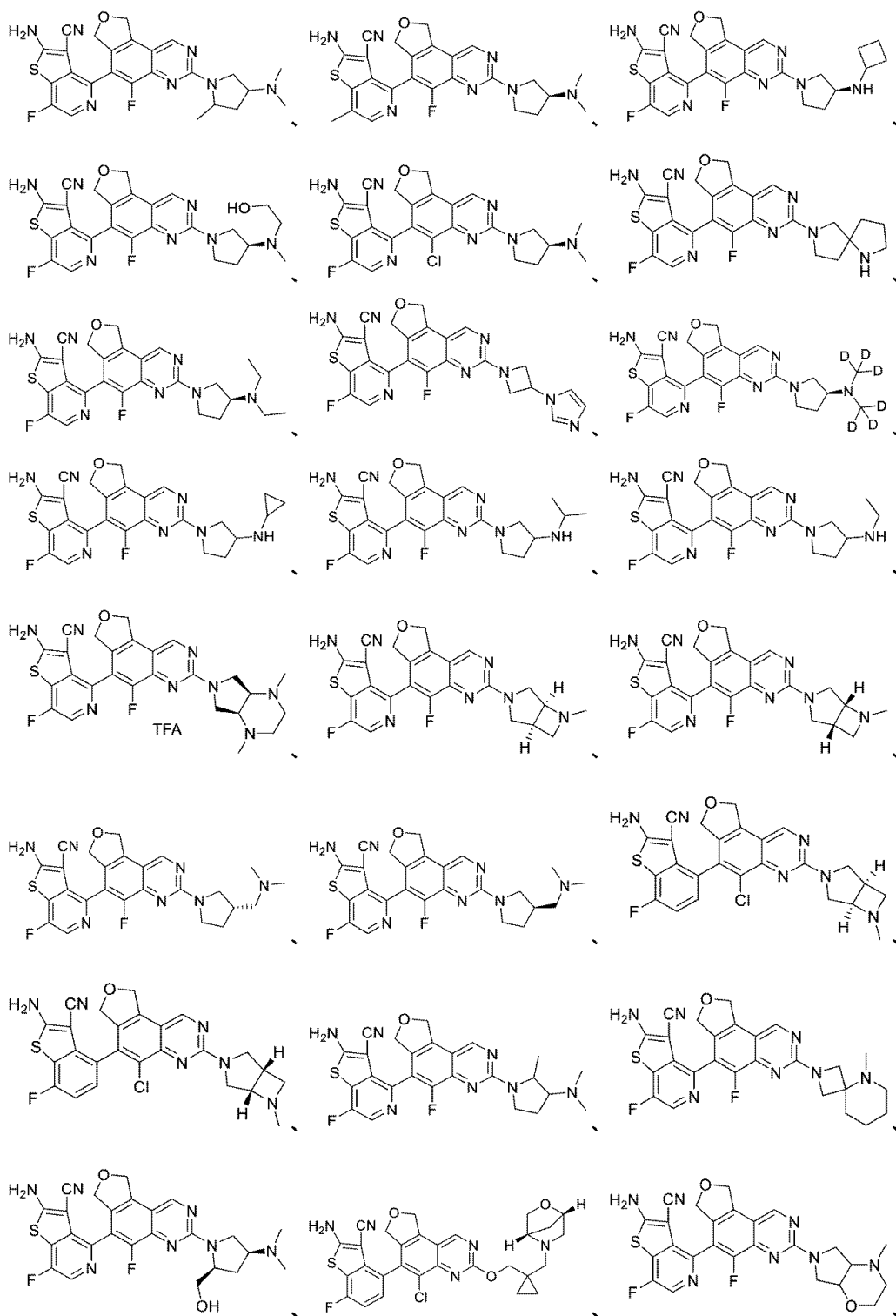
20

30

40

50

【化108】



10

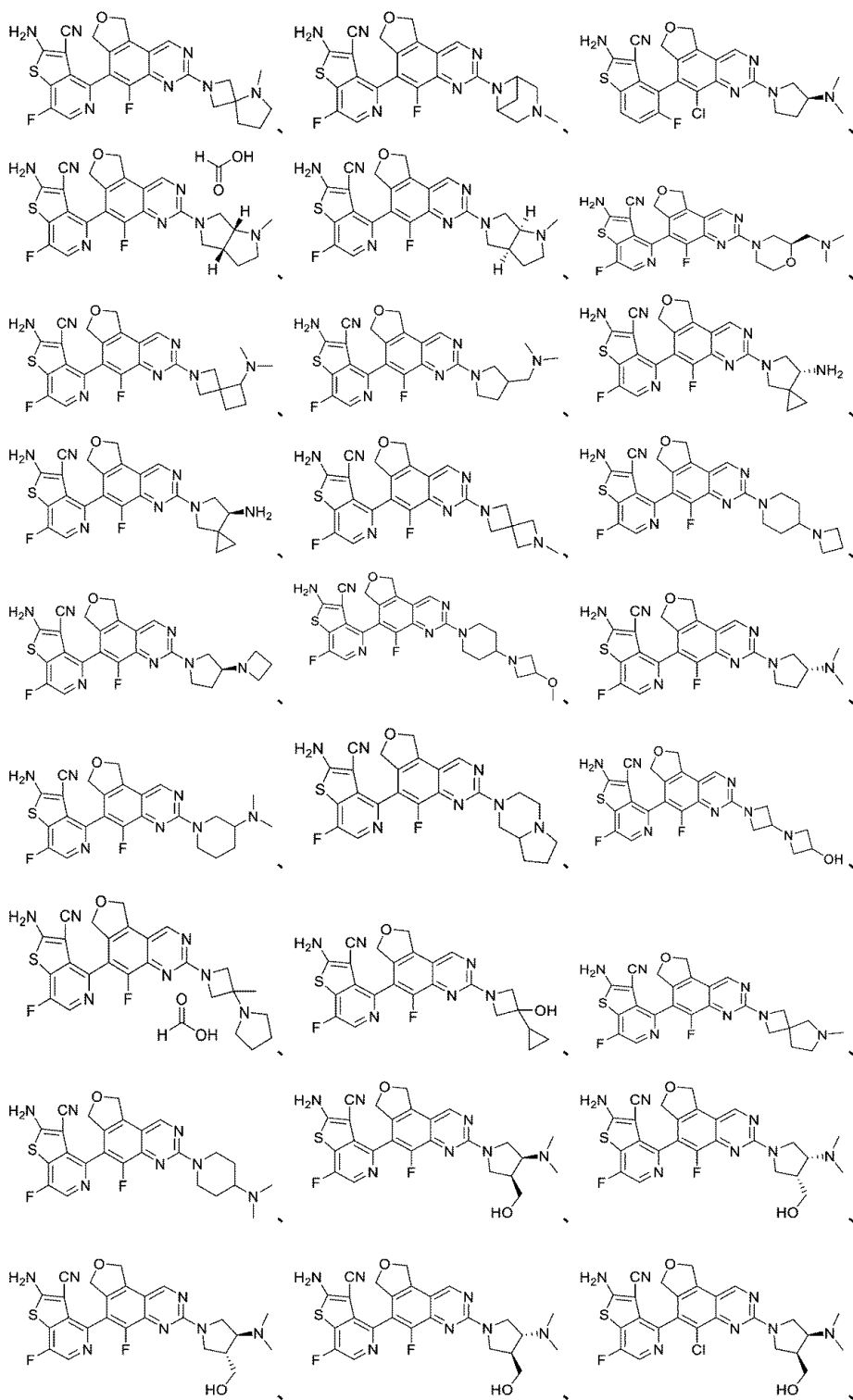
20

30

40

50

【化109】



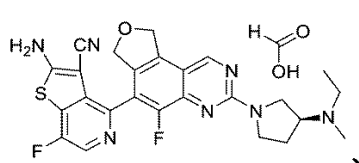
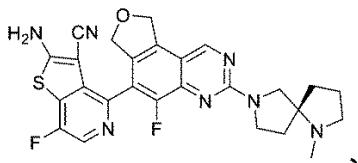
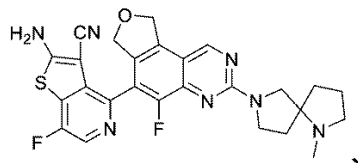
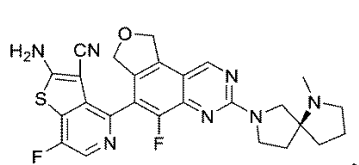
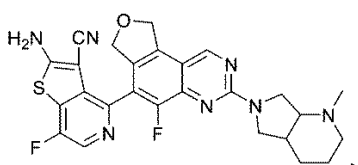
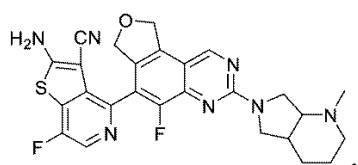
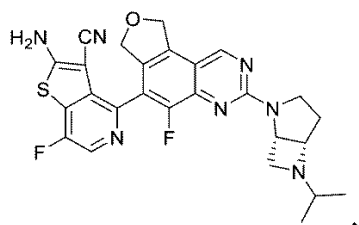
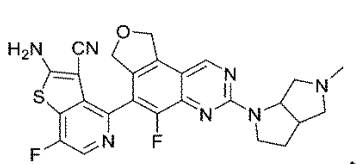
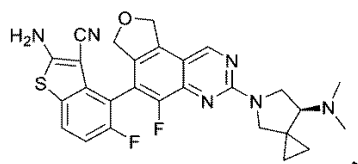
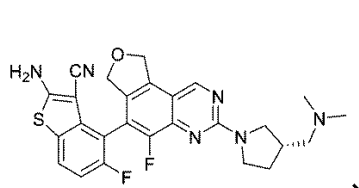
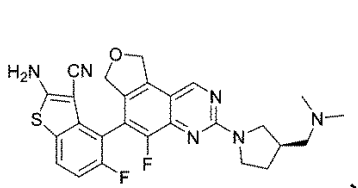
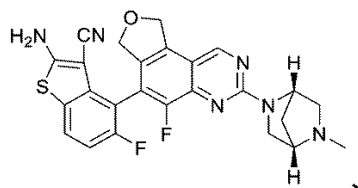
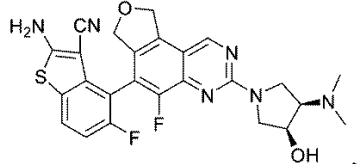
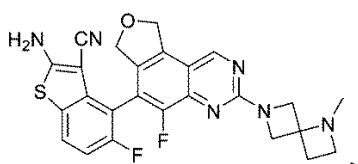
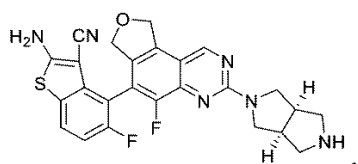
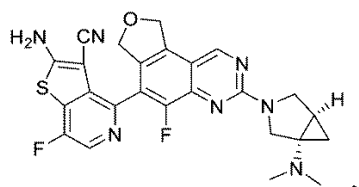
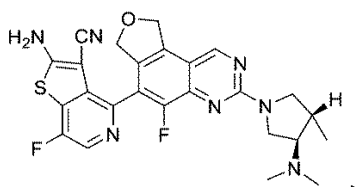
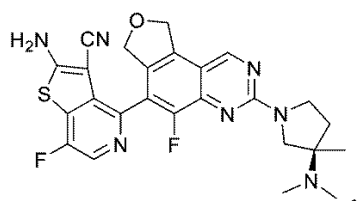
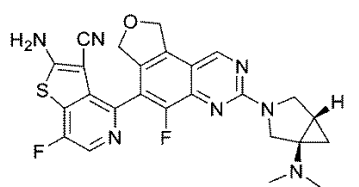
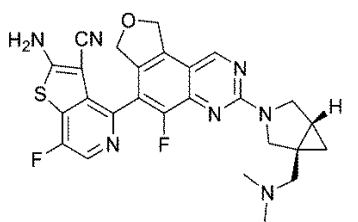
10

20

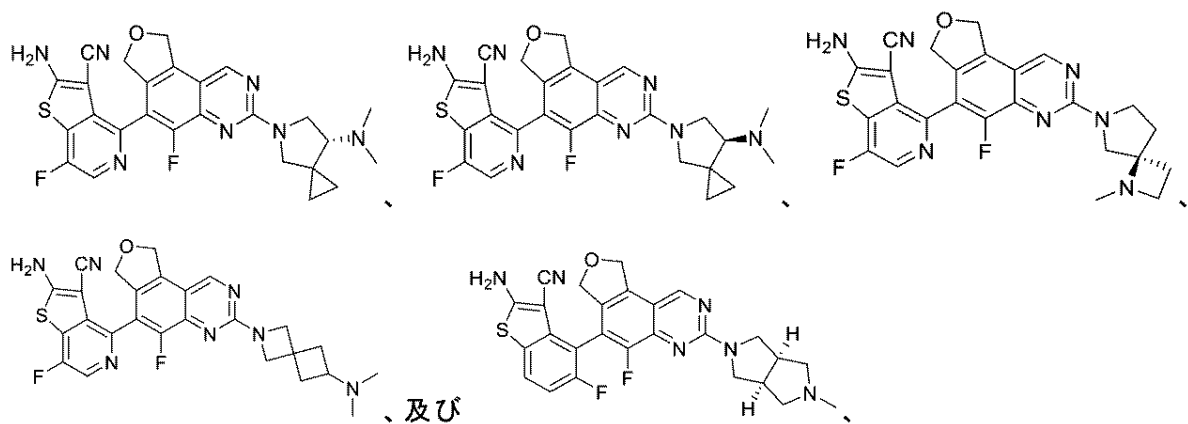
30

40

50

Nc1sc2c(c1)cnc2C3=C(C(=C(C=C3)F)OC4=CC=CC=C45C=NC(=C6C(=CC=C56)N(C)C7C8C(C7)C8)N=C45

【化 1 1 1】



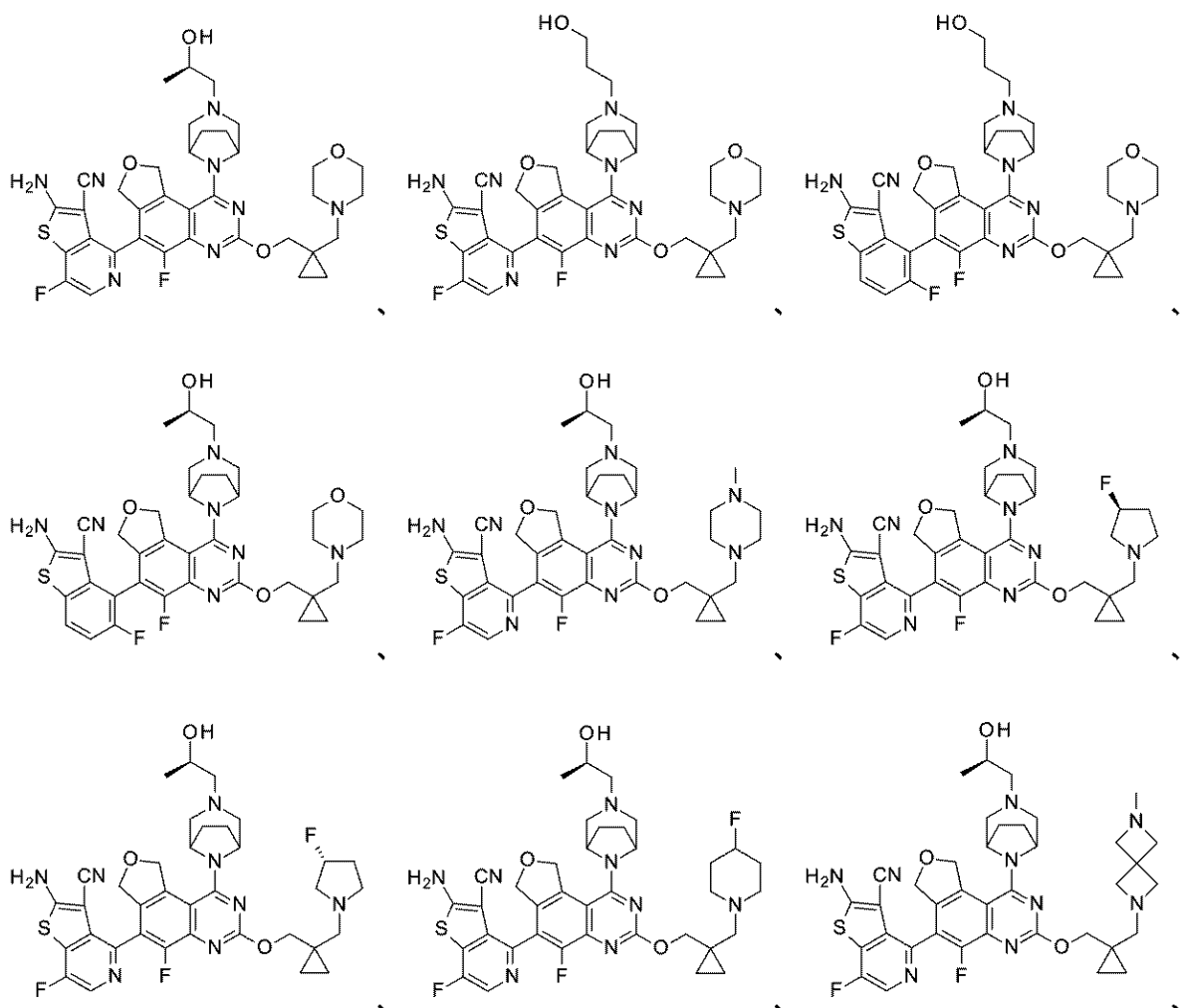
10

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0 1 8 3】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

【化 1 1 2】



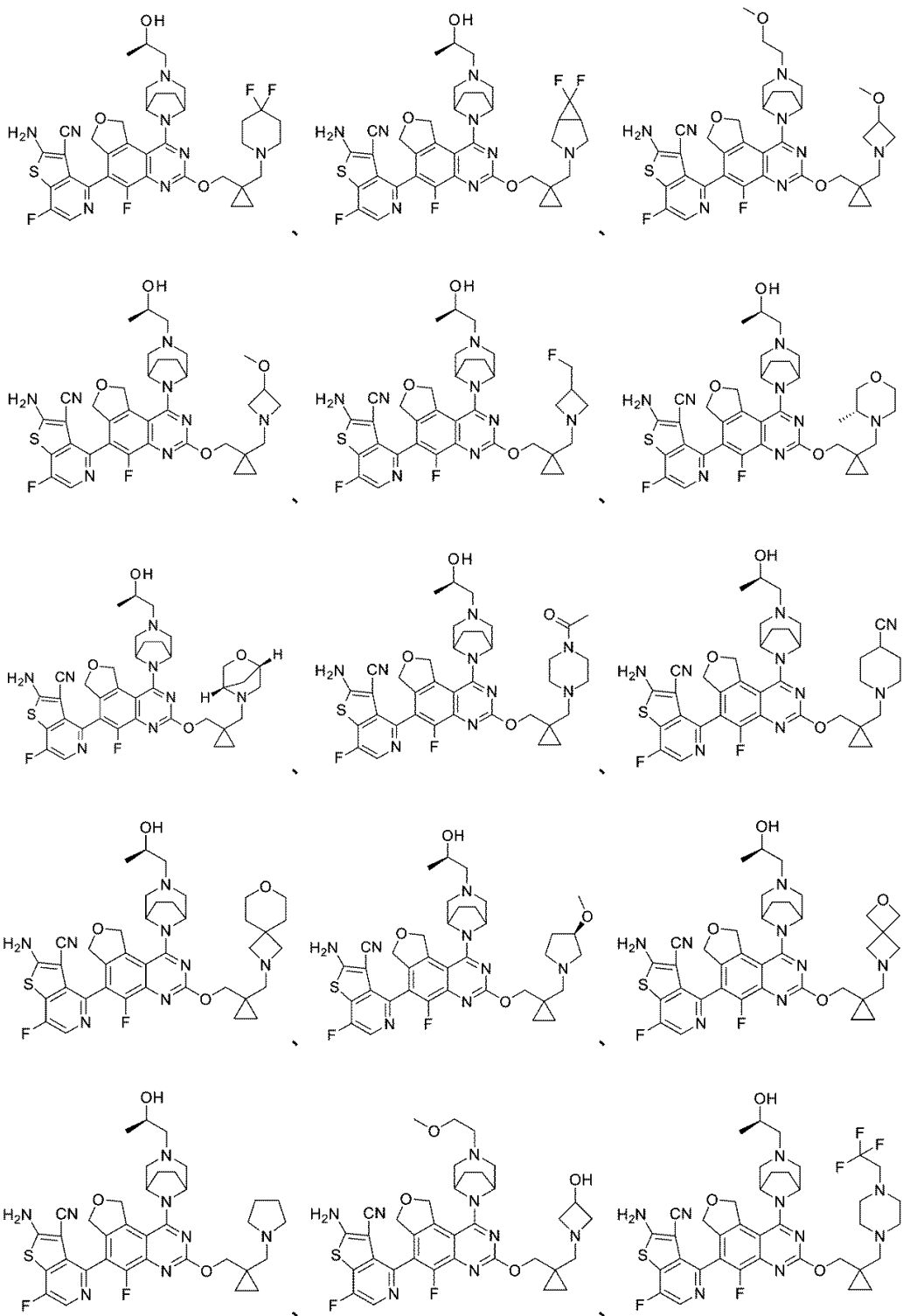
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

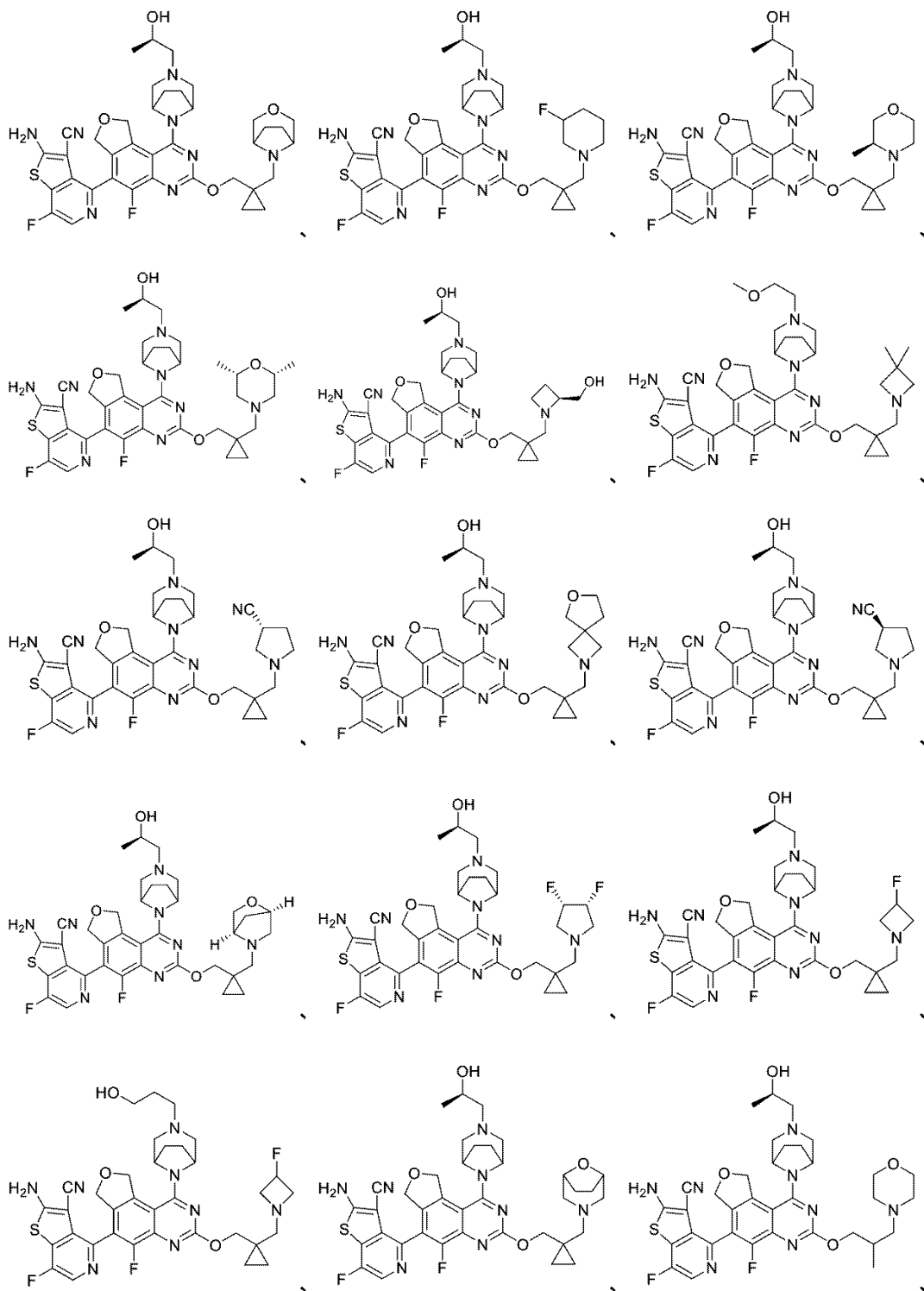
20

30

40

50

【化 1 1 4】



10

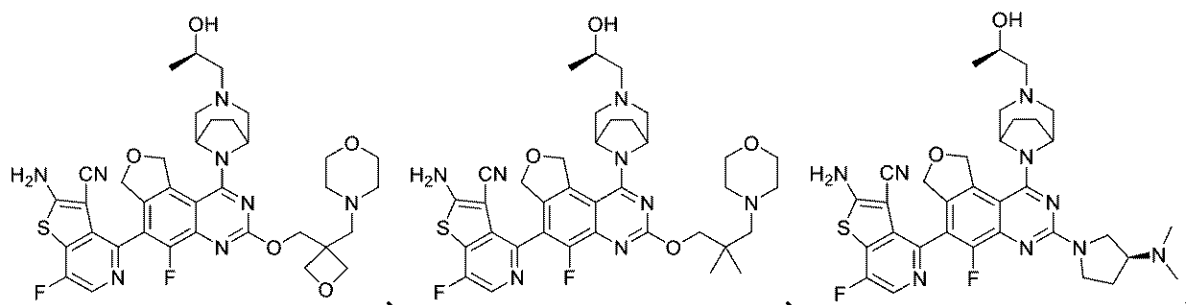
20

30

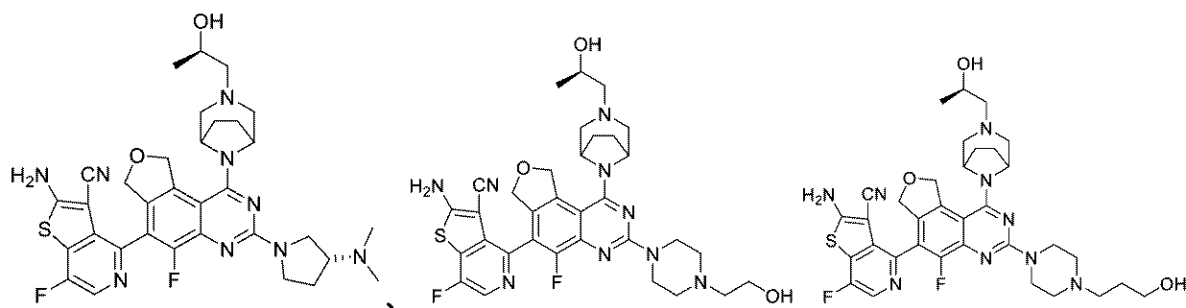
40

50

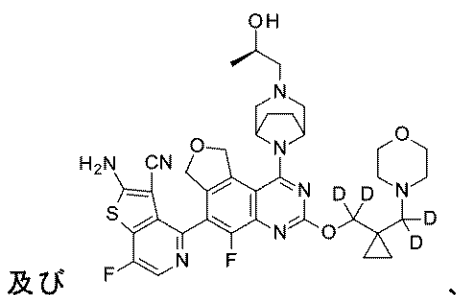
【化 1 1 5】



10



20



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 1 8 4】

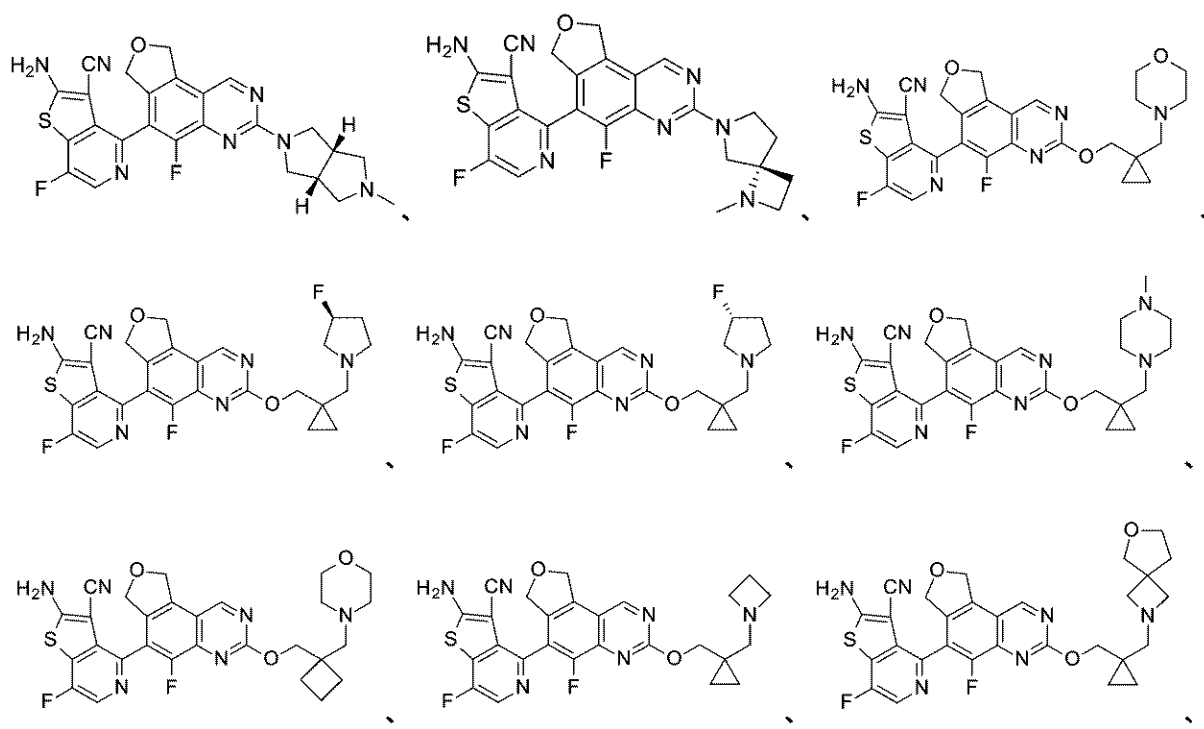
式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

30

40

50

【化 1 1 6】

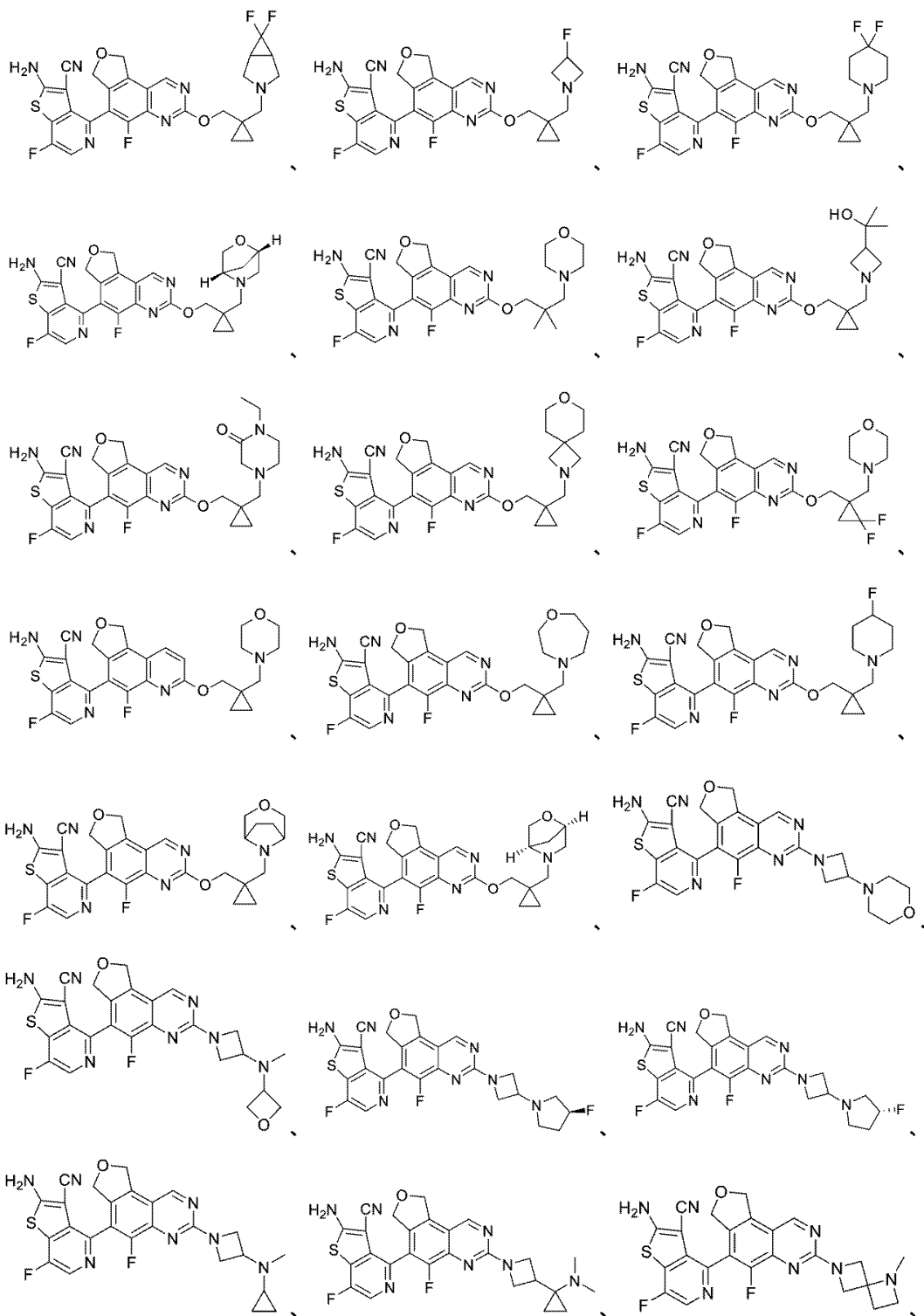


30

40

50

【化 1 1 7】



10

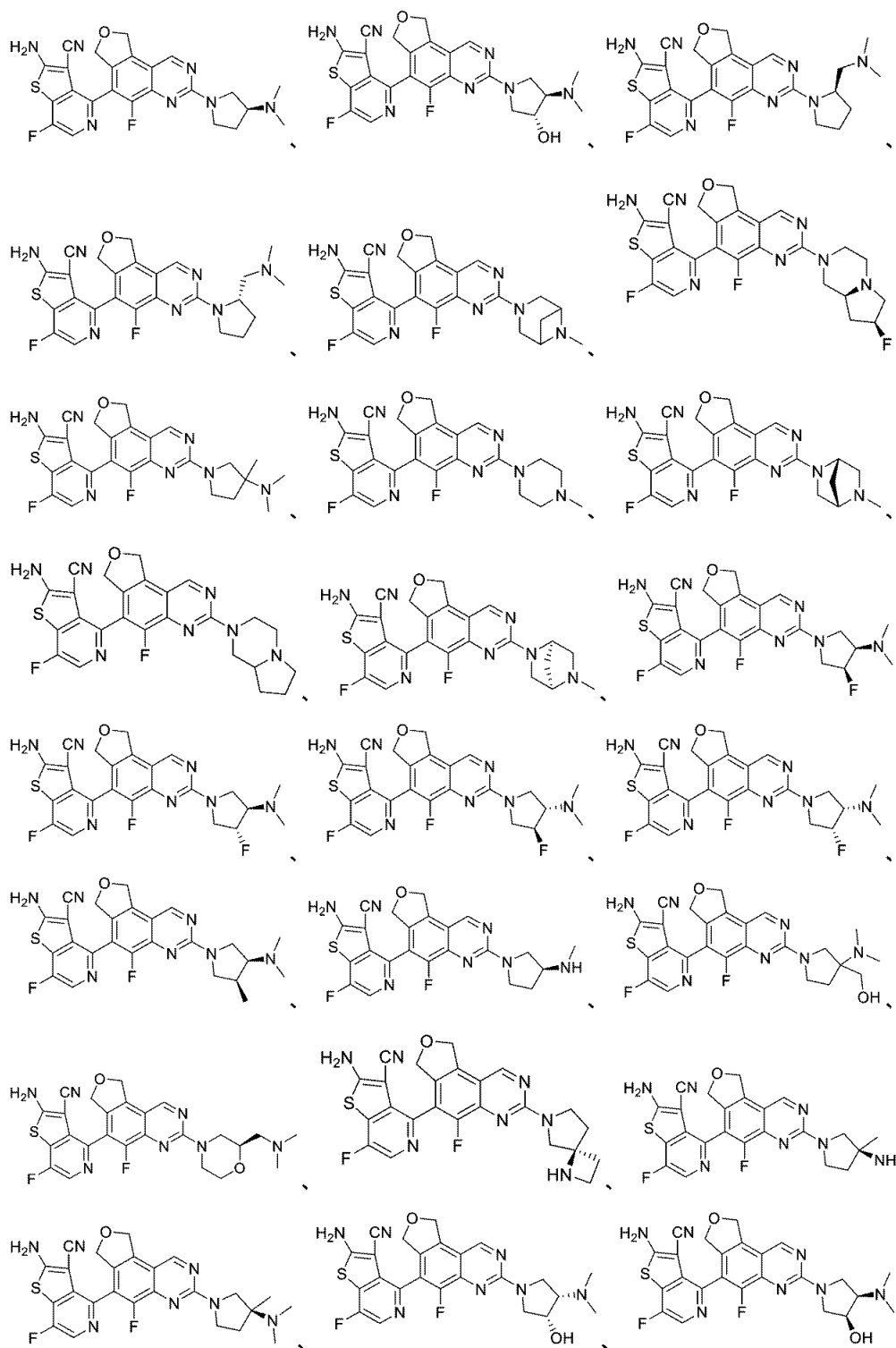
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

