

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7312335号
(P7312335)

(45)発行日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(24)登録日 令和5年7月11日(2023.7.11)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 5 (全298頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-575381(P2022-575381)

(86)(22)出願日 令和3年6月4日(2021.6.4)

(65)公表番号 特表2023-524910(P2023-524910
A)

(43)公表日 令和5年6月13日(2023.6.13)

(86)国際出願番号 PCT/IB2021/054919

(87)国際公開番号 WO2021/250521

(87)国際公開日 令和3年12月16日(2021.12.16)

審査請求日 令和5年4月20日(2023.4.20)

(31)優先権主張番号 63/036,522

(32)優先日 令和2年6月9日(2020.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/116,204

(32)優先日 令和2年11月20日(2020.11.20)

最終頁に続く

(73)特許権者 504344509

アレイ バイオファーマ インコーポレイ
テッドアメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド、
ボールダー、 ウォールナット ストリー
ト 3 2 0 0

(74)代理人 100133927

弁理士 四本 能尚

(74)代理人 100147186

弁理士 佐藤 真紀

(74)代理人 100174447

弁理士 龍田 美幸

(74)代理人 100185960

弁理士 池田 理愛

(72)発明者 タンナ マリー ベッテンドルフ

最終頁に続く

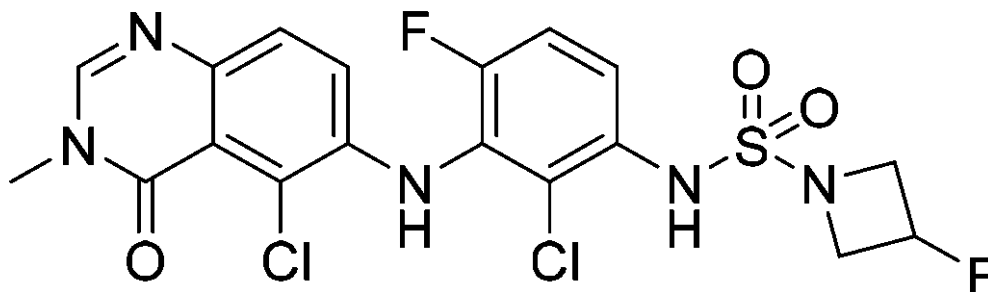
(54)【発明の名称】 B R A F 関連疾患および障害を処置するための4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造：

【化6】

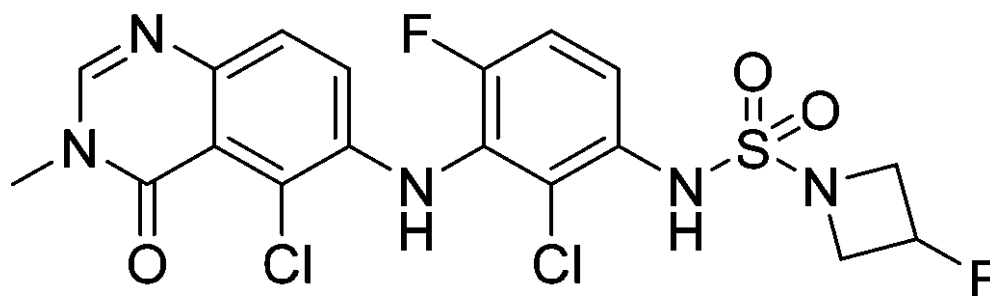


を有するN-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドである化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項2】

構造：

【化 7】



10

を有する N-（2-クロロ-3-（（5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-4-フルオロフェニル）-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドである化合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、1 種または複数の薬学的に許容できる担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4】

対象において BRAF 関連腫瘍を処置するために用いられる、請求項 3 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

ビニメチニブもしくはその薬学的に許容できる塩、またはセツキシマブと組み合わせて用いられる、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020 年 6 月 9 日出願の米国特許仮出願第 63/036,522 号、および 2020 年 11 月 20 日出願の米国特許仮出願第 63/116,204 号、および 2021 年 4 月 16 日出願の米国特許仮出願第 63/175,655 号の優先権の利益を請求し、そのそれぞれの内容が全体で、参照により本明細書に援用される。

30

【0002】

本開示は、新規のキナゾリノン化合物またはその薬学的に許容できる塩、そのような化合物および塩を含む医薬組成物、ならびに対象においてがんを含む異常な細胞増殖を処置するために、そのような化合物、塩、および組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

本開示は、CNS の悪性および良性 BRAF 関連腫瘍ならびに悪性頭蓋外 BRAF 関連腫瘍を含む BRAF 関連腫瘍を含む BRAF 関連疾患および障害を処置するためのキナゾリノンに関する。

40

【0004】

セリン／トレオニンキナーゼの RAF ファミリーのメンバーである BRAF タンパク質は、細胞分裂および分化に影響を及ぼす Ras-Raf-MEK-細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）経路またはマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）／ERK シグナル伝達経路のカスケードに関与する。BRAF 遺伝子の変異は、無制御の増殖およびその後の腫瘍形成につながり得る。BRAF 遺伝子内で 100 を超える固有の変異が、がんにおいて同定されている（Cerami, E. ら、Cancer Discov. 2012, 2, 401~404）。これらの変異は、種々の作用機序を介して ERK 活性化をもたらし、3 つのクラスに分類されており、そのうちの 2 つは、活性についての二量化および RAS による活性化へのそれらの依存（これらの特性が RAF 阻害薬に対するそ

50

これらの感受性を決定する)に基づきクラスIおよびクラスII変異と称される(Yao, A.ら、Cancer Cell 2015、28、370~383)。

【0005】

V600Eおよび/またはV600KなどのクラスI BRAF変異の活性化が、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、腎細胞癌およびその転移性がん、ならびに原発性脳腫瘍などのヒトがんにおいて見い出されている。BRAF V600変異体などのクラスI変異はRAS非依存性活性モノマーとしてシグナル伝達する。

【0006】

クラスII BRAF変異は、非V600変異を含み、これは二量化を通じてMEKを活性化するが、RASを必要条件としない(Yao, A.ら、Cancer Cell 2015、28、370~383)。これらのクラスII変異は、構成性RAS非依存性二量化を受けて、負のフィードバックによる低RAS活性でERK活性化の上昇をもたらす。共通のクラスII点変異には、G469A/V/R、K601E/N/T、およびL597Q/Vが含まれる。非V600変異体は、ベムラフェニブなどのクラスI BRAF阻害薬に対して耐性がある。非V600 BRAF変異体はまた、多くのがんにおいて見い出されており、ある特定の腫瘍型では、V600変異よりも優勢である。非V600 BRAF変異は、黒色腫の5~16%、さらには様々な他の腫瘍型において見い出されている(Siroy AEら、J Invest Dermatol. 2015;135:508~515; Dahlman KBら、Cancer Discov. 2012;2:791~797)。非小細胞肺がんにおけるBRAF変異のおよそ50~80%および結腸直腸がんにおける22~30%が非V600変異をコードする(Jones JCら、J Clin Oncol. 2017;35:2624~2630; Paik PKら、J Clin Oncol. 2011;29:2046~2051)。G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597QおよびL597VなどのクラスII BRAF変異が、神経膠腫(Schreck, K. C.ら、Cancers (2019) 11:1262)ならびに乳がん、小細胞肺がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞がんおよび血管肉腫などの他の腫瘍(Sullivan, R. J.、Cancer Discov February 1 2018 (8) (2) 184~195)において同定されている。クラスII BRAF変異は、転移性がんにおいても同定されている(Dagogo-Jack, I.、Clin Cancer Res. Sept. 2018; Schirripa, M.、Clin Cancer Res.、May 2019; Menzer, C.、J. Clin Oncol 2019、37(33):3142~3151)。

【0007】

加えて、BRAFインフレーム欠失は、クラスII変異として作用し得る。例えば、獲得耐性が、BRAF V600阻害薬で処置された患者において観察されている。獲得耐性の機序は、選択的スプライシングを含む。BRAFのスプライスバリエントは、活性なキナーゼをコードするが、インタクトなRAS結合ドメインを欠いている。ベムラフェニブに対して耐性がある細胞は、RAS結合ドメインを包含するエクソンを欠く、具体的には、エクソン4~10、エクソン4~8、エクソン2~8またはエクソン2~10を欠くBRAF V600Eのバリエント型を発現することが見い出されている(Poulidakos, P. I.ら、Nature、480(7377):387~390。

【0008】

現在、非V600 BRAF改変またはBRAF阻害薬耐性変異を持つ患者のために利用可能な、有効な標的処置は存在しない。

【0009】

BRAF V600変異のある特定の阻害薬は、優れた頭蓋外応答をもたらすが、がんがさらに、BRAF阻害薬での治療中、またはその後に、脳転移を発生させることがある(Oliva I. C. G.ら、Annals of Oncology、29:1509~1520(2018))。がんを有する全対象のうち推定20%が脳転移を発症し、その

10

20

30

40

50

際、脳転移の大部分は、黒色腫、結腸直腸がん、肺がん、および腎細胞癌を有する者で起こる (Achrol A. S. ら、Nature Reviews (2019)、5:5、pp1~26)。これらが、そのようになる可能性が最も高い種類であるが、いずれの種類のがんも脳に伝播し得るであろう。脳転移の発生は、進行段階のがんを有する対象における全がん死亡率に対する重大な寄与因子であり続けており、それというのも、外科手術、放射線治療、化学治療、免疫治療、および／または標的治療の組合せを含む多様な処置および全身治療の進歩にも関わらず、予後が不十分なままであるためである。

【0010】

BRAFはまた、原発性脳腫瘍を処置するための有望な標的として同定されている。原発性脳腫瘍におけるBRAF-V600E変異の保有率が、Schindlerら (Acta Neuropathol 121 (3):397-405、2011) により1,320の中樞神経系 (CNS) 腫瘍の分析から、ならびに小児および成人集団における969のCNS腫瘍を分析したBehlingら (Diagn Pathol 11 (1):55、2016) により報告されている。これらの研究は、他のものと組み合わせて、乳頭状頭蓋咽頭腫、多形性黄色星状膠細胞腫 (PXA)、神経節膠腫、星状芽細胞腫などを含む様々ながんにおけるBRAF-V600E変異の存在を報告している (Behlingら、Diagn Pathol 11 (1):55、2016; Brastianosら、Nat Genet 46 (2):161~165、2014; Doughertyら、Neuro Oncol 12 (7):621~630、2010; Lehmanら、Neuro Oncol 19 (1):31~42、2017; Mordechaiら、Pediatr Hematol Oncol 32 (3):207~211、2015; Myungら、Transl Oncol 5 (6):430~436、2012; Schindlerら、Acta Neuropathol 121 (3):397~405、2011)。

【0011】

BRAF融合タンパク質を有する、転移性がんを含むがんも記載されている (J. S. Rossら、Int. J. Cancer:138、881~890 (2016))。

【0012】

血液脳界面は、血液脳関門 (BBB) を形成する脳微小血管内皮と、血液-CSF関門 (BCSFB) を形成する脈絡叢の上皮細胞とを含む。血液脳関門 (BBB) は、CNSを血液から区分する高度に選択的な物理的輸送および代謝障壁である。BBBは、ある種の薬物が脳組織に侵入することを防ぐことができ、多くの末梢投与された薬剤のCNSへの送達における制限因子である。がんを処置するために一般に使用される多くの薬物は、BBBを通過することができない。このことは、それらの薬物が脳に浸透することができず、したがって、脳においてがん細胞を効果的に死滅させることができないことを意味する。脳腫瘍を有する対象での現行の処置には、外科的切除、放射線治療、ならびに／またはテモゾロミドおよび／もしくはベバシズマブなどの薬剤での化学治療が含まれる。しかしながら、外科手術による脳腫瘍の処置が常に可能であるか、または望ましいわけではなく、例えば、腫瘍がアクセス不可能であることもあるし、または対象が神経外科手術の外傷に耐えられないこともある。加えて、放射線治療および細胞傷害性薬剤での処置は、望ましくない副作用を有することが公知である。例えば、テモゾロミドの使用自体が、対象のかなりの割合において変異を惹起し、予後を悪化させ得るという証拠が増えつつあり (B. E. Johnsonら、Science 343:189~193 (2014))、かつベバシズマブ標識は、胃腸穿孔、外科手術および創傷治癒合併症、ならびに出血についての警戒を内包している。キナーゼ阻害薬は、多くの末梢がんを処置するために有用である。しかしながら、それらの構造的特徴により、BRAF阻害薬 (例えば、ベムラフェニブおよびダブラフェニブ) などの多くのキナーゼ阻害薬は、P糖タンパク質 (P-gp) または乳がん耐性タンパク質 (BCRP) などの能動輸送体の基質である。例えば、ダブラフェニブは、11.4のMDR1排出比、21.0のBCRP排出比、および0.023の全脳-対-血漿比を有すると報告されており; 遊離脳-対-血漿比は報告されてなく (Mittapalli, RKら、J Pharmacol. Exp Ther 344

10

20

30

40

50

：655～664、2013年3月）、ベムラフェニブは、83のMDR1排出比、495のBCRP排出比、および0.004の全脳対血漿比を有すると報告されており；遊離脳対血漿比は報告されなかった（Mittapalli, RK.ら、J Pharmacol. Exp Ther 342:33～40（2012年3月））。

【0013】

P-gpおよびBCRPが両方とも、血液脳毛細血管（blood brain capillaries）を被覆する内皮細胞で発現されることを考慮すると、BBBにおけるP-gpおよびBCRPの両方の活性が、多くのキナーゼ阻害薬の脳実質への分散の阻止において重要な役割を果たしている。したがって、キナーゼ阻害薬は一般的に、BBBにより保護される脳内の腫瘍またはがんを処置するために使用するには適していない。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

したがって、耐性変異を含めてクラスIおよびクラスII変異を含むBRAF変異を持つ腫瘍を処置する必要性が依然として存在する。加えて、耐性変異を含むBRAF変異を持つCNS腫瘍を含む、CNS腫瘍のための処置は依然として、必要性が満たされていない。

【課題を解決するための手段】

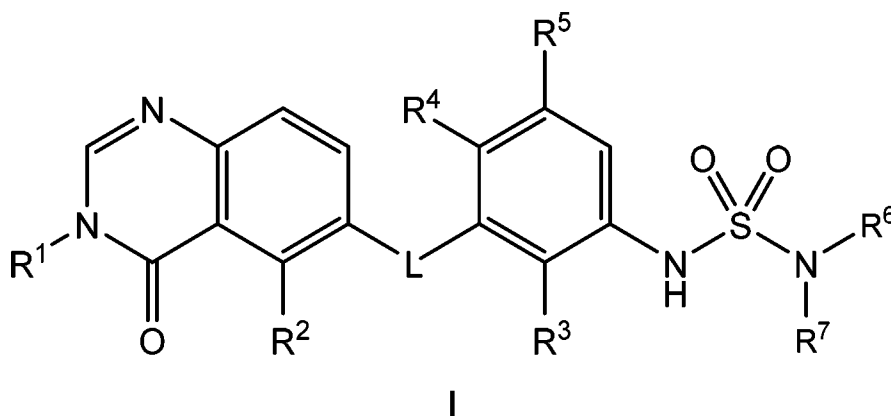
【0015】

したがって、式Iの化合物：

20

【0016】

【化1】



30

またはその薬学的に許容できる塩
を本明細書において提供する

【式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C1～C6アルキル、C1～C6重水素化アルキル、C1～C6フルオロアルキル、C3～C6シクロアルキル、（C3～C6シクロアルキル）CH₂－、（C1～C6アルコキシ）C1～C6アルキル－、Ar¹、Ar¹CH₂－、hetAr¹またはhetCyc¹であり、

40

Ar¹は、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、－CH₃、－CH₂CH₃、－CH＝CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

50

R^3 は、F または Cl であり、
 R^4 は、H または F であり、
 R^5 は、H、F または Cl であり、
 R^6 は、C₁ ~ C₆ アルキルであり、
 R^7 は、C₁ ~ C₆ アルキル、hetCyc² または C₃ ~ C₆ シクロアルキルである
 か、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第
 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、
 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、
 -CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1
 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員単環式環、(ii) F および -CH
 3 から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ~ 7 員縮合二環
 式環、(iii) 6 ~ 7 員架橋環、ならびに (iv) 6 ~ 8 員スピロ環式環から選択され
 る飽和環系を形成しており、

hetCyc² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有
 する 5 ~ 6 員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドでも、
 (R) - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ
 キナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-
 1-スルホンアミドでも、

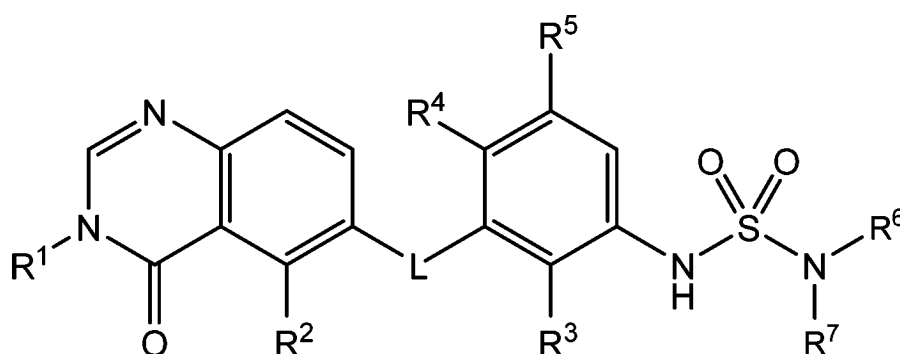
N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル) - N-エチル-N-メチルアミノ-1
 -スルホンアミドでもない]。

[0017]

式 I-A の化合物

[0018]

[化2]



I-A

またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する

[式中、

L は、NH または O であり、

R^1 は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ 重水素化アルキル、C₁ ~ C₆ フルオロアル
 キル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、(C₃ ~ C₆ シクロアルキル)CH₂-、(C₁ ~ C
 6 アルコキシ)C₁ ~ C₆ アルキル-、Ar¹、Ar¹CH₂-、hetAr¹ または he
 tCyc¹ であり、

Ar¹ は、ハロゲンおよび C₁ ~ C₃ アルキルから独立に選択される 1、2、3、4 ま
 たは 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC₁～C₃アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C₁～C₆アルキルであり、

R⁷は、C₁～C₆アルキル、hetCyc²またはC₃～C₆シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCF₂H、-OCD₃、-CH₃および-CH₂CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 7員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドでも、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドでも、

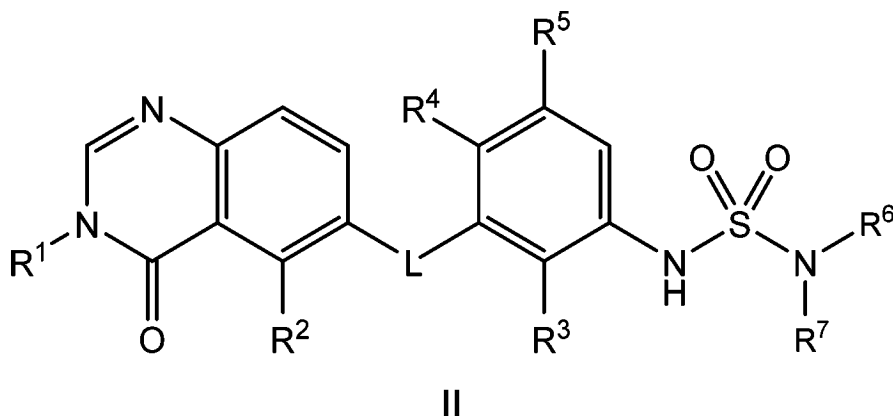
N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1-スルホンアミドでもない]。

[0019]

式IIの化合物：

[0020]

[化3]



またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する

[式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆フルオロアルキルであり、

R²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり

、
 R^3 は、F または Cl であり、
 R^4 は、H または F であり、
 R^5 は、H、F または Cl であり、
 R^6 は、C1～C6 アルキルであり、
 R^7 は、C1～C6 アルキル、hetCyc² または C3～C6 シクロアルキルである
 か、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第
 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、
 -CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、
 -CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1
 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4～6 員単環式環、(ii) F および -CH
 3 から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6～7 員縮合二環
 式環、(iii) 6～7 員架橋環、ならびに (iv) 6～8 員スピロ環式環から選択され
 る飽和環系を形成しており、

hetCyc² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有
 する 5～6 員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドでも、
 (R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ
 キナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-
 1-スルホンアミドでも、

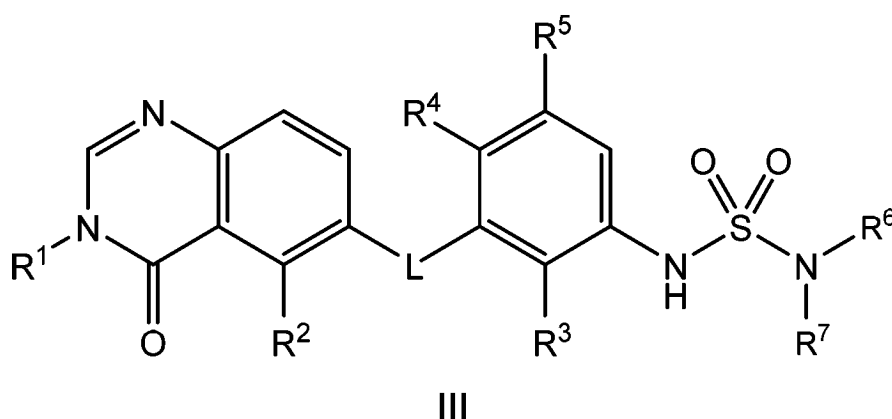
N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1
 -スルホンアミドでもない]。

[0021]

式 III の化合物

[0022]

[化 4]



またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する

[式中、

L は、NH または O であり、

R^1 は、C1～C6 アルキル、C1～C6 重水素化アルキル、C1～C6 フルオロアル
 キル、C3～C6 シクロアルキル、(C3～C6 シクロアルキル)CH₂-、(C1～C
 6 アルコキシ)C1～C6 アルキル-、Ar¹、Ar¹CH₂-、hetAr¹ または he
 tCyc¹ であり、

Ar¹ は、ハロゲンおよび C1～C3 アルキルから独立に選択される 1、2、3、4 ま

たは5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C1～C6アルキルであり、

R⁷は、C1～C6アルキル、hetCyc²またはC3～C6シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

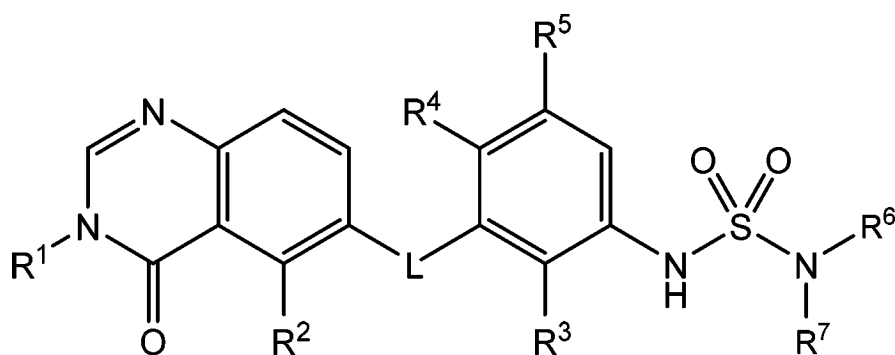
hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員飽和単環式複素環式環である]。

[0023]

式IVの化合物

[0024]

[化5]



IV

またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する

[式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C1～C6アルキル、C1～C6重水素化アルキル、C1～C6フルオロアルキル、C3～C6シクロアルキル、(C3～C6シクロアルキル)CH₂-、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル-、Ar¹、Ar¹CH₂-、hetAr¹またはhetCyc¹であり、

Ar¹は、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、
R²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C₁～C₆アルキルであり、

R⁷は、C₁～C₆アルキル、hetCyc²またはC₃～C₆シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員飽和単環式複素環式環であり、

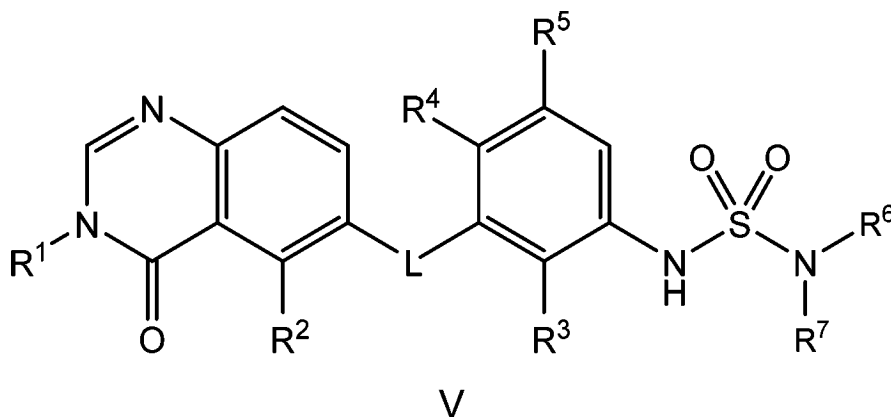
R¹がメチルであり、LがNHであり、R³がClであり、R⁴がFであり、R⁵がHであり、R⁶がメチルであり、R⁷がエチルであるか、またはR⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニルまたは3-フルオロピロリジニルを形成している場合、R²は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNである]

[0025]

式Vの化合物

[0026]

[化6]



またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する

[式中、

Lは、NHであり、

R¹は、C₁～C₆アルキルであり、

R²は、FまたはClであり、

R³は、Clであり、

R⁴は、Fであり、

R⁵は、Hであり、

R⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH

3、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、ならびに(iii)6～7員架橋環から選択される飽和環系を形成している】。

【0027】

式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、および1つもしくは複数の薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物も本明細書において提供する。

【0028】

そのような処置を必要とする対象においてBRAF関連腫瘍を処置する方法であって、対象に、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法も本明細書において提供する。本発明の化合物は、単一の薬剤として投与することもできるし、または1種または複数の抗がん薬および／または外科手術および／または放射線治療から独立に選択される1種または複数の追加の抗がん治療などの他の抗がん治療と組み合わせて投与することもできる。

10

【0029】

そのような処置を必要とする対象において、BRAF関連腫瘍と関連する転移を阻害する方法であって、対象に、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法も本明細書において提供する。

20

【0030】

、*in vitro*または*in vivo*でBRAFキナーゼ活性を阻害する方法であって、細胞を、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させることを含む方法も本明細書において提供する。

【0031】

*in vitro*または*in vivo*で細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させることを含む方法も本明細書において提供する。

30

【0032】

治療において使用するための、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

【0033】

腫瘍の処置において使用するための、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

【0034】

BRAF関連腫瘍と関連する転移の阻害において使用するための、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

40

【0035】

BRAFキナーゼ活性の阻害において使用するための、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

【0036】

BRAF関連疾患または障害（例えば、BRAF関連腫瘍）の処置において使用するための、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

【0037】

BRAF関連腫瘍（例えば、BRAF関連悪性腫瘍またはBRAF関連良性腫瘍）を処

50

置するための医薬品の製造における、本明細書において定義されたとおりの式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用も本明細書において提供する。

【0038】

BRAF関連腫瘍と関連する転移を阻害するための医薬品の製造における、本明細書において定義されたとおりの式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用も本明細書において提供する。

【0039】

BRAFキナーゼ活性を阻害するための医薬品の製造における、本明細書において定義されたとおりの式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用も本明細書において提供する。

【0040】

BRAF関連疾患または障害を処置するための医薬品の製造における、本明細書において定義されたとおりの式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩の使用も本明細書において提供する。

【0041】

それを必要とする対象においてBRAF関連腫瘍を処置するための方法であって、(a)腫瘍がBRAF変異と関連することを決定するステップと；(b)対象に、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与するステップとを含む方法も本明細書において提供する。

【0042】

それを必要とする対象においてBRAF関連腫瘍を処置するための医薬組合せであって、(a)式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、(b)追加の抗がん薬とを含み、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬とが、BRAF関連腫瘍を処置するために別々に、または連続的に使用するための別々の組成物または投薬量として製剤化されていて、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬との量が一緒に、BRAF関連腫瘍の処置において有効である、医薬組合せも本明細書において提供する。BRAF関連腫瘍の処置において使用するためのそのような組合せの使用も本明細書において提供する。そのような組合せを、それを必要とする対象におけるBRAF関連腫瘍の処置において別々に、または連続的に使用するための組合せ製剤として含む市販用パッケージまたは製品も本明細書において提供する。

【0043】

BRAF関連腫瘍を有する対象を処置する方法であって、別の抗がん治療（例えば、外科手術、放射線治療および／または別の抗がん薬）の投与前に、その間に、またはその後、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法も本明細書において提供する。

【0044】

式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩を調製するためのプロセスも本明細書において提供する。

【0045】

本明細書において定義されたとおりの化合物を調製するプロセスにより得られた式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。

【0046】

別段に定義されていない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者が共通して理解するのと同じ意味を有する。本発明において使用するために、方法および材料が本明細書に記載されているが、当技術分野

10

20

30

40

50

で公知の他の適切な方法および材料も使用することができる。材料、方法、および例は例示に過ぎず、限定的であることを意図したものではない。本明細書において上述の刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献はすべて、それらの全体で参照により援用される。矛盾する場合には、定義を含めて、本明細書が優先されることとなる。

【0047】

本発明の他の特徴および利点は、次の詳細な説明および図面から、かつ特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】結晶質型の(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド形態AのX線粉末回折(XRPD)パターンを示す図である。

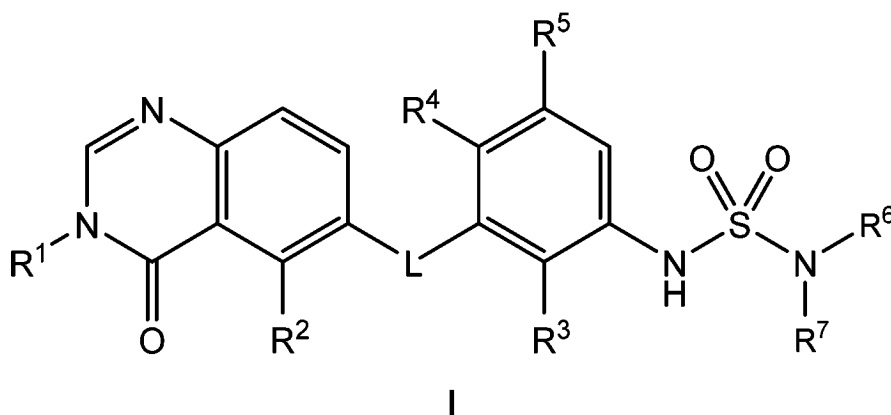
【発明を実施するための形態】

【0049】

式Iの化合物：

【0050】

【化7】



またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

[式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆フルオロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、(C₃～C₆シクロアルキル)CH₂-、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル-、Ar¹、Ar¹CH₂-、hetAr¹またはhetCyc¹であり、

Ar¹は、ハロゲンおよびC₁～C₃アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC₁～C₃アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C₁～C₆アルキルであり、

R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $hetCyc^2$ または $C3 \sim C6$ シクロアルキルであるか、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および CN から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4~6員単環式環、(ii) F および $-CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6~7員縮合二環式環、(iii) 6~7員架橋環、ならびに (iv) 6~8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

$hetCyc^2$ は、N および O から独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5~6員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドでも、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドでも、

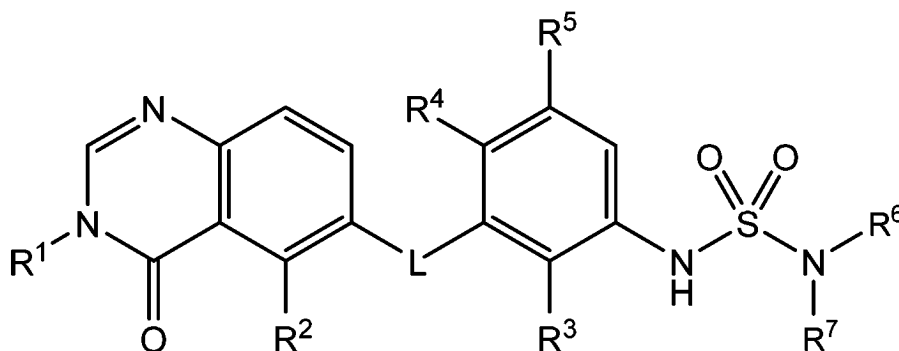
N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1-スルホンアミドでもない]。

[0051]

一実施形態では、式 I-A の化合物

[0052]

[化8]



I-A

またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

[式中、

L は、NH または O であり、

R^1 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ 重水素化アルキル、 $C1 \sim C6$ フルオロアルキル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、($C3 \sim C6$ シクロアルキル) CH_2- 、($C1 \sim C6$ アルコキシ) $C1 \sim C6$ アルキル、 Ar^1 、 Ar^1CH_2- 、 $hetAr^1$ または $hetCyc^1$ であり、

Ar^1 は、ハロゲンおよび $C1 \sim C3$ アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

$hetAr^1$ は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよび $C1 \sim C3$ アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール環であり、

$hetCyc^1$ は、環酸素原子を有する4~6員飽和単環式複素環式環であり、

R^2 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH=CH_2$ 、 F 、 Cl 、 Br または CN であり、
 R^3 は、 F または Cl であり、
 R^4 は、 H または F であり、
 R^5 は、 H 、 F または Cl であり、
 R^6 は、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、
 R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $hetCyc^2$ または $C3 \sim C6$ シクロアルキルである
 か、

または R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCD_3$ 、
 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されてい
 てもよい 4～6 員単環式環、(ii) F および $-CH_3$ から独立に選択される 1 または 2
 個の置換基で置換されていてもよい 6～7 員縮合二環式環、(iii) 6～7 員架橋環、
 ならびに (iv) 7 員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

$hetCyc^2$ は、 N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有
 する 5～6 員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

$N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド$ でも、
 $(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ
 キナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-
 1-スルホンアミド$ でも、

$N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ
 ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1-
 スルホンアミド$ でもない]。

【0053】

本明細書において用いられる複雑な化学名では、置換基は典型的には、それが結合して
 いる基の前に名称が挙げられている。例えば、メトキシエチルは、メトキシ置換基を伴う
 エチル主鎖を含む。

【0054】

「ハロゲン」という用語は、 $-F$ (ときには本明細書において、「フルオロ」または「
 フルオロ (複数)」と称される)、 $-Cl$ 、 $-Br$ および $-I$ を意味する。

【0055】

本明細書で使用される場合の「 $C1 \sim C3$ アルキル」および「 $C1 \sim C6$ アルキル」と
 という用語は、それぞれ 1～3 個または 1～6 個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価炭
 化水素ラジカルを指す。アルキル基の例には、これに限定されないが、メチル、エチル、
 1-プロピル、イソプロピル、1-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブ
 チル、2-メチル-2-プロピル、ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれる。

【0056】

本明細書で使用される場合の「 $C1 \sim C6$ フルオロアルキル」という用語は、1～3 個
 の水素原子がそれぞれ 1～3 個のフルオロ原子で置き換えられている、本明細書において
 定義されるとおりの $C1 \sim C6$ アルキルラジカルを指す。例には、これに限定されないが
 、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2，
 2-ジフルオロエチル、2，2，2-およびトリフルオロエチルが含まれる。

【0057】

本明細書で使用される場合の「 $C1 \sim C6$ 重水素化アルキル」という用語は、1～6 個
 のジューテリウム原子で置換されている、本明細書において定義されるとおりの $C1 \sim C6$
 アルキルラジカルを指す。例には、これに限定されないが、 $-CD_3$ が含まれる。

【0058】

「 $C3 \sim C6$ シクロアルキル」という用語は、3～6 個の環炭素原子を有する飽和炭素

10

20

30

40

50

環式環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルを意味する。

【0059】

本明細書で使用される場合の「C1～C6アルコキシ」という用語は、酸素原子上にある、1～6個の炭素原子の飽和直鎖または分枝鎖一価アルコキシラジカルを指す。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびイソプロポキシが含まれる。

【0060】

本明細書で使用される場合の「(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル」という用語は、炭素原子の1個がC1～C6アルコキシ基で置換されている、本明細書において定義されるとおりのC1～C6アルキルラジカルを指す。(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル基の例には、メトキシメチル(CH_3OCH_2-)およびメトキシエチル($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$)が含まれる。

【0061】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を芳香族環の一部として含有する芳香族分子を指す。

【0062】

本明細書で使用される場合の「複素環」という用語は、環メチレン基($-\text{CH}_2-$)の1個または複数がヘテロ原子で置き換えられている飽和シクロアルキル基を指す。例えば、本明細書で使用される場合の「hetCyc¹」という用語は、メチレン基の1個が $-\text{O}-$ で置き換えられている、飽和4～6員単環式シクロアルキル環を指し、本明細書で使

用される場合の「hetCyc²」という用語は、メチレン基の1または2個が $-\text{O}-$ および $-\text{N}-$ から独立に選択される基で置き換えられているが、ただし、2個の隣接する環ヘテロ原子を含有しない、5～6員飽和単環式シクロアルキル環を指す。

【0063】

本開示を通じて、任意の置換基の数および性質は、そのような置換が化学的意味を成す程度に限定されることとなることは理解されるであろう。

【0064】

本明細書で使用される場合の「化合物」という用語は、図示されている構造の立体異性体、幾何異性体、互変異性体、および同位体のすべてを包含することが意図されている。1つの特定の互変異性型として名称または構造により同定されている本明細書における化合物は、別段に指定されていない限り、他の互変異性型を含むことが意図されている。

【0065】

式Iの一実施形態では、Lは、NHである。

【0066】

式Iの一実施形態では、Lは、Oである。

【0067】

式Iの一実施形態では、R¹は、C1～C6アルキルである。非限定的例には、メチル、エチルおよびイソプロピルが含まれる。式Iの一実施形態では、R¹は、メチルである。

【0068】

式Iの一実施形態では、R¹は、C1～C6重水素化アルキルである。非限定的例には、 $-\text{CD}_3$ が含まれる。

【0069】

式Iの一実施形態では、R¹は、C1～C6フルオロアルキルである。式Iの一実施形態では、R¹は、フルオロメチルである。

【0070】

式Iの一実施形態では、R¹は、C3～C6シクロアルキルである。非限定的例には、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが含まれる。

【0071】

式Iの一実施形態では、R¹は、(C3～C6シクロアルキル) CH_2- である。非限定的例には、シクロプロピルメチルが含まれる。

10

20

30

40

50

【0072】

式Iの一実施形態では、 R^1 は、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキルである。非限定的例には、メトキシエチルが含まれる。

【0073】

式Iの一実施形態では、 R^1 は、 Ar^1 である。一実施形態では、 Ar^1 は、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルである。 Ar^1 の非限定的例は、フェニルである。

【0074】

式Iの一実施形態では、 R^1 は、 Ar^1CH_2 である。一実施形態では、 Ar^1 部分は、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。 Ar^1CH_2 の非限定的例は、ベンジル($-CH_2C_6H_5$)である。

10

【0075】

式Iの一実施形態では、 R^1 は、 $hetAr^1$ である。一実施形態では、 $hetAr^1$ は、1または2個の環窒素原子を有する5～6員ヘテロアリール環であって、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環である。一実施形態では、 $hetAr^1$ は、非置換である。非限定的例は、ピリジルである。

【0076】

式Iの一実施形態では、 R^1 は、 $hetCyc^1$ である。非限定的例には、テトラヒドロフランが含まれる。

20

【0077】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ である。

【0078】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、 $-CH_2CH_3$ である。

【0079】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、 $-CH=CH_2$ である。

【0080】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、Fである。

【0081】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、Clである。

30

【0082】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、Brである。

【0083】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、CNである。

【0084】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、 $-CH_3$ 、FまたはClである。

【0085】

式Iの一実施形態では、 R^2 は、FまたはClである。

【0086】

式Iの一実施形態では、 R^3 は、Fである。

40

【0087】

式Iの一実施形態では、 R^3 は、Clである。

【0088】

式Iの一実施形態では、 R^4 は、Hである。

【0089】

式Iの一実施形態では、 R^4 は、Fである。

【0090】

式Iの一実施形態では、 R^5 は、Hである。

【0091】

50

式 I の一実施形態では、 R^5 は、F である。

【0092】

式 I の一実施形態では、 R^5 は、Cl である。

【0093】

式 I の一実施形態では、 R^6 は、C1～C6 アルキルであり、 R^7 は、C1～C6 アルキル、hetCyc² または C3～C6 シクロアルキルである。

【0094】

式 I の一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルである。

【0095】

式 I の一実施形態では、 R^7 は、C1～C6 アルキルである。一実施形態では、 R^7 は、メチルである。

10

【0096】

式 I の一実施形態では、 R^7 は、hetCyc² である。一実施形態では、 R^7 は、テトラヒドロフラニルである。

【0097】

式 I の一実施形態では、 R^7 は、C3～C6 シクロアルキルである。一実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0098】

式 I の一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルであり、 R^7 は、メチル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

20

【0099】

式 I の一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃ および -CH₂CH₃ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) F および -CH₃ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成している。

【0100】

式 I の一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、O である第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCF₂H、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環を形成している。非限定的例には、構造：

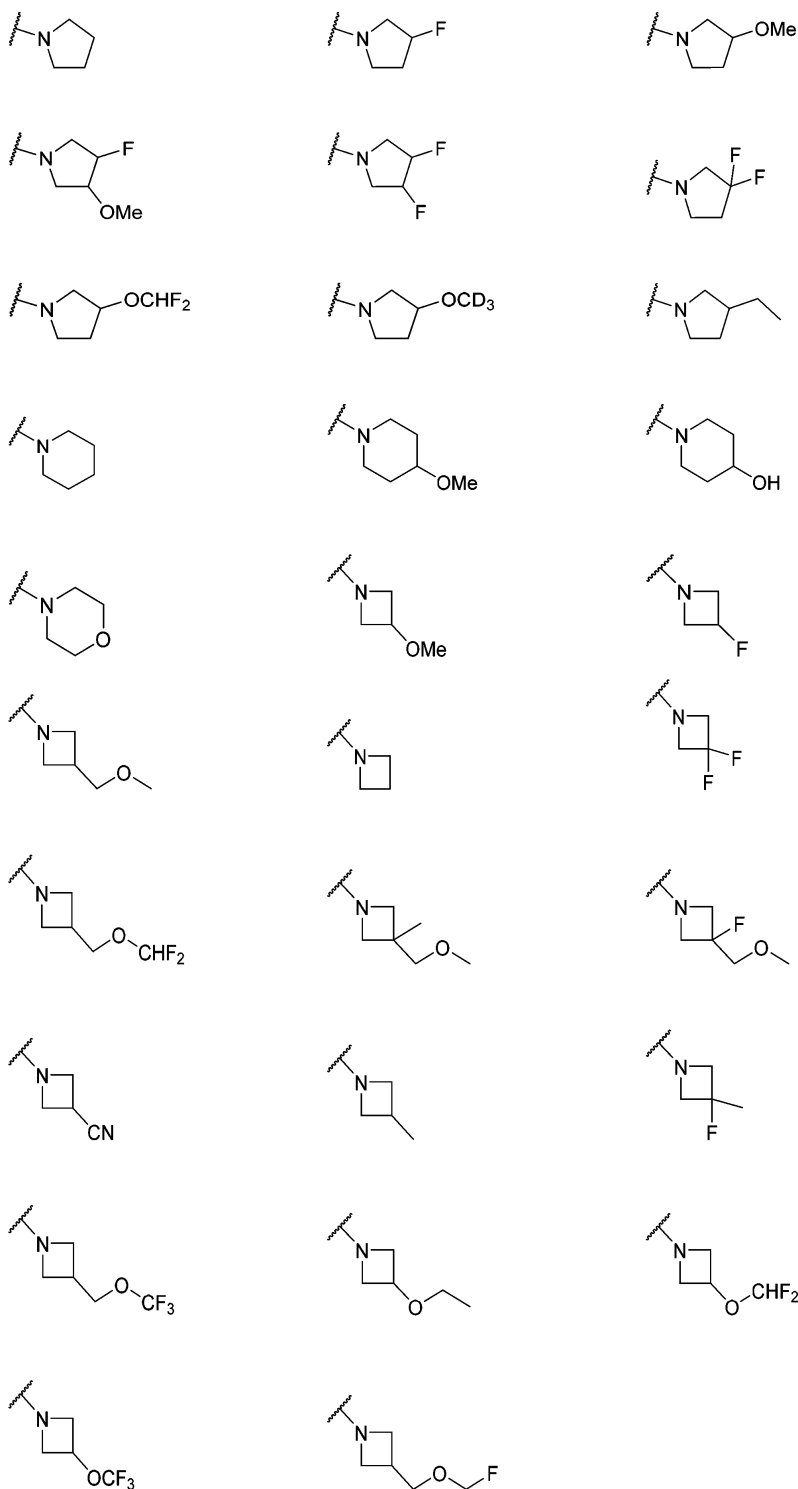
30

【0101】

40

50

【化 9】



が含まれる。

【0102】

式 I の一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および CN から選択される置換基で置換されている、4～6員単環式環を形成している。

【0103】

式 I の一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、

10

20

30

40

50

Fで置換されている飽和4～6員単環式環を形成している。例には、構造：

【0104】

【化10】



10

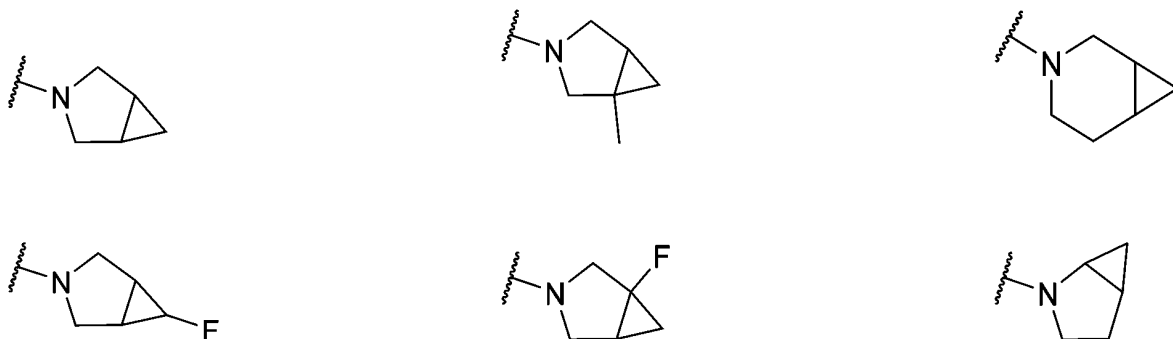
が含まれる。

【0105】

式Iの一実施形態では、R⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0106】

【化11】



20

が含まれる。

【0107】

式Iの一実施形態では、R⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6～7員架橋環を形成している。非限定的例には、構造：

【0108】

【化12】



40

が含まれる。

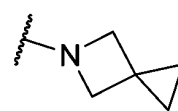
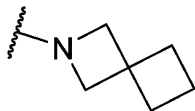
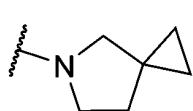
【0109】

式Iの一実施形態では、R⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6～8員スピロ環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0110】

50

【化 1 3】



が含まれる。

【0 1 1 1】

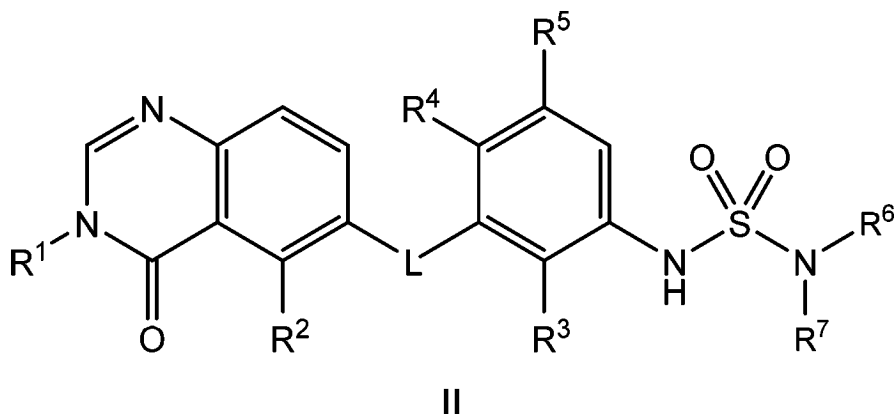
式 I の上述の実施形態のいずれも、相互に組み合わせることができる。

【0 1 1 2】

一実施形態では、式 I I の化合物

【0 1 1 3】

【化 1 4】



またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

[式中、

L は、NH または O であり、

R¹ は、C 1 ～ C 6 アルキルまたは C 1 ～ C 6 フルオロアルキルであり、

R² は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、Br または CN であり

、

R³ は、F または Cl であり、

R⁴ は、H または F であり、

R⁵ は、H、F または Cl であり、

R⁶ は、C 1 ～ C 6 アルキルであり、

R⁷ は、C 1 ～ C 6 アルキル、het Cyc² または C 3 ～ C 6 シクロアルキルである
か、

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 ～ 6 員単環式環、(ii) F および -CH₃ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 7 員縮合二環式環、(iii) 6 ～ 7 員架橋環、ならびに (iv) 6 ～ 8 員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

het Cyc² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミドで

10

20

30

40

50

も、

(R) - N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドでも、

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - N - エチル - N - メチルアミノ - 1 - スルホンアミドでもない]。

【0114】

式IIの一実施形態では、Lは、NHである。

【0115】

式IIの一実施形態では、Lは、Oである。

【0116】

式IIの一実施形態では、R¹は、C1～C6アルキルである。非限定的例には、メチル、エチルおよびイソプロピルが含まれる。式IIの一実施形態では、R¹は、メチルである。

【0117】

式IIの一実施形態では、R¹は、C1～C6フルオロアルキルである。式IIの一実施形態では、R¹は、フルオロメチルである。

【0118】

式IIの一実施形態では、R²は、-CH₃である。

【0119】

式IIの一実施形態では、R²は、-CH₂CH₃である。

【0120】

式IIの一実施形態では、R²は、-CH=CH₂である。

【0121】

式IIの一実施形態では、R²は、Fである。

【0122】

式IIの一実施形態では、R²は、Clである。

【0123】

式IIの一実施形態では、R²は、Brである。

【0124】

式IIの一実施形態では、R²は、CNである。

【0125】

式IIの一実施形態では、R²は、-CH₃、FまたはClである。

【0126】

式IIの一実施形態では、R²は、FまたはClである。

【0127】

式IIの一実施形態では、R³は、Fである。

【0128】

式IIの一実施形態では、R³は、Clである。

【0129】

式IIの一実施形態では、R⁴は、Hである。

【0130】

式IIの一実施形態では、R⁴は、Fである。

【0131】

式IIの一実施形態では、R⁵は、Hである。

【0132】

式IIの一実施形態では、R⁵は、Fである。

【0133】

式IIの一実施形態では、R⁵は、Clである。

10

20

30

40

50

【0134】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 は、 $C1 \sim C6$ アルキルであり、 R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $hetCyc^2$ または $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。

【0135】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルである。

【0136】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキルである。一実施形態では、 R^7 は、メチルである。

【0137】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^7 は、 $hetCyc^2$ である。一実施形態では、 R^7 は、テトラヒドロフラニルである。

10

【0138】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^7 は、 $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。一実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0139】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルであり、 R^7 は、メチル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0140】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ および $-CH_2CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび $-CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成している。

20

【0141】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環を形成している。非限定的例には、構造：

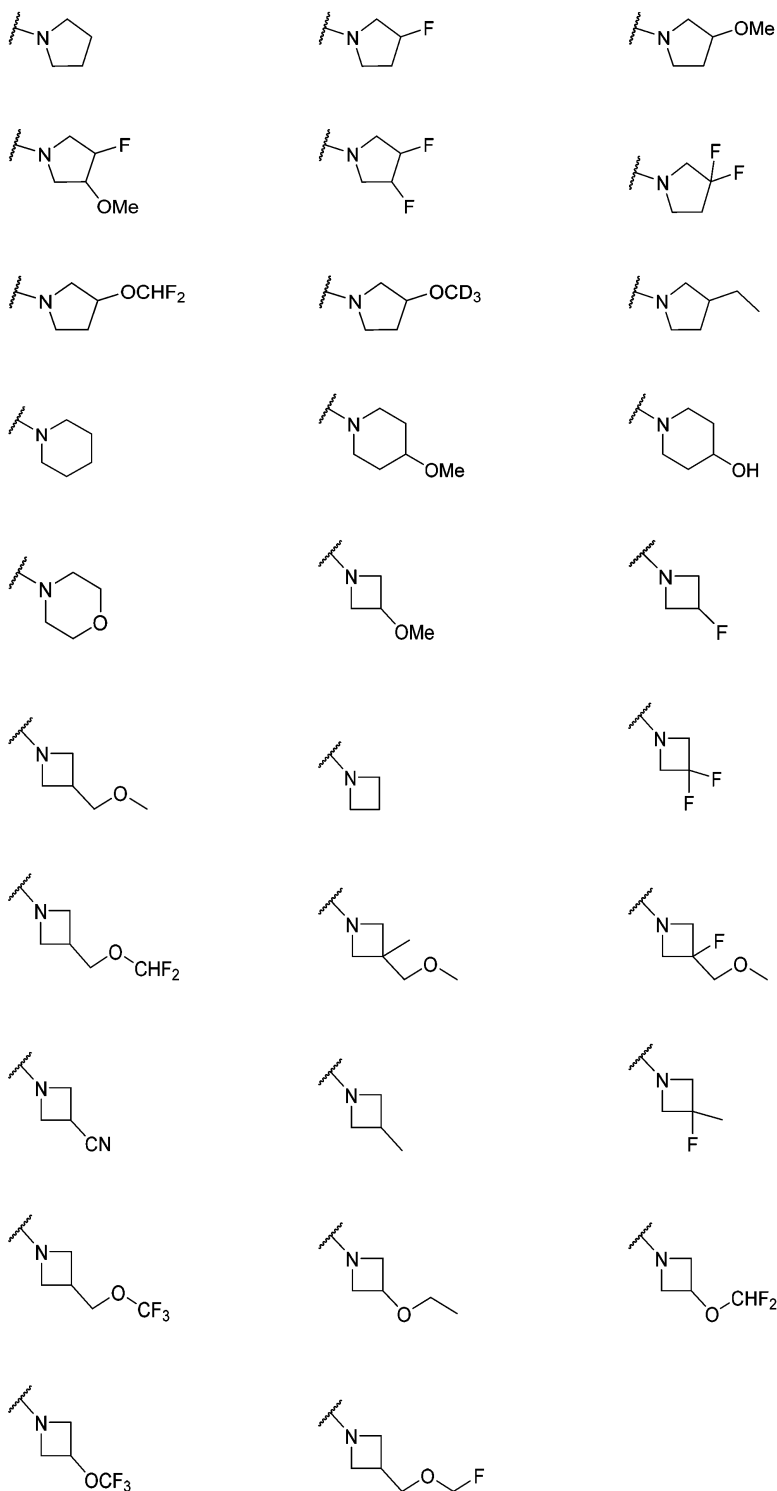
30

【0142】

40

50

【化 1 5】



10

20

30

40

が含まれる。

【0 1 4 3】

式 I I の一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、F で置換されていてもよい飽和 4 ～ 6 員単環式環を形成している。例には、構造：

【0 1 4 4】

【化 1 6】



10

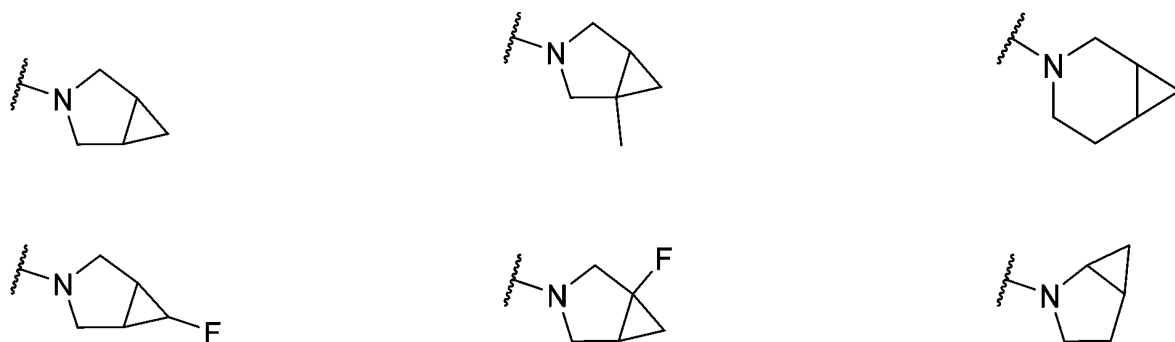
が含まれる。

【0 1 4 5】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 F および $-CH_3$ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 7 員縮合二環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 1 4 6】

【化 1 7】



20

が含まれる。

【0 1 4 7】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6 ～ 7 員架橋環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 1 4 8】

【化 1 8】



40

が含まれる。

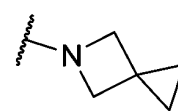
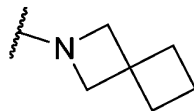
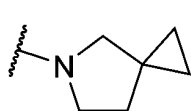
【0 1 4 9】

式ⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6 ～ 8 員スピロ環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 1 5 0】

50

【化 19】



が含まれる。

【0151】

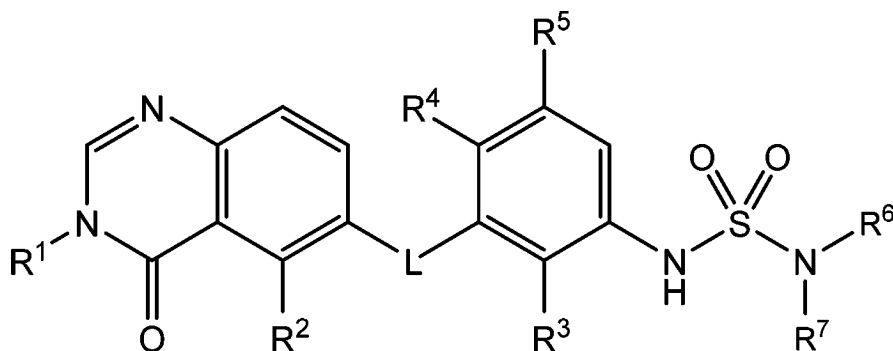
式IIの上述の実施形態のいずれも、相互に組み合わせることができる。

【0152】

一実施形態では、式IIIの化合物：

【0153】

【化20】



III

またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

〔式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆重水素化アルキル、C₁～C₆フルオロアルキル、C₃～C₆シクロアルキル、(C₃～C₆シクロアルキル)CH₂–、(C₁～C₆アルコキシ)C₁～C₆アルキル–、Ar¹、Ar¹CH₂–、hetAr¹またはhetCyc¹であり、

Ar¹は、ハロゲンおよびC₁～C₃アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の窒素原子を有し、ハロゲンおよびC₁～C₃アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、–CH₂CH₃、–CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C₁～C₆アルキルであり、

R⁷は、C₁～C₆アルキル、hetCyc²またはC₃～C₆シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、–OH、–OCH₃、–OCHF₂、–OCD₃、–CH₃、–CH₂CH₃、–CH₂OCH₃、–CH₂OCH₂F、–CH₂OCHF₂、–CH₂OCF₃、–OCF₃、–OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび–CH

10

20

30

40

50

3 から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 7 員縮合二環式環、(i i i) 6 ～ 7 員架橋環、ならびに (i v) 6 ～ 8 員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

h e t C y c ² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員飽和単環式複素環式環である】。

【 0 1 5 4 】

式 I I I の一実施形態では、L は、NH である。

【 0 1 5 5 】

式 I I I の一実施形態では、L は、O である。

【 0 1 5 6 】

式 I I I の一実施形態では、R ¹ は、C 1 ～ C 6 アルキルまたは C 1 ～ C 6 フルオロアルキルである。

【 0 1 5 7 】

式 I I I の一実施形態では、R ¹ は、C 1 ～ C 6 アルキルである。非限定的例には、メチル、エチルおよびイソプロピルが含まれる。式 I I I の一実施形態では、R ¹ は、メチルである。