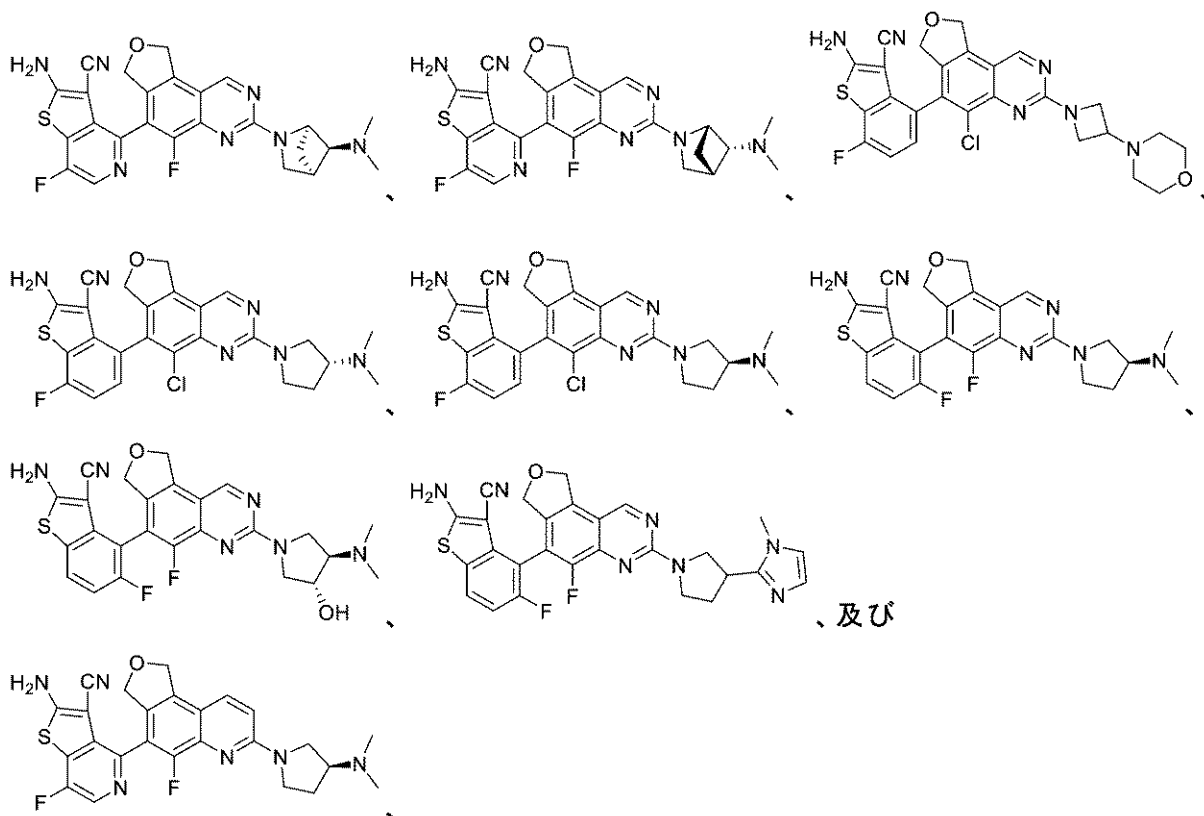
20

30

40

50

【化 1 1 9】

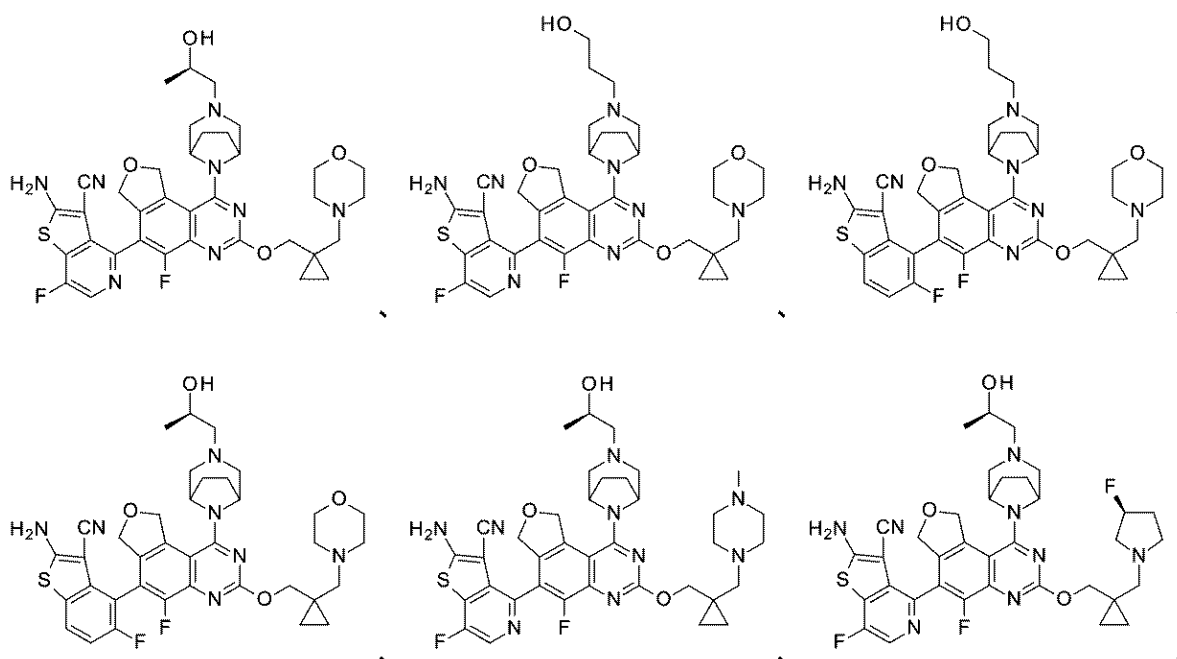


又はその薬学的に許容される塩から選択される。

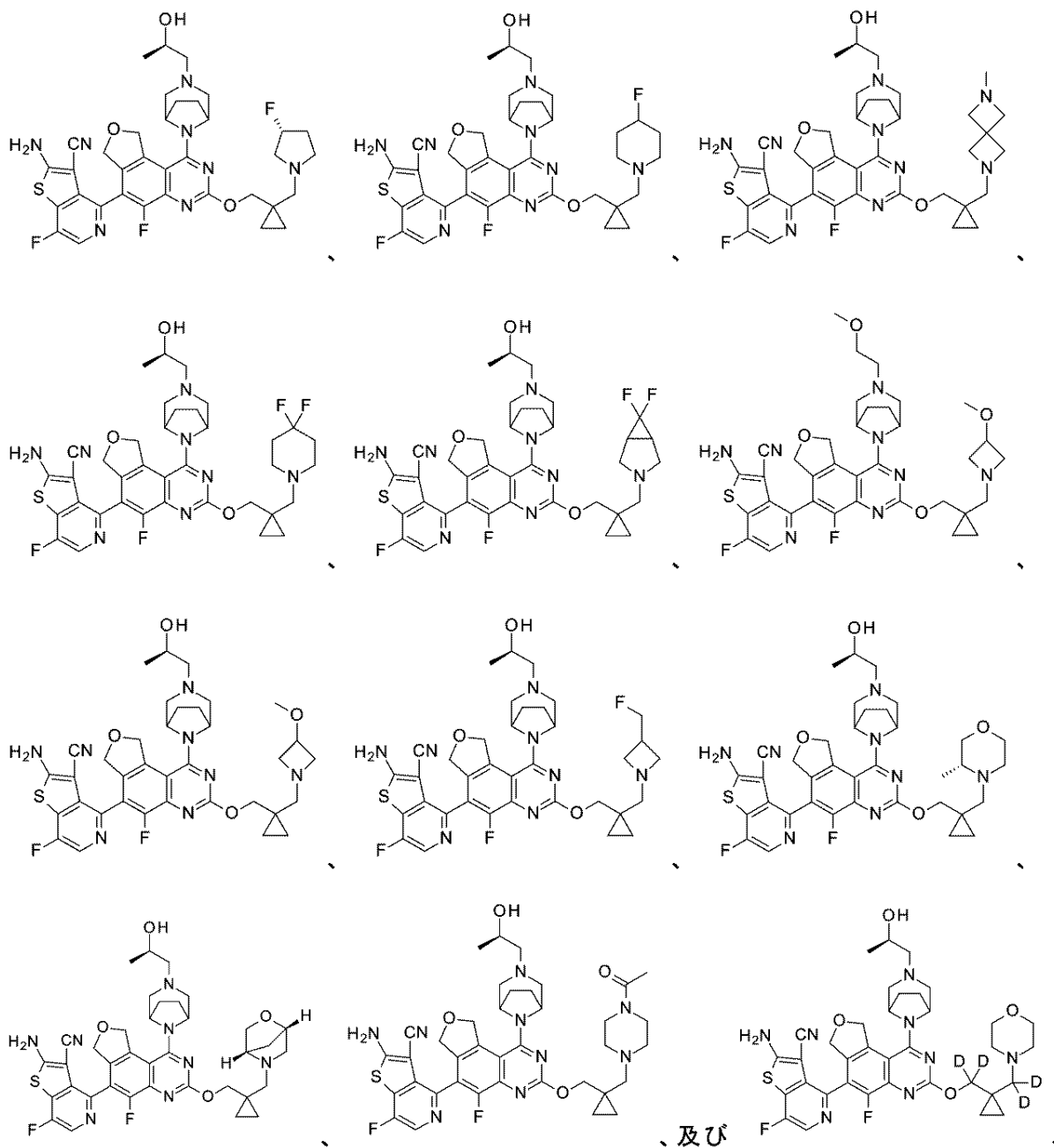
【 0 1 8 5】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

【化 1 2 0】



【化 1 2 1】



又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0 1 8 6】

式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩であって、化合物は、

10

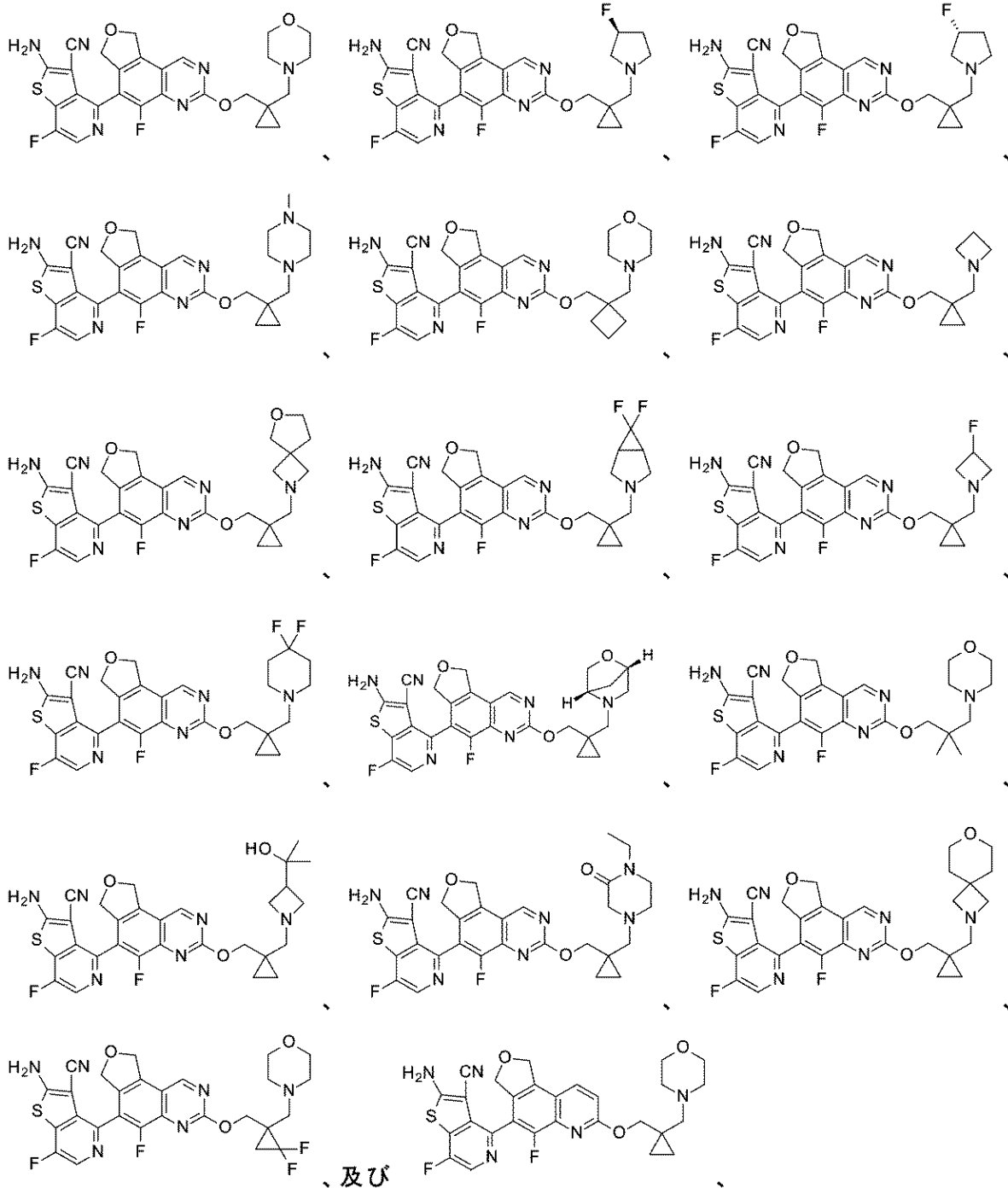
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

30

又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【0 1 8 7】

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

【0 1 8 8】

また、式 I による化合物、又はその薬学的に許容される塩（例としては、本明細書に開示される化合物が挙げられるが、これらに限定されない）と、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む薬学的組成物も本明細書に提供される。

【0 1 8 9】

40

50

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式 I による化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が、本明細書に更に提供される。本方法では、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、胃がん、又は食道がんとすることができる。本方法では、がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんとすることができる。一実施形態では、がんは、膵臓がんとすることができる。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんとすることができる。

【0190】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式 I による化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、がんが、変異体 KRas G12D タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。本方法では、がんは、KRas G12D 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、がんは、KRas G12D 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12D 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12D 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する結腸直腸がんである。本方法は、KRas G12D 変異体有する他の起源のがんを治療することを含む。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式 I による化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、がんが、変異体 KRas G12C、G12D、及び／又は G12V タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、方法も本明細書に提供される。本方法では、がんは、1 つ以上の細胞を有する KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体タンパク質を発現する、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんである。一実施形態では、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんである。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0191】

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

【0192】

KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異を有するがんを有する患者を治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式 I による化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書に更に提供される。本方法では、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異を有するがんは、KRas G12C、G12D、及び／又は G12V 変異体肺がん、KRas G12C、G12D

、及び／又はG12V変異体膵臓がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体子宮頸がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体食道がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体子宮内膜がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体卵巣がん、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体胆管がん、並びにKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体結腸直腸がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異を有するがんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体非小細胞肺がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異を有するがんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体膵臓がんとすることができる。一実施形態では、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異を有するがんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体結腸直腸がんとすることができる。

10

【0193】

式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、変異体KRas G12D酵素の調節を必要とする患者において、変異体KRas G12D酵素を調節する方法が、本明細書に追加的に提供される。一実施形態では、本方法は、ヒト変異体KRas G12D酵素を阻害することを含む。式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12V酵素の調節を必要とする患者における変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12V酵素を調節する方法が本明細書に追加的に提供される。一実施形態では、本方法は、ヒト変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12V酵素を阻害することを含む。

20

【0194】

がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、患者が、KRas G12D変異体タンパク質を発現すると決定されたがんを有する、方法も本明細書に提供される。方法は、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。がんの治療を必要とする患者において、がんを治療する方法であって、患者が、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現すると決定されたがんを有する、方法も本明細書に提供される。方法は、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。1つ以上のがん細胞のG12C、G12D、及び／又はG12V変異状態は、当該技術分野で既知のいくつかのアッセイによって決定することができる。典型的には、1つ以上のがん細胞を含有する1つ以上の生検が得られ、配列決定及び／又はポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction、PCR）に供される。循環無細胞DNAも、例えば、進行性がんにおいて使用することができる。変異状態（例えば、1つ以上のがん細胞又は循環無細胞DNAにおけるG12C、G12D、及び／又はG12V変異状態）を決定するために使用される配列決定技法及びPCR技法の非限定的な例としては、直接配列決定、次世代配列決定、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（reverse transcription polymerase chain reaction、RT-PCR）、マルチプレックスPCR、並びにパイロシーケンシング及び多検体プロファイリングが挙げられる。

30

40

【0195】

療法に使用するための、式Iによる化合物又はその薬学的に許容される塩が、本明細書に更に提供される。化合物又はその薬学的に許容される塩は、がんの治療に使用するためのものであり得る。このがんの治療における使用の場合、がんは、肺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、卵巣がん、胆管がん、又は食道がんとすることができる。がんは、より具体的には、非小細胞肺がん、膵臓がん、又は結腸直腸がんであり得る。一実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、膵臓がんである。一実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。がんは、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上のがん細胞を有する可能性があり、例えば、KRas G12D変異体肺がん、KRas G12D変異体膵臓がん、KRas

50

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

【0196】

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

【0197】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、

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

10

20

【0198】

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

30

40

50

有する、変異体腓臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することも含む。

【0199】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に使用するために、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書で使用される場合、CDK4／CDK6阻害剤は、アベマシクリブであり得るか、CDK4／CDK6阻害剤は、パルボシクリブであり得るか、又はCDK4／CDK6阻害剤は、リボシクリブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体腓臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することも含む。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に使用するために、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、CDK4／CDK6阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書で使用される場合、CDK4／CDK6阻害剤は、アベマシクリブであり得るか、CDK4／CDK6阻害剤は、パルボシクリブであり得るか、又はCDK4／CDK6阻害剤は、リボシクリブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体腓臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することも含む。

【0200】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のために、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。

追加的に、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、組み合わせが追加で提供される。本明細書で使用される場合、EGFR阻害剤は、エルロチニブであり得、EGFR阻害剤は、アファチニブであり得、EGFR阻害剤は、ゲフィチニブであり得、EGFR阻害剤は、セツキシマブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんが、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得るか、がんは、がんが、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸肺癌であり得るか、又はがんは、がんが、KRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することも含む。

10

【0201】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんの治療のために、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、EGFR阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、組み合わせが追加で提供される。本明細書で使用される場合、EGFR阻害剤は、エルロチニブであり得、EGFR阻害剤は、アファチニブであり得、EGFR阻害剤は、ゲフィチニブであり得、EGFR阻害剤は、セツキシマブであり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんが、KRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得るか、がんは、がんが、KRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸肺癌であり得るか、又はがんは、がんが、KRAS G12C、G12D、及び／若しくはG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することも含む。

20

30

【0202】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ERK阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ERK阻害剤、又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせて、別個に組み合わせて、又は順次組み合わせて使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現す

40

50

る1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、ERK阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、ERK阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ERK阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書で使用される場合、ERK阻害剤は、LY3214996であり得るか、ERK阻害剤は、LTT462であり得るか、又はERK阻害剤は、KO-947であり得る。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRAS G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRAS G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0203】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRAS G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRAS G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、オーロラA阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、オーロラA阻害剤と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書で使用される場合、オーロラA阻害剤は、アリセルチブ、トザセルチブ、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-2-ピリジル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸、(2R, 4R)-1-[(3-クロロ

10

20

30

40

50

－２－フルオロ－フェニル）メチル］－４－〔〔３－フルオロ－６－〔（５－メチル－１
Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－２－ピリジル］メチル］－２－メチル－ピペリジ
ン－４－カルボン酸：２－メチルプロパン－２－アミン（１：１）塩、及び（２Ｒ，４Ｒ
）－１－〔（３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）メチル］－４－〔〔３－フルオロ－
６－〔（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－２－ピリジル］メチル
］－２－メチル－ピペリジン－４－カルボン酸：アミン（１：１）塩、又はそれらの薬学的
に許容される塩とすることができる。一実施形態では、オーロラＡ阻害剤は、（２Ｒ，４
Ｒ）－１－〔（３－クロロ－２－フルオロ－フェニル）メチル］－４－〔〔３－フルオロ－
６－〔（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ］－２－ピリジル］メチル
］－２－メチル－ピペリジン－４－カルボン酸である。本明細書に記載されるように、がん
は、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、非小細胞肺がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【０２０４】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12Dタンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。また、がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤とを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する１つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせで使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Ⅰによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、SHP2阻害剤と、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書で使用される場合、SHP2阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、Ⅰ型SHP2阻害剤又はⅡ型SHP2阻害剤であり得る。Ⅰ型SHP2阻害剤の例としては、PHPS1、GS-493、NSC-87877、NSC-117199、及びセフスロジン、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。Ⅱ型SHP2阻害剤の例としては、JAB-3068、JAB-3312、RMC-4550、RMC-4630、SHP099、SHP244、SHP389、SHP394、TNO155、RG-6433、及びRLY-1971、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。SHP2阻害剤の追加の例としては、BBP-398、IACS-15509、IACS-13909、X37、ERAS-601、SH3809、HBI-2376、ETS-001、及びPCC0208023、並びにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載され

10

20

30

40

50

るように、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体有する他の起源のがんを治療することを含む。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、非小細胞肺癌であり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得、がんは、がんがKRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0205】

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

【0206】

がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、ペメトレキセドと同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRas G12Dタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又

はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドと、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書に記載されるように、がんは、KRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する。更に、白金剤を患者に投与することもできる（白金剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンであり得る）。本明細書に記載されるように、がんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、結腸直腸がんであり得るか、又はがんは、がんがKRas G12D変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、変異体膵臓がんであり得る。本方法は、KRas G12D変異体を有する他の起源のがんを治療することを含む。がんを治療する方法であって、治療を必要とする患者に、有効量の式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドとを投与することを含み、がんが、変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、方法も提供される。がんが変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療のために、ペメトレキセドと同時に組み合わせ、別個に組み合わせ、又は順次組み合わせるための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩が更に提供される。がんが変異体KRas G12C、G12D、及び／又はG12Vタンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する、がんの治療に同時に、別個に、又は順次使用するための、式Iによる化合物、又はその薬学的に許容される塩と、ペメトレキセドと、を含む、組み合わせが追加的に提供される。本明細書に記載されるように、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する。更に、白金剤を患者に投与することもできる（白金剤は、シスプラチン、カルボプラチン、又はオキサリプラチンであり得る）。本明細書に記載されるように、がんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する結腸直腸がんとすることができるか、又はがんは、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有する変異体膵臓がんとすることができる。本方法は、KRas G12C、G12D、及び／又はG12V変異体を有する他の臓器のがんを治療することを含む。

【0207】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、臨床的使用及び／又は獣医学的使用に許容されるとみなされる化合物の塩を指す。薬学的に許容される塩及びそれらを調製するための一般的な方法論の例は、「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」P. Stahl, et al., 2nd Revised Edition, Wiley-VCH, 2011及びS. M. Berge, et al., 「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, 66(1), 1-19に見出すことができる。式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩の一実施形態では、薬学的に許容される塩は、鉍酸塩である。鉍酸の例としては、HCl、H₂SO₄、H₃PO₄、及びHNO₃が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態では、薬学的に許容される塩は、スルホン酸塩である。スルホン酸の例としては、パラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0208】

本明細書に記載の式Iの化合物を含有する薬学的組成物は、薬学的に許容される添加剤を使用して調製されてもよい。薬学的組成物について本明細書で使用される「薬学的に許容される添加剤」という用語は、組成物又は製剤の他の添加剤と適合性であり、かつ患者に有害ではない1つ以上の担体、希釈剤、及び賦形剤を指す。薬学的組成物及びこれらの調製物のためのプロセスの例は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」, Lloyd, V., et al. Eds., 22nd Ed., Mack Publishing Co., 2012に見出すことがで

きる。薬学的に許容される担体、希釈剤、及び賦形剤の非限定的な例としては、生理食塩水、水、デンプン、糖、マンニトール、及びシリカ誘導体；カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、及びポリビニルピロリドンなどの結合剤；カオリン及びベントナイト；並びにポリエチルグリコールが挙げられる。

【0209】

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

10

【0210】

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

【0211】

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

20

【0212】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、治療を必要とする哺乳動物を指す。具体的には、患者は、がん、例えば、KRAS G12C、G12D及び／又はG12V変異体を有するがんの治療を必要とするヒトとすることができる。

【0213】

特定の略語は、以下のように定義される：「ACN」は、アセトニトリルを指し、「AcOH」又は「HOAc」は、酢酸を指し、「AIBN」は、アゾビスイソブチロニトリルを指し、「Alloc」は、アリルオキシカルボニル基を指し、「aq.」は、水性を指し、「atm」は、気圧を指し、「Boc-Gly-OH」は、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシンを指し、「BrettPhos」は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニルを指し、「BroP」は、プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを指し、「Cbz」は、ベンジルオキシカルボニル基を指し、「Cbz-Cl」は、クロロギ酸ベンジルを指し、「conc.」は濃縮されたことを示し、「CSE」は、クロロスルホンイソシアネートを指し、「CV」はカラム体積を指し、「DCM」は、ジクロロメタンを指し、「DIAD」は、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

を指し、「DIAL-H」は、水素化ジイソブチルアルミニウムを指し、「DIEA」及び「DIPEA」は、N,N-ジイソプロピルエチルアミンを指し、「(dippf)Rh(cod)BF₄」は、[1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン](1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート

を指し、「DMAP」は、4-ジメチルアミノピリジン(4-dimethylaminopyridine)を指し、「DMEA」は、N,N-ジメチルエチルアミンを指し、「DMEH」は、ダルベッコ改変イーグル培地を指し、「DMF」は、N,N-ジメチルホルムアミドを指し、「DMSO」とは、ジメチルスルホキシドを指し、「DNA」は、デオキシリボ核酸を指し、「DPEPhosPdCl₂」は、ジクロロビス(ジフェニルホスフィノフェニル)エーテルパラジウム(I

30

40

50

I) を指し、「DTT」は、ジチオスレイトールを指し、「EDTA」は、エチレンジアミン四酢酸を指し、「EGTA」は、エチレングリコールビス(b-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-四酢酸を指し、「ELISA」は、酵素結合免疫吸着アッセイを指し、「ERK」は、細胞外シグナル調節キナーゼを指し、「EtOAc」は、酢酸エチルを指し、「Et₂O」は、ジエチルエーテルを指し、「EtOH」は、エタノールを指し、「FA」は、脂肪酸を指し、「FBS」は、ウシ胎児血清を指し、「Fmoc」は、フルオレニルメチルオキシカルボニル基を指し、「GDP」は、グアノシン二リン酸を指し、「GTP」は、グアノシン三リン酸を指し、「h」は、時間を指し、「HATU」は、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートを指し、「Hex」又は「hex」は、ヘキサン又はヘキサン類を指し、「HPLC」は、高速液体クロマトグラフィを指し、「HRP」は、西洋ワサビペルオキシダーゼを指し、「IPA」は、イソプロピルアルコールを指し、「IPAm」は、イソプロピルアミンを指し、「KOAc」は、酢酸カリウムを指し、「LC-ES/MS」は、液体クロマトグラフィー-エレクトロスプレー質量分析法を指し、「LC/MS」は、液体クロマトグラフィー質量分析法を指し、「LiHMDS」は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドを指し、「L-プロリノール」は、[(2S)-ピロリジン-2-イル]メタノールを指し、「MAPK」は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼを指し、「mCPBA」は、3-クロロペルオキシ安息香酸を指し、「Me」は、メチル基を指し、「MeOH」は、メタノールを指し、「min」は、分を指し、「MTBE」とは、メチルtert-ブチルエーテルを指し、「NaBH(OAc)₃」は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを指し、「NaOMe」は、ナトリウムメトキシドを指し、「NBS」は、N-ブロモスクシンイミドを指し、「NCS」は、N-クロロスクシンイミドを指し、「N-メチル-L-プロリノール」は、[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノールを指し、「NMM」は、N-メチルモルホリンを指し、「NMP」は、1-メチルピロリジン-2-オンを指し、「NIS」は、N-ヨードスクシンイミドを指し、「PCR」は、ポリメラーゼ連鎖反応を指し、「Pd-117」は、ジクロロ[ビス(2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル)エーテル]パラジウム(II)、CAS 205319-06-8を指し、「Pd-118」は、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド、CAS 95408-45-0を指し、「Pd₂(dba)₃」は、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)を指し、「Pd(dppf)Cl₂」は、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を指し、「Pd(OAc)₂」は、酢酸パラジウム(II)を指し、「Pd(PPh₃)₄」は、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を指し、「PE」は、石油エーテル又はジエチルエーテルを指し、「Ph」は、フェニルを指し、「RBF」は、丸底フラスコを指し、「RPMI」は、ロズウェルパーク記念研究所を指し、「RT」は室温を指し、「RuPhos」は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル、CAS 787618-22-8を指し、「sat.」は飽和を指し、「SCX」は、強カチオン交換を指し、「セレクトフルオル(商標)」は、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボレート)を指し、「SPE」は、固相抽出を指し、「SPhos」は、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニルを指し、「TBAF」は、フッ化テトラブチルアンモニウムを指し、「TBDMSCl」は、tert-ブチルジメチルシリルクロリドを指し、「TBDMS」は、tert-ブチルジメチルシリル基を指し、「tBu」は、tert-ブチル基を指し、「t-BuOH」は、tert-ブタノール又はtert-ブチルアルコールを指し、「A」は、トリエチルアミンを指し、「TES」は、トリエチルシランを指し、「Tf₂O」は、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を指し、「TFA」は、トリフルオロ酢酸を指し、「THF」は、テトラヒドロフランを指し、「TMEDA」は、テトラメチルエチレンジアミンを指し、「t_R」は、保持時間を指し、「XantPhos」は、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9

10

20

30

40

50

、9-ジメチルキサンテンを指し、「XPhos」は、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニルを指し、「XPhos Palladacycle G2」は、クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)、CAS 1310584-14-5を指し、「XPhos Palladacycle Gen. 4」又は「XPhos Pd G4」は、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)(2'-メチルアミノ-1, 1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム(II)、CAS 1599466-81-5を指す。

【0214】

個々の異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体は、選択的結晶化技法又はキラルクロマトグラフィなどの方法により、以下に列記される化合物の合成の任意の好都合な時点で分離又は分割され得る(例えば、J. Jacques, et al., 「Enantiomers, Racemates, and Resolution」, John Wiley and Sons, Inc., 1981, 及びE. L. Eliel and S. H. Wilen, 「Stereochemistry of Organic Compounds」, Wiley-Interscience, 1994参照)。本明細書に記載の分子には、アトロプ異性体であり、かつ異なる配座で存在し得るか、又は異なる回転異性体として存在し得る化合物が含まれる。アトロプ異性体は、単結合の周りの制限された回転から生じる異なる配座で存在する化合物である。アトロプ異性体は、単結合の周りの回転に対するエネルギー障壁が十分に高く、かつ相互変換速度が個々の回転異性体を互いに分離させるのに十分に遅い場合、別個の化学種として単離され得る。本明細書は、本明細書に開示される化合物に可能な、又は本明細書に開示される化合物を使用して作製され得る、異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、及びアトロプ異性体の全てを含むように意図されている。本明細書に記載の分子において、キラル中心の絶対配座(又はアトロプ異性体配座)が知られている分子のみが、キラリティー又はアトロプ異性を示すために描かれた命名規則又は化学式を使用している。当業者であれば、いつ他のキラル中心が本明細書に記載の分子に存在するかを容易に理解し、それを特定することができるであろう。

【0215】

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

【0216】

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

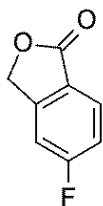
することができる。

【0217】

調製物 1

5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H)-オン

【化123】



10

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

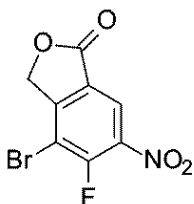
20

【0218】

調製物 2

4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン

【化124】



30

5-フルオロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(300g、1.97mol)のH₂SO₄(1,500mL)攪拌混合物にHNO₃(273.38g、4.348mol、2.2当量)を65℃で滴下した。反応物を1時間攪拌し、その後、室温まで冷却した。1,3-ジブromo-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン(2,255.43g、7.88mol、4当量)を20分かけて少量ずつに分けて添加し、室温で約18時間攪拌した。混合物を氷/水(3kgのNa₂SO₃で前処理した)に注ぎ、濾過した。濾過ケーキをEtOAc(3,000mL)中に溶解させ、飽和Na₂CO₃水溶液(2×1,000mL)、ブライン(2×1,000mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を10:1のヘキサン/EtOAc(660mL)で粉碎し、濾過し、50℃で約18時間乾燥させて、黄色の固体として表題化合物(270g、49%)を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(s, 1H), 5.51(s, 2H)。

40

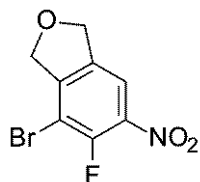
【0219】

調製物 3

4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

50

【化 1 2 5】



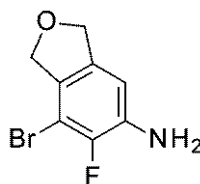
4-ブロモ-5-フルオロ-6-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン(270 g、978 mmol)のDCM(2,500 mL)攪拌混合物にDIBAL-H(1M THF溶液、1,467 mL、1.467 mol、1.5当量)をN₂下-78℃で滴下した。反応物を-78℃で5時間攪拌し、その後、-78℃で、5N NaOH(300 mL)でクエンチした。結果として得られた混合物を室温まで加温させ、その後、濃縮した。残渣をEtOAc(2,500 mL)で希釈し、ブライン(2×1,000 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を10:1のヘキサン/EtOAc(550 mL)で粉碎し、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

【0 2 2 0】

調製物 4

7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【化 1 2 6】



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

【0 2 2 1】

調製物 5

(4-クロロ-1,2-フェニレン)ジメタノール

10

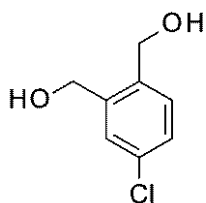
20

30

40

50

【化127】



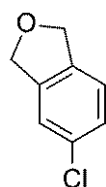
LiAlH₄ (1.9 L、2.74 mol、2当量、2.5 M THF 溶液) の THF (1 L) 攪拌混合物に 4-クロロフタル酸無水物 (250 g、1.34 mol、1.00 当量) の THF (500 mL) 溶液を N₂ 下 -20℃ で滴下した。結果として得られた混合物を N₂ 下 45℃ で 30 分間攪拌した。H₂O (1.5 L) 及び 15% NaOH (500 mL) を室温で添加して反応物をクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキを MTBE (3×250 mL) で洗浄した。濾液を MTBE (3×1.5 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×2 L)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

【0222】

調製物 6

5-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【化128】



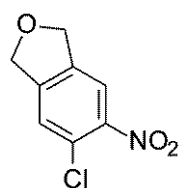
(4-クロロ-1,2-フェニレン)ジメタノール (219.5 g、1.271 mol) 及び炭酸ジメチル (458.2 g、5.082 mol、4当量) の ACN (3 L) 攪拌混合物に NaOMe (137.4 g、2.544 mol、2当量) を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を N₂ 下 80℃ で約 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、H₂O (2 L) で希釈し、EtOAc (3×2 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×2 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカ (10:1~8:1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

【0223】

調製物 7

5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【化129】



-10℃ で 5-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン (110 g、712 mmol) の H₂SO₄ (700 mL) 溶液に KNO₃ (64.74 g、640 mmol、0.9

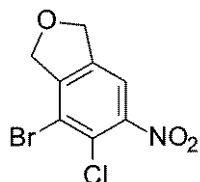
当量)の H_2SO_4 (200 mL) 溶液を $-5^\circ\text{C}\sim 0^\circ\text{C}$ で液滴充填した。結果として得られた混合物を 0°C で更に30分間攪拌し、その後、攪拌氷冷 H_2O に緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、 H_2O (3×1 L) で洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させて、薄茶色の固体として表題化合物 (110 g、77%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.07–5.02 (m, 4H)。

【0224】

調製物 8

4-ブロモ-5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン

【化130】



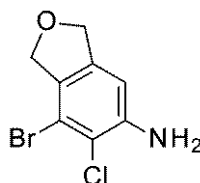
5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン (125 g、626 mmol) の H_2SO_4 (700 mL) 攪拌溶液に1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン (179.1 g、626.3 mmol、1当量) を -10°C で少量ずつに分けて添加した。混合物を -10°C で1時間攪拌し、その後、攪拌氷冷 H_2O に緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、 H_2O (3×0.5 L) で洗浄した。濾過ケーキを真空中で乾燥させ、シリカ (10:1~5:1ヘキサン/EtOAc) で精製して、白色の固体として表題化合物 (83.5 g、47.9%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J=2.3, 1.1$ Hz, 2H), 5.08 (t, 2H)。

【0225】

調製物 9

7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン

【化131】



4-ブロモ-5-クロロ-6-ニトロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン (37.0 g、133 mmol) 及び NH_4Cl (42.64 g、797.2 mmol、6当量) の EtOH (200 mL) 及び H_2O (40 mL) 攪拌混合物に Fe (44.52 g、797.2 mmol、6当量) を室温で少量ずつに分けて添加した。結果として得られた混合物を 80°C で約18時間攪拌した。結果として得られた混合物を熱い状態のまま濾過し、濾過ケーキを EtOAc (3×500 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカ (15:1~10:1ヘキサン/EtOAc) で精製して、薄黄色の固体として表題化合物 (25 g、76%) を得た。 $\text{MS (ES)} m/z = 248 (M+1)$ 。

【0226】

調製物 10

N-(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシアクリルアミド

10

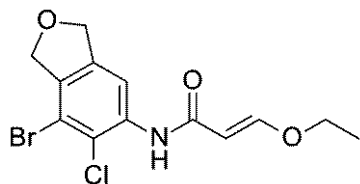
20

30

40

50

【化 1 3 2】



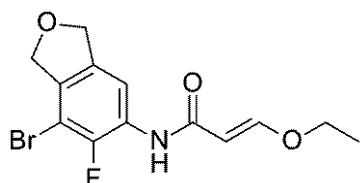
7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (6.00 g、24.1 mmol) 及び 3-エトキシプロパ-2-エノイルクロリド (4.06 g、30.2 mmol) の THF (50 mL) 攪拌溶液にピリジン (3.82 g、48.3 mmol) を 0℃ で滴下した。結果として得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を PE/EtOAc (5:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色の固体として生成物 (6.00 g、66.0%) を得た。MS (ES) $m/z = 346$ (M+1)。

【0 2 2 7】

調製物 1 1

N-(7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)-3-エトキシアクリルアミド

【化 1 3 3】



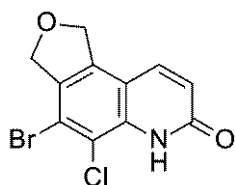
7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミンを調製物 10 の方法に類似した様式で使用して、淡黄色の固体として表題化合物 (1.4 g、89%) を得た。MS (ES) $m/z = 332$ (M+1)。

【0 2 2 8】

調製物 1 2

4-ブロモ-5-クロロ-3,6-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7(1H)-オン

【化 1 3 4】



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

【0 2 2 9】

調製物 1 3

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

10

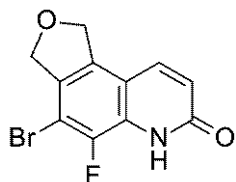
20

30

40

50

【化 1 3 5】



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

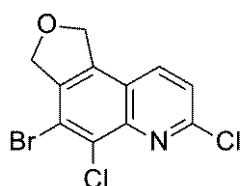
10

【0 2 3 0】

調製物 1 4

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

【化 1 3 6】



20

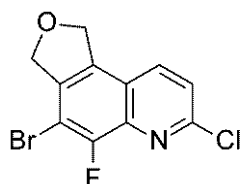
4-ブロモ-5-クロロ-3,6-ジヒドロフロ [3,4-f] キノリン-7 (1H) -オン (5.00 g、16.6 mmol) の DMF (20 mL) 攪拌溶液に POCl_3 (9.30 mL、99.8 mmol) を 0℃ で滴下した。得られた混合物を 90℃ で 2 時間攪拌した。混合物を攪拌氷冷水 (200 mL) に緩徐に添加した。沈殿した固体を濾過により収集し、 H_2O (3×100 mL) で洗浄した。濾過ケーキを真空下で乾燥させて、黄色の固体として生成物 (3.50 g、62.7%) を得た。MS (ES) m/z = 318 (M+1)。

【0 2 3 1】

調製物 1 5

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

【化 1 3 7】



30

4-ブロモ-5-フルオロ-3,6-ジヒドロフロ [3,4-f] キノリン-7 (1H) -オン (1.2 g、4.2 mmol) の DCM (40 mL) 攪拌懸濁液に (クロロメチレン) ジメチルイミニウムクロリド (2.2 g、17 mmol、4 当量) を充填し、室温で約 18 時間攪拌した。反応物を DCM で希釈し、 H_2O 及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得て、これを少量の DCM で粉碎した。固体を濾過し、少量の DCM で洗浄し、空気乾燥させて、バッチ 1 を得た。濾液を濃縮し、EtOAc/ヘキサン (0%~80%) で溶出するシリカゲルで精製して、バッチ 2 を得た。両方のバッチを合わせて、褐色の固体として表題化合物 (1.0 g、78%) を得た。MS (ES) m/z = 304 (M+1)。

40

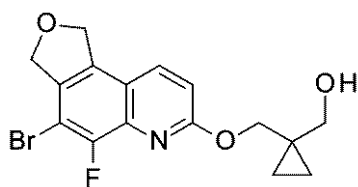
【0 2 3 2】

調製物 1 6

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

50

ン-7-イル) オキシ) メチル) シクロプロピル) メタノール
【化138】



DMF (30 mL) 中の (1-((4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール (1.52 g、14.9 mmol) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (THF 中 1 M、15 mL、15.0 mmol) を窒素下で、0℃で添加した。15分後、DMF (8 mL) 中の 4-ブロモ-7-クロロ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン (1.50 g、4.96 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を 50℃まで加熱した。2時間後、反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (3×100 mL)、次いでブライン (3×100 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.35 g、粗製) を得た。MS (ES) m/z = 368 (M+1)。

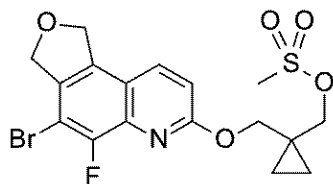
10

【0233】

調製物 17

(1-((4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタンスルホン酸メチル

【化139】



(1-((4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタノール (1.35 g、3.66 mmol) 及び THF (10 mL) の混合物を窒素下で 0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (4.74 g、36.7 mmol) を添加した。混合物を 20 分間攪拌し、次いで室温まで加温した。メタンスルホン酸無水物 (3.19 g、18.4 mmol) を滴下した。2時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 446 (M+1)。

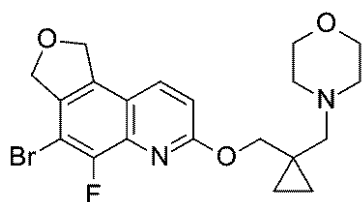
30

【0234】

調製物 18

4-ブロモ-5-フルオロ-7-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン

【化140】



(1-((4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)オキシ)メチル)シクロプロピル)メタンスルホン酸メチル (2.22 g、粗製、4.93 mmol) 及び DMF (50 mL) の混合物にジイソプロピルエチルア

40

50

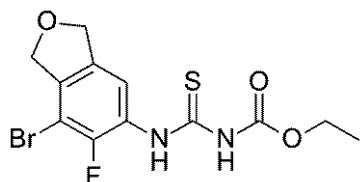
ミン (4.76 g、24.6 mmol) を室温窒素下で添加した。混合物を10分間攪拌し、モルホリン (1.29 g、10.1 mmol) を滴下し、次いで90℃で加熱した。3時間後、反応混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、ブライン (3×50 mL) で洗浄した。有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をPE中25～50%のEtOAcで溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物 (0.40 g、18%) を得た。MS (ES) m/z = 437 (M+1)。

【0235】

調製物 19

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

【化141】



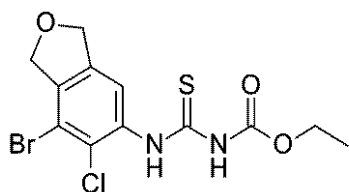
7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミン (20.4 g、87.9 mmol) のDCM (550 mL) 溶液にイソチオシアン酸エトキシカルボニル (9.7 mL、82 mmol、0.93 当量) を添加漏斗で緩徐に充填し、その後、室温で約4時間攪拌した。固体を濾過した。濾液を濃縮し、DCM (100 mL) 及びヘキサン (350 mL) 中に懸濁させ、室温で攪拌した。得られた濾過固体及び先の濾過固体を真空下50℃で2時間乾燥させた。バッチを合わせて、表題化合物 (32.6 g、定量的収率) を白色の固体として得た。MS (ES) m/z = 363 (M+1)。

【0236】

調製物 1A

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

【化142】



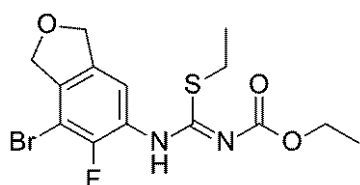
7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-アミンを調製物19の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物 (14 g、92%) を得た。MS (ES) m/z = 379 (M+1)。

【0237】

調製物 20

((7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ)(エチルチオ)メチレンカルバミン酸エチル

【化143】



オーバーヘッド攪拌器、滴下漏斗、及び熱電対を備えた2Lの三つ口RBFに、N- [

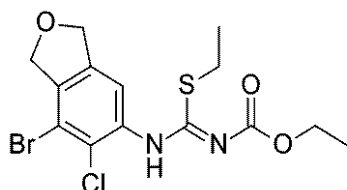
(7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチル(32.6g、89.8mmol)のアセトン(450mL)懸濁液を充填した。これに固体 K_2CO_3 (37.2g、269mmol、3.00当量)を数回に分けて添加し、その後、EtI(7.2mL、90mmol、1.0当量)を20分間かけて滴下した。混合物を室温で約18時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮し、DCM(500mL)と H_2O (500mL)との間で分配した。有機層をブラインで更に洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカ(0~30%EtOAc/ヘキサン)で精製して、白色の固体として表題化合物(30.9g、85.6%)を得た。MS(ES)m/z=391(M+1)。

【0238】

調製物2A

((7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ)(エチルチオ)メチレン)カルバミン酸エチル

【化144】



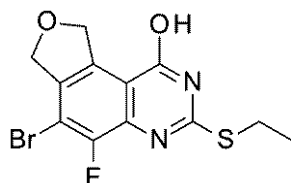
N-[(7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)カルバモチオイル]カルバミン酸エチルを調製物20の方法に類似した様式で使用して、茶色の固体として表題化合物(15.4g、粗製)を得た。MS(ES)m/z=407(M+1)。

【0239】

調製物21

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

【化145】



2Lの四つ口RBFにオーバーヘッド攪拌器、滴下漏斗、 N_2 注入口、及び熱電対を備え、 N_2 でパージした。NMP(無水、300mL)を添加した。混合物を175℃まで加熱した。第2のフラスコで、((7-ブロモ-6-フルオロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ)(エチルチオ)メチレン)カルバミン酸エチル(22.63g、57.83mmol)とNMP(無水、100mL)を合わせ、均質な溶液が得られるまで N_2 下で攪拌した。第1のフラスコが175℃に達した時点で、第2のフラスコの内容物を滴下漏斗に注ぎ、熱NMPに迅速に滴下した。30分後、熱をオフにし、反応物を45℃まで冷却した。 H_2O (500mL)を緩徐に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、 H_2O (300mL)ですすぎ、真空下50℃で約18時間乾燥させて、オフホワイトの固体として表題化合物(15.2g、73%)を得た。MS(ES)m/z=363(M+1)。

【0240】

調製物3A

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

10

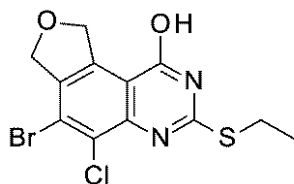
20

30

40

50

【化 1 4 6】



((7-ブロモ-6-クロロ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)アミノ)(エチルチオ)メチレン)カルバミン酸エチルを調製物 21 の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として表題化合物 (11.4 g、86%) を得た。MS (ES) m/z = 361 (M+1)。

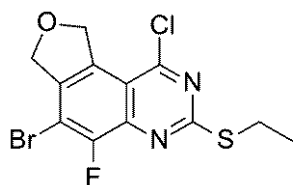
10

【0 2 4 1】

調製物 2 2

6-ブロモ-1-クロロ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【化 1 4 7】



20

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

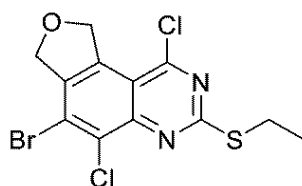
30

【0 2 4 2】

調製物 1 B

6-ブロモ-1,5-ジクロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【化 1 4 8】



40

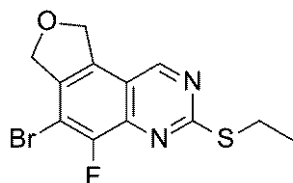
6-ブロモ-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-オールを調製物 22 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (7.5 g、63%) を得た。MS (ES) m/z = 379 (M+1)。

【0 2 4 3】

調製物 2 3

50

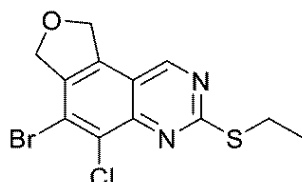
6-ブromo-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]
キナゾリン
【化149】



THF (100 mL) 中の6-ブromo-1-クロロ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン (6.50 g、17.9 mmol) 及びテトラメチルエチレンジアミン (2.28 g、19.7 mmol) の混合物に、[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) (0.73 g、1.00 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (少量ずつに分けて、2.25 g、35.8 mmol) を室温で添加した。反応混合物を窒素下で一晩攪拌し、水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3×500 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をPE中16~20%のEtOAcで溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物 (5.0 g、75%) を得た。MS (ES) m/z = 329 (M+1)。
【0244】

調製物 2 B

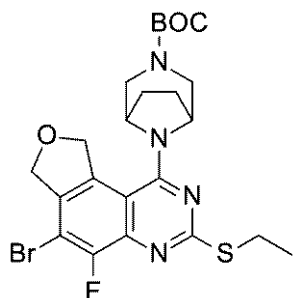
6-ブromo-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン
【化150】



6-ブromo-1,5-ジクロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンを調製物 23 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (1.2 g、57%) を得た。MS (ES) m/z = 345 (M+1)。
【0245】

調製物 2 4

8-(6-ブromo-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル
【化151】



6-ブromo-1-クロロ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン (21.0 g、57.8 mmol) のACN (580 mL) 懸

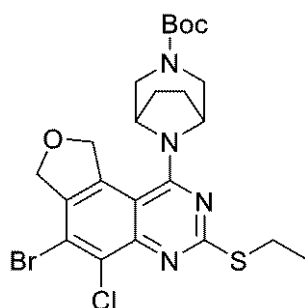
濁液に 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル (15. 2 g、69. 5 mmol、1. 20 当量) 及び DIPEA (40 mL、229 mmol、4 当量) を充填し、室温で 90 分間攪拌した。H₂O (1 L) を添加漏斗で緩徐に添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過し、H₂O (500 mL) ですすぎ、真空下 50 °C で乾燥させて、表題化合物 (31 g、定量的収率) を白色の固体として得、MS (ES) *m/z* = 539 (M+1) であった。

【0246】

調製物 3 B

8-(6-ブロモ-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチル

【化152】



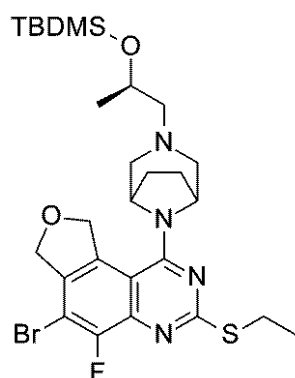
6-ブロモ-1, 5-ジクロロ-3-(エチルチオ)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリンを調製物 24 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (6 g、75%) を得た。MS (ES) *m/z* = 555 (M+1)。

【0247】

調製物 25

6-ブロモ-1-(3-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル))-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)-3-(エチルチオ)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン

【化153】



3-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタンを調製物 24 について記載の様式に類似した様式で使用して、褐色の固体として表題化合物 (4. 7 g、95%) を得た。

【0248】

調製物 26

4-ブロモ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸メチル

10

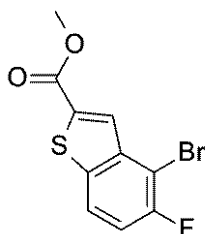
20

30

40

50

【化 1 5 4】



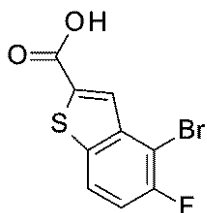
チオグリコール酸メチル (0.18 mL、2.0 mmol、1 当量) の THF (5 mL) 溶液に N₂ を流し、NaH (60 質量%) の鉱油 (0.101 g、2.53 mmol、1.24 当量) 溶液を室温で充填した。ガス発生が観察され、沈殿物がフラスコ中に生じた。反応物を室温で 20 分間攪拌した。THF (5 mL) 中の 2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド (0.475 g、2.04 mmol) の溶液を、シリンジを介して約 2 分間かけて緩徐に添加した。反応物を室温で 9 時間攪拌した。追加のチオグリコール酸メチル (0.1 mL、1 mmol、0.5 当量) 及び水素化ナトリウム (60 質量%) の鉱油 (0.050 g、1.3 mmol、0.6 当量) 溶液を加え、攪拌を室温で約 18 時間続けた。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を 2% MTBE/ヘキサンで溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物 (0.346 g、59%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23–8.19 (d, J = 4.49, 8.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

【0 2 4 9】

調製物 2 7

4-ブロモ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸

【化 1 5 5】



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

【0 2 5 0】

調製物 2 8

(4-ブロモ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

10

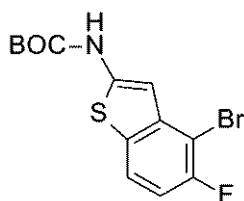
20

30

40

50

【化156】



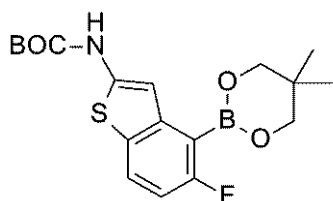
4-ブロモ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸 (1.5 g、5.5 mmol) の *t*-ブタノール (30 mL) 溶液に TEA (1.5 mL、11 mmol、2.0 当量) 及びジフェニルホスホリルアジド (1.5 mL、6.9 mmol、1.3 当量) を充填し、95℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣を MTBE / ヘキサン (4%~20%) で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物 (0.987 g、52%) を得た。MS (ES) m/z = 290 ($M+1$)。

【0251】

調製物 29

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

【化157】



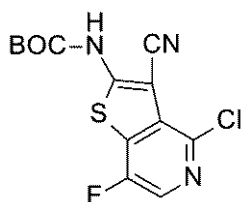
(4-ブロモ-5-フルオロベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (3.08 g、8.90 mmol) 及びビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン (4.02 g、17.8 mmol、2 当量) 及び KOAc (2.62 g、26.7 mmol、3 当量) の 1,4-ジオキサン (70 mL、819.9 mmol) 混合物を N_2 で 20 分間スパージした。混合物に Pd (ddpf) Cl_2 (0.69 g、0.90 mmol、0.1 当量) を添加した。反応物を 3 分間超音波処理し、次いで真空/ N_2 再充填サイクル (3×) に供し、100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、珪藻土に通して濾過し、1:4 EtOAc / ヘキサンですすいだ。濾液を濃縮し、残渣をシリカ (0~40% MTBE / ヘキサン) で精製して、白色の固体として表題化合物 (2.95 g、87%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81–10.79 (bs, 1H), 7.84–7.74 (dd, J = 5.07, 8.59, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.94–6.88 (m, 1H), 3.89 (bs, 4H), 1.49 (s, 10H), 1.03 (s, 6H)。

【0252】

調製物 30

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

【化158】



(3-シアノ-7-フルオロチエノ [3,2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸エチル。2-(4-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル) アセトニトリル (11.

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

【0253】

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

【0254】

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

【0255】

2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン 5-オキシド。3-クロロペルオキシ安息香酸 (9.00 g、40.2 mmol) を (3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (7.85 g、26.8 mmol) の DCM (180 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、約 15 分間かけて 0℃まで冷却した。固体を濾過により収集し、真空オーブン内 (60℃) で乾燥させた。濾液を MeOH 及びシリカゲルで希釈し、濃縮し、残渣を 0~6% MeOH/DCM で溶出するシリカで精製した。所望の物質を含む画分を濾過により得られた固体と合わせ、濃縮して、オフホワイトの固体として N-(3-シアノ-7-フルオロ-5-オキシド-チエノ [3, 2-c] ピリジン-5-イウム-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (7.26 g、88%) を得た。MS (ES) $m/z = 310$ (M+1)。

【0256】

(4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル。2-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン 5-オキシド (5.27 g、17.0 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (34 mL) 懸濁液を 0℃まで冷却した。塩化ホスホリル (32 mL、344 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (34 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、45℃で 90 分間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を 1, 2-ジクロロエタン (100 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃

10

20

30

40

50

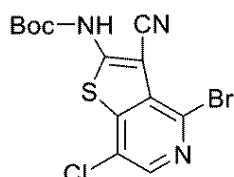
水溶液 (500 mL)、NaOH (5 M 水溶液、40 mL)、及び氷の混合物に添加した。固体 NaHCO₃ を攪拌混合物に添加して、pH を約 6~7 に維持した。起泡が終わった時点で、相を分離した。水相を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を MeOH 及びシリカゲルで希釈し、濃縮し、残渣を 50~100% DCM/ヘキサンで溶出するシリカで精製した。所望の物質を含む画分を濃縮して、白色の固体として表題化合物 (3.87 g、69%) を得た。MS (ES) m/z = 328 (M+1)。

【0257】

調製物 1 C

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

【化159】



3-ブromo-5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン。アセトニトリル (90 mL) 中の 3-ブromo-4, 5-ジクロロピリジン (10.0 g、44.1 mmol) の溶液に炭酸カリウム (6.70 g、48.5 mmol) を添加した。混合物を 0℃ まで冷却し、(4-メトキシフェニル)メタンチオール (6.6 mL、46.3 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで緩徐に加温させ、一晚攪拌した。混合物を水 (200 mL) 及び EtOAc (300 mL) で希釈し、次いで層を分離した。水層を EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中 0~60% の EtOAc で溶出して、シリカで精製した。所望の物質を含む画分を濃縮して、白色の固体として 3-ブromo-5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン (8.6 g、57%) を得た。MS (ES) m/z = 344 (M+1)。

【0258】

2-(5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン-3-イル)マロノニトリル。1, 4-ジオキサン (160 mL) 中のマロノニトリル (2.44 g、37.0 mmol) の溶液を含有する圧力容器に、THF (36 mL) 中のナトリウム tert-ブトキシド (7.11 g、74.0 mmol) の混合物を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、次いで 3-ブromo-5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン (8.50 g、24.7 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) (2.85 g、2.47 mmol) を添加した。反応容器を密封し、反応混合物を 85℃ で一晚加熱した。反応混合物を濾過し、固体を EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、次いで、DCM で希釈した。混合物を濾過し、固体を DCM で洗浄して、2-(5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン-3-イル)マロノニトリル (7.5 g、92%) を黄色の固体として得た。MS (ES) m/z = 330 (M+1)。

【0259】

2-アミノ-7-クロロチエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボニトリル。トリフルオロ酢酸 (5 mL) を、DCM (25 mL) 中の 2-(5-クロロ-4-((4-メトキシベンジル)チオ)ピリジン-3-イル)マロノニトリル (0.740 g、2.24 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を DCM (5 mL) で希釈し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で一晚攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を 4:1 のヘキサン:EtOAc (30 mL) で希釈し、30 分間攪拌した。混合物を濾過し、固体を最小限の 4:

1のヘキサン：EtOAcで洗浄して、2-アミノ-7-クロロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル(0.28 g、60%)を茶色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 210$ (M+1)。

【0260】

(7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。2-アミノ-7-クロロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルを、調製物30(中間体工程の(3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル)の方法と類似の様式で使用して、(7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.85 g、52%)を白色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 310$ (M+1)。

10

【0261】

2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン5-オキシド。3-クロロペルオキシ安息香酸(75重量%、4.0 g、17 mmol)を(7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.1 g、13 mmol)のDCM(60 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。物質をDCM中0~10%のMeOHで溶出して、シリカで精製した。所望の物質を含む画分を濃縮して、白色の固体として2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン5-オキシド(4.3 g、90%)を得た。MS (ES) $m/z = 326$ (M+1)。

20

【0262】

(4-ブロモ-7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。モレキュラーシーブ(4A、4 g)を、THF(300 mL)中の2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン5-オキシド(4.4 g、12 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド(5.9 g、18 mmol)、及びp-トルエンスルホン酸無水物(6.0 g、18 mmol)の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。物質をヘキサン中0~100%のEtOAcで溶出して、シリカで精製した。混合画分をDCM中のMeOHで溶出して、シリカで精製した。両方のシリカ精製由来の所望の物質を含む画分を合わせ、濃縮して、オフホワイトの固体として表題化合物(3.0 g、63%)を得た。MS (ES) $m/z = 388$ (M+1)。

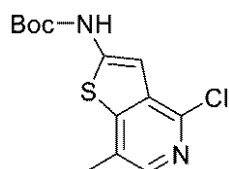
30

【0263】

調製物4B

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

【化160】



40

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

50

【0264】

4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸。4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸メチルを調製物27の方法に類似した様式で使用して、白色の固体として4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸(6.5 g、84%)を得た。MS(ES) m/z = 228 (M+1)。

【0265】

(4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。4-クロロ-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸を調製物28の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.83 g、63%)を得た。MS(ES) m/z = 299 (M+1)。

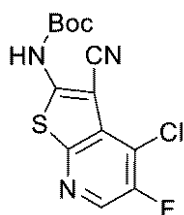
10

【0266】

調製物1D

(4-クロロ-3-シアノ-5-フルオロチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化161】



20

(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート。メタンスルホン酸無水物(11.0 g、63.2 mmol)を、(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール(7.86 g、48.7 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(12.6 mL、73.0 mmol)の0℃のTHF(200 mL)溶液に滴下した。反応混合物を室温まで加温させ、次いで、一晩攪拌した。混合物を水/氷に注ぎ入れ、1:1のMTBE:EtOAcで希釈した。層を分離し、水層を1:1のMTBE:EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(11.9 g)を得た。MS(ES) m/z = 240 (M+1)。

30

【0267】

2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル。トリメチルシリルニトリル(7.80 mL、59.6 mmol)を、(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(11.9 g、49.7 mmol)の0℃のTHF(125 mL)及びアセトニトリル(125 mL)溶液に滴下した。次いで、フッ化テトラブチルアンモニウム(THF中1 M; 59.6 mL、59.6 mmol)を滴下した。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をDCM(200 mL)中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインの混合物で洗浄した。水層をDCM(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中0~50%のEtOAcで溶出して、シリカで精製した。混合した画分を合わせ、DCM中0~5%(DCM中10% MeOH)で溶出して、シリカで精製して、黄色の油状物として2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリル(5.60 g、66%)を得ると、これを冷凍庫で固体化する。

40

【0268】

(3-シアノ-5-フルオロチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸エチル。2-(2-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)アセトニトリルを、調製

50

物30 (サブ工程エチル (3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバメート) の方法と類似した様式で使用して、エチル (3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバメート (24.8 g、80%) を茶色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 266 (M+1)$ 。

【0269】

2-アミノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニトリル。エチル (3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバメートを、調製物30 (サブ工程2-アミノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-3-カルボニトリル) の方法と類似した様式で使用して、2-アミノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニトリル (17.4 g、100%) を茶色の固体として得た。

10

【0270】

(3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル。2-アミノ-5-クロロチエノ [2, 3-b] ピリジン-3-カルボニトリルを、調製物30 (サブ工程 (3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル) の方法と類似した様式で使用して、(3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル (19.6 g、73%) を茶色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 294 (M+1)$ 。

【0271】

20

2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド。tert-ブチル (3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバメートを、調製物30 (サブ工程2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン5-オキシド) の方法と類似した様式で使用して、2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド (10.5 g、94%) を白色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 310 (M+1)$ 。

【0272】

30

6-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド。2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド (10.5 g、31.4 mmol) の0℃のDCM (150 mL) 及びEtOAc (150 mL) 懸濁液に、N-ブロモスクシンイミド (6.21 g、31.4 mmol)、次いで、THF (30 mL) を添加した。反応混合物を室温まで温め、72時間攪拌し、次いで、THF (10 mL) で希釈した。混合物をシリカ (10 g) で処理し、溶媒を減圧下で除去した。残りの固体を、DCM中0~50% (DCM中10% EtOAc) で溶出して、シリカで精製して、6-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド (8.50 g、70%) を得た。MS (ES) $m/z = 388 (M+1)$ 。

40

【0273】

(6-ブロモ-4-クロロ-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル。6-ブロモ-2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-3-シアノ-5-フルオロチエノ [2, 3-b] ピリジン7-オキシド (8.35 g、21.5 mmol) のTHF (108 mL) 懸濁液に、ビス(トリメチルシリル) アミン (5.40 mL、25.8 mmol) を滴下した。混合物を0℃まで冷却し、2, 2, 2-塩化トリクロロアセチル (24.0 mL、215 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで温め、30分間攪拌し、次いで、45℃まで加熱し、18時間攪拌した。混合物をNaOH水溶液 (1 N、190 mL)、DCM (500 mL)、及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。沈殿物が形成され、これを濾過により除去

50

した。固体をTHF/EtOAc中に溶解した。溶液をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(6-ブロモ-4-クロロ-3-シアノ-5-フルオロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.60g、61%)を得た。MS(ES)m/z=406(M+1)。

【0274】

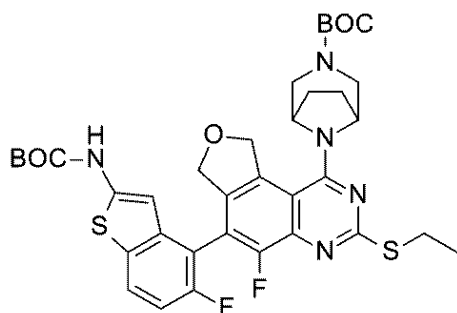
(4-クロロ-3-シアノ-5-フルオロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。DMF(49mL)中の(6-ブロモ-4-クロロ-3-シアノ-5-フルオロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.00g、9.74mmol)及びギ酸ナトリウム(0.662g、9.74mmol)を含有する反応容器を窒素で30分間フラッシュし、次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.25g、1.95mmol)を添加した。反応容器を密封し、80℃で18時間攪拌した。追加のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.1g、0.95mmol)を添加した。反応容器を密封し、80℃で25時間攪拌し、次いで、水/氷に注ぎ入れ、1:1のMTBE:EtOAcで希釈した。層を分離し、水層を1:1のMTBE:EtOAcで更に2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサン中0~30%のEtOAcで溶出して、シリカで精製した。混合画分を合わせ、DCM中0~10%(DCM中10%EtOAc)で溶出して、シリカで精製して、表題化合物(0.80g、25%)を得た。MS(ES)m/z=328(M+1)。

【0275】

調製物31

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

【化162】



熱電対、凝縮器、及びN₂スパージラインを備えた250mLの三つ口RBFに、8-(6-ブロモ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(5.00g、9.27mmol)及び(4-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(5.53g、13.9mmol、1.5当量)の1,4-ジオキサン(100mL)及びH₂O(31mL)懸濁液を充填した。加熱温度を70℃に設定し、加熱を開始した。それと同時に、N₂スパージを開始した。内部温度が約45℃に達した時点で、スパージラインを除去し、K₃PO₄(2.95g、13.9mmol、1.5当量)及びPd-118(0.620g、0.932mmol、0.10当量)を添加した。反応温度を70℃に到達させ、90分間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、その後、混合物をEtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄し、分配した。水相をEtOAc(100mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。MTBE(50mL)を添加し、混合物を2

0 分間超音波処理した。固体を濾過して、生成物をバッチ 1 として得た。濾液を濃縮し、残渣を EtOAc / ヘキサン (0 ~ 30 %) で溶出するシリカで精製した。生成物含有画分を濃縮して褐色の泡を得て、これを DCM (20 mL) 中に溶解させ、1 時間迅速に攪拌しながらヘキサン (60 mL) で液滴処理した。得られた固体を濾過し、ヘキサン (50 mL) ですすぎ、バッチ 2 として生成物を得た。これらの 2 つのバッチを合わせて、白色の固体として表題化合物 (6.4 g、88 %) を得た。MS (ES) $m/z = 726$ ($M + 1$)。

【0276】

以下の表 1 の化合物を調製物 31 に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 1 :

10

20

30

40

50

【表 1】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z (M+1)
4A	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		573
5A	(4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		532
5B	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		532
6B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		742
7B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		767
2C	(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		523

【0277】

調製物 3 2

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

10

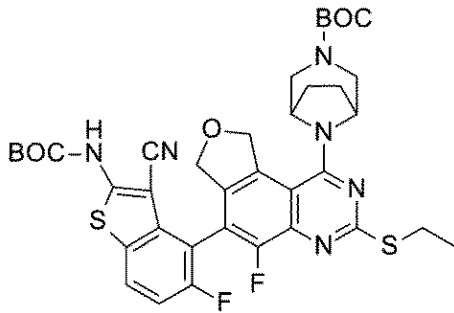
20

30

40

50

【化163】



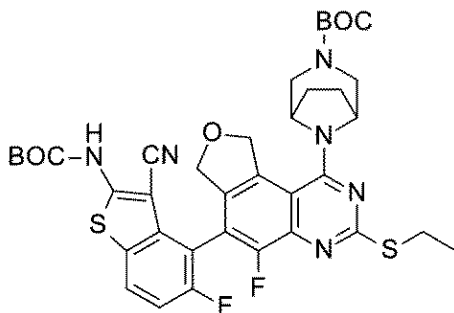
8-(6-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorophenyl)-3-(ethylthio)-5-fluoro-7,9-dihydrofuro[3,4-f]quinazolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid tert-butyl (9.00 g, 12.4 mmol) 及び THF (180 mL) をフラスコ内で合わせた。フラスコを窒素下で -45℃ 浴に入れた。(クロロスルホニル)イミノ)メタノン (7.90 g, 55.8 mmol) を添加した。4 時間後、冷反応混合物を DMF (270 mL) に注ぎ、0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (1 L) で希釈し、次いで水 (2×300 mL) 及びブライン (2×200 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE 中 20~30% の EtOAc で溶出するシリカで精製して、白色の固体として表題化合物 (6.5 g, 70%) を得た。MS (ES) m/z = 751 (M+1)。

【0278】

調製物 8B 及び 9B

8-(6-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-cyano-5-fluorophenyl)-3-(ethylthio)-5-fluoro-7,9-dihydrofuro[3,4-f]quinazolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid tert-butyl、アトロプ異性体 1 及びアトロプ異性体 2

【化164】



8-(6-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-cyano-5-fluorophenyl)-3-(ethylthio)-5-fluoro-7,9-dihydrofuro[3,4-f]quinazolin-1-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-carboxylic acid tert-butyl のキラル分離 (超臨界流体クロマトグラフィ; CHIRALPAK AD-H, 50×250 mm, 30% EtOH:70% CO₂, 180 mL/分) を実施して、表題化合物 (アトロプ異性体 1 3.20 g、アトロプ異性体 2 3.25 g) を得た。両方について、MS (ES) m/z = 751 (M+1)。

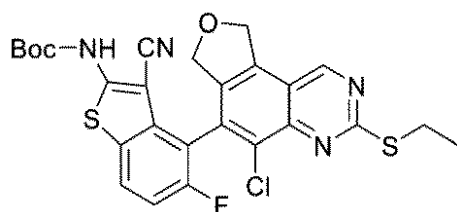
【0279】

調製物 10B

(4-(5-chloro-3-(ethylthio)-7,9-dihydrofuro[3,4-f]quinazolin-6-yl)-3-cyano-5-fluorophenyl)-2-yl) carbonyl

ルバミン酸 *tert*-ブチル

【化165】



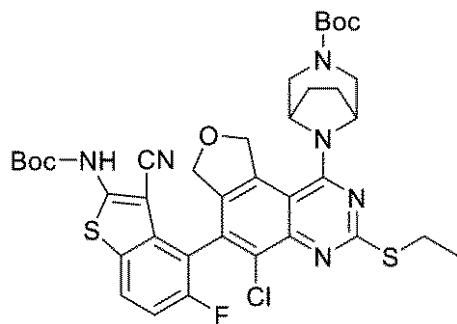
(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを調製物32の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物(0.69 g、82%)を得た。MS(ES) m/z = 557 ($M+1$)。

【0280】

調製物11B

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

【化166】



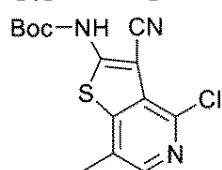
8-(6-(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 *tert*-ブチルを調製物32の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物(0.72 g、50%)を得た。MS(ES) m/z = 767 ($M+1$)。

【0281】

調製物12B

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

【化167】



(4-クロロ-7-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルを調製物32の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.54 g、31%)を得た。MS(ES) m/z = 324 ($M+1$)。

【0282】

10

20

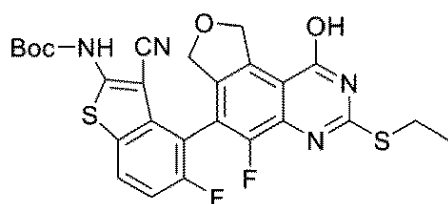
30

40

50

調製物 6 A

(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフエン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル
【化168】



10

(4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-1-ヒドロキシ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフエン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.750 g, 1.41 mmol) 及びアセトニトリル (10 mL) の混合物を-40℃で攪拌した。硫黄イソシアナチド酸クロリド (0.184 mL, 2.12 mmol) を緩徐に添加し、混合物を0℃まで加温させた。出発物質が消費された後 (LCMSにより監視)、混合物を0℃まで冷却した。DMF (4 mL) を緩徐に添加した。反応が完了したら (LCMSにより監視)、混合物をDCM (20 mL) 及び飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈した。層を分離し、水層をDCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を疎水性フリットに通過させ、減圧下で濃縮して、粗表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 557 (M+1)。

20

【0283】

以下の表2の化合物を調製物22に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表2：

【表2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
7A	(3-シアノ-4-(1,5-ジクロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフエン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		591
8A	(4-(1-クロロ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフエン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		575

30

40

【0284】

以下の表3の化合物を調製物23に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表3：

50

【表 3】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z ($M+1$)
9A	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		557
10A	(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		541

10

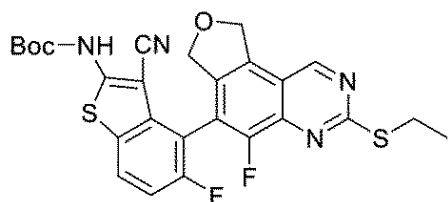
【0285】

調製物13B及び14B

(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、アトロプ異性体1及びアトロプ異性体2

【化169】

20



(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルのキラル分離(超臨界流体クロマトグラフィ; CHIRALPAK IG、20×250mm、35%イソプロパノール(0.5%ジメチルエチルアミン含有):65%CO₂、80mL/分)を実施して、表題化合物(アトロプ異性体1 0.995g、アトロプ異性体2 0.990g)を得た。両方について、MS(ES) m/z = 541 ($M+1$)。

30

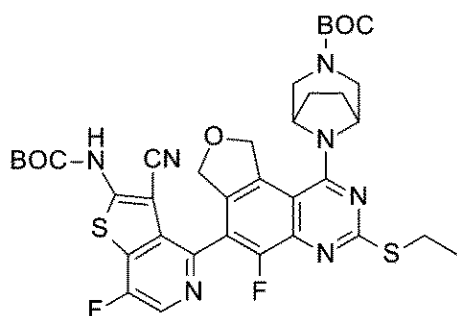
【0286】

調製物33

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

40

【化170】



50

1, 4-ジオキサン (300 mL) 中の 8-(6-ブロモ-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (25. 0 g、46. 3 mmol) 及び 5, 5, 5', 5'-テトラメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボリナン) (20. 9 g、92. 7 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (13. 6 g、139 mmol) 及びジクロロパラジウム; {2-[2-(ジフェニルホスファニル)フェノキシ]フェニル} ジフェニルホスファン (4. 98 g、6. 95 mmol) を室温窒素下で添加した。混合物を 85℃で一晩攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを 1, 4-ジオキサン (2×100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、PE 中 0~20% EtOAc で溶出するシリカ上で精製して、8-(6-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (23 g、87%) を黄色の固体として得た。【0287】

10

トルエン (150 mL) 中の 8-(6-(5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサボリナン-2-イル)-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f] キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (6. 99 g、12. 2 mmol) 及び (4-クロロ-3-シアノ-7-フルオロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (4. 00 g、12. 2 mmol) の攪拌混合物に、リン酸カリウム (7. 77 g、36. 6 mmol)、[2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル] (1. 75 g、3. 66 mmol)、及び XPhos Palladacycle Gen 4 (CAS 1599466-81-5; 0. 026 g、0. 031 mmol) を室温窒素下で添加した。混合物を 80℃で 4 時間攪拌し、次いで、水 (300 mL) で希釈し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×300 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE 中 0~45% の EtOAc で溶出するシリカで精製して、黄色の固体として表題化合物 (6. 0 g、65%) を得た。MS (ES) m/z = 752 (M+1)。

20

【0288】

30

以下の表 4 の化合物を調製物 33 に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 4:

40

50

【表 4 - 1】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
34	(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		542
35	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-7-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
36	(4-(1-(3-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		824
15B	(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		538
16B	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		558
17B ¹	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、アトロプ異性体1		558

(表 4 の続き)

10

20

30

40

50

【表 4-2】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
18B ¹	(4-(5-クロロ-3-(エチルチオ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、アトロプ異性体2		558
3C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		558
2D	(3-シアノ-4-(3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		542

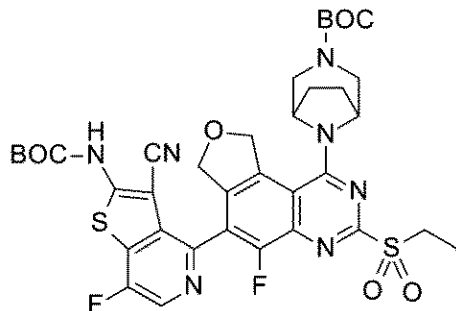
¹分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、ヘプタン中10～65% EtOH、42.5mL/分

【0289】

調製物37

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

【化171】



DCM(100mL)中の8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(8.4g、11.2mmol)の溶液に、mCPBA(4.05g、23.5mmol)を0℃で少量ずつに分けて添加した。反応混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物をDCM(800mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(3×400mL)及びブライン(2×300mL)で洗浄した。有機物を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCM中0～10%のMeOHで溶出するシリカで精製して、オフホワイトの固体として表題化合物(8.3g、95%)を得た。MS(ES)m/z=784(M+1)。

【0290】

以下の表5の化合物を調製物37に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には

明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 5 :

【表 5 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
38	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		783
39	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		574
40	6-ブロモ-3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン		360
11A	(4-(5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		589

(表 5 の続き)

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
12A	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		573
19B	(4-(5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		589
20B	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		570
21B	(4-(5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		590
22B ¹	(4-(5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。アトロプ異性体1		590
23B ²	(4-(5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル。アトロプ異性体2		590
24B ³	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		573
25B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		799

(表 5 の続き)

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
26B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-(エチルスルホニル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		799
27B ⁴	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		783
4C	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		555
5C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		590
3D	(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロチエノ[2,3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		574

¹ 単一アトロプ異性体 (調製物 17B の前駆体由来)² 単一アトロプ異性体 (調製物 18B の前駆体由来)³ 単一アトロプ異性体 (調製物 14B の前駆体由来)⁴ 単一アトロプ異性体 (調製物 9B の前駆体由来)

【0291】

調製物 41

(4-(1-(3-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

10

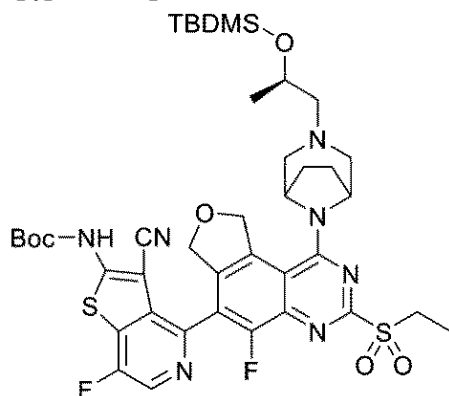
20

30

40

50

【化 1 7 2】



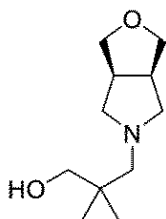
(4-(1-(3-((R)-2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(エチルチオ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4g、5mmol)、ヘプタモリブデン酸ヘキサアンモニウム四水和物(1g、1mmol)、及び過酸化水素(8mL、水中35重量%、100mmol)を、DCM(30mL)及びEtOH(30mL)中で合わせた。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。水(100mL)で希釈し、30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空オーブン(45℃)中で乾燥させて、表題化合物(2g、50%)を白色の固体として得た。MS(ES)m/z=856(M+1)。