【 0 1 5 8 】

式 I I I の一実施形態では、R ¹ は、C 1 ～ C 6 フルオロアルキルである。式 I I I の一実施形態では、R ¹ は、フルオロメチルである。

【 0 1 5 9 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、- C H = C H ₂ である。

【 0 1 6 0 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、F である。

【 0 1 6 1 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、C l である。

【 0 1 6 2 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、B r である。

【 0 1 6 3 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、C N である。

【 0 1 6 4 】

式 I I I の一実施形態では、R ² は、F または C l である。

【 0 1 6 5 】

式 I I I の一実施形態では、R ³ は、F である。

【 0 1 6 6 】

式 I I I の一実施形態では、R ³ は、C l である。

【 0 1 6 7 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁴ は、H である。

【 0 1 6 8 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁴ は、F である。

【 0 1 6 9 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁵ は、H である。

【 0 1 7 0 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁵ は、F である。

【 0 1 7 1 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁵ は、C l である。

【 0 1 7 2 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁶ は、C 1 ～ C 6 アルキルであり、R ⁷ は、C 1 ～ C 6 アルキル、h e t C y c ² または C 3 ～ C 6 シクロアルキルである。

【 0 1 7 3 】

式 I I I の一実施形態では、R ⁶ は、メチルまたはエチルである。

10

20

30

40

50

【0174】

式IIIの一実施形態では、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一実施形態では、 R^7 は、メチルである。

【0175】

式IIIの一実施形態では、 R^7 は、hetCyc²である。一実施形態では、 R^7 は、テトラヒドロフラニルである。

【0176】

式IIIの一実施形態では、 R^7 は、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0177】

式IIIの一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルであり、 R^7 は、メチル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0178】

式IIIの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃および-CH₂CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成している。

【0179】

式IIIの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCF₂H、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0180】

10

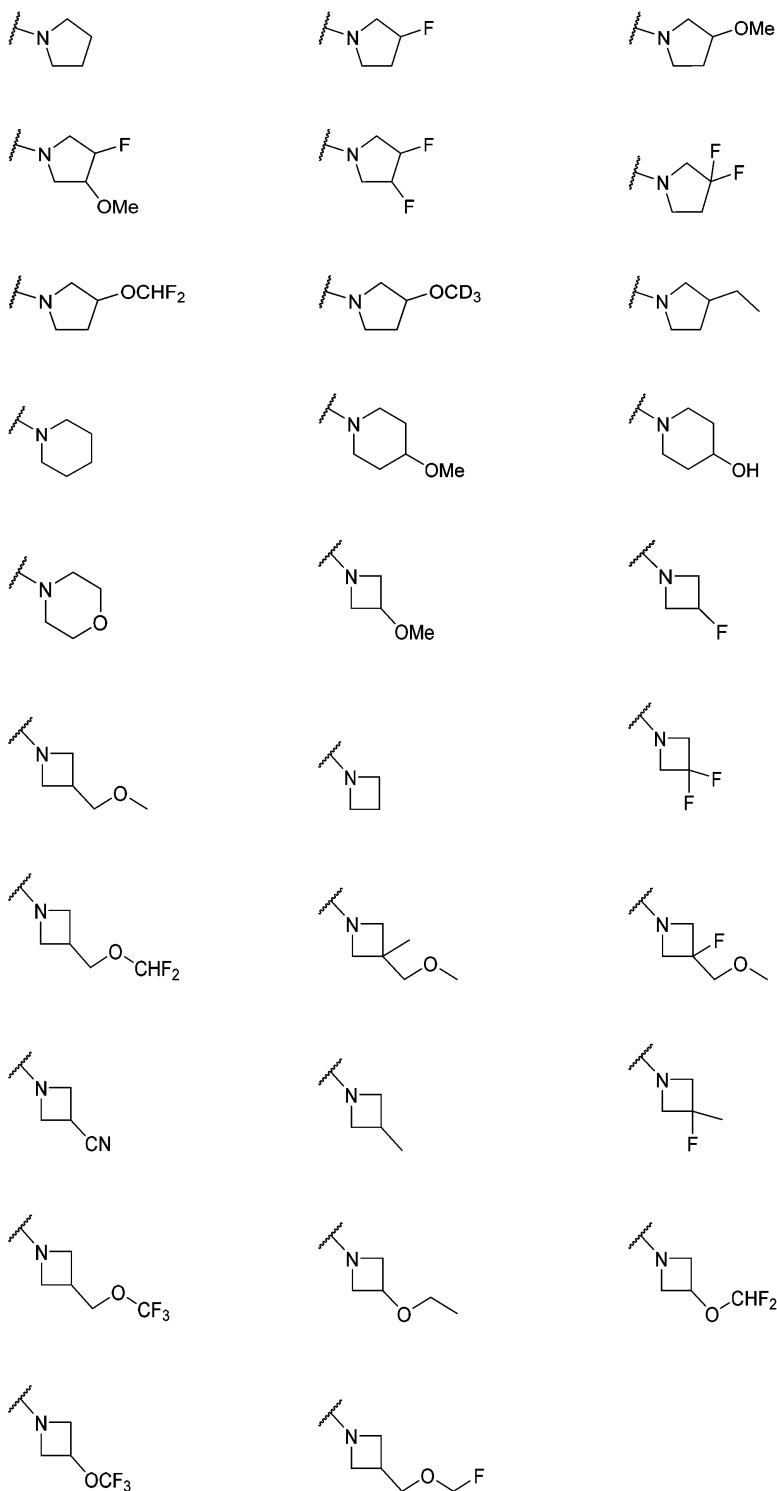
20

30

40

50

【化 2 1】



10

20

30

40

が含まれる。

【0181】

式ⅡⅡの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fで置換されていてもよい飽和4～6員単環式環を形成している。例には、構造：

【0182】

【化 2 2】



10

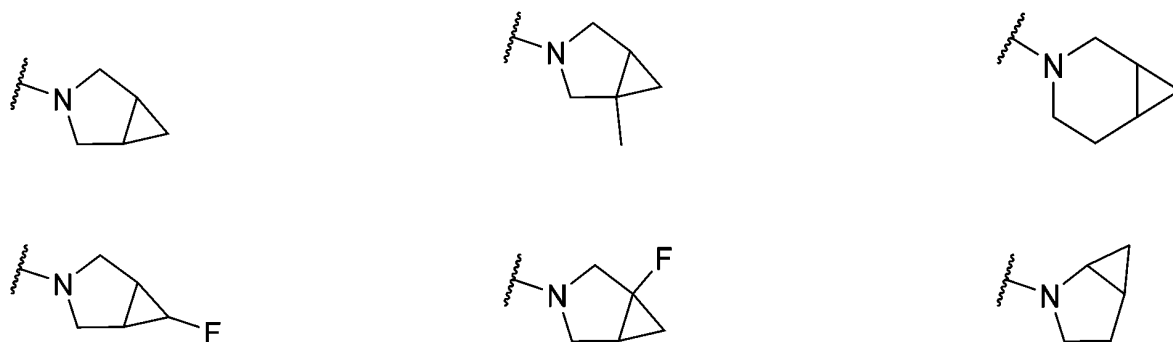
が含まれる。

【0183】

式ⅠⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fおよび $-CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0184】

【化 2 3】



20

が含まれる。

【0185】

式ⅠⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6～7員架橋環を形成している。非限定的例には、構造：

【0186】

【化 2 4】



40

が含まれる。

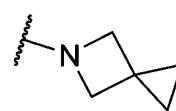
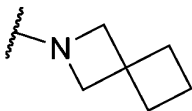
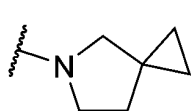
【0187】

式ⅠⅠⅠの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6～8員スピロ環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0188】

50

【化 2 5】



が含まれる。

【0189】

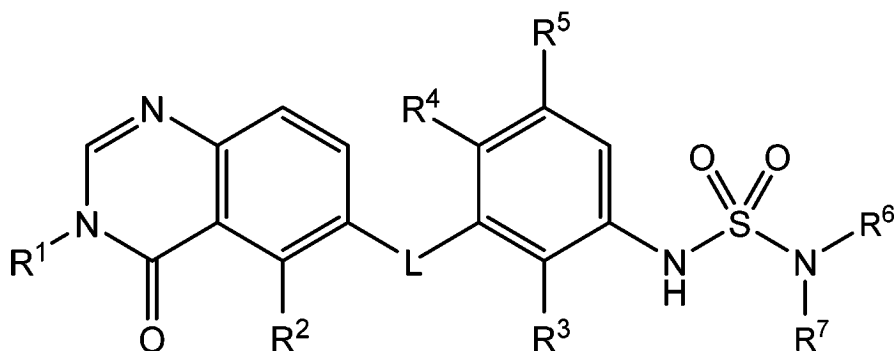
式ⅠⅠの上述の実施形態のいずれも、相互に組み合わせることができる。

【0190】

一実施形態では、式ⅠⅤの化合物

【0191】

【化 2 6】



IV

またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

〔式中、

L は、NH または O であり、

R¹ は、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ 重水素化アルキル、C₁～C₆ フルオロアルキル、C₃～C₆ シクロアルキル、(C₃～C₆ シクロアルキル)CH₂–、(C₁～C₆ アルコキシ)C₁～C₆ アルキル–、Ar¹、Ar¹CH₂–、hetAr¹ または hetCyc¹ であり、

Ar¹ は、ハロゲンおよび C₁～C₃ アルキルから独立に選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹ は、1 または 2 個の窒素原子を有し、ハロゲンおよび C₁～C₃ アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹ は、環酸素原子を有する 4～6 員飽和単環式複素環式環であり、

R² は、–CH₃、–CH₂CH₃、–CH=CH₂、F、Cl、Br または CN であり、

、

R³ は、F または Cl であり、

R⁴ は、H または F であり、

R⁵ は、H、F または Cl であり、

R⁶ は、C₁～C₆ アルキルであり、

R⁷ は、C₁～C₆ アルキル、hetCyc² または C₃～C₆ シクロアルキルであるか、

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、–OH、–OCH₃、–OCHF₂、–OCD₃、–CH₃、–CH₂CH₃、–CH₂OCH₃、–CH₂OCH₂F、–CH₂OCHF₂、–CH₂OCF₃、–OCF₃、–OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1

10

20

30

40

50

または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(i i) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(i i i) 6～7員架橋環、ならびに(i v) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員飽和単環式複素環式環であり、

R¹がメチルであり、LがNHであり、R³がClであり、R⁴がFであり、R⁵がHであり、R⁶がメチルであり、R⁷がエチルであるか、またはR⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニルまたは3-フルオロピロリジニルを形成している場合、R²は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNである]

10

【0192】

式IVの一実施形態では、Lは、NHである。

【0193】

式IVの一実施形態では、Lは、Oである。

【0194】

式IVの一実施形態では、R¹は、C1～C6アルキルまたはC1～C6フルオロアルキルである。

【0195】

式IVの一実施形態では、R¹は、C1～C6アルキルである。非限定的例には、メチル、エチルおよびイソプロピルが含まれるが、ただし、R¹がメチルであり、LがNHであり、R³がClであり、R⁴がFであり、R⁵がHであり、R⁶がメチルであり、R⁷がエチルであるか、またはR⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニルまたは3-フルオロピロリジニルを形成している場合、R²は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNである。式IVの一実施形態では、R¹は、メチルである。

20

【0196】

式IVの一実施形態では、R¹は、C1～C6フルオロアルキルである。式IVの一実施形態では、R¹は、フルオロメチルである。

【0197】

式IVの一実施形態では、R²は、-CH₃である。

【0198】

式IVの一実施形態では、R²は、-CH₂CH₃である。

【0199】

式IVの一実施形態では、R²は、-CH=CH₂である。

【0200】

式IVの一実施形態では、R²は、Fである。

【0201】

式IVの一実施形態では、R²は、Clである。

【0202】

式IVの一実施形態では、R²は、Brである。

【0203】

式IVの一実施形態では、R²は、CNである。

【0204】

式IVの一実施形態では、R²は、-CH₃、FまたはClである。

【0205】

式IVの一実施形態では、R²は、FまたはClである。

【0206】

式IVの一実施形態では、R³は、Fである。

【0207】

50

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^3 は、 Cl である。

【0208】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^4 は、 H である。

【0209】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^4 は、 F である。

【0210】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^5 は、 H である。

【0211】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^5 は、 F である。

【0212】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^5 は、 Cl である。

【0213】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 は、 $C1 \sim C6$ アルキルあり、 R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $hetCyc^2$ または $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。

【0214】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルである。

【0215】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^7 は、 $C1 \sim C6$ アルキルである。一実施形態では、 R^7 は、メチルである。

【0216】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^7 は、 $hetCyc^2$ である。一実施形態では、 R^7 は、トラヒドロフラニルである。

【0217】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^7 は、 $C3 \sim C6$ シクロアルキルである。一実施形態では、 R^7 は、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0218】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 は、メチルまたはエチルであり、 R^7 は、メチル、テトラヒドロフラニル、シクロプロピルまたはシクロブチルである。

【0219】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第2の環ヘテロ原子を有してもよく、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および CN から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) F および $-CH_3$ から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成している。

【0220】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 O である第2の環ヘテロ原子を有してもよく、 F 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2OCF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、および CN から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0221】

10

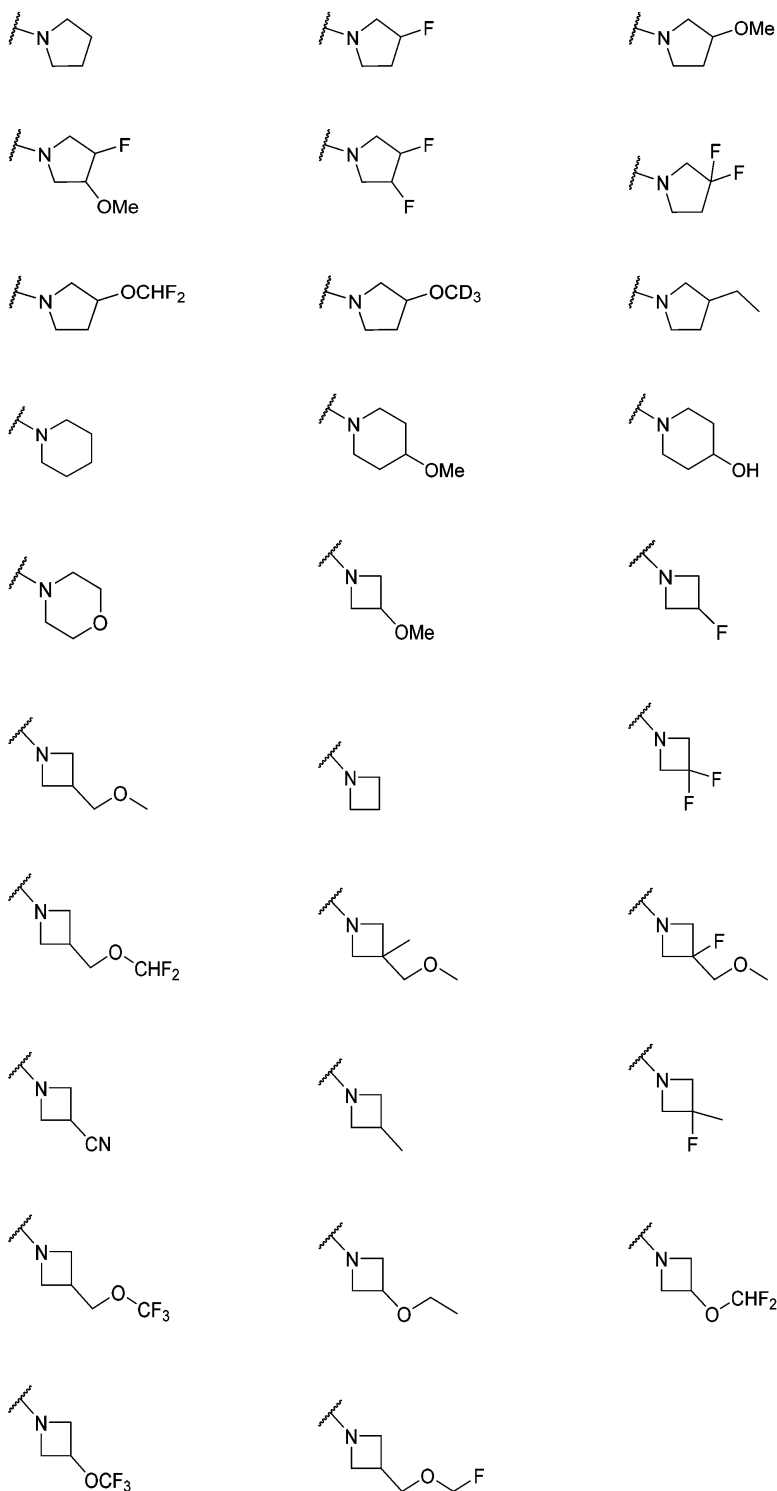
20

30

40

50

【化 2 7】



10

20

30

40

が含まれる。

【0 2 2 2】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fで置換されていてもよい飽和4～6員単環式環を形成している。例には、構造：

【0 2 2 3】

【化 2 8】



10

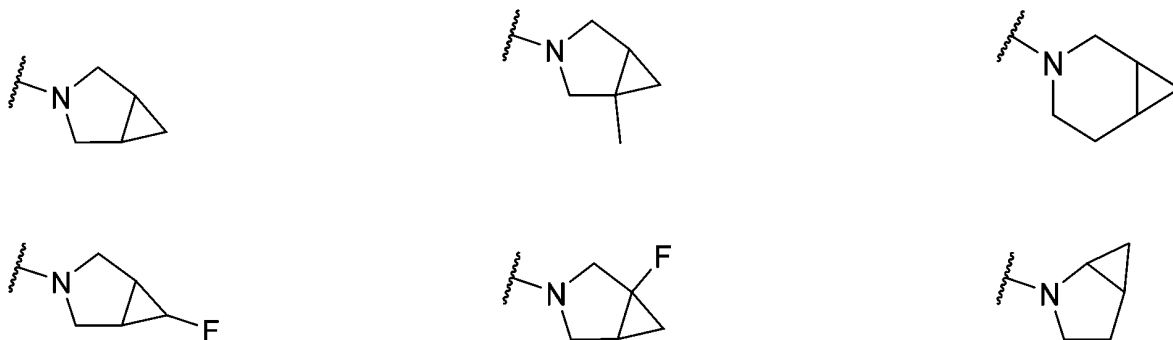
が含まれる。

【0 2 2 4】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 F および $-CH_3$ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 7 員縮合二環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 2 2 5】

【化 2 9】



20

が含まれる。

【0 2 2 6】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6 ～ 7 員架橋環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 2 2 7】

【化 3 0】



40

が含まれる。

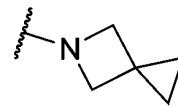
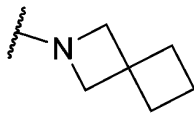
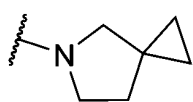
【0 2 2 8】

式ⅠⅤの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、6 ～ 8 員スピロ環式環を形成している。非限定的例には、構造：

【0 2 2 9】

50

【化 3 1】



が含まれる。

【0 2 3 0】

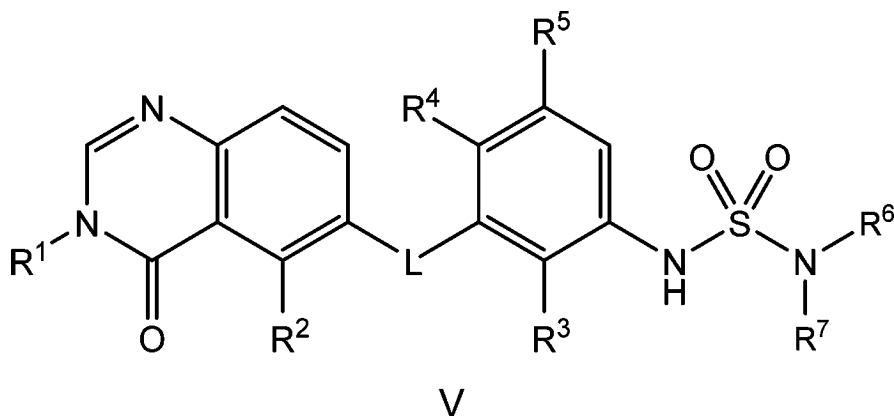
式 I V の上述の実施形態のいずれも、相互に組み合わせることができる。

【0 2 3 1】

一実施形態では、式 V の化合物

【0 2 3 2】

【化 3 2】



またはその薬学的に許容できる塩を本明細書において提供する

〔式中、

L は、NH であり、

R¹ は、C 1 ～ C 6 アルキルであり、R² は、F または Cl であり、R³ は、Cl であり、R⁴ は、F であり、R⁵ は、H であり、

R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 ～ 6 員単環式環、ならびに (i i i) 6 ～ 7 員架橋環から選択される飽和環系を形成している〕。

【0 2 3 3】

式 V の一実施形態では、R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい飽和 4 ～ 6 員単環式環を形成している。

【0 2 3 4】

式 V の一実施形態では、R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、F から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい飽和 4 ～ 6 員単環式環を形成している。

【0235】

式Vの一実施形態では、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、飽和6～7員架橋環を形成している。

【0236】

式Vの一実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0237】

式Vの一実施形態では、 R^3 は、Fである。

【0238】

式Vの一実施形態では、 R^3 は、Clである。

【0239】

式Vの一実施形態では、 R^1 は、メチルであり、 R^3 は、Fであり、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい飽和4～6員単環式環を形成している。一実施形態では、前記環は、1個のFで置換されている。

【0240】

式Vの一実施形態では、 R^1 は、メチルであり、 R^3 は、クロロであり、 R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、飽和6～7員架橋環を形成している。

【0241】

式I、式I-A、式II、式III、式IVおよび式V、式IVおよび式Vの化合物は、その薬学的に許容できる塩を含む。加えて、式Iの化合物には、必ずしも薬学的に許容できる塩ではなく、かつ式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物を調製および／または精製するために、および／または式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物の鏡像異性体を分離するために中間体として有用であり得るそのような化合物の他の塩も含まれる。

【0242】

「薬学的に許容できる塩」という用語は、式(I)の化合物の生物学的有効性および特性を保持していて、かつ適切な非毒性有機もしくは無機酸または有機もしくは無機塩基と共に形成され得る慣用の酸付加または塩基付加塩を指す。酸付加塩の例には、これに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸および過塩素酸などの無機酸から誘導される、ならびにこれに限定されないが、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、グリコール酸、フェニル酢酸、サリチル酸、マロン酸、マレイン酸、オレイン酸、パモ酸、パルミチン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、グルタミン酸、フマル酸などの様々な有機酸から誘導される塩が含まれる。塩基付加塩の例は、アンモニウム、カリウム、ナトリウムおよび第四級アンモニウムの水酸化物、例えば、水酸化テトラメチルアンモニウムから誘導される塩である。これらの塩は多くの場合に、それらの調製に使用される化合物よりも好ましい溶解特性を示し、したがって、様々な医薬製剤の調製において使用するために、より適切である。

【0243】

さらに、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはそれらの塩を溶媒和物の形態で単離してもよいこと、したがって、そのような溶媒和物はいずれも本発明の範囲内に含まれることは認められるであろう。例えば、式Iの化合物およびその塩は、非溶媒和形態で、さらに水、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

【0244】

「溶媒和物」という用語は、溶媒および溶質の非共有結合の化学量論的または非化学量論的組合せを指す。「水和物」という用語は、水および溶質の非共有結合の化学量論的または非化学量論的組合せを指す。例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩または多形体は、非溶媒和形態で、さらに、アニソール、ジクロロメタン、トルエン、1,4-ジオキサン、水などの薬学的

10

20

30

40

50

に許容できる溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

【0245】

本明細書において提供される化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含むことがあり、したがって、ラセミ混合物などの異性体の混合物で、または鏡像異性的に純粋な形態で調製および単離することができる。本発明は、本発明の化合物の個別の立体異性体および幾何異性体ならびにその混合物のすべてを含む。個別の鏡像異性体を、キラル分離、または合成において関連鏡像異性体を使用することにより得ることができる。本発明の化合物の炭素原子への結合を本明細書において、実線（

【0246】

【化33】

10

）、まっすぐな太線（

【0247】

【化34】

■

20

）、まっすぐな破線（

【0248】

【化35】

|||||

）、中実のくさび型（

【0249】

【化36】

▴

30

）または破断したくさび型（

【0250】

【化37】

.....|

40

）を使用して表すことがある。不斉炭素原子への結合を示すための実線の使用は、その炭素原子で可能な立体異性体（例えば、特定の鏡像異性体、ラセミ混合物など）のすべてが含まれることを示すこととする。まっすぐな太線またはまっすぐな破線のいずれかの使用は、相対立体化学を示すこととする。中実のくさび型または破断したくさび型のいずれかの使用は、絶対立体化学を示すこととする。1つまたは複数の立体中心を含む実施例において開示されている化合物では、具体的な立体化学が図示されていなければ、その化合物は、立体異性体の混合物を含むことが意図されている。本明細書で使用される場合、「立体中心」という用語は、3つ以上の異なる結合を有し、これらの結合のうちの2つの交換

50

が別の立体異性体をもたらす原子を指す。例には、これに限定されないが、4つの異なる結合を持つ sp^3 （四面体）炭素原子が含まれる。

【0251】

式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、および式ⅠⅠⅠの化合物は、様々な幾何異性形態で存在し得る。加えて、ある特定の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物は1つまたは複数の不斉中心を含むことがあり、そのため、立体異性およびジアステレオ形態で存在することがある。「立体異性体」という用語は、同一の分子連結性および結合多重性を有するが、その原子の空間における配置が異なる化合物を示している。シス異性体、トランス異性体、ジアステレオ異性体混合物、ラセミ体、鏡像異性体の非ラセミ混合物、実質的に純粋および純粋な鏡像異性体などのこれらの化合物はすべて、本発明の範囲内である。一実施形態では、実質的に純粋な鏡像異性体は、対応する逆の鏡像異性体を5重量%まで含有する。一実施形態では、実質的に純粋な鏡像異性体は、対応する逆の鏡像異性体を2重量%まで含有する。一実施形態では、実質的に純粋な鏡像異性体は、対応する逆の鏡像異性体を1重量%まで含有する。

【0252】

光学異性体は、公知の方法により、例えば、光学的に活性な酸もしくは塩基を使用してジアステレオ異性体塩を形成することにより、または共有結合ジアステレオ異性体を形成することにより、ラセミ混合物を分割することにより調製することができる。適切な酸には、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸が含まれる。ジアステレオ異性体混合物は、それらの物理的および／または化学的差違に基づき、クロマトグラフィーまたは分別結晶化などの当業者に公知の方法により個々のジアステレオ異性体に分離することができる。続いて、光学的に活性な塩基または酸を、分離されたジアステレオ異性体塩から遊離させる。光学異性体を分離する様々な方法には、鏡像異性体の分離を最大化することを目的として、誘導体化により用いられてもよいキラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）が含まれる。適切なキラルHPLCカラムは、所望のとおりルーチ的に選択することができるCHIRALPAKまたはCHIRALCELカラムなどのDiacelカラムである。適用可能である場合、誘導体化により実施される酵素的分離を使用してもよい。光学的に活性な式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物は、光学的に活性な出発物質を使用して、ラセミ化反応条件を伴わないキラル合成を用いて調製することもできる。

【0253】

対イオンが光学的に活性である酸付加塩または塩基付加塩、例えば、d-乳酸塩もしくはl-リシン、またはラセミ体、例えば、d-l-酒石酸塩もしくはd-l-アルギニンも含まれる。

【0254】

任意のラセミ体が結晶化すると、2種の異なる種類の結晶が可能である。第1の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1種の均一な形態の結晶が生じる、上で言及したラセミ化合物（真のラセミ体）である。第2の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を含む2種の形態の結晶が等モル量で生じるラセミ混合物または集合体である。

【0255】

本発明の化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、化合物は、エノールおよびイミンの形態や、ケトおよびエナミンの形態を含む複数の互変異性型ならびに幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、本発明の化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1種の互変異性体が優勢である。1種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、提供されている式の化合物の互変異性体のすべてを含む。

【0256】

個々の鏡像異性体を調製／単離するための従来の技術には、適切な光学的に純粋な前駆

10

20

30

40

50

体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）または超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を使用してのラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。

【0257】

別法では、ラセミ体（またはラセミ前駆体）を適切な光学的に活性な化合物、例えば、アルコールと、または化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には、酒石酸もしくは1-フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させることができる。得られたジアステレオ異性体の混合物を、クロマトグラフィーおよび／または分別結晶化により分離し、そのジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者に周知の手段により、対応する純粋な鏡像異性体に変換することもできる。

10

【0258】

クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを不斉樹脂上で、炭化水素、典型的には、イソプロパノール0～50%、典型的には2～20%およびアルキルアミン0～5%、典型的にはジエチルアミン0.1%を含有するヘプタンまたはヘキサンからなる移動相と共に使用して、本発明のキラル化合物（およびそのキラル前駆体）を鏡像異性的に濃縮された形態で得ることができる。溶離液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。

【0259】

立体異性体の集合体は、当業者に公知の従来の技術により分離することができる；例えば、その開示が全体で参照により本明細書に援用されるE. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」（Wiley、New York、1994）を参照されたい。

20

【0260】

本明細書に記載の化合物の鏡像異性体純度は、鏡像異性体過剰率（ee）の点において記載することができ、これは、試料が一方の鏡像異性体を他方よりも多量に含有する程度を示している。ラセミ混合物は0%のeeを有するが、単一の完全に純粋な鏡像異性体は、100%のeeを有する。同様に、ジアステレオ異性体純度は、ジアステレオ異性体過剰率（de）の点において記載することができる。

【0261】

本発明の化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、化合物は、エノールおよびイミンの形態や、ケトおよびエナミンの形態を含む複数の互変異性型ならびに幾何異性体、ならびにそれらの混合物で存在し得る。そのような互変異性型のすべてが、本発明の化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中では互変異性セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1種の互変異性体が優勢である。1種の互変異性体が記載されていることがあるとしても、本発明は、提供されている式の化合物の互変異性体のすべてを含む。

30

【0262】

加えて、本発明の化合物の一部は、アトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）を形成し得る。アトロプ異性体は、分子の他の部分との立体的相互作用の結果として、分子中で単結合の周囲の回転が阻止されるか、または著しく減速され、かつその単結合の両端にある置換基が非対称である場合に起こる立体配座異性体である。アトロプ異性体の相互変換は、所定の条件下での分離および単離を可能にするのに十分にゆっくりである。熱的ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する1つまたは複数の結合の自由回転に対する立体障害により決定され得る。

40

【0263】

別段に示されていない限り、本発明の化合物に対する本明細書における言及はすべて、その多形体、立体異性体、および同位体標識されたバージョンを含めて、その塩、溶媒和物、水和物および複合体、ならびにその塩の溶媒和物、水和物および複合体に対する言及を含む。

【0264】

本発明の化合物は、例えば、本明細書において提供される式の1つの化合物の酸付加塩

50

および塩基付加塩などの薬学的に許容できる塩の形態で存在し得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容できる塩」という用語は、親化合物の生物学的有効性および特性を維持している塩を指す。本明細書で使用される場合の「薬学的に許容できる塩」という語句は、別段に示されていない限り、本明細書に開示の式の化合物中に存在し得る酸性または塩基性基の塩を含む。

【0265】

例えば、もともと塩基性である本発明の化合物は、様々な無機および有機酸と共に広範囲の様々な塩を形成することができる。そのような塩は、動物に投与するために薬学的に許容できなければならないが、実際問題として、反応混合物から本発明の化合物を薬学的に許容できない塩として初めは単離し、次いで、それを、アルカリ試薬で処理することにより遊離塩基化合物へ単純に変換して戻し、続いて、その遊離塩基を薬学的に許容できる酸付加塩に変換することが多くの場合に望ましい。水性溶媒媒体中、またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を実質的に等量の選択された無機酸または有機酸で処理することにより、本発明の塩基化合物の酸付加塩を調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。また、適切な無機酸または有機酸を溶液に添加することにより、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、所望の酸塩を沈殿させることもできる。

【0266】

そのような塩基性化合物の薬学的に許容できる酸付加塩を調製するために使用することができる酸は、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩など、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。

【0267】

塩の例には、これに限定されないが、酢酸塩、アクリル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩（クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、およびメトキシ安息香酸塩など）、炭酸水素塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、ブチン-1,4-二酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、二塩酸塩、二水素リン酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩（edislyate）、エストル酸塩、エシル酸塩、エチルコハク酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルサニル酸塩（glycollylarsanilate）、ヘプタン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩（hexylresorcinate）、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、γ-ヒドロキシ酪酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メタン-スルホン酸塩、メチル硫酸塩、一水素リン酸塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フタル酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオン酸塩、プロピオール酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、亜硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩および吉草酸塩が含まれる。

【0268】

適切な塩の実例には、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級

10

20

30

40

50

、第二級、および第三級アミン、ならびにピペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどの環式アミンから誘導される有機塩、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導される無機塩が含まれる。

【0269】

アミノ基などの塩基性部分を含む本発明の化合物は、前述の酸に加えて、様々なアミノ酸と共に薬学的に許容できる塩を形成し得る。

【0270】

別法では、もともと酸性である有用な化合物は、様々な薬理学的に許容できるカチオンと共に塩基塩を形成し得る。そのような塩の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウムおよびカリウム塩が含まれる。これらの塩はすべて、従来の技術により調製される。本発明の薬学的に許容できる塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、本明細書の酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。任意の適切な方法により、例えば、遊離酸をアミン（第一級、第二級、または第三級）、アルカリ金属水酸化物、またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機または有機塩基で処理することにより、これらの塩を調製することができる。また、対応する酸性化合物を、所望の薬理学的に許容できるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで、得られた溶液を好ましくは、減圧下で蒸発乾固させることにより、これらの塩を調製することもできる。別法では、酸性化合物の低級アルカノール溶液および所望のアルカリ金属アルコキシドと一緒に混合し、次いで、前記と同じ手法で、得られた溶液を蒸発乾固させることにより、これらを調製することもできる。いずれの場合も、好ましくは、化学量論的量の試薬を使用して、反応の完了および所望の最終生成物の最大収率を確実にする。

【0271】

もともと酸性である本発明の化合物の薬学的に許容できる塩基塩を調製するために試薬として使用することができる化学的塩基は、そのような化合物と共に非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩には、これに限定されないが、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）およびアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）など、そのような薬理学的に許容できるカチオンから誘導されるもの、N-メチルグルカミン（メグルミン）、および低級アルカノールアンモニウムなどのアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容できる有機アミンの他の塩基塩が含まれる。

【0272】

酸および塩基の半塩、例えば、半硫酸塩および半カルシウム塩も、形成され得る。

【0273】

適切な塩の総説については、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002) を参照されたい。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩を作製するための、ならびに塩および遊離塩基形態を相互変換する方法は、当業者に公知である。

【0274】

本発明の塩は、当業者に公知の方法により調製することができる。本発明の化合物の薬学的に許容できる塩は、化合物の溶液および所望の酸または塩基を適切に一緒に混合することにより容易に調製することができる。塩を溶液から沈殿させ、濾取してもよいし、または溶媒の蒸発により回収してもよい。塩におけるイオン化の程度は、完全なイオン化からほぼ非イオン化まで様々であってよい。

【0275】

化学量論的過剰の適切な酸で処理することにより、塩基性官能基を有する遊離塩基の形態の本発明の化合物を酸付加塩に変換することができることは、当業者に理解されるであろう。典型的には水性溶媒の存在下で、約0℃～100℃の温度で化学量論的過剰の炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムなどの適切な塩基で処理することにより、本発明の化合

物の酸付加塩を、対応する遊離塩基に再変換することができる。有機溶媒での抽出などの慣用の手段で、遊離塩基の形態を単離することができる。加えて、本発明の化合物の酸付加塩を、塩の差次的溶解度、揮発性もしくは酸の酸性度を利用することにより、または適切に装填されたイオン交換樹脂で処理することにより相互変換することができる。例えば、本発明の化合物の塩を、やや化学量論的過剰の、出発塩の酸性成分よりも低いpKの酸と反応させることにより、相互変換に影響を及ぼすことができる。この変換を典型的には、約0℃から、手順のための媒体として使用される溶媒の沸点の温度までの間で実施する。塩基付加塩を用いる、典型的には、遊離塩基の形態の中間体を介する、同様の変換が可能である。

【0276】

本発明の化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒または水が緊密に結合していると、複合体は、湿度とは独立に、十分に定義される化学量論組成を有するはずである。しかしながら、チャンネル溶媒和物および吸湿性化合物においてのように、溶媒または水の結合が弱い場合、水／溶媒含有率は、湿度および乾燥状態に左右される。そのようなケースでは、非化学量論組成が標準となる。「溶媒和物」という用語は本明細書では、本発明の化合物と、1種または複数の薬学的に許容できる溶媒分子、例えば、エタノールとを含む分子複合体を記載するために使用される。「水和物」という用語は、溶媒が水である場合に使用される。本発明による薬学的に許容できる溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されていてもよい（例えば、D₂O、d6-アセトン、d6-DMSOである）水和物および溶媒和物が含まれる。

【0277】

本発明はまた、本明細書において提供される式の化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど有さないか、または有さなくてもよい本発明の化合物のある特定の誘導体は、患者に投与されると、例えば加水分解による切断により変換されて、本発明の化合物になり得る。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、それらの開示が全体で参照により本明細書に援用される「Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T HiguchiおよびW Stella); 「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press、1987 (E B Roche編、American Pharmaceutical Association)、およびGuarino, V. R; Stella, V. J.: Biotech Pharm. Aspects 2007 5 (Pt 2) 133~187において見出され得る。

【0278】

一実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVまたは式Vの化合物は、実施例1~164から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、実施例1~164のいずれか1つの化合物は、遊離塩基形態であってもよい。一実施形態では、実施例1~164のいずれか1つの化合物は、酸性塩形態であってもよい。一実施形態では、実施例1~164のある特定の化合物は、トリフルオロ酢酸塩として単離される。

【0279】

本明細書において提供される化合物は、そのような化合物を構成する原子の1個または複数において不自然な割合の原子同位体を含有することもある。すなわち、特に式I、式I-A、式II、式III、式IVおよび式Vの化合物に関連して述べられる場合に、原子は、天然に存在するか、または合成で生成された、その原子のすべての同位体および同位体混合物を天然存在比で、または同位体濃縮形態で含む。例えば、水素が述べられる場合、それは¹H、²H、³Hまたはその混合物を指すと理解され；炭素が述べられる場合、それは¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴Cまたはその混合物を指すと理解され；窒素が述べられる場合、それは¹³N、¹⁴N、¹⁵Nまたはその混合物を指すと理解され；酸素が述べられる場合、それは¹⁴O、¹⁵O、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸Oまたはその混合物を指すと理

10

20

30

40

50

解され；フルオロが述べられる場合、それは ^{18}F 、 ^{19}F またはその混合物を指すと理解される。したがって前述のとおり、本明細書において提供される化合物は、放射性化合物を含めて、1個または複数の原子の1つまたは複数の同位体、およびその混合物を有する化合物も含み、その際、1個または複数の非放射性原子が、その放射性富化同位体の1つにより置き換えられている。放射標識された化合物は、治療薬、例えば、がん治療薬、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断薬、例えば、*in vivo*イメージング剤として有用である。本明細書において提供される化合物の同位体変形形態のすべてが、放射性か否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。ある特定の同位体標識された本発明の化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製の容易さおよび検出性において特に好ましい。さらに、ジュウテリウム、すなわち、 ^2H などの重い同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の延長または投薬量要求の低減から生じるある特定の治療上の利点をもたらし得、したがって、一部の状況においては好ましいことがある。一般的に、同位体標識試薬を同位体標識されていない試薬の代わりに用いて、下のスキームならびに／または実施例および調製例に開示の手順を実施することにより、同位体標識された本発明の化合物を調製することができる。

10

【0280】

本発明はまた、本明細書において提供される式の化合物のプロドラッグに関する。したがって、それ自体は薬理活性をほとんど有さないか、または有さなくてもよい本発明の化合物のある特定の誘導体は、患者に投与されると、例えば加水分解による切断により変換されて、本発明の化合物になり得る。そのような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、それらの開示が全体で参照により本明細書に援用される「Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi および W Stella) および「Bioreversible Carriers in Drug Design」、Pergamon Press, 1987 (E B Roche 編、American Pharmaceutical Association) において見出され得る。

20

30

【0281】

例えば、本発明の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、その開示が全体で参照により本明細書に援用される H Bundgaard による「Design of Prodrugs」(Elsevier, 1985)に記載されているとおりの「プロ部分」として当業者に公知のある特定の部分に置き換えることにより、本発明によるプロドラッグを生成することができる。

【0282】

本発明によるプロドラッグのいくつかの非限定的例には：

(i) 化合物がカルボン酸官能基($-\text{COOH}$)を含有する場合、そのエステル、例えば、(C1～C8)アルキルでの水素の置き換え；

40

(ii) 化合物がアルコール官能基($-\text{OH}$)を含有する場合、そのエーテル、例えば、(C1～C6)アルカノイルオキシメチルでの、またはホスフェートエーテル基での水素の置き換え；および

(iii) 化合物が第一級または第二級アミノ官能基($-\text{NH}_2$ または $-\text{NHR}$ 、ここで、 R^1H)を含有する場合、そのアミド、例えば、アミド、カルバメート、尿素、ホスホネート、スルホネートなどの適切に代謝不安定性な基での一方または両方の水素の置き換え

が含まれる。

【0283】

前述の例による置換基のさらなる例および他のプロドラッグ種の例は、前述の参考文献

50

において見い出すことができる。

【0284】

最後に、ある特定の本発明の化合物は、それ自体が、本発明の化合物の他のもののプロドラッグとして作用し得る。

【0285】

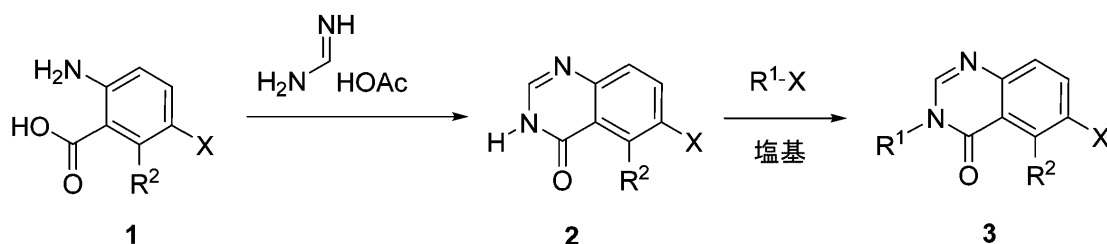
本明細書に記載の式の化合物の代謝産物、すなわち、薬物を投与すると *in vivo* で形成される化合物も、本発明の範囲内に含まれる。

【0286】

例示を目的として、スキーム1～10に、本明細書において提供される化合物、さらには重要な中間体を調製するための一般方法を示す。個々の反応ステップのより詳細な記載については、下の実施例セクションを参照されたい。当業者は、他の合成経路を使用して、本発明の化合物を合成することもできることが分かるであろう。具体的な出発物質および試薬がスキームに図示され、下に論述されているが、他の出発物質および試薬を容易に置換して、様々な誘導体および／または反応条件を得ることができる。加えて、後記の方法により調製される化合物の多くを、本開示を考慮して当業者に周知の慣用の化学作用を用いてさらに改変することができる。

【0287】

【化38】



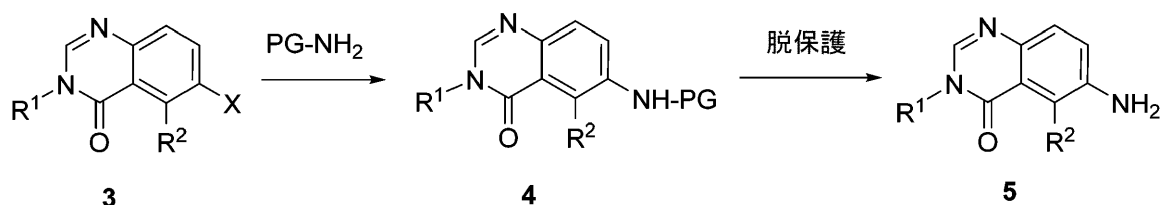
スキーム1

【0288】

スキーム1は、 R^1 および R^2 が式Iについて定義されたとおりである式Iの化合物を調製するために有用である、Xがハロゲンである中間体3の合成を示している。化合物1を、EtOHなどの有機溶媒中で、高温で酢酸ホルムアミジンと環化させると、化合物2を得ることができる。化合物2を、 Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で、DMFなどの溶媒中で、式 R^1X を有し、 R^1 が式Iについて定義されたとおりであり、Xがハロゲンである試薬でアルキル化すると、化合物3を得ることができる。

【0289】

【化39】



スキーム2

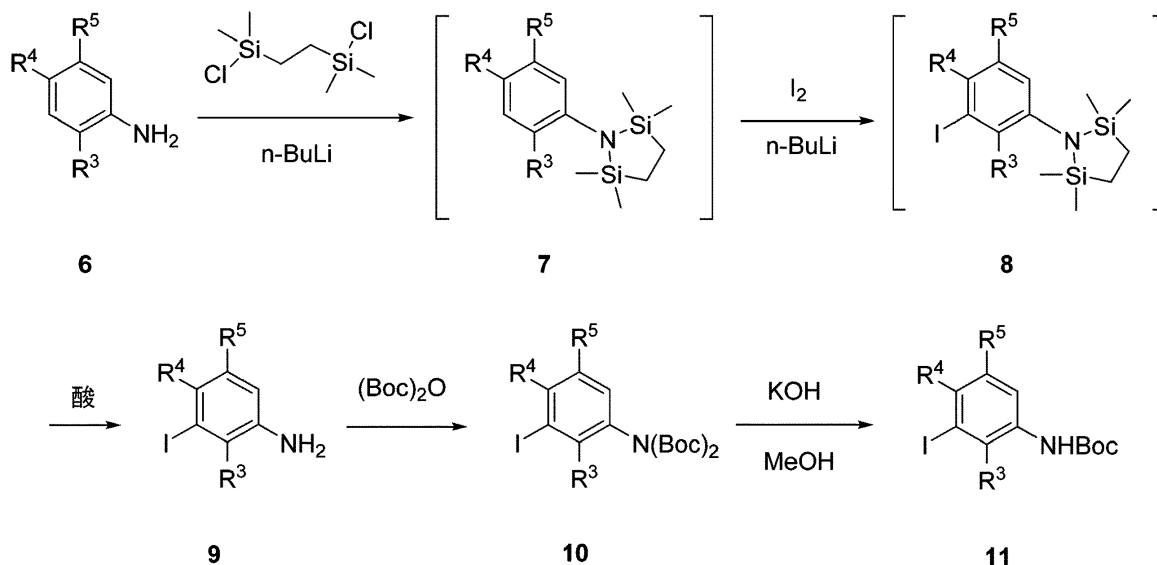
【0290】

スキーム2は、 R^1 および R^2 が式Iについて定義されたとおりであり、LがNHである式Iの化合物を調製するために有用な中間体5の合成を示している。化合物3（例えば、スキーム1に従って調製）をパラジウム触媒（例えば、 $Pd_2(dba)_3$ ）などの触

媒およびリガンド（例えば、キサントホス）の存在下で、式（PG）NH₂を有し、PGがアミン保護基（p-メトキシベンジル（PMB）またはtert-ブトキシカルボニル（Boc）など）である試薬とカップリングすると、化合物4を得ることができる。化合物4を標準的な条件下で、例えば、TFAを使用して脱保護すると、化合物5を得ることができる。

【0291】

【化40】



スキーム3

【0292】

スキーム3は、R³、R⁴およびR⁵が式Iについて定義されたとおりである式Iの化合物を調製するために有用である中間体11の合成を示している。化合物6（式中、R³、R⁴およびR⁵は式Iについて定義されたとおりである）をn-ブチルリチウムなどの強塩基の存在下で、THFなどの適切な溶媒中で、低温、例えば、-78℃で、1,2-ビス（クロロジメチルシリル）エタンと反応させると、1-アザ-2,5-ジシラシクロペンタン化合物7を形成することができる。化合物7を、例えば、n-ブチルリチウムまたは匹敵する薬剤の存在下で、THFなどの適切な溶媒中で、ヨウ素と反応させると、化合物8を得ることができる。化合物8を適切な溶媒中で、HClなどの酸と反応させることにより脱保護すると、化合物9を得ることができる。化合物9を4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの触媒の存在下で、THFなどの適切な溶媒中で、二炭酸ジ-tert-ブチル（（Boc）₂O）と反応させると、化合物10を得ることができる。化合物10をK₂CO₃などの塩基の存在下で、MeOHなどの適切な溶媒中で脱保護すると、化合物11を得ることができる。

【0293】

10

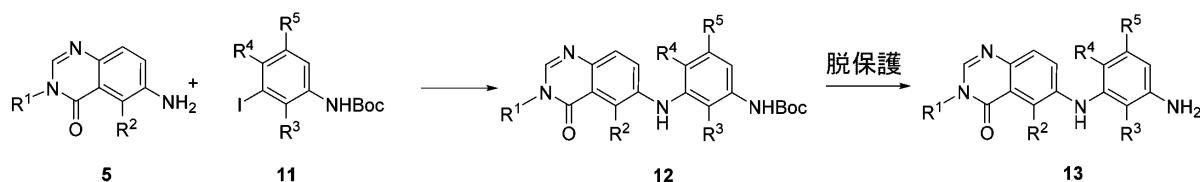
20

30

40

50

【化 4 1】



スキーム 4

10

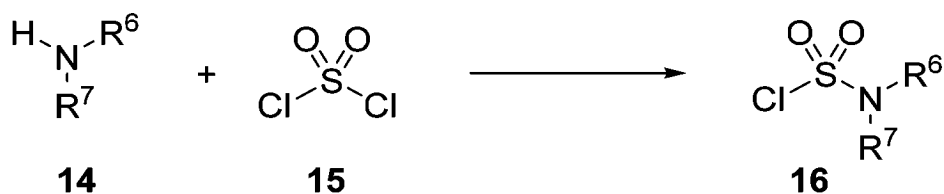
【 0 2 9 4】

スキーム 4 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 I について定義されたとおりであり、 L が NH である式 I の化合物を調製するために有用である中間体である化合物 13 の合成を示している。化合物 5（例えば、スキーム 2 に従って調製）を、触媒（例えば、パラジウム触媒、例えば、 $Pd_2(dba)_3$ ）およびリガンド（例えば、キサントホス）の存在下で化合物 11（例えば、スキーム 3 に従って調製）とカップリングし、続いて、標準的な条件下で（例えば、TFA を用いて）脱保護すると、化合物 13 を得ることができる。

【 0 2 9 5】

20

【化 4 2】



スキーム 5

30

【 0 2 9 6】

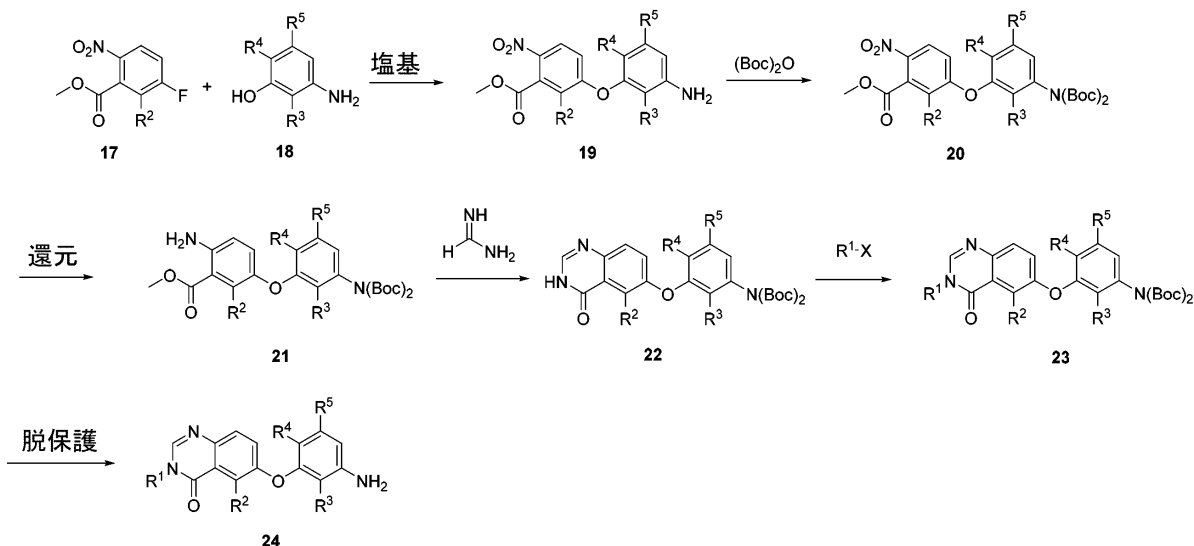
スキーム 5 は、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりである式 I の化合物を調製するために有用である化合物 16 の合成を示している。アミン 14 を TEA などの塩基の存在下で、DCM などの適切な溶媒中で、二塩化スルフリル 15 とカップリングすると、化合物 16 を得ることができる。

【 0 2 9 7】

40

50

【化 4 3】



10

スキーム 6

【0298】

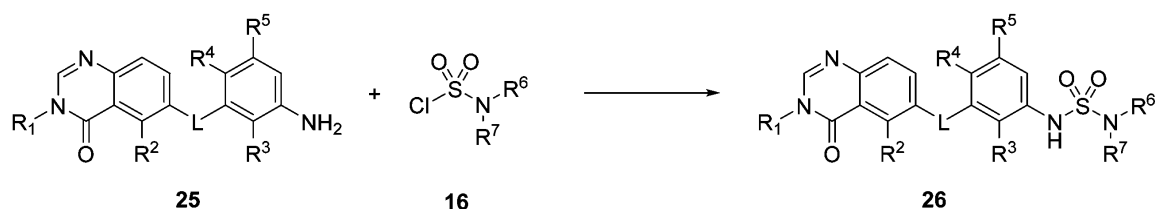
20

スキーム 6 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 I について定義されたとおりであり、 L が O である式 I の化合物を調製するために有用である式 24 の化合物の合成を示している。化合物 17 (R^2 は式 I について定義されたとおりである) を DMSO などの適切な溶媒中で、 Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で、高温で、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 I について定義されたとおりである化合物 18 とカップリングすると、化合物 19 を得ることができる。化合物 19 を DMA P などの触媒の存在下で、THF などの適切な溶媒中で、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ と反応させると、化合物 20 を得ることができる。化合物 20 のニトロ基を、Fe および NH_4Cl での処理などの標準的なニトロ還元条件下で還元すると、化合物 21 を得ることができる。化合物 21 を EtOH などの有機溶媒中で、高温で、酢酸ホルムアミジンで環化すると、化合物 22 を得ることができる。化合物 22 を Cs_2CO_3 などの塩基の存在下で、DMF などの溶媒中で、式 $\text{R}^1\text{-X}$ を有し、 R^1 が式 I について定義されたとおりであり、 X がハロゲンである試薬でアルキル化すると、化合物 23 を得ることができる。化合物 23 を標準的な条件下で（例えば、TFA を用いて）脱保護すると、化合物 24 を得ることができる。

30

【0299】

【化 4 4】



40

スキーム 7

【0300】

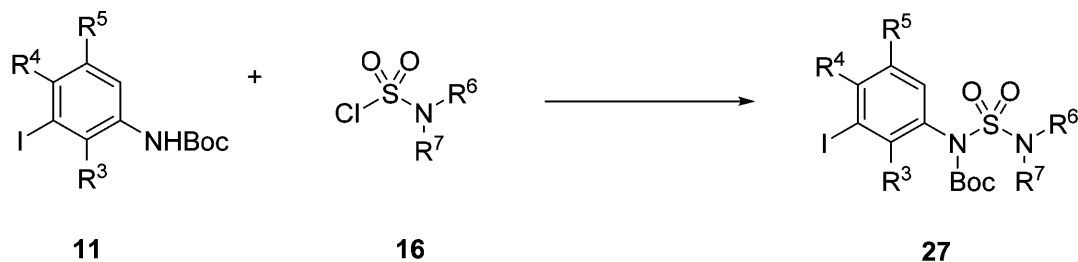
スキーム 7 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりであり、 L が NH（例えば、スキーム 4 に従って調製）または O（例えば、スキーム 6 に従って調製）である式 I の化合物である、式 26 の化合物の合成を示している。化合物 25 をピリジンなどの適切な塩基の存在下で、またはカルシウムトリフルイミドの

50

存在下で、トルエンなどの有機溶媒中で、高温で、化合物 16 とカップリングすると、化合物 26 を得ることができる。

【0301】

【化45】



10

スキーム 8

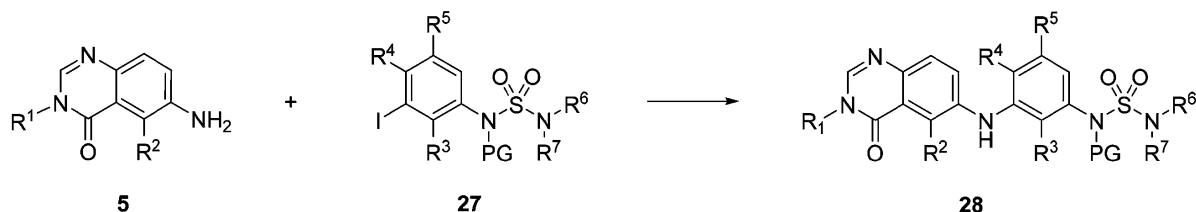
【0302】

スキーム 8 は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりである式 I の化合物を調製するために有用である化合物 27 の合成を示している。 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりであるアミン 11 を NaH などの塩基の存在下で、THF などの適切な溶媒中で、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりである塩化スルファミド 16 とカップリングすると、化合物 27 を得ることができる。