【0292】

調製物 28B

(1-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール

【化 1 7 3】



アセトニトリル(15mL)中の1-(ブロモメチル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(1.5g、7.2mmol)及び(3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール塩酸塩(0.82g、7.2mmol)の攪拌溶液に、室温窒素下で炭酸カリウム(2.00g、14.5mmol)を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキをアセトニトリル(2×20mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗1-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル(1.2g、69%)を無色の油状物として得た。MS(ES)m/z=240(M+1)。

【0293】

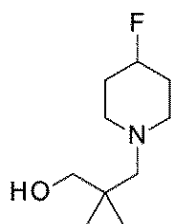
粗エチルエステル(1.2g、5.0mmol)をTHF(10mL)と混合し、窒素下で0℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム(THF中2.5M、10mL、25mmol)を滴下し、混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物を0℃まで冷却し、水(0.95g)、NaOH水溶液(0.95g)、及び水(3×0.95g)でクエンチした。得られた混合物を濾過した。濾過ケーキをTHF(3×100mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗(1-(((3aR,6aS)-テトラヒド

ロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール(0.75g、76%)を無色の油状物として得た。MS(ES) $m/z = 198$ (M+1)。

【0294】

調製物42

(1-(4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール
【化174】



10

1-(メトキシカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸(0.800g、5.55mmol)、塩化オキサリル(0.54mL、6.11mmol)、DCM(13.9mL)及びDMF(0.022mL)を合わせ、室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、粗1-(クロロカルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチルを得た。

【0295】

粗酸塩化物を、DCM(13.9mL)中の4-フルオロピペリジン(0.59mL、5.55mmol)及びトリエチルアミン(3.87mL、27.8mmol)と合わせた。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc(30mL)に溶解し、KHSO₄水溶液(1M、30mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(30mL)で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗1-(4-フルオロピペリジン-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボン酸メチル(0.93g、73%)を得た。

20

【0296】

粗メチルエステルをTHF(20mL)と混合し、0℃まで冷却した。水素化アルミニウムリチウム(THF中2M、4.05mL、8.10mmol)を滴下し、混合物を室温で攪拌した。1時間後、反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈した。水(0.31mL)、NaOH水溶液(2M、0.31mL)、及び水(0.62mL)を連続して加えた。混合物を、室温で攪拌した。30分後、混合物を珪藻土に通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく表題化合物(0.60g、79%)を無色の油状物として得た。MS(ES) $m/z = 188$ (M+1)。

30

【0297】

以下の表6の化合物を調製物42に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表6：

40

50

【表 6 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
43 ¹	(1-((6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		
44	(1-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		
45	(1-((6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		
46	(1-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		172
47	(1-((3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		174
48	(R)-(1-((3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メタノール		

(表 6 の続き)

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
49	(1-(((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		184
50	(1-(モルホリノメチル)シクロブチル)メタノール		186
51	(1-(アゼチジン-1-イルメチル)シクロプロピル)メタノール		
52	(1-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		
53	(1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		160
54	2-(1-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール		200
55	(1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		

(表 6 の続き)

10

20

30

40

50

【表 6 - 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
56 ²	(1-(モルホリノメチル-d ₂)シクロプロピル)メタン-d ₂ -オール		
13A	(1-((1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		186
14A	(1-((-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		198
15A	(1-(((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		184
16A	(R)-1-((3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		186
17A	1-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)アゼチジン-3-オール		272
18A	(1-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		188
19A	(1-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		
20A	(1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メタノール		

¹ 2-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)酢酸tert-ブチルを使用

² 重水素化された水素化アルミニウムリチウムを使用

【0298】

調製物29B

(3S,4R)-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

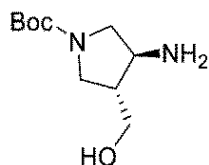
20

30

40

50

【化 1 7 5】



THF (3 mL) 中の (3R, 4S) - 4 - アミノピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチル (0.100 g、0.387 mmol) の溶液に、水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中 1 M、0.465 mL、0.465 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 3 時間攪拌し、次いで MTBE (5 mL)、水 (5 滴、この時点で発泡が停止した)、及び NaOH 水溶液 (15%、5 滴) で希釈した。混合物を、室温で攪拌した。15 分後、混合物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく粗表題化合物 (0.084 g、100%) を得た。

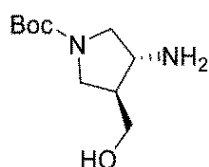
10

【0 2 9 9】

調製物 3 0 B

(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 7 6】



20

(3S, 4R) - 4 - アミノピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチルを調製物 2 9 B の方法に類似した様式で使用して、粗表題化合物 (0.100 g、100%) を得た。

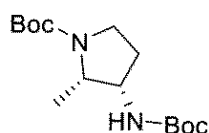
【0 3 0 0】

調製物 3 1 B

(2S, 3S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

30

【化 1 7 7】



(2S, 3S) - 3 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.450 g、2.25 mmol)、Boc - 無水物 (0.687 g、3.15 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.96 mL、11.2 mmol) をクロロホルム (10 mL) 中で合わせた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈した。混合物を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通過させ、濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく粗表題化合物 (0.60 g、90%) を得た。MS (ES) m/z = 323 (M + Na)。

40

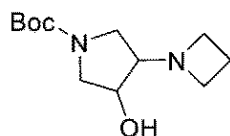
【0 3 0 1】

調製物 4 D

3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

50

【化 1 7 8】



水（20 mL）中の6-オキサー3-アザービシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-カルボン酸tert-ブチル（3 g、20 mmol）及びアゼチジン（1 mL、20 mmol）の混合物を80℃で4.5時間加熱し、次いで、室温まで冷却した。混合物をEtOAcで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、pH9の緩衝液を含むNH₄HCO₃水溶液中20%ACNで溶出する逆相精製により精製して、白色の固体として表題化合物（2.4 g、60%）を得た。MS（ES）m/z = 243（M+1）。表題化合物はトランス異性体の混合物である。

10

【0302】

以下の表7の化合物を調製物4Dに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表7：

20

30

40

50

【表 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
5D ¹	3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		300
6D ¹	3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体1		300
7D ²	3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
8D ³	3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		312
9D ⁴	3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体1		271
10D ⁴	3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		271
11D ⁵	3-ヒドロキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		287
12D ⁶	3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体1		259
13D ⁶	3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		259

¹ 純粋なトランス異性体、分析用キラルSFCによる調製物5D及び6Dの分析；Chiralpak-IC、CO₂中25～50%イソプロパノール（0.2%イソプロピルアミンを含む）は、調製物6Dが最初に溶出し、調製物5Dが2番目に溶出することを示す

² 純粋なトランス異性体、分取キラル-SFC；Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中20%MeOH（0.5%ジメチルエチルアミンを含む）、65g/分は、調製物7Dが2番目に溶出することを示す

³ トランス異性体の混合物

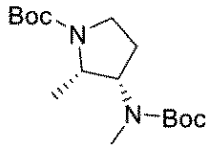
⁴ 純粋なトランス異性体、分取キラル-SFC；Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中25%MeOH（0.5%ジメチルエチルアミンを含む）、80mL/分

⁵ トランス異性体

⁶ 純粋なトランス異性体、分取キラル-SFC；Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中10%MeOH（0.5%ジメチルエチルアミンを含む）、80mL/分【0303】

調製物 3 2 B

(2S, 3S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 2 -
メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化 1 7 9】



DMF (4.5 mL) 中の (2S, 3S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 -メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.300 g、1.00 mmol) の 0℃ 溶液に、水素化ナトリウム (0.044 g、1.10 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで 0℃ まで冷却した。ヨードメタン (0.068 mL、1.10 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈した。混合物を DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を疎水性フリットに通過させ、濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく粗表題化合物を得た。

【0304】

以下の表 8 の化合物を調製物 3 2 B に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 8 :

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
6C	(S)-3-(イソブチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		257
7C	(3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		271
8C	(S)-3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
9C	tert-ブチル(3S)-3-((1-メトキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸		273
10C	(3S)-3-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		285
11C	(3S)-3-(メチル((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		299
12C	(S)-3-(メチル(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		272
13C	(3S)-3-((1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		272
14C	(2S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロエチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		347
14D	6-(メチル-d3)-2, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル		230

(表 8 の続き)

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
15D ¹	3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314
16D ²	3-メトキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		326
17D ³	3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体1		285
18D ³	3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル、異性体2		285
19D ⁴	3-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		301
20D	(R)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
21D	(S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
22D ⁵	3-(メトキシメチル)-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		279
23D	(2S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		459

¹ 調製物 7 D で分離された純粋なトランス異性体² トランス異性体の混合物³ 調製物 9 D 及び 10 D で分離された純粋なトランス異性体⁴ トランス異性体の混合物⁵ シス異性体の混合物

【0305】

調製物 24D

(2R,3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10

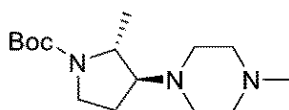
20

30

40

50

【化180】



2-クロロ-N-(2-クロロエチル)-N-メチルエタン-1-アミン塩酸塩(0.481g、2.50mmol)を、アセトニトリル(5mL)中の(2R,3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.50g、2.50mmol)、炭酸カリウム(1.73g、12.5mmol)、及びヨウ化カリウム(0.0104g、0.062mmol)の混合物に添加した。反応混合物を82℃で16時間、室温で一晩攪拌し、次いで、冷却し、DCMで希釈し、濾過して固体を除去した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、水中ACN(0.1%ギ酸を含む)の勾配で溶出して、逆相精製によって精製して、表題化合物(0.319g、45%)を黄色の固体として得た。MS(ES)m/z=284(M+1)。

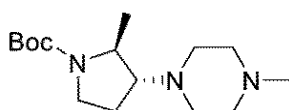
10

【0306】

調製物25D

(2S,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化181】



20

(2S,3R)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを調製物24Dの方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.298g、42%)を得た。MS(ES)m/z=284(M+1)。

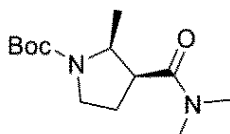
【0307】

調製物15C

(2S,3S)-3-(ジメチルカルバモイル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

【化182】



DCM(30mL)中の(2S,3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチルピロリジン-3-カルボン酸(1.00g、4.36mmol)、ヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウラン(2.49g、6.54mmol)、及びジメチルアミン(THF中2M;4.36mL、8.72mmol)の混合物を、ジイソプロピルエチルアミン(2.28mL、13.1mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をヘプタン中0~100%のEtOAcで溶出するシリカで精製して、表題化合物(1.08g、97%)を得た。MS(ES)m/z=201(M+1,-tBu)。

40

【0308】

以下の表9の化合物を調製物15Cに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表9：

50

【表 9】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
26D	(2S, 3S)-2-メチル-3-(メチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		187 -tBu
27D	(R)-3-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		201 -tBu

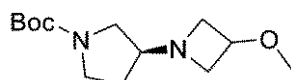
10

【0309】

調製物 16C

(S)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化183】



3-メトキシアゼチジン(0.0985g、1.13mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.433mL、2.49mmol)を、(R)-3-(メチルスルホニル)オキシ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.300g、1.13mmol)に添加した。反応混合物を80℃で17時間攪拌した。混合物をMeOH(1mL)で希釈した。物質を強カチオン交換媒体(25g)上で精製し、最初にMeOHで、次いで2Mアンモニア処理MeOHで溶出した。塩基性画分を減圧下で濃縮して、粗表題化合物を得、これをそのまま使用した。

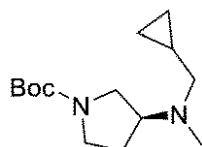
20

【0310】

調製物 17C

(S)-3-(1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化184】



1-シクロプロピル-N-メチルメタンアミンを、調製物16Cの方法と同様の様式でを使用して、粗表題化合物を得、これをそのまま使用した。

【0311】

以下の表10の化合物を調製物16Cに記載されたのと同様の様式で調製した。場合によっては、メシレート代わりにトシレートを使用した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

40

表10：

50

【表 10-1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
28D	(R)-3-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
29D	(S)-3-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
30D	(R)-3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		227
31D	(R)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		285
32D	(3S, 3'R)-3-(ジメチルアミノ)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		284
33D	(3S, 3'S)-3-(ジメチルアミノ)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		284
34D	(S)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		241
35D	(R)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		241
36D	(2S, 3'R)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		285
37D	(2S, 3'S)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		285
38D	(2R, 3'R)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		285
39D	(2R, 3'S)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		285
40D	(3S, 3'R)-3-ヒドロキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		257
41D	(3S, 3'R)-3-メトキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル		271

(表 10 の続き)

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
42D	(R)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
43D	(S)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
44D	(R)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
45D	(S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
46D	(S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
47D	(R)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
48D	(R)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
49D	(R)-3-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		312
50D	(R)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		338
51D	(R)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		390
52D	(S)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		390
53D	(R)-3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		296
54D	(R)-3-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		328
55D	(R)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314
56D	(R)-3-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
57D	(R)-3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284

(表 10 の続き)

10

20

30

40

50

【表 10-3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
58D	(S)-3-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
59D	(S)-3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
60D	(R)-3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
61D	(R)-3-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
62D	(R)-3-((3R,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
63D	(R)-3-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
64D	(R)-3-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
65D	(R)-3-((S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
66D	(R)-3-((R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
67D	(R)-3-(2,2,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
68D	(R)-3-(3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
69D	(R)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
70D	(R)-3-((R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		300
71D	(R)-3-((3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284

(表 10 の続き)

10

20

30

40

50

【表 10-4】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
72D	(S)-3-((2S, 5R)-2, 4, 5-トリメチル ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン 酸tert-ブチル		298
73D	(R)-3-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジ アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ピロ リジン-1-カルボン酸tert-ブチル		282
74D	(R)-3-((1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジ アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ピロ リジン-1-カルボン酸tert-ブチル		282
75D	(3R)-3-(3-メチル-3, 8-ジアザビシク ロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1 -カルボン酸tert-ブチル		296
76D	(3R)-3-(8-メチル-3, 8-ジアザビシク ロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1 -カルボン酸ベンジル		330
77D	(3R)-3-(6-メチル-3, 6-ジアザビシク ロ[3. 1. 1]ヘプタン-3-イル)ピロリジン-1 -カルボン酸ベンジル		316
78D	(3R)-3-(3-メチル-3, 6-ジアザビシク ロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)ピロリジン-1 -カルボン酸tert-ブチル		282
79D	(2S, 4S)-2-メチル-4-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		284
80D	(2S, 4R)-2-メチル-4-(4-メチルピペ ラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		284
81D	(S)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン- 1-カルボン酸tert-ブチル		255
82D	(S)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン- 1-カルボン酸tert-ブチル		255
83D	(R)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1 -イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチ ル		298
84D	(R)-3-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1 -イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチ ル		271
85D	(R)-3-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1 -イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチ ル		271
86D	(R)-3-(4-メトキシピペリジン-1-イル) ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		285
87D	(R)-3-(4-シアノピペリジン-1-イル)ピ ロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		280
88D	(R)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		271

(表 10 の続き)

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
89D ¹	(3S)-3-(3-(ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、異性体1		285
90D ¹	(3S)-3-(3-(ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、異性体2		285
91D	(R)-3-(4-(ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		285
92D	(R)-3-(4-(フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		273
93D	(3R)-3-(3-(フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		307
94D	(R)-3-チオモルホリノピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		273
95D	(3R)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		314
96D	(3S)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		314
97D	(R)-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		271
98D	(R)-3-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		284
99D	(R)-3-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		312
100D	(S)-3-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		284
101D	(R)-3-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		296
102D	(S)-3-((3aR, 6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		296

(表 10 の続き)

10

20

30

40

50

【表 10-6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
103D	(R)-3-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		296
104D	(S)-3-((7S,8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314
105D	(R)-3-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-ーフロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		283
106D	(R)-3-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		296
107D	(R)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		267
108D	(S)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		267
109D	(R)-3-(((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
110D	(R)-3-(((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
111D	(S)-3-(((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
112D	(S)-3-(((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		270
113D	(R)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
114D	(S)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
115D	(S)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		390

¹分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中20%M
eOH(0.5%ジメチルエチルアミンを含む)、80mL/分

【0312】

以下の表11の化合物を調製物32Bに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表11:

10

20

30

40

50

【表 11】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
116D	(R)-3-((S)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314
117D	(R)-3-((R)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314
118D	(R)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
119D	(R)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
120D	(S)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
121D	(S)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284

10

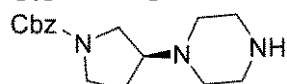
20

【0313】

調製物 122D

(S)-3-(ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

【化185】



30

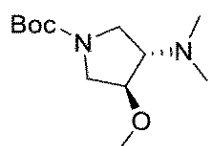
(S)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.562g、1.30mmol)のDCM(4mL)溶液に、TFA(3mL)を添加した。反応混合物を室温で4.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を強カチオン交換媒体(10g)上で精製し、最初にMeOHで、次いで2Mアンモニア処理MeOHで溶出した。塩基性画分を減圧下で濃縮して、茶色の油状物として表題化合物(0.306g、79%)を得た。MS(ES)m/z=290(M+1)。

【0314】

調製物 33B

(3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化186】



40

(3S,4S)-3-メトキシ-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.500g、2.17mmol)、ホルムアルデヒド(水中37重量

50

% ; 0.97 mL、13.0 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.76 g、13.0 mmol) を MeOH (6 mL) に溶解した。反応混合物を 50 °C で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物 (0.53 g) をワックス状の固体として得た。MS (ES) m/z = 245 (M + 1)。

【0315】

以下の表 12 の化合物を調製物 33B に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 12 :

10

20

30

40

50

【表 12-1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
34B	(3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4- メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert- ブチル		245
35B	1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボン酸tert- ブチル		
36B	7-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2 .4]ヘプタン-4-カルボン酸tert-ブチ ル		241
37B	4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b] ピロール-1(2H)-カルボン酸tert-ブ チル		227
38B	(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプ ロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カ ルボン酸tert-ブチル		259
39B	(3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4- ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert -ブチル		231
40B	(1S, 5S)-6-メチル-2,6-ジアザビ シクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン 酸tert-ブチル		213
41B	3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメ チル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチ ル		
42B	3-(ジフルオロメチル)-4-(ジメチルア ミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブ チル、トランス異性体の混合物		265
43B	4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジ ン-1-カルボン酸tert-ブチル		229
44B	(S)-3-(シクロブチルアミノ)ピロリジ ン-1-カルボン酸tert-ブチル		241
45B	(4aR, 7aS)-1,4-ジメチルオクタヒド ロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-6 -カルボン酸tert-ブチル		256

(表 12 の続き)

10

20

30

40

50

【表 12-2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
46B	5-(ジメチルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		
47B	(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		
48B	(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		
49B	(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		
50B	(3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		
51B	5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル		227
52B	(S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		229
53B	5-メルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		
18C	(1R, 5S)-3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル		227
19C	8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル		257
20C	8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボン酸tert-ブチル		271
21C	3, 3-ジメチル-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		229

(表 12 の続き)

10

20

30

40

50

【表 12-3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
22C	(R)-7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチル		255
23C	7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチル		255
24C	(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		231
25C	(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		231
26C	(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		231
27C	(3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		243
28C	(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
29C	(2S, 3S)-3-(((S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		373
30C	(2S, 3S)-3-(((S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		387
31C	(2S, 3S)-3-(((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		387
32C	(2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		243
33C	(2R, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		

(表 12 の続き)

10

20

30

40

50

【表 12-4】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
34C	(3R, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		
35C	(3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		
36C	6-(ジメチルアミノ)-2-アザビスクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル		241
37C	3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、シス異性体の混合物		243
38C	(2S)-3-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		267
123D	3-(ジメチルアミノ)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸 tert-ブチル		271
124D	(R)-3-((3R, 5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		298
125D	(3S, 4S)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		247
126D	(3S, 4R)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		247
127D	(3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		245
128D	(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		245

(表 12 の続き)

10

20

30

40

50

【表 12-5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
129D	(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		245
130D	(3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		279
131D ¹	3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		279
132D ²	3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		245
133D ³	3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		245
134D ⁴	3-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		293
135D	(3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		243
136D	(3R, 4S)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		257
137D	(3S, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
138D	(3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259
139D	(3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		259

(表 12 の続き)

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
140D	(3R, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)- 4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル		259
141D	3-(ヒドロキシメチル)-3-(イソプロピ ルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert -ブチル		259
142D ⁵	(1-ベンジル-3-(ジエチルアミノ)ピロ リジン-3-イル)メタノール、異性体1		263
143D ⁵	(1-ベンジル-3-(ジエチルアミノ)ピロ リジン-3-イル)メタノール、異性体2		263
144D	4-((S)-2-((tert-ブチルジメチル シリル)オキシ)プロピル)オクタヒドロ-1 H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カル ボン酸tert-ブチル		399
145D	4-((R)-2-((tert-ブチルジメチル シリル)オキシ)プロピル)オクタヒドロ-1 H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-カル ボン酸tert-ブチル		399
146D	4-(2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)エチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b]ピリジン-1-カルボン酸tert -ブチル		385
147D	8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6 -アザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボ ン酸tert-ブチル		271
148D	8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6- アザスピロ[3. 4]オクタン-6-カルボン 酸tert-ブチル		257
149D	7-メチル-2, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノ ナン-2-カルボン酸tert-ブチル		241

(表 1 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 12-7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
150D	(3S, 4S)-3-フルオロ-4-((プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		253
151D	(3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		251
152D	(3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		251
153D	(S)-7-((プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチル		261
154D ⁶	(3S, 4S)-3-フルオロ-4-((プロパン-2-イル-d7)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		254
155D ⁷	(3S, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		205
156D	(S)-3-(4-(プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル		338
157D	4-(プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		235
158D	4-(エチル-d5)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		220
159D	(3S, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		243

1 トランス異性体の混合物

2 シス異性体の混合物

3 トランス異性体の混合物

4 シス異性体の混合物

5 分取キラルHPLC; Chiralpak-IF、20×250mm、5%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む):95%EtOH、20mL/分

6 重水素化ホウ素ナトリウムを使用した

7 調製物154Dに含まれる不純物

【0316】

以下の表 1 3 の化合物を調製物 1 2 2 D に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 1 3 :

【表 1 3】

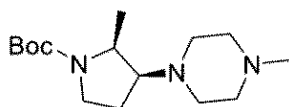
調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
160D	N, N-ジメチル-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン		157
161D	1-(プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン		135
162D	1-(エチル-d5)ピペラジン		120

【0317】

調製物 163D

(2S, 3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化187】



(S)-2-メチル-3-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.20g、11.0mmol)、1-メチルピペラジン(1.66g、16.6mmol)、及び酢酸(0.63mL、11.0mmol)のDCM(15mL)溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.74g、17.7mmol)を少量ずつに分けて添加した。混合物を室温で攪拌した。28時間後、混合物を0℃まで冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈した。層を分離し、水層をDCMで抽出した。合わせた有機層をブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物(3.18g)を黄色の油状物として得た。MS(ES)m/z=284(M+1)。

【0318】

以下の表 1 4 の化合物を調製物 1 6 3 D に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 1 4 :

10

20

30

40

50

【表 14-1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
164D	3-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		296
165D	3-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		282
166D	3-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
167D	(2R,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		284
168D	(2S,3S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
169D	(2S,3S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		312
170D	(2S,3S)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		328
171D	(2S,3S)-3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		328
172D	(2S,3S)-3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		328
173D	(2S,3S)-3-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		316
174D	(2S,3S)-3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
175D	(2S,3S)-3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		298
176D	(2S,3S)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		314

(表 14 の続き)

10

20

30

40

50

【表 14-2】

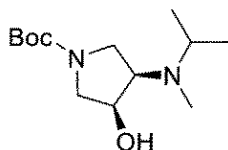
調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
177D	(2S, 3S)-3-((S)-2-(フルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		316
178D	(2S, 3S)-2-メチル-3-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		310
179D	(2S, 3S)-2-メチル-3-モルホリノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		271
180D	(2S, 3S)-3-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		283
181D	(2S, 3S)-2-メチル-3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		255
182D	(2S)-3-((3-ヒドロキシビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		283
183D	(2S, 3S)-3-((1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		275
184D	(2S, 3S)-2-メチル-3-(4-(プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		318
185D	(2S, 3S)-3-(4-(エチル-d5)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		303

【0319】

調製物 186D

(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化188】



(3R, 4S)-3-アミノ-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.00g, 4.94mmol) のアセトン (20mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 (0.50g) を添加した。混合物を水素雰囲気 (バルーン) 下、室温で2時間水素化し、次いで、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗製 (1.3g) (3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カル

ボン酸 *tert*-ブチルを灰色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 245$ ($M+1$)。

【0320】

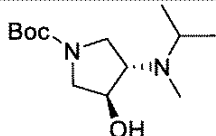
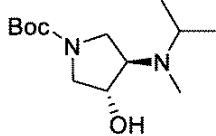
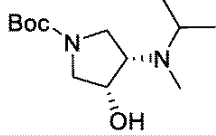
(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.30 g, 5.32 mmol) 及び (HCHO)_n (0.32 g, 10.6 mmol) のメタノール (20 mL) 溶液に、20%水酸化パラジウム炭素 (0.75 g) を添加した。混合物を水素雰囲気 (バルーン) 下、室温で2時間水素化し、次いで、珪藻土で濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を EtOAc (100 mL) で希釈した。得られた混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、水 (2×50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機物を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、表題化合物 (1.1 g) を黄色の油状物として得た。MS (ES) $m/z = 259$ ($M+1$)。

【0321】

以下の表15の化合物を調製物186Dに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表15：

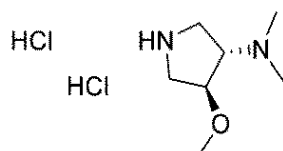
【表15】

調製物	化学名	構造	MS(ES) m/z ($M+1$)
187D	(3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル		259
188D	(3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル		259
189D	(3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸 <i>tert</i> -ブチル		259

【0322】

調製物54B

(3S, 4S)-4-メトキシ-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩
【化189】



DCM (6 mL) 中の (3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.53 g, 2.17 mmol) の溶液に、HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M; 4 mL, 16.0 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を DCM で希釈し、減圧下で濃縮して (3 サイクル)、粗表題化合物 (0.48 g、定量的) を黄色の固体として得た。MS (ES) $m/z = 145$ ($M+1$)。

【0323】

以下の表16の化合物を調製物54Bに記載されたのと同様の様式で調製した。いくつかの事例では、HCl の代わりに TFA を用いた。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 16 :
【表 16 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
55B	(3R, 4S)-4-メトキシ-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩	HCl HCl 	145
56B	N, N-ジメチル-3-アザビスクロ[3.2.0]ヘプタン-1-アミン塩酸塩	HCl 	
57B	N, N-ジメチル-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン塩酸塩	HCl 	141
58B	1-メチルオクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール塩酸塩	HCl 	127
59B	(3S, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール二塩酸塩	HCl HCl 	
60B	(3S, 4R)-4-(ジエチルアミノ)ピロリジン-3-オール二塩酸塩	HCl HCl 	159
61B	(3S, 4R)-4-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール二塩酸塩	HCl HCl 	145
62B	(3S, 4R)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-オール		131
63B	(1S, 5S)-2, 6-ジアザビスクロ[3.2.0]ヘプタン二塩酸塩	HCl HCl 	
64B	(1S, 5S)-6-メチル-2, 6-ジアザビスクロ[3.2.0]ヘプタン二塩酸塩	HCl HCl 	113

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
65B	(2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩		101
66B	(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール		
67B	(2S, 3S)-N, 2-ジメチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩		115
68B	4-(ジフルオロメチル)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン塩酸塩、トランス異性体の混合物		165
69B	N, N, 5-トリメチルピロリジン-3-アミントリフルオロ酢酸		129
70B	(S)-N-シクロブチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩		141
71B	N-シクロプロピルピロリジン-3-アミン二塩酸塩		127
72B	(4aR, 7aS)-1, 4-ジメチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピラジン二塩酸塩		156
73B	N, N-ジメチル-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-5-アミン二塩酸塩		141
74B	((3S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール塩酸塩		
75B	((3R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール塩酸塩		
76B	((3R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール塩酸塩		

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
77B	((3S, 4R)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール塩酸塩	HCl	
78B	5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン二塩酸塩	HCl	127
79B	(S)-N, N, 3-トリメチルピロリジン-3-アミン塩酸塩	HCl	129
80B	5-メチルオクタヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール塩酸塩、シス異性体の混合物	HCl	
39C	(S)-N-イソブチル-N-メチルピロリジン-3-アミン塩酸塩	HCl	157
40C	(S)-N-(シクロプロピルメチル)-N-メチルピロリジン-3-アミントリフルオロ酢酸	TFA	155
41C	(S)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピロリジントリフルオロ酢酸	TFA	157
42C	(1S, 5S)-3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタントリフルオロ酢酸	TFA	127
43C	N, N-ジメチル-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン-8-アミントリフルオロ酢酸	TFA	157
44C	N-イソプロピル-2-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタン-8-アミン		171
45C	N, 4, 4-トリメチルピロリジン-3-アミン		129
46C	(R)-N-イソプロピル-5-アザスピロ[2. 4]ヘプタン-7-アミン		155

(表 16 の続き)

10

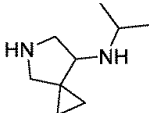
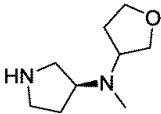
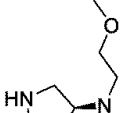
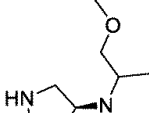
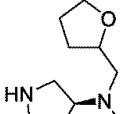
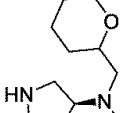
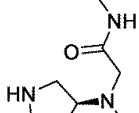
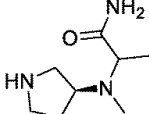
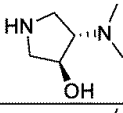
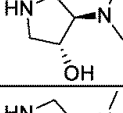
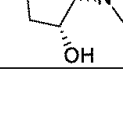
20

30

40

50

【表 16-4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
47C	N-イソプロピル-5-アザスピロ[2.4] ヘプタン-7-アミン		155
48C	(3S)-N-メチル-N-(テトラヒドロフ ラン-3-イル)ピロリジン-3-アミン		171
49C	(S)-N-(2-メトキシエチル)-N-メ チルピロリジン-3-アミン		159
50C	(3S)-N-(1-メトキシプロパン-2- イル)-N-メチルピロリジン-3-アミン		173
51C	(3S)-N-メチル-N-((テトラヒドロフ ラン-2-イル)メチル)ピロリジン-3- アミン		185
52C	(3S)-N-メチル-N-((テトラヒドロ -2H-ピラン-2-イル)メチル)ピロリ ジン-3-アミン		199
53C	(S)-N-メチル-2-(メチル(ピロリジ ン-3-イル)アミノ)アセトアミド		172
54C	2-(メチル((S)-ピロリジン-3-イル)アミノ)プロパンアミド		172
55C	(3S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)ピロリ ジン-3-オール		131
56C	(3R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)ピロリ ジン-3-オール		131
57C	(3R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)ピロリ ジン-3-オール		131

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
58C	(3S, 4S)-N-イソプロピル-4-メチルピロリジン-3-アミン		143
59C	(3S, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール二塩酸塩		159
60C	(S)-1-(((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)プロパン-2-オール二塩酸塩		159
61C	(2S, 3S)-N, N, 2-トリメチルピロリジン-3-カルボキサミド塩酸塩		157
62C	(S)-1-(メチル((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)プロパン-2-オール二塩酸塩		173
63C	(R)-1-(メチル((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)プロパン-2-オール二塩酸塩		173
64C	(2S, 3S)-N-イソプロピル-2-メチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩		143
65C	(2R, 3S)-N-イソプロピル-2-メチルピロリジン-3-アミン		
66C	(3R, 4R)-N-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-3-アミン		
67C	(3R, 4S)-N-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-3-アミン		
68C	N, N-ジメチル-2-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-アミン二塩酸塩		141
69C	N, N-ジメチル-1-(2-メチルピロリジン-3-イル)メタンアミン二塩酸塩、シス異性体の混合物		143

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
70C	(2S)-N-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-メチルピロリジン-3-アミン塩酸塩	HCl	167
71C	(2S, 3S)-N-(2-フルオロエチル)-2-メチルピロリジン-3-アミン二塩酸塩	HCl	147
190D	N, N-ジメチル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-3-アミン		171
191D	6-(メチル-d3)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン		130
192D	(R)-N, N-ジメチル-1-(ピロリジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン		170
193D	(S)-N, N-ジメチル-1-(ピロリジン-3-イル)アゼチジン-3-アミン		170
194D	(R)-3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン		127
195D ¹	4-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-3-オール		143
196D	(R)-2-(1-(ピロリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール		185
197D	(3S, 3'R)-N, N-ジメチル-[1, 3'-ビピロリジン]-3-アミン		184
198D	(3S, 3'S)-N, N-ジメチル-[1, 3'-ビピロリジン]-3-アミン		184
199D	(S)-1, 3'-ビピロリジン		141
200D	(R)-1, 3'-ビピロリジン		141
201D	(2S, 3'R)-2-(メキシメチル)-1, 3'-ビピロリジン		185
202D	(2S, 3'S)-2-(メキシメチル)-1, 3'-ビピロリジン		185

(表 16 の続き)

10

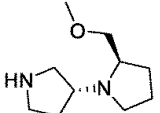
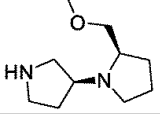
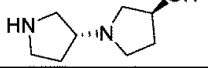
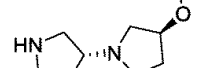
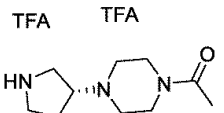
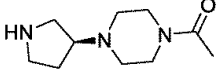
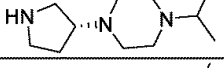
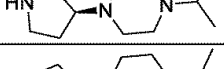
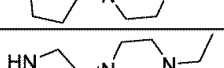
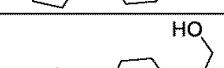
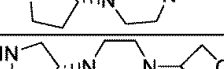
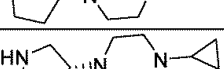
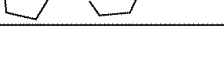
20

30

40

50

【表 16 - 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
203D	(2R, 3'R)-2-(メトキシメチル)-1,3'-ビピロリジン		185
204D	(2R, 3'S)-2-(メトキシメチル)-1,3'-ビピロリジン		185
205D	(3S, 3'R)-[1, 3'-ビピロリジン]-3-オール		157
206D	(3S, 3'R)-3-メトキシ-1,3'-ビピロリジン		171
207D	(R)-1-(4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン ストリフルオロ酢酸	TFA TFA 	198
208D	(S)-1-(4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン		198
209D	(R)-1-イソプロピル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
210D	(S)-1-イソプロピル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
211D	(S)-1-エチル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
212D	(R)-1-エチル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
213D	(R)-2-(4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール		200
214D	(R)-1-(オキシタン-3-イル)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		212
215D	(R)-1-(ピロリジン-3-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン		238
216D	(R)-1-シクロプロピル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		196
217D	(R)-2-メチル-1-(4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オール		228

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
218D	(R)-1-(2-メトキシエチル)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		214
219D	(R)-2,4-ジメチル-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジントリフルオロ酢酸	TFA 	184
220D	(S)-2,4-ジメチル-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジントリフルオロ酢酸	TFA 	184
221D	(R)-2,4-ジメチル-1-((S)-ピロリジン-3-イル)ピペラジントリフルオロ酢酸	TFA 	184
222D	(S)-2,4-ジメチル-1-((S)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
223D	(S)-1,2-ジメチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
224D	(R)-1,2-ジメチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
225D	(2R,6S)-1,2,6-トリメチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
226D	(2R,6R)-1,2,6-トリメチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
227D	(2S,6S)-1,2,6-トリメチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
228D	(S)-1-メチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン-2-イル)メタノール		200
229D	(R)-1-メチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン-2-イル)メタノール		200

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
230D	(R)-2, 2, 4-トリメチル-1-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
231D	(R)-1, 2, 2-トリメチル-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
232D	(S)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		214
233D	(R)-2-(メトキシメチル)-1-メチル-4-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		214
234D	((S)-4-メチル-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン-2-イル)メタノール		200
235D	(R)-4-メチル-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン-2-イル)メタノール		200
236D	4-メチル-7-(ピロリジン-3-イル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩		196
237D	7-(ピロリジン-3-イル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン二塩酸塩		182
238D	3, 3-ジメチル-1-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
239D	(3S, 5S)-3, 5-ジメチル-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		184
240D	(2R, 5S)-1, 2, 5-トリメチル-4-((S)-ピロリジン-3-イル)ピペラジン		198
241D	(1S, 4S)-2-メチル-5-((R)-ピロリジン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン		182
242D	(1R, 4R)-2-メチル-5-((R)-ピロリジン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン		182
243D	3-メチル-8-((R)-ピロリジン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン		196

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-10】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
244D	3-メチル-6-((R)-ピロリジン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン		182
245D	1-メチル-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
246D	1-メチル-4-((2R,3R)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
247D	1-メチル-4-((2S,3R)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
248D	1-メチル-4-((2R,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
249D	1-エチル-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		198
250D	1-イソプロピル-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		212
251D	1-(2-メトキシエチル)-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		228
252D	(S)-1-(4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩		228
253D	(R)-1-(4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩		228
254D	1-(2-フルオロエチル)-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		216

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 11】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
255D	(S)-1,2-ジメチル-4-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		198
256D	(S)-2,4-ジメチル-1-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		198
257D	((S)-4-メチル-1-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン-2-イル)メタノール二塩酸塩		214
258D	(S)-2-(フルオロメチル)-4-メチル-1-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		216
259D	8-メチル-3-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン二塩酸塩		210
260D	1-メチル-4-((3S,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
261D	1-メチル-4-((3R,5S)-5-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		184
262D ²	4-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-3-オール、異性体2		200
263D ²	4-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-3-オール、異性体1		200
264D ³	4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-3-オール		200
265D ⁴	4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-3-オール		212

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-12】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
266D ⁵	(2S)-4-(4-メトキシピロリジン-3-イル)-1,2-ジメチルピペラジン		214
267D ⁶	8-(4-メトキシピロリジン-3-イル)-3-メチル-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン		226
268D	(S)-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジントリフルオロ酢酸	TFA 	155
269D	(R)-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジントリフルオロ酢酸	TFA 	155
270D	(R)-N,N-ジメチル-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-アミントリフルオロ酢酸	TFA 	198
271D	(S)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペリジン-3-オール		171
272D	(R)-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペリジン-3-オール		171
273D	(R)-4-メトキシ-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン		185
274D	(R)-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル		180
275D	(R)-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール		171
276D ⁷	3-メチル-1-((S)-ピロリジン-3-イル)ピペリジン-3-オール、異性体1		185
277D ⁷	3-メチル-1-((S)-ピロリジン-3-イル)ピペリジン-3-オール、異性体2		185
278D	(R)-4-メチル-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール		185
279D	(R)-4-フルオロ-1-(ピロリジン-3-イル)ピペリジン		173
280D	1-((2S,3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペリジン		169

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-13】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
281D ⁸	4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-3-オール二塩酸塩	HCl HCl 	171
282D ⁹	1-(4-メトキシピロリジン-3-イル)ピペリジン、異性体1		185
283D ⁹	1-(4-メトキシピロリジン-3-イル)ピペリジン、異性体2		185
284D	(R)-4-(ピロリジン-3-イル)チオモルホリン		173
285D	N,N-ジメチル-1-(4-((R)-ピロリジン-3-イル)モルホリン-2-イル)メタンアミン		214
286D	N,N-ジメチル-1-(4-((S)-ピロリジン-3-イル)モルホリン-2-イル)メタンアミン		214
287D	4-((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)モルホリン二塩酸塩	HCl HCl 	171
288D	6-((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)-3-オキサー6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン二塩酸塩	HCl HCl 	183
289D	(R)-4-(ピロリジン-3-イル)-1,4-オキサゼパン		171
290D	(R)-1-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン		184
291D	(R)-1-(4-(ピロリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-1-イル)エタン-1-オン		212
292D	(S)-1-メチル-4-(ピロリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン		184
293D ¹⁰	4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-3-オール		187

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-14】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
294D ¹¹	4-(4-メトキシピロリジン-3-イル)- -1,4-オキサゼパン		201
295D	(3aR, 6aS)-2-メチル-5-((R)- ピロリジン-3-イル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール		196
296D	(3aR, 6aS)-2-メチル-5-((S)- ピロリジン-3-イル)オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロール		196
297D	(R)-2-((R)-ピロリジン-3-イル) オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン		196
298D	(7S, 8aS)-7-フルオロ-2-((S)- ピロリジン-3-イル)オクタヒドロピロ ロ[1,2-a]ピラジン		214
299D	(3aR, 6aS)-5-((R)-ピロリジン- 3-イル)ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4- -c]ピロール		183
300D	(R)-2-メチル-6-(ピロリジン-3-イ ル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オク タン		196
301D	(R)-2-(ピロリジン-3-イル)-2- アザスピロ[3.3]ヘプタン		167
302D	(S)-2-(ピロリジン-3-イル)-2- アザスピロ[3.3]ヘプタン		167
303D	(R)-N,1-ジメチル-N-((R)-ピロ リジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン		184
304D	(S)-N,1-ジメチル-N-((R)-ピロ リジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン		184
305D	(R)-N,1-ジメチル-N-((S)-ピロ リジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン		184
306D	(S)-N,1-ジメチル-N-((S)-ピロ リジン-3-イル)ピロリジン-3-アミン		184

(表 16 の続き)

10

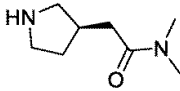
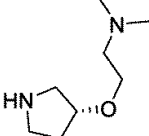
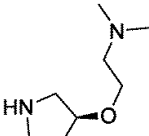
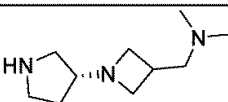
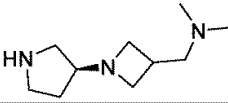
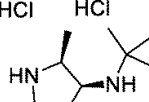
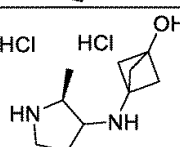
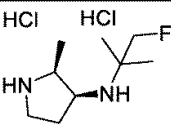
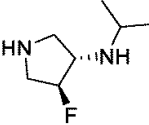
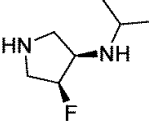
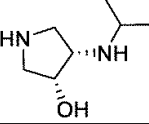
20

30

40

50

【表 16 - 15】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
307D	(R)-N, N-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド		157
308D	(R)-N, N-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)エタン-1-アミン		159
309D	(S)-N, N-ジメチル-2-(ピロリジン-3-イルオキシ)エタン-1-アミン		159
310D	(R)-N, N-ジメチル-1-(1-(ピロリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)メタンアミン		184
311D	(S)-N, N-ジメチル-1-(1-(ピロリジン-3-イル)アゼチジン-3-イル)メタンアミン		184
312D	(2S, 3S)-2-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル)ピロリジン-3-アミン二塩酸塩		155
313D	3-(((2S)-2-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-オール二塩酸塩		183
314D	(2S, 3S)-N-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-メチルピロリジン-3-アミン塩酸塩		175
315D	(3S, 4S)-4-フルオロ-N-イソプロピルピロリジン-3-アミン		147
316D	(3R, 4S)-4-フルオロ-N-イソプロピルピロリジン-3-アミン		147
317D	(3R, 4S)-4-(イソプロピル)ピロリジン-3-オール		145

(表 16 の続き)

10

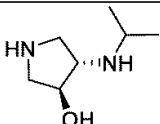
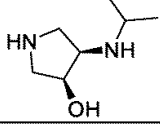
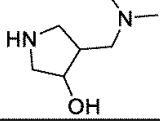
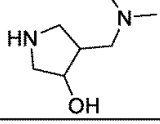
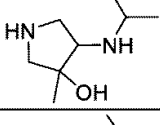
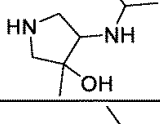
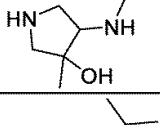
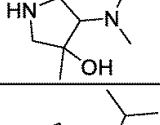
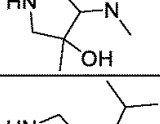
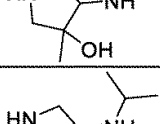
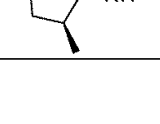
20

30

40

50

【表 16 - 16】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
318D	(3S, 4S)-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-3-オール		145
319D	(3S, 4R)-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-3-オール		145
320D ¹²	4-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-3-オール		145
321D ¹³	4-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-3-オール		145
322D ¹⁴	4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール		159
323D ¹⁵	4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール、異性体1		159
324D ¹⁵	4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール、異性体2		159
325D ¹⁶	4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール、異性体1		173
326D ¹⁶	4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール、異性体2		173
327D ¹⁷	4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-3-オール		173
328D	(3R, 4S)-N-イソプロピル-4-メチルピロリジン-3-アミン		143

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 17】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
329D	(3R, 4S)-N-イソプロピル-N, 4-ジメチルピロリジン-3-アミン		157
330D	2-((3R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)プロパン-2-オール		173
331D	(3S, 4R)-N-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-3-アミン		159
332D	(3R, 4S)-N-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-3-アミン二塩酸塩		159
333D	(3S, 4S)-N-イソプロピル-4-メトキシピロリジン-3-アミン		159
334D ¹⁸	4-(ジエチルアミノ)ピロリジン-3-オール、異性体1		159
335D ¹⁸	4-(ジエチルアミノ)ピロリジン-3-オール、異性体2		159
336D	(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール		159
337D	(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール、異性体1		200
338D	(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-3-イル)メタノール、異性体2		200

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 18】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
339D	(2S)-1-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩		185
340D	(2R)-1-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール二塩酸塩		185
341D	2-(オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)エタン-1-オール二塩酸塩		171
342D	N-イソプロピル-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン		171
343D	2-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン		141
344D	(3S,4S)-4-(フルオロ-N-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)ピロリジン-3-アミン)		153
345D	(3R,4S)-4-(N-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-3-オール		151
346D	(3R,4R)-4-(N-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-3-オール		151
347D	(S)-N-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-7-アミン		161

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16 - 19】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
348D	(3S, 4S)-4-フルオロ-N-(プロパン-2-イル-d7)ピロリジン-3-アミン		154
349D ¹⁹	(3S, 4S)-4-フルオロピロリジン-3-アミン		
350D	1-((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)-4-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3,3-d6)ピペラジン二塩酸塩		218
351D	1-(エチル-d5)-4-((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)ピペラジン二塩酸塩		203
352D	(2S, 3S)-N, 2-ジメチルピロリジン-3-カルボキサミド		143
353D	(3S, 4R)-N-イソプロピル-4-メチルピロリジン-3-アミン		143
354D	(3S, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール		159
355D	(3S, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール		159
356D	(3R, 4R)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール		159
357D	(3R, 4S)-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-3-オール		159
358D	(2R, 3R)-2-メチルピロリジン-3-アミン		101

(表 16 の続き)

10

20

30

40

50

【表 16-20】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
359D	2-(((2S, 3S)-2-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)エタン-1-オール		145
360D	ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-3-アミン		129
361D	(3R, 5S)-5-メチルピロリジン-3-アミン		101

1 トランス異性体の混合物

2 調製物 5 D 及び 6 D で分離された純粋なトランス異性体

3 調製物 7 D で分離された純粋なトランス異性体

4 トランス異性体の混合物

5 調製物 7 D で分離された純粋なトランス異性体

6 トランス異性体の混合物

7 調製物 8 9 D 及び 9 0 D で分離された純粋な異性体

8 トランス異性体

9 調製物 9 D 及び 1 0 D で分離された純粋なトランス異性体

1 0 トランス異性体の混合物

1 1 トランス異性体

1 2 シス異性体の混合物

1 3 トランス異性体の混合物

1 4 トランス異性体（窒素及び酸素置換基）の混合物

1 5 純粋なトランス異性体（窒素及び酸素置換基）

1 6 純粋なトランス異性体（窒素及び酸素置換基）

1 7 純粋なシス異性体（窒素及び酸素置換基）

1 8 調製物 1 2 D 及び 1 3 D で分離された純粋なトランス異性体

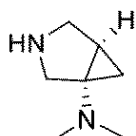
1 9 調製物 3 4 8 D における不純物由来の副生成物

【0324】

調製物 8 1 B

(1S, 5R) - N, N-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-アミン

【化190】



(1S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル。DCM (2.5 mL) 中の (1S, 5R) - 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.250 g、1.26 mmol) 及びトリエチルアミン (0.47 mL、3.28 mmol) の混合物を -78℃まで冷却した。DCM (1.1 mL) 中のクロロ

ギ酸ベンジル（0.195 mL、1.32 mmol）の溶液を5分間かけて緩徐に添加した。反応混合物を室温まで加温させ、16時間攪拌した。混合物を1 M HCl水溶液（2.5 mL）の緩徐な添加でクエンチし、数分間攪拌し、疎水性フィルターに通した。フィルターによって捕捉された水性物質をDCM（2×10 mL）で抽出した。元の濾液を含めて有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。粗物質を、シクロヘキサン中0～50%アセトンで溶出するシリカで精製して、（1S, 5R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.395 g、88%）を白色の固体として得た。MS（ES）m/z = 277（M+1-t Butyl）。

【0325】

（1S, 5R）-1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル。トリフルオロ酢酸（1.69 mL）を、DCM（6 mL）中の（1S, 5R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.392 g、1.10 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を強カチオン交換媒体（10 g）上で精製し、最初にMeOHで、次いで2 Mアンモニア処理MeOHで溶出した。塩基性画分を減圧下で濃縮して、（1S, 5R）-1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.246 g、95%）を無色の油状物として得た。MS（ES）m/z = 233（M+1）。

【0326】

（1S, 5R）-1-（ジメチルアミノ）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル。パラホルムアルデヒド（1.62 g、51.3 mmol）を、ギ酸（2.0 mL）中の（1S, 5R）-1-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.243 g、1.03 mmol）の溶液に少しずつ添加した。反応混合物を100℃で2時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、pHを4 N NaOH水溶液で約14に調整し、MTBE（50 mL）で希釈した。層を分離し、水層をMTBE（2×50 mL）で抽出した。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させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（1S, 5R）-1-（ジメチルアミノ）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.279 g、定量的）を黄色の油状物として得た。MS（ES）m/z = 261（M+1）。

【0327】

（1S, 5R）-N, N-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-アミン。（1S, 5R）-1-（ジメチルアミノ）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル（0.279 g、1.05 mmol）及び水酸化パラジウム（II）（炭素上20重量%；0.111 g）をMeOH（3 mL）中で合わせた。混合物を真空と窒素との間で3回循環させ、次いで水素（1 atm）に曝露し、一晚攪拌した。混合物を珪藻土に通して濾過し、固体をMeOHで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（0.120 g、72%）をオレンジ色の固体として得た。MS（ES）m/z = 127（M+1）。

【0328】

以下の表17の化合物を調製物81Bに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表17：

10

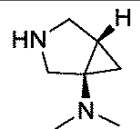
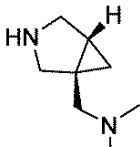
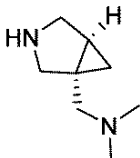
20

30

40

50

【表 17】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
82B	(1R, 5S)-N, N-ジメチル-3-アザ ビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-1-アミン		127
83B	1-((1R, 5R)-3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-1-イル)-N, N-ジメ チルメタンアミン		141
84B	1-((1S, 5S)-3-アザビスクロ[3. 1. 0]ヘキサン-1-イル)-N, N-ジメ チルメタンアミン		141

10

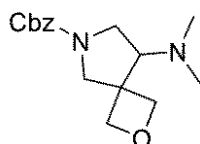
【0329】

調製物 362D 及び 363D

ベンジル 8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート、異性体 1 及び 2

20

【化191】



N, N-ジメチル-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミンを、調製物 81B (サブ工程 (1S, 5R)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸ベンジル) の方法と類似した様式で使用して、ラセミ化合物 (0.50g, 53%) を得た。MS(ES)m/z = 291 (M+1)。表題化合物異性体 1 及び 2 を分取キラル-SFC; Chiralpak-IG、20×250mm、CO₂ 中 30% (0.5%ジメチルエチルアミンを含む MeOH)、80mL/分で分離した。

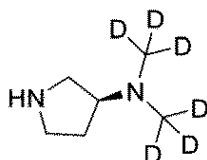
30

【0330】

調製物 85B

(S)-N, N-ビス(メチル-d₃)ピロリジン-3-アミン

【化192】



40

(S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル-d₃)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル。DMF (2mL) 中の水素化ナトリウム (60重量%; 0.15g, 3.7mmol) の 0℃ の懸濁液に、DMF (5mL) 中の (S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.0g, 3.1mmol) の溶液を緩徐に添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで加温した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで 0℃ まで冷却した。ヨードメタン-d₃ (0.22mL, 3.4mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次いで室温まで加温し、2 時間攪拌した。混合物を水 (20mL) で希

50

釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。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させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中0～100% EtOAc で溶出するシリカで精製して、(S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-(methyl-d₃) amino) pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl (0.98 g, 93%) を無色の油状物として得た。

【0331】

(S)-(methyl-d₃)-(pyrrolidine-3-yl) carbamic acid tert-butyl. Pd/C (10 重量%; 0.28 g) を、MeOH (10 mL) 中の (S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-(methyl-d₃) amino) pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl (0.900 g, 2.67 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を水素 (1 atm) に曝露し、攪拌した。反応完了後 (LC-MS により監視)、混合物を珪藻土に通して濾過し、固体を MeOH で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、(S)-(methyl-d₃)-(pyrrolidine-3-yl) carbamic acid tert-butyl (0.516 g, 95%) をワックス状の固体として得た。

【0332】

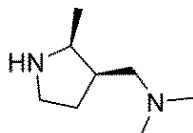
(S)-N, N-bis (methyl-d₃) pyrrolidine-3-amine. 重水素化リチウムアルミニウム (0.160 g, 3.81 mmol) を、(S)-(methyl-d₃)-(pyrrolidine-3-yl) carbamic acid tert-butyl (0.516 g, 2.54 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間、次いで70℃で6時間攪拌した。水素化アルミニウム反応のフィーザーワークアップを実施した。濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく使用した粗表題化合物を得た。

【0333】

調製物 72C

N, N-dimethyl-1-((2S, 3R)-2-methylpyrrolidine-3-yl) methanamine

【化193】



水素化アルミニウムリチウム (エーテル中1M、13.7 mL、13.7 mmol) を (2S, 3S)-N, N, 2-trimethylpyrrolidine-3-carboxamide hydrochloride (0.660 g, 3.43 mmol) の溶液に0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分間、次いで室温で18時間攪拌した。水素化アルミニウム反応のフィーザーワークアップを実施した。濾液を減圧下で濃縮して、更に精製することなく使用した粗表題化合物 (0.405 g, 83%) を得た。MS (ES) m/z = 143 (M+1)。

【0334】

以下の表18の化合物を調製物72Cに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表18:

【表18】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
364D	N-methyl-1-((2S, 3R)-2-methylpyrrolidine-3-yl) methanamine		129
365D	(R)-N, N-dimethyl-2-(pyrrolidine-3-yl) ethan-1-amine		143

10

20

30

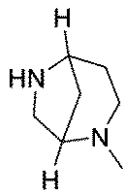
40

50

【0335】

調製物73C

2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、シス異性体の混合物
【化194】



水素化アルミニウムリチウム（THF中2M；1.7mL、3.4mmol）を0℃窒素下でTHF（3.4mL）に添加した。THF（1.7mL）中の2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-カルボン酸tert-ブチル（シス異性体の混合物；0.330g、1.49mmol）の溶液を1～2分かけて滴下した。反応混合物を室温まで加温し、18時間攪拌した。追加の水素化アルミニウムリチウム（THF中2M；1.7mL、3.4mmol）を室温で添加し、反応混合物を合計6日間攪拌した。混合物をTHF（10mL）で希釈し、0℃まで冷却した。蒸留水（0.32mL）、1M NaOH水溶液（0.32mL）、及び蒸留水（1.0mL）を滴下した。混合物を室温まで加温し、15分間攪拌した。硫酸マグネシウムを添加し、混合物を濾過し、固体をDCMで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、粗表題化合物（0.143g）を黄色の油状物として得た。MS（ES）m/z = 127（M+1）。

【0336】

以下の表19の化合物を調製物73Cに記載されたのと同様の様式で調製した。水素化アルミニウムリチウムの代わりに重水素化アルミニウムリチウムを使用している場合がある。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表19：

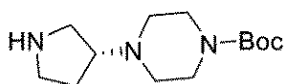
【表19】

調製物	化学名	構造	MS(ES)m/z (M+1)
366D	4-(メチル-d3)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン		6
367D	(S)-1-(メチル-d3)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		6
368D	(R)-1-(メチル-d3)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		6

【0337】

調製物369D

(R)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化195】



(R)-4-(1-((ベンジルオキシ)カルボニル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.44g、3.70mmol）及び水酸化パラジウム炭素（0.104g）をフラスコに入れた。フラスコを真空と窒素で3回循環させた。EtOH（10mL）を添加した。フラスコを水素（バルーン）下に置き、反応混

化合物を室温で16時間攪拌した。混合物を珪藻土で濾過し、濾過ケーキをEtOHで洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(0.89g、94%)を得た。MS (ES) $m/z = 256$ (M+1)。

【0338】

以下の表20の化合物を調製物NEWに記載されたのと同様の様式で調製した。場合によっては、ベンジル保護基を除去した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表20：

【表20】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
370D	(S)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		256
371D	8-メチル-3-((R)-ピロリジン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン		196
372D	6-メチル-3-((R)-ピロリジン-3-イル)-3,6-ジアザビスクロ[3.1.1]ヘプタン		182
373D	3-フルオロ-1-((R)-ピロリジン-3-イル)ピペリジン		173
374D	(3R,4R)-4-(イソプロピル)ピロリジン-3-オール		145
375D ¹	4-(イソプロピル)ピロリジン-3-オール		145
376D ²	4-(メキシメチル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン		159
377D ³	(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール、異性体1		173
378D ³	(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-イル)メタノール、異性体2		173
379D ⁴	N,N-ジメチル-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン、異性体1		157
380D ⁴	N,N-ジメチル-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-8-アミン、異性体2		157
381D	(S)-1-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)-4-(ピロリジン-3-イル)ピペラジン		204

¹ トランス異性体の混合物

² シス異性体の混合物

³ 調製物 1 4 2 D 及び 1 4 3 D で分離された純粋な異性体

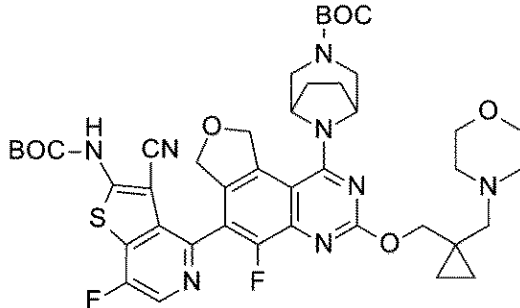
⁴ 調製物 3 6 2 D 及び 3 6 3 D で分離された純粋な異性体

【0339】

調製物 5 7

8 - (6 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - ((1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル

【化196】



THF (10 mL) 中の (1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル) メタノール (0.980 g、5.74 mmol) の溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル) アミド (THF 中 1 M、3.44 mL、3.44 mmol) を室温で添加した。10 分後、THF (10 mL) 中の 8 - (6 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロチエノ [3, 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 3 - (エチルスルホニル) - 5 - フルオロ - 7, 9 - ジヒドロフロ [3, 4 - f] キナゾリン - 1 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - カルボン酸 tert-ブチル (0.900 g、1.15 mmol) の溶液を滴下した。2 時間後、反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、水 (2 × 200 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を PE/EtOAc (1 : 1) で溶出するシリカで精製して、表題化合物 (0.720 g、73%) をオフホワイトの固体として得た。MS (ES) m/z = 861 (M + 1)。

【0340】

以下の表 2 1 の化合物を調製物 5 7 に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 2 1 :

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
58	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		860
59	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		874
60	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		863
61	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		863
62	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		878

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
63	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		886
64	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		895
65	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-(6, 6-ジフルオロ-3-アザスピロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		893
66	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		861
67	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザスピロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		863

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
68	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		876
69	8-(3-((1-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		873
70	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		792
71	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-(モルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		651
72	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		653
73	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		653

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
74	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
75	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
76	(4-(3-((1-(アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		621
77	(4-(3-((1-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
78	(3-シアノ-4-(3-((1-(6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		683
79	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		639
80	(3-シアノ-4-(3-((1-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		685

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
81	(4-(3-((1-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
82	(3-シアノ-4-(3-(2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		653
83	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
84	(3-シアノ-4-(3-((1-((4-エチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		692
85	(4-(3-((1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		691
86	(1-(((6-ブロモ-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)オキシ)メチル)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール		404

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
87	(4-(1-(3-((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル-d2)シクロプロピル)メトキシ-d2)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		937
21A	(4-(3-((1-((1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
22A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		667
23A	(4-(3-((1-((3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
24A	(4-(3-((1-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
25A	8-(3-((1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		902

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
26A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		875
27A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		845
28A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		961
29A	8-(3-((1-((3-オキサ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		887
30A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		877

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
31A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-((3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		859
32A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-((3R, 4S)-3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		881
33A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		849
34A	8-(3-((1-((8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		887
35A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(2-メチル-3-モルホリノプロポキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		849

(表 2 1 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 1 - 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
36A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((3-(モルホリノメチル)オキセタン-3-イル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		877
37A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-(2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		863
86B	(4-(3-((1-((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-クロロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		678
87B	8-(3-((1-((1, 4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		875
88B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		887

【0 3 4 1】

調製物 3 8 A

(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル

10

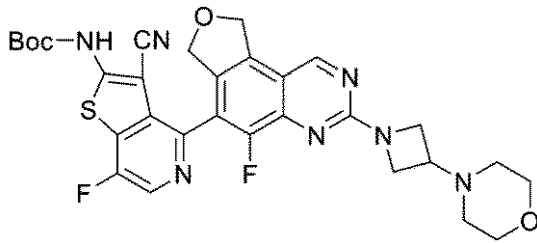
20

30

40

50

【化 1 9 7】



(3-シアノ-4-(3-(エチルスルホニル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ
ロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン
-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.200g、0.349mmol)に、
ジイソプロピルエチルアミン(0.180g、1.39mmol)、4-(アゼチジン-
3-イル)モルホリン(0.099g、0.70mmol)、及びTHF(3mL)を添
加した。反応混合物を70℃まで加熱した。1時間後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣
を強カチオン交換媒体(10g)上で精製し、最初にMeOHで、次いで2Mアンモニア
処理MeOHで溶出した。塩基性画分を減圧下で濃縮して、茶色の固体として表題化合物
(0.170g、78%)を得た。MS(ES)m/z=622(M+1)。

【0342】

以下の表22の化合物を調製物38Aに記載されたのと同様の様式で調製した。ジイソ
プロピルエチルアミンの代わりに、水素化ナトリウム又はリチウムビス(トリメチルシリ
ル)アミドなどの様々な塩基を使用した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用し
て、化合物を精製した。

表22：

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
39A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(メチル(オキサタン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
40A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
41A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
42A	(3-シアノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
43A	(3-シアノ-4-(3-(3-(1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
44A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
45A	(3aR, 6aS)-5-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル		692

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
46A	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		594
47A ¹	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸rel-tert-ブチル、トランス異性体1		610
48A ¹	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸rel-tert-ブチル、トランス異性体2		610
49A	(3-シアノ-4-(3-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
50A	(3-シアノ-4-(3-((S)-2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
51A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3, 1, 1]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
52A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((7S, 8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
53A	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
54A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
55A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
56A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
57A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
58A	(3-シアノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		612
59A	(3-シアノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		612

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
60A	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		612
61A	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		612
62A	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
63A	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
64A	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
65A	(4R)-6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-1, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-カルボン酸tert-ブチル		692
66A	(3-シアノ-4-(3-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
67A	(4S)-6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-1-カルボン酸tert-ブチル		692
68A	(4-(3-((S)-3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
69A	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
70A	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		610
71A	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		610
72A	(3-シアノ-4-(3-((1R, 4R, 5S)-5-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
73A	(3-シアノ-4-(3-((1S, 4S, 5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[2. 1. 1]ヘキサン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
74A	(4-(5-クロロ-3-(3-モルホリノ アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒド ロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b] チオフェン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル		637
75A	(4-(5-クロロ-3-((R)-3-(ジ メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル)-3-シアノ-7-フルオ ロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カル バミン酸tert-ブチル		609
76A	(4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジ メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル)-3-シアノ-7-フルオ ロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カル バミン酸tert-ブチル		609
77A	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジ メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5 -フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4 -f]キナゾリン-6-イル)-5-フル オロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カル バミン酸tert-ブチル		593
78A ²	(3-シアノ-4-(3-((3R,4R)- 3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピ ロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7 ,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン -6-イル)-5-フルオロベンゾ[b] チオフェン-2-イル)カルバミン酸rel -tert-ブチル		609
79A	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-(3-(1-メチル-1H -イミダゾール-2-イル)ピロリジン -1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b] チオフェン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル		630
80A ³	(S)-1-(4-ブロモ-5-フルオロ -1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリ ン-7-イル)-N,N-ジメチルピロリ ジン-3-アミン		380、 382

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
81A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		804
82A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		804
83A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		820
84A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		834
89B	(3-シアノ-4-(3-(1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル		620
90B	(3-シアノ-4-(3-(7-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2. 4]ヘプタン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル		620

(表 2 2 の続き)

10

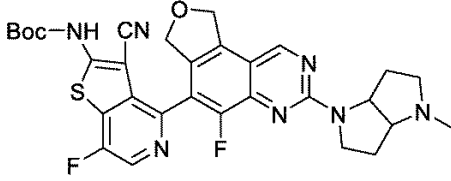
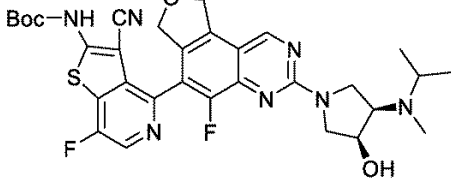
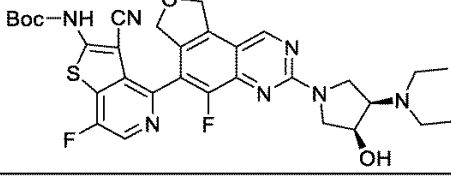
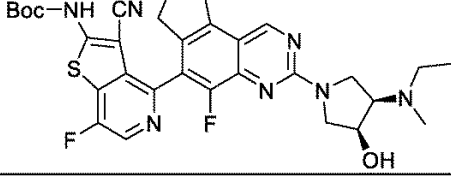
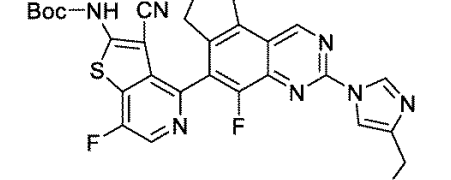
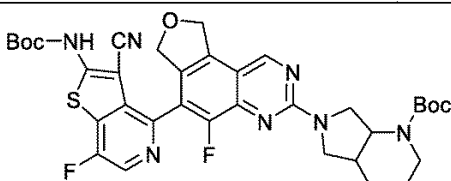
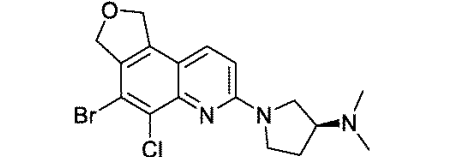
20

30

40

50

【表 2 2 - 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
91B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール-1(2H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
92B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
93B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
94B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(エチル(メチル)アミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
95B	(3-シアノ-4-(3-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		605
96B	6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル		706
97B ⁴	(S)-1-(4-ブロモ-5-クロロ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-7-イル)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミン		396、 398

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
98B	(4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		625
99B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
100B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
101B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(2-オキソテトラヒドロフロ[3, 4-d]オキサゾール-3(2H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
102B	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		605
103B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
104B	(4-(3-((1S, 5S)-2, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		578

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
105B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S, 5S)-6-メチル-2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
106B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		594
107B	(3R)-4-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		680
108B	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジフルオロメチル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、トランス異性体の混合物		644
109B	(5S)-7-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-1, 7-ジアザスピロ[4. 4]ノナン-1-カルボン酸tert-ブチル		706
110B	(3-シアノ-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
111B	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-メチルチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		590

(表 2 2 の続き)

10

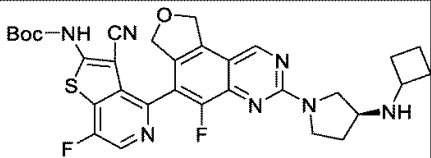
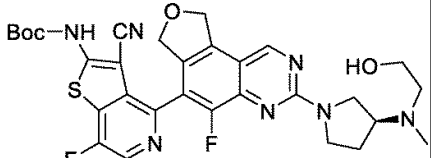
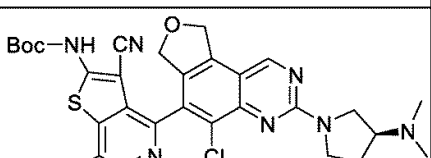
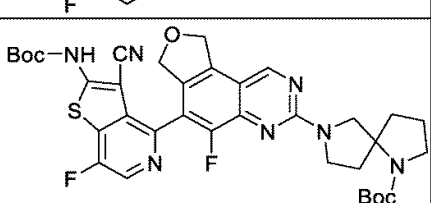
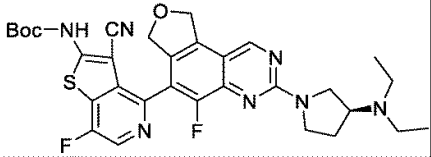
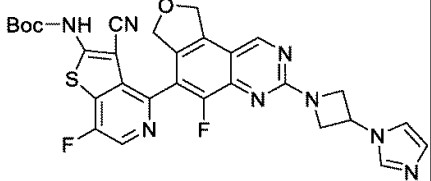
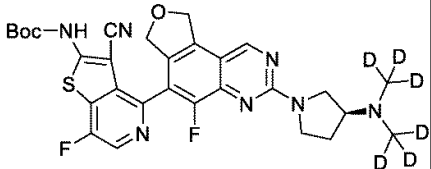
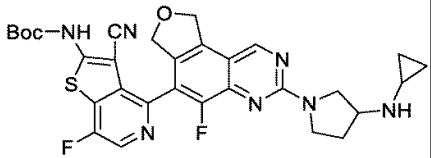
20

30

40

50

【表 2 2 - 1 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
112B	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
113B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
114B	(4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		610
115B	7-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-1, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボン酸tert-ブチル		706
116B	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
117B	(4-(3-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		603
118B	(4-(3-((S)-3-(ビス(メチル-d3)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		600
119B	(3-シアノ-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
120B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
121B	(1-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(エチル)カルバミン酸tert-ブチル		694
122B	(3-シアノ-4-(3-((4aR,7aS)-1,4-ジメチルオクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		635
123B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S,5S)-6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
124B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R,5R)-6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
125B	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
126B	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
127B	(4-(5-クロロ-3-((1R, 5R)-6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		607
128B	(4-(5-クロロ-3-((1S, 5S)-6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		607
129B	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
130B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		619
131B	(3-シアノ-4-(3-((2S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
132B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロ[3, 4-b][1, 4]オキサジニン-6(2H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		622
133B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
134B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザピクロ[3,1,1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
135B	(4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		609
136B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR,6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
137B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aS,6aS)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
138B	(3-シアノ-4-(3-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
139B	(3-シアノ-4-(3-(5-(ジメチルアミノ)-2-アザスピロ[3,3]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
140B	(3-シアノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
141B	(4-(3-((R)-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		692

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
142B	(4-(3-((S)-7-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		692
143B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		592
144B	(4-(3-(4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
145B	(4-(3-((S)-3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
146B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
147B	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		594
148B	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
149B	(4-(3-(6-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		692
150B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-[1,3'-biアゼチジン]-1'-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
151B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
152B	(3-シアノ-4-(3-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		593
153B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
154B	(3-シアノ-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
155B	(3-シアノ-4-(3-(3-(3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
156B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
157B	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
158B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
159B	(4-(3-((2S, 3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
160B	(4-(5-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		639
161B	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
162B	(3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
163B	(4-(3-((1S, 5S)-2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		578
164B ⁵	(4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、アトロブ異性体1		640
165B ⁶	(4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、アトロブ異性体2		640
166B	(3-シアノ-4-(3-((1R, 5S)-1-((ジメチルアミノ)メチル)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
167B	(3-シアノ-4-(3-((1S, 5R)-1-((ジメチルアミノ)メチル)-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 1 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
168B	(3-シアノ-4-(3-((1R, 5S)-1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
169B	(3-シアノ-4-(3-((1S, 5R)-1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
170B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		816
171B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(1-メチル-1, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		802
172B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3, 2, 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		818

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
173B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((S)-3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		832
174B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((3aR, 6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		816
175B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((3aS, 6aS)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		816
176B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(5-メチル-2, 5-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		816
177B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル		816

(表 2 2 の続き)

【表 2 2 - 2 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
178B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		818
179B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		816
180B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		802
181B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1R,5S,8R)-8-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		844
182B ₇	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		803

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
183B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		819
184B	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		819
185B ⁸	(3aR, 6aS)-5-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボン酸tert-ブチル		691
186B ⁸	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		591
187B ⁸	(3-シアノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		609
188B ⁸	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		591

(表 2 2 の続き)

10

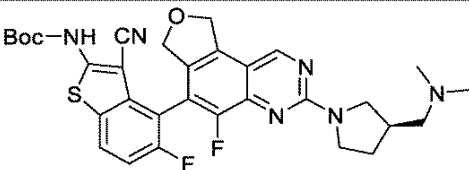
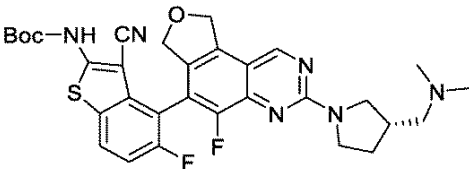
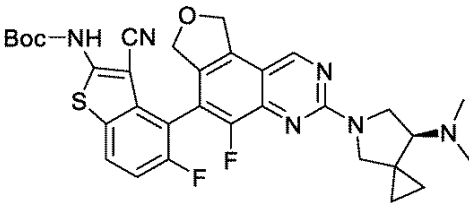
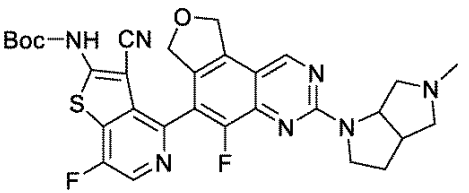
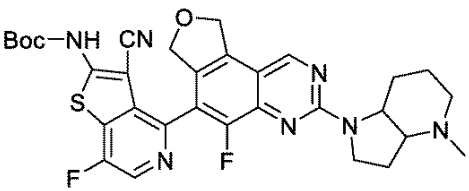
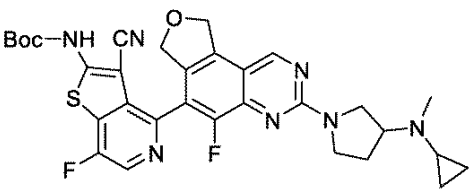
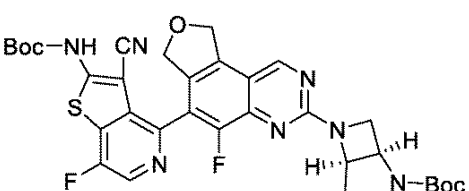
20

30

40

50

【表 2 2 - 2 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
189B ⁸	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		607
190B ⁸	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		607
191B ⁸	(3-シアノ-4-(3-((S)-7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		619
192B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		
74C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		620
75C	(3-シアノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
76C	(1R,5R)-6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル		678

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
77C	6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-2, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		678
78C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-モルホリノピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
79C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(イソブチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
80C	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(シクロプロピルメチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
81C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
82C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
83C	(4-(3-((S)-3-(tert-ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
84C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R, 5S)-3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
85C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(2-メチル-2,6-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		606
86C	(3-シアノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
87C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザピシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		592
88C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
89C	(3-シアノ-4-(3-(3,3-ジメチル-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
90C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
91C	1-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)オクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-カルボン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		706

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
92C	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		575
93C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
94C	((7S)-5-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-7-イル)(メチル)カルバミン酸tert-ブチル		706
95C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2, 4]ヘプタン-5-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
96C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		649
97C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		649
98C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
99C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
100C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
101C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
102C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-((1-メトキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
103C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
104C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		678
105C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		651

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
106C	(4-(3-((3S)-3-((1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		651
107C ⁴	(3S,4S)-1-(4-ブromo-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-オール		412
108C ⁴	(3R,4R)-1-(4-ブromo-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-オール		412
109C ⁴	(3S,4R)-1-(4-ブromo-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-オール		412
110C ⁴	(3R,4S)-1-(4-ブromo-5-クロロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-3-オール		412
111C	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		621
112C	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		623

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 2 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
113C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		626
114C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		626
115C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		626
116C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		654
117C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		654
118C	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		654
119C	(4-(3-((2S, 3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-クロロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		596

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
120C	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((S)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		624
121C	(4-(5-クロロ-3-((2S,3R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
122C	(4-(5-クロロ-3-((2S,3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		668
123C	(4-(5-クロロ-3-((2S,3S)-3-(((R)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		668
124C	(4-(5-クロロ-3-((2S,3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
125C	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R,3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		621
126C	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
127C	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637
128C	(3-シアノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
129C	(3-シアノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-2-アザビスクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
130C	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、シス異性体の混合物		622
131C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
132C	(4-(3-((2S)-3-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		646
133C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		626
134C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		610

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
135C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		626
136C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		654
137C	(4-(3-((2S, 3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-クロロ-3-シアノチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		596
382D	tert-ブチル(4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバメートギ酸		654
383D	(4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		654
384D	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-2-メチル-3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
385D	(4-(5-クロロ-3-((2R, 3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
386D	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
387D	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
388D	(4-(5-クロロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
389D	(4-(5-クロロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
390D	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
391D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-(メチル-d3)-2, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		609
392D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		635
393D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		649
394D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		649

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
395D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
396D ₉	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
397D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
398D	(3-シアノ-4-(3-((3S,3'R)-3-(ジメチルアミノ)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
399D	(3-シアノ-4-(3-((3S,3'S)-3-(ジメチルアミノ)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
400D	(4-(3-((S)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
401D	(4-(3-((R)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
402D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3'R)-2-(メトキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
403D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3'S)-2-(メトキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
404D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3'R)-2-(メトキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
405D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3'S)-2-(メトキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
406D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 3'R)-3-ヒドロキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
407D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 3'R)-3-メトキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
408D	(4-(3-((R)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
409D	(4-(3-((S)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
410D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
411D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
412D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
413D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
414D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
415D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		691
416D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		717
417D	4-((3R)-1-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		735

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
418D	4-((3S)-1-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル		735
419D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
420D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		707
421D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
422D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((R)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
423D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
424D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-((R)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
425D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
426D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
427D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
428D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
429D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
430D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
431D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 3 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
432D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
433D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(2,2,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
434D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
435D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
436D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
437D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
438D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
439D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
440D	(4-(3-(3-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		661
441D	(3-シアノ-4-(3-(3-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
442D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-((3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
443D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((2S,5R)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
444D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		661
445D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		661