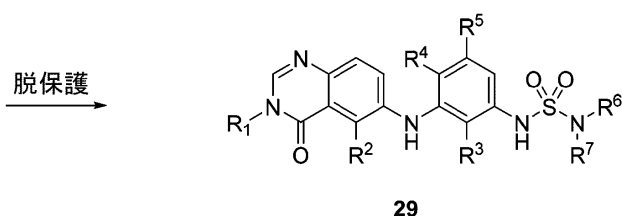
20

【0303】

【化46】



30



スキーム 9

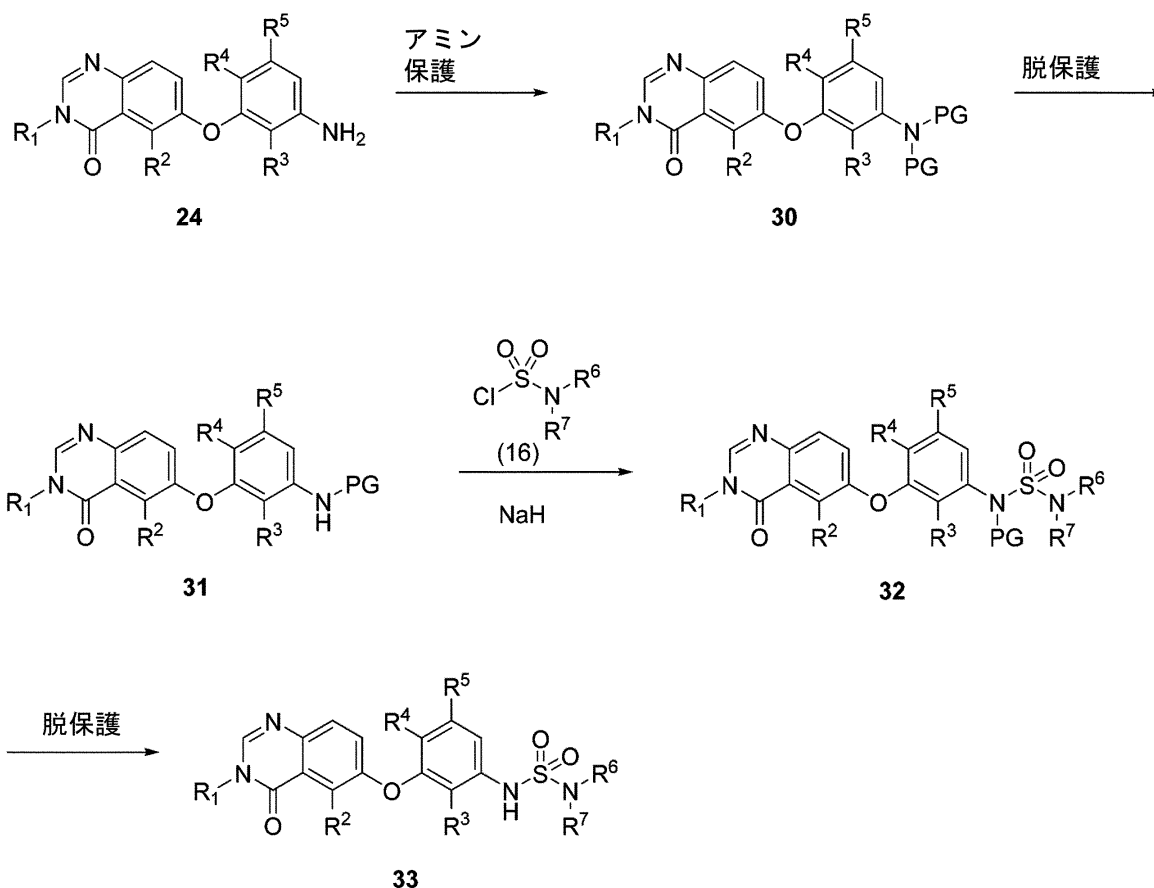
【0304】

スキーム 9 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりである式 I の化合物である、式 29 の化合物の合成を示している。 R^1 および R^2 が式 I について定義されたとおりである化合物 5 (例えば、スキーム 2 に従って調製) を触媒 (例えば、パラジウム触媒、例えば、 $Pd_2(dba)_3$) およびリガンド (例えば、キサントホス) の存在下で、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式 I について定義されたとおりであり、PG がアミン保護基 (p-メトキシベンジル (PMB) または tert-ブトキシカルボニル (Boc) など) である化合物 27 (例えば、スキーム 8 に従って調製) とカップリングし、続いて、標準的な条件下で (例えば、TFA を用いて) 脱保護すると、化合物 29 を得ることができる。

50

【 0 3 0 5 】

【 化 4 7 】



スキーム 10

【 0 3 0 6 】

スキーム 10 は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 I について定義されたとおりであり、 L が O である式 I の化合物である、化合物 33 の合成を示している。化合物 24 (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式 I について定義されたとおりである) のアミン基を、適切な試薬と反応させることにより (例えば、DMAP などの触媒の存在下で、THF などの適切な溶媒中で $(Boc)_2O$ と反応させることにより)、適切なアミン保護基 (例えば、p-メトキシベンジル (PMB) または tert-ブトキシカルボニル (Boc)) で脱保護すると、PG がアミン保護基 (例えば、p-メトキシベンジル (PMB) または tert-ブトキシカルボニル (Boc) である化合物 30 を得ることができる。化合物 30 を適切な条件下で (例えば、 K_2CO_3 の存在下で、MeOH などの有機溶媒中で、高温で) 脱保護すると、モノ保護化合物 31 を得ることができる。化合物 31 を NaH などの塩基の存在下で、THF などの適切な溶媒中で、塩化スルファモイル 16 とカップリングすると、化合物 32 を得ることができる。化合物 32 を標準的な条件下で (例えば、TFA を用いて) 脱保護すると、化合物 33 を得ることができる。

【 0 3 0 7 】

スキーム 1 ~ 10 に示されているプロセスは、式 II、III および IV の化合物を調製するために、さらには式 II、III および IV の化合物を調製するために有用な中間体を調製するために有用である。

【 0 3 0 8 】

一実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容できる塩を調製するためのプロセスであって、

10

20

30

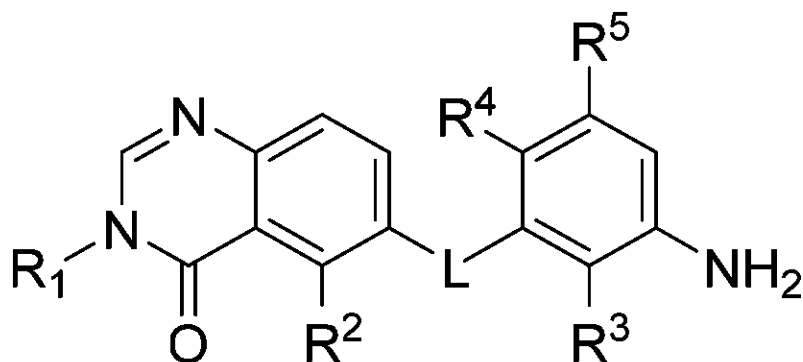
40

50

(a) L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 が式Ⅰについて定義されたとおりである式Ⅰの化合物では、式(25)を有する化合物

【0309】

【化48】



10

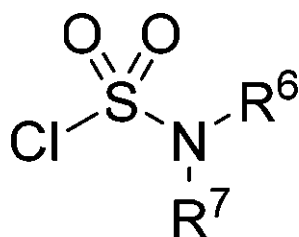
25

【式中、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、式Ⅰについて定義されたとおりである】を適切な塩基の存在下で、式(16)を有する化合物

20

【0310】

【化49】



30

16

【式中、 R^6 および R^7 は式Ⅰについて定義されたとおりである】とカップリングするステップ；または

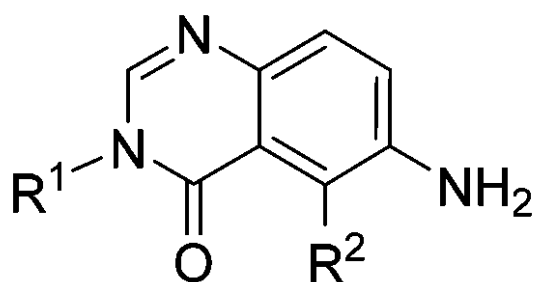
(b) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式Ⅰについて定義されたとおりであり、 L が NH である式Ⅰの化合物では、式(5)の化合物

【0311】

40

50

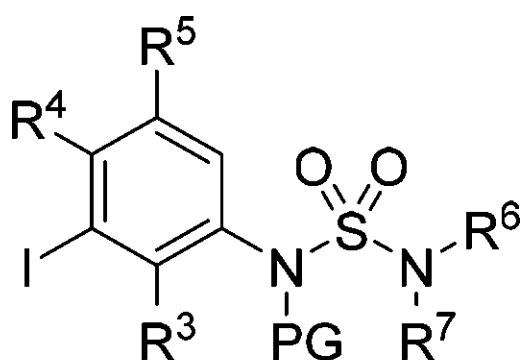
【化 5 0】

**5**

【式中、 R^1 および R^2 は、式 I について定義されたとおりである】をパラジウム触媒およびリガンドの存在下で、式 (27) を有する化合物

【0312】

【化 5 1】

**27**

【式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は式 I について定義されたとおりであり、PG は、アミン保護基である】と反応させ、続いて、アミン保護基を除去するステップ；または

(c) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が式 I について定義されたとおりであり、L が O である式 I の化合物では、式 (31) を有する化合物

【0313】

10

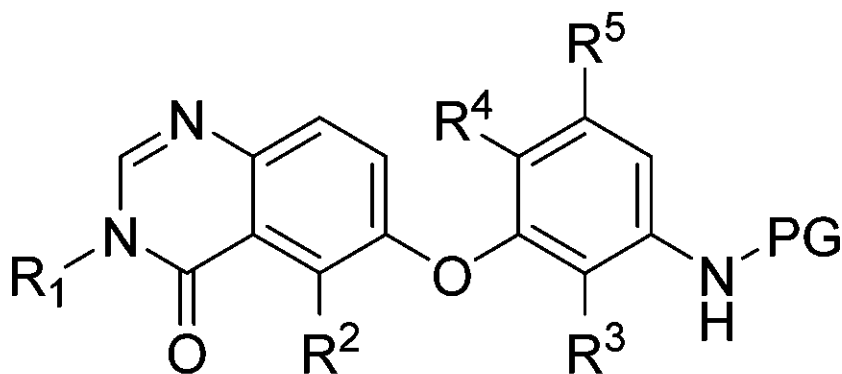
20

30

40

50

【化 5 2】



10

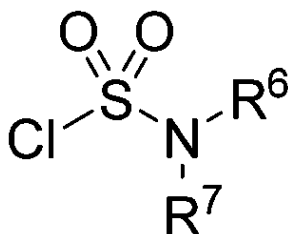
31

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、式Iについて定義されたとおりであり、PGは、アミン保護基である】を塩基の存在下で、下式を有する試薬

【0314】

【化 5 3】

20



と反応させ、続いて、アミン保護基を除去するステップと；

任意選択で、その薬学的に許容できる塩を形成するステップとを含むプロセスを本明細書において提供する。

30

【0315】

式3、5、12、13、19、20、21、22、23、24、25、28、21および32の化合物は、式Iの化合物を調製するために有用な合成中間体であり、本発明のさらなる態様である。

【0316】

本明細書で使用される場合の「アミン保護基」という用語は、化合物の他の官能基で反応が実施されている間に、アミノ基をブロックまたは保護するために一般に用いられる基の誘導体を指す。本明細書に記載のプロセスのいずれかにおいて使用するために適切な保護基の例には、カルバマート、アミド、アルキルおよびアリール基、イミン、さらには、除去すると所望のアミン基を再生することができる多くのN-ヘテロ原子誘導体が含まれる。アミン保護基の非限定的例は、t-ブチルオキシカルボニル（「Boc」）、2-トリメチルシリルエトキシメチル（SEM）、およびp-メトキシベンジル（PMB）である。これらの基のさらなる例、および他の保護基は、T. W. Greeneら、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience、2014において見いだされる。

40

【0317】

式I、式I-A、式II、式III、式IVおよび式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、BRA F関連疾患および障害などの、BRA Fキナーゼ阻害薬で処置され

50

得る疾患および障害、例えば、固形腫瘍を含むがんなどの増殖性障害を処置するために有用である。B R A F 阻害薬として作用する試験化合物の能力は、実施例 A 1 に記載の酵素アッセイ、実施例 A 2 に記載の細胞アッセイ、実施例 A 3 に記載の細胞アッセイ、および実施例 A 4 に記載の増殖アッセイにより実証され得る。I C 5 0 値は、表 A 1 および A 2 に示されている。

【0318】

一部の実施形態では、ある特定の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V および式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、驚くべき脳および／または C N S 浸透を示す。そのような化合物は、B B B を通過して、脳および／または他の C N S 構造において B R A F キナーゼを阻害することができる。一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、治療有効量で B B B を通過することができる。例えば、がん（例えば、B R A F 関連 C N S がんなどの B R A F 関連がん）を有する対象の処置は、対象への式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V および式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与（例えば、経口投与）を含み得る。したがって、一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、C N S がんを処置するために有用である。

【0319】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、治療的または姑息的方策を指す。有利または所望の臨床結果には、これに限定されないが、検出可能であるか、または検出不可能であるかにかかわらず、疾患または障害または状態と関連する症状の全体的または部分的緩和、疾患の程度の軽減、疾患状態の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延または減速、病態（例えば、疾患の 1 つまたは複数の症状）の寛解または緩和、および軽快（部分的または全体的であるかにかかわらず）が含まれる。しかしながら、「処置する」または「処置」には、対象の様相および／または症状を一次的に悪化させる治療的方策（例えば、B R A F 関連腫瘍における B R A F キナーゼの阻害）も含まれ得る。本明細書で使用される場合、「処置すること」および、例えばがんの処置に関する場合の「処置すること」という用語は、絶対的用語であることは意図されていない。例えば、「がんの処置」および「がんを処置すること」は、臨床の状況で使用される場合、有利または所望の臨床結果を得ることを含むことが意図されており、がんを有する対象の状態の改善を含み得る。有利または所望の臨床結果には、これに限定されないが、次の 1 つまたは複数の含まれる：新生物またはがん細胞の増殖の減少（またはその破壊）、新生細胞の転移の阻害、対象における転移の低下、腫瘍のサイズの縮小または低下、対象における 1 つまたは複数の腫瘍の成長速度の変化、対象での寛解期間の延長（例えば、処置を受けていないか、もしくは異なる処置を受けている同様のがんを有する対象における 1 つまたは複数の測定基準と比較した場合、または処置前の同じ対象における 1 つまたは複数の測定基準と比較した場合）、疾患に起因する症状の低下、疾患に罹患している者の生活の質の向上（例えば、F A C T - G または E O R T C - Q L Q C 3 0 を使用して評価）、疾患を処置するために必要とされる他の薬物の用量の低下、疾患の進行の遅延、および／または疾患を有する対象の生存の延長。「処置」は、処置を受けない場合に予測される生存と比較しての生存の延長、例えば、本明細書に記載のとおり処置を受けていない対象と比較しての全生存期間（O S）の延長、および／または本明細書に記載のとおり処置を受けていない対象と比較しての無増悪生存期間（P F S）の延長も意味し得る。

【0320】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトなどの哺乳類を含む任意の動物を指す。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は、処置および／または予防されるべき疾患または障害の少なくとも 1 つの症状を経験および／または示している。一部の実施形態では、対象は、B R A F 変異を有する腫瘍（B R A F 関連腫瘍）を有すると同定または診断されている（例えば、規制当局認可、例えば、F D A 認可のアッセイまたはキットを使用して決定されたとおり）。一部の実施形態

10

20

30

40

50

では、対象は、B R A F 変異について陽性である腫瘍を有する（例えば、規制当局認可のアッセイまたはキットを使用して決定されたとおり）。対象は、その腫瘍がB R A F 変異を有する対象であり得る（例えば、規制当局認可、例えば、F D A 認可のアッセイまたはキットを使用するなど、腫瘍が同定されている）。一部の実施形態では、対象は、B R A F 関連腫瘍を有すると疑われている。一部の実施形態では、対象は、対象がB R A F 変異を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意選択で、臨床記録は、対象が本明細書において提供される組成物のいずれかで処置されるべきことを示している）。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、ヒト対象は小児対象である。

【0321】

本明細書で使用される場合の「小児対象」という用語は、診断または処置の時点で21歳未満の対象を指す。「小児」という用語はさらに、新生児（誕生から1か月齢まで）；乳児（1か月齢から2歳まで）；小児（2歳から12歳まで）；および青年（12歳から21歳まで（最高で22歳の誕生日まで、ただし、その誕生日は含まない））を含む様々な分集団に区分することができる。Berhman RE、Kliegman R、Arvin AM、Nelson WE、Nelson Textbook of Pediatrics、第15版、Philadelphia:W. B. Saunders Company、1996；Rudolph AMら、Rudolph's Pediatrics、第21版、New York:McGraw-Hill、2002；およびAvery MD、First LR. Pediatric Medicine、第2版、Baltimore:Williams & Wilkins；1994。一部の実施形態では、小児対象は、誕生から28日齢まで、29日齢から2歳未満、2歳から12歳未満、または12歳から21歳まで（最高で22歳の誕生日まで、ただし、その誕生日は含まない）である。一部の実施形態では、小児対象は、誕生から28日齢、29日齢から1歳未満、1か月齢から4か月齢未満、3か月齢から7か月齢未満、6か月齢から1歳未満、1歳から2歳未満、2歳から3歳未満、2歳から7歳未満、3歳から5歳未満、5歳から10歳未満、6歳から13歳未満、10歳から15歳未満、または15歳から22歳未満である。

【0322】

ある特定の実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、本明細書において定義されたとおりの疾患および障害を予防するために有用である。本明細書で使用される場合の「予防すること」という用語は、本明細書に記載のと通りの疾患または状態の発生、再発または伝播の全体的または部分的な予防を意味する。

【0323】

本明細書で使用される場合の疾患または障害に関する「B R A F 関連」という用語は、1つまたは複数のB R A F 変異および／またはB R A F 融合と関連するか、またはそれを有する疾患または障害を指す。B R A F 関連疾患または障害の非限定的例には、例えば、B R A F 関連腫瘍が含まれる。

【0324】

「B R A F 変異」という語句は、遺伝子変異（例えば、野生型B R A F タンパク質と比較した場合に1つまたは複数の点突然変異を有するB R A F タンパク質の発現をもたらすB R A F 遺伝子における1つまたは複数の変異をもたらす染色体転座）、または野生型B R A F タンパク質と比較した場合にB R A F タンパク質において少なくとも1個のアミノ酸の欠失を有するB R A F タンパク質をもたらすB R A F mRNAの選択的なスプライシングされたバージョン（すなわち、スプライスバリエント）を指す。B R A F 変異の非限定的例には、クラスI B R A F 変異（例えば、B R A F V 6 0 0 変異、例えば、B R A F V 6 0 0 E およびB R A F V 6 0 0 K）、クラスII B R A F 変異（例えば、B R A F 非V 6 0 0 変異およびB R A F スプライスバリエント）およびB R A F クラスIII変異が含まれる。

【0325】

「クラスⅠ BRAF 変異」という用語は、Ras 非依存性活性モノマーとしてシグナル伝達する BRAF V600 変異を指す。例には、BRAF V600E および BRAF V600K 変異が含まれる。

【0326】

「クラスⅡ BRAF 変異」という用語は、(i) BRAF および／または CRAF の RAS 非依存性活性化二量体として機能する BRAF 非 V600 変異ならびに (ii) 活性について RAS 非依存性様式で二量化に依存している BRAF スプライスバリエーションを含む。

【0327】

BRAF 非 V600 (クラスⅡ) 変異の例には、G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q および L597V が含まれる。一実施形態では、BRAF 非 V600 変異は G469A である。

【0328】

「BRAF スプライスバリエーション」という用語は、異常にスプライシングされた BRAF V600E アイソフォームを指す。BRAF スプライスバリエーションは、RAS 結合ドメインの一部をコードするエクソンを欠き、かつ細胞において低レベルの RAS 活性化で二量化の増強を示す BRAF V600E 耐性変異である (Poulidakos ら、Nature、480 (7377) : 387~390)。BRAF V600E スプライスバリエーションの例は、エクソン 4~8 (p61 BRAF (V600E) としても公知) を含む)、エクソン 4~10、エクソン 2~8 またはエクソン 2~10 を欠いているものを含む。一実施形態では、耐性変異は p61 BRAF (V600E) である。

【0329】

「耐性変異」という用語は、単独か、または MEK 阻害薬などの別の抗がん薬と組み合わせた BRAF 阻害薬に BRAF V600E 変異体を曝露した後に生じる、BRAF V600E 変異における変異を指す。耐性変異を有する腫瘍は、BRAF 阻害薬に対する感受性が低くなる (例えば、それでの処置に対して耐性になる)。一実施形態では、耐性変異は、ベムラフェニブに対する曝露後に生じる。

【0330】

「クラスⅢ BRAF 変異」という用語は、BRAF および／または CRAF の RAS 依存性活性化二量体として機能する BRAF 非 V600 変異を指す。BRAF クラスⅢ 変異の非限定的例には、G466A、G466E、G466R、G466V、D594A、D594E、D594G、D594H、G594N、D287H、V549L、S467A、S467E、S467L、G469E、N581S、N581I、F595L、G596A、G596C、G596D、G596R、および K483M が含まれる。

【0331】

「BRAF 融合」という用語は、融合タンパク質の発現をもたらす BRAF 遺伝子転座を指す。一実施形態では、BRAF 関連腫瘍または BRAF 関連がんは、これに限定されないが、KIAA1154-BRAF、MKRN1-BRAF、TRIM24-BRAF、AGAP3-BRAF、ZC3HAV1-BRAF、AKAP9-BRAF、CCDC6-BRAF、AGK-BRAF、EPS15-BRAF、NUP214-BRAF、ARMC10-BRAF、BTFL4-BRAF、GHR-BRAF、ZC3HAV1-BRAF、ZNF767-BRAF、CCDC91-BRAF、DYNC112-BRAF、ZKSCAN1-BRAF、GTF2I-BRAF、MZT1-BRAF、RAD18-BRAF、CUX1-BRAF、SLC12A7-BRAF、MYRIP-BRAF、SND1-BRAF、NUB1-BRAF、KLHL7-BRAF、TANK-BRAF、RBMS3-BRAF、STRN3-BRAF、STK35-BRAF、ETFA-BRAF、SVOPL-BRAF、JHDM1D-BRAF、または BCAP29-BRAF を含む、構成的キナーゼ活性化および変換をもたらす 1 つまたは複数の BRAF 融合を有する。

【0332】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合の「B R A F 関連腫瘍」または「B R A F 関連がん」という用語は、B R A F 変異と関連するか、またはそれを有する腫瘍またはがんを指し、クラス I B R A F V 6 0 0 変異、例えば、B R A F V 6 0 0 E または V 6 0 0 K 変異を有する腫瘍、およびクラス II B R A F 変異を有する腫瘍を含む。B R A F 関連腫瘍には、良性 B R A F 関連腫瘍および悪性 B R A F 関連腫瘍（すなわち、B R A F 関連がん）の両方が含まれる。

【0333】

本明細書で使用される場合の「腫瘍」という用語は、無制御で通常は急速な細胞増殖から生じる組織の異常な成長を指す。腫瘍は、良性腫瘍（非がん性）または悪性腫瘍（すなわち、がん）であってよい。腫瘍は、固形腫瘍または液性腫瘍（すなわち、血液がんとしても公知の血液腫瘍）であってよい。

【0334】

「野生型」という用語は、基準核酸またはタンパク質に関連する疾患または障害を有さない対象において典型的に見い出される核酸（例えば、B R A F 遺伝子または B R A F m R N A）を示す。

【0335】

「野生型 B R A F」という用語は、B R A F 関連疾患、例えば、B R A F 関連がんを有さない（および任意選択で、B R A F 関連疾患を発症するリスクも高くなく、および／または B R A F 関連疾患を有する疑いもない）対象において見い出されるか、または B R A F 関連疾患、例えば、B R A F 関連がんを有さない（および任意選択で、B R A F 関連疾患を発症するリスクも高くなく、および／または B R A F 関連疾患を有する疑いもない）対象からの細胞または組織において見い出される B R A F 核酸（例えば、B R A F 遺伝子または B R A F m R N A）または B R A F タンパク質を示す。

【0336】

「規制当局」という用語は、その国での医薬品の医学的使用を認可する国の当局を指す。例えば、規制当局の非限定的例は、米国食品医薬品局（F D A）である。

【0337】

そのような処置を必要とする対象において B R A F 関連腫瘍を処置する方法であって、対象に、治療有効量の式 I、式 I - A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法を本明細書において提供する。例えば、そのような処置を必要とする対象において、B R A F 関連腫瘍を処置するための方法であって、a) 対象からの試料において B R A F 変異を検出するステップと；b) 治療有効量の式 I、式 I - A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V、またはその薬学的に許容できる塩を投与するステップとを含む方法を本明細書において提供する。一部の実施形態では、B R A F 変異はクラス I 変異である。一部の実施形態では、クラス I B R A F 変異は B R A F V 6 0 0 E である。一部の実施形態では、B R A F 変異はクラス II 変異である。一部の実施形態では、クラス II 変異は非 V 6 0 0 変異である。一部の実施形態では、非 V 6 0 0 変異は G 4 6 9 A である。一部の実施形態では、クラス II 変異は B R A F V 6 0 0 E スプライスバリエントである。一部の実施形態では、B R A F V 6 0 0 E スプライスバリエントは p 6 1 B R A F (V 6 0 0 E) である。

【0338】

本明細書に記載の使用の方法のいずれかの一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は固形腫瘍である。一部の実施形態では、腫瘍は頭蓋内である。一部の実施形態では、腫瘍は頭蓋外である。本明細書に記載の使用の方法のいずれかの一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は悪性 B R A F 関連腫瘍（すなわち、B R A F 関連がん）である。本明細書に記載の使用の方法のいずれかの一部の実施形態では、がんは、黒色腫、結腸がん、結腸直腸がん、肺がん（例えば、小細胞肺癌または非小細胞肺癌）、甲状腺がん（例えば、甲状腺乳頭がん、甲状腺髄様がん、分化型甲状腺がん、再発性甲状腺がん、または難治性分化型甲状腺がん）、乳がん、膀胱がん、卵巣がん（卵巣癌）、C N S のがん（神経膠腫およ

10

20

30

40

50

びLMDを含む)、骨がん、肛門、肛門管、または肛門直腸のがん、血管肉腫、腺様嚢胞癌、虫垂がん、眼がん、胆管がん(胆管癌)、子宮頸がん、腺管上皮内癌、子宮内膜がん、胆嚢、肝胆道がん、肝胆膵癌、頭頸部扁平上皮細胞癌、口がん、口腔がん、白血病、口唇がん、口咽頭がん、鼻、鼻腔または中耳のがん、外陰がん、食道がん、食道胃がん、子宮頸がん、胃腸管カルチノイド腫瘍、胃腸神経内分泌がん、下咽頭がん、腎臓がん、咽頭がん、肝臓がん、上咽頭がん、非ホジキンリンパ腫、末梢神経系がん(例えば、神経芽細胞腫)、神経内分泌がん、膵臓がん、腹膜、形質細胞新生物、大網、および腸間膜がん、咽頭がん、前立腺がん、腎臓がん(例えば、腎細胞癌(RCC))、小腸がん、小腸がん、軟部組織肉腫、胃がん、睾丸がん、子宮がん、尿管がん、または膀胱がんである。

【0339】

一実施形態では、BRAF関連がんは、CNSがん、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、腎細胞癌、または原発性脳腫瘍である。

【0340】

一部の実施形態では、BRAF関連がんは、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、および神経芽細胞腫から選択される頭蓋外がんである。一部の実施形態では、BRAF関連がんは黒色腫である。一部の実施形態では、BRAF関連がんは結腸直腸がんである。一部の実施形態では、BRAF関連がんは甲状腺がんである。一部の実施形態では、BRAF関連がんは非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、BRAF関連がんは卵巣がんである。一部の実施形態では、BRAF関連がんは神経芽細胞腫である。

【0341】

一部の実施形態では、BRAF関連がんは頭蓋内がん(脳腫瘍)である。一部の実施形態では、BRAF関連がんはCNSがんである。

【0342】

一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAFクラスI変異を有するがんである。一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAF V600EまたはBRAF V600K変異を有するがんである。一部の実施形態では、BRAF V600EまたはBRAF V600K変異を有するBRAF関連がんは、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、腎細胞癌、およびその転移性がん、ならびに原発性脳腫瘍から選択される。一部の実施形態では、BRAF V600EまたはBRAF V600K変異を有するBRAF関連がんはCNS腫瘍である。一部の実施形態では、CNS腫瘍は悪性腫瘍(CNSがん)である。一部の実施形態では、悪性腫瘍は転移性CNSがんである。一部の実施形態では、転移性CNSがんは、転移性黒色腫、転移性結腸直腸がん、転移性非小細胞肺癌、転移性甲状腺がん、および転移性卵巣がんから選択される。一部の実施形態では、CNS腫瘍は頭蓋内LMDまたは頭蓋外LMDである。

【0343】

一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAFクラスII変異を有するがんである。一実施形態では、BRAFクラスII変異を有するがんは、肺がん(例えば、非小細胞肺癌)、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸癌、胃腸神経内分泌がん、頭頸部扁平上皮細胞がん腫、血管肉腫、膀胱がん、形質細胞新生物、肝臓胆道がん、肝胆膵癌、卵巣がん、子宮内膜がん、神経内分泌がん、胆管癌、食道胃がん、軟部組織肉腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、およびCNSがん(例えば、神経膠腫)から選択される。一実施形態では、がんはBRAF G469A変異を有する。

【0344】

一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAFクラスIII変異を有するがんであり、一実施形態では、BRAFクラスIII変異を有するがんは、黒色腫、小腸がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、子宮内膜がん、子宮頸がん、白血病、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、卵巣がん、前立腺がん、肝臓胆道がん、食道胃がん、軟部組織肉腫、および乳がんから選択される。一実施形態では、がんは、BRAF G466Vま

10

20

30

40

50

たはB R A F D 5 9 4 G変異を有する。一実施形態では、がんは、B R A F G 4 6 6 V変異を有する。一実施形態では、がんはB R A F D 5 9 4 G変異を有する。

【0345】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍は、B R A F 融合タンパク質を有し、腫瘍は、乳癌（例えば、乳房侵襲性腺管癌）、結腸直腸癌（例えば、結腸腺癌）、食道癌（例えば、食道腺癌）、神経膠腫（例えば、脳線維形成性乳児神経節膠腫、脳毛様細胞性神経膠星状細胞腫、脳多形黄色星細胞腫、脊髄低悪性度神経膠腫（N O S）、未分化乏突起神経膠腫、未分化神経節膠腫）、頭頸部癌（例えば、頭頸部神経内分泌癌）、肺癌（例えば、肺腺癌、肺非小細胞肺癌（N O S））、黒色腫（例えば、スピッツ様皮膚黒色腫、非スピッツ様粘膜黒色腫、スピッツ様皮膚黒色腫、未知の原発性黒色腫、非スピッツ様皮膚黒色腫）、膵臓癌（例えば、腺癌、膵臓腺房細胞癌）、前立腺癌（例えば、前立腺腺房腺癌）、肉腫（悪性固形線維性腫瘍）、甲状腺癌（甲状腺乳頭状癌）、未知の原発性がん腫（例えば、未知の原発性腺癌）、胸膜中皮腫、直腸腺癌、子宮内膜癌（例えば、子宮内膜腺癌（N O S））または卵巣漿液性がんである。

10

【0346】

一実施形態では、B R A F 関連がんは、表1に記載のB R A F 融合タンパク質を有するがんから選択される（J. S. R o s s ら、I n t. J. C a n c e r : 1 3 8、8 8 1 ~ 8 9 0（2016））。

【0347】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 例示的な BRAF 融合パートナーおよびがん

腫瘍群	組織診	腫瘍型	融合体
乳癌			<i>BCAP29-BRAF</i>
乳癌	乳癌	転移性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
結腸直腸癌	結腸腺癌	原発性	<i>MKRN1-BRAF</i>
結腸直腸癌	結腸腺癌	転移性	<i>TRIM24-BRAF</i>
結腸直腸癌	結腸腺癌	原発性	<i>AGAP3-BRAF</i>
食道癌	食道腺癌	原発性	<i>ZC3HAV1-BRAF</i>
神経膠腫	脳線維形成性乳児神経節膠腫	原発性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
神経膠腫	脳毛様細胞性神経膠星状細胞腫	原発性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
神経膠腫	脳多形黄色星細胞腫	原発性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
神経膠腫	脊髄低悪性度神経膠腫(NOS)	原発性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
神経膠腫	脳毛様細胞性神経膠星状細胞腫	原発性	<i>AKAP9-BRAF</i>
神経膠腫	脳多形黄色星細胞腫	原発性	<i>CCDC6-BRAF</i>
神経膠腫	脳多形黄色星細胞腫	原発性	<i>AGK-BRAF</i>
神経膠腫	非毛様細胞性;未分化型乏突起神経膠腫	原発性	<i>AGK-BRAF</i>
神経膠腫	非毛様細胞性;未分化型神経節膠腫	原発性	<i>KIAA11549-BRAF</i>
頭頸部癌	頭頸部神経内分泌癌	原発性	<i>MKRN1-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	転移性	<i>EPS15-BRAF</i>
肺癌	肺非小細胞肺癌(NOS)	原発性	<i>NUP214-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	原発性	<i>ARMC10-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	原発性	<i>BTF3L4-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	原発性	<i>AGK-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	転移性	<i>GHR-BRAF</i>
肺癌	肺腺癌	原発性	<i>ZC3HAV1-BRAF</i>
肺癌	肺非小細胞肺癌(NOS)	原発性	<i>TRIM224-BRAF</i>

【 0 3 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	原発性	TRIM24-BRAF
黒色腫	非スピッツ様粘膜黒色腫	転移性	ZNF767-BRAF
黒色腫	非スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	CCDC91-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	原発性	DYNC112-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	AKAP9-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	ZKSCAN1-BRAF
黒色腫	未知の原発性黒色腫	転移性	GTF2I-BRAF
黒色腫	非スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	AGAP3-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	AGK-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	MZT1-BRAF
黒色腫	非スピッツ様皮膚黒色腫	原発性	RAD18-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	CUX1-BRAF
黒色腫	スピッツ様皮膚黒色腫	転移性	SLC12A7-BRAF
膵臓癌	膵臓管状腺癌	原発性	MYRIP-BRAF
膵臓癌	膵臓腺房細胞癌	転移性	SND1-BRAF
前立腺癌	前立腺腺房腺癌	転移性	NUB1-BRAF
肉腫	悪性固形線維性腫瘍	原発性	KIAA1549-BRAF
甲状腺癌	甲状腺乳頭状癌	原発性	KLHL7-BRAF
甲状腺癌	甲状腺乳頭状癌	原発性	TANK-BRAF
甲状腺癌	甲状腺乳頭状癌	転移性	RBMS3-BRAF
未知の原発性癌	未知の原発性腺癌	転移性	STRN3-BRAF
未知の原発性癌	未知の原発性癌(NOS)	転移性	SND1-BRAF
胸膜中皮腫	胸膜中皮腫	原発性	STK35-BRAF
直腸腺癌	直腸腺癌	転移性	ETFA-BRAF
子宮内膜癌	子宮内膜腺癌(NOS)	転移性	SVOPL-BRAF
卵巣漿液性癌	卵巣漿液性癌	転移性	JHDM1D-BRAF

10

20

30

40

【0349】

「転移」という用語は、対象において初めに生じた場所（原発性部位）から1つまたは複数の他の部位（1つまたは複数の続発性部位）へのがん細胞の伝播を指す当技術分野で公知の用語である。転移では、がん細胞は元々の（原発性）腫瘍から離れて、血液またはリンパ系を通じて移動し、身体他の臓器または組織において新たな腫瘍（転移性腫瘍）を形成する。新たな転移性腫瘍は、原発性腫瘍と同じか、または同様のがん細胞を含む。続発性部位で、腫瘍細胞は増殖して、この遠隔部位で続発性腫瘍の成長または定着を開始することができる。

【0350】

本明細書で使用される場合の「転移がん」（「続発性がん」としても公知）という用語

50

は、1つの組織種で起こったが、次いで、その（原発性）がんの起源外の1つまたは複数の組織に伝播しているがんの1種を指す。転移性脳癌は、脳内のがん、すなわち、脳以外の組織で起こって、脳に転移しているがんを指す。

【0351】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、悪性BRAF関連CNS腫瘍（すなわち、BRAF関連CNSがん）である。本明細書において互換的に使用される場合の「CNSがん」または「CNSのがん」という用語は、脳のがん（頭蓋内腫瘍としても公知）、脊髄のがん、ならびに脳および脊髄を囲む髄膜の癌を含むCNSのがん（すなわち、悪性腫瘍）を指す。「BRAF関連CNSがん」という用語は、BRAF変異と関連するか、またはそれを有するCNSがんを指す。CNSのがんには、転移性脳癌および悪性原発性脳腫瘍が含まれる。

10

【0352】

一実施形態では、BRAF関連CNSがんはBRAF関連転移性脳癌である。BRAF関連転移性脳癌は、本明細書に記載の任意のがんの結果であり得て、その際、対象は、少なくとも1つの脳転移を発生させている。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は、転移性黒色腫、転移性結腸直腸がん、または転移性非小細胞肺がんである。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は転移性黒色腫である。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は転移性結腸直腸がんである。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は転移性非小細胞肺がんである。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は転移性卵巣がんである。一実施形態では、転移性脳癌は転移性甲状腺がんである。一実施形態では、BRAF関連転移性脳癌は腎臓がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移（すなわち、転移性脳癌）を伴うBRAF関連転移がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連転移性黒色腫である。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連転移性結腸直腸がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連転移性非小細胞肺がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連転移性卵巣がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連転移性甲状腺がんである。一実施形態では、がんは、少なくとも1つの脳転移を伴うBRAF関連神経芽細胞腫である。

20

【0353】

軟髄膜転移（軟髄膜疾患（LMD））は、脳または脊椎の内層で、および／または脳脊髄液（CSF）で成長するCNS転移の亜集団、または軟髄膜癌腫症を表す。哺乳類では、髄膜は、硬膜、クモ膜、および軟膜である。CSFは、クモ膜と軟膜との間のクモ膜下空間に位置する。クモ膜および軟膜は時おり一緒に、軟髄膜と呼ばれる。LMDが軟髄膜および／または脊髄周囲のCSFで生じると、これは「頭蓋外LMD」と称され得る。LMDが軟髄膜および／または脳のCSFで生じると、これは「頭蓋内LMD」と称され得る。LMDがん細胞はCSF中に懸濁し得るので、CNS全体に急速に広がり得る。結果として、LMDは予後不良を有し、生存は典型的には数か月と判断される。一実施形態では、転移がんはBRAF関連LMDである。一実施形態では、転移がんは頭蓋内BRAF関連LMDである。一実施形態では、転移がんは頭蓋外BRAF関連LMDである。軟髄膜転移の最高発病率を示すBRAF関連がんは肺がんおよび黒色腫である。一実施形態では、BRAF関連LMDは、黒色腫転移に由来するLMDである（すなわち、LMDは転移性黒色腫である）。一実施形態では、BRAF関連LMDは、結腸直腸がん転移に由来するLMDである（すなわち、LMDは転移性結腸直腸がんである）。一実施形態では、BRAF関連LMDは、非小細胞肺がん転移に由来するLMDである（すなわち、LMDは転移性非小細胞肺がんである）。

30

40

【0354】

一実施形態では、がんは、高い転移リスクを有するBRAF関連がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有するBRAF関連がんは、BRAF V600EまたはBRAF V600K変異を有するがんである。一実施形態では、高い転移リスクを有するB

50

RAF 関連がんは、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がんまたは神経芽細胞腫である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がんまたは神経芽細胞腫であり、それらはそれぞれ、BRAF V600E または BRAF V600K 変異を有する。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは黒色腫である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する黒色腫である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは結腸直腸がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する結腸直腸がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは甲状腺がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する甲状腺がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは非小細胞肺癌である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する非小細胞肺癌である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは卵巣がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する卵巣がんである。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは神経芽細胞腫である。一実施形態では、高い転移リスクを有する BRAF 関連がんは、BRAF V600E 変異または BRAF V600K 変異を有する神経芽細胞腫である。

【0355】

一実施形態では、がんは、クラス II 変異を有する BRAF 関連がんである。一実施形態では、クラス II 変異は非 V600 変異である。一実施形態では、非 V600 変異は、G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q または L597V である。一実施形態では、非 V600 変異は G469A である。一実施形態では、クラス II 変異は BRAF スプライスバリエントである。一実施形態では、BRAF スプライスバリエントは、エクソン 4～8 (p61 BRAF (V600E) としても公知)、エクソン 4～10、エクソン 2～8 またはエクソン 2～10 を欠いている。一実施形態では、BRAF スプライスバリエントは p61 BRAF (V600E) である。クラス II 変異を有する BRAF 関連がんの非限定的例には、肺癌（例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、膵臓がん、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、膀胱癌、形質細胞新生物、肝胆膵癌、卵巣癌、神経内分泌がん、胆管癌および CNS 腫瘍が含まれる。

【0356】

一実施形態では、BRAF 関連がんは BRAF 関連 CNS 腫瘍である。一実施形態では、BRAF 関連 CNS 腫瘍は BRAF 関連原発性脳腫瘍である。一実施形態では、原発性脳腫瘍は悪性原発性脳腫瘍である。一実施形態では、原発性脳腫瘍は良性原発性脳腫瘍である。一実施形態では、原発性脳腫瘍はクラス I 変異を有する。一実施形態では、原発性脳腫瘍は BRAF V600 変異を有する。一実施形態では、原発性脳腫瘍は、BRAF V600E または BRAF V600K 変異を有する。一実施形態では、原発性脳腫瘍はクラス II 変異を有する。一実施形態では、原発性脳腫瘍は、G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597Q および L597V から選択されるクラス II 変異を有する。一実施形態では、原発性脳腫瘍は G469A 変異を有する。原発性脳腫瘍は、脳または脊椎で始まる腫瘍であり、まとめて神経膠腫として公知である。「神経膠腫」という用語は、CNS に存在する神経膠細胞に起源する腫瘍を示すために用いられる。脳腫瘍の WHO 分類によれば、神経膠腫は、細胞活性および攻撃性により、グレード I (良性 CNS 腫瘍) およびグレード II～IV (悪性 CNS 腫瘍) を含むスケールでグレーディングされる：

【0357】

グレードⅠ神経膠腫（毛様細胞性星細胞腫）：典型的には小児において、小脳または脳幹で、また時折、大脳半球で生じ、成長が遅い。グレードⅠは成人で生じることもある。これらは良性であるが（WHOグレードⅠ）、この疾患の治癒が困難であることにより、それらの成長は、高い罹患率で、挙動において悪性となる（Rostami, Acta Neurochir (Wien). 2017; 159 (11) : 2217~2221）。
【0358】

グレードⅡ神経膠腫（低悪性度神経膠腫）：星細胞腫、乏突起神経膠腫、および混合乏突起星細胞腫が含まれる。グレードⅡ神経膠腫は典型的には、若年成人（20歳から50歳代）で生じ、多くの場合に大脳半球において見い出される。これらの腫瘍の浸潤性により、再発が起こり得る。一部のグレードⅡ神経膠腫は再発して、より攻撃的な腫瘍（グレードⅢまたはⅣ）に進展する。
【0359】

グレードⅢ神経膠腫（悪性神経膠腫）：未分化星細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、および未分化混合乏突起星細胞腫が含まれる。グレードⅢ腫瘍は攻撃的で高悪性度があり、触手様突起で近接の脳組織を侵襲するので、完全な外科的除去が、より困難になっている。
【0360】

グレードⅣ神経膠腫：多形性神経膠芽腫（GBM）および神経膠肉腫が含まれ；（GBM）は悪性神経膠腫である。GBMは最も攻撃的で、最も一般的な原発性脳腫瘍である。多形性神経膠芽腫は通常、急速に伝播して、触手様突起で脳の他の部分を侵襲するので、完全な外科的除去が、より困難になっている。神経膠肉腫は、悪性がんであり、神経膠腫および肉腫構成成分からなる神経膠芽腫と定義される。
【0361】

一実施形態では、BRAF関連原発性脳腫瘍は神経膠腫である。一部の実施形態では、BRAF関連原発性脳腫瘍は、クラスⅠ変異を有する神経膠腫である。一部の実施形態では、BRAF関連原発性脳腫瘍は、クラスⅡ変異を有する神経膠腫である。
【0362】

良性原発性脳腫瘍は、重篤な疼痛、恒久的脳損傷および死の原因となり得、場合によっては、悪性になる。良性原発性脳腫瘍の非限定的例には、グレードⅠ神経膠腫、乳頭状頭蓋咽頭腫、髄膜腫（横紋筋肉腫様髄膜腫を含む）、非定型奇形様／横紋筋肉腫様腫瘍、および胚芽異形成性神経上皮腫瘍（DNT）、毛様細胞性星細胞腫、乏突起神経膠腫、混合乏突起星細胞腫、未分化星細胞腫、未分化乏突起神経膠腫、未分化混合乏突起星細胞腫、びまん性星細胞腫、脳室上衣細胞腫、多形黄色星細胞腫（PXA）、神経節膠腫、神経膠肉腫、または未分化神経節膠腫が含まれる。一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、良性原発性脳腫瘍である。
【0363】

一実施形態では、BRAF関連がんは末梢神経系がんである。一実施形態では、末梢神経系がんは神経芽細胞腫である。一実施形態では、がんはBRAF関連がんである。
【0364】

ある特定の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式Ⅱ、式ⅡⅠ、式ⅡⅡ、式ⅡⅢもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩は、良好な脳および／またはCNS浸透を示し、および／または低い流出を示すことが判明した。そのような化合物は、BBBを通過することができ、脳および／または他のCNS構造においてBRAFキナーゼを阻害する際に有用であり得る。
【0365】

したがって、本明細書に記載のある特定の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式Ⅱ、式ⅡⅠ、式ⅡⅡ、式ⅡⅢ、もしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、CNSのBRAF関連腫瘍を処置するために使用することもできる。例えば、BRAF関連CNS腫瘍を有する対象の処置は、対象への式Ⅰ、式Ⅰ-A、式Ⅱ、式ⅡⅠ、式ⅡⅡ、式ⅡⅢもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩の投与（例えば、経口投与）を含み得る。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんはBRAF V600変異を有する。一部の実施形態で

10

20

30

40

50

は、BRAF 関連 CNS がんは、BRAF V600E および／または V600K 変異を有する。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS がんは、BRAF V600E 変異を有する。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS がんは、BRAF V600K 変異を有する。一部の実施形態では、対象は、例えば、本明細書に後記のとおり、1 種または複数の他の抗がん治療、例えば、抗がん薬、外科手術および／または放射線治療で以前に処置されたことがある。一部の実施形態では、対象を、例えば、本明細書に後記のとおり、1 種または複数の他の抗がん治療、例えば、抗がん薬、外科手術および／または放射線治療と組み合わせて、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物またはその薬学的に許容できる塩で処置する。一部の実施形態では、対象を、例えば、本明細書に後記のとおり、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物またはその薬学的に許容できる塩の投与後に、1 種または複数の抗がん治療、例えば、抗がん薬、外科手術および／または放射線治療で処置する。

10

【0366】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、腫瘍は BRAF 関連 CNS 腫瘍であり、上記方法は、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与するステップを含む。一部の実施形態では、BRAF 関連腫瘍は CNS 腫瘍である。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS 腫瘍は悪性 CNS 腫瘍（CNS がん）である。一部の実施形態では、悪性 CNS 腫瘍は転移性 CNS がんである。一部の実施形態では、転移性 CNS がんは、転移性黒色腫である。一部の実施形態では、転移性 CNS がんは結腸直腸がんである。一部の実施形態では、転移性 CNS がんは転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、転移性 CNS がんは転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、転移性 CNS がんは転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS 腫瘍は LMD である。一部の実施形態では、LMD は頭蓋内である。一部の実施形態では、LMD は頭蓋外である。一部の実施形態では、LMD は転移性黒色腫である。一部の実施形態では、LMD は、転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、LMD は転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS がんは原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、原発性脳腫瘍はグレード 2 神経膠腫である。一部の実施形態では、原発性脳腫瘍はグレード 3 神経膠腫である。一部の実施形態では、原発性脳腫瘍はグレード 4 神経膠腫である。一部の実施形態では、BRAF 関連 CNS 腫瘍は良性腫瘍である。一部の実施形態では、良性 CNS 腫瘍は、乳頭状頭蓋咽頭腫、髄膜腫（横紋筋肉腫様髄膜腫を含む）、非定型奇形様／横紋筋肉腫様腫瘍、または胚芽異形成性神経上皮腫瘍（DNT）である。一部の実施形態では、化合物は、実施例 1～164 またはその薬学的に許容できる塩から選択される。

20

30

【0367】

化合物が CNS がんを処置するために適切であり得るか否かを決定する能力は、本明細書に記載のとおり、例えば、その化合物が排出トランスポーターの基質であるか否かを同定すること、および／または細胞浸透性を測定すること、および／または遊離脳一対一遊離血漿比（free blood-to-free plasma ratio）を測定することにより決定することができる。

【0368】

一部の実施形態では、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、高い細胞浸透性を示す。化合物の浸透性を決定するための方法は、実施例 B に記載のアッセイに従って決定することができ、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物での浸透係数を表 B 1 に示す。

40

【0369】

ある特定の式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、低い排出を示す。化合物が排出トランスポーター P 糖タンパク質（P-gp または多剤抵抗性 1（MDR1）タンパク質）および乳がん抵抗性タンパク質（BCRP）の基質であるか否かを評価する *in vitro* 方法は実施例 B に記載されており、式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物の排出

50

比を表B2に示す。一実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、P-gpを発現する細胞で試験した場合に ≤ 3.5 の排出比を有する。一実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、P-gpを発現する細胞で試験した場合に ≤ 3.5 の排出比およびBCRPを発現する細胞で試験した場合に ≤ 5.5 の排出比を有する。

【0370】

一部の実施形態では、ある特定の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、中程度から高い脳（非結合）／血漿（非結合）比（すなわち、中程度から高い遊離脳／血漿比）を示す。対象（例えば、ヒト）のBBBに浸透する化合物の能力は、適切な動物モデル（例えば、マウスなどのげっ歯類）において決定することができる。例えば、マウスにおいてBBBに浸透するある特定の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物の能力を、例えば、実施例Cに記載のとおりマウスにおいて非結合脳-対-非結合血漿中濃度（遊離B/P）比を評価することにより決定したが、遊離脳-対-遊離血漿比を表Cに示す。0.3以上の遊離脳-対-遊離血漿比が、遊離CNS浸透の有意な程度の証拠である。

【0371】

したがって、一部の実施形態では、本発明の方法は、それを必要とする対象において、BRAF関連CNSがんを処置するための方法を含む。一実施形態では、上記方法は、適切な動物モデルにおいて実証されたとおり、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物の少なくとも一部がBBBに浸透するような、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩の投与を含む。一部の実施形態では、全薬物の脳／血漿比は、対象への投与（例えば、経口または静脈内投与）後に少なくともおよそ0.3である。BBBに浸透する化合物のパーセンテージは、脳と血漿における所与の期間についての濃度時間曲線下面積（AUC_{0-t}）に基づき計算されていることに注意すべきである。したがって、パーセンテージは濃度の比を表している。すなわち、化合物での（AUC_{0-24h}）が脳において30ng/mLおよび血漿において70ng/mLであれば、BBBに浸透する化合物のパーセンテージは、30%（脳における30ng/mLを（30ng/mL+70ng/mL）の全濃度で割る）（すなわち、0.30の脳-対-血漿比）である。一部の実施形態では、パーセンテージを、t=0（投薬時）から最終の定量可能な濃度時点までの期間、すなわち、（AUC_{0-last}）での濃度時間曲線下面積に基づき計算する。

【0372】

BRAF遺伝子の変異が、悪性黒色腫、乳頭状甲状腺癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、および卵巣癌ならびにその転移性腫瘍において、ならびに原発性脳腫瘍（Daviesら、2002）において同定されている。例えば、黒色腫脳転移（Flaherty KTら、Nat Rev Cancer（2012）12（5）：349～61）、結腸直腸がんの脳転移および非小細胞肺がんの脳転移（Berghoff, AS、Preusser M.、Curr Opin Neurol（2014）27（6）：689～696）を含む多数の転移性CNS腫瘍、甲状腺乳頭がん（Kim、WWら、J Otolaryngol Head Neck Surg. 2018；47：4、1～6）、および卵巣がん（Grisham RN.ら、Cancer. 2013；119：548～554）において、BRAF変異が観察されている。

【0373】

BRAF変異は、小児および成人集団でのグレードIV神経膠腫、例えば、神経膠芽腫および神経膠肉腫、未分化星細胞腫（高悪性度腫瘍）およびWHOグレードIII未分化神経節膠腫（Berghoff, AS、Preusser M.、Curr Opin Neurol（2014）27（6）：689～696）；Schindlerら（Acta Neuropathol 121（3）：397～405、2011）；Behlingら（Diagn Pathol 11（1）：55、2016））を含む悪性原発性脳腫

10

20

30

40

50

瘍においても観察されている。

【0374】

BRAF変異は、小児および成人集団での良性原発性脳腫瘍において、例えば、WHOグレードII星細胞腫、WHOグレードII多形性黄色星状膠細胞腫(PXA)、退形成を伴う多形性黄色星状膠細胞腫、毛様細胞性星細胞腫(PA)、乳頭状頭蓋咽頭腫、神経節膠腫、星状芽細胞腫、毛様細胞性星細胞腫、非定型奇形様／横紋筋肉腫様腫瘍、横紋筋肉腫様髄膜腫(Berghoff, AS, Preusser M., Curr Opin Neurol (2014) 27 (6): 689~696; Schindlerら(Acta Neuropathol 121 (3): 397~405, 2011); Behlingら(Diagn Pathol 11 (1): 55, 2016); (Behlingら、Diagn Pathol 11 (1): 55, 2016; Brastianosら、Nat Genet 46 (2): 161~165, 2014; Doughertyら、Neuro Oncol 12 (7): 621~630, 2010; Lehmanら、Neuro Oncol 19 (1): 31~42, 2017; Mordechaisら、Pediatr Hematol Oncol 32 (3): 207~211, 2015; Myungら、Transl Oncol 5 (6): 430~436, 2012; Schindlerら、Acta Neuropathol 121 (3): 397~405, 2011))においても観察されている。

10

【0375】

BRAF変異は、再発神経芽細胞腫においても検出されている(Elvelld, TFら、Nat Genet 47 (8): 864~871, 2015)。神経芽細胞腫は、末梢神経系の小児腫瘍である。大部分の神経芽細胞腫対象は、化学治療に初めは応答する腫瘍を有するが、対象の高い割合が、治療抵抗性再発を経験することとなる。

20

【0376】

したがって、BRAF関連腫瘍、例えば、本明細書に開示の例示的なBRAF関連腫瘍のいずれかを有すると診断されているか、または同定されている対象を処置するための方法であって、対象に、治療有効量のBRAF関連腫瘍において定義されるとおりの式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。一部の実施形態では、対象は、対象もしくは対象からの生検試料においてBRAF変異を同定するための規制当局認可、例えば、FDA認可の検査もしくはアッセイの使用により、または本明細書に記載のアッセイの非限定的例のいずれかの実行により、BRAF関連腫瘍を有すると同定されているか、または診断されている。一部の実施形態では、検査またはアッセイをキットとして提供する。一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、1つまたは複数のクラスI BRAF変異(例えば、V600Eおよび／またはV600K)を有するがんであり得る。一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、1つまたは複数のクラスII変異(例えば、G469A)を有するがんであり得る。一部の実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物は、実施例1~164ならびにその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は、悪性BRAF関連腫瘍(すなわち、BRAF関連がん)である。一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAF関連CNSがんである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんは、BRAF関連転移がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性黒色腫である。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、頭蓋内LMDまたは頭蓋外LMDである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんは、原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は良性CNS腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺癌(例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌)、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前

30

40

50

立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞がん腫、血管肉腫、およびCNS腫瘍から選択される。一部の実施形態では、化合物は、実施例1～164の化合物またはその薬学的に許容できる塩から選択される。一部の実施形態では、対象は成人対象である。一部の実施形態では、対象は小児対象である。

【0377】

それを必要とする対象において腫瘍を処置するための方法であって、(a)対象において、BRAF関連腫瘍を検出するステップと；(b)対象に、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与するステップとを含む方法も提供する。これらの方法の一部の実施形態では、腫瘍は良性BRAF関連腫瘍である。これらの方法の一部の実施形態では、腫瘍は悪性BRAF関連腫瘍である。これらの方法の一部の実施形態では、腫瘍は、悪性BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の悪性BRAF関連腫瘍のいずれか）であり、上記方法はさらに、対象に、1種または複数の追加の抗がん治療、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬を投与することを含む。これらの方法の一部の実施形態では、腫瘍は、良性BRAF関連腫瘍、例えば、良性BRAF関連CNS腫瘍であり、上記方法はさらに、対象に、1種または複数の追加の抗がん治療、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬を投与することを含む。一部の実施形態では、対象を、対象または対象からの生検試料（例えば、組織または液体生検）においてBRAF変異を同定するための規制当局認可、例えば、FDA認可の検査またはアッセイの使用により、または本明細書に記載のアッセイの非限定的例のいずれかの実行により、BRAF関連腫瘍を有すると決定する。一部の実施形態では、検査またはアッセイをキットとして提供する。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は悪性BRAF関連腫瘍（すなわち、BRAF関連がん）である。一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAF関連CNSがんである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんは、BRAF関連転移がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性黒色腫である。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、頭蓋内LMDまたは頭蓋外LMDである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんは、原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は、良性CNS腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、およびCNS腫瘍から選択される。一部の実施形態では、化合物は、実施例1～164の化合物またはその薬学的に許容できる塩から選択される。一部の実施形態では、対象は成人対象である。一部の実施形態では、対象は小児対象である。

【0378】

BRAF関連腫瘍を有する対象を処置する方法であって、対象から得られた試料でアッセイを実行して、対象がBRAF変異を有する腫瘍を有することを決定するステップと、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を、BRAF変異を有すると決定された対象に投与するステップとを含む方法も提供する。これらの方法の一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は、悪性BRAF関連腫瘍（すなわち、BRAF関連がん）であり、上記方法はさらに、対象に、1種または複数の他の抗がん治療、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置を投与することを含む。これらの方法の一部の実施形態では、対象は、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置で以前に処置されている。一部の実施形態では

、対象は、B R A F 関連腫瘍を有することが疑われる対象、B R A F 関連腫瘍の1つまたは複数の症状を表示している対象、またはB R A F 関連腫瘍を発症する高いリスクを有する対象である。一部の実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはB r e a k A p a r t F I S H分析を利用する。一部の実施形態では、アッセイは、規制当局認可アッセイ、例えば、F D A 認可キットである。一部の実施形態では、アッセイは液体生検である。一部の実施形態では、生検は組織生検である。一部の実施形態では、がんはC N S がんであり、生検は液体生検（例えば、C S F）である。一部の実施形態では、がんはC N S がんであり、生検は組織生検（例えば、従来の外科手術中に得られた腫瘍試料または定位針生検、例えば、C T またはM R I 走査によりガイドされる定位針生検）である。これらの方法で 사용할 ことができる追加の非限定的アッセイは本明細書に記載されている。追加のアッセイも、当技術分野で公知である。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は悪性B R A F 関連腫瘍（すなわち、B R A F 関連がん）である。一部の実施形態では、B R A F 関連がんはB R A F 関連C N S がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連C N S がんはB R A F 関連転移がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性黒色腫である。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは、頭蓋内L M D または頭蓋外L M D である。一部の実施形態では、B R A F 関連C N S がんは原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は、良性C N S 腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、およびC N S 腫瘍から選択される。一部の実施形態では、対象は成人対象である。一部の実施形態では、対象は小児対象である。

【0379】

対象がB R A F 変異を有することを決定するために、対象から得られた試料でアッセイ（例えば、i n v i t r o アッセイ）を実行するステップを介してB R A F 関連腫瘍を有すると同定または診断されている対象において、B R A F 関連腫瘍の処置において使用するための式I、式I - A、式I I、式I I I、式I V もしくは式V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩も提供し、その際、B R A F 変異の存在が、対象がB R A F 関連腫瘍を有することを同定する。対象が、対象がB R A F 関連腫瘍を有することを同定するB R A F 変異を有するか否かを決定するために、対象から得られた試料でアッセイを実行するステップを介してB R A F 関連腫瘍を有すると同定または診断されている対象において、B R A F 関連腫瘍を処置するための医薬品を製造するための、式I、式I - A、式I I、式I I I、式I V もしくは式V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用も提供する。本明細書に記載の方法または使用のいずれかの一部の実施形態はさらに、対象の臨床記録（例えば、コンピューター読み取り可能な媒体）に、対象がアッセイの実行を介してB R A F 変異を有すると決定されており、式I、式I - A、式I I、式I I I、式I V もしくは式V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与されるべきであることを記録することを含む。一部の実施形態では、アッセイは、次世代シーケンシング、パイロシーケンシング、免疫組織化学、またはB r e a k A p a r t F I S H分析を利用する。一部の実施形態では、アッセイは、規制当局認可アッセイ、例えば、F D A 認可キットである。一部の実施形態では、アッセイは液体生検である。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は悪性B R A F 関連腫瘍（すなわち、B R A F 関連がん）である。一部の実施形態では、B R A F 関連がんはB R A F 関連C N S がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連C N S がんはB R A F 関連転移がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性黒色腫である。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは

10

20

30

40

50

転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは頭蓋内 L M D または頭蓋外 L M D である。一部の実施形態では、B R A F 関連 C N S がんは原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は良性 C N S 腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、および C N S 腫瘍から選択される。一部の実施形態では、対象は成人対象である。一部の実施形態では、対象は小児対象である。