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
446D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
447D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
448D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		661
449D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		661
450D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
451D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
452D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
453D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
454D	(3-シアノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
455D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		691
456D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		707
457D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		707
458D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		707
459D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		695

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
460D	(3-シアノ-4-(3-((2S, 3S)-3-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
461D	(3-シアノ-4-(3-((2S, 3S)-3-((S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
462D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
463D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((S)-2-(フルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		695
464D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		689
465D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 4S)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
466D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
467D ₁₀	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
468D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
469D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		665
470D ₁₁	(3-シアノ-4-(3-(3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		679
471D ₁₁	(3-シアノ-4-(3-(3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		679
472D ₁₂	(3-シアノ-4-(3-(3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
473D ₁₃	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		691

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
474D ₁₄	(3-シアノ-4-(3-(3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
475D ₁₅	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		705
476D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
477D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
478D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		677
479D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
480D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
481D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
482D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(4-シアノピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		659
483D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
484D ¹⁶	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		664
485D ¹⁶	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		664
486D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
487D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
488D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
489D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		648
490D ₁₇	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
491D ₁₈	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		664
492D ₁₈	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		664
493D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-チオモルホリノピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
494D	(3-シアノ-4-(3-((3R)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
495D	(3-シアノ-4-(3-((3S)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
496D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-モルホリノピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
497D	(4-(3-((2S, 3S)-3-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		662
498D	(4-(3-((R)-3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
499D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
500D	(4-(3-((R)-3-(4-アセチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		691
501D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 4 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
502D ₁₉	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		666
503D ₂₀	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		680
504D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
505D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
506D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
507D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((7S,8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		693
508D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		662

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
509D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		675
510D	(4-(3-((R)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		646
511D	(4-(3-((S)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		646
512D	(4-(3-((R)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		676
513D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
514D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
515D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
516D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
517D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
518D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
519D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
520D	(4-(3-(3-(tert-ブチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
521D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
522D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
523D	(3-シアノ-4-(3-((R)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
524D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		663
525D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		567
526D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
527D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		634
528D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-3-((3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
529D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-3-((1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		654

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
530D	(4-(3-((3S, 4R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		684
531D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		626
532D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		626
533D ₂₁	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
534D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
535D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
536D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 4】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
537D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
538D ₂₂	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
539D ₂₃	(3-シアノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
540D ₂₄	(3-シアノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
541D ₂₅	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
542D ₂₆	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル, 異性体1		638
543D ₂₆	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル, 異性体2		638

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
544D ₂₇	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		652
545D ₂₇	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		652
546D ₂₈	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
549D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		581
550D ₂₉	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-4-(メキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
551D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
552D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 6】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
553D	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
554D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
555D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
556D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
557D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
558D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
559D ₃₀	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		638
560D ₃₀	(3-シアノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		638
561D	(3-シアノ-4-(3-(3-(3S, 4R)-3, 4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		
562D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
563D ₃₁	(3-シアノ-4-(3-(3-(3-(ジエチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		652
564D ₃₁	(3-シアノ-4-(3-(3-(3-(ジエチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		652
565D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		679

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
566D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体 2		679
567D	(3S)-4-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-3-イル)-3-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル		694
568D	(3-シアノ-4-(3-((1R, 5S, 6r)-6-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3, 1, 0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		606
569D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
570D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		664
571D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 5 9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
572D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		650
573D	(3-シアノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体1		636
574D	(3-シアノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体2		636
575D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		620
576D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-フルオロ-4-((プロパン-2-イル-1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		632
577D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		630

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

【表 2 2 - 6 0】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
578D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		630
579D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(メチル-d3)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		623
580D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
581D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		652
582D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-7-((プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)アミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		640
583D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-((プロパン-2-イル-d7)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		633
584D ₃₂	(4-(3-((3S, 4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		584

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
585D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-(プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		683
586D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(4-(プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		697
587D	(3-シアノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(4-(エチル-d5)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		682
588D	(3-シアノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)-5-フルオロチエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		594
589D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638
590D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		649
591D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリジン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		621

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
592D	(3-シアノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		609
593D ₈	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		648
594D ₈	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		648
595D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637
596D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637
597D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637
598D	(3-シアノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		637

(表 2 2 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 2 - 6 3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
599D	(4-(3-((2R, 3R)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
600D	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
601D	(4-(3-(3-アミノヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
602D	(4-(3-((2S, 4R)-4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		580
603D ₃₃	2-アミノ-4-(3-(ジヒドロ-1H, 4H-3a, 6a-(メタノオキシメタノ)ピロロ[3, 4-c]ピロール-2(3H)-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
604D	(4-(3-((2S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		679
605D	6-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-クロロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)-1, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-1-カルボン酸tert-ブチル		708

¹ 調製物 4 7 A 及び 4 8 A は、分離されたトランス異性体対を表す

² 調製物 7 8 A - 両方のトランス異性体が存在する

³ 出発物質 - 4-ブromo-7-クロロ-5-フルオロ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン

⁴ 出発物質 - 4-ブromo-5, 7-ジクロロ-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン

⁵ 単一アトロプ異性体 (調製物 1 7 B の前駆体由来)

⁶ 単一アトロプ異性体 (調製物 1 8 B の前駆体由来)

⁷ 単一アトロプ異性体 (調製物 9 B の前駆体由来)

10

20

30

40

50

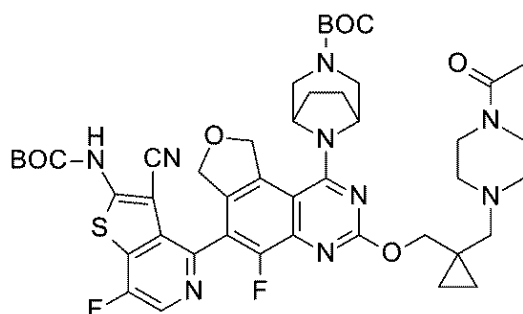
- 8 単一アトロプ異性体（調製物 1 4 B の前駆体由来）
 9 トランス異性体の混合物
 10 トランス異性体の混合物
 11 調製物 5 D 及び 6 D で分離された純粋なトランス異性体
 12 調製物 7 D で分離された純粋なトランス異性体
 13 トランス異性体の混合物
 14 調製物 7 D で分離された純粋なトランス異性体
 15 トランス異性体の混合物
 16 調製物 8 9 D 及び 9 0 D で分離された純粋な異性体
 17 トランス異性体の混合物
 18 調製物 9 D 及び 1 0 D で分離された純粋なトランス異性体
 19 トランス異性体の混合物
 20 トランス異性体の混合物
 21 トランス異性体の混合物
 22 トランス異性体の混合物
 23 シス異性体の混合物
 24 トランス異性体の混合物
 25 トランス異性体（窒素及び酸素置換基）の混合物
 26 純粋なトランス異性体（窒素及び酸素置換基）
 27 純粋なトランス異性体（窒素及び酸素置換基）
 28 純粋なシス異性体（窒素及び酸素置換基）
 29 シス異性体の混合物
 30 調製物 1 2 D 及び 1 3 D で分離された純粋なトランス異性体
 31 調製物 1 4 2 D 及び 1 4 3 D で分離された純粋な異性体
 32 調製物 5 8 3 D における不純物由来の副生成物
 33 完了後、反応物を濃縮し、物質を D C M 中の T F A で脱保護した

【0 3 4 3】

調製物 8 8

8 - (3 - ((1 - ((4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) メチル) シクロプロピル) メトキシ) - 6 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 7 , 9 - ジヒドロフロ [3 , 4 - f] キナゾリン - 1 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【化 1 9 8】



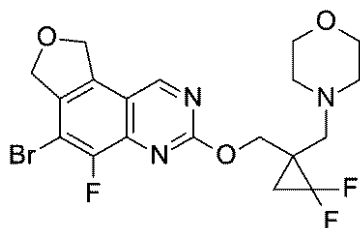
8 - (6 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - ((1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 7 , 9 - ジヒドロフロ [3 , 4 - f] キナゾリン - 1 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル、エタンスルホニルクロリド、及び 1 - (ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンを調製物 1 7 及び 1 8 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0 . 0 6 4 g 、 6 2 %) を黄色の固体として得た。M S (E S) m / z = 9 0 2 (M + 1) 。

【0344】

調製物 89

6-ブロモ-3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン

【化199】



10

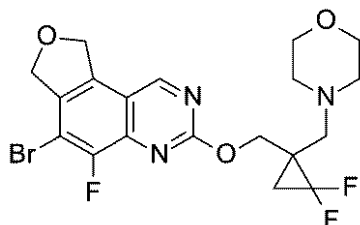
(1-((6-ブロモ-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-3-イル)オキシ)メチル)-2,2-ジフルオロシクロプロピル)メタノール、メタンスルホン酸無水物、及びモルホリンを調製物17及び18の方法に類似した様式で使用して、表題化合物(1.5g、61%)を黄色の固体として得た。MS(ES)m/z = 474 (M+1)。

【0345】

調製物 90 及び 91

6-ブロモ-3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン、異性体1及び異性体2

【化200】



20

6-ブロモ-3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリンのキラル分離(超臨界流体クロマトグラフィ; CHIRALPAK IG、30×250mm、45%の1:1のDCM:MeOH(0.1%2Mアンモニア処理メタノールを含む):55%のCO₂、100mL/分)を実施して、表題化合物(異性体1 0.63g、異性体2 0.52g)を黄色の固体として得た。両方について、MS(ES)m/z = 474 (M+1)。

30

【0346】

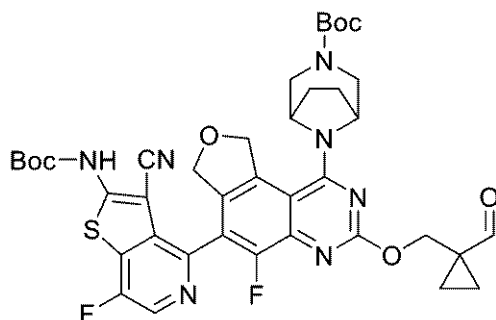
調製物 193B

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

40

50

【化 2 0 1】



10

8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.37 g、0.47 mmol)、DCM (4.7 mL)、及びデスマーチンペルヨージナン (0.24 g、0.56 mmol) を合わせた。反応混合物を3時間攪拌した。少量のデスマーチンペルヨージナンを添加した。更に1時間後、混合物をDCM及び重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、次いで10分間激しく攪拌した。層を分離させた。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.34 g、91%) を得た。MS (ES) $m/z = 790$ (M+1)。

20

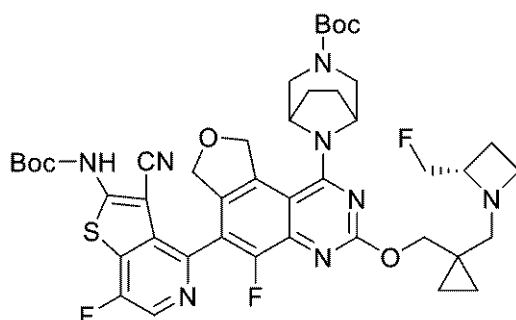
【0347】

調製物 194B

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

【化 2 0 2】

30



8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-ホルミルシクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチル (0.165 g、0.209 mmol)、DCM (0.81 mL)、及び MeOH (0.25 mL) を合わせた。(S)-2-(フルオロメチル)アゼチジン 2,2,2-トリフルオロアセテート (79 重量%、0.107 g、0.418 mmol) を DCM (0.5 mL) 中の溶液として添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.155 g、0.731 mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌し、次いで強カチオン交換カートリッジに装填した。カートリッジを MeOH (75 mL)、次いでアンモニア処理メタノールで溶出した。後者の画分を減圧下で濃縮

40

50

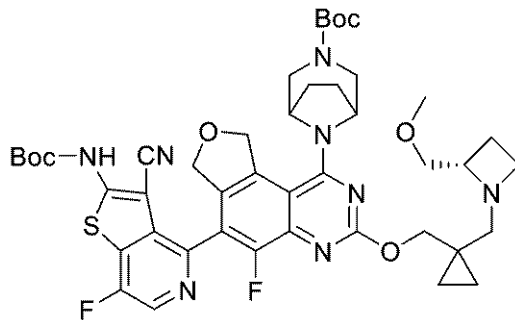
した。残渣を、DCM中0～20%のアンモニア処理MeOHの勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、表題化合物(0.15g、84%)を得た。MS(E S) $m/z = 863$ (M+1)。

【0348】

調製物195B

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

【化203】



(S)-2-(メトキシメチル)アゼチジン2,2,2-トリフルオロアセテートを調製物194Bの方法に類似した様式で使用して、表題化合物(0.080g、48%)を得た。MS(E S) $m/z = 875$ (M+1)。

【0349】

8-(6-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-1-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチルを使用して、調製物17及び18に記載されたのと同様の様式で、表23の以下の化合物を調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表23：

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
85A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-((4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		885
86A	8-(3-((1-((2-オキサ-6-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		873
87A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		942
88A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-(((S)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		875
89A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-(((2R, 6S)-2, 6-ジメチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		889

(表 2 3 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 3 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
90A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		861
91A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-((R)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		870
92A	8-(3-((1-((6-オキサ-2-アザスピロ[3. 4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		887
93A	8-(6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-3-((1-((S)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		870
94A	8-(3-((1-(((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-6-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-1-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル		873

【0350】

調製物 9 2

(3-シアノ-4-(3-(2, 2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル、異性体 1

10

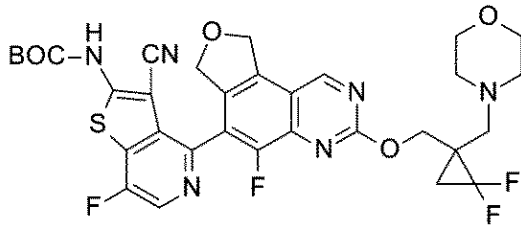
20

30

40

50

【化 2 0 4】



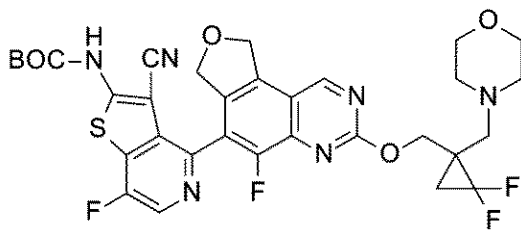
6-ブロモ-3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン、異性体 1 を調製物 33 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (0.36 g、59%) を得た。MS (ES) $m/z = 687 (M+1)$ 。

【0351】

調製物 93

(3-シアノ-4-(3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル、異性体 2

【化 2 0 5】



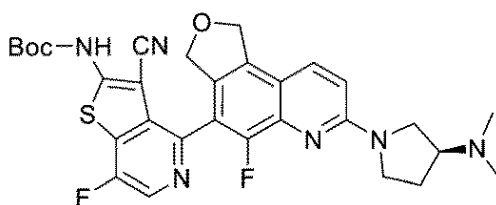
6-ブロモ-3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン、異性体 2 を調製物 33 の方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物 (0.50 g、63%) を得た。MS (ES) $m/z = 687 (M+1)$ 。

【0352】

調製物 95 A

(3-シアノ-4-(7-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【化 2 0 6】



(S)-1-(4-ブロモ-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-7-イル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを調製物 33 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0.32 g、21%) を得た。MS (ES) $m/z = 593 (M+1)$ 。

【0353】

調製物 196 B

(3-シアノ-4-(7-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)

10

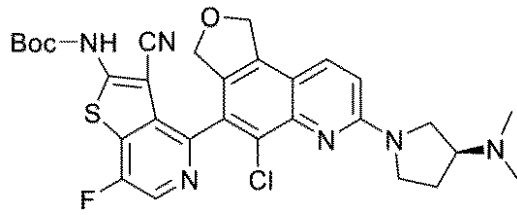
20

30

40

50

－５－フルオロ－１，３－ジヒドロフロ〔３，４－ｆ〕キノリン－４－イル）－７－フル
オロチエノ〔３，２－ｃ〕ピリジン－２－イル）カルバミン酸tert-ブチル
【化２０７】



（Ｓ）－１－（４－ブromo－５－クロロ－１，３－ジヒドロフロ〔３，４－ｆ〕キノリ
ン－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミンを調製物３３の方法に類似し
た様式で使用して、表題化合物（０．０６０ｇ、８％）を得た。MS（ES） m/z ＝６
０９（ $M+1$ ）。

【０３５４】

以下の表２４の化合物を調製物３３に記載されたと同様の様式で調製した。当業者には
明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表２４：

【表２４】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z ($M+1$)
138C	(4-(5-クロロ-7-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		625
139C	(4-(5-クロロ-7-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		625
140C	(4-(5-クロロ-7-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		625
141C	(4-(5-クロロ-7-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		625

【０３５５】

以下の表２５の化合物を調製物３３Ｂに記載されたのと同様の様式で調製した。当業者
には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 25 :
【表 25 - 1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
197B	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		622
142C	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
143C	(4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(エチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		624
144C	(4-(3-((2S, 3S)-3-(((R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		766
145C	(4-(3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		752
146C	(4-(3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		766

(表 25 の続き)

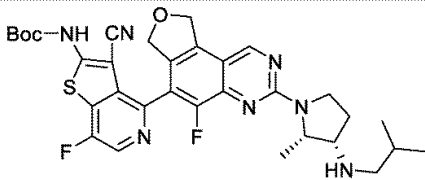
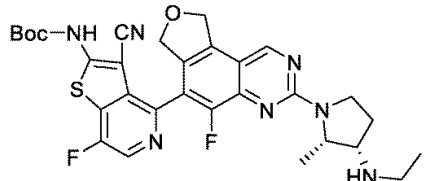
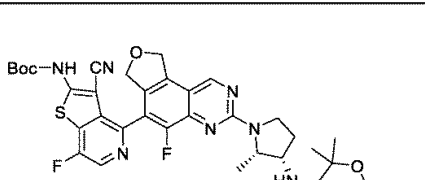
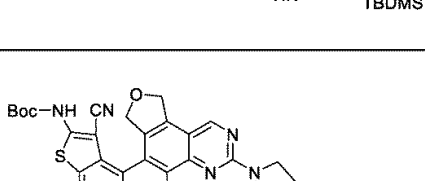
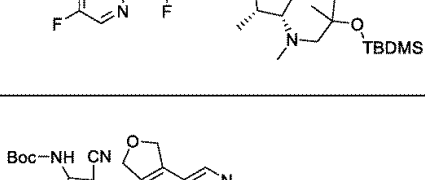
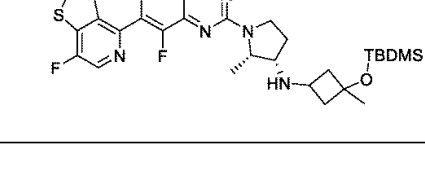
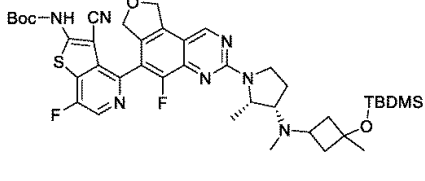
10

20

30

40

【表 25-2】

147C	(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソブチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		636
148C	(3-シアノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(エチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		608
149C	(4-(3-((2S, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		766
150C	(4-(3-((2S, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		780
151C	(4-(3-((2S, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルシクロプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		778
152C	(4-(3-((2S, 3S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-3-メチルシクロプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		792
153C	(7-クロロ-3-シアノ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル		638

【0356】

調製物 94

4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

10

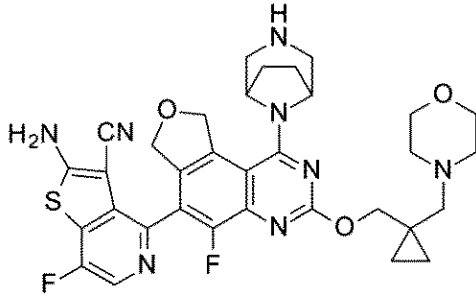
20

30

40

50

【化 2 0 8】



DCM (10 mL) 中の 8 - (6 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - シアノ - 7 - フルオロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - ((1 - (モルホリノメチル) シクロプロピル) メトキシ) - 7 , 9 - ジヒドロフロ [3 , 4 - f] キナゾリン - 1 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 7 2 0 g , 0 . 8 3 6 m m o l) の攪拌混合物に、TFA (10 mL) を室温で添加した。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を DCM (200 mL) 中に溶解させ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL)、水 (200 mL)、及びブライン (100 mL) で洗浄した。有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗表題化合物を得た。MS (ES) m/z = 661 (M+1)。

【 0 3 5 7】

以下の表 2 6 の化合物を調製物 9 4 に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 2 6 :

10

20

30

40

50

【表 26-1】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
95	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		660
96	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
97	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
98	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
99	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(4-フルオロピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 2】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
100	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((6-メチル-2, 6-ジアザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		686
101	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-((1-((4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		695
102	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-((1-((6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		693
103	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		661
104	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663

(表 2 6 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-3】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
105	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		675
106	4-(3-((1-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		673
107	4-(3-((1-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		702
96A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		684
97A	4-(3-((1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		701

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-4】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
98A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		675
99A	4-(3-((1-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		673
100A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		645
101A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		647
102A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		742

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 2 6 - 5】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
103A	4-(3-((1-((3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		687
104A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677
105A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		675
106A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		689
107A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		661

(表 2 6 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-6】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
108A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		659
109A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((R)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		670
110A	4-(3-((1-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		687
111A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((S)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		670
112A	4-(3-((1-((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		673

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-7】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
113A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(((3R,4S)-3,4-ジフルオロピリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		681
114A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		649
115A	4-(3-((1-((8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		687
116A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(2-メチル-3-モルホリノプロポキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		649
117A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((3-(モルホリノメチル)オキサタン-3-イル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		677

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-8】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
118A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(2,2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
119A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		604
120A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		604
121A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		
122A	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-9】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
123A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
124A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-1, 6-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
198B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
199B	2-アミノ-4-(3-(6-アミノ-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
200B	4-(3-((1-((1, 4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		675
201B	4-(1-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-10】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
202B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		602
203B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		618
204B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((S)-3-((ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		632
205B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((3aR,6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616
206B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((3aS,6aS)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-11】

調製物	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
207B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616
208B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616
209B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		618
210B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		616
211B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		602

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-12】

調製物	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
212B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1R,5S,8R)-8-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		644
213B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		687
214B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(((S)-2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		663
215B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(((S)-2-(メキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		675
216B ¹	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		603

(表 26 の続き)

10

20

30

40

50

【表 26-13】

調製物	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
217B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-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		619
218B	4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		619
606D	2-アミノ-4-(3-((2S,3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		479
607D	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508

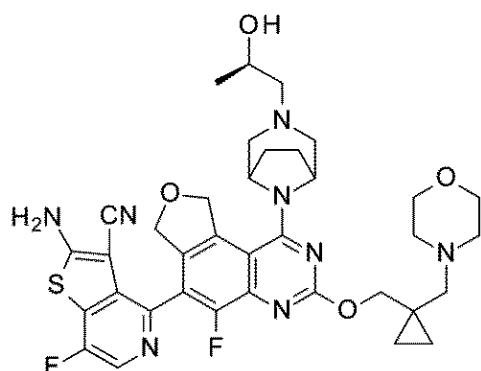
1 単一アトロプ異性体 (調製物 9 B の前駆体由来)

【0358】

実施例 1

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

【化209】



DCM (2 mL) 及び MeOH (2 mL) 中の 4-(1-(3,8-ジアザビシクロ[

10

20

30

40

50

3. 2. 1] オクタン-8-イル)-5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル(0.150 g、0.227 mmol)の溶液に、(R)-2-ヒドロキシプロパナール(0.042 g、0.568 mmol)を添加した。5分後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.043 g、0.681 mmol)を少量ずつに分けて添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、水で希釈した。混合物を10:1のDCM:MeOH(2×150 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、10 mMのNH₄HCO₃水溶液(0.05% NH₄OHを含む)中45%~55% ACNで溶出する逆相精製により精製して、白色の固体として表題化合物(0.079 g、48%)を得た。MS(ES)m/z = 719 (M+1)。

10

【0359】

以下の表27の化合物を実施例1に記載されたのと同様の様式で調製した。(2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパナールを(R)-2-ヒドロキシプロパナールの代わりに用いた場合もあった。様々な方法(アンモニア処理メタノールを用いた強カチオン交換クロマトグラフィを含むが、これらに限定されない)を使用して化合物を精製したが、これは当業者には明らかであろう。

表27:

20

30

40

50

【表 27-1】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
2	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
3 ¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		718
4 ¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		718

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-2】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
5	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		718
6	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		732
7	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
8	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-3】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
9	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		735
10	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		744
11	2-アミノ-4-(3-((1-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		753
12	2-アミノ-4-(3-((1-((6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		751

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-4】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
13	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
14	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
15	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721
16	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((R)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-5】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
17	4-(3-((1-(((1S, 4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		731
18	4-(3-((1-((4-アセチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		760
1A	2-アミノ-4-(3-((1-((4-シアノピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		742
2A	4-(3-((1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		759

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-6】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
3A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
4A	4-(3-((1-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		731
5A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(ピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		703
6A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		705
7A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		801

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-7】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
8A	4-(3-((1-((3-オキサー-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		745
9A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		735
10A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-((S)-3-メチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
11A	2-アミノ-4-(3-((1-(((2R,6S)-2,6-ジメチルモルホリノ)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		747

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-8】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
12A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		719
13A	2-アミノ-4-(3-((1-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		717
14A	2-アミノ-4-(3-((1-((R)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		728
15A	4-(3-((1-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		745
16A	2-アミノ-4-(3-((1-((S)-3-シアノピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		728

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-9】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
17A	4-(3-((1-(((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		731
18A	2-アミノ-4-(3-((1-(((3R, 4S)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		739
19A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707
20A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707

(表 27 の続き)

【表 27-10】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
21A	4-(3-((1-((8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		745
22A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(2-メチル-3-モルホリノプロポキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		707
23A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((3-(モルホリノメチル)オキセタン-3-イル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		735
24A	2-アミノ-4-(3-(2,2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-11】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
25A	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		662
26A	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		662
27A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		678
28A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		692

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-12】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
1B	4-(3-((1-((1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
2B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		618
3B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(3-エチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		632
4B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
5B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		660

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-13】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
6B	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		676
7B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		662
8B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-(3-メトキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		676
9B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		662

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-14】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
10B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-オキセタン-2-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
11B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		690
12B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((3aR,6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
13B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((3aS,6aS)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674

(表 27 の続き)

10

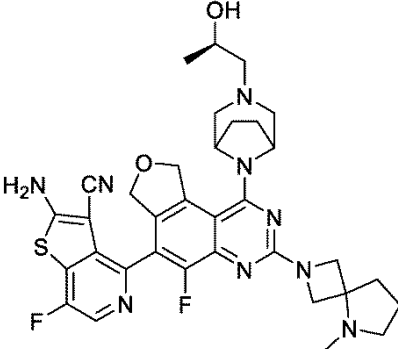
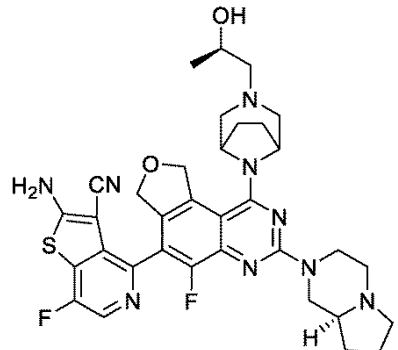
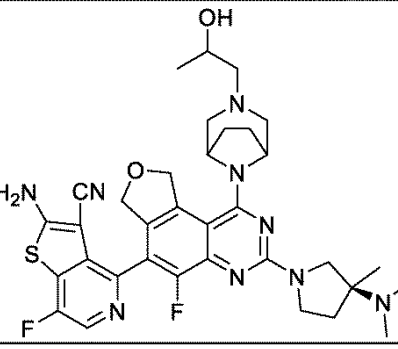
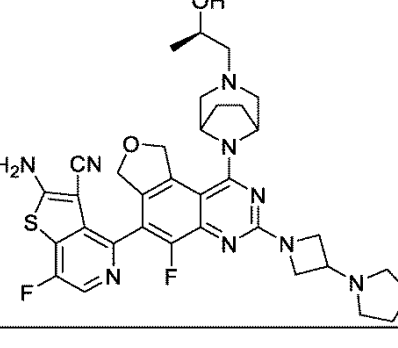
20

30

40

50

【表 27-15】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
14B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
15B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674
16B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-(2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		676
17B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-(3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		674

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-16】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
18B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-(3-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		660
19B	2-アミノ-4-(3-((1R, 5S, 8R)-8-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		702
20B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-((1-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		745
21B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((S)-2-(フルオロメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		721

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-17】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
22B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-3-((1-(((S)-2-(メキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		733
23B ²	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		661
24B ³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル。アトロプ異性体1		677
25B ³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル。アトロプ異性体2		677

(表 27 の続き)

10

20

30

40

50

【表 27-18】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
26B ⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		677
27B ⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		677

¹分取キラルHPLC; CHIRAL ART Cellulose-SZ、20×250 mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む):50%EtOH、20mL/分

²単一アトロプ異性体(調製物9Bの前駆体由来)

³分取キラルHPLC; CHIRAL ART Cellulose-SZ、30×250 mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む):50%EtOH、40mL/分

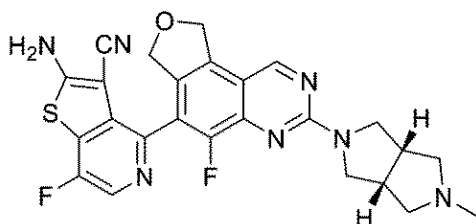
⁴分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、30×250mm、10%MeOH(1:1のヘキサン:MTBE(0.5%の2Mアンモニア処理メタノールを含む))、40mL/分

【0360】

実施例29A

2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

【化210】



2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

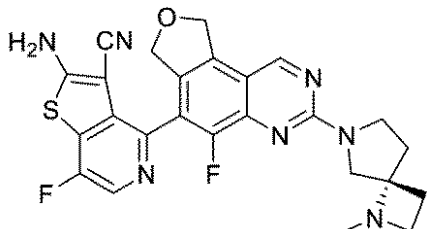
及びホルムアルデヒド（溶媒として酢酸を含む）を実施例 1 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物（0.014 g、48%）を得た。MS（ES） $m/z = 506$ （ $M+1$ ）。

【0361】

実施例 30A

2-アミノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（S）-1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

【化211】



10

2-アミノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（S）-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル及びホルムアルデヒド（溶媒として酢酸を含む）を実施例 1 の方法に類似した様式で使用して、表題化合物（0.028 g、51%）を得た。MS（ES） $m/z = 506$ （ $M+1$ ）。

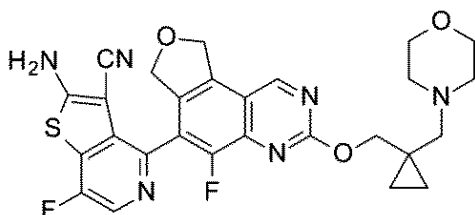
20

【0362】

実施例 19

2-アミノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（1-（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

【化212】



30

（3-シアノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（1-（モルホリノメチル）シクロプロピル）メトキシ）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.33 g、0.51 mmol）及び1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール（4 mL）を合わせた。混合物を100℃で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、10 mMのNH₄HCO₃水溶液中31%～48% ACNで溶出する逆相精製によって精製して、白色の固体として表題化合物（0.070 g、29%）を得た。MS（ES） $m/z = 551$ （ $M+1$ ）。

40

【0363】

以下の表 28 の化合物を調製物 94 又は実施例 19 に記載されたのと同様の様式で調製した。HCl、TFA、又はTBAFなどの様々な脱保護試薬を使用した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 28：

50

【表 28-1】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
20	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		553
21	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		553
22	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
23	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-(モルホリノメチル)シクロブチル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		565
24	2-アミノ-4-(3-((1-(アゼチジン-1-イルメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		521
25	4-(3-((1-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-2】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
26	2-アミノ-4-(3-((1-((6,6-ジフルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		583
27	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		539
28	2-アミノ-4-(3-((1-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		585
29	4-(3-((1-(((1S,4S)-2-オキサー-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
30	2-アミノ-4-(3-(2,2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		553
31	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-3】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
32	2-アミノ-4-(3-((1-((4-エチル-3-オキソピペラジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		592
33	4-(3-((1-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		591
34	2-アミノ-4-(3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		587
35	2-アミノ-4-(3-((2,2-ジフルオロ-1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		587
36	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-7-((1-(モルホリノメチル)シクロプロピル)メトキシ)-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
37	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-1-(3-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-3-((1-(モルホリノメチル-d2)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		723

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-4】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
31A	4-(3-((1-((1,4-オキサゼパン-4-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		565
32A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		567
33A	4-(3-((1-((3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
34A	4-(3-((1-(((1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
35A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
36A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(メチル(オキセタン-3-イル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-5】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
37A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
38A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
39A	2-アミノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
40A	2-アミノ-4-(3-(3-(1-(ジメチルアミノ)シクロプロピル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
41A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
42A	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		494
43A ¹	rel-2-アミノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、トランス異性体1		510

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-6】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
44A ¹	rel-2-アミノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、トランス異性体2		510
45A	2-アミノ-4-(3-((R)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
46A	2-アミノ-4-(3-((S)-2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
47A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
48A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((7S, 8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
49A	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
50A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		480

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-7】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
51A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
52A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
53A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
54A	2-アミノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		512
55A	2-アミノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		512
56A	2-アミノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		512
57A	2-アミノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		512

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-8】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
58A	2-アミノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
59A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		480
60A ²	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、エナンチオマー1		524
61A ²	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、エナンチオマー2		524
62A	2-アミノ-4-(3-((R)-2-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
63A	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-1, 6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
64A	2-アミノ-4-(3-((S)-3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		480

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-9】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
65A	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
66A	2-アミノ-4-(3-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		510
67A	2-アミノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		510
68A	2-アミノ-4-(3-((1R,4R,5S)-5-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
69A	2-アミノ-4-(3-((1S,4S,5R)-5-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
70A ³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		537
71A ³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		537

(表 28 の続き)

10

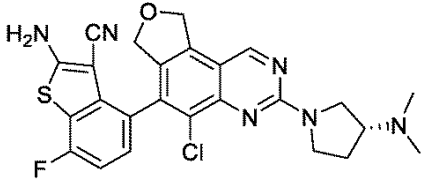
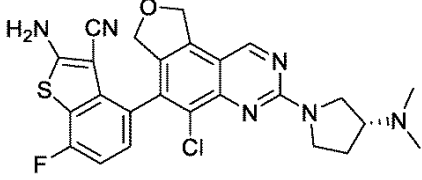
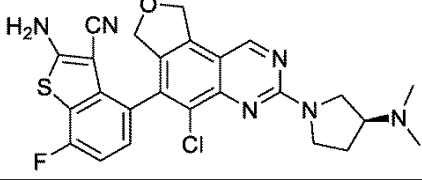
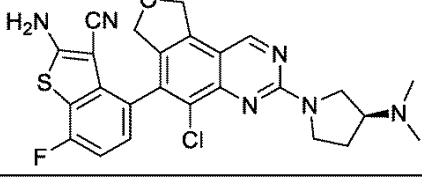
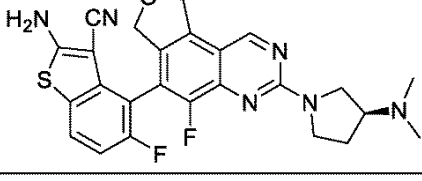
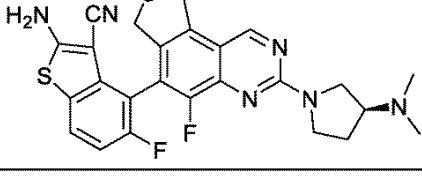
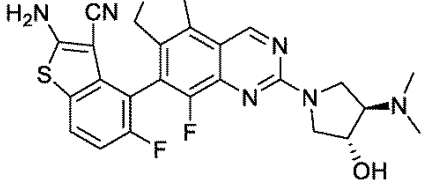
20

30

40

50

【表 28-10】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
72A ⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		509
73A ⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		509
74A ⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		509
75A ⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブシオマー2		509
76A ⁶	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		493
77A ⁶	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		493
78A ⁷	rel-2-アミノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー1		509

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-11】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
79A ⁷	rel-2-アミノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー-2		509
80A ⁷	rel-2-アミノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー-3		509
81A ⁷	rel-2-アミノ-4-(3-((3R,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー-4		509
82A ⁸	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー混合物1		530
83A ⁸	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー混合物2		530
84A	2-アミノ-4-(7-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-1,3-ジヒドロフロ[3,4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		493

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-12】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
28B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
29B ⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー1		539
30B ⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー2		539
31B ⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー3		539
32B ⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー4		539
33B	2-アミノ-4-(3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
34B	2-アミノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-13】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
35B ¹⁰	2-アミノ-4-(3-(1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520
36B ¹⁰	2-アミノ-4-(3-(1-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
37B	2-アミノ-4-(3-(7-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
38B ¹¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		506
39B ¹¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,2-b]ピロール-1(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		506
40B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
41B	2-アミノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-14】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
42B	2-アミノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(エチル(メチル)アミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
43B	2-アミノ-4-(3-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		505
44B	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		509
45B ¹²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		525
46B ¹²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		525
47B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
48B ¹³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-15】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
49B ¹³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		522
50B	2-アミノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
51B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(2-オキソテトラヒドロフロ[3,4-d]オキサゾール-3(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		509
52B	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		505
53B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
54B	4-(3-((1S,5S)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		478
55B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S,5S)-6-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-16】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
56B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		494
57B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-2-メチルピペラジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		480
58B ¹⁴	2-アミノ-4-(3-(3-(ジフルオロメチル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		544
59B ¹⁴	2-アミノ-4-(3-(3-(ジフルオロメチル)-4-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		544
60B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-1, 7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
61B ¹⁵	2-アミノ-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
62B ¹⁵	2-アミノ-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-17】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
63B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-メチルチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		490
64B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(シクロブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
65B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
66B ¹⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		511
67B ¹⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		511
68B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
69B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-18】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
70B	4-(3-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		503
71B	2-アミノ-4-(3-(3-(S)-3-(ビス(メチル-d3)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		500
72B	2-アミノ-4-(3-(3-(シクロプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
73B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
74B	2-アミノ-4-(3-(3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		494
75B	2-アミノ-4-(3-(3-(4aR,7aS)-1,4-ジメチルオクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピラジン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		535
76B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(1S,5S)-6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-19】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
77B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R, 5R)-6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
78B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
79B	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
80B	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((1R, 5R)-6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		507
81B	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((1S, 5S)-6-メチル-3, 6-ジアザビシクロ[3. 2. 0]ヘプタン-3-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		507
82B ¹⁷	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー1		508
83B ¹⁷	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー2		508

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-20】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
84B ¹⁷	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー3		508
85B ¹⁷	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー4		508
86B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
87B	2-アミノ-4-(3-((2S,4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
88B ¹⁸	4-(3-((1-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-クロロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-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、アトロプ異性体1		578
89B ¹⁸	4-(3-((1-((1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)シクロプロピル)メトキシ)-5-クロロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-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、アトロプ異性体2		578
90B ¹⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-21】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
91B ¹⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
92B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチル-2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
93B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザピシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
94B ²⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体 1		509
95B ²⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体 2		509
96B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR, 6aR)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		506
97B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aS, 6aS)-1-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-22】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
98B	2-アミノ-4-(3-((R)-2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
99B	2-アミノ-4-(3-(5-(ジメチルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
100B	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
101B	2-アミノ-4-(3-((R)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
102B	2-アミノ-4-(3-((S)-7-アミノ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
103B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
104B	2-アミノ-4-(3-(4-(アゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-23】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
105B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
106B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
107B	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		494
108B ²¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		508
109B ²¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		508
110B ²²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		506
111B ²²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		506