【0380】

それを必要とする対象または B R A F 関連腫瘍を有すると同定もしくは診断されている対象における B R A F 関連腫瘍の処置において使用するための式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩も提供する。B R A F 関連腫瘍を有すると同定もしくは診断されている対象において、B R A F 関連腫瘍を処置するための医薬品を製造するための式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩の使用も提供する。一部の実施形態では、対象は、対象または対象からの生検試料において B R A F 変異を同定するための規制当局認可、例えば、F D A 認可キットを使用して、B R A F 関連腫瘍を有すると同定または診断される。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は、悪性 B R A F 関連腫瘍（すなわち、B R A F 関連がん）である。一部の実施形態では、B R A F 関連がんは、B R A F 関連 C N S がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連 C N S がんは、B R A F 関連転移がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性黒色腫である。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性非小細胞肺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、B R A F 関連転移がんは頭蓋内 L M D または頭蓋外 L M D である。一部の実施形態では、B R A F 関連 C N S がんは、原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、B R A F 関連腫瘍は、良性 C N S 腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、および C N S 腫瘍から選択される。一部の実施形態では、対象は成人対象である。一部の実施形態では、対象は小児対象である。

【0381】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかの一部の実施形態では、対象からの試料を使用して、対象が B R A F 変異を有するか否かを決定するために使用されるアッセイには、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡法、B r e a k A p a r t F I S H 分析、サザンブロッティング、ウエスタンブロッティング、F A C S 分析、ノーザンブロッティング、および P C R ベースの増幅（例えば、R T - P C R および定量リアルタイム R T - P C R）が含まれ得る。当技術分野で周知のとおり、アッセイは典型的には、例えば、少なくとも 1 つの標識核酸プローブまたは少なくとも 1 つの標識抗体もしくははその抗原結合性断片で実行される。アッセイは、B R A F 変異を検出するために当技術分野で公知の他の検出方法を利用することができる。一部の実施形態では、試料は、対象からの生体試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検サンプル）である。一部の実施形態では、対象は、B R A F 関連腫瘍を有することが疑われる対象、B R A F 関連腫瘍の 1 つまたは複数の症状を有する対象、および／または B R A F 関連腫瘍を発症する高いリスクを有する対象である。

【0382】

一部の実施形態では、生検は腫瘍生検（例えば、従来の外科手術または定位針生検中に得られた腫瘍試料、例えば、C T または M R I 走査によりガイドされる定位針生検）である。組織生検方法を、全腫瘍量および／または B R A F 変異を検出するために使用するこ

とができる。

【0383】

一部の実施形態では、BRAF変異を、液体生検（液体生検または液相生検と様々に称される）を使用して同定することができる。例えば、Karachaliouら、「Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment」、Ann. Transl. Med.、3（3）：36、2016を参照されたい。液体生検方法を、全腫瘍量および／またはBRAF変異を検出するために使用することができる。液体生検は、対象から比較的容易に得られる生体試料で（例えば、単純な採血により）実行することができ、一般的に、腫瘍量および／またはBRAF変異を検出するために使用される従来の方法よりも侵襲性が低い。一部の実施形態では、液体生検を、BRAF変異の存在を従来の方法よりも早い段階で検出するために使用することができる。一部の実施形態では、液体生検で使用される生体試料には、CSF、血液、血漿、尿、唾液、痰、気管支肺泡灌注、胆汁、リンパ液、囊胞液、糞便、腹水、およびそれらの組合せが含まれ得る。一部の実施形態では、液体生検を、循環腫瘍細胞（CTC）を検出するために使用することができる。一部の実施形態では、液体生検を、血液中遊離DNAを検出するために使用することができる。一部の実施形態では、液体生検を使用して検出される血液中遊離DNAは、腫瘍細胞に由来する循環腫瘍DNA（ctDNA）である。ctDNAの分析（例えば、限定ではないが、次世代シーケンシング（NGS）、従来のPCR、デジタルPCR、またはマイクロアレイ分析などの感度検出技法を使用）を使用して、BRAF変異を同定することができる。

【0384】

一部の実施形態では、液体生検を使用して同定されるBRAF変異は、対象に存在するがん細胞（例えば、腫瘍）にも存在する。一部の実施形態では、BRAF変異の種類のいずれも、液体生検を使用して検出することができる。一部の実施形態では、液体生検により同定される遺伝子変異は、対象を特定の処置のための候補として同定するために使用することができる。例えば、対象におけるBRAF変異の検出は、その対象が式I、式II-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与を含む処置に応答するであろうことを示し得る。

【0385】

「腫瘍負荷量」とも称される「腫瘍量」は、全身に分布する腫瘍物質の全量を指す。腫瘍量は、リンパ節および骨髄を含む全身のがん細胞の総数または腫瘍の全体サイズを指す。腫瘍量は、例えば、対象から除去した際に腫瘍の寸法を、例えば、キャリパーを使用して測定することなどにより、当技術分野で公知の様々な方法により、または体内にある間に、撮像技法、例えば、磁気共鳴画像（MRI）スキャン、コンピューター断層撮影法（CT）、マルチ検出器CT（MDCT）、陽電子放射型断層撮影法（PET）、X線、超音波、または骨スキャンを使用して決定することができる。

【0386】

「腫瘍サイズ」または「腫瘍のサイズ」という用語は、腫瘍の長さおよび幅として測定され得る腫瘍の全サイズを指す。腫瘍サイズは、例えば、対象から除去した際に腫瘍の寸法を、例えば、キャリパーを使用して測定することなどにより、当技術分野で公知の様々な方法により、または体内にある間に、撮像技法、例えば、MRIスキャン、骨スキャン、超音波、またはCTを使用して決定することができる。

【0387】

液体生検は、処置を対象に投与した後に、限定ではないが、疾患の進行または処置の有効性を含む1つまたは複数の臨床関連パラメーターを決定するために、診断経過、モニタリング経過、および／または処置経過中に複数時点で実行することができる。例えば、第1の液体生検を第1の時点で実行することができ、第2の液体生検を診断経過、モニタリング経過、および／または処置経過中に第2の時点で実行することができる。一部の実施形態では、第1の時点は、対象を疾患を有すると診断する前の時点（例えば、対象が健康であるとき）であり得、第2の時点は、対象が疾患を発症した後の時点であり得る（例え

ば、第2の時点をも、対象が疾患を有すると診断するために使用することができる）。一部の実施形態では、第1の時点は、対象が疾患を有すると診断する前の時点（例えば、対象が健康であるとき）で、その時点の後に対象をモニタリングする時点であり得、第2の時点は、対象をモニタリングした後の時点であり得る。一部の実施形態では、第1の時点は、疾患を有すると対象を診断した後の時点で、その時点の後に処置を対象に投与する時点であり得、第2の時点は、処置を投与した後の時点であり得；そのような場合、第2の時点は、処置の有効性（例えば、第1の時点で検出された遺伝子変異が発生量において減少しているか、または非検出であるかどうか）を評価するために使用することができる。一部の実施形態では、対象に投与される処置は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含み得る。

10

【0388】

一実施形態では、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、悪性腫瘍を有する対象を処置するために、単独で、または1種または複数の異なる形態の処置と組み合わせて使用することができる。例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、同じか、または異なる作用機序により作用する1種または複数の追加の抗がん治療、例えば、外科手術、放射線治療、および／または抗がん薬と組み合わせて使用することもできる。一実施形態では、1種または複数の追加の治療、例えば、外科手術、放射線治療、および／または抗がん薬と組み合わせた式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での、BRAF関連悪性腫瘍を有する対象の処置は、単剤治療としての式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物または薬学的に許容できる塩での同じ対象または同様の対象の処置と比較した場合に、治療効力の増大を有し得る。

20

【0389】

したがって、一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、対象に（i）治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩を単剤治療として、または（ii）治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を1種または複数の追加の抗がん治療と組み合わせて投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象に第2の抗がん治療を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、第2の抗がん治療は第2の抗がん薬である。

30

【0390】

追加の抗がん治療と組み合わせて使用するための式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用するための追加の抗がん治療も本明細書において提供する。

40

【0391】

追加の抗がん治療と同時投与することによりBRAF関連腫瘍を処置する際に使用するための式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩も本明細書において提供する。式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と同時投与することによりBRAF関連腫瘍を処置する際に使用するための追加の抗がん治療も本明細書において提供する。

【0392】

50

一部の実施形態では、対象に、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与前に、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外の１種または複数の抗がん治療を投与する。一部の実施形態では、１種または複数の抗がん治療を、外科手術および／または放射線治療、および／または同じか、もしくは異なる作用機序により作用する抗がん薬から選択する。例えば、一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与前に、腫瘍の少なくとも部分的な切除を受けてよい。一部の実施形態では、腫瘍の少なくとも部分的な切除による処置は、１つまたは複数の用量の式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与前に腫瘍（例えば、腫瘍量）のサイズを減少させる。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与前に、放射線治療を受けてよい。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与前に、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外の１種または複数抗がん薬での処置を受けてよい。一部の実施形態では、対象は、先行する治療に対して耐性または不耐性であるがんを有する。

【０３９３】

したがって、一部の実施形態では、ＢＲＡＦ関連腫瘍を有する対象を処置する方法であって、（ｉ）ある期間中に、１種または複数の抗がん治療を対象に投与するステップと、（ｉｉ）（ｉ）の後に、（ａ）式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を単剤治療として、または（ｂ）式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を１種または複数の追加の抗がん治療と組み合わせて投与するステップとを含む方法を本明細書において提供する。

【０３９４】

一部の実施形態では、腫瘍を有する対象を処置するために、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、１種または複数の抗がん治療（例えば、外科手術、放射線治療、および／または同じか、もしくは異なる作用機序により作用する抗がん薬）の投与前に投与することができる。例えば、一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与後に、腫瘍の少なくとも部分的な切除を受けてよい。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩の投与後に、放射線治療を受けてよい。一部の実施形態では、それを必要とする対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外の化合物１種または複数の抗がん薬の投与前に、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置を受けてよい。一実施形態では、式Ⅰの化合物は、実施例１～１６４またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

【０３９５】

したがって、一部の実施形態では、ＢＲＡＦ関連腫瘍を有する対象を処置する方法であって、（ｉ）ある期間中に式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴ、またはその薬学的に許容できる塩を投与するステップと、（ｉｉ）前記期間の後に、１種または複数の抗がん治療を投与するステップとを含む方法を本明細書において提供する。例えば、それを必要とする対象に、１つまたは複数の用量の式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、次いで、腫瘍の少なくとも部分的な切除を施すことができる。一部の実施形態では、１つまたは複数の用量の式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式

Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処理は、腫瘍の少なくとも部分的な切除の前に、腫瘍のサイズ（例えば、腫瘍量）を減少させる。一実施形態では、式Iの化合物は、実施例1～164から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【0396】

上記方法のいずれかの一部の実施形態では、追加の抗がん治療は、外科手術、放射線治療、および／または同じか、もしくは異なる作用機序により作用する抗がん薬である。

【0397】

上記の方法のいずれかにより式I、IIもしくはIIIの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる追加の抗がん薬の非限定的例には、これに限定されないが、MEK阻害薬、BRAF阻害薬（例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVまたは式Vの化合物以外のBRAF阻害薬）、EGFR阻害薬、HER2および／またはHER3の阻害薬、AxL阻害薬、PI3K阻害薬、およびSOS1阻害薬）、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療、ならびに免疫療法を含む免疫標的薬が含まれる。

【0398】

一実施形態では、上記方法のいずれかに従って式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は標的治療薬である。本明細書で使用される場合の「標的治療薬」には、すべての急速に分裂する細胞を（例えば、従来の細胞傷害性化学治療を用いて）単純に妨害するのではなく、発がん現象および腫瘍成長に必要なとされる特異的な標的分子を妨害することによりがん細胞の増殖を遮断する分子が含まれ、それを指し、それらには、これに限定されないが、受容体チロシンキナーゼ標的治療薬、シグナル伝達経路阻害薬（例えば、Ras-Raf-MEK-ERK経路阻害薬、PI3K-Akt-mTOR-S6K経路阻害薬（「PI3K阻害薬」））、およびアポトーシス経路の調節薬が含まれる。

【0399】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかに従って式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、MEK阻害薬である。一実施形態では、MEK阻害薬は、ピニメチニブ、トラメチニブ、コピメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-（2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（シクロプロピルメトキシ）-3,4-ジフルオロベンズアミド（CI-1040）、3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン（TAK-733）、またはその薬学的に許容できる塩である。MEK阻害薬の追加の例には、WO03/077914、WO2005/023759、WO2005/051301、米国特許第7,517,994号、米国特許第7,732,616号、WO2005/051906、WO2005/051302、WO2005/051300、およびWO2007/044084に開示の化合物が含まれる。一部の実施形態では、MEK阻害薬は、ピニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。

【0400】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかにより式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、式I、式I-A、式II、式III、式IVまたは式Vの化合物以外の別のBRAF阻害薬である。他のBRAF阻害薬の非限定的例には、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-（5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル）-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド（PLX4720）、(3R)-N-（3-[5-（2-シクロプロピルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル）-2,4-ジフルオロフェニル）-3-フルオロピロリジン-1-スルホンア

10

20

30

40

50

ミド (P L X 8 3 9 4)、およびその薬学的に許容できる塩、ならびに例えば、
N - (3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - メチル - 3 - (メチル - d 3) - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - フェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - {2 - クロロ - 3 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ] - 4 - フルオロフェニル} プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (3 - クロロ - 4 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロパン - 1 - スルホンアミド; および

N - {2 - クロロ - 3 - [(3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ] - 4 - フルオロフェニル} - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物を含む、P C T 公報 W O 2 0 2 0 / 2 6 1 1 5 6 A 1 として 2 0 2 0 年 1 2 月 3 0 日 公開の国際出願 P C T / I B 2 0 2 0 / 0 5 5 9 9 2 に開示の化合物が含まれる。一実施形態では、B R A F 阻害薬は、エンコラフェニブまたはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、B R A F 阻害薬は、N - (2 - クロロ - 3 - ((3, 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロプロパン - 1 - スルホンアミドまたはその薬学的に許容できる塩である。B R A F 阻害薬の追加の例は当技術分野で公知である。

【0401】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかに従って式 I、式 I - A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、E G F R 阻害薬である。E G F R 阻害薬の非限定的例には、セツキシマブ (E r b i t u x (登録商標))、パニツムマブ (V e c t i b i x (登録商標))、オシメルチニブ (m e r e l e c t i n i b、T a g r i s s o (登録商標))、エルロチニブ (T a r c e v a (登録商標))、ゲフィチニブ (I r e s s a (登録商標))、ネシツムマブ (P o r t r a z z a (商標))、ネラチニブ (N e r l y n x (登録商標))、ラパチニブ (T y k e r b (登録商標))、バンデタニブ (C a p r e l s a (登録商標))、ブリガチニブ (A l u n b r i g (登録商標)) ならびに両方ともそれらの全体が参照により本明細書に援用される P C T 公報 W O 2 0 1 9 / 0 7 1 3 5 1 および W O 2 0 1 7 / 1 1 7 6 8 0 に開示の E G F R の阻害薬が含まれる。E G F R 阻害薬の追加の例は、当技術分野で公知である。一実施形態では、E G F R 阻害薬はセツキシマブである。

【0402】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかに従って式 I、式 I - A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、H E R 2 および/または H E R 3 阻害薬である。H E R 2 およ

10

20

30

40

50

び／またはHER3阻害薬の非限定的例には、ラパチニブ、カネルチニブ、(E)-2-メトキシ-N-(3-(4-(3-メチル-4-(6-メチルピリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)キナゾリン-6-イル)アリル)アセトアミド(CP-724714)、サピチニブ、7-[4-[4-(3-エチルフェニル)アミノ]-7-メトキシ-6-キナゾリニル]オキシ-N-ヒドロキシ-ヘプタンアミド(CUDC-101)、ムブリチニブ、6-[4-[4-(4-エチルピペラジニン-1-イル)メチル]フェニル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE788)、イルビニチニブ(ツカチニブ)、ポジオチニブ、N-[4-[1-[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)シクロヘキシル]-4-アミノ-3-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル]-2-メトキシフェニル]-1-メチル-2-インドールカルボキサミド(KINO01-111)、7-シクロペンチル-5-(4-フェノキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン(KINO01-051)、6,7-ジメトキシ-N-(4-フェノキシフェニル)キナゾリン-4-アミン(KINO01-30)、ダサチニブ、およびボスチニブが含まれる。

【0403】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかにより式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、Ax1阻害薬である。Ax1阻害薬の非限定的例には、ベムセンチニブ、YW327.6S2(モノクローナル抗体)、GL2I.T(デコイ受容体)、2-(5-クロロ-2-(4-(4-メチルピペラジニン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(TP-0903)、3-[2-[3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]アミノ]-5-メチル-7Hピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-ベンゼンアセトニトリル(SGI-7079)、ギルテリチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、スニチニブ、ホレチニブ、アムバチニブ、グレサチニブ、N-(4-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)オキシ)-3-フルオロフェニル)-4-エトキシ-1-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(BMS777607)、メレスチニブ、(Z)-3-(3-(4-(モルホリノメチル)-1H-ピロル-2-イル)メチレン)-2-オキソインドリン-5-イル)メチル)チアゾリジン-2,4-ジオン(S49076)、および(R)-N-(3-フルオロ-4-(3-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミドが含まれる。

【0404】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、SOS1阻害薬である。SOS1阻害薬の非限定的例には、その全体が参照により本明細書に援用されるPCT公報WO2018/115380に開示のものが含まれる。

【0405】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、PI3K阻害薬である。非限定的例には、ブパルリシブ(BKM120)、アルペリシブ(BYL719)、サモトリシブ(LY3023414)、8-[(1R)-1-[3,5-ジフルオロフェニル]アミノ]エチル]-N,N-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(AZD8186)、テナリシブ(RP6530)、ボクスタリシブ塩酸塩(SAR-245409)、ゲダトリシブ(PF-05212384)、パヌリシブ(P-7170)、タセリシブ(GDC-0032)、トランス-2-アミノ-8-[4-(2-ヒドロキシエ

10

20

30

40

50

トキシ) シクロヘキシル] - 6 - (6-メトキシピリジン-3-イル) - 4-メチルピリ
 ド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (PF-04691502)、デュベリ
 シブ (ABBV-954)、N2- [4-オキソ-4- [4- (4-オキソ-8-フェニ
 ル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル) モルホリン-4-イウム-4-イルメトキシ]
 ブチリル] -L-アルギニル-グリシル-L-アスパルチル-L-セリンアセタート (S
 F-1126)、ピクチリシブ (GDC-0941)、2-メチル-1- [2-メチル-
 3- (トリフルオロメチル) ベンジル] -6- (モルホリン-4-イル) -1H-ベンゾ
 イミダゾール-4-カルボン酸 (GSK2636771)、イデラリシブ (GS-110
 1)、ウムブラリシブトシル酸塩 (TGR-1202)、ピクチリシブ (GDC-094
 1)、コパンリシブ塩酸塩 (BAY84-1236)、ダクトリシブ (BEZ-235)
 、1- (4- [5- [5-アミノ-6- (5-tert-ブチル-1, 3, 4-オキサジ
 アゾール-2-イル) ピラジン-2-イル] -1-エチル-1H-1, 2, 4-トリアゾ
 ール-3-イル] ピペリジン-1-イル) -3-ヒドロキシプロパン-1-オン (AZD
 -8835)、5- [6, 6-ジメチル-4- (モルホリン-4-イル) -8, 9-ジヒ
 ドロ-6H- [1, 4] オキサジノ [4, 3-e] プリン-2-イル] ピリミジン-2-
 アミン (GDC-0084) エベロリムス、ラパマイシン、ペリホシン、シロリムス、お
 よびテムシロリムスが含まれる。

【0406】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式I
 Vもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することが
 できる抗がん薬は、免疫治療である。「免疫治療」という用語は、免疫系を調節する薬剤
 を指す。一部の実施形態では、免疫治療は、免疫系の調節因子の発現および／または活性
 を増大させることができる。一部の実施形態では、免疫治療は、免疫系の調節因子の発現
 および／または活性を低下させることができる。一部の実施形態では、免疫治療は、免疫
 細胞を動員する、および／またはその活性を増強することができる。

【0407】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式I
 Vもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することが
 できる免疫治療は、抗体治療 (例えば、モノクローナル抗体、コンジュゲート抗体) であ
 る。一部の実施形態では、抗体治療は、ベバシズマブ (Mvastin (商標)、Avas
 tin (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、アベルマ
 ブ (Bavencio (登録商標))、リツキシマブ (MabThera (商標)、Ri
 tuxan (登録商標))、エドレコロマブ (Panorex)、ダラツムマブ (Dar
 zalex (登録商標))、オララツマブ (Lartuvo (商標))、オフアツムマ
 ブ (Arzerra (登録商標))、アレムツズマブ (Campath (登録商標))、
 セツキシマブ (Erbix (登録商標))、オレゴボマブ、ペムプロリズマブ (Ke
 ytruda (登録商標))、ジヌチキシマブ (Unituxin (登録商標))、オビ
 ヌツズマブ (Gazyva (登録商標))、トレメリムマブ (CP-675, 206)、
 ラムシルマブ (Cyramza (登録商標))、ウブリツキシマブ (TG-1101)、
 パニツムマブ (Vectibix (登録商標))、エロツズマブ (Empliciti (商
 標))、ネシツムマブ (Portrazza (商標))、シルムツズマブ (UC-96
 1)、イブリツモマブ (Zevalin (登録商標))、イサツキシマブ (SAR650
 984)、ニモツズマブ、フレソリムマブ (GC1008)、リリルマブ (INN)、モ
 ガムリズマブ (Poteligeo (登録商標))、フィクラツズマブ (AV-299)
 、デノスマブ (Xgeva (登録商標))、ガニツマブ、ウレルマブ、ピジリズマブ、ア
 マツキシマブ、ブリナツモマブ (AMG103; Blynicyto (登録商標)) または
 ミドスタウリン (Rydapt) である。

【0408】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式I
 Vもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することが

できる免疫治療は、抗体－薬物コンジュゲートである。一部の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートは、ゲムツズマブ・オゾガマイシン（Mylotarg（商標）、イノツズマブ・オゾガマイシン（Besponsa（登録商標））、ブレンツキシマブ・ベドチン（Adcetris（登録商標））、アドートラスツズマブ・エムタンシン（TDM-1；Kadcyla（登録商標））、ミルベツキシマブ・ソラブタンシン（IMGN853）またはアネツマブ・ラブタンシンである。

【0409】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療には、毒素が含まれる。一部の実施形態では、免疫治療は、デニロイキン・ジフチトクス（Ontak（登録商標））である。

10

【0410】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、サイトカイン治療である。一部の実施形態では、サイトカイン治療は、インターロイキン2（IL-2）治療、インターフェロナルファ（IFN α ）治療、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）治療、インターロイキン12（IL-12）治療、インターロイキン15（IL-15）治療、インターロイキン7（IL-7）治療またはエリスロポイエチン- α （EPO）治療である。一部の実施形態では、IL-2治療は、アルデスロイキン（Proleukin（登録商標））である。一部の実施形態では、IFN α 治療は、IntronA（登録商標）（Roferon-A（登録商標））である。一部の実施形態では、G-CSF治療は、フィルグラスチム（Neupogen（登録商標））である。

20

【0411】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、免疫チェックポイント阻害薬である。一部の実施形態では、免疫治療は、1種または複数の免疫チェックポイント阻害薬を含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害薬は、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬またはPD-L1阻害薬である。一部の実施形態では、CTLA-4阻害薬は、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））またはトレメリムマブ（CP-675,206）である。一部の実施形態では、PD-1阻害薬は、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））またはニボルマブ（Opdivo（登録商標））である。一部の実施形態では、PD-L1阻害薬は、アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））、アベルマブ（Bavencio（登録商標））またはデュルバルマブ（Imfinzi（商標））である。一部の実施形態では、PD-1阻害薬はRN888（ササンリマブ）である。

30

【0412】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、mRNAベースの免疫治療である。一部の実施形態では、mRNAベースの免疫治療は、CV9104である（例えば、Rauschら（2014）Human Vaccine Immunother 10（11）：3146～52；およびKublerら（2015）J. Immunother Cancer 3：26を参照されたい）。

40

【0413】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、腫瘍崩壊性ウイルス治療である。一部の実施形態では、腫瘍崩壊性ウイルス治療は、タリモジンラヘルパレプベク（talimogene laherparepvec）（T-VEC；Imlygic（登録商標））である。

50

【0414】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、がんワクチンである。一部の実施形態では、がんワクチンは、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンである。一部の実施形態では、HPVワクチンは、Gardasil（登録商標）、Gardasil9（登録商標）またはCervarix（登録商標）である。一部の実施形態では、がんワクチンは、B型肝炎ウイルス（HBV）ワクチンである。一部の実施形態では、HBVワクチンは、Engerix-B（登録商標）、Recombivax HB（登録商標）またはGI-13020（Tarmogen（登録商標））である。一部の実施形態では、がんワクチンは、Twinrix（登録商標）またはPediarix（登録商標）である。一部の実施形態では、がんワクチンは、BiovacID（登録商標）、Oncophage（登録商標）、GVAX、ADXS11-001、ALVAC-CEA、PROSTVAC（登録商標）、Rindopepimut（登録商標）、CimaVax-EGF、ラプロイセル-T（APC8024；Neuvence（商標））、GRNVAC1、GRNVAC2、GRN-1201、ヘプコルテスペンリシムト-L（Hepko-V5）、DCVAX（登録商標）、SCIB1、BMT CTN 1401、PrCa VBIR、PANVAC、ProstateAtak（登録商標）、DPX-Survivac、またはviagenpumatucel-L（HS-110）である。

10

【0415】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、ペプチドワクチンである。一部の実施形態では、ペプチドワクチンは、ネリペピムト-S（E75）（NeuVax（商標））、IMA901、またはSurvaxM（SVN53-67）である。一部の実施形態では、がんワクチンは、免疫原性個別化ネオアンチゲンワクチンである（例えば、Ottら（2017）Nature 547：217～221；Sahinら（2017）Nature 547：222～226を参照されたい）。一部の実施形態では、がんワクチンは、RGSH4K、またはNEO-OPV-01である。一部の実施形態では、がんワクチンは、DNAベースのワクチンである。一部の実施形態では、DNAベースのワクチンは、マンマグロビン-A DNAワクチンである（例えば、Kimら（2016）OncoImmunology 5（2）：e1069940を参照されたい）。

20

30

【0416】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる免疫治療は、細胞免疫治療（例えば、養子T細胞治療、樹状細胞治療、ナチュラルキラー細胞治療）である。一部の実施形態では、細胞免疫治療は、シプロイセル-T（APC8015；Provence（商標）；Plosker（2011）Drugs 71（1）：101～108）である。一部の実施形態では、細胞免疫治療には、キメラ抗原受容体（CAR）を発現する細胞が含まれる。一部の実施形態では、細胞免疫治療は、CAR-T細胞治療である。一部の実施形態では、CAR-T細胞治療はチサゲンレクローセル（Kymriah（商標））である。

40

【0417】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、細胞傷害性化学治療薬である。細胞傷害性化学治療薬の非限定的例には、三酸化ヒ素、ブレオマイシン、カバジタキセル、カペシタビン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロフォスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、フォリン酸、ゲムシタビン、イリノテカン、ロムスチン、メトトレキサート、マイトマイシンC、オキサリプラ

50

チン、パクリタキセル、ペメトレキセド、テモゾロミド、およびビンクリスチン、およびその組合せ、例えば、Nordic FLOX（フルオロウラシル、フォリン酸およびオキサリプラチン）、FOLFIRI（オキサリプラチン、イリノテカンおよびフルオロウラシル）、FOLFIRI（フォリン酸、フルオロウラシルおよびイリノテカン）またはCAPEOX（カペシタビンおよびオキサリプラチン）が含まれる。

【0418】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかに従って式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬は、血管新生標的治療である。血管新生標的治療の非限定的例には、アフリベルセプトおよびベバシズマブが含まれる。

10

【0419】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかに従って式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん薬には、アポトーシス経路の調節薬（例えば、オバタクラックス（obataclax））が含まれる。

【0420】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん治療は、放射線治療である。放射線治療の非限定的例には、体外放射線ビーム治療（例えば、キロボルテージX線またはメガボルテージX線を用いる体外ビーム治療）または体内放射線治療が含まれる。体内放射線治療（小線源治療とも呼ばれる）は、例えば、低線量体内放射線治療または高線量体内放射線治療の使用を含み得る。低線量体内放射線治療は、例えば、対象内のがん組織に、またはその近傍に小さな放射性ペレット（シードとも呼ばれる）を挿入することを含む。高線量体内放射線治療は、例えば、対象内のがん組織に、またはその近傍に薄い管（例えば、カテーテル）またはインプラントを挿入し、その薄い管またはインプラントに、放射線装置を用いて高線量の放射線を送達することを含む。がんを有する対象で放射線治療を実行するための方法は当技術分野で公知である。腫瘍がCNS腫瘍である実施形態では、放射線治療には、全脳放射線治療（WBRT）またはCyberknife（登録商標）、XKnife（登録商標）、ガンマナイフ（登録商標）、もしくはExactrac（登録商標）などの定位放射線手術（SRS）が含まれ得る。

20

30

【0421】

一部の実施形態では、上記方法のいずれかで式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩と組み合わせて使用することができる抗がん治療は外科手術である。外科手術の非限定的例には、例えば、開放外科手術または最小侵襲外科手術が含まれる。外科手術には、例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除、全腫瘍の除去、腫瘍の減量、または対象において疼痛もしくは圧迫の原因となっている腫瘍の除去が含まれ得る。がんを有する対象で開放外科手術および最小侵襲外科手術を実行するための方法は、当技術分野で公知である。

【0422】

一部の実施形態では、追加の治療には、上に列挙した治療またはBRAF変異を有するがんにおける標準治療である抗がん薬のいずれか1つが含まれる。

40

【0423】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にMEK阻害薬（例えば、本明細書に開示のMEK阻害薬のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、MEK阻害薬は、ビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、式Iの化合物は、実施例1～164またはその薬学的に許容できる塩

50

から選択される化合物である。

【0424】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にBRAF阻害薬（例えば、第2の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む、本明細書に開示のBRAF阻害薬のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、化合物は、実施例1～164、またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

10

【0425】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にEGFR阻害薬（例えば、本明細書に開示のEGFR阻害薬のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、化合物は、実施例1～164から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、腫瘍は肺がんである。

【0426】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象に、HER2および／またはHER3の阻害薬を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、化合物は、実施例1～164またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

20

【0427】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象にAxL阻害薬（例えば、本明細書に開示のAxL阻害薬のいずれか）を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、化合物は、実施例1～164またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

30

【0428】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にSOS1阻害薬（例えば、本明細書に開示のSOS1阻害薬のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、上記化合物は、実施例1～164またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

40

【0429】

一実施形態では、BRAF関連腫瘍（例えば、本明細書に記載のBRAF関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にシグナル伝達阻害薬（例えば、本明細書に開示のシグナル伝達阻害薬のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、上記化合物は、実施例1～164またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

【0430】

50

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の B R A F 関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与し、その際、前記期間中に、対象にチェックポイント阻害剤（例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害剤のいずれか）を投与することを含む方法を本明細書において提供する。一実施形態では、上記化合物は、実施例 1 ～ 1 6 4 ならびにその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

【0431】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の B R A F 関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象にアポトーシス経路の調節薬（例えば、本明細書に開示のアポトーシス経路の調節薬のいずれか）を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、上記化合物は、実施例 1 ～ 1 6 4、またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

10

【0432】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の B R A F 関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象に細胞傷害性化学治療薬（例えば、本明細書に開示の細胞傷害性化学治療薬のいずれか）を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、上記化合物は、実施例 1 ～ 1 6 4 またはその薬学的に許容できる塩から選択される化合物である。

20

【0433】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の B R A F 関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象に血管新生標的治療（例えば、本明細書に開示の血管新生標的治療のいずれか）を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、式 I の化合物は、実施例 1 ～ 1 6 4 から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

30

【0434】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍（例えば、本明細書に記載の B R A F 関連腫瘍のいずれか）を有する対象を処置する方法であって、治療有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩をある期間にわたって投与することを含み、その際、前記期間中に対象に免疫標的薬（例えば、本明細書に開示の免疫標的薬のいずれか）を投与する、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、式 I の化合物は、実施例 1 ～ 1 6 4 から選択される化合物またはその薬学的に許容できる塩である。

【0435】

それを必要とする対象において、B R A F 関連腫瘍を処置するための医薬組合せであって、（a）式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、（b）少なくとも 1 種の追加の抗がん薬（例えば、本明細書に記載か、または当技術分野で公知の例示的な追加の抗がん薬のいずれか）とを含み、その際、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、少なくとも 1 種の追加の抗がん薬とが、腫瘍を処置するために同期で、別々に、または連続的に使用するために別々に製剤化されていて、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬との量が一緒に、腫瘍の処置において有効である、医薬組合せ；（i i）腫瘍を処置するための医薬品を調製するための、そのような組合せの使用；ならびに（

40

50

i i i) 同期で、別々に、または連続的に使用するための組合せ製剤として、そのような組合せを含む市販用パッケージまたは製品；ならびにそれを必要とする対象において腫瘍を処置する方法も本明細書において提供する。

【0436】

本明細書で使用される場合の「医薬組合せ」という用語は、活性成分の非固定組合せを指す。「非固定組合せ」という用語は、式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、少なくとも1種の追加の抗がん薬とが別々の組成物または投薬量として製剤化されていて、したがってそれらを同期で、同時に、または可変的な介入時間で連続的に、それを必要とする対象に投与することができ、そのような投与が対象の体内で2種以上の化合物の有効なレベルを与えることを意味する。これらは、カクテル治療、例えば、3種以上の活性成分の投与にも当てはまる。

【0437】

したがって、BRAF関連腫瘍を処置する方法であって、それを必要とする対象に、腫瘍を処置するために同期で、別々に、または連続的に使用するために(a)式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、(b)追加の抗がん薬とを含む前記腫瘍を処置するための医薬組合せを投与することを含み、式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬との量が一緒に、腫瘍の処置において有効である、方法も本明細書において提供する。一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、悪性腫瘍であり、追加の抗がん薬は、抗がん薬、例えば、本明細書に記載の抗がん薬のいずれかである。一部の実施形態では、式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬とを同時に、別々の投薬として投与する。一部の実施形態では、式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、追加の抗がん薬とを別々の投薬として、任意の順序で連続的に、例えば、毎日または間欠的投薬で、合わせて治療有効量で投与する。追加の抗がん薬を1つまたは複数の用量の式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物と共に、同じか、または別々の剤形の一部として、同じか、または異なる投与経路により、および／または同じか、または異なる投与スケジュールで、当業者に公知の標準的な薬務に従って投与することができる。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は、悪性BRAF関連腫瘍（すなわち、BRAF関連がん）である。一部の実施形態では、BRAF関連がんは、BRAF関連CNSがんである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんはBRAF関連転移がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性黒色腫である。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性結腸直腸がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性非小細胞肺癌である。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性甲状腺がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、転移性卵巣がんである。一部の実施形態では、BRAF関連転移がんは、頭蓋内LMDまたは頭蓋外LMDである。一部の実施形態では、BRAF関連CNSがんは、原発性脳腫瘍である。一部の実施形態では、BRAF関連腫瘍は、良性CNS腫瘍である。一部の実施形態では、がんは、肺がん（例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、およびCNS腫瘍から選択される。

【0438】

本明細書に記載の方法のいずれかの一部の実施形態では、対象は、BRAF関連腫瘍（例えば、良性、悪性、または転移性腫瘍）を有し、その際、対象は、先行治療または標準的な治療（例えば、式Ⅰ、式Ⅰ-A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物またはその薬学的に許容できる塩以外の1種または複数抗がん薬での処置および／または放射線治療および／または外科手術）で処置されたことがあり、前記BRAF関連腫瘍が、前記先行治療に対して耐性または不耐容になっている。一部の実施形態では、対象は、標

準治療を受けていないBRAF関連腫瘍（例えば、局所進行または転移性腫瘍）を有する。一実施形態では、方法は、実施例1～164、またはその薬学的に許容できる塩から選択される式Iの化合物を投与することを含む。

【0439】

したがって、一実施形態では、1種または複数の抗がん治療（例えば、抗がん薬、放射線治療および／または外科手術）で以前に処置された、BRAF関連腫瘍を有する対象を処置する方法であって、対象に、治療有効量の式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む、方法を本明細書において提供する。一実施形態では、BRAF関連腫瘍は、前記先行治療に対して耐性になっている。一実施形態では、がんは、クラスII変異を有するBRAF関連がんである。一実施形態では、クラスII変異は、非V600変異である。一実施形態では、非V600変異は、G469A、G469R、G469V、K601E、K601N、K601T、L597QまたはL597Vである。一実施形態では、非V600変異はG469Aである。一実施形態では、クラスII変異は、BRAFSプライスバリエーションである。一実施形態では、BRAFSプライスバリエーションは、エクソン4～8（p61BRAF（V600E）としても公知）、エクソン4～10、エクソン2～8またはエクソン2～10を欠いている。一実施形態では、BRAFSプライスバリエーションはp61BRAF（V600E）である。クラスII変異を有するBRAF関連がんの非限定的例には、肺がん（例えば、非小細胞肺癌および小細胞肺癌）、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、膵臓癌、虫垂がん、小腸がん、頭頸部扁平上皮細胞癌、血管肉腫、およびCNS腫瘍が含まれる。

【0440】

一実施形態では、BRAF関連がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩で処置する前に、単独か、または別の抗がん薬と組み合わせたBRAF阻害薬（すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬）で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド、(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、先行BRAF阻害薬で処置されたBRAF関連がんは、BRAF V600変異がん（例えば、BRAF V600EまたはBRAF V600K変異がん）であった。一実施形態では、BRAF関連がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、BRAF関連がんは、前記先行処置中またはその後に、BRAF V600耐性変異を発現した。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に、脳転移を発生させた。

【0441】

一実施形態では、BRAF関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置の前に、BRAF阻害薬（すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬）での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド、(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-

フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置中、またはその後に、BRA F V600E耐性変異を発現した。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に、脳転移を発生させた。

【0442】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置の前に、BRA F阻害薬（例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRA F阻害薬）およびMEK阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド、および(3R)-N-(3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロリジン-3-イル]カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ならびにビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド（CI-1040）、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン（TAK-733）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ならびにビニメチニブ、トラメチニブ、およびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩、およびビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ダブラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩、およびトラメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩およびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩で以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置中、またはその後に、BRA F V600E耐性変異を発現した。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に、脳転移を発生させた。

【0443】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置の前に、1種または複数のチェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬）での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、イピリウムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0444】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処

10

20

30

40

50

置前に、1種または複数のPI3Kの阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、ブパルリシブ(BKM120)、アルペリシブ(BYL719)、サモトリシブ(LY3023414)、8-[(1R)-1-[(3,5-ジフルオロフェニル)アミノ]エチル]-N,N-ジメチル-2-(モルホリン-4-イル)-4-オキソ-4H-クロメン-6-カルボキサミド(AZD8186)、テナリシブ(RP6530)、ボクスタリシブ塩酸塩(SAR-245409)、ゲダトリシブ(PF-05212384)、パヌリシブ(P-7170)、タセリシブ(GDC-0032)、トランス-2-アミノ-8-[[4-(2-ヒドロキシエトキシ)シクロヘキシル]-6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン(PF-04691502)、デュベリシブ(ABBV-954)、N2-[4-オキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル)モルホリン-4-イウム-4-イルメトキシ]ブチル]-L-アルギニル-グリシル-L-アスパルチル-L-セリン酢酸塩(SF-1126)、ピクチリシブ(GDC-0941)、2-メチル-1-[[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-6-(モルホリン-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸(GSK2636771)、イデラリシブ(GS-1101)、ウムブラリシブトシル酸塩(TGR-1202)、ピクチリシブ(GDC-0941)、コパンリシブ塩酸塩(BAY84-1236)、ダクトリシブ(BEZ-235)、1-(4-[5-[5-アミノ-6-(5-tert-ブチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ピスラジン(pysrazin)-2-イル]-1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシプロパン-1-オン(AZD-8835)、5-[6,6-ジメチル-4-(モルホリン-4-イル)-8,9-ジヒドロ-6H-[1,4]オキサジノ[4,3-e]プリン-2-イル]ピリミジン-2-アミン(GDC-0084)エベロリムス、ラパマイシン、ペリホシン、シロリムス、およびテムシロリムスから選択される1種または複数のPI3K阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、単独か、または組合せでのブパルリシブまたはアルペリシブで以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に、脳転移を発生させた。

【0445】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬、および1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド、および(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬ならびにイピリムマブ、ニボルマブおよびペムブロリズマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0446】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRAF阻害薬(例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは

10

20

30

40

50

式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外)、MEK阻害薬、および1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびに1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブから選択されるMEK阻害薬、ならびにイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0447】

一実施形態では、BRAF関連転移性黒色腫を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、1種または複数のアルキル化薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、テモゾロミド、ホテムスチン、ロムスチンおよびカルムスチンから選択される1種または複数のアルキル化薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、テモゾロミドで以前に処置された。一実施形態では、黒色腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0448】

一実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬、MEK阻害薬およびEGFR阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオ

ン（TAK-733）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにセツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブルラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、およびセツキシマブおよびパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩、ビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩、ならびにセツキシマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、ダブルラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩、トラメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩、およびパニツムマブで以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0449】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、EGFR阻害薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRA F変異転移性結腸直腸がん）を有する対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬ならびにエンコラフェニブ、ダブルラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド（PLX4720）、および(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置の前に、セツキシマブまたはパニツムマブでの処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0450】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、EGFR阻害薬および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬ならびに1種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRA F変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、セツキシマブまたはパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬およびNordic FLOX（フルオロウラシル、フォリン酸およびオキサリプラチン）などの1種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0451】

一部の実施形態では、BRA F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩

での処置前に、E G F R阻害薬およびB R A F阻害薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、B R A F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるE G F R阻害薬ならびにエンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-〔3-（5-クロロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-3-イルカルボニル）-2, 4-ジフルオロフェニル〕プロパン-1-スルホンアミド（P L X 4 7 2 0）、および（3 R）-N-〔〔5-（2-シクロプロピルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-3-イル〕カルボニル〕-2, 4-ジフルオロフェニル〕-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（P L X 8 3 9 4）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるB R A F阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、セツキシマブおよびパニツムマブから選択されるE G F R阻害薬ならびにエンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるB R A F阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩およびセツキシマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、ベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩およびパニツムマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、ダブラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩およびパニツムマブで以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0452】

一部の実施形態では、転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、M E K阻害薬および1種または複数のチェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、C T L A-4阻害薬、P D-1阻害薬、および／またはP D-L 1阻害薬）での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-（2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（シクロプロピルメトキシ）-3, 4-ジフルオロベンズアミド（C I-1040）、および3-〔2（R）, 3-ジヒドロキシプロピル〕-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-4, 7（3 H, 8 H）-ジオン（T A K-733）から選択されるM E K阻害薬、ならびに1種または複数のチェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、C T L A-4阻害薬、P D-1阻害薬、および／またはP D-L 1阻害薬）で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブから選択されるM E K阻害薬、ならびにイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ビニメチニブであるM E K阻害薬ならびにチェックポイント阻害薬ニボルマブおよびイピリムマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、M E K阻害薬ビニメチニブおよびチェックポイント阻害薬ペムブロリズマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、M E K阻害薬ビニメチニブおよびチェックポイント阻害薬アベルマブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、M E K阻害薬トラメチニブならびにチェックポイント阻害薬ニボルマブおよびイピリムマブで以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0453】

一部の実施形態では、B R A F関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、1種または複数のチェックポイント阻害薬（例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、C T L A-4阻害薬、P D-1阻害薬、および／またはP D-L 1阻害薬）での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、

イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される１種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ニボルマブで以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【０４５４】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、１種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、オキサリプラチン、イリノテカン、FOLFOXIRI（オキサリプラチン、イリノテカンおよびフルオロウラシル）、FOLFIRI（フォリン酸、フルオロウラシルおよびイリノテカン）またはCAPEOX（カペシタビンおよびオキサリプラチン）での処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【０４５５】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、抗体治療および１種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、ペバシズマブである抗体治療および１種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、ペバシズマブおよびイリノテカン、ペバシズマブおよびFOLFOXIRI（オキサリプラチン、イリノテカンおよびフルオロウラシル）、またはペバシズマブおよびFOLFIRI（フォリン酸、フルオロウラシルおよびイリノテカン）での処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【０４５６】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、EGFR阻害薬、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物以外のBRAF阻害薬、および１種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N－〔３－（５－クロロ－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－３－イルカルボニル）－２，４－ジフルオロフェニル〕プロパン－１－スルホンアミド（PLX4720）、および（３R）－N－（３－〔〔５－（２－シクロプロピルピリミジン－５－イル）－１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－３－イル〕カルボニル〕－２，４－ジフルオロフェニル）－３－フルオロピロリジン－１－スルホンアミド（PLX8394）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ならびに１種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、セツキシマブ、およびパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬、ベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩であるBRAF阻害薬、ならびにイリノテカンである細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置

10

20

30

40

50

中に脳転移を発症した。

【0457】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、EGFR阻害薬および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬、ならびに1種または複数の細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がん（例えば、BRAF変異体転移性結腸直腸がん）を有する対象は、セツキシマブ、およびパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬、ならびにイリノテカンまたはFOLFIRI（フォリン酸、フルオロウラシルおよびイリノテカン）である細胞傷害性化学治療薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

10

【0458】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、外科手術での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して難治性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

20

【0459】

一部の実施形態では、BRAF関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、外科手術での処置、続いて、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬、MEK阻害薬およびEGFR阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、外科手術で以前に処置され、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにセツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、外科手術で以前に処置され、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブから選択されるBRAF阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにセツキシマブおよびパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

30

40

【0460】

50

一部の実施形態では、B R A F 関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0461】

一部の実施形態では、B R A F 関連転移性結腸直腸がんを有する対象は、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）での処置、続いて、B R A F 阻害薬、M E K 阻害薬および E G F R 阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、放射線治療で以前に処置され、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N - [3 - (5 - クロロ - 1 H - ピロリジン - 3 - イルカルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル] プロパン - 1 - スルホンアミド (P L X 4 7 2 0)、および (3 R) - N - (3 - [5 - (2 - シクロプロピルピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピロリジン - 3 - イル] カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (P L X 8 3 9 4)、またはその薬学的に許容できる塩から選択される B R A F 阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2 - (2 - クロロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - N - (シクロプロピルメトキシ) - 3, 4 - ジフルオロベンズアミド (C I - 1 0 4 0)、および 3 - [2 (R), 3 - ジヒドロキシプロピル] - 6 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4, 7 (3 H, 8 H) - ジオン (T A K - 7 3 3)、またはその薬学的に許容できる塩から選択される M E K 阻害薬、ならびにセツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択される E G F R 阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、外科手術で以前に処置され、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択される B R A F 阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択される M E K 阻害薬、ならびにセツキシマブおよびパニツムマブから選択される E G F R 阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、結腸直腸がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0462】

一部の実施形態では、B R A F 関連転移性非小細胞肺癌（例えば、B R A F 変異体転移性非小細胞肺癌）を有する対象は、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、1 種または複数の E G F R 阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから独立に選択される 1 種または複数の E G F R 阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エルロチニブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、ゲフィチニブで以前に処置された。一実施形態では、対象は、エルロチニブおよびゲフィチニブで以前に処置された。一実施形態では、非小細胞肺癌は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0463】

一部の実施形態では、B R A F 関連転移性非小細胞肺癌を有する対象は、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外の B R A F 阻害薬での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N - [3 -

(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにセツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IV、もしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置の前に、ベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびエンコラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬ならびにセツキシマブおよびパニツムマブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、非小細胞肺がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0464】

一実施形態では、BRAF関連転移性甲状腺がん(例えば、BRAF変異体転移性甲状腺がん)を有する対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRAF阻害薬(すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬)での処置を受けたことがある。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRAF阻害薬、ビメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにセツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択されるEGFR阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、ベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびエンコラフェニブから選択されるBRAF阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、甲状腺がんは、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象は、前記先行処置中に脳転移を発症した。

【0465】

一実施形態では、対象は、BRAF関連LMDを有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRAF阻害薬(すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化

合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRA F阻害薬) および1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ならびにイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、LMDは、前記先行処置に対して耐性になった。

【0466】

一実施形態では、対象は、BRA F関連LMDを有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRA F阻害薬(すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRA F阻害薬)、MEK阻害薬、および1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド(PLX4720)、および(3R)-N-(3-[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(PLX8394)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-(2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド(CI-1040)、および3-[2(R),3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733)、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ビニメチニブ、トラメチニブおよびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬、ならびにイピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびアベルマブから独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、LMDは、前記先行処置に対して耐性になった。

【0467】

一実施形態では、対象はBRA F関連LMDを有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、1種または複数のチェックポイント阻害薬(例えば、本明細書に開示のチェックポイント阻害薬のいずれか、例えば、CTLA-4阻害薬、PD-1阻害薬、および/またはPD-L1阻害薬)で以前に処置された。一実施形態では、対象は、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブおよびRN888から独立に選択される1種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、LMDは、前記先行処置に対して耐性になった。

10

20

30

40

50

【0468】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、外科手術で以前に処置された。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

【0469】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）で以前に処置された。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

10

【0470】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、1種または複数の細胞傷害性化学治療薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、シスプラチン、ペメトレキセド、ビンORELビンおよびパクリタキセルから独立に選択される1種または複数の細胞傷害性化学治療薬で以前に処置された。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

20

【0471】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、オルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エフロルニチン（ラセミ体、またはDもしくはL鏡像異性体として）であるオルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

【0472】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、アルキル化薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、テモゾロミド、ロムスチン、およびカルムスチンから選択されるアルキル化薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

30

【0473】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、アルキル化薬およびオルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、テモゾロミド、ロムスチン、およびカルムスチンから選択されるアルキル化薬、ならびにエフロルニチン（ラセミ体、またはDもしくはL鏡像異性体として）であるオルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、神経腫瘍は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経腫瘍は、グレード2、グレード3またはグレード4神経腫瘍である。

40

【0474】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経腫瘍を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）およびアルキル化薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）ならびにテモゾロミド、ロムスチン、およびカルムスチンから選択される

50

アルキル化薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

【0475】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経膠腫を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、抗体治療で以前に処置された。一実施形態では、対象は、ペバシズマブである抗体治療での処置を以前に受けた。一実施形態では、神経膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

10

【0476】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経膠腫を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、外科手術および放射線治療で以前に処置された。一実施形態では、神経膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

【0477】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経膠腫を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、外科手術、放射線治療およびアルキル化薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、外科手術、放射線治療（例えば、全脳放射線治療または定位放射線手術）ならびにテモゾロミド、ロムスチン、およびカルムスチンから選択されるアルキル化薬で以前に処置された。一実施形態では、神経膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

20

【0478】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経膠腫を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRAF阻害薬（すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬）で以前に処置された。一実施形態では、対象は、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド（PLX4720）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブおよび(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）から選択されるBRAF阻害薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、神経膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

30

【0479】

一実施形態では、対象は、BRAF関連神経膠腫を有し、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRAF阻害薬（すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRAF阻害薬）およびMEK阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、N-[3-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルカルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド（PLX4720）、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エンコラフェニブおよび(3R)-N-(3-[[5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）から選択されるBRAF阻害薬ならびにビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメ

40

50

チニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-（2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（シクロプロピルメトキシ）-3,4-ジフルオロベンズアミド（C I-1040）、および3-〔2（R）,3-ジヒドロキシプロピル〕-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4,7（3H,8H）-ジオン（TAK-733）から選択されるMEK阻害薬での処置を以前に受けた。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬、ならびにビニメチニブ、トラメチニブ、およびコビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるMEK阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、神経膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、神経膠腫は、グレード2、グレード3またはグレード4神経膠腫である。

10

【0480】

一実施形態では、対象は、BRA F関連脳幹神経節膠腫を有し、式I、式I-A、式I-I、式I-II、式I-Vもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩での処置前に、BRA F阻害薬（すなわち、式I、式I-A、式I-I、式I-II、式I-Vもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩以外のBRA F阻害薬）で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、N-〔3-（5-クロロ-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イルカルボニル）-2,4-ジフルオロフェニル〕プロパン-1-スルホンアミド（PLX4720）、および（3R）-N-〔3-〔5-（2-シクロプロピルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ〔2,3-b〕ピリジン-3-イル〕カルボニル〕-2,4-ジフルオロフェニル〕-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド（PLX8394）、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、対象は、エンコラフェニブ、ダブラフェニブおよびベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩から選択されるBRA F阻害薬で以前に処置された。一実施形態では、脳幹神経節膠腫は、前記先行処置に対して耐性になった。

20

【0481】

がんの種類が異なると、腫瘍形成の遺伝子的基礎は異なり得るが、転移に必要とされる細胞および分子機構は、すべての固形腫瘍の種類で同様であると考えられる。転移カスケードの間、がん細胞は、増殖阻害応答を失い、粘着性が変化し、細胞外マトリックス成分を破壊し得る酵素を産生する。このことが、元の腫瘍からの腫瘍細胞の分離、新たに形成された血管系を介しての循環への浸潤、コロニーを形成し得る有利な遠隔部位での腫瘍細胞の遊走および管外遊出につながる。いくつかの遺伝子が、転移のプロモーターまたはサプレッサーであると同定されている。

30

【0482】

したがって、それを必要とする対象においてBRA F関連がんの転移を処置する、阻害する、予防する、その予防を補助する、またはその症状を低下させるための方法であって、対象に、治療有効量の式I、式I-A、式I-I、式I-II、式I-Vもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。一部の実施形態では、式I、式I-A、式I-I、式I-II、式I-Vもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療と、および／または抗がん薬での処置と組み合わせて使用する。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移がんであり、上記方法は、式I、式I-A、式I-I、式I-II、式I-Vもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性黒色腫である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性結腸直腸がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性非小細胞肺癌である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性卵巣がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性甲状腺がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う神経芽細胞腫であり、上記方法は、式I、式I-A、式I-I、式I-II、式

40

50

ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む。一実施形態では、対象は、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療で、および／または抗がん薬での処置で以前に処置された。一実施形態では、対象は、前記先行処置で耐性になった。一実施形態では、対象を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療と、および／または抗がん薬での処置と組み合わせて、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩で処置する。

【０４８３】

それを必要とする対象において転移を阻害するための方法であって、対象に、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。一部の実施形態では、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置と組み合わせて使用する。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性黒色腫である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性結腸直腸がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性非小細胞肺癌である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性卵巣がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性甲状腺がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う神経芽細胞腫である。一実施形態では、対象は、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置で以前に処置された。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または追加の抗がん薬での処置と組み合わせて、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩で処置する。一実施形態では、追加の抗がん治療は、抗がん薬である。一実施形態では、追加の抗がん薬は、MEK阻害薬、BRAF阻害薬、EGFR阻害薬、HER2および／またはHER3の阻害薬、Axl阻害薬、PI3K阻害薬、SOS1阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療薬、および免疫標的薬から選択される。一実施形態では、追加の抗がん薬は、MEK阻害薬である。一実施形態では、MEK阻害薬は、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、MEK阻害薬は、ビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。

【０４８４】

本明細書で使用される場合、「転移を処置すること」という用語は、１種または複数の転移のサイズ、進行、および／またはさらなる伝播を減少させることを意味する。

【０４８５】

それを必要とする対象において転移を阻害する方法であって、対象に、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を投与することを含む方法も本明細書において提供する。一部の実施形態では、式Ⅰ、式Ⅰ－Ａ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置と組み合わせて使用する。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性黒色腫である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性結腸直腸がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性非小細胞肺癌である。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性卵巣がんである。一実施形態では、がんは、脳転移を伴う転移性甲状腺がんである。一実施形態では、が

んは、脳転移を伴う神経芽細胞腫である。一実施形態では、対象は、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置で以前に処置された。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置と組み合わせて、式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩で処置する。一実施形態では、抗がん治療は、抗がん薬である。一実施形態では、抗がん薬は、MEK阻害薬、BRAF阻害薬、EGFR阻害薬、HER2および／またはHER3の阻害薬、AxL阻害薬、PI3K阻害薬、SOS1阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療薬、および免疫標的薬から選択される。一実施形態では、抗がん薬は、MEK阻害薬である。一実施形態では、MEK阻害薬は、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、MEK阻害薬は、ビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。

【0486】

本明細書で使用される場合、「転移を阻害すること」という用語は、1つもしくは複数の転移の発生（もしくは再発）を減少させること、1つもしくは複数の転移の発生（もしくは再発）を予防すること、または1つもしくは複数の転移の伝播を減少させることを意味する。

【0487】

BRAF関連がんを有する対象において1つもしくは複数の転移または1つもしくは複数の追加の転移を発生するリスクを低下させる方法であって、対象をBRAF関連がんを有すると選択、同定、または診断するステップと、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、BRAF関連がんを有すると選択、同定、または診断された対象に投与するステップとを含む方法も提供する。BRAF関連がんを有する対象において1つもしくは複数の転移または1つもしくは複数の追加の転移を発生するリスクを低下させる方法であって、治療有効量の式Ⅰ、式Ⅰ－A、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ、式ⅠⅤもしくは式Ⅴの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、BRAF関連がんを有する対象に投与することを含む方法も提供する。BRAF関連がんを有する対象において1つもしくは複数の転移または1つもしくは複数の追加の転移を発生するリスクの低下を、処置前の対象における1つもしくは複数の転移または1つもしくは複数の追加の転移を発生するリスクと比較することができるか、または同様に、処置を受けたことがないか、または異なる処置を受けたことがある同様または同じBRAF関連がんを有する対象または対象の集団と比較することができる。

【0488】

「1つまたは複数の転移を発生するリスク」という語句は、原発腫瘍を有する対象または対象が、設定期間中に対象（a s u b j e c t）または対象（s u b j e c t）において原発腫瘍から遠位の部位で追加の腫瘍（例えば、固形腫瘍）を発生するであろうリスクを意味し、その際、追加の腫瘍は、原発腫瘍と同じか、または同様のがん細胞を含む。がんを有する対象または対象において1つまたは複数の転移を発生するリスクを減少させるための方法を本明細書において記載する。

【0489】

「追加の転移を発生するリスク」という語句は、原発腫瘍および原発腫瘍から遠位の部位に1つまたは複数の追加の腫瘍を有する対象または対象が（この際、1つまたは複数の追加の腫瘍は原発腫瘍と同じか、または同様のがん細胞を含む）、1つまたは複数のさらなる腫瘍を原発腫瘍から遠位に発生するリスクを意味し、この際、さらなる腫瘍は原発腫瘍と同じか、または同様のがん細胞を含む。追加の転移を発生するリスクを減少させる方法を本明細書において記載する。

【0490】

それを必要とする対象において、B R A F 関連腫瘍、B R A F 関連腫瘍の転移、またはその組合せを処置する方法であって、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を対象に投与することを含む方法も本明細書において提供する。一実施形態では、対象は、少なくとも 1 つの転移を有するか、または少なくとも 1 つの転移を発生するリスクがある。一実施形態では、対象は、少なくとも 1 つの転移を有する。一実施形態では、対象は、少なくとも 1 つの転移を発生するリスクがある。一実施形態では、対象は、少なくとも 1 つの転移を発生するリスクがあり、その際、前記対象は、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、または卵巣がんから選択されるがんを有する。一実施形態では、がんは、B R A F クラス I 変異を有するがん（例えば、B R A F V 6 0 0 変異がん、例えば、B R A F V 6 0 0 E および／または B R A F V 6 0 0 K 変異を有するがん）である。一実施形態では、がんは、B R A F クラス I I 変異を有するがん（例えば、G 4 6 9 A 変異または B R A F V 6 0 0 E スプライスバリエント）である。一実施形態では、対象は、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置で以前に処置された。一実施形態では、対象は、前記先行処置に対して耐性になった。一実施形態では、対象を、別の抗がん処置、例えば、外科手術（例えば、腫瘍の少なくとも部分的な切除）および／または放射線治療および／または抗がん薬での処置と組み合わせて、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩で処置する。一実施形態では、抗がん治療は、M E K 阻害薬、B R A F 阻害薬、E G F R 阻害薬、S O S 1 阻害薬、H E R 2 および／または H E R 3 の阻害薬、A x l 阻害薬、P I 3 K 阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療薬、および免疫標的薬から選択される抗がん薬である。一実施形態では、抗がん薬は、M E K 阻害薬である。一実施形態では、M E K 阻害薬は、ピニメチニブ、トラメチニブ、コピメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。一実施形態では、M E K 阻害薬は、ピニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である。

【0491】

一部の実施形態では、処置の副作用を寛解するために、対象に 1 種または複数の薬剤を投与する（例えば、コルチコステロイド、セロトニンアンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、N K - 1 阻害薬、カンナビノイド、抗不安薬（例えば、ロラゼパムまたはジアゼパム）、抗生物質、抗真菌剤、コロニー刺激因子、鉄サプリメント、P r o c r i t、エポエチンアルファ、ダルベポエチンアルファ、制吐薬、利尿薬、N S A I D、鎮痛薬、メトトレキサート、抗利尿薬、プロバイオティクス、血圧薬、抗悪心薬、緩下薬などの 1 種または複数）。

【0492】

一実施形態では、B R A F 関連腫瘍は、良性腫瘍であり、良性腫瘍を有する対象を処置するために、式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を単独で、または 1 種または複数の異なる処置の形態と組み合わせて使用することができる。

【0493】

一部の実施形態では、対象は、C N S 腫瘍を有し、これに限定されないが、発作、悪心、頭痛、霧視、視力喪失、平衡喪失、良好な運動技能の変化、および傾眠を含む、C N S 腫瘍と関連する 1 種または複数の症状を寛解するために、1 種または複数の薬剤を投与する。C N S 腫瘍と関連する 1 種または複数の症状を寛解するためのそのような薬剤の例には、コルチコステロイド、抗発作薬（例えば、カンナビジオール、ガバペンチンまたはプレガバリン）、疼痛薬物（例えば、N S A I D、アセトアミノフェン）および抗悪心薬が含まれる。

【0494】

細胞を、有効量の式 I、式 I - A、式 I I、式 I I I、式 I V、もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と接触させることを含む、哺乳類細胞において B R A

10

20

30

40

50

Fキナーゼ活性を阻害するための方法も提供する。一部の実施形態では、接触は *in vitro* である。一部の実施形態では、接触は *in vivo* である。一部の実施形態では、接触は *in vivo* であり、その際、上記方法は、治療有効量の式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、BRAFキナーゼ活性を有する細胞を有する対象に投与することを含む。一部の実施形態では、細胞はがん細胞である。一部の実施形態では、がん細胞は、本明細書に記載のとおり任意のがんである。一部の実施形態では、がん細胞は、BRAF関連がん細胞である。一部の実施形態では、細胞は、脳細胞（例えば、神経細胞または神経膠細胞）である。

【0495】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、*in vitro* 系または *in vivo* 系で、表示の部分を一緒にすることを指す。例えば、BRAFキナーゼを、本明細書において提供される化合物と「接触させること」は、BRAFキナーゼを含有する細胞を本明細書において提供される化合物と接触させること、さらには、例えば、本明細書において提供される化合物を、BRAFキナーゼを含有する細胞または精製調製物を含有する試料に導入することを含む。

【0496】

in vitro または *in vivo* で細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、治療有効量の本明細書において定義されたとおりの式 I、式 I-A、式 II、式 III、式 IV もしくは式 V の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む方法も本明細書において提供する。

【0497】

本明細書で使用される場合、化合物、その医薬組成物、またはその医薬組合せの「治療有効量」は、いずれか1つまたは複数の有利な、または所望の結果を達成するために十分な量である。予防的使用では、有利な、または所望の結果には、疾患の生化学的、組織学および／または行動症状、その合併症ならびに疾患の発生中に存在している中間の病的表現型を含めて、リスクを排除もしくは減少させること、重症度を低下させること、または疾患の発生を遅延させることが含まれる。治療的使用では、有利な、または所望の結果には、治療効果をもたらすことが含まれ、それには、腫瘍のサイズを減少させること、腫瘍の進行を阻害すること（例えば、ある程度、減速させること、好ましくは停止させること）、腫瘍成長を阻害すること（例えば、ある程度、減速させること、好ましくは停止させること）、腫瘍侵襲性を阻害すること（例えば、ある程度、減速させること、好ましくは停止させること）、および／または腫瘍転位を阻害すること（例えば、ある程度、減速させること、好ましくは停止させること）ことが含まれ得る。当業者は、ヒト対象における腫瘍進行を様々な方法により決定することができることを理解する。例えば、皮膚の近位の腫瘍のサイズは、キャリパーを用いて腫瘍の幅および深さを確立し、次いで、腫瘍体積を計算することにより測定することができる。肺および CNS がんなどのアクセスしにくい腫瘍は、磁気共鳴画像法（MRI）走査から得られた画像を観測することにより測定することができる。脳腫瘍などの CNS 腫瘍は、MRI 走査の組合せにより、および神経性能をモニターすることにより測定することができる。脳腫瘍の成長は典型的に、神経性能の低下を随伴する。治療効果を得ることには、処置の非存在下で予測されたものを超えて対象または対象の生存を延長させること、および／またはがんと関連する1つまたは複数の徴候または症状をある程度、軽減すること（または好ましくは排除すること）も含まれる。一実施形態では、発明による化合物または組合せでの対象または対象の処置は、処置の非存在下で予測されたものを超えて、1か月以上、例えば、3か月以上、例えば、6か月以上、例えば、1年以上、例えば、2年以上、例えば、3年以上、例えば、5年以上、例えば、10年以上生存を延長させる。治療効果を得ることには、がん細胞の数を減少させることも含まれる。治療効果を得ることには、がん細胞を排除することも含まれる。治療効果を得ることには、腫瘍量の減少も含まれる。治療効果を得ることには、がんを寛解させることも含まれる。治療有効量を1回または複数の投与で投与することができる。本発明の目的では、投薬治療有効量の化合物、またはその医薬組成物は、直接的または

10

20

30

40

50

間接的のいずれかで予防的または治療的処置を達成するために十分な量である。臨床状況で理解されるとおり、投薬治療有効量の化合物またはその医薬組成物は、別の治療と併せて達成されてもよい。したがって、「治療有効量」を、1種または複数の治療（例えば、1種または複数抗がん薬）を投与する状況で考慮することもあり、1種または複数の他の薬剤と併せて、所望の結果を達成し得るか、または達成する場合には、単一の薬剤を治療有効量で投与することを考慮してもよい。がんの処置に関して、治療有効量は、（１）腫瘍のサイズを減少させる、（２）腫瘍転位の出現を阻害する（すなわち、ある程度、減速させる、好ましくは停止させる）、（３）腫瘍成長または腫瘍侵襲性のある程度阻害する（すなわち、ある程度、減速させる、好ましくは停止させる）、および／または（４）がんに関連する1つまたは複数の徴候または症状のある程度、軽減する（または、好ましくは、排除する）効果を有する量も指し得る。用量および投与レジメンの治療的または薬理学的有効性を、これらの特異的な腫瘍を有する対象において疾患制御および／または全生存期間を誘導する、増強する、維持する、または延長する能力として特徴づけることもでき、それらは、疾患進行前の時間の延長として測定することができる。

【0498】

一実施形態では、本明細書に開示の方法のいずれかに従って処置される対象を、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors、例えば、RECIST version 1.0、RECIST version 1.1、および修正RECIST 1.1 (mRECIST 1.1))、RANO-BM (Response Assessment in Neuro-Oncology Brain Metastases)、Macdonald、RANO-LMD、およびNANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology)を含む当技術分野で公知の1つまたは複数の標準的な反応評価基準に従って評価することができる。前記基準のいずれかの一実施形態では、腫瘍を画像研究（例えば、MRI、CT、MDCTまたはPET）により評価する。一実施形態では、処置反応をRECIST version 1.1に従って評価し、その際、完全奏功（CR）は、すべての腫瘍病変の完全な消失と定義され；部分奏功（PR）は、腫瘍測定値の合計の少なくとも30%減少と定義され；進行性疾患（PD）は、腫瘍測定値の合計の少なくとも20%上昇と定義され（その際、新たな病変の発生または非標的病変の実質的進行もPDと定義される）、基線から少なくとも5mmの増大がPDと評価され；安定している疾患（SD）は、処置中の最小合計直径を参照して、PRと認定するには縮小も十分ではなく、PDと認定するには増大も十分ではないと定義される。一実施形態では、評価には、頭蓋内反応（ガドリニウム増強MRIを使用して修正RECISTにより評価）、頭蓋外反応、全奏功率、病勢コントロール率（DCR）、奏功期間（DOR）、無増悪生存（PFS）、および全生存期間（OS）が含まれる。

【0499】

一実施形態では、対象は、CNS腫瘍を有し、少なくとも1つの測定可能な頭蓋内腫瘍を有する。一実施形態では、少なくとも1つの測定可能な頭蓋内腫瘍をMRI CTスキヤニングにより測定する。

【0500】

「測定可能な」腫瘍（腫瘍病変）は、CT走査では10mm（5mm以下のCT走査スライス厚）；臨床検査では10mmキャリパー測定；胸部X線では20mmの最小サイズを有する、少なくとも1つの寸法で正確に測定され得る腫瘍を意味する（測定の平面で最長の直径は記録されない）。

【0501】

医薬品として用いる場合、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野において周知の手法で調製することができ、局所または全身処置が望ましいか否か、かつ処置される領域に応じて、様々な経路により投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼を含み、鼻腔内、膈および直腸送達を含む粘膜へ

10

20

30

40

50

）、肺（例えば、噴霧器によることを含めて、散剤またはエアロゾルの吸入または吹送により；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。経口投与は、1日1回または1日2回（B I D）投与のために製剤化された剤形を含み得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内もしくは注射もしくは輸液；または頭蓋内、例えば、髄腔内もしくは脳室内投与を含む。非経口投与は、単一のボーラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物および製剤には、経皮貼付剤、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、滴剤、坐剤、噴霧剤、液剤および散剤が含まれ得る。従来の医薬担体である水性、粉末または油性基剤、増粘剤などが必要か、または望ましいことがある。

【0502】

活性成分として、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を、1種または複数の薬学的に許容できる担体（賦形剤）との組み合わせで含有する医薬組成物も本明細書において提供する。例えば、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩を使用して調製された医薬組成物。一部の実施形態では、上記組成物は、局所投与に適切である。本明細書において提供される組成物の作製では、活性成分を典型的には、賦形剤と混合するか、賦形剤により希釈するか、または例えば、カプセル、サシェ、ペーパー、または他の容器の形態のそのような担体内に封入する。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒質として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。したがって、上記組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として、または液体媒質中）、例えば、活性化合物を10重量%まで含有する軟膏剤、軟質および硬質ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射用液剤、ならびに滅菌包装散剤の形態であり得る。一部の実施形態では、上記組成物を経口投与のために製剤化する。一部の実施形態では、上記組成物は固体経口製剤である。一部の実施形態では、上記組成物を錠剤またはカプセル剤として製剤化する。

【0503】

式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を薬学的に許容できる担体と共に含有する医薬組成物をさらに本明細書において提供する。活性成分として式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物は、従来の医薬配合技法に従って式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を医薬担体と十分に混合することにより調製することができる。担体は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口）に応じて広範囲の様々な形態を取ってよい。一部の実施形態では、上記組成物は、固体経口組成物である。

【0504】

適切な薬学的に許容できる担体は、当技術分野で周知である。これらの薬学的に許容できる担体のいくつかの説明は、American Pharmaceutical Associationおよびthe Pharmaceutical Society of Great Britainにより出版されたThe Handbook of Pharmaceutical Excipientsにおいて見い出すことができる。

【0505】

医薬組成物を製剤化する方法は、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded、第1～3巻、Liebermanら編；Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications、第1～2巻、Avisら編；およびPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems、第1～2巻、Liebermanら編、Marcel Dekker, Inc. 出版などの多数の刊行物に記載されている。

【0506】

経口剤形の組成物の調製において、通常の医薬媒質のいずれも使用することができる。したがって、懸濁剤、エリキシル剤および液剤などの液体経口製剤では、適切な担体および添加剤には、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが含まれ；散剤、カプセル剤および錠剤などの固体経口製剤では、適切な担体および添加剤には、デンプン、糖、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが含まれる。適切な結合剤には、限定ではないが、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベーターラクトースなどの天然糖、トウモロコシ甘味剤、アラビアゴム、トラガカントなどの天然および合成ゴムまたはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定ではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。固体経口製剤を糖などの物質でコーティングすることもできるか、または主な吸収部位を調節するように腸溶コーティングすることもできる。非経口投与では、担体は通常、滅菌水からなることとなり、溶解性または保存性を上昇させるために、他の成分を添加することができる。注射用懸濁剤または液剤を、適切な添加剤と共に水性担体を用いて調製することもできる。本明細書における医薬組成物は、投薬単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射、ティースプーン1杯あたりなど、本明細書に記載のとおり治療有効量を送達するために必要な量の活性成分を含有することとなる。

【0507】

式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物、またはその薬学的に許容できる塩を含む組成物は単位剤形で製剤化することができ、各投薬量は、活性成分約5～約1,000mg(1g)、さらに通常は、約100mg～約500mgを含有する。「単位剤形」という用語は、ヒト対象および他の対象のための単位投薬量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬品賦形剤に関連して所望の治療効果をもたらすように計算された所定の量の活性物質(すなわち、式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩)を含有する。

【0508】

一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物は、活性成分約5mg～約50mgを含有する。当技術分野において通常の技能を有する者は、これが活性成分約5mg～約10mg、約10mg～約15mg、約15mg～約20mg、約20mg～約25mg、約25mg～約30mg、約30mg～約35mg、約35mg～約40mg、約40mg～約45mg、または約45mg～約50mgを含有する化合物または組成物を具体的に表すことが分かるであろう。

【0509】

一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物は、活性成分約50mg～約500mgを含有する。当技術分野において通常の技能を有する者は、これが活性成分約50mg～約100mg、約100mg～約150mg、約150mg～約200mg、約200mg～約250mg、約250mg～約300mg、約350mg～約400mg、または約450mg～約500mgを含有する化合物または組成物を具体的に表すことが分かるであろう。一部の実施形態では、本明細書において提供される組成物は、活性成分約10mg、約20mg、約80mg、または約160mgを含有する。

【0510】

式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩の1日投薬量は、成人1人あたり1日あたり1.0～10,000mgの幅広い範囲、またはそれより高く、または本明細書における任意の範囲で変動し得る。経口投与では、組成物を好ましくは、処置される対象への投薬量を症状により調節するために、活性成分0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、160、200、250および500ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供する。治療有効量の薬物を通常、1日あたり約0.1mg/kg～約1000mg/kgの投薬レベルで、またはその中の任意の範囲で供給する。好ましくは、範囲は、1日あたり約0.5～約500mg/kg、また

はその中の任意の範囲である。より好ましくは、1日あたり約1.0～約250mg/体重kg、またはその中の任意の範囲。より好ましくは、1日あたり約0.1～約100mg/体重kg、またはその中の任意の範囲。一例では、範囲は、1日あたり約0.1～約50.0mg/体重kg、またはその中の任意の範囲であり得る。別の例では、範囲は、1日あたり約0.1～約15.0mg/体重kg、またはその中の任意の範囲であり得る。また別の例では、範囲は、1日あたり約0.5～約7.5mg/体重kg、またはその中の任意の範囲の量であり得る。式I、式I-A、式II、式III、式IVもしくは式Vの化合物またはその薬学的に許容できる塩を含有する医薬組成物を1日あたり1～4回のレジメンで、または単回1日用量で投与することができる。

【0511】

活性化合物は、広い投薬量範囲にわたって有効であり得、一般的に治療有効量で投与される。投与されるべき最適な投薬量を当業者は容易に決定することができる。したがって、実際に投与される化合物の量は通常、医師により決定され、投与様式、投与される実際の化合物、製剤の濃度、処置される状態、および病状の進行を含む関連状況に従って変動することは理解されるであろう。加えて、対象の反応、年齢、体重、食事、投与時間および対象の症状の重症度を含む、処置される特定の対象と関連する因子により、投薬量を調節する必要性が生じることとなる。

【0512】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物を約1mg/kg～約100mg/kgの範囲の量で投与することができる。一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物を、約1mg/kg～約20mg/kg、約5mg/kg～約50mg/kg、約10mg/kg～約40mg/kg、約15mg/kg～約45mg/kg、約20mg/kg～約60mg/kg、または約40mg/kg～約70mg/kgの量で投与することができる。例えば、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約55mg/kg、約60mg/kg、約65mg/kg、約70mg/kg、約75mg/kg、約80mg/kg、約85mg/kg、約90mg/kg、約95mg/kg、または約100mg/kg。一部の実施形態では、そのような投与は、1日1回(QD)または1日2回(BID)投与であり得る。一部の実施形態では、そのような投与は、間欠的投薬スケジュールにおいて

【0513】

当業者は、適切で、公知で、かつ一般的に許容される細胞および/または動物モデルを使用するin vivoおよびin vitro試験の両方が、所与の障害を処置または予防する試験化合物の能力を予測していることを理解するであろう。

【0514】

当業者はさらに、健康な対象および/または所与の障害に罹患している者におけるファースト・イン・ヒューマン用量設定および有効性試験を含むヒト治験を、臨床および医学分野において周知の方法に従って完了することができることを理解するであろう。

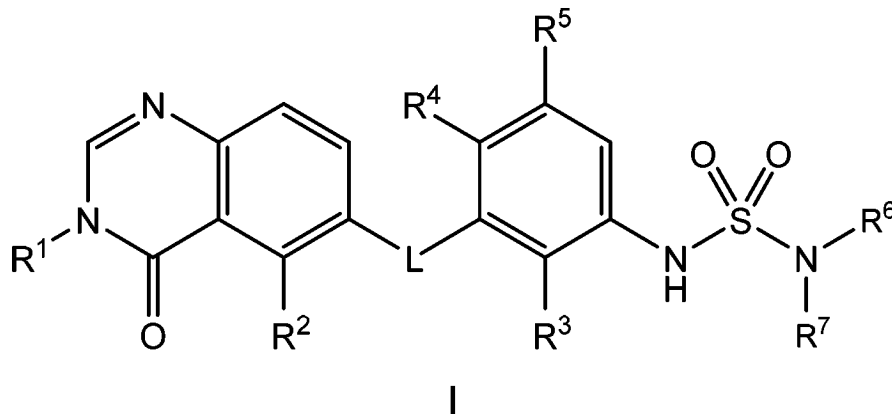
【0515】

治療有効量の本明細書において提供される化合物を含む医薬組成物を含有する1つまたは複数の容器を含む、例えば、がんなどのBRAF関連疾患または障害の処置において有用な医薬キットを本明細書において提供する。当業者には容易に分かるであろうとおり、そのようなキットはさらに、所望の場合には、例えば、1種または複数の薬学的に許容できる担体を備えた容器、追加の容器などの様々な従来の医薬キット構成要素の1つまたは複数を含み得る。投与される成分の量、投与のためのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインを示す、添付文書として、またはラベルとしての説明書も、キットに含まれ得る。

【0516】

次の実施形態も本明細書において提供する：

実施形態 1. 式 I の化合物
 【0517】
 【化54】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

L は、NH または O であり、

R¹ は、C₁～C₆ アルキル、C₁～C₆ 重水素化アルキル、C₁～C₆ フルオロアルキル、C₃～C₆ シクロアルキル、(C₃～C₆ シクロアルキル)CH₂–、(C₁～C₆ アルコキシ)C₁～C₆ アルキル–、Ar¹、Ar¹CH₂–、hetAr¹ または hetCyc¹ であり、

Ar¹ は、ハロゲンおよび C₁～C₃ アルキルから独立に選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹ は、1 または 2 個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよび C₁～C₃ アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹ は、環酸素原子を有する 4～6 員飽和単環式複素環式環であり、

R² は、–CH₃、–CH₂CH₃、–CH=CH₂、F、Cl、Br または CN であり、

、

R³ は、F または Cl であり、

R⁴ は、H または F であり、

R⁵ は、H、F または Cl であり、

R⁶ は、C₁～C₆ アルキルであり、

R⁷ は、C₁～C₆ アルキル、hetCyc² または C₃～C₆ シクロアルキルであるか、

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、–OH、–OCH₃、–OCHF₂、–OCD₃、–CH₃、–CH₂CH₃、–CH₂OCH₃、–CH₂OCH₂F、–CH₂OCHF₂、–CH₂OCF₃、–OCF₃、–OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4～6 員単環式環、(ii) F および –CH₃ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6～7 員縮合二環式環、(iii) 6～7 員架橋環、ならびに (iv) 6～8 員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

hetCyc² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5～6 員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N–(2–クロロ–3–((3,5–ジメチル–4–オキソ–3,4–ジヒドロキナゾリン–6–イル)アミノ)–4–フルオロフェニル)ピロリジン–1–スルホンアミドでも、(R)–N–(2–クロロ–3–((3,5–ジメチル–4–オキソ–3,4–ジヒドロ

キナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドでも、

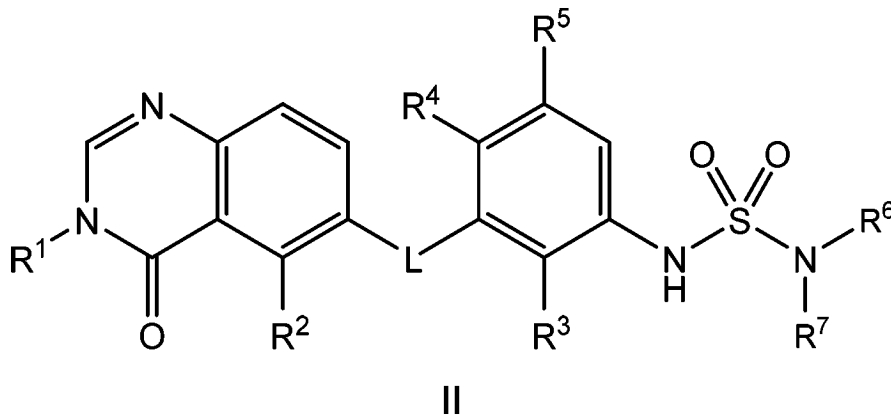
N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1-スルホンアミドでもない]。

【0518】

実施形態2. 式IIの化合物

【0519】

【化55】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C1~C6アルキルまたはC1~C6フルオロアルキルであり、

R²は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C1~C6アルキルであり、

R⁷は、C1~C6アルキル、hetCyc²またはC3~C6シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4~6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6~7員縮合二環式環、(iii) 6~7員架橋環、ならびに(iv) 6~8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5~6員飽和単環式複素環式環であり、

ただし、化合物は、

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドでも、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドでも、

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリ

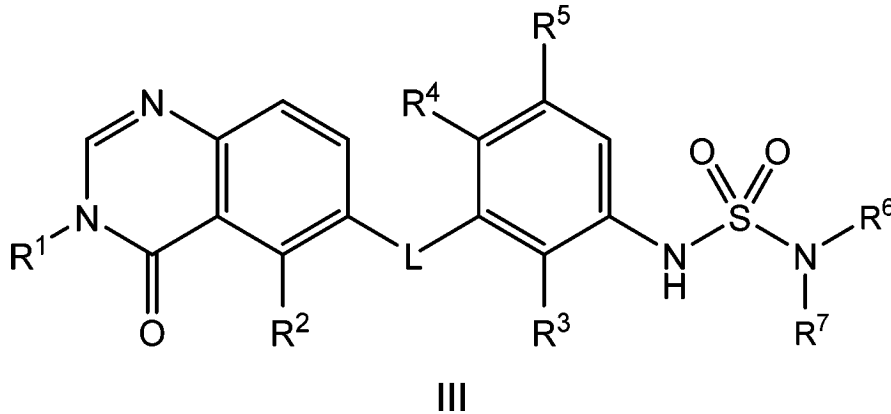
ン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-N-エチル-N-メチルアミノ-1-スルホンアミドでもない]。

【0520】

実施形態3. 式IIIの化合物

【0521】

【化56】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

Lは、NHまたはOであり、

R¹は、C1～C6アルキル、C1～C6重水素化アルキル、C1～C6フルオロアルキル、C3～C6シクロアルキル、(C3～C6シクロアルキル)CH₂-、(C1～C6アルコキシ)C1～C6アルキル-、Ar¹、Ar¹CH₂-、hetAr¹またはhetCyc¹であり、

Ar¹は、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2、3、4または5個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

hetAr¹は、1または2個の環窒素原子を有し、ハロゲンおよびC1～C3アルキルから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環であり、

hetCyc¹は、環酸素原子を有する4～6員飽和単環式複素環式環であり、

R²は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、BrまたはCNであり、

R³は、FまたはClであり、

R⁴は、HまたはFであり、

R⁵は、H、FまたはClであり、

R⁶は、C1～C6アルキルであり、

R⁷は、C1～C6アルキル、hetCyc²またはC3～C6シクロアルキルであるか、

またはR⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

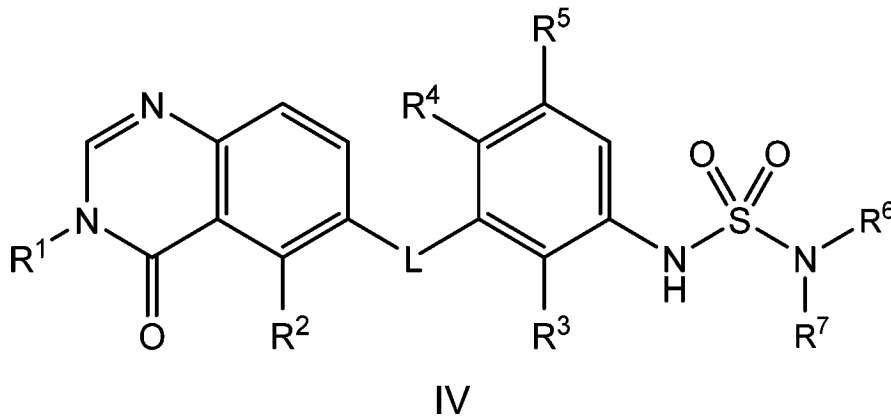
hetCyc²は、NおよびOから独立に選択される1または2個の環ヘテロ原子を有する5～6員飽和単環式複素環式環である]。

【0522】

実施形態4. 式IVの化合物

【 0 5 2 3 】

【 化 5 7 】



10

またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

L は、NH または O であり、

R¹ は、C 1 ～ C 6 アルキル、C 1 ～ C 6 重水素化アルキル、C 1 ～ C 6 フルオロアルキル、C 3 ～ C 6 シクロアルキル、(C 3 ～ C 6 シクロアルキル)CH₂ -、(C 1 ～ C 6 アルコキシ)C 1 ～ C 6 アルキル -、Ar¹、Ar¹CH₂ -、het Ar¹ または het Cyc¹ であり、

20

Ar¹ は、ハロゲンおよび C 1 ～ C 3 アルキルから独立に選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

het Ar¹ は、1 または 2 個の窒素原子を有し、ハロゲンおよび C 1 ～ C 3 アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 ～ 6 員ヘテロアリール環であり、

het Cyc¹ は、環酸素原子を有する 4 ～ 6 員飽和単環式複素環式環であり、

R² は、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、Br または CN であり、

、

R³ は、F または Cl であり、

30

R⁴ は、H または F であり、

R⁵ は、H、F または Cl であり、

R⁶ は、C 1 ～ C 6 アルキルであり、

R⁷ は、C 1 ～ C 6 アルキル、het Cyc² または C 3 ～ C 6 シクロアルキルであるか、

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) O である第 2 の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、および CN から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 4 ～ 6 員単環式環、(ii) F および -CH₃ から独立に選択される 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい 6 ～ 7 員縮合二環式環、(iii) 6 ～ 7 員架橋環、ならびに (iv) 6 ～ 8 員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成しており、

40

het Cyc² は、N および O から独立に選択される 1 または 2 個の環ヘテロ原子を有する 5 ～ 6 員飽和単環式複素環式環であり、

R¹ がメチルであり、L が NH であり、R³ が Cl であり、R⁴ が F であり、R⁵ が H であり、R⁶ がメチルであり、R⁷ がエチルであるか、または R⁶ および R⁷ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、ピロリジニルまたは 3-フルオロピロリジニルを形成している場合、R² は、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、F、Cl、Br または CN である]

。

50

【0524】

実施形態5. R^1 がC1～C6アルキルである、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0525】

実施形態6. R^1 がメチルである、実施形態5に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0526】

実施形態7. R^1 がC1～C6フルオロアルキルである、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0527】

実施形態8. R^1 がフルオロメチルである、実施形態7に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0528】

実施形態9. R^2 がFまたはClである、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0529】

実施形態10.

R^6 が、C1～C6アルキルであり、

R^7 が、C1～C6アルキル、hetCyc²またはC3～C6シクロアルキルである、実施形態1～9のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0530】

実施形態11. R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、(ii) Fおよび-CH₃から独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい6～7員縮合二環式環、(iii) 6～7員架橋環、ならびに(iv) 6～8員スピロ環式環から選択される飽和環系を形成している、実施形態1～9のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0531】

実施形態12. R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい飽和4～6員単環式環を形成している、実施形態11に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0532】

実施形態13. R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fで置換されていてもよい飽和4～6員単環式環を形成している、実施形態11に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0533】

実施形態14. LがOである、実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0534】

実施形態15. LがNHである、実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0535】

実施形態16.

(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒド

10

20

30

40

50

ロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -(N-エチル-N-メチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -(N,N-ジメチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -(N-エチル-N-メチル)-スルファミド;

10

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド;

20

(R)-N-(3-(5-ブromo-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド;

(R)-N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(3-(5-ブromo-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド;

30

N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド;

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

40

cis-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

cis-N-(3-(5-ブromo-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド;

50

リジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(3-(5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)フェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド；

(R)-N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-(5-シアノ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(3-メチル-4-オキソ-5-ビニル-3

10

20

30

40

50

， 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド；

N- (2-クロロ-3- ((5-エチル-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシ-d3) ピロリジン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- (メトキシ-d3) ピロリジン-1-スルホンアミド；

10

(R) -N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシ-d3) ピロリジン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (5-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-フルオロフェニル) -3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) ピロリジン-1-スルホンアミド；

20

(R) -N- (5-クロロ-2-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

c i s-N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3, 4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) ピロリジン-1-スルホンアミド；

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3, 3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

30

(R) -N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-エチルピロリジン-1-スルホンアミド；

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3, 3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

c i s-N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3, 4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

40

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンアミド；

(R) -N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) ピロリジン-1-スルホンアミド；

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-スルホンアミド；

50

6-(2-クロロ-3-{[エチル(メチル)スルファモイル]アミノ}-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチル-3,4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド;

(R)-N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド;

10

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル))-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-シクロプロピル-N-メチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-シクロブチル-N-メチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-スルホンアミド;

20

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド;

(trans)-N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

30

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)モルホリン-4-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホンアミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-スルホンアミド;

40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド;

N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピペリジン-1-スルホンアミド;

(trans)-N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

50

(S) - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル) - (N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル) - (N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド;

10

(cis) - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル) - (N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド;

20

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミド;

cis - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

30

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル) - (N-エチル-N-メチル)-スルファミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル) - (N,N-ジメチル)-スルファミド;

(R) - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

40

cis - N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド;

N - (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1

50

． 0] ヘキサン-3-スルホンアミド；

(R)-N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミド；

10

(S)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド；

20

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド；

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド；

30

N-(3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド；

(R)-N-(3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド；

40

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド；

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド；

50

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

10

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

20

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

30

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

40

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド;

50

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロ-3- (メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-シアノアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -6-フルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -1-フルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -5-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド;

(R) -N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -5-フルオロフェニル) -3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド;

(R) -N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -5-フルオロフェニル) -3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-スルホンアミド;

10

20

30

40

50

N- (3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2, 5-ジフルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- ((トリフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (トリフルオロメトキシ) アゼチジン-1-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -5-アザスピロ [2.3] ヘキサン-5-スルホンアミド;

N- (2-クロロ-3- ((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- ((フルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミド;

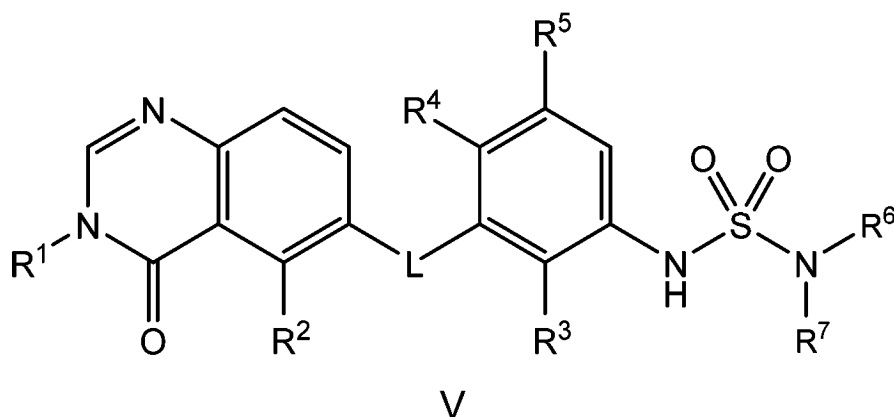
から選択される、実施形態1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【0536】

実施形態17. 式Vの化合物

【0537】

【化58】



またはその薬学的に許容できる塩

[式中、

L は、NHであり、

R¹ は、C¹～C⁶アルキルであり、

R² は、FまたはClであり、

R³ は、Clであり、

R⁴ は、Fであり、

R⁵ は、Hであり、

R⁶およびR⁷は、それらが結合している窒素原子と一緒に、(i) Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環、ならびに(iii) 6～7員架橋環から選択される飽和環系を形成している]。

10

【0538】

実施形態18. R⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、Oである第2の環ヘテロ原子を有してもよく、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから独立に選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい4～6員単環式環を形成している、実施形態17に記載の化合物。

20

【0539】

実施形態19. R⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、F、-OH、-OCH₃、-OCHF₂、-OCD₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂F、-CH₂OCHF₂、-CH₂OCF₃、-OCF₃、-OCH₂CH₃、およびCNから選択される置換基で置換されている4～6員単環式環を形成している、実施形態18に記載の化合物。

【0540】

実施形態20. R⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素原子と一緒に、Fで置換されている飽和4～6員単環式環を形成している、実施形態19に記載の化合物。

【0541】

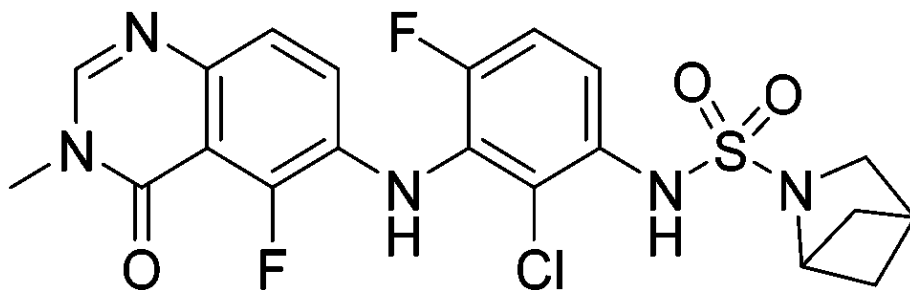
30

実施形態21.

構造：

【0542】

【化59】



40

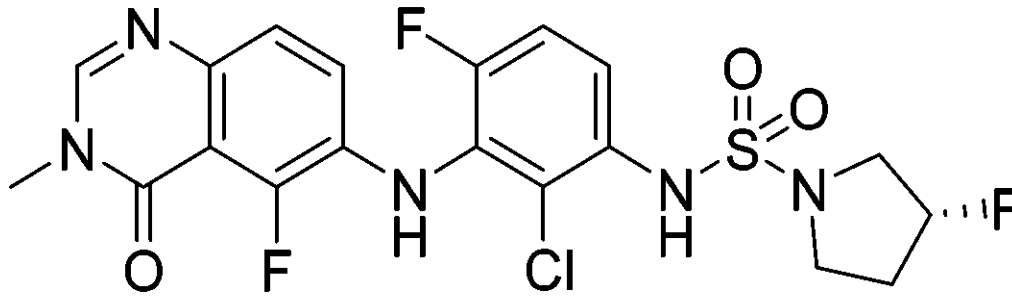
を有する、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド；

構造

【0543】

50

【化 6 0】



10

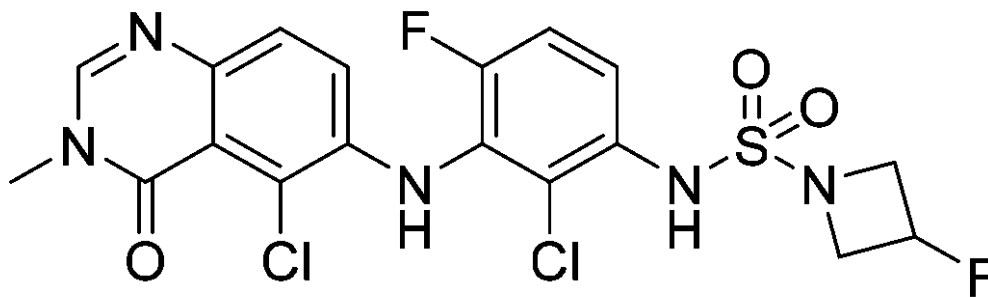
を有する、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドおよび結晶質型の(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド；および

構造：

【0544】

【化 6 1】

20



30

を有するN-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド；

またはその薬学的に許容できる塩から選択される、化合物。

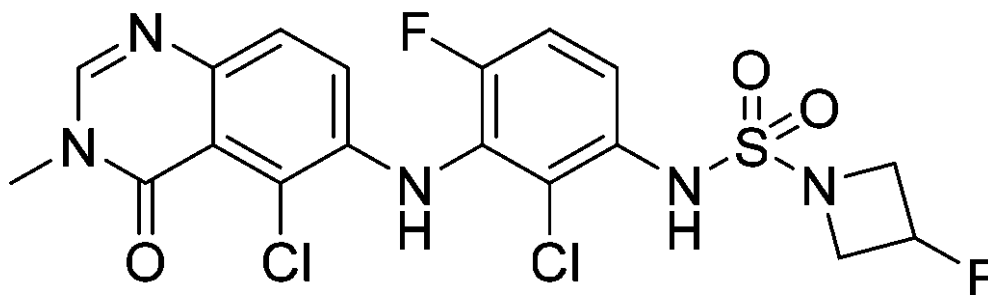
【0545】

実施形態 22. 構造：

【0546】

【化 6 2】

40



を有するN-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジ

50

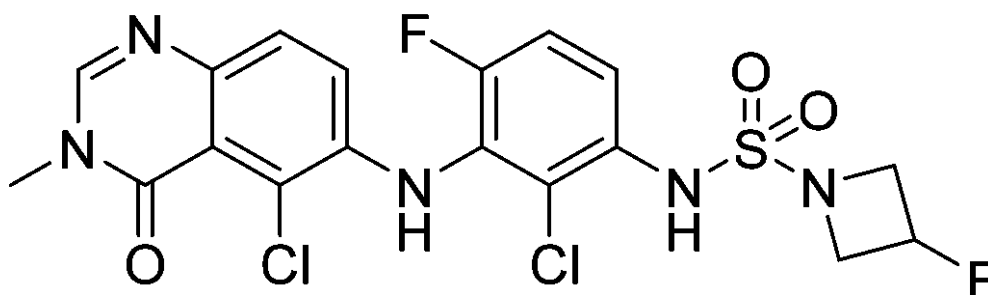
ヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドまたはその薬学的に許容できる塩である化合物。

【0547】

実施形態23. 構造:

【0548】

【化63】



10

を有するN-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドである化合物。

20

【0549】

実施形態24. 実施形態1~23のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、1種または複数の薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

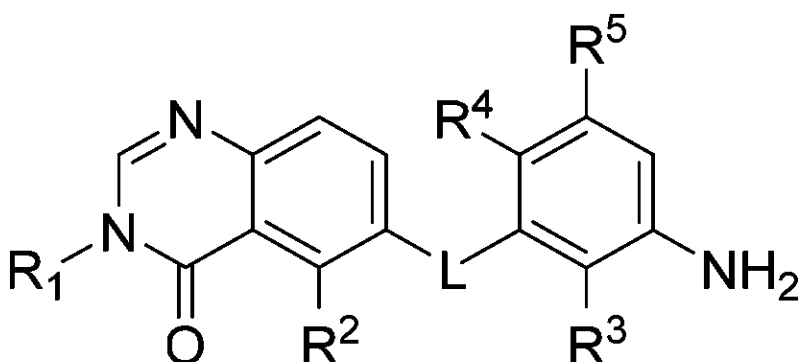
【0550】

実施形態25. 実施形態1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩を調製するプロセスであって、

(a) L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁷が実施形態1において定義されているとおりである実施形態1の化合物では、式(25)を有する化合物

【0551】

【化64】



40

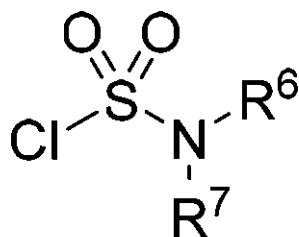
25

[式中、L、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、実施形態1において定義されているとおりである]を、適切な塩基の存在下で式(16)を有する化合物

【0552】

50

【化 6 5】



10

16

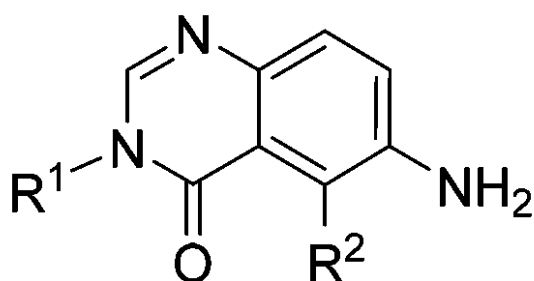
【式中、 R^6 および R^7 は、実施形態 1 において定義されているとおりである】 とカップリングするステップ；または

(b) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 が実施形態 1 において定義されているとおりであり、 L が NH である実施形態 1 の化合物では、式 (5) の化合物

【0 5 5 3】

【化 6 6】

20

**5**

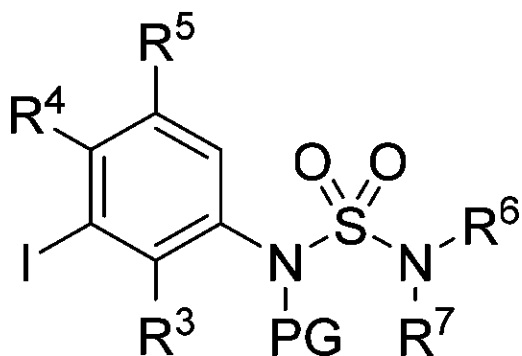
30

【式中、 R^1 および R^2 は、実施形態 1 において定義されているとおりである】 をパラジウム触媒およびリガンドの存在下で、式 (27) の化合物

【0 5 5 4】

【化 6 7】

40

**27**

【式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、実施形態 1 において定義されているとお

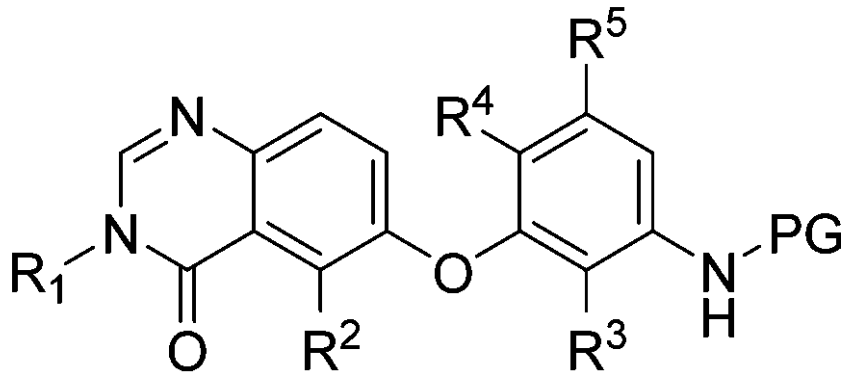
50

りであり、PGは、アミン保護基である]と反応させ、続いて、アミン保護基を除去するステップ；または

(c) R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵が実施形態1において定義されているとおりであり、LがOである式Iの化合物では、式(31)を有する化合物

【0555】

【化68】

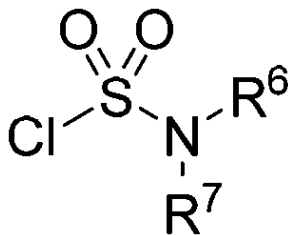


31

[式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、実施形態1において定義されているとおりであり、PGは、アミン保護基である]を塩基の存在下で、下式を有する試薬

【0556】

【化69】



と反応させ、続いて、アミン保護基を除去するステップと；

任意選択で、その薬学的に許容できる塩を形成するステップとを含むプロセス。

【0557】

実施形態26．それを必要とする対象においてBRAF関連腫瘍を処置する方法であって、対象に、治療有効量の実施形態1～23のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することを含む方法。

【0558】

実施形態27．前記BRAF関連腫瘍がBRAFクラスII変異を有する、実施形態26に記載の方法。

【0559】

実施形態28．前記BRAFクラスII変異がBRAF非V600変異である、実施形態27に記載の方法。

【0560】

実施形態29．前記BRAF非V600変異がBRAF G469AまたはG469Rである、実施形態28に記載の方法。

【0561】

10

20

30

40

50

実施形態 30. 前記 BRAF クラス I 変異が BRAF V600E スプライスバリエーションである、実施形態 29 に記載の方法。

【0562】

実施形態 31. 前記 BRAF V600E スプライスバリエーションが p61 BRAF (V600E) である、実施形態 30 に記載の方法。

【0563】

実施形態 32. 前記 BRAF 関連腫瘍が、肺がん、黒色腫、結腸直腸がん、乳がん、膵臓がん、甲状腺がん、前立腺がん、腺様嚢胞癌、虫垂がん、小腸がん、胃腸神経内分泌がん、頭頸部扁平上皮細胞がん腫、血管肉腫、膀胱がん、形質細胞新生物、肝臓胆道がん、肝胆膵癌、卵巣がん、神経内分泌がん、胆管癌、食道胃がん、軟部組織肉腫、白血病、非ホジキンリンパ腫、および CNS がんから選択されるがんである、実施形態 26～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

10

【0564】

実施形態 33. 前記がんが転移性がんである、実施形態 26～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0565】

実施形態 34. 前記がんが転移性 CNS がんである、実施形態 33 に記載の方法。

【0566】

実施形態 35. 前記 BRAF 関連腫瘍が原発性腫瘍である、実施形態 26～31 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0567】

実施形態 36. 前記原発性脳腫瘍が悪性腫瘍である、実施形態 35 に記載の方法。

【0568】

実施形態 37. 前記原発性脳腫瘍が、グレード 2 神経膠腫、グレード 3 神経膠腫、またはグレード 4 神経膠腫である、実施形態 35 に記載の方法。

【0569】

実施形態 38. 前記 BRAF 関連腫瘍が BRAF クラス I 変異を有する、実施形態 26 に記載の方法。

【0570】

実施形態 38. 前記 BRAF クラス I 変異が、BRAF V600E または BRAF V600K である、実施形態 38 に記載の方法。

30

【0571】

実施形態 40. 前記 BRAF 関連腫瘍が、黒色腫、結腸直腸がん、甲状腺がん、非小細胞肺癌、卵巣がん、腎細胞癌、およびその転移性がん、ならびに原発性脳腫瘍から選択される、実施形態 38 または 39 に記載の方法。

【0572】

実施形態 41. 前記 BRAF 関連腫瘍が CNS 腫瘍である、実施形態 38 または 39 に記載の方法。

【0573】

実施形態 42. 前記 CNS 腫瘍が悪性腫瘍である、実施形態 41 に記載の方法。

40

【0574】

実施形態 43. 前記悪性腫瘍が転移性 CNS がんである、実施形態 42 に記載の方法。

【0575】

実施形態 44. 前記転移性 CNS がんが、転移性黒色腫、転移性結腸直腸がん、転移性非小細胞肺癌、転移性甲状腺がん、および転移性卵巣がんから選択される、実施形態 43 に記載の方法。

【0576】

実施形態 45. 前記 CNS 腫瘍が頭蓋内 LMD または頭蓋外 LMD である、実施形態 41 に記載の方法。

【0577】

50

実施形態 46. 前記 CNS 腫瘍が原発性脳腫瘍である、実施形態 41 に記載の方法。

【0578】

実施形態 47. 前記原発性脳腫瘍が悪性腫瘍である、実施形態 46 に記載の方法。

【0579】

実施形態 48. 前記原発性脳腫瘍が、グレード 2 神経膠腫、グレード 3 神経膠腫、またはグレード 4 神経膠腫である、実施形態 47 に記載の方法。

【0580】

実施形態 49. 前記 BRAF 関連腫瘍が BRAF クラス III 変異を有する、実施形態 26 に記載の方法。

【0581】

実施形態 50. 前記 BRAF 関連腫瘍が、黒色腫、小腸がん、結腸直腸がん、非小細胞肺癌、子宮内膜がん、子宮頸がん、白血病、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫、神経膠腫、卵巣がん、前立腺がん、肝臓胆道がん、食道胃がん、軟部組織肉腫、および乳がんから選択されるがんである、実施形態 29 に記載の方法。

【0582】

実施形態 51. がんが、BRAF G466V または BRAF D594G 変異を有する、実施形態 49 または 50 に記載の方法。

【0583】

実施形態 52. 前記対象が処置に対してナイーブである、実施形態 26 ~ 51 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0584】

実施形態 53. 追加の抗がん治療を投与することをさらに含む、実施形態 26 ~ 52 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0585】

実施形態 54. 追加の抗がん治療が、外科手術、放射線治療および抗がん薬の 1 つまたは複数から選択される、実施形態 53 に記載の方法。

【0586】

実施形態 55. 追加の抗がん治療が抗がん薬である、実施形態 54 に記載の方法。

【0587】

実施形態 56. 追加の抗がん薬が、MEK 阻害薬、BRAF 阻害薬、EGFR 阻害薬、HER2 および／または HER3 の阻害薬、AxL 阻害薬、PI3K 阻害薬、SOS1 阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療、ならびに免疫標的薬から選択される、実施形態 55 に記載の方法。

【0588】

実施形態 57. 追加の抗がん薬が MEK 阻害薬である、実施形態 56 に記載の方法。

【0589】

実施形態 58. MEK 阻害薬が、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-（2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（シクロプロピルメトキシ）-3,4-ジフルオロベンズアミド、3-〔2（R）,3-ジヒドロキシプロピル〕-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4,7（3H,8H）-ジオン、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態 57 に記載の方法。

【0590】

実施形態 59. MEK 阻害薬が、ビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態 58 に記載の方法。

【0591】

実施形態 60. 追加の抗がん薬が EGFR 阻害薬である、実施形態 56 に記載の方法。

【0592】

10

20

30

40

50

実施形態 61. EGF R 阻害薬がセツキシマブである、実施形態 60 に記載の方法。

【0593】

実施形態 62. 抗がん治療で以前に処置された、BRAF 関連転移性がんを有する対象を処置する方法であって、対象に、治療有効量の実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物を投与することを含む、方法。

【0594】

実施形態 63. 前記 BRAF 関連がんが、クラス II BRAF 変異を有する、実施形態 62 に記載の方法。

【0595】

実施形態 64. 前記クラス II 変異が非 V600 変異である、実施形態 63 に記載の方法。

10

【0596】

実施形態 65. 前記 BRAF 関連がんがクラス I BRAF 変異を有する、実施形態 62 に記載の方法。

【0597】

実施形態 66. 前記 BRAF 関連がんが、BRAF V600E または V600K 変異を有する、実施形態 65 に記載の方法。

【0598】

実施形態 67. 前記対象が、MEK 阻害薬、BRAF 阻害薬、EGFR 阻害薬、HER2 および／または HER3 の阻害薬、AxL 阻害薬、PI3K 阻害薬、SOS1 阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療、および免疫標的薬から独立に選択される 1 種または複数の抗がん薬である抗がん治療で以前に処置された、実施形態 62～66 のいずれか 1 つに記載の方法。

20

【0599】

実施形態 68. 対象が BRAF 阻害薬で以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0600】

実施形態 69. 対象が、BRAF 阻害薬および MEK 阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

30

【0601】

実施形態 70. 対象が、1 種または複数のチェックポイント阻害薬で以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0602】

実施形態 71. 対象が、PI3K の 1 種または複数の阻害薬で以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0603】

実施形態 72. 対象が、BRAF 阻害薬およびチェックポイント阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0604】

実施形態 73. 対象が、BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬およびチェックポイント阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

40

【0605】

実施形態 74. 対象が、1 種または複数のアルキル化薬で以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0606】

実施形態 75. 対象が、BRAF 阻害薬、MEK 阻害薬および EGF R 阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 67 に記載の方法。

【0607】

実施形態 76. 対象が、EGFR 阻害薬で以前に処置された、実施形態 67 に記載の

50

方法。

【0608】

実施形態77. 対象が、EGFR阻害薬および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬の組合せで以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

【0609】

実施形態78. 対象が、EGFR阻害薬およびBRAF阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

【0610】

実施形態79. 対象が、MEK阻害薬および1種または複数のチェックポイント阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

10

【0611】

実施形態80. 対象が、1種または複数の細胞傷害性化学治療薬で以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

【0612】

実施形態81. 対象が、抗体治療および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬の組合せで以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

【0613】

実施形態82. 対象が、EGFR阻害薬、BRAF阻害薬および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬の組合せで以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

【0614】

実施形態83. 対象が、EGFR阻害薬および1種または複数の細胞傷害性化学治療薬で以前に処置された、実施形態67に記載の方法。

20

【0615】

実施形態84. BRAF阻害薬が、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態67、68、69、72、73、75、および82のいずれか1つに記載の方法。

【0616】

実施形態85. MEK阻害薬が、ビメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態67、69、73、75、および79のいずれか1つに記載の方法。

30

【0617】

実施形態86. チェックポイント阻害薬が、イピリムマブ、ニボルマブ、またはペムブロリズマブである、実施形態67、70、72、73、および79のいずれか1つに記載の方法。

【0618】

実施形態87. 1種または複数のPI3Kの阻害薬が、ブパルリシブおよびアルペリシブから選択される、実施形態67または71に記載の方法。

【0619】

実施形態88. アルキル化薬が、テモゾロミド、ホテムスチン、ロムスチンおよびカルムスチンから選択される、実施形態67または74に記載の方法。

40

【0620】

実施形態89. EGFR阻害薬が、セツキシマブ、パニツムマブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネシツムマブ、ネラチニブ、ラパチニブ、バンデタニブおよびブリガチニブから選択される、実施形態67、75、76、77、78、82および83のいずれか1つに記載の方法。

【0621】

実施形態90. 1種または複数の細胞傷害性化学治療薬が、Nordic FLOX (フルオロウラシル、フォリン酸およびオキサリプラチン)、オキサリプラチン、ペバシズマブ、イリノテカン、FOLFIRI (オキサリプラチン、イリノテカンおよびフルオロウラシル)、FOLFIRI (フォリン酸、フルオロウラシルおよびイリノテカン)

50

またはC A P E O X（カペシタビンおよびオキサリプラチン）から選択される、実施形態67、77、80、81、82および83のいずれか1つに記載の方法。

【0622】

実施形態91． 対象が、前記先行処置に対して耐性がある、実施形態67～90のいずれか1つに記載の方法。

【0623】

実施形態92． 対象が前記先行処置中に脳転移を発生させた、実施形態62～91のいずれか1つに記載の方法。

【0624】

実施形態93． 追加の抗がん治療を投与することをさらに含む、実施形態62～92のいずれか1つに記載の方法。

【0625】

実施形態94． 追加の抗がん治療が、外科手術、放射線治療および抗がん薬の1つまたは複数から選択される、実施形態93に記載の方法。

【0626】

実施形態95． 追加の抗がん治療が抗がん薬である、実施形態94に記載の方法。

【0627】

実施形態96． 追加の抗がん薬が、MEK阻害薬、BRAF阻害薬、EGFR阻害薬、HER2および／またはHER3の阻害薬、AxL阻害薬、PI3K阻害薬、SOS1阻害薬、シグナル伝達経路阻害薬、チェックポイント阻害薬、アポトーシス経路の調節薬、細胞傷害性化学治療薬、血管新生標的治療、ならびに免疫標的薬から選択される、実施形態95に記載の方法。

【0628】

実施形態97． 追加の抗がん薬がMEK阻害薬である、実施形態96に記載の方法。

【0629】

実施形態98． MEK阻害薬が、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ミルダメチニブ、2-（2-クロロ-4-ヨードフェニルアミノ）-N-（シクロプロピルメトキシ）-3,4-ジフルオロベンズアミド、3-〔2（R）,3-ジヒドロキシプロピル〕-6-フルオロ-5-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-8-メチルピリド〔2,3-d〕ピリミジン-4,7（3H,8H）-ジオン、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態97に記載の方法。

【0630】

実施形態99． MEK阻害薬がビニメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態95に記載の方法。

【0631】

実施形態100． 追加の抗がん薬がEGFR阻害薬である、実施形態99に記載の方法。

【0632】

実施形態101． EGFR阻害薬がセツキシマブである、実施形態100に記載の方法。

【0633】

実施形態102． 対象が、別の抗がん治療で以前に処置された、BRAF関連神経腫瘍を処置する方法であって、治療有効量の実施形態1～23のいずれか1つに記載の化合物を投与することを含む、方法。

【0634】

実施形態103． 対象が、1種または複数の細胞傷害性化学治療薬で以前に処置された、実施形態102に記載の方法。

【0635】

実施形態104． 1種または複数の細胞傷害性化学治療薬が、シスプラチン、ペメト

10

20

30

40

50

レキセド、ビノレルビンおよびパクリタキセルから選択される、実施形態 103 に記載の方法。

【0636】

実施形態 105. 対象がアルキル化薬で以前に処置された、実施形態 102 に記載の方法。

【0637】

実施形態 106. 対象が、オルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬で以前に処置された、実施形態 102 に記載の方法。

【0638】

実施形態 107. 対象が、アルキル化薬およびオルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 102 に記載の方法。

10

【0639】

実施形態 108. アルキル化薬が、テモゾロミド、ロムスチン、およびカルムスチンから選択される、実施形態 105 または 107 に記載の方法。

【0640】

実施形態 109. オルニチンデカルボキシラーゼ阻害薬が、ラセミ体のエフロルニチン、D-エフロルニチンまたはL-エフロルニチンである、実施形態 106 または 107 に記載の方法。

【0641】

実施形態 110. 対象が、BRAF 阻害薬で以前に処置された、実施形態 102 に記載の方法。

20

【0642】

実施形態 111. 対象が、BRAF 阻害薬およびMEK 阻害薬の組合せで以前に処置された、実施形態 102 に記載の方法。

【0643】

実施形態 112. BRAF 阻害薬が、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態 110 または 111 に記載の方法。

【0644】

実施形態 113. MEK 阻害薬が、ビメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、またはその薬学的に許容できる塩である、実施形態 111 に記載の方法。

30

【0645】

実施形態 114. 抗がん治療が外科手術を含んだ、実施形態 102 ~ 113 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0646】

実施形態 115. 抗がん治療が放射線治療を含んだ、実施形態 102 ~ 114 のいずれか 1 つに記載の方法。

【実施例】

【0647】

以下の実施例によって本発明を説明する。

40

【0648】

生物学的実施例

(実施例 A1)