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-24】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
112B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ[1,3'-biアゼチジン]-1'-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
113B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		520
114B	2-アミノ-4-(3-(3-シクロプロピル-3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		493
115B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
116B	2-アミノ-4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
117B	2-アミノ-4-(3-((3S,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524

(表 28 の続き)

10

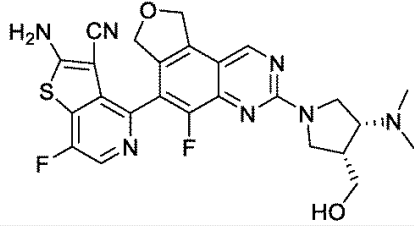
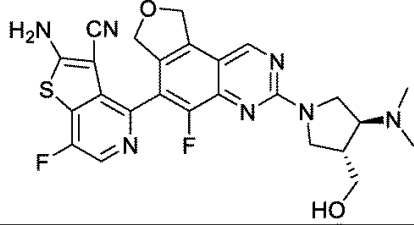
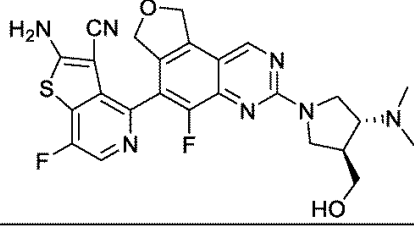
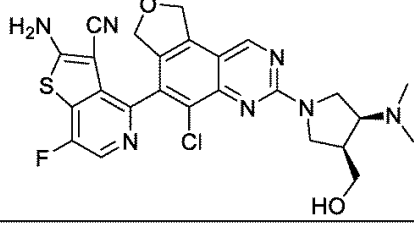
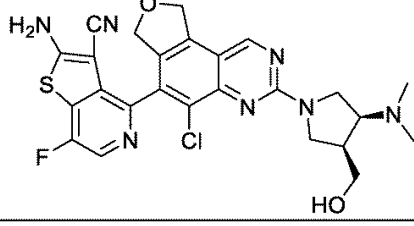
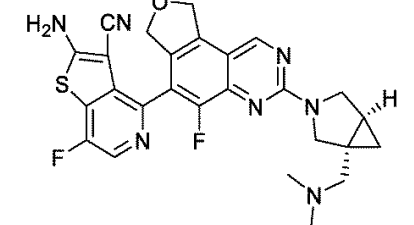
20

30

40

50

【表 28-25】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
118B	2-アミノ-4-(3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
119B	2-アミノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
120B	2-アミノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
121B ²³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		540
122B ²⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		540
123B	2-アミノ-4-(3-((1R, 5S)-1-((ジメチルアミノ)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-26】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
124B	2-アミノ-4-(3-((1S, 5R)-1-((ジメチルアミノ)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
125B	2-アミノ-4-(3-((1R, 5S)-1-((ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
126B ²⁵	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
127B ²⁵	2-アミノ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
128B	2-アミノ-4-(3-((1S, 5R)-1-((ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
129B ²⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR, 6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ペンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		491

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-27】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
130B ²⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		491
131B ²⁶	2-アミノ-4-(3-((3R,4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		509
132B ²⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		491
133B ²⁶	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		507
134B ²⁶	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		507
135B ²⁶	2-アミノ-4-(3-((S)-7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		519
136B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-28】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
1C ²⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
2C ²⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
3C ²⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-メチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
4C	2-アミノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
5C ²⁹	2-アミノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520
6C ²⁹	2-アミノ-4-(3-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
7C	4-(3-((1R,5R)-2,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		478

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-29】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
8C ³⁰	4-(3-((1S, 5S)-2, 6-ジ アザピシクロ[3. 2. 0]ヘプタン- 6-イル)-5-フルオロ-7, 9- ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン- 6-イル)-2-アミノ-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		478
9C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-(3-モルホリノピ ロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イ ル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		536
10C ³¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-(3-モルホリノピ ロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イ ル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、異性体1		536
11C ³¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-(3-モルホリノピ ロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒド ロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イ ル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、異性体2		536
12C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-((S)-3-(イソ ブチル(メチル)アミノ)ピロリジン- 1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ [3, 2-c]ピリジン-3-カルボニ トリル		536
13C	2-アミノ-4-(3-((S)-3-((シクロプロピルメチル)(メチル)ア ミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フル オロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4- f]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン- 3-カルボニトリル		534
14C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-((S)-3-(3-メ トキシアゼチジン-1-イル)ピロ リジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロ フロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イ ル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル		536
15C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5- フルオロ-3-((S)-3-(2- ヒドロキシ-2-メチルプロピル) (メチル)アミノ)ピロリジン-1-イ ル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-30】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
16C	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(tert-ブチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
17C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R,5S)-3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
18C ³²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
19C ³²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(2-メチル-2,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
20C	2-アミノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
21C ³³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492
22C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-31】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
23C	2-アミノ-4-(3-(3,3-ジメチル-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
24C ³⁴	2-アミノ-4-(3-(3,3-ジメチル-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		508
25C ³⁴	2-アミノ-4-(3-(3,3-ジメチル-4-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		508
26C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2,4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
27C ³⁵	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
28C ³⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
29C ³⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506

(表 28 の続き)

10

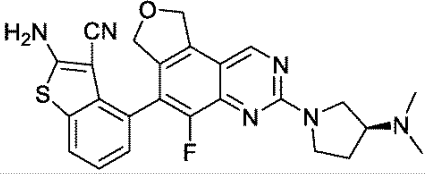
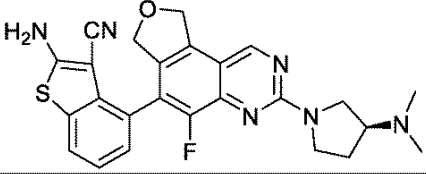
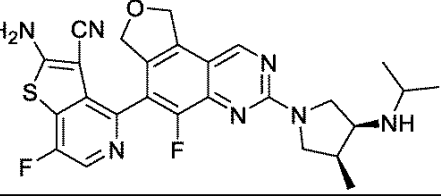
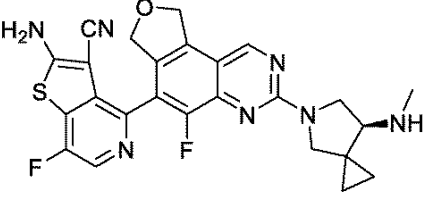
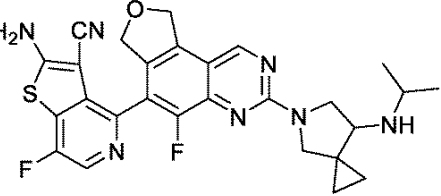
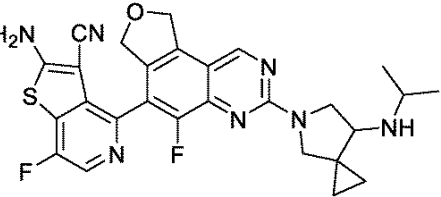
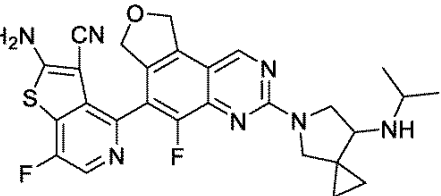
20

30

40

50

【表 28-32】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
30C ³⁷	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、異性体1		475
31C ³⁷	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、異性体2		475
32C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
33C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-7-(メチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
34C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
35C ³⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		534
36C ³⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-(イソプロピルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		534

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-33】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
37C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		549
38C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		549
39C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
40C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
41C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
42C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
43C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-((1-メトキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552

(表 28 の続き)

10

20

30

40

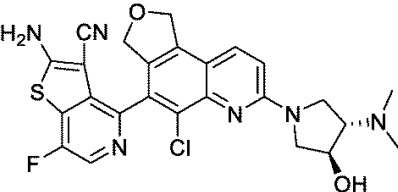
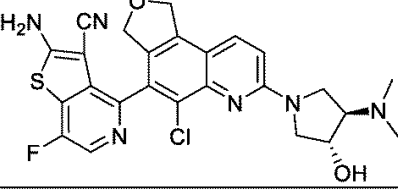
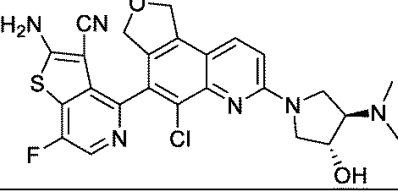
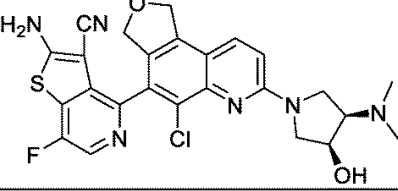
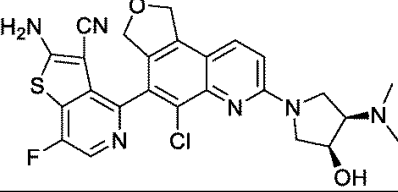
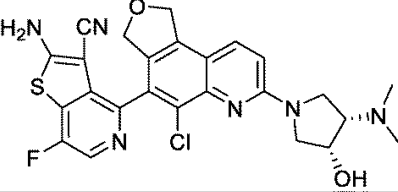
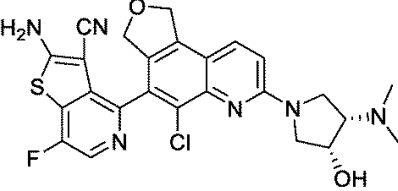
50

【表 28-34】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
44C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
45C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		578
46C	2-(((3S)-1-(6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)-N-メチルアセトアミド		551
47C	2-(((3S)-1-(6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)プロパンアミド		551
48C ³⁹	2-(((3S)-1-(6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)プロパンアミド、異性体1		551
49C ³⁹	2-(((3S)-1-(6-(2-アミノ-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-3-イル)ピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ)プロパンアミド、異性体2		551
50C ⁴⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		525

(表 28 の続き)

【表 28-35】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
51C ⁴⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体2		525
52C ⁴¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体1		525
53C ⁴¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体2		525
54C ⁴²	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体1		525
55C ⁴²	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体2		525
56C ⁴³	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体1		525
57C ⁴³	2-アミノ-4-(5-クロロ-7-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)- 4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)- 1, 3-ジヒドロフロ[3, 4-f]キノリン-4-イル)-7-フルオ ロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3- カルボニトリル、アトロプ異性体2		525

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-36】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
58C ⁴⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		521
59C ⁴⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		521
60C ⁴⁵	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー1		523
61C ⁴⁵	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー2		523
62C ⁴⁵	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー3		523
63C ⁴⁵	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー4		523
64C ⁴⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		526

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-37】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
65C ⁴⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3 -カルボニトリル、アトロプ異性体2		526
66C ⁴⁷	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3 -カルボニトリル、アトロプ異性体1 ギ酸		526
67C ⁴⁷	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3 -カルボニトリル、アトロプ異性体2 ギ酸		526
68C ⁴⁸	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3 -カルボニトリル、アトロプ異性体1 ギ酸		526
69C ⁴⁸	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ) -4-ヒドロキシピロリジン-1-イル) -7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]]キナゾリン-6-イル)-7-フル オロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3 -カルボニトリル、アトロプシオマー 2ギ酸		526
70C ⁴⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフ ロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル) -7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体1		554

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-38】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
71C ⁴⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		554
72C ⁵⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		554
73C ⁵⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		554
74C ⁵¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		554
75C ⁵¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		554
76C ⁵²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		524

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-39】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
77C ⁵²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		524
78C ⁵³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(エチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		524
79C ⁵³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(エチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		524
80C ⁵⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		524
81C ⁵⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		524
82C ⁵⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		538
83C ⁵⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-3-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		538

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-40】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
84C ⁵⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		568
85C ⁵⁶	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		568
86C ⁵⁷	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((R)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		568
87C ⁵⁷	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(((R)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		568
88C ⁵⁸	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		538
89C ⁵⁹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		521
90C ⁵⁹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		521

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-41】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
91C ⁶⁰	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		537
92C ⁶⁰	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		537
93C ⁶¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		537
94C ⁶¹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		537
95C ⁶²	2-アミノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520
96C ⁶²	2-アミノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-4-アザスピロ[2.4]ヘプタン-4-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
97C ⁶³	2-アミノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-42】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
98C ⁶³	2-アミノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-2-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
99C ⁶⁴	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
100C ⁶⁴	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
101C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
102C ⁶⁵	2-アミノ-4-(3-(2S)-3-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		546
103C ⁶⁵	2-アミノ-4-(3-(2S)-3-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		546
104C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-3-(2-フルオロエチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		526

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-43】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
105C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(((R)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
106C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸		552
107C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソブチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
108C	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(エチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		508
109C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルトリフルオロ酢酸		538
110C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-44】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
111C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		566
112C ⁶⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロプロチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564
113C ⁶⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロプロチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564
114C ⁶⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロプロチル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		578
115C ⁶⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-ヒドロキシ-3-メチルシクロプロチル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		578
116C	2-アミノ-7-クロロ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		510
117C	2-アミノ-7-クロロ-4-(3-((3R, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		526

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-45】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
118C	2-アミノ-7-クロロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		554
119C	2-アミノ-7-クロロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
1D ⁶⁸	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		554
2D ⁶⁸	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		554
3D ⁶⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		554
4D ⁶⁹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		554
5D ⁷⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-2-メチル-3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		524

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-46】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
6D ⁷⁰	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-3-(エチルアミノ)- 2-メチルピロリジン-1-イル)- 7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナ ゾリン-6-イル)-7-フルオロチ エノ[3, 2-c]ピリジン-3-カル ボニトリル、アトロプ異性体2		524
7D ⁷¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2R, 3R)-2-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル)- 7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体1		579
8D ⁷¹	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2R, 3R)-2-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル)- 7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体2		579
9D ⁷²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル)- 7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体1		579
10D ⁷²	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル)- 7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体2		579
11D ⁷³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-2-メチル-3-(4- メチルピペラジン-1-イル)ピロリ ジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ [3, 4-f]キナゾリン-6-イル)- 7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピ リジン-3-カルボニトリル、アトロ プ異性体1		579

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-47】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
12D ⁷³	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((2S, 3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		579
13D ⁷⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		565
14D ⁷⁴	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		565
15D ⁷⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		565
16D ⁷⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		565
17D	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
18D ⁷⁶	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-48】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
19D ⁷⁶	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550
20D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(6-(メチル-d3)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		509
21D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		535
22D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		549
23D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		549
24D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
25D ⁷⁷	2-アミノ-4-(3-(3-(アゼチジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-49】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
26D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
27D	2-アミノ-4-(3-((3S,3'R)-3-(ジメチルアミノ)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
28D	2-アミノ-4-(3-((3S,3'S)-3-(ジメチルアミノ)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
29D	4-(3-((S)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
30D	4-(3-((R)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
31D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3'R)-2-(メトキシメチル)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
32D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3'S)-2-(メトキシメチル)-[1,3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-50】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
33D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3'R)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
34D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3'S)-2-(メキシメチル)-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
35D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 3'R)-3-ヒドロキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
36D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 3'R)-3-メトキシ-[1, 3'-ビピロリジン]-1'-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
37D	4-(3-((R)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
38D	4-(3-((S)-3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
39D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-51】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
40D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
41D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
42D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
43D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579
44D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		591
45D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		617
46D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		535

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-52】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
47D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		535
48D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
49D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		607
50D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		593
51D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
52D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
53D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563

(表 28 の続き)

10

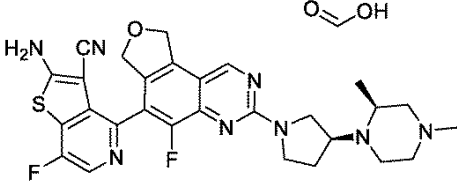
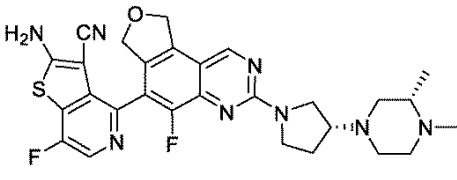
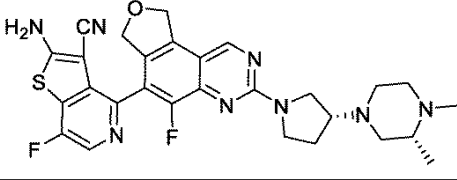
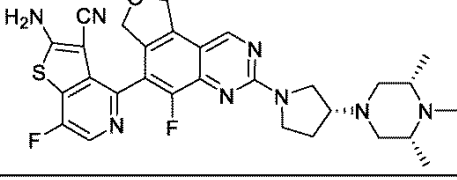
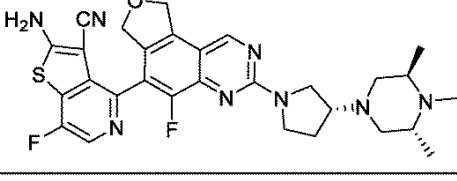
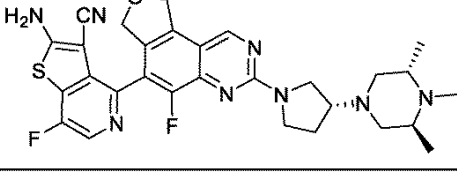
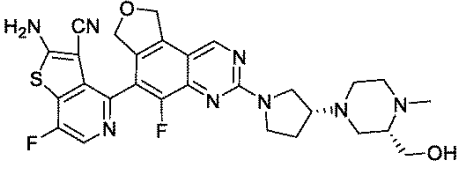
20

30

40

50

【表 28-53】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
54D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
55D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
56D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
57D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
58D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3R,5R)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
59D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3S,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
60D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-54】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
61D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579
62D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(2,2,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
63D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(3,3,4-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
64D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
65D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
66D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579
67D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-55】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
68D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(4-メチル-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
69D	4-(3-(3-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		561
70D	2-アミノ-4-(3-(3-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
71D	2-アミノ-4-(3-(3-(3-(3S,5S)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
72D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(2S,5R)-2,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
73D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		561
74D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		561

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-56】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
75D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
76D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
77D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(6-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		561
78D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(3-メチル-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		561
79D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
80D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
81D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3R)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-57】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
82D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3S)-2-メチル-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
83D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
84D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		591
85D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		607
86D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		607
87D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		607
88D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		595

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-58】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
89D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
90D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-((S)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577
91D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
92D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((S)-2-(フルオロメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		595
93D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		589
94D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 4S)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
95D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 4R)-2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-59】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
96D ⁷⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		565
97D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		565
98D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		565
99D ⁷⁹	2-アミノ-4-(3-(3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体2		579
100D ⁷⁹	2-アミノ-4-(3-(3-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体1		579
101D ⁸⁰	2-アミノ-4-(3-(3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		579
102D ⁸¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		591

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-60】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
103D ⁸¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		591
104D ⁸²	2-アミノ-4-(3-(3-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
105D ⁸³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		605
106D ⁸³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(3-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		605
107D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
108D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
109D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		577

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-61】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
110D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((S)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
111D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
112D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
113D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(4-シアノピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		559
114D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
115D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564
116D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(3-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-62】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
117D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564
118D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
119D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R)-3-(3-フルオロピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
120D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		548
121D ⁸⁴	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
122D ⁸⁵	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550
123D ⁸⁵	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-63】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
124D ⁸⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564
125D ⁸⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(ピペリジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564
126D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-チオモルホリノピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
127D	2-アミノ-4-(3-((3R)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
128D	2-アミノ-4-(3-((3S)-3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
129D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-2-メチル-3-モルホリノピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
130D	4-(3-((2S,3S)-3-(3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		562

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-64】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
131D	4-(3-((R)-3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
132D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
133D	4-(3-((R)-3-(4-アセチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		591
134D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
135D ⁸⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		566
136D ⁸⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		566
137D ⁸⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		580

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-65】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
138D ⁸⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-メトキシ-4-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		580
139D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
140D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
141D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((R)-ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
142D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-((7S,8aS)-7-フルオロヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		593
143D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		562

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-66】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
144D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		575
145D	4-(3-((R)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		546
146D	4-(3-((S)-3-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		546
147D	4-(3-((R)-3-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-2-アミノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		576
148D ⁸⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550
149D ⁸⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550
150D ⁹⁰	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-67】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
151D ⁹⁰	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S)-3-(メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564
152D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル ギ酸		563
153D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル ギ酸		563
154D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル((R)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル ギ酸		563
155D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル((S)-1-メチルピロリジン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル ギ酸		563
156D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522
157D ⁹¹	2-アミノ-4-(3-(3-(tert-ブチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		536

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-68】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
158D ⁹¹	2-アミノ-4-(3-(3-(tert-ブチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		536
159D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
160D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
161D	2-アミノ-4-(3-((R)-3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
162D	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		563
163D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		467
164D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		564

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-69】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
165D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		480
166D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		534
167D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		562
168D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-((3-フルオロ-2, 2-ジメチルプロピル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		554
169D	2-アミノ-4-(3-((3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		484
170D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		526
171D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-フルオロ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		526

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-70】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
172D ⁹²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		538
173D ⁹²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		538
174D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
175D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
176D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
177D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
178D ⁹³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-71】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
179D ⁹⁴	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
180D ⁹⁵	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		524
181D ⁹⁶	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		524
182D ⁹⁶	2-アミノ-4-(3-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		524
183D ⁹⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
184D ⁹⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		538
185D ⁹⁸	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		538

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-72】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
186D ⁹⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		552
187D ⁹⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		552
188D ¹⁰⁰	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-ヒドロキシ-4-(イソプロピルアミノ)-3-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
189D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		481
190D ¹⁰¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		538
191D ¹⁰¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		538
192D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-73】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
193D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピル(メチル)アミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
194D	2-アミノ-4-(3-((3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
195D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
197D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
198D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
199D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-74】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
200D ¹⁰²	2-アミノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体1		538
201D ¹⁰²	2-アミノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体2		538
202D	2-アミノ-4-(3-((3S,4R)-3,4-ジヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		483
203D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
204D ¹⁰³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体1		538
205D ¹⁰³	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体2		538
206D	2-アミノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル。異性体1		552

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-75】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
207D	2-アミノ-4-(3-(3-(ジエチルアミノ)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		552
208D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		579
209D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(ヒドロキシメチル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		579
210D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(3-(S)-2-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		494
211D	2-アミノ-4-(3-((1R,5S,6r)-6-(ジメチルアミノ)-3-アザビシクロ[3,1,0]ヘキサン-3-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
212D ¹⁰⁴	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564
213D ¹⁰⁴	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((S)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-76】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
214D ¹⁰⁵	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		564
215D ¹⁰⁵	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-((R)-2-ヒドロキシプロピル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		564
216D ¹⁰⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550
217D ¹⁰⁶	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(2-ヒドロキシエチル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550
218D ¹⁰⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550
219D ¹⁰⁷	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(8-(イソプロピルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-77】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
220D ¹⁰⁸	2-アミノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		536
221D ¹⁰⁸	2-アミノ-4-(3-(8-(ジメチルアミノ)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		536
222D ¹⁰⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520
223D ¹⁰⁹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
224D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-フルオロ-4-((プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		532
225D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4S)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		530
226D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R,4R)-3-ヒドロキシ-4-((プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		530

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-78】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
227D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(メチル-d3)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		523
228D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
229D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-(メチル-d3)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
230D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-7-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		540
231D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4S)-3-フルオロ-4-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		533
232D ¹¹⁰	2-アミノ-4-(3-((3S,4S)-3-アミノ-4-フルオロピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		484
233D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-(プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		583

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-79】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
234D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-(4-(プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)ピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		597
235D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(4-(エチル-d5)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		582
236D ¹¹¹	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロチエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		494
237D ¹¹¹	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロチエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		494
238D ¹¹²	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		538
239D ¹¹²	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		538
240D ¹¹³	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		549

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-80】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
241D ¹¹³	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		549
242D ¹¹⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		521
243D ¹¹⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S,4R)-3-(イソプロピルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		521
244D ¹¹⁵	2-アミノ-4-(3-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		509
245D ¹¹⁵	2-アミノ-4-(3-((3S,4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-5-フルオロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		509
246D ²⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		548
247D ²⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		548

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-81】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
248D ¹¹⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		537
249D ¹¹⁶	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		537
250D ¹¹⁷	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		537
251D ¹¹⁷	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		537
252D ¹¹⁸	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		537
253D ¹¹⁸	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4R)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		537

(表 28 の続き)

10

20

30

40

50

【表 28-82】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
254D ¹¹⁹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体1		537
255D ¹¹⁹	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(イソプロピル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロブ異性体2		537

¹ 純粋なトランス異性体；トランス異性体対の分離は、調製物 47A 及び 48A で起こった

² 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中 10～53%（0.1% イソプロピルアミンを含む EtOH）、42.5mL/分

³ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中 10～90%（1:1 の MeOH:EtOH）、50mL/分

⁴ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中 10～70% EtOH、42.5mL/分

⁵ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中 10～55%（1:1 の MeOH:EtOH）、50mL/分

⁶ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux i-Amylose-3、30×150mm、ヘプタン中 13～100%（0.1% イソプロピルアミンを含む EtOH）、42.5mL/分

⁷ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux i-Amylose-3、30×150mm、ヘプタン中 5～100%（1:1 の MeOH:EtOH（0.1% イソプロピルアミンを含む））、42.5mL/分；ジアステレオマー 78A～81A は各々、単一アトロブ異性体及び単一トランス異性体からなる。

⁸ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux Cellulose-1、30×150mm、ヘプタン中 50～100%（0.1% イソプロピルアミンを含む イソプロパノール）、40.0mL/分

⁹ 分取キラル HPLC；Chiralpak-IK、3×25cm、（10mM アンモニア処理メタノールを含むヘキサン）中 50% EtOH、純粋な画分からジアステレオマー 4 を得た。混合画分を分取キラル HPLC；Chiralpak-IF、3×25cm、（10mM アンモニア処理メタノールを含むヘキサン）中 30% EtOH で更に分離し、純粋な画分からジアステレオマー 3 を得た。混合画分を分取キラル HPLC；Chiralpak-IH、3×25mm、（10mM アンモニア処理メタノールを含むヘキサン）中 30% EtOH で更に分離し、第 1 の純粋な画分からジアステレオマー 1 を得、第 2 の純粋な画分からジアステレオマー 2 を得た。

¹⁰ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、ヘプタン中 10～100%（0.1% イソプロピルアミンを含む イソプロパノール）、36mL/分

¹¹ 分取キラル HPLC；Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中 5～45%（1:1 の MeOH:EtOH（0.1% イソプロ

10

20

30

40

50

ピルアミンを含む))、42.5 mL/分

¹² 分取キラルHPLC; Chiralpak-ID、30×250mm、(10mMアンモニア処理メタノールを含むヘキサン) 中50% EtOH、40 mL/分

¹³ 分取キラルSFC; S, S Wheelk-O、20×250mm、CO₂ 中30% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むEtOH)、80 mL/分

¹⁴ 純粋なトランス異性体; 分取キラルSFC; Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、CO₂ 中15% (0.1%イソプロピルアミンを含むMeOH)

¹⁵ 実施例61Bはシス異性体の混合物であり、実施例62Bはトランス異性体の混合物である; 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-3、30×150mm、ヘプタン中5~70% EtOH、42.5 mL/分

¹⁶ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中10~65% EtOH、42.5 mL/分

¹⁷ 分取HPLC; C18、5~98%アセトニトリル(95:5の水:MeOH中10mM酢酸アンモニウム中)、第1の溶出ピークは実施例82B及び83Bを含み、第2の溶出ピークは実施例84B及び85Bを含んでいた。実施例82B及び83Bを分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、ヘプタン中6~80% (0.2%イソプロピルアミンを含むイソプロパノール)、40 mL/分で更に分離し、実施例82Bが第1の溶出ピークであった。実施例84B及び85Bを分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、ヘプタン中4~45% (1:1のMeOH:EtOH)、42.5 mL/分で更に分離し、実施例84Bが第1の溶出ピークであった。

¹⁸ 分取キラルHPLC; Chiralpak-IC、3×25cm、(10mMアンモニア処理メタノールを含むヘキサン) 中50% EtOH、40 mL/分

¹⁹ 純粋なシス異性体; 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中10~70% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、42.5 mL/分

²⁰ 分取キラルHPLC; Chiralpak-ID、3×25cm、(10mMアンモニア処理メタノールを含むヘキサン) 中50% EtOH、40 mL/分

²¹ 分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂ 中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80 mL/分

²² 分取キラルSFC; Chiralpak-IC、20×250mm、CO₂ 中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むEtOH)、80 mL/分

²³ 単一アトロプ異性体(調製物17Bの前駆体由来)

²⁴ 単一アトロプ異性体(調製物18Bの前駆体由来)

²⁵ 実施例125Bからの開環副生成物

²⁶ 単一アトロプ異性体(調製物14Bの前駆体由来)

²⁷ シス異性体の混合物

²⁸ 純粋なシス異性体; 分取キラルSFC; S, S Wheelk-O、20×250mm、CO₂ 中40% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80 mL/分

²⁹ 分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、19×150mm、20mM重炭酸アンモニウム中70~100%アセトニトリル、40 mL/分

³⁰ 分取キラルSFC; Chiralpak-IC、20×250mm、CO₂ 中30% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むEtOH)、80 mL/分。実施例8Cは、溶出する第2の異性体であり、溶出する第1の異性体と一致する実施例7C(既知の(R,R)立体化学)の分析後に(S,S)立体化学を特定した。

³¹ 分取キラルHPLC; Chiralpak-IC、20×150mm、20mM重炭酸アンモニウム中70~100%アセトニトリル、40 mL/分

³² 純粋なシス異性体; 分取キラルSFC; Chiralpak-IG、20×250mm、CO₂ 中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80 mL/分

10

20

30

40

50

3³ シス異性体の混合物

3⁴ 分取キラルHPLC; Chiralpak-AD、20×150mm、0.2%ジメチルエチルアミンを含む100%(EtOH)、10mL/分

3⁵ シス異性体の混合物

3⁶ 純粋なシス異性体; 分取キラルSFC; Chiralpak-IH、20×250mm、CO₂中30%(0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分

3⁷ 分取キラルSFC; Chiralpak-IH、20×250mm、CO₂中30%(0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分

3⁸ 分取キラルSFC; Chiralpak-IC、20×250mm、CO₂中40%(0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分

3⁹ 分取キラルSFC; Chiralpak-IH、20×250mm、CO₂中30%(0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分

4⁰ 分取キラルHPLC; CHIRAL ART Cellulose-SB、20×250mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、20mL/分

4¹ 分取キラルHPLC; CHIRAL ART Cellulose-SB、30×250mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

4² 分取キラルSFC; Chiralpak-IG、30×250mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

4³ 分取キラルHPLC; Chiralpak-IK、30×250mm、50%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

4⁴ 分取キラルHPLC; Chiralpak-ID、30×250mm、50%の1:1のヘキサン: MTBE(0.5%の2Mアンモニア処理メタノールを含む): 50%のMeOH、40mL/分

4⁵ ジアステレオマーは、各化合物が単一アトロプ異性体かつ単一四級中心であることを指す。分取キラルHPLC; Chiralpak-IE、30×250mm、80%の1:1のヘキサン: MTBE(0.5%の2Mアンモニア処理メタノールを含む): 20%のEtOH、40mL/分、第1の溶出ピークは実施例60C及び61Cを含み、第2の溶出ピークは実施例62Cを含み、第3の溶出ピークは実施例63Cを含んでいた。実施例60C及び61Cを分取キラルSFC; Chiralpak-IH、30×250mm、CO₂中50%(20mMアンモニア処理メタノールを含むMeOH)、90mL/分で更に分離し、実施例60Cが第1の溶出ピークであった。

4⁶ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中5~85%EtOH、42.5mL/分

4⁷ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10~100%EtOH、42.5mL/分

4⁸ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-1、30×150mm、ヘプタン中10~75%EtOH、42.5mL/分

4⁹ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中10~55%(0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、42.5mL/分

5⁰ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中10~75%(0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、42.5mL/分

5¹ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10~63%EtOH、42.5mL/分

5² 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中10~40%EtOH、42.5mL/分

5³ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30

10

20

30

40

50

×150mm、ヘプタン中10～40% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、37.5mL/分

5⁴分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中15～60% EtOH、40mL/分

5⁵分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中15～45%の1:1のMeOH:EtOH、42.5mL/分

5⁶分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10～60% EtOH、37.5mL/分

5⁷分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10～55% EtOH、37.5mL/分

5⁸分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中15～45%の1:1のMeOH:EtOH、37.5mL/分

5⁹分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、30×250mm、70%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 30%イソプロパノール、40mL/分

6⁰分取キラルHPLC; Chiral NQ (2) 5u、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%イソプロパノール、40mL/分

6¹分取キラルHPLC; Chiral NQ (2) 5u、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%イソプロパノール、40mL/分

6²分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中5～60% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、42.5mL/分

6³分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10～90%イソプロパノール、37.5mL/分

6⁴純粋なシス異性体; 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Cel lulose-5、30×150mm、ヘプタン中5～45% (1:1のMeOH:Et OH (0.1%イソプロピルアミンを含む))、42.5mL/分

6⁵分取HPLC; C18、水中アセトニトリル

6⁶分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中10～100% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、40mL/分

6⁷分取キラルSFC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、CO₂中25%MeOH、37.5mL/分

6⁸分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中18～60%の1:1のMeOH:EtOH、50mL/分

6⁹分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中15～100%の1:1のMeOH:EtOH、40mL/分

7⁰分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中15～60% (1:1のMeOH:EtOH (0.1%イソプロピルアミンを含む))、42.5mL/分

7¹分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中5～60% EtOH、42.5mL/分

7²分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-1、30×150mm、ヘプタン中10～100%イソプロパノール、30mL/分

7³分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中20～50%の1:1のMeOH:EtOH、42.5mL/分

7⁴分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中10～100%の1:1のMeOH:EtOH、37.5mL/分

10

20

30

40

50

- 7⁵ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-2、30×150mm、ヘプタン中10~70%の1:1のMeOH:EtOH、37.5mL/分
- 7⁶ 分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分
- 7⁷ トランス異性体の混合物
- 7⁸ トランス異性体の混合物
- 7⁹ 調製物5D及び6Dで分離された純粋なトランス異性体
- 8⁰ 調製物7Dで分離された純粋なトランス異性体
- 8¹ 純粋なトランス異性体; 分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、20×150mm、50~100%アセトニトリル (pH9の緩衝液中の20mM重炭酸アンモニウム中)、40mL/分 10
- 8² 調製物7Dで分離された純粋なトランス異性体
- 8³ 純粋なトランス異性体; 分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、20×150mm、50~100%アセトニトリル (pH9の緩衝液中の20mM重炭酸アンモニウム中)、40mL/分
- 8⁴ トランス異性体の混合物
- 8⁵ 純粋なトランス異性体; 分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分
- 8⁶ 調製物9D及び10Dで分離された純粋なトランス異性体
- 8⁷ 純粋なトランス異性体; 分取キラルHPLC; Chiralpak-IC、20×150mm、70~100%アセトニトリル (pH9の緩衝液中の20mM重炭酸アンモニウム中)、40mL/分 20
- 8⁸ 純粋なトランス異性体; 分取キラルHPLC; Chiralpak-IC、20×150mm、70~100%アセトニトリル (pH9の緩衝液中の20mM重炭酸アンモニウム中)、40mL/分
- 8⁹ 分取キラルSFC; S, S Wheelk-O、20×150mm、CO₂中30% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むイソプロパノール)、80mL/分
- 9⁰ 分取キラルSFC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、CO₂中20% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)
- 9¹ 分取キラルSFC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、CO₂中18% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH) 30
- 9² 純粋なトランス異性体; 分取キラルSFC; Chiralpak-IC、20×250mm、CO₂中40% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、65g/分
- 9³ トランス異性体の混合物
- 9⁴ シス異性体の混合物
- 9⁵ トランス異性体の混合物
- 9⁶ 純粋なトランス異性体; 分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分
- 9⁷ トランス異性体 (窒素及び酸素置換基) の混合物
- 9⁸ 純粋なトランス異性体 (窒素及び酸素置換基) 40
- 9⁹ 純粋なトランス異性体 (窒素及び酸素置換基)
- 10⁰ 純粋なシス異性体 (窒素及び酸素置換基)
- 10¹ 純粋なシス異性体; 分取HPLC; C18、(pH9緩衝液中20mM重炭酸アンモニウム) 中35~70%アセトニトリル、40mL/分
- 10² 調製物12D及び13Dで分離された純粋なトランス異性体
- 10³ 分取キラルSFC; Chiralpak-AD、20×250mm、CO₂中40% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むEtOH)、65g/分
- 10⁴ 分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中20~100% (0.1%イソプロピルアミンを含むEtOH)、45mL/分 50

10⁵分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-3、30×150mm、ヘプタン中20～100% (1:1のMeOH:EtOH (0.1%イソプロピルアミンを含む))、50mL/分

10⁶分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中10～60% (1:1のMeOH:EtOH (0.1%イソプロピルアミンを含む))、34.5mL/分

10⁷分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、20×150mm、70～100%アセトニトリル (pH9の緩衝液中の20mM重炭酸アンモニウム中)、40mL/分

10⁸*****由来の純粋な異性体

10⁹分取キラルSFC; Chiralpak-IC、20×250mm、CO₂中45% (0.5%ジメチルエチルアミンを含むMeOH)、80mL/分

11⁰実施例231Dにおいて不純物からの分離された副生成物

11¹分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

11²分取キラルHPLC; Chiral Art Cellulose-SC、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%イソプロパノール、40mL/分

11³分取キラルHPLC; Chiralpak-IE、30×250mm、70%の1:1のヘキサン:MTBE (0.5%の2Mアンモニア処理メタノールを含む): 30%のEtOH、35mL/分

11⁴分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

11⁵分取キラルHPLC; Chiralpak-IK、30×250mm、80%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 20%EtOH、40mL/分

11⁶分取キラルHPLC; Chiralpak-ID、30×250mm、50%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 50%EtOH、40mL/分

11⁷分取キラルHPLC; Chiralpak-IG、30×250mm、60%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 40%EtOH、40mL/分

11⁸分取キラルHPLC; Chiral Art Cellulose-SZ、30×250mm、70%ヘキサン (10mMアンモニア処理メタノールを含む): 30%EtOH、40mL/分

11⁹分取キラルHPLC; Chiralpak-IE、30×250mm、75%の1:1のヘキサン:MTBE (0.5%の2Mアンモニア処理メタノールを含む): 25%のMeOH、40mL/分

【0364】

以下の表29の化合物を調製物33B又は実施例1に記載されたのと同様の様式で調製した。当業者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表29:

10

20

30

40

50

【表 29-1】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ^{m/z} (M+1)
137B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1S, 5S)-6-イソプロピル-2, 6-ジアザピクロ[3, 2, 0]ヘプタン-2-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
138B ¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチルオクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		520
139B ¹	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチルオクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		520
140B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-1-メチル-1, 7-ジアザスピロ[4, 4]ノナン-7-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
141B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(1-メチル-1, 7-ジアザスピロ[4, 4]ノナン-7-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
142B ²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-1-メチル-1, 7-ジアザスピロ[4, 4]ノナン-7-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
143B	2-アミノ-4-(3-((S)-3-(エチル(メチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸		508

(表 29 の続き)