BRAF V600E 酵素アッセイ

B-Raf 用に、B-Raf に結合した蛍光タグ付き「トレーサー」の量を、同じく B-Raf に結合した抗タグ Eu 標識抗体からの TR-FRET によってモニターする、競合置換アッセイを構築した。FLAG タグ付き全長 B-Raf (V600E) について、アッセイ混合物は、25mM の K⁺HEPES、pH 7.4、10mM の MgCl₂、0.01% の Triton X-100、1mM の DTT、(化合物からの) 2% の DMSO、50nM の Tracer 1710 (ThermoFisher、PR9176A)、0

50

．5 nMのEu抗FLAG（M2）－クリプテートAb（Cisbio、61FG2KL B）、および5 nMのN末端FLAGタグ付き全長B-Raf（V600E）（Origene Technologies、TP700031）からなるものであった。化合物は、通常、最高用量を10 μMとした3倍段階希釈プロトコルを使用して設けられる11段階の投入範囲すべてについて、DMSOに希釈した。アッセイは、処理されていない低体積の白色384ウェルポリスチレンマイクロタイタープレート（Costar 4512）において、最終体積を12 μLとして実施した。低対照ウェルに、対照としての1 μMの強力なB-Raf阻害薬を含めた。検定物を周囲温度（通常は22℃）で60分間インキュベートし、次いで、PerkinElmer EnVisionマイクロプレートリーダーにおいて、標準のTRF設定（ $\lambda_{Ex}=320\text{ nm}$ 、 $\lambda_{Em}=615$ および 665 nm ）を使用して読み取った。比率のカウント（ $665\text{ nm}/615\text{ nm}$ ）を、次の式を使用して対照に対するパーセント（POC）に変換した：

【0649】

【数1】

$$POC = \frac{\text{試料} - \overline{X}_{\text{最小}}}{\overline{X}_{\text{最大}} - \overline{X}_{\text{最小}}} \times 100$$

【式中、

【0650】

【数2】

$\overline{X}_{\text{最大}}$

平均非阻害対照

—

$\overline{X}_{\text{最小}}$

平均バックグラウンド

]

【0651】

次いで、4パラメーターロジスティックモデルを、各化合物についてのPOCデータに適合させた。その適合からIC₅₀を推定したが、IC₅₀は、最適な曲線が50 POCを横切る化合物の濃度であると定義される。本明細書で開示する化合物をこのアッセイにおいて試験したときのIC₅₀平均値を、表Aに示す。

【0652】

（実施例A2）

A375およびH1755細胞における細胞ホスホ－ERK阻害アッセイ

A375およびH1755細胞はAmerican Type Culture Collection（ATCC、Rockville、MD）から入手した。A375細胞は、10% FBSを含有するDMEM成長培地中で維持した。H1755細胞は、10% FBSを含有するRPMI成長培地中で維持した。

【0653】

細胞を標準的なプロトコルに従って採取し、カウントし、平底96ウェル組織培養プレート（Costar #3599）に、A375細胞では 2.5×10^4 細胞／ウェルで、かつH1755細胞では 1.5×10^4 細胞／ウェルで、10% FBSを含有する成長培地100 μL／ウェルで播種した。37℃で、5% CO₂で終夜インキュベートした後

に、細胞を2時間、37℃、5%CO₂で、9ポイントの1:3.33倍系列希釈として調製された化合物で、66pM~10μMの範囲の最終化合物濃度および0.25%の一定のDMSO濃度で処理した。対照ウェルは、0.25%DMSOのみ（非阻害対照）または10μMビニメチニブ（完全阻害対照）のいずれかを含有した。リン酸化ERKのレベルを、In Cell Westernプロトコルを使用して決定する：化合物インキュベーションの後に、成長培地を廃棄し、細胞を20分間、室温で、PBS中0.4%ホルムアルデヒドで固定した。細胞を10分間、室温で、100%メタノールで透過処理した。プレートを0.05%Tween-20を含有するPBSで洗浄し、1時間、室温で、LI-CORブロッキング緩衝液（LI-COR Biosciences; Cat# 927-40000）でブロッキングした。次いで、プレートを2時間、室温で、0.05%Tween-20を含有するLI-CORブロッキング緩衝液中の抗ホスホ-ERK1/2（Thr202/Tyr204）（Cell Signaling; Cat# 9101）の1:400希釈液および抗GAPDH（Millipore; Cat# MAB374）の1:1000希釈液50μLと共にインキュベートした。プレートを0.05%Tween-20を含有するPBSで洗浄し、次いで、室温で1時間、0.05%Tween-20を含有するLI-CORブロッキング緩衝液中の抗ウサギAlexaFluor 680（Life Technologies; Cat# A21109）の1:1000希釈液および抗マウスIRDye 800CW（LI-COR; Cat# 926-32210）の1:1000希釈液50μLと共にインキュベートした。プレートをOdyssey CLx赤外スキャナでの読取りにより分析した。各ウェルについて、ホスホ-ERKシグナルをGAPDHシグナルに対して正規化し、次の式を使用してPOCに変換した：

【0654】

【数3】

$$POC = \frac{\overline{X}_{\text{試料}} - \overline{X}_{\text{最小}}}{\overline{X}_{\text{最大}} - \overline{X}_{\text{最小}}} \times 100$$

【式中、

【0655】

【数4】

$\overline{X}_{\text{最大}}$ 平均非阻害対照

$\overline{X}_{\text{最小}}$ 平均完全阻害対照

】

【0656】

次いで、IC₅₀値を、XLfitソフトウェアの4パラメーターフィットを使用して計算し、表A1に示す。

【0657】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 A1

実施例番号	BRAF V600E 酵 素 IC ₅₀ (nM)	A357 細胞 IC ₅₀ (nM)	H1755 細胞 IC ₅₀ (nM)
1	60	32	103
2	36	15	58
3	30	16	61
4	32	19	80
5	14	4	20
6	13	6	66
7	12	5	31
8	10	12	26
9	7	14	85
10	8	12	84
11	7	17	75
12	7	8	97
13	6	6	78
14	5	3	21
15	6	2	16
16	6	7	43
17	4	7	80
18	4	2	18
19	4	5	39
20	3	2	29
21	3	7	33
22	3	15	52
23	3	6	29
24	2	8	25
25	2	16	94
26	6	4	15
27	5	5	27
28	4	7	38
29	3	9	35
30	2	4	42
31	1	9	168

【 0 6 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

32	2	5	83
33	1	8	84
34	4	4	54
35	2	21	163
36	1	5	61
37	4	4	33
38	2	5	27
39	3	8	55
40	2	4	50
41	3	5	42
42	2	4	42
43	1	4	45
44	2	3	56
45	4	4	102
46	1	2	103
47	2	2	23
48	3	1	36
49	2	3	70
50	2	1	20
51	77	58	278
52	141	124	857
53	7	6	25
54	17	4	33
55	45	27	124
56	1	4	23
57	3	27	61
58	3	6	32
59	1	10	60
60	2	7	61
61	2	25	194
62	13	31	185
63	1	7	84
64	2	7	64
65	2	13	127

【 0 6 5 9】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

66	4	6	44
67	2	8	76
68	21	64	286
69	7	22	88
70	8	14	43
71	301	69	161
72	299	195	N/A
73	234	121	N/A
74	203	160	N/A
75	191	114	N/A
76	183	622	N/A
77	177	127	N/A
78	114	189	N/A
79	111	138	N/A
80	103	311	N/A
81	75	133	N/A
82	69	193	N/A
83	67	31	155
84	53	133	N/A
85	52	178	N/A
86	42	34	182
87	33	73	215
88	27	203	N/A
89	14	50	173
90	9	49	127
91	9	123	N/A
92	8	36	35
93	3	60	195
94	20	138	281
95	2	111	796
96	3	40	586
97	10	88	610
98	20	49	N/A
99	5	33	100

【 0 6 6 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

100	6	47	293
101	3	37	434
102	1	73	702
103	5	118	365
104	5	133	307
105	15	147	268
106	12	131	430
107	1	8	116
108	1	14	1592
109	7	13	272
110	8	6	48
111	10	12	80
112	20	24	105
113	38	40	358
114	16	36	174
115	10	21	N/A
116	4	15	N/A
117	11	23	N/A
118	4	6	41
119	6	8	51
120	2	4	69
121	9	7	18
122	2	3	N/A
123	4	5	N/A
124	17	21	10000
125	5	18	1009
126	3	2	26
127	2	2	16
128	16	25	128
129	12	9	37
130	11	7	38
131	16	13	38
132	13	3	33
133	5	1	11

【 0 6 6 1】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

134	7	68	327
135	3	22	189
136	6	7	89
137	8	37	N/A
138	3	6	26
139	4	3	10
140	16	52	N/A
141	20	23	N/A
142	24	20	N/A
143	8	45	N/A
144	10	33	N/A
145	6	25	N/A
146	27	31	N/A
147	19	67	N/A
148	27	426	854
149	8	108	337
150	18	342	548
151	14	283	538
152	29	305	329
153	71	310	N/A
154	28	404	879
155	7	99	1766
156	202	872	N/A
157	29	886	N/A
158	8	156	N/A
159	8	90	N/A
160	33	87	N/A
161	24	245	N/A
162	114	1276	N/A
163	8	179	N/A
164	113	1405	N/A

N/A = 該当なし

【0662】

(実施例 A3)

細胞ホスホーERK阻害アッセイ

実施例13、実施例14および実施例126の化合物をホスホーERKアッセイで、2つの変異体BRAFクラスIII細胞系：NCI-H1666 (BRAFG466V) およびWM3629細胞 (BRAFD594G/NRASG12D) において評価した。NCI-H1666細胞はAmerican Type Culture Collection (ATCC、Rockville、MD) から入手し、WM3629細胞はRockland Immunochemicals (Limerick、PA) から入手した。細胞

を、10% FBSを含有するRPMI成長培地中で維持した。

【0663】

細胞を標準的なプロトコルに従って採取し、カウントし、平底96ウェル組織培養プレート（Costar #3599）に、 2.5×10^4 細胞／ウェルで、10% FBSを含有する成長培地100 μ L／ウェルで播種した。37℃で、5% CO₂で終夜インキュベートした後に、細胞を1時間、37℃、5% CO₂で、9ポイントの1:3.33倍系列希釈として調製された阻害剤で、66 pM～10 μ Mの範囲の最終化合物濃度および0.25%の一定のDMSO濃度で処理した。対照ウェルは、0.25% DMSOのみ（非阻害対照）または10 μ Mビニメチニブ（完全阻害対照）のいずれかを含有した。リン酸化ERKのレベルを、In Cell Westernプロトコルを使用して決定した：化合物インキュベーションの後に、成長培地を廃棄し、細胞を20分間、室温で、PBS中0.4%ホルムアルデヒドで固定した。細胞を10分間、室温で、100%メタノールで透過処理した。プレートを0.05% Tween-20を含有するPBSで洗浄し、1時間、室温で、LI-CORブロッキング緩衝液（LI-COR Biosciences；Cat# 927-40000）でブロッキングした。次いで、プレートを2時間、室温で、50 μ Lの、0.05% Tween-20を含有するLI-CORブロッキング緩衝液中の抗ホスホ-ERK1/2（Thr202/Tyr204）（Cell Signaling；Cat# 9101）の1:400希釈液および抗GAPDH（Millipore；Cat# MAB374）の1:1000希釈液と共にインキュベートした。プレートを0.05% Tween-20を含有するPBSで洗浄し、次いで、室温で1時間、0.05% Tween-20を含有するLI-CORブロッキング緩衝液中の抗ウサギAlexaFluor 680（Life Technologies；Cat# A21109）の1:1000希釈液および抗マウスIRDye 800CW（LI-COR；Cat# 926-32210）の1:1000希釈液50 μ Lと共にインキュベートした。プレートをOdyssey CLx赤外スキャナでの読取りにより分析した。各ウェルについて、ホスホ-ERKシグナルをGAPDHシグナルに対して正規化し、次の式を使用してPOCに変換した：

【0664】

【数5】

$$POC = \frac{\overline{\text{試料}} - \overline{X}_{\text{最小}}}{\overline{X}_{\text{最大}} - \overline{X}_{\text{最小}}} \times 100$$

【式中、

【0665】

【数6】

$\overline{X}_{\text{最大}}$

平均非阻害対照

—

$\overline{X}_{\text{最小}}$

平均完全阻害対照

]

【0666】

次いで、IC₅₀値を、XLfitソフトウェアの4パラメーターフィットを使用して計算し、表A2に示す。

【0667】

(実施例A4)

増殖アッセイ

実施例13、実施例14および実施例126の化合物を増殖アッセイで、2つの変異体 BRAF クラスII細胞系：NCI-H1666 (BRAF^{G466V}) およびWM3629細胞 (BRAF^{D594G}/NRAS^{G12D}) において評価した。NCI-H1666細胞はAmerican Type Culture Collection (ATCC、Rockville、MD) から入手し、WM3629細胞はRockland Immunochemicals (Limerick、PA) から入手した。細胞を、10% FBSを含有するRPMI成長培地中で維持した。

10

【0668】

細胞を標準的なプロトコルに従って採取し、カウントし、平底96ウェル組織培養プレート (Costar #3599) に、2000~5000細胞/ウェルで、10% FBSを含有する成長培地100μL/ウェルで播種した。細胞を37℃で、5% CO₂で終夜インキュベートし、次いで、9ポイントの1:3.33倍系列希釈として調製された阻害薬で、66pM~10μMの範囲の最終化合物濃度および0.25%の一定のDMSO濃度で処理した。対照ウェルは、0.25% DMSOのみ：を含有した。37℃、5% CO₂での3~5日間のインキュベーションの後に、CellTiter-Glo (登録商標) 試薬 (Promega) 100μLを各ウェルに添加し、15分間、室温でインキュベートすることにより、細胞生存率を決定した。化合物処理の時点で、CellTiter-Glo (登録商標) アッセイをDMSO対照ウェルで実行することにより、「0日目」対照を決定した (「0日目」対照=POC)。ルミネセンスをCytation 5プレートリーダー (BioTek) で測定し、値を、次の式を使用してPOCに変換した：

20

【0669】

【数7】

$$POC = \frac{\overline{\text{試料}} - \overline{X_{\text{最小}}}}{\overline{X_{\text{最大}}} - \overline{X_{\text{最小}}}} \times 100$$

30

[式中、

【0670】

【数8】

$\overline{X_{\text{最大}}}$ 平均 DMSO 対照

$\overline{X_{\text{最小}}}$ 平均「0日目」DMSO 対照

40

]

【0671】

IC₅₀値を、XLfitソフトウェアの4パラメーターフィットを使用して計算し、表A2に示す。

【0672】

50

【表 3】

表 A2

化合物	IC ₅₀ (nM)			
	NCI-H1666		WM3629	
	pERK	増殖	pERK	増殖
Ex. 13	15	240	0.7	>10000
Ex. 14	7.1	120	0.2	>10000
Ex. 126	15	390	1.4	>10000

10

【0673】

(実施例 B)

MDR 1 LLC-PK1 および BCRP MDCK II 透過性アッセイ

LLC-PK1 および MDR1 形質移入 LLC-PK1 の両方の細胞を、継代時限を 7 日に延ばすために、継代培地がウシ胎児血清を 2 % しか含有しなかったことを除き、製造者の推奨に従って培養および播種した。

【0674】

BCRP 形質移入 MDCK II 細胞を、製造者の推奨に従って培養および播種した。試験化合物の流出値への BCRP の寄与を見極めるために、BCRP 特異的阻害薬である KO143 を 0.3 μ M の濃度で用いるおよび用いないアッセイ条件を含めた。

20

【0675】

陽性と陰性両方の対照を使用して、アッセイにおける P-gp または BCRP 流出の相関関係を評価した。アッセイ対照および試験物用の DMSO 保存溶液を調製して、最終試験濃度を、それぞれ、10 μ M および 1 μ M とした。検定物中の最終有機物濃度は、1 % であった。LLC-PK1 または MDCK II 細胞単層完全性をモニターするために、すべての投入溶液が、10 μ M のルシファアーイエローを含有した。

【0676】

先端から基底への定量 (A から B) については、個々の transwell の先端側に、75 μ L の輸送緩衝液中試験物を加え、各ウェルに、化合物またはルシファアーイエローなしの 250 μ L の基底培地を加えた。基底から先端への定量 (B から A) については、各ウェルに、250 μ L の輸送緩衝液中試験物を加え、各 transwell に、化合物またはルシファアーイエローなしの 75 μ L の輸送緩衝液を加えた。試験はすべて、三通りに実施し、各化合物を、先端から基底および基底から先端の両方の輸送について試験した。プレートを、50 rpm とした Lab-Line Instruments Titer オービタルシェーカー (VWR、ペンシルベニア州ウェストチェスター) 上にて、37 °C、5 % CO₂ で 2 時間インキュベートした。すべての培養プレートをインキュベーターから移し、各ウェルの先端および基底部分から 50 μ L の培地を除去し、2 : 1 (v / v) のアセトニトリル (アセトニトリル) : H₂O 中 1 μ M のラベタロール 150 μ L に加えた。

30

40

【0677】

Molecular Devices (カリフォルニア州サニーヴェール) Gemini 蛍光光度計を使用してプレートを読み取って、425 / 535 nm の励起 / 発光波長でルシファアーイエロー濃度を評価した。そうした値は、MDR1 形質移入 LLC-PK1 または BCRP 形質移入 MDCK II 細胞単層を介した先端から基底への流動については 2 % 未満、基底から先端への流動については 5 % 未満であると判明したとき、受け入れられた。プレートを密封し、各ウェルの中身を LC-MS / MS によって分析した。化合物濃度は、化合物のピーク面積の内部標準 (ラベタロール) に対する比率を、投入溶液と比較することから求めた。

50

【0678】

LC-MS分析

LC-MS/MSシステムは、HTS-PALオートサンプラー（Leap Technologies、ノースカロライナ州Carrboro）、HP1200 HPLC（Agilent、カリフォルニア州パロアルト）、およびMDS Sciex 4000Q Trapシステム（Applied Biosystems、カリフォルニア州フォスターシティ）で構成された。分析物および内標準のクロマトグラフィー分離は、C18カラム（Kinetics（登録商標）、50×300mm、粒径2.6 μm、Phenomenex、カリフォルニア州トーランス）を、移動相A（1%のイソプロピルアルコールおよび0.1%のギ酸を含有する水）とB（アセトニトリル中0.1%のギ酸）を使用する勾配条件と組み合わせて使用して、室温において実現された。単一注入についての合計実施時間は、再平衡化を含めて、1.2分であった。分析物の質量分析検出は、イオンスプレーポジティブモードを使用して実施した。各化合物に特有の遷移（各試験物については、前駆体イオンおよび選択された生成物イオンのプロトン化、内標準であるラベタロールについては、m/z 329からm/z 162）の多重反応モニタリング（MRM）によって、分析物反応を測定した。

10

【0679】

透過係数（ P_{app} ）は、次式：

$$P_{app} = [(C_d * V * (1 \times 10^6)) / (t * 0.12 \text{ cm}^2 * C)]$$

から算出される。ここで、 C_d 、 V 、 t 、および C_0 は、それぞれ、検出された濃度（μM）、投入側の体積（mL）、インキュベート時間（s）、および初期投入濃度（μM）である。 P_{app} の算出を各実験について行い、次いで平均した。式Iの化合物についての透過係数を表B1に示す。本アッセイでは、透過性が $8 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ より高い場合、化合物が高い透過性を有すると定め、透過性が $2 \times 10^{-6} \text{ cm/秒} \sim 8 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ である場合、化合物が中程度の透過性を有すると定め、透過性が $2 \times 10^{-6} \text{ cm/秒}$ 未満である場合、化合物が低い透過性を有すると定めている。

20

【0680】

30

40

50

【表 4 - 1】

表 B1

実施例番号	透過性 (*10 ⁻⁶ cm/s)
1	31
2	31
3	33
4	27
5	27
6	27
7	29
8	23
9	29
10	27
11	28
12	28
13	32
14	28
15	26
16	29
17	24
18	40
19	30
20	37
21	26
22	34
23	24
24	27
25	30
26	31
27	39
28	37
29	28
30	40
31	31
32	32

10

20

30

40

【0 6 8 1】

50

【表 4 - 2】

33	25
34	30
35	31
36	25
37	29
38	33
39	23
40	29
41	29
42	27
43	32
44	34
45	40
46	30
47	26
48	29
49	30
50	26
51	N/A
52	N/A
53	30
54	31
55	33
56	N/A
57	25
58	27
59	31
60	18
61	29
62	29
63	39
64	34
65	28
66	25

10

20

30

40

【 0 6 8 2 】

50

【表 4 - 3】

67	24
68	25
69	25
70	25
71	40
72	N/A
73	N/A
74	N/A
75	N/A
76	N/A
77	N/A
78	34
79	28
80	N/A
81	N/A
82	13
83	32
84	18
85	26
86	28
87	21
88	25
89	21
90	31
91	17
92	22
93	33
94	22
95	25
96	27
97	30
98	31
99	34
100	N/A

10

20

30

40

【 0 6 8 3 】

50

【表 4 - 4】

101	N/A
102	N/A
103	25
104	22
105	N/A
106	22
107	30
108	25
109	34
110	34
111	29
112	28
113	18
114	31
115	28
116	34
117	30
118	34
119	32
120	30
121	35
122	31
123	32
124	43
125	37
126	44
127	34
128	49
129	37
130	30
131	55
132	36
133	33
134	33

10

20

30

40

【 0 6 8 4】

50

【表 4 - 5】

135	29
136	24
137	36
138	33
139	32
140	48
141	29
142	21
143	16
144	27
145	29
146	17
147	28
148	22
149	25
150	27
151	28
152	37
153	N/A
154	26
155	34
156	N/A
157	23
158	26
159	33
160	38
161	27
162	N/A
163	23
164	N/A

N/A =該当なし

【0685】

流出比を、平均の先端から基底（A - B） P_{app} データと基底から先端（B - A） P_{app} データから、次の式：

$$\text{流出比} = P_{app} (B - A) / P_{app} (A - B)$$

を使用して計算する。

【0686】

このアッセイで試験した場合の本明細書に開示の化合物での流出比を表B2に示す。

【0687】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 B2

実施例番号	MDR1	BCRP
1	1.7	1.4
2	1.2	1.0
3	1.3	1.5
4	1.6	2.1
5	3.8	3.4
6	1.9	1.3
7	1.7	2.2
8	2.5	1.3
9	1.1	1.1
10	1.6	0.7
11	1.3	0.8
12	1.1	0.9
13	1.5	1.8
14	3.2	5.4
15	6.8	13.4
16	5.9	4.5
17	1.3	1.1
18	3.0	4.9
19	2.1	1.3
20	2.2	1.8
21	5.6	13.0
22	2.7	5.6
23	3.0	17.6
24	2.5	2.6
25	1.6	2.4
26	3.3	3.7
27	2.7	4.4
28	2.0	1.7
29	1.7	2.9
30	1.5	1.2
31	1.2	1.0
32	1.8	1.0
33	1.7	2.2

10

20

30

40

【 0 6 8 8 】

50

【表 5 - 2】

34	2.9	2.6
35	1.5	2.1
36	2.9	9.9
37	2.4	1.5
38	1.2	1.8
39	1.3	0.9
40	2.0	2.3
41	1.9	2.5
42	1.8	2.4
43	1.8	1.9
44	1.4	0.9
45	1.6	1.6
46	2.8	6.3
47	3.6	2.5
48	2.2	1.7
49	1.4	1.0
50	5.3	6.3
51	N/A	N/A
52	N/A	N/A
53	2.0	1.8
54	3.6	3.0
55	1.5	1.0
56	2.3	2.8
57	0.9	0.9
58	5.3	7.3
59	4.9	12.9
60	3.1	1.6
61	2.2	3.3
62	1.6	1.0
63	1.7	3.6
64	4.5	N/A
65	1.3	1.0
66	2.2	3.1
67	1.4	1.0

10

20

30

40

【 0 6 8 9】

50

【表 5 - 3】

68	0.7	1.0
69	0.8	0.9
70	1.8	1.0
71	1.2	0.9
72	N/A	N/A
73	N/A	N/A
74	N/A	N/A
75	N/A	N/A
76	N/A	N/A
77	N/A	N/A
78	1.5	1.0
79	1.3	1.0
80	N/A	0.6
81	N/A	N/A
82	1.2	1.0
83	2.2	1.9
84	0.8	0.8
85	1.7	0.9
86	1.9	1.6
87	1.0	0.6
88	1.2	0.6
89	1.3	1.0
90	2.3	3.5
91	1.5	0.8
92	1.2	1.9
93	1.4	0.8
94	0.9	1.7
95	2.7	6.8
96	1.2	1.1
97	0.9	1.8
98	1.1	1.1
99	1.7	1.4
100	N/A	N/A
101	N/A	N/A

10

20

30

40

【 0 6 9 0 】

50

【表 5 - 4】

102	N/A	N/A
103	3.2	3.5
104	1.2	1.3
105	N/A	N/A
106	1.2	0.8
107	2.7	1.9
108	1.2	0.8
109	1.1	0.8
110	1.5	1.4
111	1.5	1.3
112	1.3	1.3
113	1.3	1.9
114	2.2	5.2
115	1.6	1.5
116	2.7	2.1
117	1.5	1.5
118	3.5	N/A
119	3.8	N/A
120	3.8	N/A
121	1.9	6.0
122	2.3	7.8
123	2.5	5.4
124	1.1	1.3
125	1.2	1.6
126	2.1	4.2
127	3.8	5.1
128	1.5	1.3
129	1.6	5.3
130	2.3	7.6
131	2.1	1.7
132	2.7	N/A
133	5.7	N/A
134	1.4	6.4
135	1.9	5.1

10

20

30

40

【 0 6 9 1】

50

【表 5 - 5】

136	3.0	18.3
137	2.0	1.5
138	3.1	3.1
139	5.3	N/A
140	1.2	0.8
141	1.7	2.2
142	3.2	2.5
143	2.6	3.9
144	5.2	N/A
145	2.6	2.4
146	6.9	N/A
147	1.0	N/A
148	2.4	1.8
149	1.2	3.2
150	1.3	1.4
151	1.5	1.8
152	1.3	1.4
153	N/A	N/A
154	1.4	1.3
155	1.4	1.2
156	N/A	N/A
157	1.2	1.2
158	1.5	1.1
159	1.8	1.1
160	1.3	1.3
161	1.9	2.6
162	N/A	N/A
163	1.9	1.4
164	N/A	N/A

N/A = 該当なし

【0692】

(実施例 C)

P K (遊離脳対遊離血漿比) (マウス)

それぞれの化合物がマウスにおける B B B に侵入しうるかを、雄 C D - 1 マウスにおいて、非結合脳対非結合血漿 (遊離脳対遊離血漿とも呼ばれる) 濃度比を評価することにより明らかにした。

【0693】

経口マウス P K 投与からの脳化合物レベルを、典型的なサンプル採取時間を 10 mg / kg での経口ガバージュ投与から 2、4、8、12、および 24 時間後として生成した。

脳サンプルは、分析前には $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ で保管した。アセトニトリルでタンパク質を沈殿させた後、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）によって、マウス脳ホモジネート中の試験化合物の濃度を求めた。 $0.5 \sim 10,000 \text{ ng/mL}$ の範囲にかけての12点の検量線を二通りに準備した。 $400 \mu\text{g/mL}$ の試験化合物のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液を、100%のDMSOに（3倍）段階希釈し、次いで、各標準溶液 $2.5 \mu\text{L}$ を、未処置雄CD-1マウス脳ホモジネート $100 \mu\text{L}$ に加えた。標準曲線における抜き取りを模倣するために、すべての試験サンプルに $2.5 \mu\text{L}$ のDMSOを加えた。検量線作成と試験の両方の脳ホモジネートサンプルに、IS（ $1 \mu\text{g/mL}$ の構造類似体） $10 \mu\text{L}$ をスパイク添加した。脳ホモジネートは、MP Fast Prep-24（登録商標）を使用し、ビードビーター管を用いて 6 m/s で1分間均質化した後の各脳サンプルに、4：1の水：MeOH 0.75 mL を加えることにより生成した。 $300 \mu\text{L}$ のアセトニトリルを加えることにより、 $100 \mu\text{L}$ の脳ホモジネートからタンパク質を沈殿させた。サンプルを5分間ボルテックス混合し、Allegra X-12R遠心機（Beckman Coulter、カリフォルニア州フラートン；SX 4750Aローター）において、 4°C にて、およそ $1,500 \times g$ で15分間スピンにかけた。各上清の一定分量 $100 \mu\text{L}$ を、 $550 \mu\text{L}$ のPersonal Pipettor（Apricot Designs、カリフォルニア州モンロヴィア）で96ウェルプレートに移し、HPLCグレード水で1：1希釈した。そうして出来上がるプレートをアルミニウムで密閉し、LC-MS/MS分析に備えた。

【0694】

脳において測定された化合物の濃度を、血漿において測定された化合物の濃度で割ったものを使用して、脳対血漿比を算出した。脳対血漿比は、常に、単一の動物および時点から生成した。遊離脳対遊離血漿比は、次式： $(B/P) * (B_{fu}/P_{fu})$ を使用して、脳対血漿比に、*in vitro*脳ホモジネート遊離画分を*in vitro*血漿遊離画分で割ったものを掛けることにより算出した。表Cは、本明細書に開示の化合物の遊離脳対遊離血漿比を示している。

【0695】

10

20

30

40

50

【表 6】

表 C

実施例番号	B/P比(遊離)
6	0.87 - 1.76
7	0.37 - 0.61
9	0.36 - 0.40
12	0.34 - 0.39
13	0.75 - 0.93
14	0.13 - 0.39
17	0.61 - 0.64
19	0.61 - 0.83
20	0.40 - 0.58
29	0.41 - 0.55
30	0.51 - 0.64
37	0.66 - 0.73
38	0.20 - 0.24
40	0.55 - 0.72
41	0.35 - 0.45
44	0.35 - 0.47
48	0.29 - 0.33
70	0.17 - 0.36
126	0.12 - 0.17
129	0.18 - 0.22
130	0.12 - 0.16
131	0.30 - 0.50

10

20

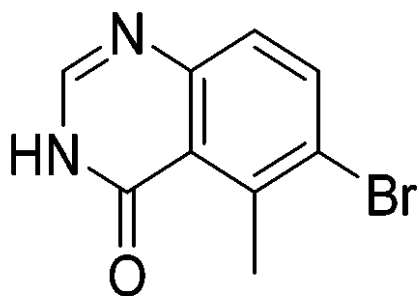
30

40

【0696】
合成実施例
合成中間体の調製
中間体 P 1
【0697】

50

【化 7 0】



10

6-ブロモ-5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

還流冷却器を備えた500mLのフラスコにおいて、6-アミノ-3-ブロモ-2-メチル安息香酸(10g、43mmol)およびホルムアミジン酢酸塩(5.4g、52mmol)をエタノール(172mL)に溶解させた。反応混合物を16時間80℃に加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮した。残渣を水(300mL)で希釈し、60分間激しく攪拌した。得られる固体を濾過によって単離し、濾過ケーキを水(500mL)で洗浄した。固体を真空乾燥して、6-ブロモ-5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(6.9g、66%)を白色の固体として得た。MS(apci, m/z) = 239.0, 241.0 (M+H).

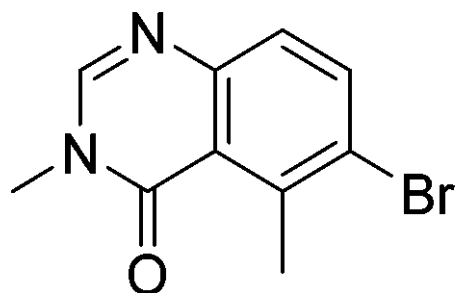
20

【0698】

中間体P2

【0699】

【化 7 1】



30

6-ブロモ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

6-ブロモ-5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(中間体P1)(11g、46.0mmol)、炭酸カリウム(14.0g、101mmol)、およびヨードメタン(13.1g、92.0mmol)を無水DMF(250mL)に溶解させた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物全部を900mLの水中に直接注ぎ、得られるスラリーを周囲温度で30分間攪拌した。濾過によって固体を収集し、高真空下で終夜乾燥させて、6-ブロモ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン((10.1g、87%))を白色の固体として得た。MS(apci, m/z) = 253.0, 255.0 (M+H).

40

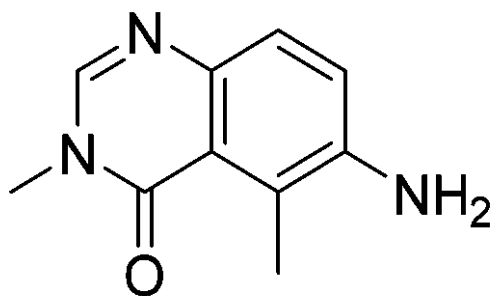
【0700】

中間体P3

【0701】

50

【化 7 2】



10

6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップ1: 6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。(4-メトキシフェニル)メタンアミン(1.20 mL、9.18 mmol)、6-ブロモ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(中間体P2)(2.02 g、7.98 mmol)、Pd₂(dba)₃(0.365 g、0.399 mmol)、キサントホス(0.693 g、1.20 mmol)、およびCs₂CO₃(7.80 g、23.9 mmol)のトルエン(53.2 mL)溶液を、耐圧チューブに入れ、アルゴンで10分間スパーキングした。反応容器を密封し、60時間90℃に加熱した。追加のPd₂(dba)₃(0.365 g、0.399 mmol)およびキサントホス(0.693 g、1.20 mmol)を加え、溶液を再びアルゴンで10分間スパーキングし、密封し、もう16時間90℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濾過し、濃縮し、5~95%のEtOAc/DCMを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.4 g、97%)を得た。MS (apci, m/z) = 310.2 (M+H).

20

【0702】

ステップ2: 6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。50 mLのDCMおよび25 mLのTFA中において、6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.4 g、7.76 mmol)の溶液を2時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を100 mLのDCM、10 mLのMeOHに溶解させ、4 gのK₂CO₃と共に30分間激しく攪拌した。濾過によってK₂CO₃を除去し、濾液を濃縮し、残渣を、1~10%のMeOH/DCM(1%のNH₄OH)を溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.45 g、99%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.2 (br-s, 2H), 3.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 190.1 (M+H).

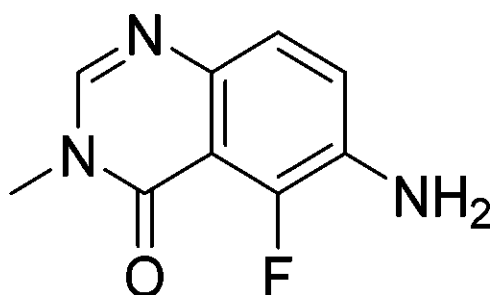
30

【0703】

中間体P4

【0704】

【化 7 3】



50

6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップ1：6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンの調製。6-アミノ-3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸(4.51 g, 19.3 mmol)をEtOH(200 mL)に溶解し、次いで、酢酸ホルムアミジン(6.02 g, 57.8 mmol)で処理し、次いで、16時間、80℃に加熱した。反応混合物を追加の酢酸ホルムアミジン(3.01 g, 28.9 mmol)で処理し、さらに4時間、80℃で攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水に注ぎ、次いで、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(4.28 g, 91%)を得た。MS(apci, m/z) = 243.0, 245.0 (M+H).

10

【0705】

ステップ2：6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(4.28 g, 17.6 mmol)をDMF(70 mL)に溶解し、次いで、ヨードメタン(1.32 mL, 21.1 mmol)で、続いて、炭酸カリウム(3.65 g, 26.4 mmol)で処理し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層を水(3×)で、続いて、ブライン(1×)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)によって精製して、6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(3.33 g, 74%)を得た。MS(apci, m/z) = 257.0, 259.0 (M+H).

20

【0706】

ステップ3：6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(3.18 g, 12.37 mmol)をトルエン(125 mL)に溶解し、tert-ブチルカルバメート(1.59410 g, 13.61 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(1.13 g, 1.24 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(1.79 g, 3.09 mmol)、および炭酸セシウム(12.09 g, 37.11 mmol)で処理し、次いで、アルゴンで数分間スパーキングし、アルゴンバルーン下で16時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(1 L)で希釈し、15分間攪拌し、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(20 mL)に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%のTFAを含有する水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM/IPAと飽和NaHCO₃(1×)とに分配した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.57 g, 65.7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.51 (br-s, 2H), 3.40 (s, 3H); MS(apci, m/z) = 194.1 (M+H).

30

【0707】

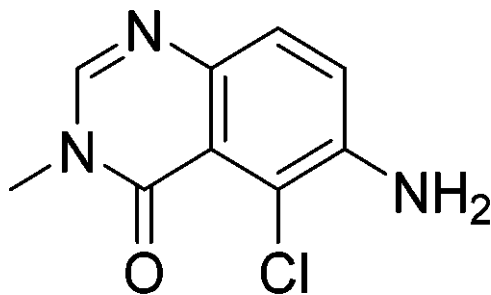
中間体P5

40

【0708】

50

【化 7 4】



10

6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

6-アミノ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(3.00g、17.1mmol)をTHF(170mL)に溶解し、次いで、N-クロロスクシンイミド(2.40g、18.0mmol)で処理し、16時間、50℃に加熱した。反応混合物を追加のN-クロロスクシンイミド(1.14g、8.56mmol)で処理し、さらに3時間、50℃で撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を1.0M HClで希釈し、DCM(3×)で抽出した。合わせたDCM、合わせた有機層を1.0M HCl(2×)で洗浄し、水層を固体NaHCO₃で、pH約7~8に中和し、次いで、4:1のDCM:IPA(2×)で抽出した。合わせたDCM:IPA抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.47g、69%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.38-7.36 (d, 2H), 7.29-7.26 (d, 2H), 5.81 (br-s, 2H), 3.40 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 210.1, 212.1 (M+H).

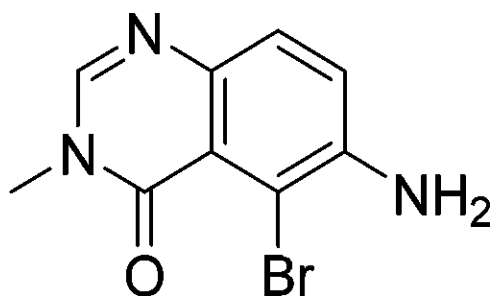
20

【0709】

中間体 P 6

【0710】

【化 7 5】



30

6-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-4a,8a-ジヒドロキナゾリン-4(3H)-オン

40

6-アミノ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.00g、11.3mmol)をTHF(56mL)に溶解し、次いで、N-ブロモスクシンイミド(2.11g、11.9mmol)で処理し、混合物を60分間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、チオ硫酸ナトリウム(飽和水溶液、100mL、1×)で、続いて、炭酸水素ナトリウム(飽和水溶液、100mL、1×)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、水/アセトニトリルを溶離液とするC18逆相シリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-4a,8a-ジヒドロキナゾリン-4(3H)-オン(1.01g、35%)を得た。MS (apci, m/z) = 254.0, 256.0 (M+H).

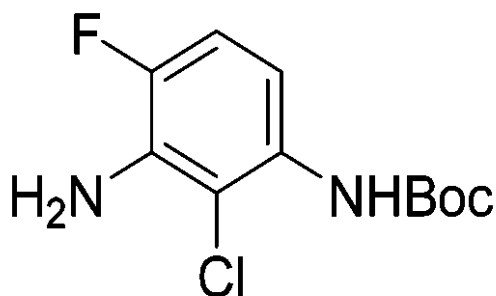
【0711】

50

中間体 P 7

【0712】

【化76】



10

tert-ブチル (3-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル) カルバメート

ステップ1：メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロベンゾエートの調製。メチル3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロベンゾエート (5.06 g、24.9 mmol) をDCM (250 mL) に溶解させ、0℃に冷却した。反応混合物を、トリエチルアミン (10.4 mL、74.6 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (0.304 g、2.49 mmol)、および二炭酸ジtert-ブチル (13.6 g、62.1 mmol) で順次処理し、周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン/アセトンで溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロベンゾエート (7.55 g、100%) を得、これを、モノ/ビス-Boc生成物の混合物として次のステップで直ちに使用した。

20

【0713】

ステップ2：3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸の調製。メチル3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロベンゾエート (7.55 g、24.9 mmol) を1:1のTHF/MeOH (120 mL) に溶解させ、次いで、2.0 M NaOH水溶液 (37.3 mL、74.6 mmol) で処理し、周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を追加の水で希釈し、Et₂O (2×250 mL) で抽出した。Et₂Oの合わせた有機層を合わせ、1.0 M NaOH (1×50 mL) で洗浄した。合わせた水層を、4.0 M HClを使用してpH約4に酸性化し、次いで、4:1のDCM/IPA (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (5.53 g、77%) を得、これを精製せずに次のステップでそのまま使用した。

30

【0714】

ステップ3：tert-ブチル (3-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸 (5.53 g、19.1 mmol) をDMF (100 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (7.98 mL、57.27 mmol)、およびジフェニルホスホリルアジド (6.17 mL、28.63 mmol) で順次処理し、周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) で処理し、16時間80℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、追加の水 (50 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (2×250 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、水 (3×100 mL) およびブライン (1×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ヘキサン/アセトン、次いで再びヘキサン/MTBEを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル (3-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル) カルバメート (1.05 g、21%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (s, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.69-6.66

40

50

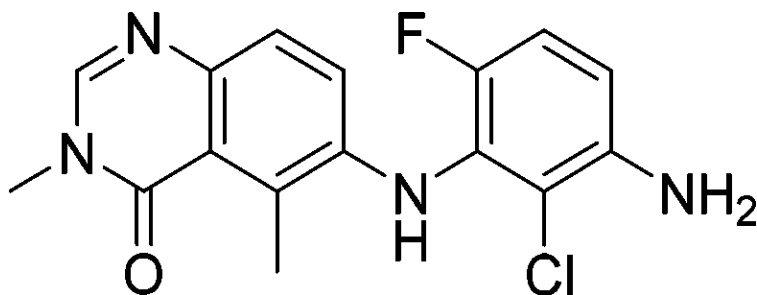
(m, 1H), 5.34 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0715】

中間体 P 8

【0716】

【化77】



6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップ1: tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)カルバメートの調製。tert-ブチル(3-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)カルバメート(56.7mg、0.217mmol)、6-ブromo-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(50mg、0.198mmol)、炭酸セシウム(193mg、0.593mmol)、キサントホス(17.1mg、0.0296mmol)、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(9.05mg、0.0099)をバイアルにおいて合わせ、次いで、減圧下で脱気し、アルゴンガスで満たし直した。トルエン(0.988mL)を加え、溶液をアルゴンで5分間スパーキングした後、バイアルを密封し、16時間100℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Celite(登録商標)パッドで濾過し、DCM/EtOAcを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)カルバメートをオフホワイト色の固体(81mg、95%)として得た。MS(apci, m/z) = 333.1 (M-Boc).

【0717】

ステップ2: 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)カルバメート(81mg、0.187mmol)をDCM(4.7mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1.5mL)で処理し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、DCM/MeOHおよび1%のNH₄OHを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンを淡黄色の固体(37mg、56%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.90 (s, 3H); MS(apci, m/z) = 333.1 (M+H).

【0718】

中間体 P 9

【0719】

10

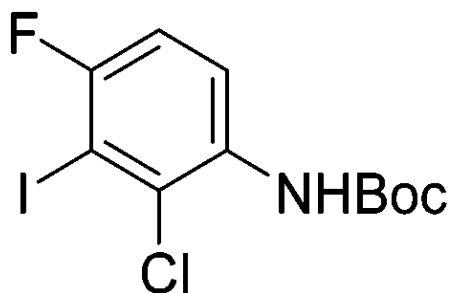
20

30

40

50

【化 7 8】



10

tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメート

ステップ1：2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードアニリンの調製。3つの付加漏斗、内部温度プローブ、および磁気攪拌棒を備えた5 Lの四口フラスコ内で、2-クロロ-4-フルオロアニリン（82.03 mL、687.0 mmol）をN₂の逆流下で、THF（1.5 L）に溶解し、-78℃に冷却した。反応混合物をブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（299.5 mL、748.8 mmol）で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で15分間攪拌した。反応混合物を1,2-ビス（クロロジメチルシリル）エタン（155.3 g、721.4 mmol）のTHF溶液（500 mL）で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物を追加のブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（299.5 mL、748.8 mmol）で滴下処理し、次いで、添加の完了後に氷浴を取り外し、反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を-78℃に再冷却し、追加のブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M）（299.5 mL、748.8 mmol）で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物をヨウ素（249.3 g、982.4 mmol）のTHF溶液（600 mL）で滴下処理し、氷浴を取り外し、反応混合物を周囲温度に加温し、16時間攪拌した。反応混合物を水1000 mLで、続いて、塩酸（4.0 M水溶液）（601.1 mL、2404.5 mmol）で処理し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を、固体NaHCO₃を用いてpH約8に中和し、次いで、チオ硫酸ナトリウム（3.0 M水溶液）（801.5 mL、2404.5 mmol）で処理し、周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を抽出漏斗に移し、フラスコをMTBEおよび水ですすぎ、次いで、層を分離した。有機層をブライン（1×）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードアニリン（186.49 g、100%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 6.97-6.93 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.41 (br-s, 2H).

20

30

【0720】

ステップ2：ビス-tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメートの調製。3 Lの1口フラスコ内で、2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードアニリン（186.49 g、686.99 mmol）をTHF（2.0 L）に溶解し、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（8.39 g、68.7 mmol）で処理し、続いて、二炭酸ジ-tert-ブチル（314.87 g、1442.7 mmol）を添加し、次いで、周囲温度で1時間、空気に開放して、Vigreuxカラムを用いて攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。得られた残渣をDCM（1 L）に溶解し、ヘキサン（1 L）で希釈し、15分間攪拌し、次いで、追加の1：1のDCM：ヘキサン（2.5 L）を溶離液として小さなシリカプラグに通した。濾液を濃縮乾固し、得られた固体をヘプタン（500 mL）に懸濁し、80℃で30分間攪拌した。混合物を氷浴内で0℃に冷却し、濾過し、追加の冷却した（0℃）ヘプタン（500 mL）ですすぎ、明るい淡褐色の固体を収集して、ビス-tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメート（145.5 g、45%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 7.55-7.51 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

40

【0721】

50

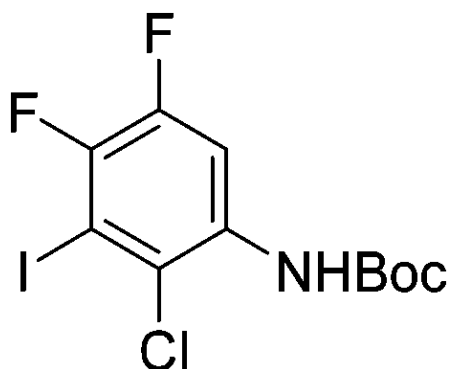
ステップ3: *tert*-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) カルバメートの調製。ビス-*tert*-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) カルバメート (331.7 g、703.2 mmol) を MeOH (1.8 L) に溶解し、炭酸カリウム (106.9 g、773.5 mmol) で処理し、次いで、1時間、65℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水6.0 Lに注ぎ、30分間撹拌した。混合物を濾過し、追加の水 (1000 mL) ですすぎ、明るい淡褐色の固体を収集して、*tert*-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) カルバメート (258.0 g、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

【0722】

中間体 P10

【0723】

【化79】



tert-ブチル (2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル) カルバメート

ステップ1: 2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードアニリンの調製。2-クロロ-4,5-ジフルオロアニリン (26.0 g、158.97 mmol) の溶液を N₂ の逆流下で THF (1.0 L) に溶解し、-78℃に冷却した。反応混合物をブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M) (66.768 mL、166.92 mmol) で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で15分間撹拌した。反応混合物を1,2-ビス(クロロジメチルシリル)エタン (35.932 g、166.92 mmol) の THF 溶液 (250 mL) で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で30分間撹拌した。反応混合物を追加のブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M) (66.768 mL、166.92 mmol) で滴下処理した。氷浴を添加の完了後に取り外し、反応混合物を1時間撹拌した。反応混合物を-78℃に再冷却し、追加のブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M) (66.768 mL、166.92 mmol) で滴下処理し、添加の完了後に、-78℃で30分間撹拌した。反応混合物をヨウ素 (60.522 g、238.46 mmol) の THF 溶液 (600 mL) で滴下処理した。氷浴を取り外し、反応混合物を周囲温度に加温し、16時間撹拌した。反応混合物を水500 mLで、続いて、塩酸 (4.0 M 水溶液) (139.10 mL、556.40 mmol) で処理し、周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を、固体 NaHCO₃ を使用して pH 約 8 に中和し、次いで、チオ硫酸ナトリウム (3.0 M 水溶液) (185.47 mL、556.40 mmol) で処理し、周囲温度で30分間撹拌した。層を分離し、水層を MTBE (1×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1×500 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードアニリン (46.0 g、100%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.82-6.77 (m, 1H), 5.68 (br-s, 2H).

【0724】

ステップ2: ビス-*tert*-ブチル (2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル) カルバメートの調製。2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードアニリン

(46.0 g、159 mmol)をTHF (1000 mL)に溶解し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1.94 g、15.9 mmol)で、続いて、二炭酸ジ-tert-ブチル(72.8 g、334 mmol)で処理し、反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣を1:1のDCM:ヘキサン(500 mL)に溶解し、15分間撹拌した。混合物を、追加の1:1のDCM:ヘキサン(1.5 L)を溶離液としてシリカゲルのプラグに通した。濾液を濃縮乾固して、ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(77.8 g、収率100%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95-7.90 (m, 1H), 1.33 (s, 18H).

【0725】

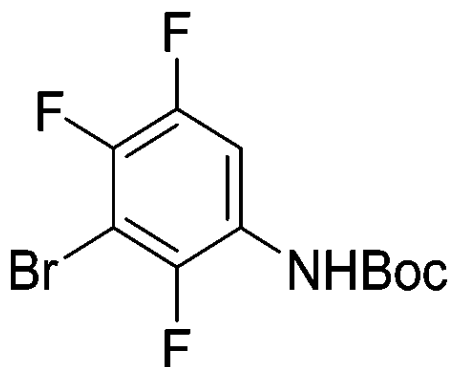
ステップ3: tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメートの調製。ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(77.8 g、159 mmol)をMeOH (650 mL)に溶解し、炭酸カリウム(24.2 g、175 mmol)で処理し、反応混合物を1.5時間、65℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水(2 L)に注ぎ、15分間撹拌した。反応混合物を濾過し、追加の水ですすぎ、得られた茶色の固体を収集した。固体を高真空で16時間乾燥させ、次いで、ヘプタン(250 mL)に懸濁し、15分間撹拌した。懸濁液を濾過し、固体を追加のヘプタンですすいで、tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(34.9 g、56.4%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (br-s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

【0726】

中間体P11

【0727】

【化80】



tert-ブチル(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメート

ステップA: ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメートの調製。THF (88 mL、13 mmol)中の3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロアニリン(3.0 g、13 mmol)の溶液に、DMAP (0.16 g、1.3 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(6.7 g、31 mmol)を添加し、溶液を周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(50% DCM/ヘキサン)によって精製して、ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメートを得、これをそのまま、次のステップで使用した。

【0728】

ステップB: tert-ブチル(3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメートの調製。メタノール(67 mL)中のビス-tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(5.7 g、13 mmol)の溶液に

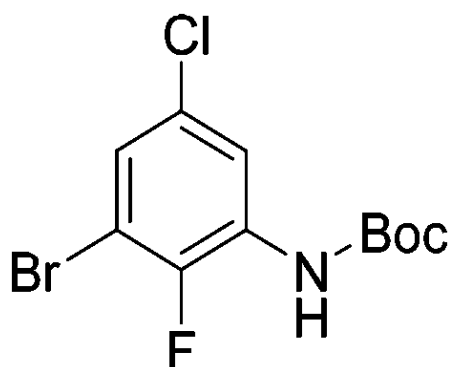
、炭酸カリウム（2.03 g、14.7 mmol）を添加し、反応混合物を3時間、65℃に加熱した。溶液を室温に冷却し、濃縮した。得られた固体を水で希釈し、15分間攪拌し、次いで、濾過し、水ですすぎ、終夜乾燥させて、tert-ブチル（3-ブロモ-2,4,5-トリフルオロフェニル）カルバメート（4.15 g、95%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.4 (br-s, 1H), 7.82 (m, 1H), 1.46, (s, 9H).

【0729】

中間体 P 12

【0730】

【化81】



tert-ブチル（3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル）カルバメート

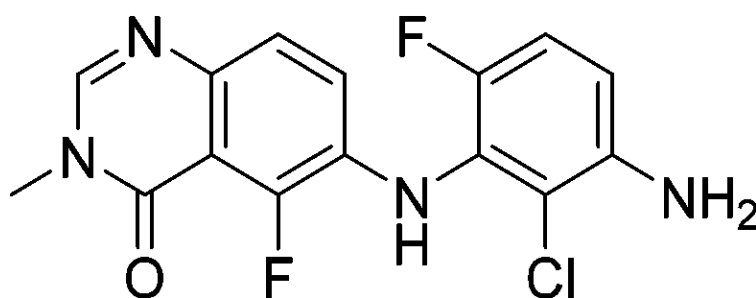
3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロアニリン（2.43 g、10.8 mmol）をTHF（110 mL）に溶解し、4-（ジメチルアミノ）ピリジン（0.132 g、1.08 mmol）で、続いて、二炭酸ジtert-ブチル（4.96 g、22.7 mmol）で処理し、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた残渣をMeOH（100 mL）に溶解し、炭酸カリウム（2.99 g、21.7 mmol）で処理し、30分間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。残渣をDCMに溶解し、水（1×）で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）によって精製して、tert-ブチル（3-ブロモ-5-クロロ-2-フルオロフェニル）カルバメート（2.92 g、83%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.45 (br-s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0731】

中間体 P 13

【0732】

【化82】



6-（（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル）アミノ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン

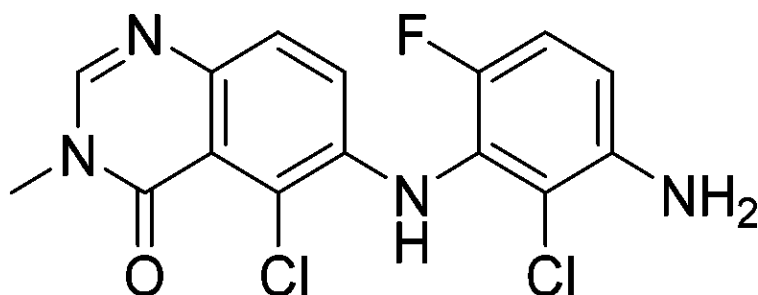
6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(中間体P4; 1.50g、7.76mmol)をトルエン(78mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(中間体P9; 3.02g、8.15mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.36g、0.39mmol)、キサントホス(0.67g、1.16mmol)、および炭酸セシウム(5.06g、15.53mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパージングし、次いで、24時間、アルゴンバルーン下で110℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(1L)で希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(20mL)に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃溶液(1×)との間で分配し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.26g、48%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.05-7.00 (t, 1H), 6.94-6.89 (t, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.28 (br-s, 2H), 3.43 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 337.1, 339.1 (M+H).

【0733】

中間体P14

【0734】

【化83】



6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.35g、11.2101mmol)をトルエン(110mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(4.37g、11.77mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.51g、0.56mmol)、キサントホス(0.97g、1.68mmol)、および炭酸セシウム(7.30g、22.42mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパージングし、次いで、アルゴンバルーン下で60時間、110℃で加熱攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(1L)で希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン)によって精製した。単離生成物を1:1のDCM:TFA(20mL)に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃溶液(1×)との間で分配し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.67g、67%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H

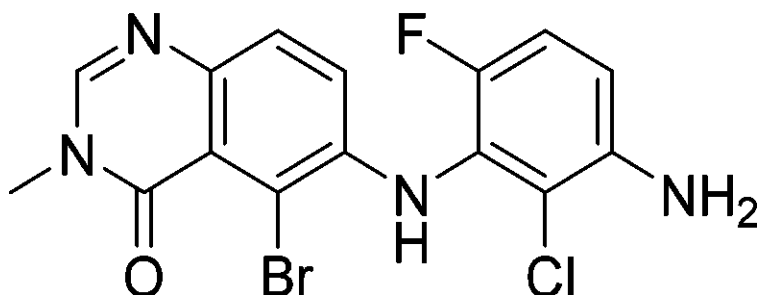
), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.08-7.03 (t, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.41 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 353.0, 355.0 (M+H).

【0735】

中間体 P 15

【0736】

【化84】



6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

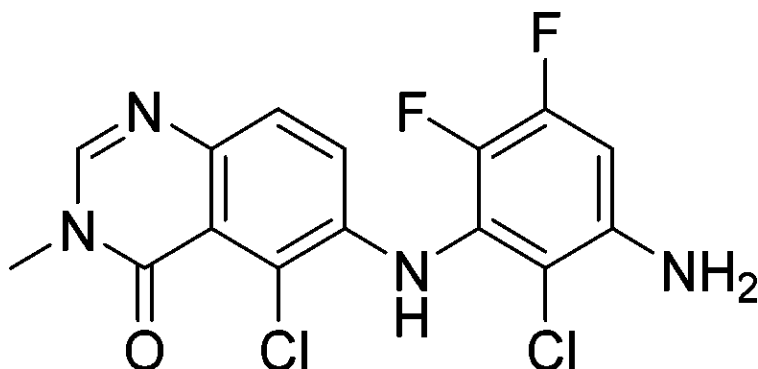
6-アミノ-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(800mg、3.15mmol)をトルエン(32mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(1.23g、3.31mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(144mg、0.16mmol)、キサントホス(273mg、0.47mmol)、および炭酸セシウム(2.05g、6.30mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパージングし、次いで、加熱し、110℃で、アルゴンバルーン下で18時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(100mL)で希釈し、15分間撹拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(5~95%ACN/水、0.1%TFA)によって精製した。単離生成物をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(20mL)に溶解し、周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄して、6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.2g、96%)を得た。MS(apci, m/z) = 397.0, 399.0 (M+H).

【0737】

中間体 P 16

【0738】

【化85】



10

20

30

40

50

6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

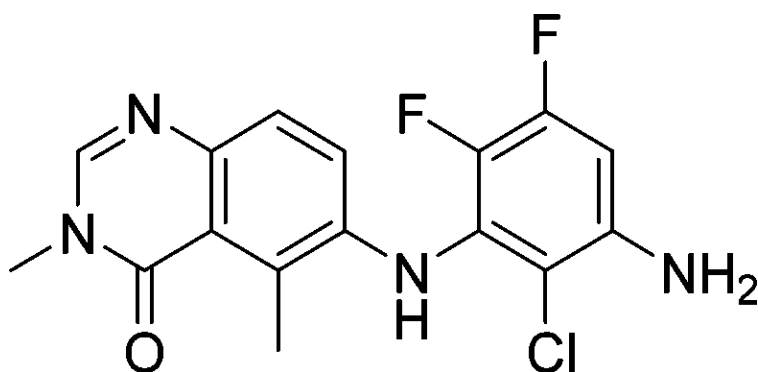
6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.00g、4.77mmol)をトルエン(48mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(1.95g、5.01mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(218mg、0.24mmol)、キサントホス(414mg、0.72mmol)、および炭酸セシウム(3.89g、11.9mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパーキングし、110℃で、アルゴンバルーン下で、18時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(100mL)で希釈し、15分間撹拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィー(5~95%ACN/水、0.1%TFA)によって精製した。単離生成物をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(35mL)に溶解し、周囲温度で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、DCM(75mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。DCM有機残渣を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(55~90%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(390mg、22%)を得た。MS(apci, m/z) = 371.0, 373.1 (M+H).

【0739】

中間体P17

【0740】

【化86】



6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(2.0g、11.0mmol)をトルエン(106mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(4.9g、13.0mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.97g、1.1mmol)、キサントホス(1.5g、2.6mmol)、および炭酸セシウム(6.9g、21.0mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパーキングし、次いで、110℃で、アルゴンバルーン下で72時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(500mL)で希釈し、15分間撹拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM-EtOAc)によって精製した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(22mL)に溶解し、周囲温度で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、NaHCO₃ 500mLで処理し、30分間、周囲温度で撹拌した。混合物を4:1のDCM:IPAで抽出した。有機層

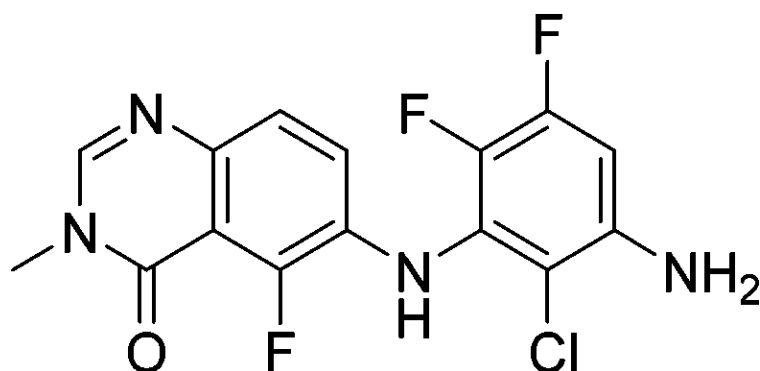
を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM／アセトン）によって精製して、6-（（3-アミノ-2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル）アミノ）-3, 5-ジメチルキナゾリン-4（3H）-オン（1.2 g、32%）を淡褐色の固体として得た。MS (apci, m/z) = 351.0, 353.0 (M+H).

【0741】

中間体 P18

【0742】

【化87】



6-（（3-アミノ-2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル）アミノ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン

6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（1170 mg、6.05648 mmol）をトルエン（61 mL）に溶解し、tert-ブチル（2-クロロ-4, 5-ジフルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメート（2477.37 mg、6.35931 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（554.613 mg、0.605648 mmol）、4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテン（876.119 mg、1.51412 mmol）、および炭酸セシウム（3946.63 mg、12.1130 mmol）で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパージングし、16時間、アルゴンバルーン下で110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCMで希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celite（登録商標）のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM／アセトン）によって精製し、次いで、得られた残渣を1：1のDCM：TFA（20 mL）に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、4：1のDCM：IPAで希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液（1×）で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-（（3-アミノ-2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル）アミノ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（1.21 g、56%）を得た。MS (apci, m/z) = 355.0, 357.0 (M+H).

【0743】

中間体 P19

【0744】

10

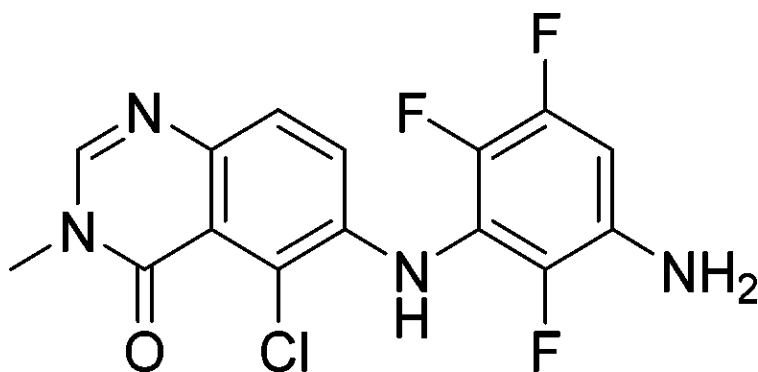
20

30

40

50

【化 8 8】



10

6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップA: tert-ブチル(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメートの調製。トルエン(9.5 mL)中の6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(200 mg、0.95 mmol)、tert-ブチル(3-ブromo-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメート(327 mg、1.00 mmol)、Pd₂(dba)₃(43.7 mg、0.0477 mmol)、キサントホス(82.8 mg、0.143 mmol)、および炭酸セシウム(777 mg、2.39 mmol)の溶液をアルゴンで5分間スパーキングし、次いで、窒素下で16時間、110 °Cに加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% DCM/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメート(87 mg、20.0%)を得た。MS (apci, m/z) = 455.1 (M+H).

20

【0745】

ステップB: 6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。ジクロロメタン(960 μL)およびTFA(960 μL)中のtert-ブチル(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)カルバメート(87 mg、0.19 mmol)の溶液を周囲温度で1時間攪拌した。溶液をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc/DCM)によって精製して、6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(65 mg、96%)を得た。MS (apci, m/z) = 355.1 (M+H).

30

【0746】

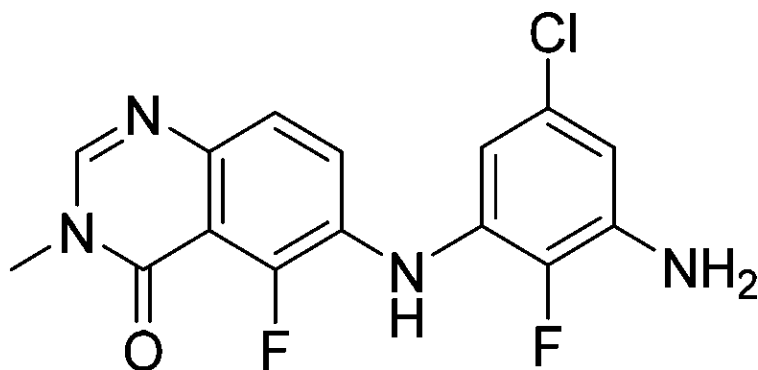
中間体P20

【0747】

40

50

【化 8 9】



10

6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップA: tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)カルバメートの調製。トルエン(15.5 mL)中の6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(300 mg、1.6 mmol)、tert-ブチル(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート(529 mg、1.63 mmol)、Pd₂(dba)₃(71.1 mg、0.0776 mmol)、キサントホス(135 mg、0.233 mmol)、および炭酸セシウム(1265 mg、3.88 mmol)の溶液をアルゴンで5分間スパーキングし、次いで、窒素下で16時間、110℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1~15% MeOH/DCM、1% NH₄OH)によって精製して、tert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)カルバメート(189 mg、27.9%)を得た。MS (apci, m/z) = 437.1 (M+H).

20

【0748】

30

ステップB: 6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。ジクロロメタン(1082 μL)およびTFA(1082 μL)中のtert-ブチル(5-クロロ-2-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)カルバメート(189 mg、0.433 mmol)の溶液を周囲温度で30分間攪拌した。溶液を濃縮し、DCMと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1~15% MeOH/DCM、1% NH₄OH)によって精製して、6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(70 mg、48.0%)を得た。MS (apci, m/z) = 337.1 (M+H).

40

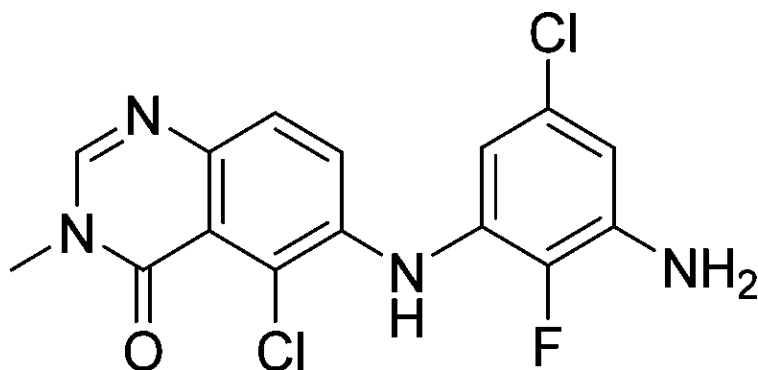
【0749】

中間体P21

【0750】

50

【化 90】



10

6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップA: tert-ブチル(5-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)カルバメートの調製。トルエン(23.5mL)中の6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(820mg、2.35mmol)、tert-ブチル(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート(800mg、2.46mmol)、Pd₂(dba)₃(107mg、0.117mmol)、キサントホス(204mg、0.352mmol)、および炭酸セシウム(1912mg、5.87mmol)の溶液をアルゴンで5分間スパージングし、次いで、窒素下で16時間、110℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95%DCM/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(5-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)カルバメート(525mg、49.3%)を得た。MS(apci, m/z) = 453.1 (M+H).

20

【0751】

ステップB: 6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。ジクロロメタン(2895μL)およびTFA(2895μL)中のtert-ブチル(5-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)カルバメート(525mg、1.16mmol)の溶液を周囲温度で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、ジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95%EtOAc/DCM)によって精製して、6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(260mg、63.6%)を得た。MS(apci, m/z) = 353.1 (M+H).

30

【0752】

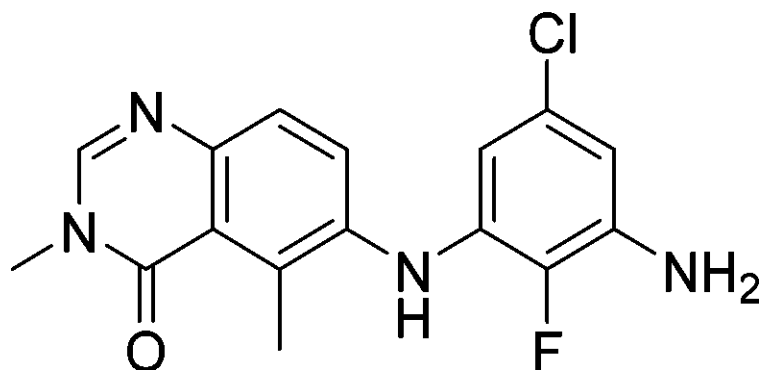
中間体P22

【0753】

40

50

【化 9 1】



10

6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(500mg、2.64mmol)をトルエン(26mL)に溶解し、tert-ブチル(3-ブromo-5-クロロ-2-フルオロフェニル)カルバメート(1.03g、3.17mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(241.98mg、0.26mmol)、キサントホス(382.25mg、0.66mmol)、および炭酸セシウム(1.721g、5.28mmol)で処理した。反応混合物をアルゴンで数分間スパーキングし、次いで、アルゴンバルーン下で24時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(500mL)で希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)によって精製し、次いで、1:1のDCM:TFA(10mL)に溶解し、周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、NaHCO₃ 500mLで処理し、30分間、周囲温度で攪拌した。混合物を4:1のDCM:IPAで抽出し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(0.8g、90%)を黄色の固体として得た。MS(apci, m/z)=333.1, 335.1(M+H).

20

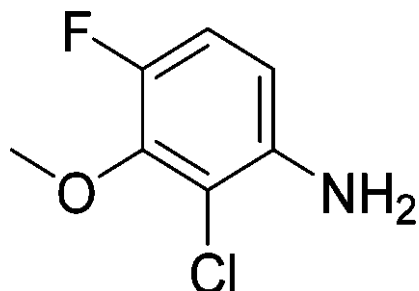
30

【0754】

中間体P23

【0755】

【化 9 2】



40

2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシアニリン

ステップ1: 2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒドの調製。N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン(1.77mL、13.6mmol)をTHF(50mL)に溶解させ、窒素を還流させながら-42℃に冷却し、次いで、n-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5M、5.45mL、13.6mmol)で処理し、-42℃で3

50

0 分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (2.0 g、13.0 mmol) の THF 溶液 50 mL で処理し、次いで、 -42°C に加温し、30 分間攪拌した。反応混合物を -78°C に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M、5.45 mL、13.6 mmol) で処理し、次いで、 -42°C に加温し、1 時間攪拌した。反応混合物を、周囲温度において、ヘキサクロロエタン (6.14 g、26.0 mmol) の THF 溶液 50 mL に、カニューレで速やかに移し、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を 4.0 M HCl で処理し、Et₂O (2×250 mL) で抽出した。有機相を合わせ、1.0 M NaOH (1×100 mL)、1.0 M HCl (1×100 mL)、およびブライン (1×50 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、逆相 C18 クロマトグラフィー (0.1 %の TFA を含有する水/アセトニトリル) によって精製し、所望の生成物を含有する画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ (1×100 mL) とに分配し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (1.12 g、46 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.52-7.48 (t, 1H), 3.94 (s, 3H).

【0756】

ステップ 2: 2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸の調製。2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド (1.07 g、5.67 mmol) をアセトニトリル (57 mL) に溶解させ、1.0 M のリン酸水素ナトリウム水溶液 (8.51 mL、8.51 mmol) で処理し、次いで、 0°C に冷却した。反応混合物を 35 % w/v の過酸化水素水溶液 (0.732 mL、8.51 mmol) で処理した後、1.0 M の亜塩素酸ナトリウム水溶液 (8.51 mL、8.51 mmol) を滴下して加え、次いで、周囲温度に温め、16 時間攪拌した。反応混合物を 3.0 M のチオ硫酸ナトリウム溶液で処理し、1.0 M NaOH で希釈し、Et₂O (2×250 mL) で洗浄した。4.0 M HCl を使用して水層を pH 約 2 に酸性化し、4:1 の DCM:IPA (2×250 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (1.16 g、99 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.45 (br-s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.40-7.36 (t, 1H), 3.89 (s, 3H).

【0757】

ステップ 3: 2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシアニリンの調製。2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシ安息香酸 (1.16 g、5.670 mmol) を DMF (57 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (2.37 mL、17.01 mmol) に続いてジフェニルホスホリルアジド (1.83 mL、8.51 mmol) で処理し、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を 10 mL の水で処理し、16 時間 80°C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水で希釈し、EtOAc (2×250 mL) で抽出した。有機相を合わせ、水 (3×100 mL) およびブライン (1×50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) によって精製して、2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシアニリン (640.9 mg、64 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.98-6.94 (t, 1H), 6.52-6.49 (m, 1H), 5.24 (br-s, 2H), 3.82 (s, 3H).

【0758】

中間体 P24

【0759】

10

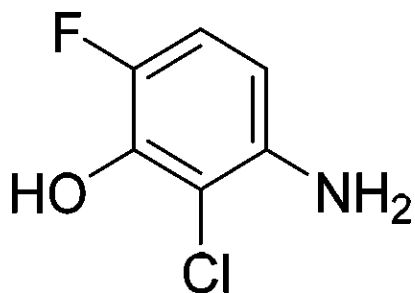
20

30

40

50

【化 9 3】



10

3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノール

2-クロロ-4-フルオロ-3-メトキシアニリン (400 mg、2.2 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、0℃で BBr_3 (4.5 mL、DCM 中 1.0 M、4.5 mmol) を加え、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物をメタノール (3 mL) で失活させ、次いで、冷水 (75 mL) 中に注ぎ、酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機層を水 (2 × 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発にかけた。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 10% の酢酸エチル) によって精製して、3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノールをオフホワイト色の固体 (220 mg、60%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (br-s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.22-6.018

20

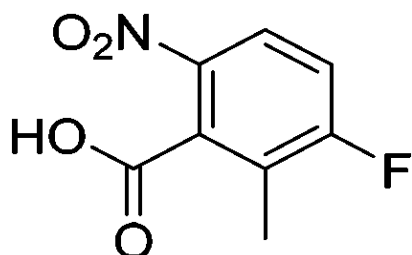
(m, 1H), 5.03 (br-s, 2H). MS (m/z) = 159.8 (M-H).

【0760】

中間体 P 25

【0761】

【化 9 4】



30

3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロ安息香酸

濃 H_2SO_4 (50 mL) 中の 3-フルオロ-2-メチル安息香酸 (5 g、32.4 mmol) の氷冷溶液に、濃 HNO_3 (3.5 mL) をゆっくりと添加し、反応混合物を周囲温度で 6 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、固体を濾取し、水 (2 × 50 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロ安息香酸をオフホワイト色の固体 (3.0 g、47%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11-8.07 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.32 (s, 3H); MS (m/z) = 197.6 (M-H).

40

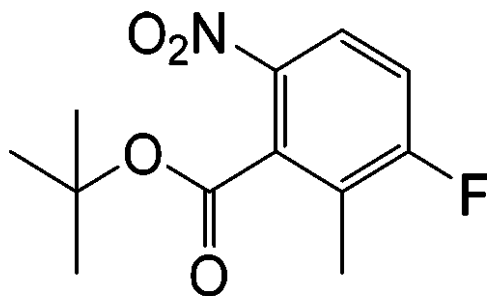
【0762】

中間体 P 26

【0763】

50

【化 9 5】



10

tert-ブチル 3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロベンゾエート

3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロ安息香酸 (800 mg、4.02 mmol) が tert-BuOH と DCM の混合物 (1:1、5 mL) に溶解している攪拌された溶液に、Boc₂O (1.38 mL、6.03 mmol) に続いて DMAP (147 mg、1.2 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気中において周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を水 (150 mL) で失活させ、酢酸エチル (2×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×100 mL)、ブライン (100 mL) 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。粗生成物を、ヘキサン中 15~20% の酢酸エチルを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロベンゾエートを無色の液体 (600 mg、60%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.07 (dd, 1H), 7.34 (t, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

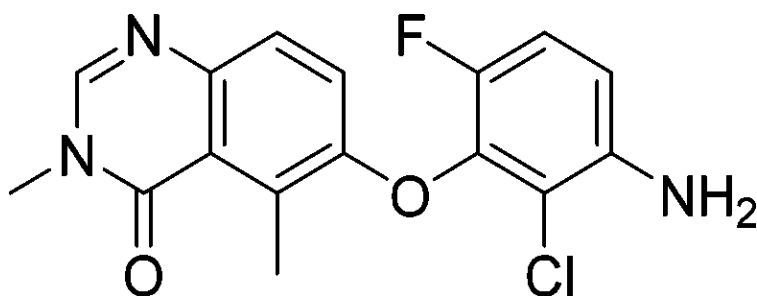
20

【0764】

中間体 P 27

【0765】

【化 9 6】



30

6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

40

ステップ 1: メチル 3-フルオロ-2-メチル-6-ニトロベンゾエートの調製。メチル 3-フルオロ-2-メチルベンゾエート (4.17 g、24.8 mmol) を硫酸 (24.1 mL、248 mmol) に溶解し、混合物を 0℃ に冷却した。これに、硝酸 (1.36 mL、29.8 mmol) をゆっくりと添加し、混合物を周囲温度に加温し、1 時間攪拌した。反応混合物を氷水 500 mL に注ぎ、15 分間攪拌した。混合物を EtOAc (2×) で抽出し、合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (2×)、ブライン (1×) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5→95% 水-ACN) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 溶液 (1×) との間で分配した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 3-フルオロ-2-

50

ーメチルー6ーニトロベンゾエート (3.80 g、72%) を得た。

【0766】

ステップ2: メチル3ー(3ーアミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエートの調製。DMSO (15 mL) 中のメチル3ーフルオロー2ーメチルー6ーニトロベンゾエート (686 mg、3.22 mmol) および3ーアミノー2ークロロー6ーフルオロフェノール (572 mg、3.54 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1112 mg、8.05 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中10~50% EtOAcを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル3ー(3ーアミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエート (950 mg、83%) を得た。

【0767】

ステップ3: メチル3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエートの調製。ジオキサン (17.8 mL) 中のメチル3ー(3ーアミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエート (683.4 mg、1.927 mmol) の溶液に、TEA (805.6 μ L、5.780 mmol)、DMAP (23.54 mg、0.1927 mmol) および(Boc)₂O (1261 mg、5.780 mmol) を添加し、反応混合物を1時間、100℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (5→50%ヘキサンーEtOAc) によって精製して、3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエート (970 mg、91%) を得た。

【0768】

ステップ4: メチル6ーアミノー3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルベンゾエートの調製。1:1のTHF/飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) 中のメチル3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルー6ーニトロベンゾエート (319 mg、0.575 mmol) の溶液に、鉄粉 (321 mg、5.75 mmol) を添加し、反応混合物を16時間、65℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM中20% IPAおよび水で希釈した。固体を濾過により除去し、濾液を水 (1×)、ブライン (1×) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6ーアミノー3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルベンゾエート (260 mg) を得た。粗生成物を次のステップでそのまま使用した。MS (m/z) = 525.2 (M+H).

【0769】

ステップ5: tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2ークロロー4ーフルオロー3ー((5ーメチル(ethyl)ー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンー6ーイル)オキシ)フェニル)カルバメートの調製。EtOH (4 mL) 中のメチル6ーアミノー3ー(3ー(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー2ーメチルベンゾエート (260 mg、0.495 mmol) および酢酸ホルムアミジン (61.9 mg、0.594 mmol) の溶液を24時間、70℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中25~100% EtOAcを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2ークロロー4ーフルオロー3ー((5ーメチルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンー6ーイル)オキシ)フェニル)カルバメート (0.244 g、95%) を得た。MS (m/z) = 520.1 (M+H).

【0770】

ステップ6: tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2ークロロー3ー

((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。DMF中のtert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-4-フルオロ-3-((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) カルバメート (0.244 g、0.469 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.0973 g、0.704 mmol) を、続いて、MeI (0.0439 mL、0.704 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートを得た。粗生成物をそのまま次のステップで使用した。MS (m/z) = 534.2 (M+H).

10

【0771】

ステップ7：6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3, 5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。DCM (4 mL) 中のtert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((3, 5-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメート (0.251 g、0.470 mmol) の溶液に、TFA (4 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中50~100% EtOAcを溶離液とするカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3, 5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン (0.144 g、92%) を得た。MS (m/z) = 334.1 (M+H).

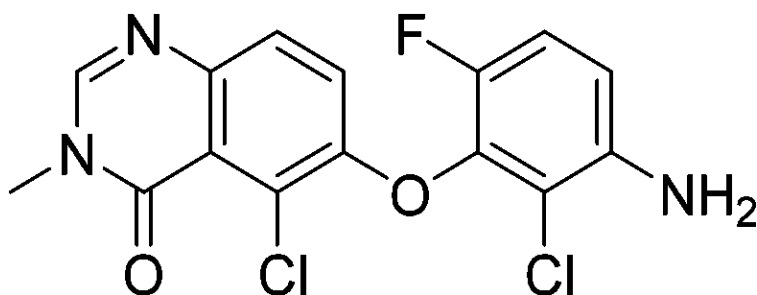
20

【0772】

中間体P28

【0773】

【化97】



30

6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-4-オン

ステップ1：メチル2-クロロ-3-フルオロベンゾエートの調製。メタノール (60 mL) 中の2-クロロ-3-フルオロ安息香酸 (3 g、17.24 mmol) の溶液に、濃 H_2SO_4 (0.5 mL) を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で16時間、60℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) と飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100 mL) との間で分配した。有機相を分離し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル2-クロロ-3-フルオロベンゾエートを黄色の液体 (2.9 g) として得、それをさらに精製せずに次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70-7.62 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

40

ステップ2：メチル2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロベンゾエートの調製。濃 H_2SO_4 (5 mL) 中のメチル2-クロロ-3-フルオロベンゾエート (0.531 g、2.82 mmol) の氷冷溶液に、 HNO_3 (0.233 mL、3.52 mmol、70% w/w) を添加した。反応混合物を氷浴から取り出し、周囲温度で4時間攪拌した。反

50

応混合物を氷水（50 mL）に注ぎ、固体 Na_2CO_3 は、溶液を pH 2 に調整するためであった。水相を DCM（3×25 mL）で抽出し、合わせた有機相を濃縮して、黄色の油状物を得、それを逆相クロマトグラフィー（0.1% TFA を含む 5～50% ACN/水）によって精製した。所望の画分を合わせ、DCM（3×25 mL）で抽出した。有機相を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロベンゾエート（411 mg、59.4%）を透明な黄色の油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (8.41-8.36, m, 1H), (7.91-7.84, m, 1H), (3.96, s, 3H).

【0774】

ステップ3：メチル 3-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエートの調製。DMSO（1.8 mL）中のメチル 2-クロロ-3-フルオロ-6-ニトロベンゾエート（85 mg、0.364 mmol）の溶液に、固体 K_2CO_3 （126 mg、0.910 mmol）および 3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノール（64.7 mg、0.400 mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、酢酸エチル（25 mL）と水（15 mL）との間で分配した。有機相を分離し、ブライン（15 mL）で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、茶色の固体を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー（0～50% ヘキサン/酢酸エチル）によって精製して、メチル 3-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエート（100 mg、73.3%）を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.76-6.68 (m, 2H), , 4.09 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H).

【0775】

ステップ4：メチル 3-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエートの調製。1, 4-ジオキサン（2.6 mL）中のメチル 3-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエート（100 mg、0.267 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（0.112 mL、0.800 mmol）、N, N-ジメチルピリジン-4-アミン（3.26 mg、0.0267 mmol）および二炭酸ジ-tert-ブチル（175 mg、0.800 mmol）を添加した。反応混合物を 1 時間、100℃で加熱し、次いで、周囲温度に冷却し、酢酸エチル（25 mL）と水（15 mL）との間で分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（0～40% ヘキサン/酢酸エチル）によって精製して、メチル 3-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエート（128 mg、84%）を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.63-6.59 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 1.43 (s, 18H).

【0776】

ステップ5：メチル 6-アミノ-3-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロベンゾエートの調製。テトラヒドロフラン（2 mL）中のメチル 3-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロ-6-ニトロベンゾエート（105 mg、0.182 mmol）の溶液に、鉄粉（102 mg、1.82 mmol）および飽和 NH_4Cl 水溶液（2 mL）を添加した。反応混合物を 16 時間、65℃で加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル（25 mL）と水（25 mL）との間で分配し、次いで、濾過した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル 6-アミノ-3-（3-（ビス（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-2-クロロベンゾエートを黄色の油状物（99 mg）として得、それをそのまま、さらに精製せずに次のステップで使

用した。

【0777】

ステップ6: tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。エタノール (1 mL) 中のメチル 6-アミノ-3-(3-(ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -2-クロロ-6-フルオロフェノキシ) -2-クロロベンゾエート (99 mg, 0.182 mmol) の溶液に、酢酸ホルムアミジン (20.0 mg, 0.193 mmol) を添加した。反応混合物を密封し、マイクロ波反応器内で2時間、100℃で加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、次いで、濃縮して、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートおよび tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートの混合物を得、それをそのまま、さらに精製せずに次のステップで使用した。MS (apci, m/z) = 540.1 (M+H)

10

【0778】

ステップ7: tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートおよび tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメート (99 mg, 0.183 mmol, tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートの分子質量を使用して計算) の混合物に、K₂CO₃ (38.0 mg, 0.275 mmol) およびヨードメタン (12.5 μL, 0.202 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで、水 (10 mL) と酢酸エチル (10 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油状物を得、それを逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95% ACN/水) によって精製して、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートおよび tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメート (40 mg) を含有する生成混合物 40 mg を透明な油状物として得、それをさらに精製せずに次のステップで使用した。MS (apci, m/z) = 554.1 (M+H).

20

30

【0779】

ステップ8: 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ) -5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメートおよび tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) カルバメート (40 mg) の混合物をDCM (1 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで、濃縮して、白色の固体を得、それを逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で希釈し、DCM (3×15 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、6

40

50

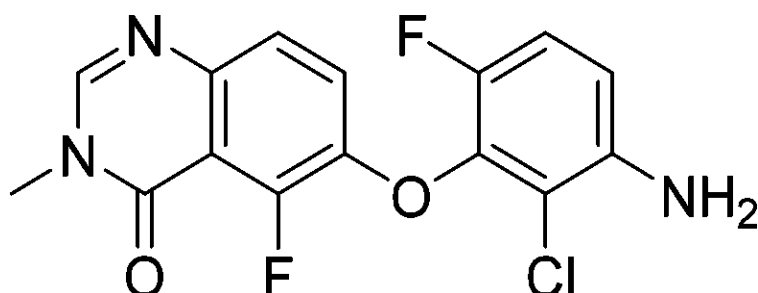
－（３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェノキシ）－５－クロロ－３－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２９．２ｍｇ、ステップ５から３７％）を淡褐色の固体として得た。MS (apci, m/z) = 354.0 (M+H)

【０７８０】

中間体Ｐ２９

【０７８１】

【化９８】



10

６－（３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェノキシ）－５－フルオロ－３－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン

ステップ１：メチル２，３－ジフルオロベンゾエートの調製。２，３－ジフルオロ安息香酸（９１３．１ｍｇ、５．７７５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５８ｍＬ）に溶解し、次いで、硫酸（１４０．２μＬ、１．４４４ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を１６時間、７０℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。残渣をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ₃溶液（１×）で洗浄し、次いで、Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル２，３－ジフルオロベンゾエート（７１４．４ｍｇ、７１．９％）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H).

【０７８２】

ステップ２：メチル２，３－ジフルオロ－６－ニトロベンゾエートの調製。硫酸（４０３０μＬ、４１．５０ｍｍｏｌ）中のメチル２，３－ジフルオロベンゾエート（７１４．４ｍｇ、４．１５０ｍｍｏｌ）の冷（０℃）溶液に、硝酸（２９７．８μＬ、４．５６５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を０℃で１５分間、次いで、周囲温度で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、１５分間撹拌し、次いで、固体Ｎａ₂ＣＯ₃を用いてｐＨ約８に中和した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２×）で抽出し、合わせた有機層を水（１×），ブライン（１×）で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン）によって精製して、メチル２，３－ジフルオロ－６－ニトロベンゾエートおよびメチル２，３－ジフルオロ－５－ニトロベンゾエートの１：１混合物（６６５．６ｍｇ、７４％）を得、それをそのまま、精製せずに次のステップで使用した。

【０７８３】

ステップ３：メチル３－（３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェノキシ）－２－フルオロ－６－ニトロベンゾエートの調製。メチル２，３－ジフルオロ－６－ニトロベンゾエートおよびメチル２，３－ジフルオロ－５－ニトロベンゾエートの混合物（６６５．６ｍｇ、３．０６５ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（１２ｍＬ）に溶解し、３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェノール（５４４．８ｍｇ、３．３７２ｍｍｏｌ）、続いて、炭酸カリウム（６３５．５ｍｇ、４．５９８ｍｍｏｌ）で処理し、反応混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×）で抽出した。合わせた有機層を水（３×）、ブライン（１×）で洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル３－（３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェノキシ）－２－フルオロ－６－ニトロベンゾエートおよびメチル ２－（３－（（ビス－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－クロロ－６－フルオロフェノキシ）－３－フルオロ－５－ニトロベ

20

30

40

50

ンゾエートの1:1混合物(860.9mg、78%)を得、それをそのまま精製せずに、次のステップで使用した。

【0784】

ステップ4: メチル3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-6-ニトロベンゾエートの調製。メチル3-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-6-ニトロベンゾエートおよびメチル2-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3-フルオロ-5-ニトロベンゾエート(860.9mg、2.400mmol)の1:1混合物をTHF(24mL)に溶解し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(29.32mg、0.2400mmol)で、続いて、二炭酸ジ-tert-ブチル(1100mg、5.040mmol)で処理し、反応混合物を周囲温度で60時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製して、メチル3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-6-ニトロベンゾエート(476.9mg、36%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.16-8.13 (dd, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.03-6.99 (t, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.33 (s, 18H).

10

【0785】

ステップ5: メチル6-アミノ-3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロベンゾエートの調製。メチル3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロ-6-ニトロベンゾエート(461.7mg、0.8261mmol)を1:1のTHF:飽和NH₄Cl溶液(16.5mL、0.05M)に溶解し、次いで、鉄(922.6mg、16.52mmol)で処理し、反応混合物を16時間、65℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水(1×)、ブライン(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル6-アミノ-3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロベンゾエートおよびメチル6-アミノ-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロベンゾエートの混合物(395.1mg、90%)を得た。

20

30

【0786】

ステップ6: ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの調製。メチル6-アミノ-3-(3-((ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロベンゾエートおよびメチル6-アミノ-3-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-2-フルオロベンゾエートの混合物(395.1mg、0.7470mmol)をEtOH(15mL)に溶解し、酢酸ホルムアミジン(388.8mg、3.735mmol)で処理し、反応混合物を8時間、マイクロ波内で100℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcで希釈した。合わせた有機層を水(1×)、ブライン(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ビス-tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートおよびtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの混合物(342.4mg、88%)を得た。

40

【0787】

ステップ7: 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。ビス-tert-ブチル(2-ク

50

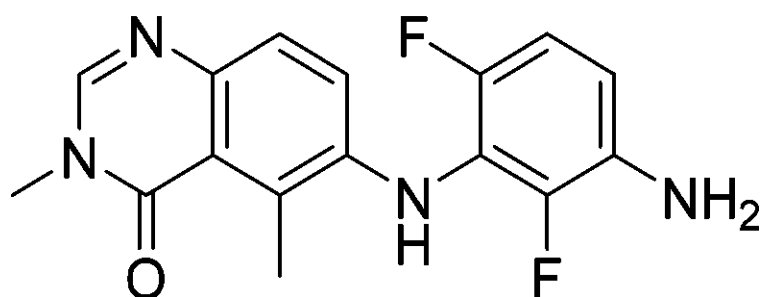
ロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートおよびtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの混合物(342.4mg、0.6535mmol)をDMF(6.5mL)に溶解し、炭酸カリウム(117.4mg、0.8496mmol)で、続いて、ヨードメタン(44.75μL、0.7189mmol)で処理し、反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層を水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(5.0mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。次いで、合わせた所望の画分を4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃溶液(1×)との間で分配した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(206.1mg、93%)を得た。MS(apci, m/z) = 338.1, 340.1 (M+H).

【0788】

中間体P30

【0789】

【化99】



6-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン

ステップ1: ジ-tert-ブチル(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)ジカルバメートの調製。3-ブロモ-2,4-ジフルオロアニリン(375mg、1.80mmol)を周囲温度で、THF(9.014mL)中の二炭酸ジ-tert-ブチル(826mg、3.79mmol)およびDMAP(44.1mg、0.361mmol)と共に48時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液で洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をそのまま、精製せずに次のステップで使用した。

【0790】

ステップ2: tert-ブチル(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)カルバメートの調製。ジ-tert-ブチル(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)ジカルバメート(735mg、1.80mmol)をMeOH(6.0mL)に溶解し、炭酸カリウム(113μL、1.98mmol)を添加し、反応物を1時間、65℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、Celiteのパッドを通して濾過し、濃縮した。粗材料を順相クロマトグラフィー(0~20%ヘキサン/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(3-ブロモ-2,4-ジフルオロフェニル)カルバメートを白色の固体(447mg、2ステップで81%)として得た。

【0791】

ステップ3: 6-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンの調製。6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリ

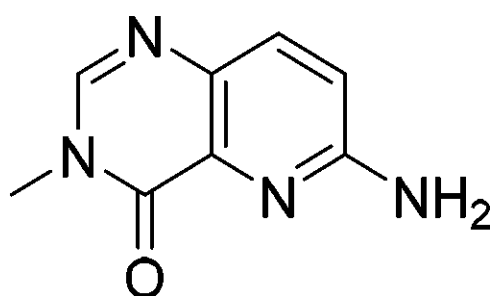
ン-4 (3H)-オン (50 mg、0.26 mmol)、tert-ブチル (3-ブロモ-2, 4-ジフルオロフェニル) カルバメート (81 mg、0.26 mmol)、炭酸セシウム (172 mg、0.53 mmol)、Pd₂(dba)₃ (24 mg、0.026 mmol)、およびキサントホス (38 mg、0.066 mmol) をトルエン (2.6 mL) に溶解し、次いで、24 時間 110 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Celite を通して濾過し、濃縮し、次いで、1:1 の DCM/TFA (5 mL) 中で再構成した。反応混合物を周囲温度で 15 分間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗生成物を逆相クロマトグラフィー (0~30% MeCN/H₂O、0.1% TFA) によって精製した。得られた生成物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、濃縮して、6-((3-アミノ-2, 6-ジフルオロフェニル) アミノ)-3, 5-ジメチルキナゾリン-4 (3H)-オン (32 mg、38%) を得た。MS (apci, m/z) = 317.1 (M+H).

【0792】

中間体 P31

【0793】

【化100】



6-アミノ-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン

ステップ1: 6-クロロ-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン。N, N-ジメチルホルムアミド (1.1 mL) 中の6-クロロピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (100 mg、0.551 mmol) およびヨードメタン (44 μL、0.71 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (114 mg、0.826 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層をブライン (1×) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5~95% EtOAc/DCM) によって精製して、6-クロロ-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (67 mg、収率62%) を得た。MS (apci, m/z) = 196.1 (M+H).

【0794】

ステップ2: 6-((4-メトキシベンジル) アミノ)-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン。DMSO (426 μL) 中の6-クロロ-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (25 mg、0.128 mmol)、(4-メトキシフェニル) メタンアミン (33 μL、0.25 mmol)、およびヒューニッヒ塩基 (33 μL、0.19 mmol) の溶液を48時間、90 °Cで加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCMと水との間で分配した。有機層をブライン (1×) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (1~10% MeOH/DCM、1% NH₄OH) によって精製して、不純な6-((4-メトキシベンジル) アミノ)-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン (25 mg、収率66%) を得た。MS (apci, m/z) = 297.1 (M+H).

【0795】

ステップ3: 6-アミノ-3-メチルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-

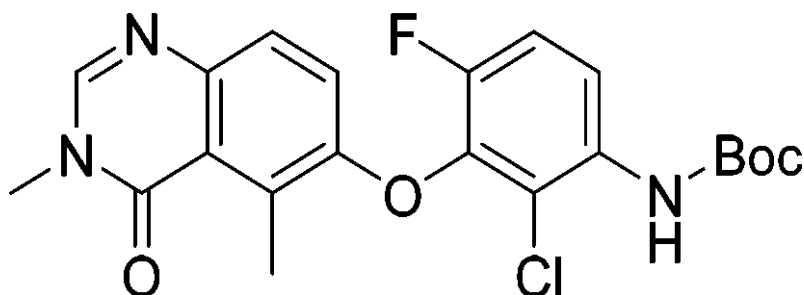
オン。不純な 6-((4-メトキシベンジル)アミノ)-3-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(25 mg、0.084 mmol)を TFA (422 μ L) およびジクロロメタン(422 μ L)中で3時間、周囲温度で攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、TFA(422 μ L)に溶解し、次いで、密封されたバイアル内で3日間、60℃で加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、メタノール1 mL および DCM 1 mL に溶解し、次いで、炭酸水素塩基樹脂に通した。次いで、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(1~15% MeOH/DCM、1% NH₄OH)によって精製して、6-アミノ-3-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン(7.0 mg、収率47%)を得た。MS (apci, m/z) = 177.1 (M+H).

【0796】

中間体 P32

【0797】

【化101】



tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート

ステップ1: tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメートの調製。6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(1.5 g、4.5 mmol)を THF (22 mL) に溶解し、次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル(2.2 g、9.9 mmol) および N,N-ジメチルピリジン-4-アミン(55 mg、0.45 mmol) で処理した。反応混合物を12時間、45℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~20% DCM/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート(2 g、83%)を白色の固体として得た。NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.28 (s, 1H), 7.55-7.54 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47-7.41 (d, 1H),

6.86-6.78 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.36 (s, 18H); MS (apci, m/z) = 534.2, 536.2 (M+H).

【0798】

ステップ2: tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメートの調製。tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート(2 g、3.7 mmol)を MeOH (19 mL) に溶解し、炭酸カリウム(0.62 g、4.5 mmol)で処理し、次いで、12時間、60℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水に注ぎ、音波処理し、濾過した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~50% DCM/アセトン)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキ

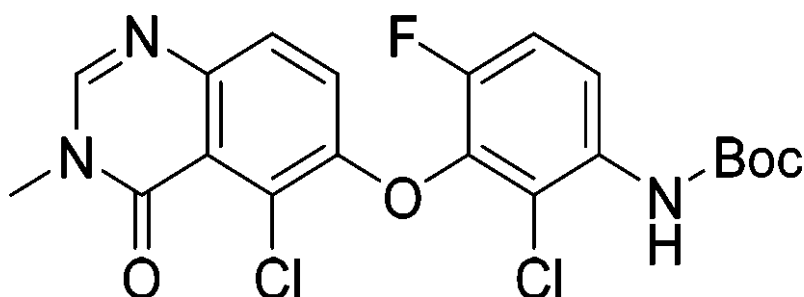
3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメート (1.5 g、98%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.89 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 6.97-6.92 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS (apci, m/z) = 434.1, 436.1 (M+H).

【0799】

中間体 P 33

【0800】

【化102】



tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメート

ステップ1: tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ) - 5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (1.5 g、4.2 mmol) を THF (21 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.0 g、9.3 mmol) および N, N-ジメチルピリジン-4-アミン (52 mg、0.43 mmol) で処理し、次いで、12 時間、45 °C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20% DCM/EtOAc) によって精製して、中間体 tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメート (2 g、85%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 8.36 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.02-6.96 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.36 (s, 18H); MS (apci, m/z) = 554.2, 556.2 (M+H).

【0801】

ステップ2: tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメートの調製。tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメート (2 g、3.6 mmol) を MeOH (18 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.60 g、4.3 mmol) で処理し、次いで、12 時間、60 °C に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、水に注ぎ、音波処理し、濾過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50% DCM/アセトン) によって精製して、tert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) - 4-フルオロフェニル) カルバメート (1.6 g、100%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 8.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49-7.43 (t, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (apci, m/z) = 454.2,

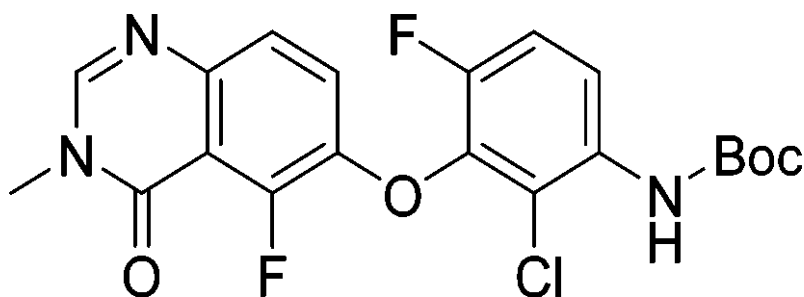
456.2 (M+H).

【0802】

中間体 P 3 4

【0803】

【化103】



tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート

ステップ1: tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-4-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの調製。6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (1.5 g、4.4 mmol) を THF (22 mL) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.1 g、9.8 mmol) および N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (54 mg、0.44 mmol) で処理し、次いで、12時間、45℃に加熱した。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~20% DCM/EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-4-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート (1.8 g、75%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 8.34 (s, 1H), 7.57-7.53 (d, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.23-7.17 (t, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.35 (s, 18H); MS (apci, m/z) = 538.1, 540.1 (M+H).

【0804】

ステップ2: tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメートの調製。tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル) (2-クロロ-4-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート (1.8 g、3.35 mmol) を MeOH (16.7 mL) に溶解し、炭酸カリウム (0.55 g、4.02 mmol) で処理し、反応物を12時間、60℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、水に注ぎ、音波処理し、濾過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~50% DCM/アセトン) によって精製して、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート (1.16 g、80%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 8.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56-7.51 (m 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.31-7.25 (t, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); MS (apci, m/z) = 438.1, 440.1.

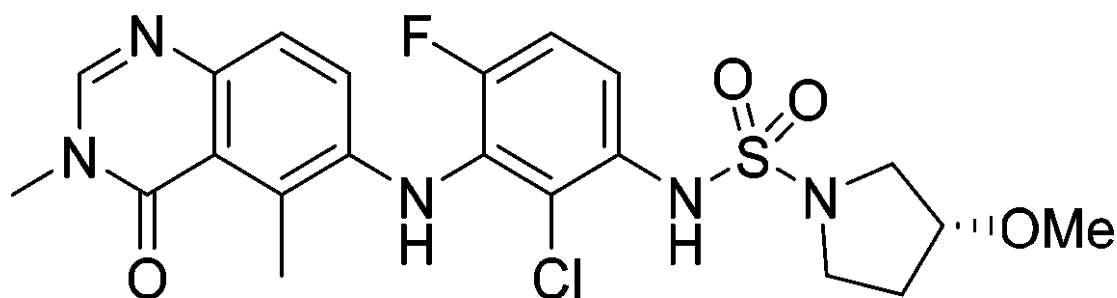
【0805】

合成実施例の調製

(実施例 1)

【0806】

【化104】



10

(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ステップ1: (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。(R)-3-メトキシピロリジンヒドロクロリド(198mg、1.44mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(376μL、2.16mmol)のスラリーをDCM(6mL)中で、周囲温度で、混合物が完全に溶解するまで攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化スルフリル(349μL、4.32mmol)で処理した。冷浴を30分後に取り外し、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を追加のDCMで希釈し、1.0M HCl(1×)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の(R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド(212mg、74%)を得、それをそのまま、次のステップで使用した。

20

【0807】

ステップ2: (R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドの調製。ピリジン(0.8mL)中の6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(50mg、0.15mmol)および(R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド(212mg、1.0mmol)の溶液を密封し、16時間、65℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~95% ACN/水)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。物質をさらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド(40mg、54%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 496.1 (M+H).

30

40

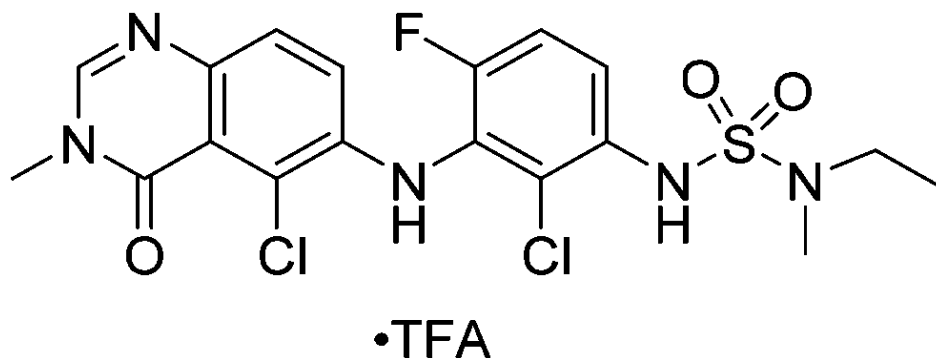
【0808】

(実施例 2)

【0809】

50

【化105】



10

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.50 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg, 0.10 mmol) および N-エチル-N-メチルスルファモイルクロリド (47 mg, 0.30 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミドトリフルオロアセテート (22 mg, 48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.15 (t, 1H). MS (apci, m/z) = 474.1 (M+H).

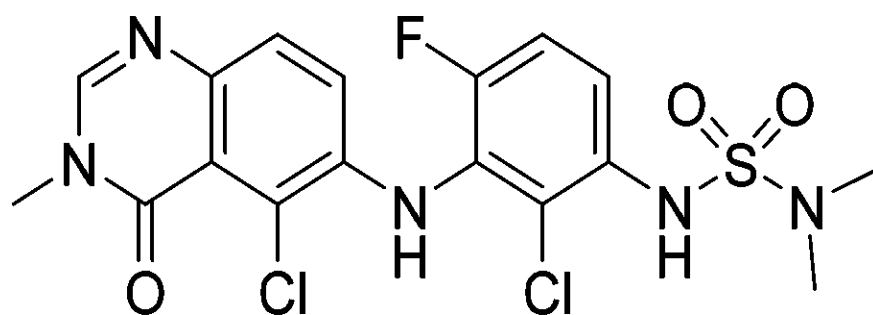
20

【0810】

(実施例3)

【0811】

【化106】



40

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg, 0.08494 mmol) および ジメチルスルファモイルクロリド (120 mg, 0.8494 mmol) の溶液を 24 時間、密封されたバイアル内で 70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸 (3×50 mL) および ブライ

50

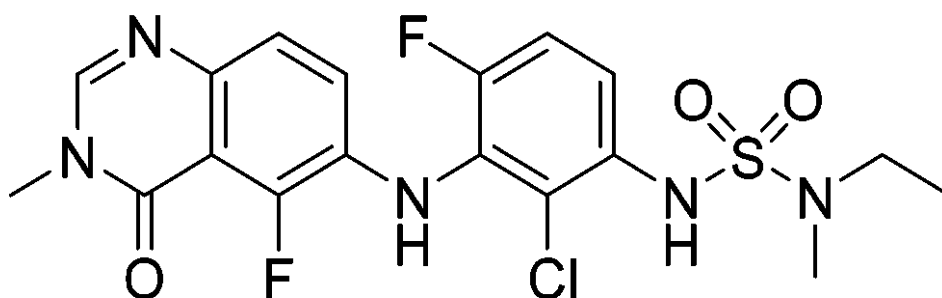
ン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/ EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む水/ ACN) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM: IPA と飽和 NaHCO_3 水溶液 (1×) との間で分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N, N-ジメチル)-スルファミド (13.6 mg、35%) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ 9.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53-7.33 (m, 3H), 6.78-6.72 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.73 (s, 6H); MS (apci, m/z) = 460.1, 462.1 (M+H).

【0812】

(実施例 4)

【0813】

【化107】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル) アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン (28 mg、0.0832 mmol) およびエチル (メチル) スルファモイルクロリド (106 mg、0.673 mmol) の溶液を 24 時間、密封されたバイアル内で 70℃ で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/ EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む水/ ACN) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM: IPA と飽和 NaHCO_3 水溶液 (1×) との間で分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド (28 mg、74%) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 3H), 7.01-6.93 (t, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.02-0.98 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 458.1, 460.1 (M+H).

【0814】

(実施例 5)

【0815】

10

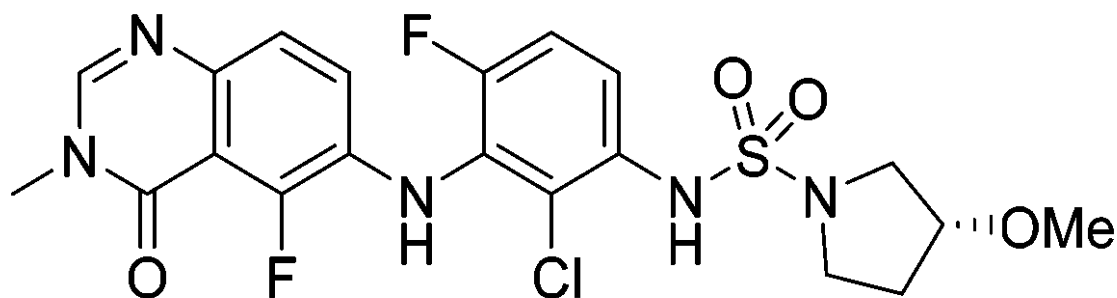
20

30

40

50

【化108】



10

(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - スルホンアミド

ピリジン (2 mL) 中の 6 - ((3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - フルオロ - 3 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (70 mg、0.21 mmol) および (R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - スルホンクロリド (166 mg、0.83 mmol) の溶液を密封し、16 時間、65 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(R) - N - (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) - (N - イソプロピル - N - メチル) - スルファミド (68 mg、65 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40-7.38 (dd, 1H), 7.14-7.09 (t, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 500.1 (M+H).

20

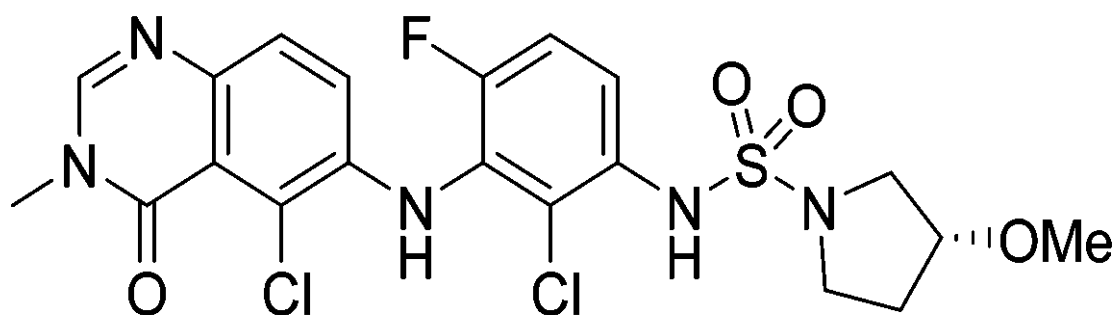
【0816】

(実施例6)

【0817】

【化109】

30



40

(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - クロロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - スルホンアミド

ピリジン (2 mL) 中の 6 - ((3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - クロロ - 3 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (70 mg、0.20 mmol) および (R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - スルホンクロリド (158 mg、0.79 mmol) の溶液を密封し、60 時間、65 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオ

50

ロー 3 - ((5 - クロロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - スルホンアミド (59 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 516.1 (M+H).

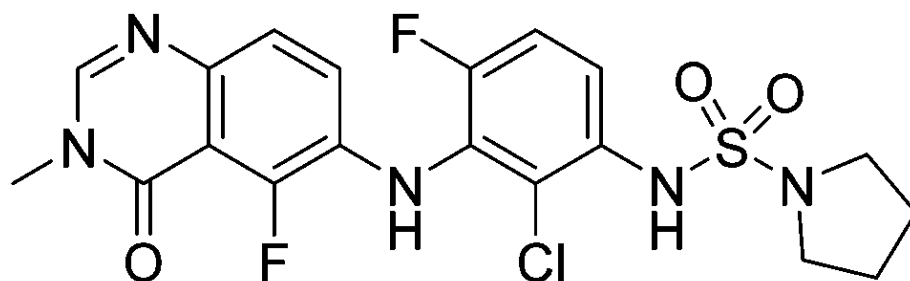
【 0 8 1 8 】

(実施例 7)

【 0 8 1 9 】

【 化 1 1 0 】

10



•TFA

20

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (2.2 mL) 中の 6 - ((3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - フルオロ - 3 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン (150 mg、0.45 mmol) およびピロリジン - 1 - スルホニルクロリド (190 mg、1.10 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5 ~ 95% ACN / 水) によって精製して、N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロアセテート (161 mg、77%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 470.1 (M+H).

【 0 8 2 0 】

(実施例 8)

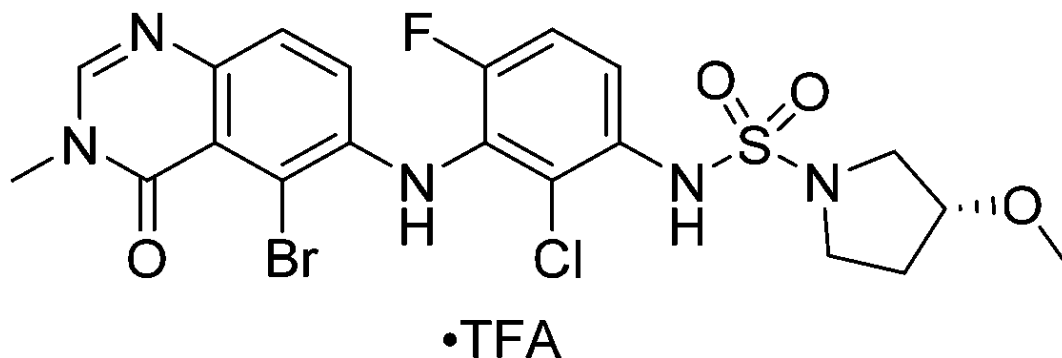
【 0 8 2 1 】

30

40

50

【化 1 1 1】



10

(R)-N-(3-((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.44 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg、0.088 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド (44 mg、0.22 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(3-((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (20 mg、40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 560.0, 562.0 (M+H).

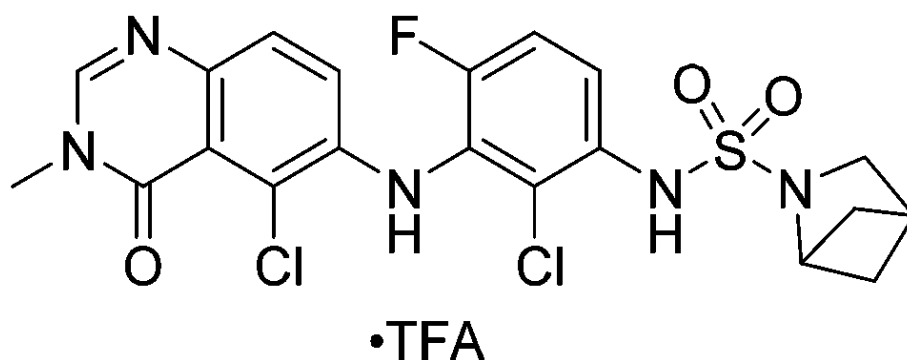
20

【0 8 2 2】

(実施例 9)

【0 8 2 3】

【化 1 1 2】



40

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.43 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.085 mmol) および 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンクロリド (46 mg、0.26 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反

50

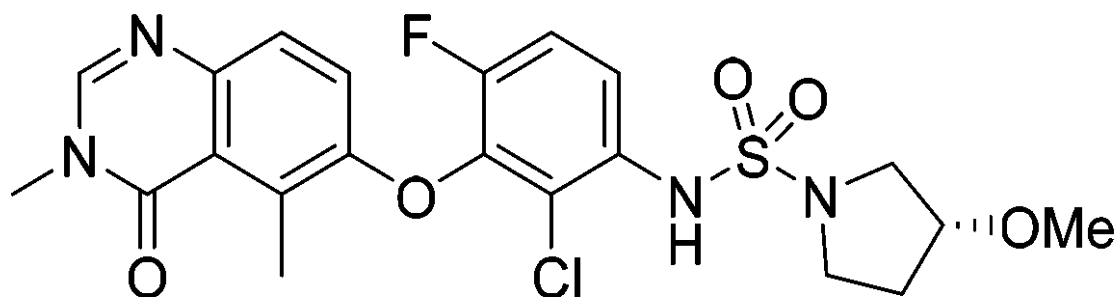
応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート (21 mg、50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 498.1 (M+H).

10

(実施例 10)

【0824】

【化113】



20

(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (2 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン (70 mg、0.21 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンニルクロリド (167 mg、0.84 mmol) の溶液を密封し、60 時間、65 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド (55 mg、53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 497.1 (M+H).

30

【0825】

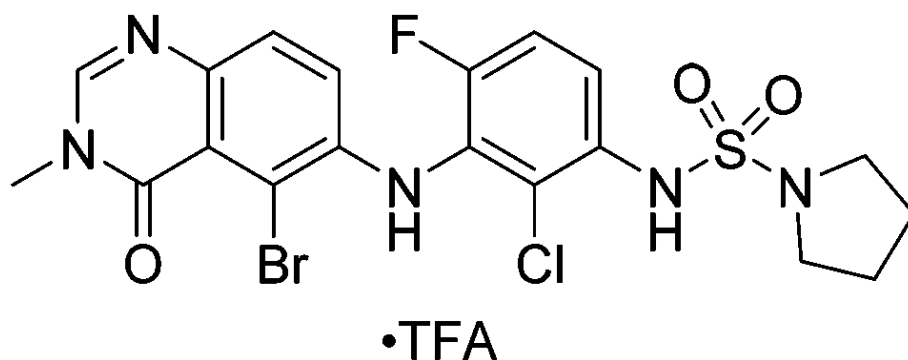
(実施例 11)

【0826】

40

50

【化 1 1 4】



10

N-((3-((5-bromo-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)-2-chloro-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)sulfonamide trihydrofluoroacetate

ピリジン (3.1 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (250 mg、0.63 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (320 mg、1.89 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-((3-((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (202 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 4H), 1.90-1.86 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 530.0, 532.0 (M+H).