10

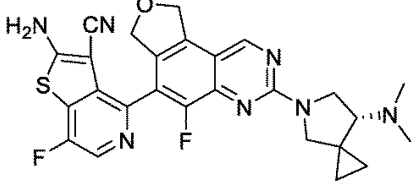
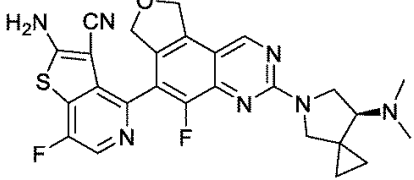
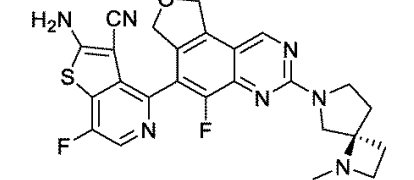
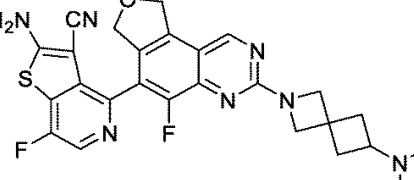
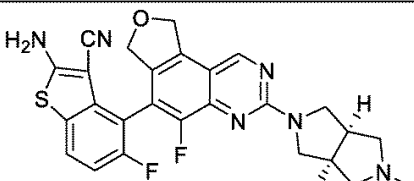
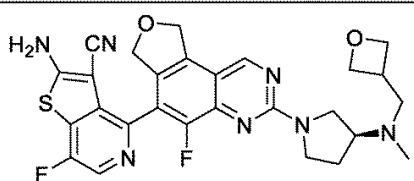
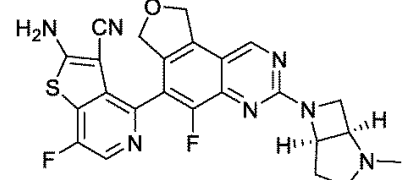
20

30

40

50

【表 29 - 2】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
144B	2-アミノ-4-(3-((R)-7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
145B	2-アミノ-4-(3-((S)-7-(ジメチルアミノ)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
146B	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((R)-1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		506
147B	2-アミノ-4-(3-(6-(ジメチルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		520
148B ³	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((3aR,6aS)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル		505
120C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(メチル(オキシetan-3-イルメチル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
121C	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((1R,5R)-2-メチル-2,6-ジアザピシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		492

(表 29 の続き)

10

20

30

40

50

【表 29-3】

実施例	化学名	構造	MS (ES) ⁺ m/z (M+1)
256D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((S)-3-(((S)-2-ヒドロキシプロピル)(メチル)アミノ)ピリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
257D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(5-メチルジヒドロ-1H,4H-3a,6a-(メタノオキシメタノ)ピロロ[3,4-c]ピロール-2(3H)-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		548
258D ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体1		521
259D ⁴	2-アミノ-5-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S,3S)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボニトリル、アトロプ異性体2		521
260D ⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー1		522
261D ⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー2		522
262D ⁵	2-アミノ-4-(5-クロロ-3-(1-メチル-1,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、ジアステレオマー3		522

¹ 分取HPLC; C18、(pH9緩衝液中20mM重炭酸アンモニウム)中35~70%アセトニトリル、40mL/分

² 分取キラルSFC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×100mm、CO₂中40%MeOH; キラル精製を実施例141Bで行った。実施例142Bは、溶出する第2の異性体であり、溶出する第1の異性体と一致する実施例140B(既知の(S)立体化学)の分析後に(R)立体化学を特定した。

³ 単一アトロプ異性体(調製物14Bの前駆体由来)

⁴ 分取キラルHPLC; Chiralpak-ID、30×250mm、70%ヘキサン(10mMアンモニア処理メタノールを含む):30%EtOH、40mL/分

10

20

30

40

50

5 ジアステレオマーは、各化合物が単一アトロプ異性体かつ単一スピロ中心であることを指す。分取キラルHPLC; Phenomenex Lux Cellulose-4、30×150mm、ヘプタン中10～60%の1:1のMeOH:EtOH、37.5mL/分、第1の溶出ピークは実施例260D及び261Dを含み、第2の溶出ピークは実施例262D及び第4のジアステレオマーを含んでいた。実施例260D及び261Dを分取キラルSFC; Phenomenex Lux Cellulose-3、30×100mm、CO₂中15% (0.1%イソプロピルアミンを含むMeOH) で更に分離し、実施例260Dが第1の溶出ピークであった。実施例262D及び第4のジアステレオマーを分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Cellulose-5、30×150mm、ヘプタン中10～100% (0.1%イソプロピルアミンを含むイソプロパノール)、34.5mL/分で更に分離し、実施例262Dが第1の溶出ピークであった。

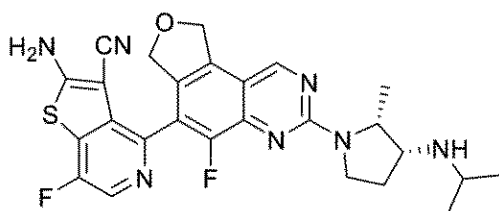
10

【0365】

実施例263D

2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3R)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

【化213】



20

【0366】

(4-(3-((2R, 3R)-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.150g、0.259mmol)、アセトン (0.038mL、0.518mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.110g、0.518mmol) を、MeOH (8mL) 及び酢酸 (2mL) 中に溶解した。反応混合物を50℃で18時間加熱した。追加のアセトン (0.038mL、0.518mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.110g、0.518mmol) を添加した。反応混合物を50℃で18時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20mL) で希釈した。混合物をEtOAc (3×40mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、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。残渣を、DCM中0～20% MeOHで溶出するシリカ上で精製して、BOC保護中間体、(3-シアノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2R, 3R)-3-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルを得た。

30

40

【0367】

中間体をDCM (5mL) 中に溶解し、TFA (3mL) で処理した。反応混合物を38℃で1時間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、10mMアンモニウム水溶液 (5% MeOHを含む) 中の0～100%アセトニトリルで溶出する逆相精製によって精製して、表題化合物 (0.022g、15%) を黄色の固体として得た。MS (ES) m/z = 522 (M+1)。

【0368】

以下の表30の化合物を実施例263Dに記載されたのと同様の様式で調製した。当業

50

者には明らかであろう様々な方法を使用して、化合物を精製した。

表 30 :

【表 30-1】

実施例	化学名	構造	MS (ES)m/z (M+1)
264D	2-アミノ-4-(3-((2S, 3S)-3-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		552
265D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		538
266D	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		536
267D ¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		536
268D ¹	2-アミノ-4-(3-(3-(ジメチルアミノ)ヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-b]ピロール-1-イル)-5-フルオロ-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)-7-フルオロチエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		536
269D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 4R)-4-(イソプロピルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		522

(表 30 の続き)

10

20

30

40

【表 30-2】

実施例	化学名	構造	MS (ES) m/z (M+1)
270D	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル		550
271D ²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体1		550
272D ²	2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-((2S, 3S)-2-メチル-3-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピロリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル、異性体2		550

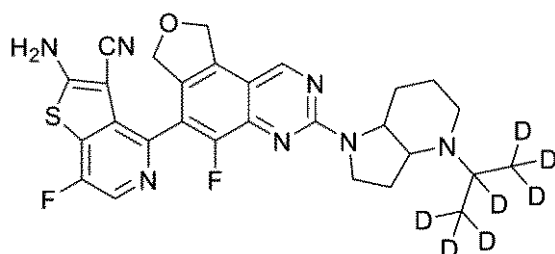
1分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-3、30×150mm、ヘプタン中20～100%の1:1のMeOH:EtOH、40mL/分
 2分取キラルHPLC; Phenomenex Lux i-Amylose-1、30×150mm、ヘプタン中18～90% (1:1のMeOH:EtOH (0.1%イソプロピルアミンを含む))、60mL/分

【0369】

実施例273D

2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(4-(プロパン-2-イル-d7)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル

【化214】



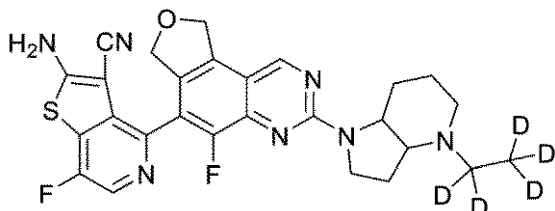
アセトニトリル中の2-アミノ-7-フルオロ-4-(5-フルオロ-3-(オクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-7, 9-ジヒドロフロ[3, 4-f]キナゾリン-6-イル)チエノ[3, 2-c]ピリジン-3-カルボニトリル (50重量%、0.045g、0.045mmol) の溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0.039mL、0.22mmol) 及び2-ヨードプロパン-1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-d7 (0.0045mL、0.045mmol) で処理した。反応混合物を60℃で1時間、70℃で3日間加熱し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、重炭酸アン

モニウム水溶液緩衝液中のアセトニトリルで溶出する逆相精製によって精製して、表題化合物（0.018 g、66%）を黄色の固体として得た。MS（ES） $m/z = 555$ （ $M+1$ ）。

【0370】

実施例274D

2-アミノ-4-（3-（4-（エチル-d5）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル【化215】



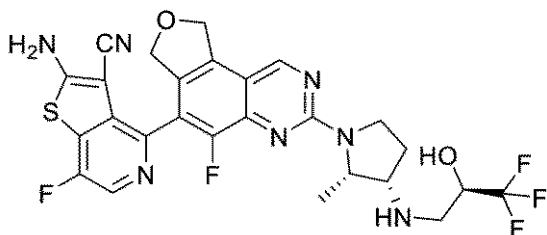
10

1-ヨードエタン-1,1,2,2,2-d5を実施例273Dの方法に類似した様式で使用して、黄色の固体として表題化合物（0.034 g、77%）を得た。MS（ES） $m/z = 539$ （ $M+1$ ）。

【0371】

実施例122C

2-アミノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（2S,3S）-2-メチル-3-（（（R）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ピロリジン-1-イル）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリル【化216】



30

イソプロパノール（4 mL）中の（4-（3-（（2S,3S）-3-アミノ-2-メチルピロリジン-1-イル）-5-フルオロ-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）-3-シアノ-7-フルオロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチル（0.150 g、0.259 mmol）及び（R）-2-（トリフルオロメチル）オキシラン（0.029 g、0.259 mmol）の溶液を8時間かけて75℃まで加熱し、次いで室温まで冷却した。物質を、水中10%~100%ACN（両方とも0.1%ギ酸を含む）で溶出する逆相精製によって精製して、表題化合物（0.0054 g、3.4%）を黄色の固体として得た。MS（ES） $m/z = 592$ （ $M+1$ ）。

40

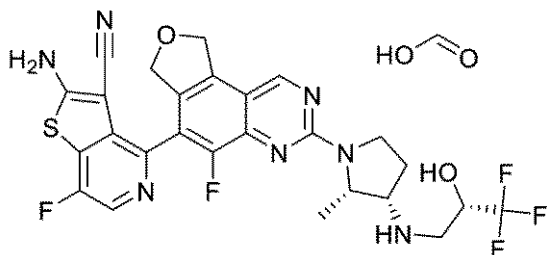
【0372】

実施例275D

2-アミノ-7-フルオロ-4-（5-フルオロ-3-（（2S,3S）-2-メチル-3-（（（S）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）ピロリジン-1-イル）-7,9-ジヒドロフロ[3,4-f]キナゾリン-6-イル）チエノ[3,2-c]ピリジン-3-カルボニトリルギ酸

50

【化 2 1 7】



(S)-2-(トリフルオロメチル)オキシランを実施例 122C の方法に類似した様式で使用して、表題化合物 (0.0086 g、5%) を得た。MS (ES) $m/z = 592$ ($M+1$)。

【0373】

生物学的アッセイ

以下のアッセイは、例示した化合物が Kras G12C、G12D、及び／又は G12V の強力な阻害剤であり、インビトロ及び／又はインビボである特定の腫瘍の増殖を阻害することを示す。

【0374】

PANC-1 細胞活性 RAS GTPアーゼ ELISA (KRas G12D 変異)

本アッセイの目的は、ヒト PANC-1 (RRID: CVCL_0480) 膵管腺がん細胞 (供給業者: ATCC 番号 CRL-1469) における構成的 RAS GTPアーゼの活性を阻害する試験化合物の能力を測定することである。RAS GTPアーゼ ELISA キット (Active Motif カタログ番号 52097) には、96 ウェルのグルタチオンをコーティングした捕捉プレート及びキットに供給されている Raf-Ras 結合ドメイン (Raf-Ras Binding Domain、RBD) タンパク質に縮合したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (Glutathione-S-Transferase、GST) 含有されている。細胞抽出物中の活性化汎 RAS (GTP 結合) は、Raf-RBD に特異的に結合する。結合した RAS を、ヒト K-Ras (及び H-Ras) を認識する一次 Ras 抗体で検出する。HRP コンジュゲート抗ラット IgG 二次抗体は一次抗体を認識し、現像基質溶液は化学発光読み取りを容易にする。

【0375】

PANC-1 細胞を、80 μ L の完全培地 (DMEM、高グルコース、L-グルタミン、GIBCO; 10% 熱不活性化ウシ胎児血清、GIBCO) において 75,000 個の細胞／ウェルの濃度で入れ、37°C / 5% CO₂ で一晩インキュベートした。およそ 24 時間後、20 μ L (1:3) の段階希釈 (完全培地中) した試験化合物 (最高濃度 1~50 μ M) 及び 20 μ L の段階希釈 (完全培地中) した対照 (最大シグナルウェル: 0.5% DMSO 及び最小シグナルウェル: 10 μ M の参照陽性対照化合物) を細胞プレートに添加し、37°C / 5% CO₂ で 2 時間インキュベートする。プロテアーゼ阻害剤カクテル (Protease Inhibitor cocktail、PIC) を含有する完全溶解／結合緩衝液を調製し、氷上で保存する。細胞プレートのインキュベーションが完了する 1 時間前に、GST-Raf-RBD を溶解／結合緩衝液で希釈し、1 ウェル当たり 50 μ L の混合緩衝液を、供給された乳白色 ELISA アッセイプレートに添加し、穏やかに揺動させながら 4°C で最低 1 時間インキュベートする。2 時間後、細胞を 100 μ L の冰冷 Ca²⁺/Mg²⁺ を含まない PBS で洗浄し、100 μ L のキットに供給されている溶解／結合緩衝液 (AM11) で溶解させる。プレートを周囲温度で 30~50 分間激しく振盪した後、細胞プレートを 410 $\times$ g (およそ 1500 rpm) で 10 分間遠心分離する。超高純度 H₂O で 1 倍希釈し、かつ 0.2 μ m で濾過した洗浄緩衝液を遠心分離工程中に周囲温度で調製し、次いで、これを使用して GST-Raf-RBD をコーティングしたアッセイプレートを洗浄する (3 $\times$ 100 μ L)。次に、50 μ L の細胞溶解物を GST-Raf-RBD をコーティングしたアッセイプレートに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で 1 時間

インキュベートする。このインキュベーション期間中、1倍抗体結合緩衝液を解凍した濃縮物から調製する。アッセイプレートに1倍洗浄緩衝液（ $3 \times 100 \mu\text{L}$ ）で洗浄し、次いで1倍抗体結合緩衝液中1：500で希釈した $50 \mu\text{L}$ の一次RAS抗体（キットに供給されているもの、番号101678）を添加する。穏やかに振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートした後、アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（ $3 \times 100 \mu\text{L}$ ）で洗浄する。その後、 $50 \mu\text{L}$ の抗ラットHRPコンジュゲートIgG二次抗体（ $0.25 \mu\text{g} / \mu\text{L}$ ）（1倍抗体結合緩衝液中1：5000で希釈したもの）をアッセイプレートの各ウェルに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で更に1時間インキュベートする。最後に、アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（ $4 \times 100 \mu\text{L}$ ）で洗浄し、続いて $50 \mu\text{L}$ の混合化学発光希釈標準溶液（反応緩衝液と化学発光基質との組み合わせ）を周囲温度で添加する。各ウェルのルミネセンス発光からのデータを、アッセイプレート寸法に最適化された発光プログラムを使用して2104 EnVision（商標）プレートリーダー（Perkin Elmer）で記録する。

【0376】

シグナルを、次の方程式を使用して阻害パーセントに変換する：

阻害% = $100 - [(\text{試験化合物シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) / (\text{中央値最大シグナル} - \text{中央値最小シグナル}) \times 100]$ 。最大シグナルは、阻害剤を含まない対照ウェル（DMSO）である。最小シグナルは、活性を完全に阻害するのに十分な参照阻害剤を含有する対照ウェルである。IC₅₀を、Genedata Screener（登録商標）バージョン17を使用して各阻害剤濃度での阻害パーセントを4パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめることによって決定する： $y = (A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$ （式中、yが阻害%であり、Aが最小漸近線であり、Bが最大漸近線であり、Cが相対IC₅₀又は両方の漸近線の適合範囲内で50%阻害をもたらす阻害剤濃度であり、Dがヒル勾配である）。

【0377】

上記アッセイにおいて、実施例1～3、5～9、11～18、37、1A～5A、7A～11A、13A～22A、25A、30A、42A、52A、55A、58A、65A、76A、1B、20B、21B、及び105Bの化合物を試験したところ、全てが構成的RAS GTPアーゼ活性を阻害する能力を示し、 $<100 \text{ nM}$ の相対IC₅₀でKRAS G12D変異体酵素の阻害を示した。このデータは、本明細書に記載の式Iの化合物がこのヒト臓器がん細胞培養物におけるKRAS-GTP活性の強力な阻害剤であることを示し、KRAS G12D変異体を阻害する能力を実証する。

【0378】

MKN-45細胞活性RAS GTPアーゼELISA（KRAS野生型）

本アッセイの目的は、ヒトMKN-45胃腺がん細胞（供給業者：JCRB、供給業者ID：JCRB 0254、ロット：05222009）における構成的RAS GTPアーゼ活性を阻害する試験化合物の能力を測定することである。RAS GTPアーゼELISAキット（Active Motifカタログ番号52097）には、96ウェルのグルタチオンをコーティングした捕捉プレート及びキットに供給されているRaf-Ras結合ドメイン（RBD）タンパク質に縮合したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）含有されている。細胞抽出物中の活性化汎RAS（GTP結合）は、Raf-RBDに特異的に結合する。結合したRASを、ヒトK-RAS（及びH-RAS）を認識する一次Ras抗体で検出する。HRPコンジュゲート抗ラットIgG二次抗体は一次抗体を認識し、現像基質溶液は化学発光読み取りを容易にする。

【0379】

MKN-45細胞を、 $80 \mu\text{L}$ の完全培地（DMEM、高グルコース、L-グルタミン、GIBCO；10%熱不活性化ウシ胎児血清、GIBCO）において75,000個の細胞／ウェルの濃度で入れ、 $37^\circ\text{C} / 5\% \text{CO}_2$ で一晩インキュベートした。およそ24時間後、 $20 \mu\text{L}$ （1：3）の段階希釈（完全培地中）した試験化合物（最高濃度1～10 μM ）及び $20 \mu\text{L}$ の段階希釈（完全培地中）した対照（最大シグナルウェル：0.1

% D M S O 及び最小シグナルウェル：10 μ M の参照陽性対照化合物）を細胞プレートに添加し、37℃/5% C O₂ で2時間インキュベートする。プロテアーゼ阻害剤カクテル（P I C）を含有する完全溶解／結合緩衝液を調製し、氷上で保存する。細胞プレートのインキュベーションが完了する1時間前に、G S T - R a f - R B D を溶解／結合緩衝液で希釈し、1ウェル当たり50 μ L の混合緩衝液を、供給された乳白色 E L I S A アッセイプレートに添加し、穏やかに揺動させながら4℃で最低1時間インキュベートする。2時間後、細胞を100 μ L の氷冷 C a²⁺ / M g²⁺ を含まない P B S で洗浄し、100 μ L のキットに供給されている溶解／結合緩衝液（A M 1 1）で溶解させる。プレートを周囲温度で30～50分間激しく振盪した後、細胞プレートを410 $\times$ g（およそ1500 r p m）で10分間遠心分離する。遠心分離工程中に洗浄緩衝液を超高純度 H₂ O で1倍希釈し、次いでこれを使用して G S T - R a f - R B D をコーティングしたアッセイプレートを洗浄する（3 $\times$ 100 μ L）。次に、50 μ L の細胞溶解物を G S T - R a f - R B D をコーティングしたアッセイプレートに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートする。このインキュベーション期間中、1倍抗体結合緩衝液を解凍した濃縮物から調製する。アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（3 $\times$ 100 μ L）で洗浄し、次いで1倍抗体結合緩衝液中1：500で希釈した50 μ L の一次 R A S 抗体（キットに供給されているもの、番号101678）を添加する。穏やかに振盪しながら周囲温度で1時間インキュベートした後、アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（3 $\times$ 100 μ L）で洗浄する。その後、50 μ L の抗ラット H R P コンジュゲート I g G 二次抗体（0.25 μ g / μ L）（1倍抗体結合緩衝液中1：5000で希釈したもの）をアッセイプレートの各ウェルに添加し、穏やかに振盪しながら周囲温度で更に1時間インキュベートする。最後に、アッセイプレートを1倍洗浄緩衝液（4 $\times$ 100 μ L）で洗浄し、続いて50 μ L の混合化学発光希釈標準溶液（反応緩衝液と化学発光基質との組み合わせ）を周囲温度で添加する。各ウェルのルミネセンス発光からのデータを、アッセイプレート寸法に最適化された発光プログラムを使用して2104 E n V i s i o n（商標）プレートリーダー（P e r k i n E l m e r）で記録する。

【0380】

シグナルを、次の方程式を使用して阻害パーセントに変換する：

阻害% = 100 - [(試験化合物シグナル - 中央値最小シグナル) / (中央値最大シグナル - 中央値最小シグナル) $\times$ 100]。最大シグナルは、阻害剤を含まない対照ウェル（D M S O）である。最小シグナルは、活性を完全に阻害するのに十分な参照阻害剤を含有する対照ウェルである。I C₅₀ を、G e n e d a t a S c r e e n e r（登録商標）バージョン17を使用して各阻害剤濃度での阻害パーセントを4パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめることによって決定する： $y = (A + ((B - A) / (1 + (x / C)^D)))$ （式中、y が阻害%であり、A が最小漸近線であり、B が最大漸近線であり、C が相対 I C₅₀ 又は両方の漸近線の適合範囲内で50%阻害をもたらす阻害剤濃度であり、D がヒル勾配である）。

【0381】

実施例1～3、5～9、11～18、37、1A、3A、4A、6A、7A、9A、10A、13A～17A、19A、20A、22A～25A、1B～5B、7B～11B、13B、14B、17B、及び20B～23Bの化合物を、上記の両方のアッセイ（P A N C - 1 細胞活性 R A S G T P アーゼ E L I S A 及び M K N - 4 5 細胞活性 R A S G T P アーゼ E L I S A）において試験したところ、全てが、K R a s 野生型よりも K R a s G 1 2 D 変異体に対して有意な（すなわち、10倍を超える）選択的阻害優先性を示した。

【0382】

K R A S 阻害についての C e l l u l a r P h o s p h o - E R K A l p h a L I S A（登録商標）アッセイ

これらのアッセイの目的は、K R A S 増幅を有し、かつ活性化 K R A S G 1 2 変異を発現する細胞における K R A S シグナル伝達を選択的に阻害する試験化合物の能力を定量化することである（表31）。この研究に使用したがん細胞株を、ホモ接合型活性化 K R

A S G 1 2 変異又はK R A S 遺伝子の増幅の存在に基づいて選択した。加えて、これらのアッセイを、それぞれ、K R A S 野生型、H R A S、及びN R A Sのみを発現するように操作した一組のR A S なしマウス胚線維芽細胞（mouse embryonic fibroblast、M E F）に行った（表 3 1）。M E F 細胞を使用して、試験化合物のK R A S 選択性を確認した。

表 3 1：細胞株情報

【表 3 1】

細胞株名	RAS変異／特徴	アッセイ播種密度 （細胞／ウェル）
MKN45	野生型KRAS増幅／ヒト胃がん	20, 000
SW620	KRAS G12V／ヒト結腸直腸がん	20, 000
HPAC	KRAS G12D／ヒト膵臓がん	2, 500
NCI-1373	KRAS G12C／ヒト肺がん	5, 000
MEF-NRAS	NRASのみを発現するRASなしMEF	20, 000
MEF-HRAS	HRASのみを発現するRASなしMEF	10, 000
MEF-KRAS	KRASのみを発現するRASなしMEF	2, 500

【0383】

化合物の活性を、化合物で処理した細胞における下流エフェクターである細胞外シグナル調節キナーゼ1及び2（ERK1／2）のリン酸化レベルの変化を測定することによって決定する。ERK-1／2のリン酸化レベルを、AlphaLISA（登録商標）SureFire（登録商標）Ultra（商標）p-ERK1／2（Thr202／Tyr204）アッセイキット（番号ALSU-PERK-A50K、PerkinElmer（登録商標）Waltham, MA）を使用して測定する。AlphaLISA（登録商標）アッセイは、定量的サンドイッチイムノアッセイであり、これを使用して、ビーズベースのアルファ技術を使用して細胞溶解物から標的タンパク質のリン酸化を検出することができる。このアッセイキットには、一方がERK-1／2上のリン-Thr202／Tyr204エピトープに結合し、もう一方がタンパク質の別個の部位を認識する2つの抗体が含まれている。これらの抗体の一方は、ビオチン化し、ストレプトアビジンをコーティングしたアルファドナービーズに結合させたものであり、他方の抗体は、AlphaLISA（登録商標）アクセプタービーズにコンジュゲートしたものである。ERK-1／2を細胞溶解物中でリン酸化する際に、ドナービーズ及びアクセプタービーズを互いに接近させる。ドナービーズを600nmの波長光で励起した場合、ビーズ内の光増感剤が周囲酸素を励起一重項状態に変換する。アクセプタービーズがこの反応の200nm以内である場合、一重項酸素がアクセプターと反応して、化学ルミネセンス発光をもたらす。測定される光の量は、溶解物中のリン酸化ERK-1／2の量に比例する。AlphaLISA（登録商標）SureFire（登録商標）Ultra（商標）p-ERK1／2（Thr202／Tyr204）アッセイキットには、AlphaLISA（登録商標）抗体コンジュゲートドナービーズ及びアクセプタービーズ、溶解緩衝濃縮液、並びに一組の専売の緩衝液（活性化緩衝液、反応緩衝液1、反応緩衝液2、及び希釈緩衝液）が含まれている。

【0384】

これらのアッセイを行うために、試験化合物及び対照を、30nLのDMSO中10点3倍希釈系列で白色の384ウェルアッセイプレート（Proxiplate-384、PerkinElmer番号6008280）に音響的に分注する（Labcyte ECHO（登録商標）、San Jose, CA）。その後、細胞を、細胞株特異的密度で、8μL／ウェルのアッセイ培地中のアッセイプレート（HBSS、Sigma番号55021C、10%FBS、GIBCO番号10082-147）に添加する（表31）。各ウェル中、最終化合物濃度は0.5～10,000nMの範囲であり、最終DMSO濃

度は0.375%である。最大シグナル対照ウェルには0.375% DMSOのみが含まれており（陰性対照）、及び最小シグナル対照ウェルには10,000 nMの対照化合物が含まれている（陽性対照）。懸濁液中の細胞を試験化合物及び参照化合物と37℃/5% CO₂で2時間インキュベートする。2時間インキュベートした後、細胞を、プロテアーゼ／ホスファターゼ阻害剤カクテル（Thermo Scientific 番号78442）を補充した2 µLのAlphaLISA（登録商標）溶解緩衝濃縮液（5倍）を添加することによって溶解する。アッセイプレートを不透明な蓋でカバーし、マルチプレートシェーカー（Heidolph、Schwabach, Germany）上で750 rpmで、室温で30分間振盪して、細胞溶解を誘導する。溶解中、AlphaLISA（登録商標）アクセプタービーズを、調製した緩衝液混合物（1：1のAlphaLISA（登録商標）反応緩衝液1及び2と、1：25希釈のAlphaLISA（登録商標）活性化緩衝液）中に1：50で希釈する。細胞溶解後、プレートを短時間遠心分離し、5 µL／ウェルの調製したアクセプタービーズを添加する。その後、プレートをカバーし、暗所で、室温2時間インキュベートする。アクセプタービーズのインキュベーション中、ドナービーズを、AlphaストレプトアビジンドナービーズをAlphaLISA（登録商標）希釈緩衝液中に1：50で希釈することによって調製する。アクセプタービーズのインキュベーション後、5 µL／ウェルのドナービーズ混合物をプレートに添加する。その後、プレートをカバーし、暗所で、室温2時間インキュベートする。このインキュベーション期間後、AlphaLISAシグナルを、AlphaLISA（登録商標）に適合した光学キューブを備えるPHERAstar（登録商標）FSXマルチモードプレートリーダー（BMG Labtech、Ortenberg, Germany）を用いて読み取る。

【0385】

AlphaLISA（登録商標）アッセイから得た生シグナルを、Genedata Screener（登録商標）17.0.3を使用して分析する。このプログラム内で、データを、阻害対照で処理した32個のウェル（最大阻害／陽性対照）及び0.375% DMSOのみで処理した32個のウェル（最小阻害／陰性対照）に正規化して、化合物の活性%を計算する。

【数1】

$$\text{活性\%} = 100 \times \left(1 - \frac{(\text{処理値} - \text{陽性対照})}{(\text{陰性対照} - \text{陽性対照})} \right) \quad \text{式1}$$

活性%値を、Genedata Screener（登録商標）17.0.3を使用して4パラメータ非線形ロジスティック方程式に当てはめて、IC₅₀値を決定する。

【数2】

$$y = \text{Bottom} + \frac{\text{Top} - \text{Bottom}}{1 + \left(\frac{10^{\log(\text{IC}_{50})}}{10^x} \right)^h} \quad \text{式2}$$

式中、yが活性%であり、Bottomが最小漸近線であり、Topが最大漸近線であり、xが化合物濃度であり、IC₅₀が、最大半活性が達成される化合物濃度であり、hがヒル係数である。

【0386】

上記アッセイにおいて、本明細書に示される実施例の化合物を試験し、KRAS及びKRAS変異体を発現する細胞におけるリン酸化ERK-1/2のレベルを低減する能力を示し、KRAS G12C（実施例1、3、8、9、19～30、32～36、29A～44A、47A～70A、72A～79A、82A～84A、28B～30B、33B～94B、96B～120B、122B～148B、1C～49C、51C、53C、54C、57C、58C、60C、61C、65C、67C、69C～71C、73C～79C、81C、83C～88C、90C、92C、94C～122C、2D、3D、5D、

6 D、8 D～10 D、12 D、14 D、16 D～99 D、101 D～126 D、128 D
～195 D、197 D～201 D、203 D～207 D、209 D～236 D、239 D
、240 D、242 D、244 D、246 D～248 D、250 D～252 D、254 D
、256 D～259 D、及び262 D～275 D)、KRAS G12D (実施例1～3
、5～9、11～15、19～30、32～37、25 A、29 A～44 A、47 A～6
7 A、70 A、73 A、74 A、76 A、78 A、79 A、82 A～84 A、19 B、2
8 B～30 B、33 B～45 B、47 B～51 B、53 B～65 B、67 B～94 B、9
6 B～108 B、110 B～148 B、1C～27 C、29 C～49 C、51 C、53 C
、54 C、57 C、58 C、60 C、61 C、65 C、67 C、69 C、70 C、73 C
、75 C～79 C、81 C、83 C～88 C、90 C、92 C、94 C～122 C、2 D
、3 D、5 D、6 D、8 D、10 D、12 D、14 D、16 D、18 D～20 D、22 D
～46 D、48 D～73 D、75 D～81 D、83 D～95 D、98 D、99 D、101
D、103 D～139 D、141 D～159 D、161 D、163 D、165 D～178
D、180 D、181 D、183 D～195 D、197 D～201 D、203 D～207
D、209 D～236 D、239 D、240 D、242 D、244 D、246 D～248
D、250 D、252 D、254 D、256 D～259 D、及び262 D～275 D)、
KRAS G12V (実施例9、19～30、32～36、29 A～44 A、47 A～6
2 A、64 A～70 A、72 A～74 A、76 A、78 A、79 A、82 A～84 A、2
8 B～30 B、33 B～53 B、55 B～88 B、90 B～94 B、96 B～107 B、
110 B～120 B、122 B～136 B、138 B～146 B、148 B、1C～27
C、29 C～49 C、51 C、53 C、54 C、57 C、58 C、60 C、61 C、65
C、67 C、69 C、70 C、73 C、75 C～78 C、81 C、83 C～88 C、92
C、94 C～120 C、122 C、2 D、3 D、6 D、8 D、10 D、12 D、14 D、
16 D、18 D～46 D、48 D～73 D、75 D～81 D、83 D～96 D、99 D、
101 D、104 D～133 D、135 D～139 D、141 D～143 D、145 D～
159 D、161 D、163 D、165 D～173 D、175 D、177 D、178 D、
180 D、183 D～195 D、197 D～203 D、206 D、207 D、209 D、
211 D～236 D、240 D、242 D、244 D、246 D～248 D、250 D、
252 D、254 D、256 D～259 D、及び262 D～275 D)、又はKRAS
WT (実施例2、3、9、19～30、32～36、29 A～44 A、47 A～70 A、
73 A、74 A、76 A、78 A、79 A、82 A～84 A、28 B～30 B、33 B～
88 B、90 B～94 B、96 B～108 B、110 B～120 B、122 B～148 B
、1C～49 C、51 C、53 C、54 C、57 C、58 C、60 C、61 C、65 C、
67 C、69 C、70 C、73 C～79 C、81 C、83 C～88 C、90 C、92 C、
94 C～122 C、2 D、3 D、5 D、6 D、8 D～10 D、12 D、14 D、16 D～
46 D、48 D～73 D、75 D～81 D、83 D～99 D、101 D～143 D、14
5 D～195 D、197 D～207 D、209 D～236 D、239 D、240 D、24
2 D、244 D、246 D～248 D、250 D、252 D、254 D、256 D～25
9 D、及び262 D～275 D)を発現する細胞における構成的RAS活性の阻害を<5
00 nMの相対IC50で示す。実施例1、2、4～15、21、22、24～26、2
9～34、37、29 A、34 A～38 A、41 A、43 A～47 A、53 A、59 A、
60 A、62 A～64 A、69 A、71 A、72 A、75 A、77 A、80 A、81 A、
18 B、19 B、31 B、32 B、34 B、35 B、39 B～43 B、46 B、48 B、
51 B～54 B、57 B、60 B、63 B、65 B、66 B、68 B、70 B、73 B～
77 B、83 B、86 B、87 B、89 B、93 B、95 B、98 B、99 B、101 B
～103 B、108 B、109 B、112 B、115 B～121 B、123 B、124 B
、136 B、140 B～142 B、144 B、147 B、2 C、8 C、14 C、16 C、
17 C、20 C、21 C、26 C、28 C、30 C、33 C～36 C、38 C、40 C、
46 C～50 C、52 C、53 C、55 C、56 C、59 C、62 C～64 C、66 C、
68 C、71 C、72 C、74 C、80 C、82 C、89 C、91 C、93 C、101 C

10

20

30

40

50

、112C、113C、118C、121C、1D、4D、5D、7D、9D、11D、13D、15D、17D、18D、20D～28D、31D、33D～35D、37D、38D、40D、43D、44D、46D、47D、51D～54D、56D、58D～62D、64D～78D、80D、91D、93D、96D～106D、109D～111D、113D、114D、117D、121D～123D、126D～128D、132D～136D、139D、140D、144D、147D、148D、150D、152D～155D、157D～162D、164D、172D～186D、188D、194D、195D、199D～210D、212D、216D、218D、222D、223D、225D、226D、228D、229D、232D、233D、237D、238D、241D、243D、245D、249D、251D、253D、255D、259D～261D、263D、及び268Dの化合物を、上記のマウス胚性線維芽細胞株アッセイ（MEF-NRAS、MEF-HRAS）で試験し、全てが $>2\mu\text{M}$ の相対IC₅₀を示した。実施例8、9、19～30、32～36、29A～44A、47A、49A、50A、52A、54A～69A、72A、74A～76A、78A、79A、84A、28B、29B、33B～36B、39B～53B、55B～60B、62B～79B、82B～87B、90B、91B、96B～103B、105B～107B、109B～115B、117B～120B、122B～128B、130B、131B、136B、138B～144B、147B、1C～6C、8C、9C、11C～22C、24C～28C、30C～38C、40C～43C、45C～49C、51C、53C、54C、57C、60C、65C、67C、69C、70C、73C、74C、76C、77C、84C、87C、88C、98C、99C、101C、104C～120C、122C、2D、3D、8D、10D、14D、18D～40D、42D～46D、48D～73D、75D～80D、83D～87D、89D～93D、95D～119D、121D～145D、147D～164D、167D、168D、170D～173D、175D～181D、183D、184D、186D～188D、190D、192D～195D、197D～204D、206D、207D、209D、212D、213D、215D～236D、240D、244D、246D～251D、254D、256D、257D、259D、262D～265D、267D、268D、270D～272D、274D、及び275Dの化合物を、上記の3つのアッセイで試験し（SW620、MEF-NRAS、又はMEF-HRAS Cellular Phospho-ERK AlphaLISA（登録商標）アッセイ）、全てが、HRAS及びNRASよりもKRAS G12V変異体について著しい（すなわち、10倍を超える）選択的阻害優先性を示した。

【0387】

このデータは、本明細書に記載の式Iの化合物が、KRASを発現するKRASヒトがん細胞の強力な阻害剤であることを示し、HRAS又はNRASよりもKRAS変異体に対して有意な選択的阻害優先で、KRAS G12C、G12D、又はG12V変異体を阻害する能力を実証する。

表32：略語

【表32】

KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Virus、カーステンラット肉腫ウイルス
NRAS	Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog、 神経芽細胞腫RASウイルスがん遺伝子ホモログ
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Virus、ハーベイラット肉腫ウイルス
MEF	Mouse Embryonic Fibroblast、マウス胚線維芽細胞
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase、細胞外シグナル調節キナーゼ
AlphaLISA	Alpha-Linked Immunosorbent Assay、アルファ関連免疫吸着アッセイ
DMSO	Dimethyl Sulfoxide、ジメチルスルホキシド
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution、ハンクス平衡塩溶液
FBS	Fetal Bovine Serum、ウシ胎児血清
CO ₂	Carbon Dioxide、二酸化炭素

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
A 6 1 K	31/551(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/553(2006.01)	A 6 1 K	31/553	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	
		C 0 7 D	519/00	3 0 1

(32)優先日 令和5年8月18日(2023.8.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 23382985

(32)優先日 令和5年9月27日(2023.9.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

(31)優先権主張番号 24382267

(32)優先日 令和6年3月12日(2024.3.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

欧州特許庁(EP)

早期審査対象出願

ライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 バレロ デ ラ クルス, アルベルト

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 マルコス リョレンテ, アリシア

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 エンリケ ガルシア, アルバロ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 グオ, デチ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ブメ, デスタ

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ローラン コルディエ, フレデリック

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ジャオ, ガイイン

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ロホ ガルシア, イサベル

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

(72)発明者 ヘンリー, ジェイムズ ロバート

アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内

-
- (72)発明者 ラマー, ジェイソン エリック
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 バスティアン, ジョリー アン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ブリエト バレホ, マリア ロウルデス
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 バルベリス, マリオ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 バウムガルトナー, マシュー パトリック
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ガルソン サンス, ミゲル
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ラジャマニ, ラムクマール
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ジョンストン, リチャード デュエイン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ハズリット, ロバート
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 カルバリャレス マルティン, サンティアゴ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 アロノウ, ショーン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ウォールズ, シェイン マイケル
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 グティエレス サンフェリシアーノ, ソニア マリア
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 アンドリューズ, スティーブン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 カーチャー, ティモシー スコット
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 モレロ フロレス, ビクトリアノ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ルメラス アマドール, ウェンセスラオ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボ

- ックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 スキャッグス, ウィリアム ラッシュ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 アントニオ リンコン, フアン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 プリエゴ ソレル, フリアン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 ガルシア ロサダ, パブロ
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 デイルガー, アンドリュー
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- (72)発明者 チェン, シャオホン
アメリカ合衆国46206-6288インディアナ州インディアナポリス、ポスト・オフィス・ボックス6288、イーライ・リリー・アンド・カンパニー内
- 審査官 早川 裕之
- (56)参考文献 国際公開第2022/037631 (WO, A1)
国際公開第2022/119748 (WO, A1)
中国特許出願公開第115611923 (CN, A)
国際公開第2023/030517 (WO, A1)
中国特許出願公開第115785199 (CN, A)
国際公開第2023/183585 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61P
A61K 31/
A61K 45/
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)