20

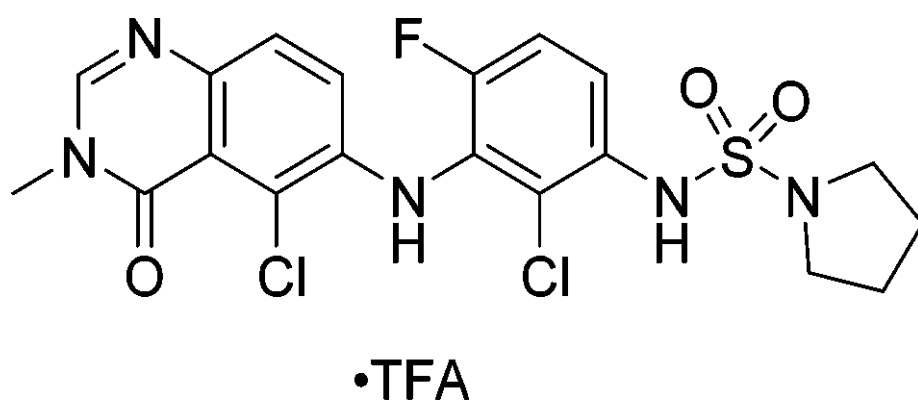
【0 8 2 7】

(実施例 12)

30

【0 8 2 8】

【化 1 1 5】



40

N-((2-chloro-3-((5-chloro-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)-4-fluorophenyl)pyrrolidin-1-yl)sulfonamide trihydrofluoroacetate

ピリジン (2.1 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (150 mg、0.42 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (180 mg、1.06 mmol)

50

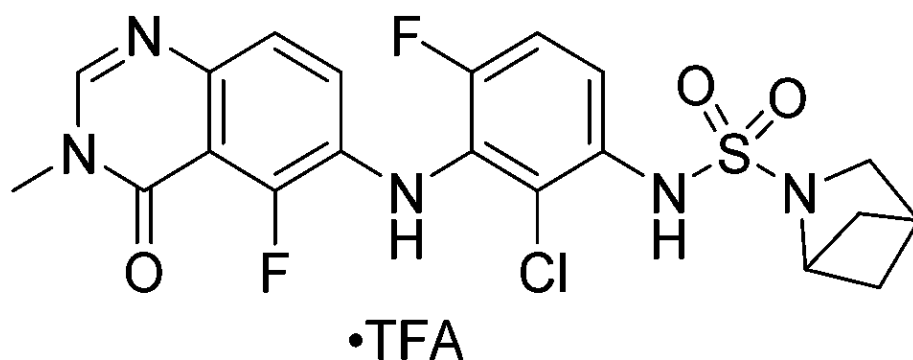
o l) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (179 mg、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 1.92-1.88 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 486.1 (M+H).

【0829】

(実施例13)

【0830】

【化116】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.45 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル) アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン (30 mg、0.089 mmol) および 2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホニルクロリド (49 mg、0.27 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル)-2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート (18 mg、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 1H), 7.14 (t, 1H),

7.08-7.03 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.54-1.53 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 482.1 (M+H).

【0831】

(実施例14)

【0832】

10

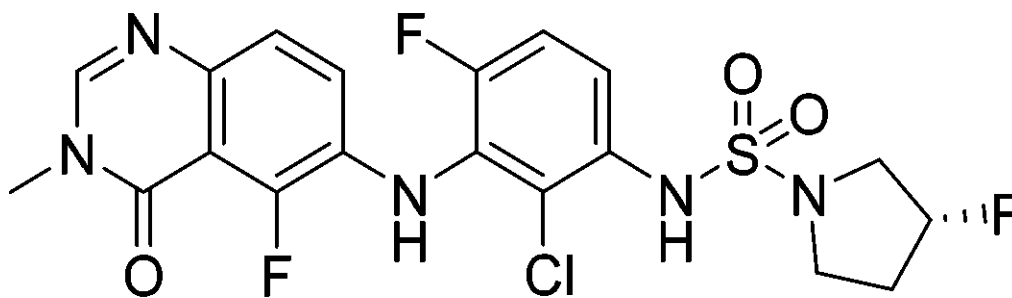
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドおよび結晶質型の (R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド形態 A

(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドを調製するための方法 A。

6 - ((3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) アミノ) - 5 - フルオロ - 3 - メチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (中間体 P 1 3 ; 1 3 9 . 5 m g 、 0 . 4 1 4 3 m m o l) をピリジン (4 . 1 m L) に溶解し、(3 R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホニルクロリド (3 8 8 . 6 m g 、 2 . 0 7 1 m m o l) で処理し、反応混合物を 1 6 時間、6 0 ° C に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、EtOAc で希釈し、1 0 % クエン酸 (2 ×)、次いで、ブライン (1 ×) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / アセトン)、続いて、逆相 C 1 8 クロマトグラフィー (0 . 1 % TFA を含む水 / ACN) によって精製した。次いで、合わせた所望の画分を 4 : 1 の DCM : IPA と飽和 NaHCO₃ 溶液 (1 ×) との間で分配し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を DCM に溶解し、1 . 0 M NaOH (2 ×) で洗浄し、次いで、合わせた水層を DCM (1 ×) で抽出した。水層を 4 . 0 M HCl を使用して pH 約 2 に酸性化し、次いで、4 : 1 の DCM : IPA (2 ×) で抽出し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (7 4 . 8 m g 、 3 7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 9.54 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.03-6.99 (t, 1H), 5.39-5.26 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 6H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 488.1, 490.1 (M+H).

【0 8 3 3】

(R) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドを調製するための方法 B。

ステップ 1 : tert - ブチル (R) - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ヨードフェニル) ((3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) スルホニル) カルバメートの調製。tert - ブチル (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ヨードフェニル) カルバメート (中間体 P 9 ; 2 0 g 、 5 4 m m o l) を THF (2 6 9 m L) に溶解し、0 ° C に冷却した。反応混合物を水素化ナトリウム (4 . 3 g 、 1 0 8 m m o l 、 鉱油中 6 0 重量 %) で少量ずつ処理し、次いで、氷浴を取り外し、混合物を 1 5 分間攪拌した。反応混合物を (R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホニルクロリド (2 0 g 、 1 0 8 m m o l) で処理し、

20

30

40

50

次いで、12時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水(500 mL)の攪拌フラスコにゆっくりと注ぎ、次いで、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。有機抽出物をブライン(1×50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(50~100%ヘキサン/DCM)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮し、次いで、得られた固体を、冷却したMeOHと共に音波処理し、濾過し、少量のMeOHですすいで、tert-ブチル(R)-(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)-((3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(21 g、75%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.39-5.23 (m, 1H), 4.02-3.72 (m, 4H), 2.36-2.03 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

【0834】

ステップ2: tert-ブチル(R)-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-((3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)カルバメートの調製。6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(15.7 g、81 mmol)、tert-ブチル(R)-(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)-((3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(38.5 g、73.7 mmol)、トリ(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(6.74 g、7.37 mmol)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(10.7 g、18.4 mmol)および炭酸セシウム(72.0 g、221 mmol)をトルエン(491 mL)に懸濁した。反応混合物をアルゴンで15分間スパージングし、次いで、アルゴンバルーン下で16時間、100℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、4:1のDCM:IPA(500 mL)およびEtOAc(200 mL)に溶解し、Celiteのパッドを通して濾過した。Celiteを追加の4:1のDCM:IPA(2×50 mL)ですすぎ、濾液を濃縮して、粗製のtert-ブチル(R)-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-((3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(43.3 g、100%)を得、それをそのまま、次のステップで使用した。MS(apci, m/z)=588.1, 590.1 (M+H).

【0835】

ステップ3: (R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドの調製。tert-ブチル(R)-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-((3-フルオロピロリジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(43.3 g、73.6 mmol)を1:1のDCM:TFA(150 mL)に溶解し、2時間、周囲温度で攪拌した。混合物を濃縮し、4:1のDCM:IPAに溶解し、NaHCO₃(2×100 mL)およびブライン(1×50 mL)で洗浄した。有機層を1N NaOH(3×100 mL)で洗浄し、合わせた水層をDCM(2×50 mL)で抽出した。NaOH水層を4N HClでpH1に酸性化し、4:1のDCM:IPA(3×100 mL)で抽出した。DCM:IPA 有機層をNaHCO₃(1×100 mL)およびブライン(1×50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(29.7 g、83%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.15-7.11 (t, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H),

3.69-3.58 (m, 5H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 488.1, 490.1 (M+H).

【0836】

方法C。結晶質型の(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド形態Aの調製。方法Aまたは方法Bに従って調製された(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(63.7g、131mmol)をEtOAc(76mL、0.83mg/mL)で処理し、混合物を、溶解するまで攪拌した。反応混合物を、固化するまで1時間攪拌し、次いで、追加のEtOAcを添加して攪拌を再開し、混合物を12時間、周囲温度で攪拌した。溶液を、冷却EtOAc(100mL)で希釈し、濾過し、追加の冷却EtOAc(25mL)ですすいで、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド形態A(52.3g、82%)を白色の固体として得、それを、粉末X線回折分析によって特徴づけた。粉末X線回折分析を、Cu放射線源を備えたRigaku MiniFlex 6G回折計を使用して行った。回折放射線をD/tex Ultra 2検出器によって検出した。X線管電圧およびアンペア数は、それぞれ40kVおよび40mAに設定した。データは、0.01°のステップ幅および3.00°/分のステップ速度を使用し、3.0から45.0°2シータまでのCu波長で、MiniFlexゴニオメーターに収集した。インシデントスリットボックスを1.25°に設定し、長さ限定スリット(length-limiting slit)を10mmに設定した。試料を、収集中に10RPMで回転させた。試料を、それらをシリコン低バックグラウンド試料ホルダーに入れることにより調製した。

【0837】

データを、SmartLab Studio II(version 4.3.147.0)ソフトウェアを使用して収集および解析した。ソフトウェアはPXRDデータファイル内でピークを自動的に同定したが、これは、第2の誘導法、続く、手動でのピーク選択を使用していた。一般に、 $\geq 3\%$ 相対強度を有するピークが選択された。USPにおいて述べられているPXRDからの結晶性物質のピーク位置に関連する典型的な誤差は、最大 $\pm 0.2^\circ 2$ シータである(USP-941)。図1は、(3R)-N-{2-クロロ-4-フルオロ-3-[(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ]フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド形態Aの結晶性パターンのPXRDパターンを図示しており、表Dは、結晶質型の(3R)-N-{2-クロロ-4-フルオロ-3-[(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ]フェニル}-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド形態Aの結晶パターンのPXRDピークを示す。

【0838】

【表 7 - 1】

表 D

角度(° 2 θ)	相对强度(%)
5.9	36.2
8.0	34.3
11.3	55.7
12.0	100.0
15.9	83.0
16.7	69.4
17.6	60.1
18.6	21.3
19.3	38.0
19.5	13.2
21.6	19.5
22.5	16.2
23.1	64.0
24.0	28.2
24.9	20.6
25.4	27.6
26.7	5.6
27.3	21.5
27.6	31.7
28.0	3.6
29.0	17.2
29.6	25.3
30.4	6.8
31.5	7.6
32.4	14.8
33.2	4.9
33.7	11.4
34.3	22.3
35.0	11.1
35.5	4.0
36.4	3.3
36.7	4.8
37.6	10.2

10

20

30

40

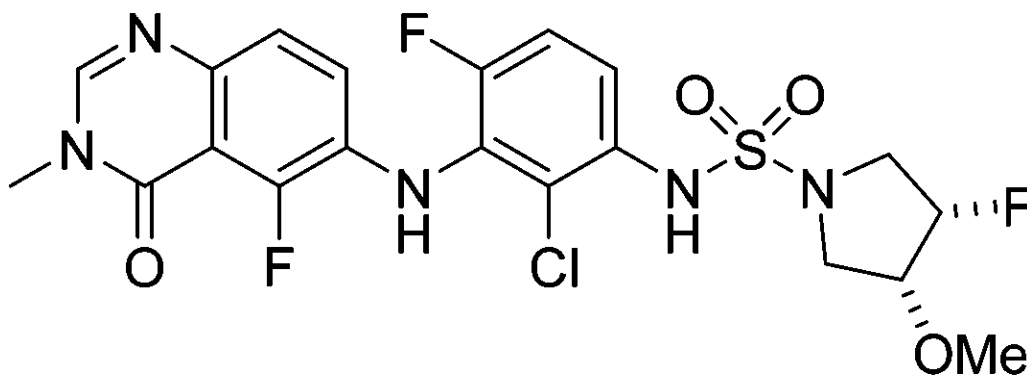
【0 8 3 9】

50

【表 7 - 2】

38.0	6.2
38.4	5.2
39.0	13.8
40.1	4.5
40.4	3.6
41.8	4.4
44.0	3.1
44.6	3.4

【 0 8 4 0 】
 (実 施 例 1 5)
 【 0 8 4 1 】
 【 化 1 1 8 】



シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.0891 mmol) およびシス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド (97 mg、0.445 mmol) の溶液を密封されたバイアル内で、24 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上

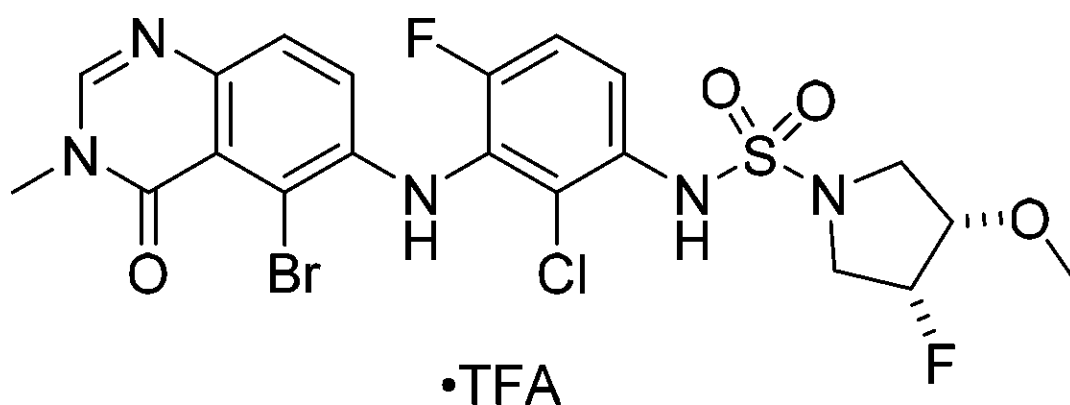
で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／EtOAc）、続いて、逆相クロマトグラフィー（0.1% TFAを含む水／ACN）によって精製した。所望の画分を合わせ、4：1のDCM：IPAと飽和NaHCO₃水溶液（1×）との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス-N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）フェニル）-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド（11.2 mg、24%）をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.43-7.36 (d, 1H), 7.18-7.09 (t, 1H), 7.09-6.99 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.23-4.97 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.70-3.67 (d, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.26 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 518.1, 520.1 (M+H).

【0842】

（実施例16）

【0843】

【化119】



シス-N-（3-（（5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1：シス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。シス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジンヒドロクロリド（0.834 g、5.36 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.40 mL、8.04 mmol）のスラリーをDCM（13 mL）中、周囲温度で、混合物が完全に溶解するまで攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化スルフル（1.08 mL、13.4 mmol）で処理した。30分後に、冷却浴を取り外し、混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物を追加のDCMで希釈し、1.0 M HCl（1×）で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のシス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリドを得、それをそのまま、次のステップで使用した。

【0844】

ステップ2：シス-N-（3-（（5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-2-クロロ-4-フルオロフェニル）-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテートの調製。ピリジン（0.44 mL）中の6-（（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル）アミノ）-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（35 mg、0.088 mmol）およびシス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド（48 mg、0.22 mmol）の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。

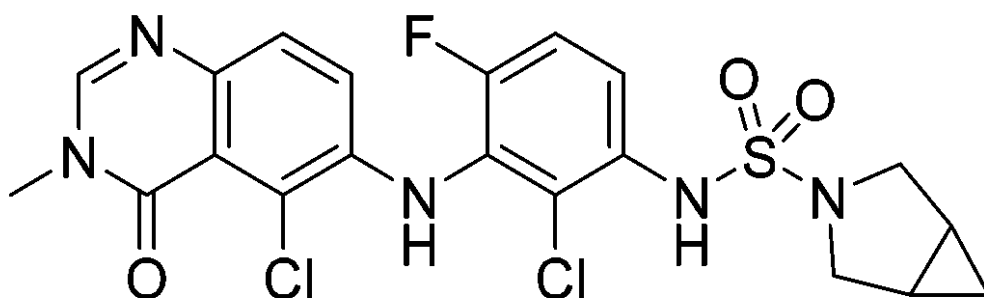
反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N- (3- ((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (3.0 mg、6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.20-5.04 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 3.68-3.67 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (m, 3H), 3.32-3.27 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 578.0, 580.0 (M+H).

【0845】

(実施例 17)

【0846】

【化120】



N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンアミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6- ((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル) アミノ) -5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (35 mg、0.099 mmol) および 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンクロリド (72 mg、0.40 mmol) の溶液を密封し、60 時間、65 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50~100% EtOAc/ヘキサン)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配した。合わせた有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N- (2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-スルホンアミド (34 mg、69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.17-7.12 (t, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 1H), 0.21-0.18 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 498.1 (M+H).

【0847】

(実施例 18)

【0848】

10

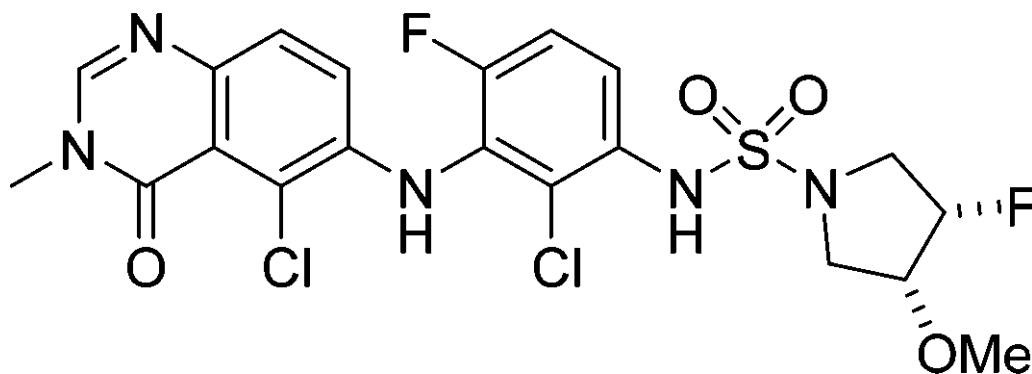
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

シス-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.0849 mmol) および シス-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド (108 mg、0.496 mmol) の溶液を 24 時間、密封されたバイアル内で、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸 (3×50 mL) および ブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc) によって精製して、シス-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド (45.4 mg、21%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.53-7.48 (d, 1H), 7.18-7.12 (t, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.20-5.02 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.71-3.66 (d, 1H), 3.63-3.59 (t, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H); MS (apci m/z) = 534.1, 536.1 (M+H).

20

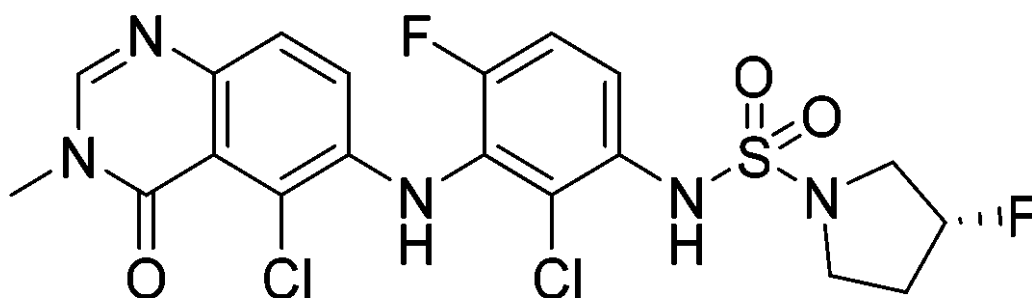
30

【0 8 4 9】

(実施例 19)

【0 8 5 0】

【化 1 2 2】



40

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3

50

ーメチルキナゾリンー4(3H)ーオン(152.6mg、0.4321mmol)をピリジン(1.8mL)に溶解し、次いで、(3R)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホニルクロリド(121.6mg、0.6481mmol)で処理し、16時間、60℃に加熱した。反応混合物を追加の(3R)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホニルクロリド(121.6mg、0.6481mmol)で処理し、60℃でさらに3時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈し、10%クエン酸(2×)およびブライン(1×)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)によって精製して、(R)ーNー(2ークロロー3ー((5ークロロー3ーメチルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンー6ーイル)アミノ)ー4ーフルオロフェニル)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホンアミド(93.9mg、43%)を得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

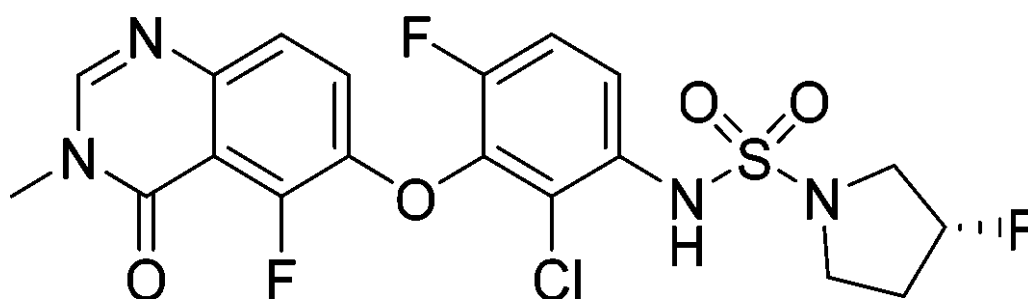
δ 9.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.73-6.70 (dd, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 3.47-3.30 (m, 7H), 2.12-1.97 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 504.0, 506.0 (M+H).

【0851】

(実施例20)

【0852】

【化123】



(R)ーNー(2ークロロー4ーフルオロー3ー((5ーフルオロー3ーメチルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンー6ーイル)オキシ)フェニル)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホンアミド

ピリジン(0.8mL)中の6ー(3ーアミノー2ークロロー6ーフルオロフェノキシ)ー5ーフルオロー3ーメチルキナゾリンー4(3H)ーオン(30mg、0.089mmol)の溶液に、(R)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホニルクロリド(67mg、0.36mmol)を添加し、反応混合物を密封し、65℃で48時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~95% ACN/水)、続いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(50~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(R)ーNー(2ークロロー4ーフルオロー3ー((5ーフルオロー3ーメチルー4ーオキソー3,4ージヒドロキナゾリンー6ーイル)オキシ)フェニル)ー3ーフルオロピロリジンー1ースルホンアミド(28mg、64%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43-7.40 (dd, 1H), 7.24-7.20 (t, 1H), 7.14-7.09 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.29-5.14 (m, 1H), 3.67-3.43 (m, 7H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 489.1 (M+H).

【0853】

(実施例21)

【0854】

10

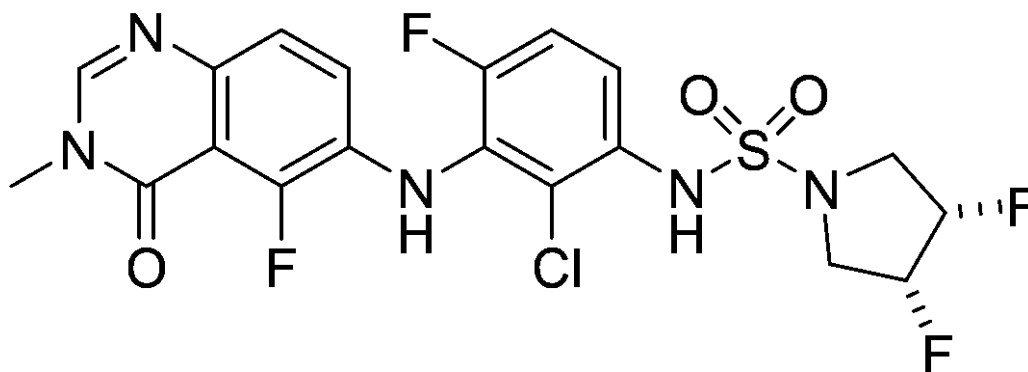
20

30

40

50

【化 1 2 4】



10

シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ステップ1: シス-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。シス-3,4-ジフルオロピロリジンHCl (1.0 g、6.97 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (376 μ L、2.16 mmol) のスラリーをDCM (70 mL) 中、周囲温度で、混合物が完全に溶解するまで撹拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、塩化スルフィル (1.69 mL、20.9 mmol) で処理した。氷浴を30分後に取り外し、混合物を周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を追加のDCMで希釈し、1.0 M HCl (3 $\times$) で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製のシス-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (1.21 g、85%) を得、これをそのまま、次のステップで使用した。

20

【0855】

ステップ2: シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミドの調製。ピリジン (0.8 mL) 中の6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.0891 mmol) およびシス-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (92 mg、0.45 mmol) の溶液を24時間、密封されたバイアル内で、70°Cで加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸 (3 $\times$ 50 mL) およびブライン (1 $\times$ 25 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む水/ACN) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液 (1 $\times$) との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド (22 mg、49%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

30

δ 9.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 3H), 7.05-6.96 (t, 1H), 5.41-5.15 (m, 2H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 6H); MS (apci, m/z) = 506.1, 508.1 (M+H).

40

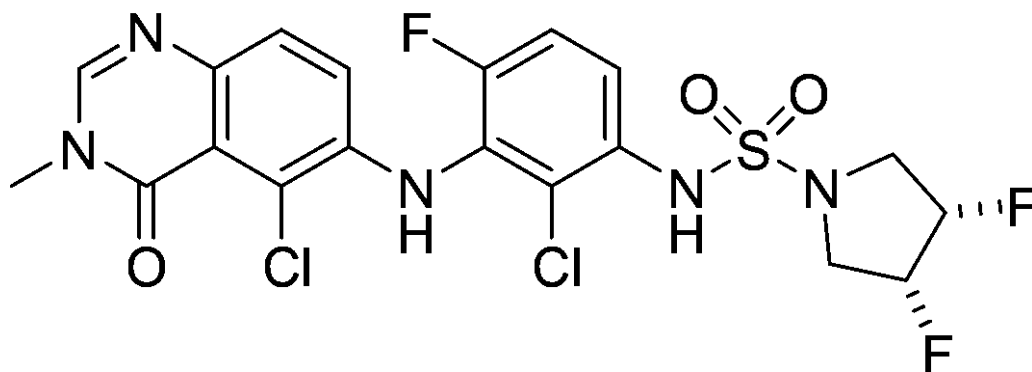
【0856】

(実施例22)

【0857】

50

【化 1 2 5】



10

シス-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.8 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.085 mmol) および シス-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (87 mg、0.42 mmol) の溶液を 24 時間、密封されたバイアル内で、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸 (3×50 mL) および ブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む水/ACN) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1×) との間で分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド (22 mg、50%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

20

δ 9.73 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49-7.32 (m, 3H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.38-5.16 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 5H); MS (apci, m/z) = 522.0, 524.0 (M+H).

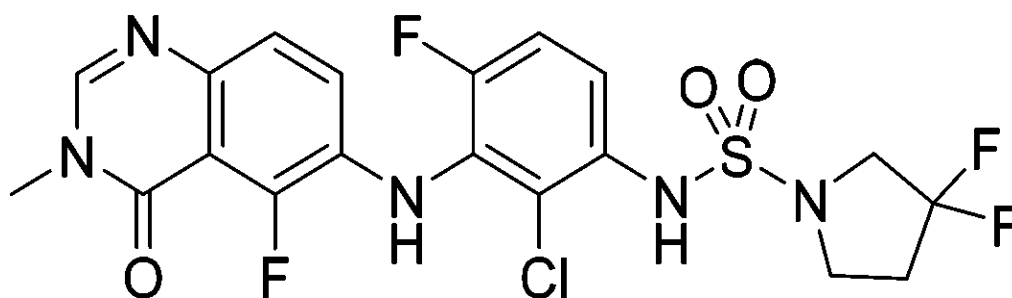
30

【0 8 5 8】

(実施例 23)

【0 8 5 9】

【化 1 2 6】



40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

50

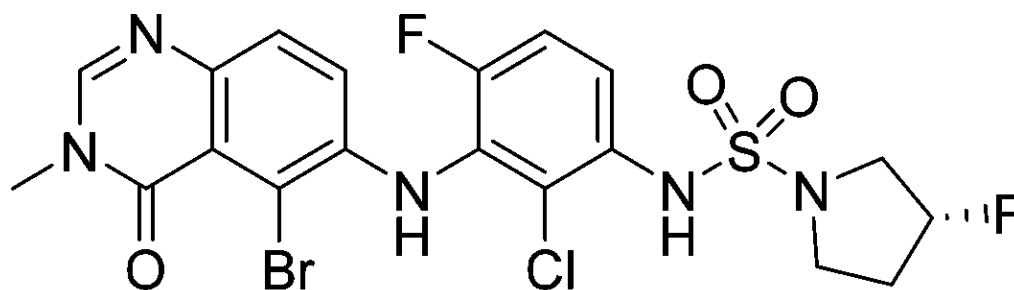
ピリジン (0.5 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.089 mmol) および 3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (55 mg、0.27 mmol) の溶液を 18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) および 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド (8 mg、18%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.71-3.54 (m, 7H), 2.44-2.31 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 506.1 (M+H).

【0860】

(実施例 24)

【0861】

【化127】



•TFA

(R)-N-(3-((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

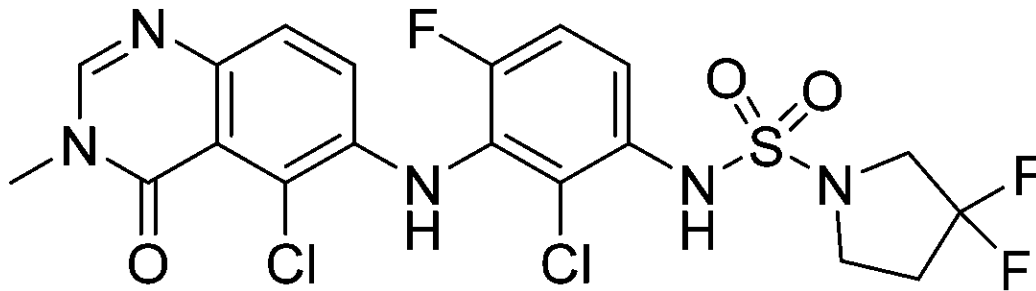
ピリジン (0.44 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-ブロモ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg、0.088 mmol) および (R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (41 mg、0.22 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(3-((5-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (3.0 mg、6%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 548.0, 550.0 (M+H).

【0862】

(実施例 25)

【0863】

【化128】



•TFA

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

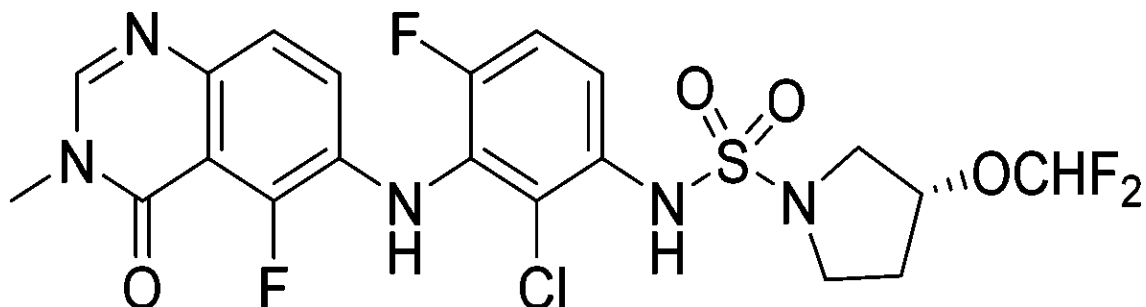
ピリジン (0.50 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg、0.099 mmol) および 3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (61 mg、0.30 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (21 mg、40%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 522.0, 524.0 (M+H).

【0864】

(実施例 26)

【0865】

【化129】



(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド

ステップ1: (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。DCM (6 mL) 中の (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン (10

7 mg、0.780 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (204 μ L、1.17 mmol) の氷冷溶液に、二塩化スルフリル (189 μ L、2.34 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 18 時間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリドを得、それをそのまま、さらに精製せずに次のステップで利用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47-6.09 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H).

【0866】

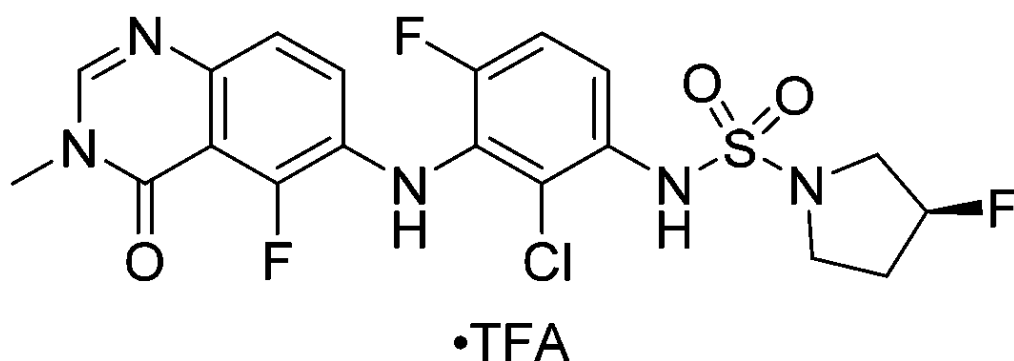
ステップ 2: (R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミドの調製。ピリジン (1 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン (50 mg、0.149 mmol) および (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリド (174.9 mg、0.742 mmol) の溶液を 18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド (28.02 mg、35%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 7H), 2.17-2.08 (m, 2H); MS (apci m/z) = 536.1 (M+H).

【0867】

(実施例 27)

【0868】

【化 130】



(S)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (445 μ L、0.0891 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)

ーオン (30 mg、0.09 mmol) および (S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (50 mg、0.3 mmol) の溶液を密封されたバイアル内で、24 時間、70℃に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、(S)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (18.6 mg、42.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

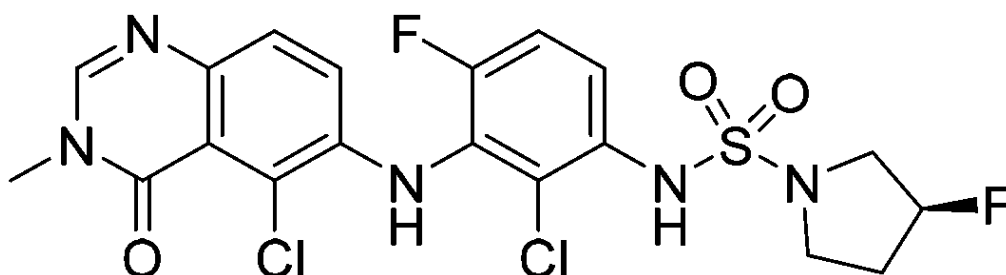
δ 9.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (t, 1H), 5.32 (d, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 7H), 2.16 - 1.96 (m, 2H); MS (apci m/z) = 488.1 (M+H).

【0869】

(実施例 28)

【0870】

【化131】



(S)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (425 μL、0.085 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.09 mmol) および (S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (48 mg、0.25 mmol) の溶液を密封されたバイアル内で、24 時間、70℃に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1~10% MeOH/DCM、1% NH₄OH) によって精製して、(S)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (14 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28 - 7.23 (t, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 5.31-5.15 (m, 1H), 3.61-3.39 (m, 7H), 2.22 - 2.00 (m, 2H); MS (apci m/z) = 504.1 (M+H).

【0871】

(実施例 29)

【0872】

10

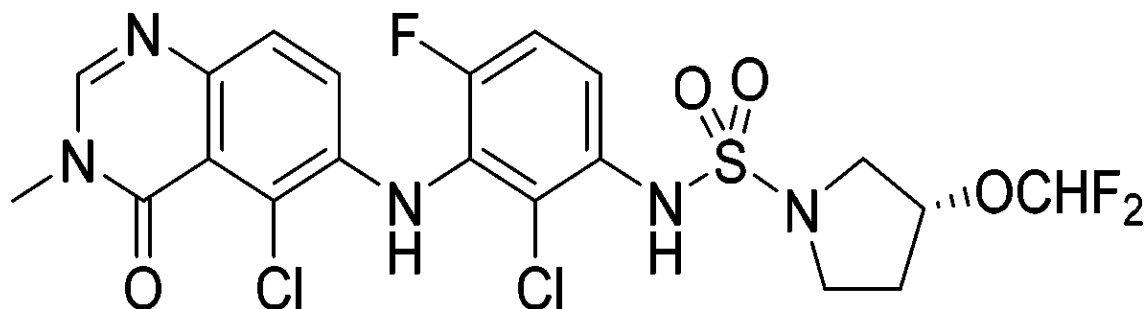
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.800 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (52 mg、0.1472 mmol) および (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリド (173.5 mg、0.7362 mmol) の溶液を 18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド (27.34 mg、34%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35-5.97 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.63-3.44 (m, 7H), 2.17-2.10 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 552.0 (M+H).

20

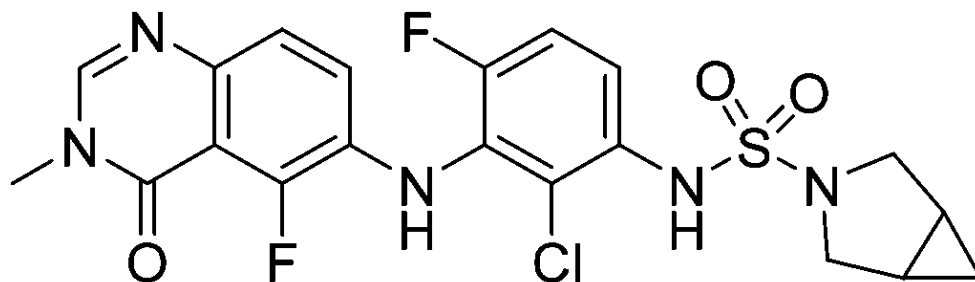
30

【0 8 7 3】

(実施例 3 0)

【0 8 7 4】

【化 1 3 3】



•TFA

40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (445 μL、0.0891 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ

50

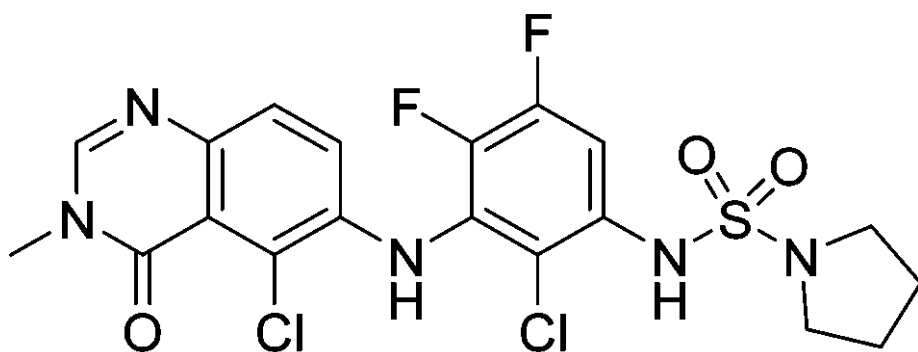
－6－フルオロフェニル) アミノ) －5－フルオロ－3－メチルキナゾリン－4 (3H)－オン (30 mg、0.09 mmol) および 3－アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン－3－スルホニルクロリド (48 mg、0.27 mmol) の溶液を密封されたバイアル内で、24 時間、70℃に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5～95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、N－(2－クロロ－4－フルオロ－3－((5－フルオロ－3－メチル－4－オキソ－3,4－ジヒドロキナゾリン－6－イル) アミノ) フェニル)－3－アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン－3－スルホンアミドトリフルオロアセテート (23.5 mg、54.7%) を得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.03 - 6.98 (t, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29 (s, 4H), 1.56 - 1.52 (m, 2H), 0.60 - 0.54 (m, 1H), 0.16 - 0.13 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 482.1 (M+H).

【0875】

(実施例 31)

【0876】

【化134】



•TFA

N－(2－クロロ－3－((5－クロロ－3－メチル－4－オキソ－3,4－ジヒドロキナゾリン－6－イル) アミノ)－4,5－ジフルオロフェニル)ピロリジン－1－スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピロリジン (1.35 mL) 中の 6－((3－アミノ－2－クロロ－5,6－ジフルオロフェニル) アミノ)－5－クロロ－3－メチルキナゾリン－4 (3H)－オン (100 mg、0.2694 mmol) およびピロリジン－1－スルホニルクロリド (114.2 mg、0.6735 mmol) の溶液を 18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Mg₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応混合物を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5～95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を収集し、凍結乾燥させて、N－(2－クロロ－3－((5－クロロ－3－メチル－4－オキソ－3,4－ジヒドロキナゾリン－6－イル) アミノ)－4,5－ジフルオロフェニル)ピロリジン－1－スルホンアミドトリフルオロアセテート (73.5 mg、54%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 504.0 (M+H).

【0877】

(実施例 32)

【0878】

10

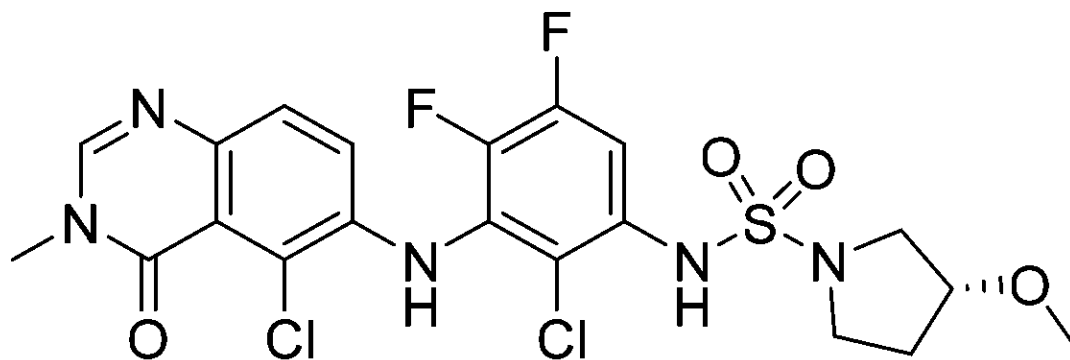
20

30

40

50

【化 1 3 5】



•TFA

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

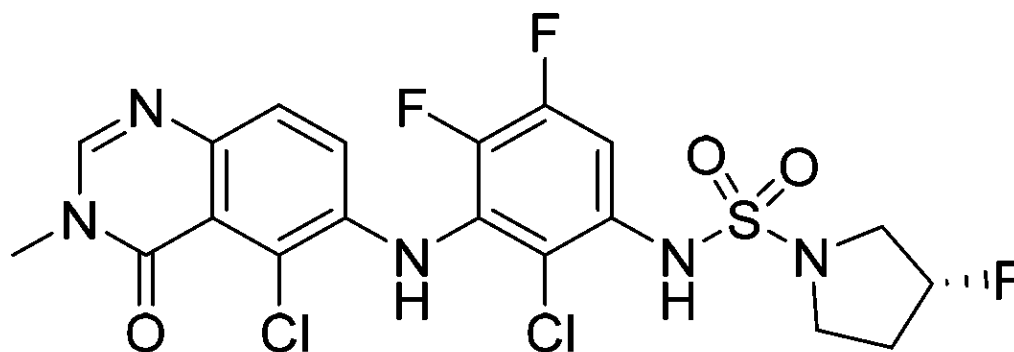
ピリジン (1.35 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (100 mg、0.269 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド (134.5 mg、0.6735 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (144 mg、60%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 534.1 (M+H).

【0879】

(実施例 33)

【0880】

【化 1 3 6】



•TFA

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ

ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

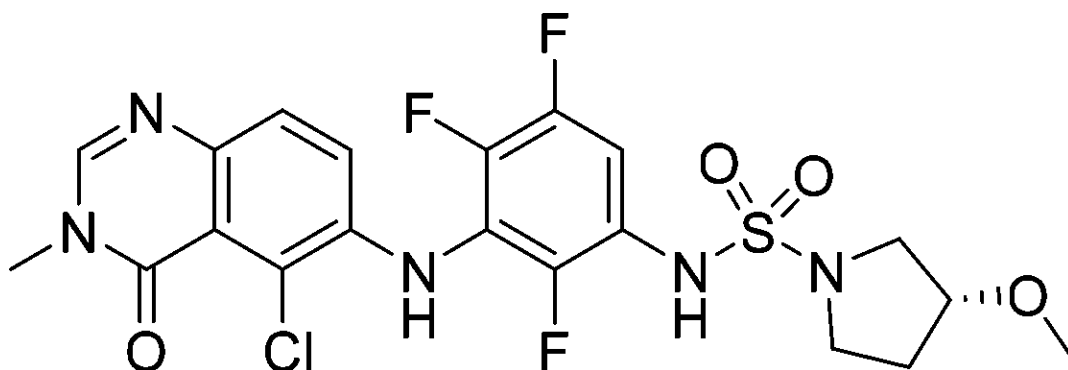
ピリジン (1.35 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (100 mg、0.269 mmol) および (R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (126.4 mg、0.6735 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (141 mg、43%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.33-5.18 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 522.1 (M+H).

【0881】

(実施例 34)

【0882】

【化137】



(R)-N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (211 μL、0.042 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (15 mg、0.042 mmol) の溶液に、(R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホニルクロリド (21 mg、0.11 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、16 時間、70 °C に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (1~15% MeOH/DCM、1% NH₄OH) によって精製して、(R)-N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド (12 mg、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.04 (s, br, 1H), 6.32 (s, br, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55 - 3.37 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 518.1 (M+H).

【0883】

(実施例 35)

【0884】

10

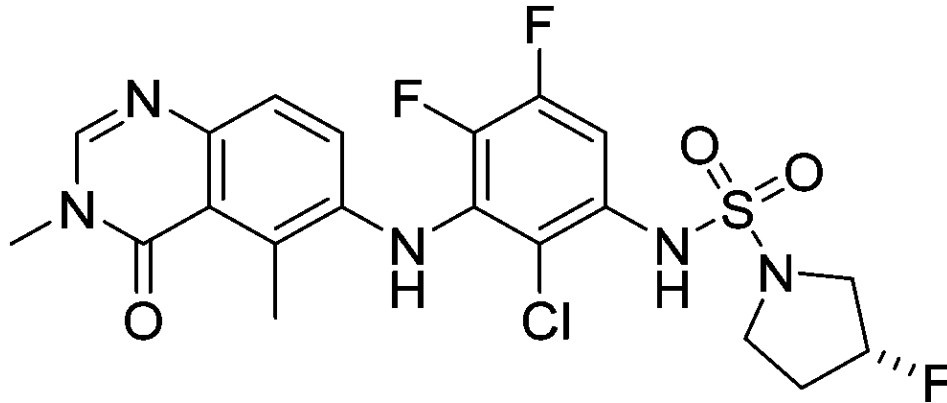
20

30

40

50

【化 1 3 8】



(R) - N - (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

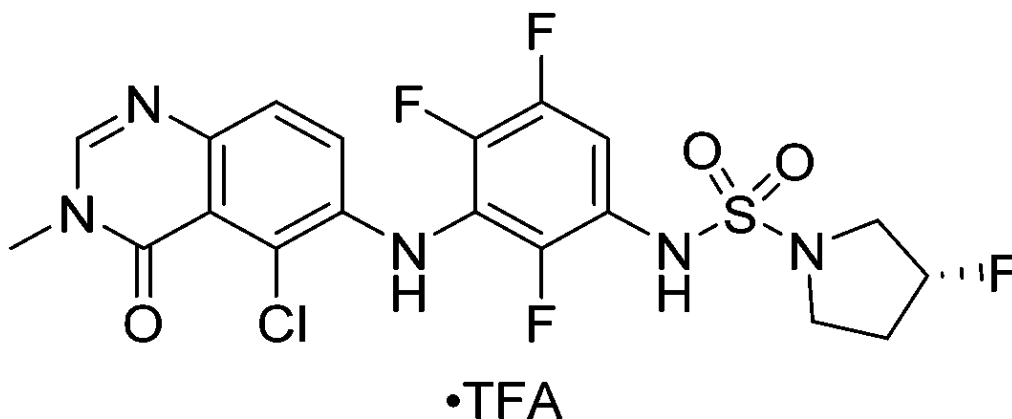
ピリジン (3 . 6 m L) 中の 6 - ((3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 , 6 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 3 , 5 - ジメチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (1 2 5 m g , 0 . 3 5 m m o l) および (R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンクロリド (3 3 4 . 3 m g , 1 . 7 8 m m o l) の溶液を 2 4 時間、密封されたバイアル内で、7 0 ° C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 0 % クエン酸 (3 × 5 0 m L) およびブライン (1 × 2 5 m L) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M / E t O A c) 、続いて、逆相クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A を含む水 / A C N) によって精製した。所望の画分を合わせ、4 : 1 の D C M : I P A と飽和 NaHCO_3 水溶液 (1 ×) との間で分配し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R) - N - (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (5 0 m g , 2 8 %) をオフホワイト色の固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ 7.95 (s , 1 H) , 7.49-7.46 (d , 1 H) , 7.32-7.27 (m , 1 H) , 7.15-7.13 (m , 1 H) , 6.81 (s , 1 H) , 5.65 (s , 1 H) , 5.32-5.16 (m , 1 H) , 3.71-3.47 (m , 7 H) , 2.96 (s , 3 H) , 2.34-1.98 (m , 2 H) ; MS (a p c i , m / z) = 502.1 , 504.1 (M + H) .

【 0 8 8 5】

(実施例 3 6)

【 0 8 8 6】

【化 1 3 9】



(R)-N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

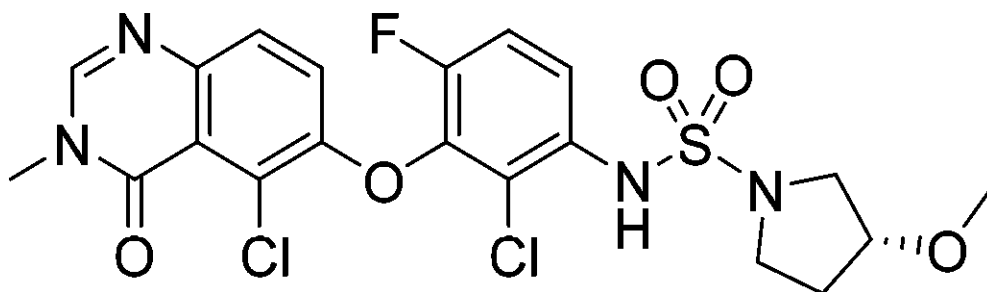
ピリジン (183 μ L, 0.037 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (13 mg, 0.037 mmol) の溶液に、(R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (17 mg, 0.092 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、6 時間、70 °C に加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、(R)-N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (5 mg、収率 27%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 - 3.44 (m, 4H), 2.35 - 2.00 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 506.1 (M+H).

【0887】

(実施例 37)

【0888】

【化140】

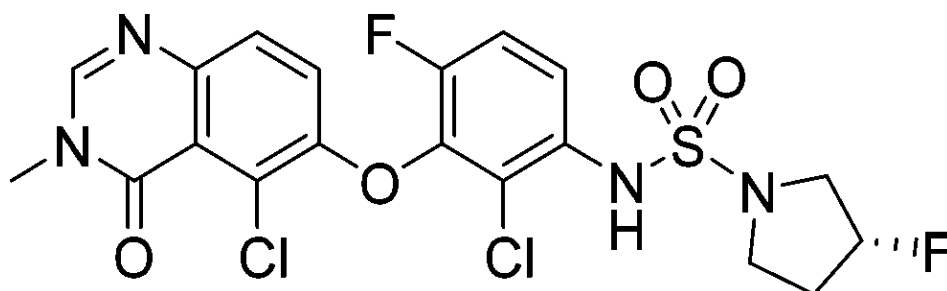


(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (2.2 mL) 中 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (96 mg, 0.2711 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホニルクロリド (270.6 mg, 1.355 mmol) の溶液を 18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、DCM (75 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (75 mL) との間で分配した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (30 mL) と DCM (15 x 3 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド (38.53 mg, 27%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.14 (t, 1H),

7.04-7.00 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.37 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 2.13-2.04 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 517.0 (M+H).

【0889】
 (実施例38)
 【0890】
 【化141】



10

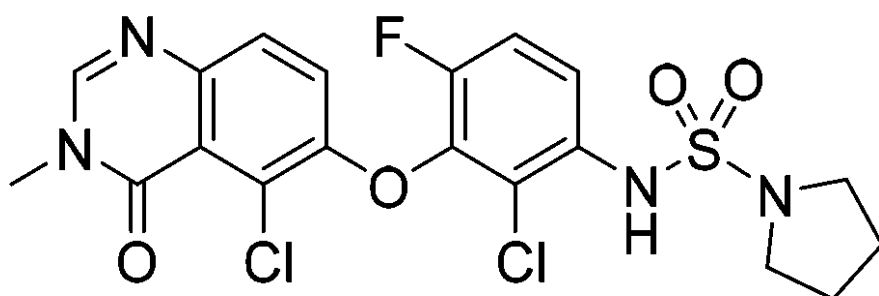
(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (1.8 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (75 mg、0.2118 mmol) および (R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (119.2 mg、0.6353 mmol) の溶液を 48 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (50 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (50 mL) との間で分配した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (39.6 mg、37%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.63-7.58k (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.03-6.99 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.30-5.13 (m, 1H), 3.68-3.42 (m, 7H), 2.32-2.18 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 505.0 (M+H).

20

30

【0891】
 (実施例39)
 【0892】
 【化142】



40

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド

50

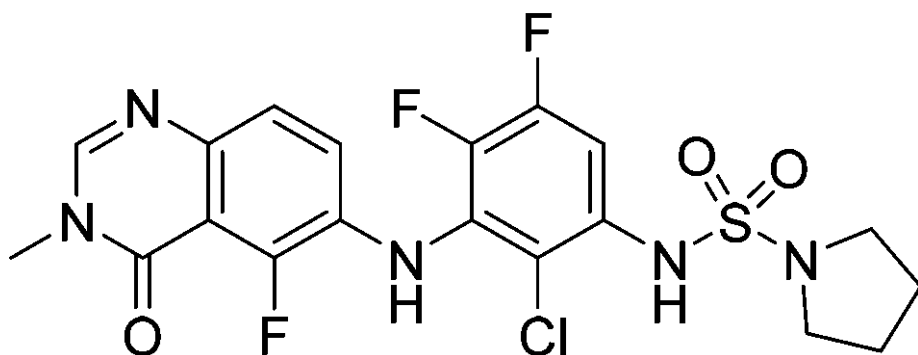
ピリジン (1.1 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (50 mg、0.141 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (120 mg、0.706 mmol) の溶液を 70℃で、48時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、DCM (50 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (50 mL) との間で分配した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) および DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド (45.6 mg、66%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 4H); MS (apci, m/z) = 487.0 (M+H).

【0893】

(実施例 40)

【0894】

【化143】



•TFA

N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.49 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg、0.09867 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (41.84 mg、0.2467 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (32.4 mg、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 488.1 (M+H).

【0895】

10

20

30

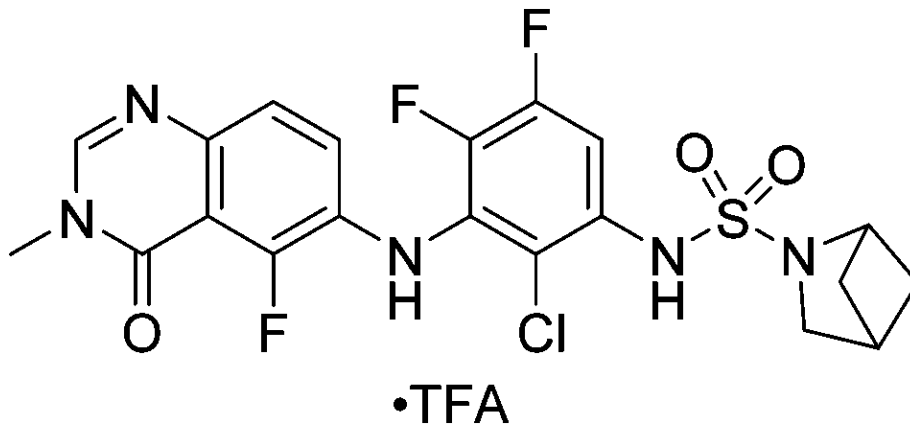
40

50

(実施例 4 1)

【0896】

【化144】



10

N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.49 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (35 mg、0.09867 mmol) および 2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンクロリド (44.80 mg、0.2467 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロアセテート (16.4 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.56-1.55 (m, 2H). MS (apci, m/z) = 500.1 (M+H).

20

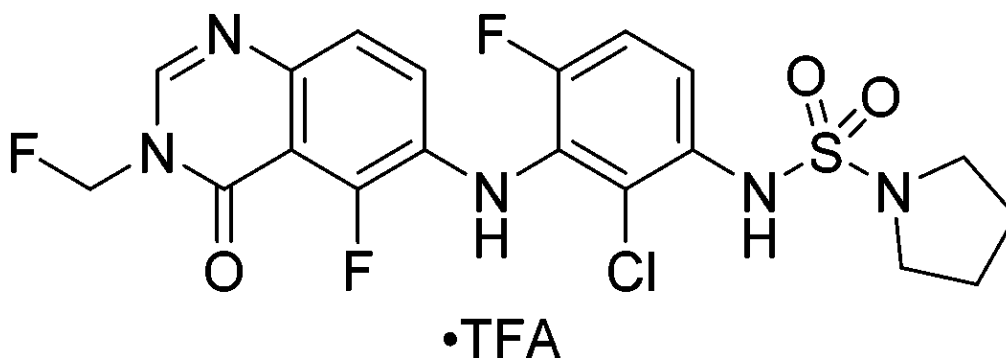
30

【0897】

(実施例 4 2)

【0898】

【化145】



40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1

50

ースルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1：6-ブロモ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オンの調製。6-ブロモ-5-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(0.512 g、2.107 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.26 mL)に溶解し、ヨードフルオロメタン(0.1566 mL、2.317 mmol)および炭酸カリウム(0.4367 g、3.160 mmol)で処理した。反応物を周囲温度で16時間維持した。粗製の反応混合物をDCM(30 mL)で希釈し、Celite(登録商標)を通して濾過した。濾液を水(20 mL)で洗浄した。有機層を収集し、MgSO₄上で乾燥させ、濃縮して、6-ブロモ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オンを得、それを精製せずに次のステップで使用した。

【0899】

ステップ2：tert-ブチル(5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)カルバメートの調製。6-ブロモ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン(500 mg、1.82 mmol)をトルエン(18 mL)に溶解し、tert-ブチルカルバメート(224 mg、1.91 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(83.2 mg、0.0909 mmol)、キサントホス(158 mg、0.273 mmol)、および炭酸セシウム(1777 mg、5.45 mmol)で処理した。溶液をアルゴンで数分間スパージングし、次いで、加熱し、110℃で、アルゴンの雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(30 mL)で希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(55~95% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、(5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)カルバメート(270 mg、2ステップで47%)を得た。MS(apci, m/z) = 312.1 (M+H)。

【0900】

ステップ3：6-アミノ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オンの調製。(5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)カルバメート(267 mg、0.858 mmol)を1:1のTFA/DCM溶液10 mLに溶解し、反応混合物を周囲温度で15分間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を4:1のDCM/IPA(10 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液(10 mL、×3)で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-アミノ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オンを得、それをさらに精製して使用した。MS(apci, m/z) = 212.1 (M+H)。

【0901】

ステップ4：tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)カルバメートの調製。6-アミノ-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン(200 mg、0.947 mmol)をトルエン(9 mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(370 mg、0.994 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(43.4 mg、0.0474 mmol)、キサントホス(82.2 mg、0.142 mmol)、および炭酸セシウム(926 mg、2.84 mmol)で処理した。溶液をアルゴンで数分間スパージングし、次いで、アルゴンの雰囲気下で6時間、110℃で加熱し、攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(15 mL)で希釈し、15分間攪拌し、次いで、Celiteを通して濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(25~75% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル

カルバメート (332 mg、2ステップで75%) を得た。MS (apci, m/z) = 455.1 (M+H)。

【0902】

ステップ5: 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オンの調製。tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)カルバメート (322 mg、0.708 mmol) を1:1のTFA/DCM溶液10 mLに溶解し、反応混合物を周囲温度で15分間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。得られた残渣を4:1のDCM/IPA (10 mL) に溶解し、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL、×3) で洗浄した。有機層をMgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン (96 mg、38%) を得、それをさらに精製して使用した。MS (apci, m/z) = 355.1 (M+H)。

【0903】

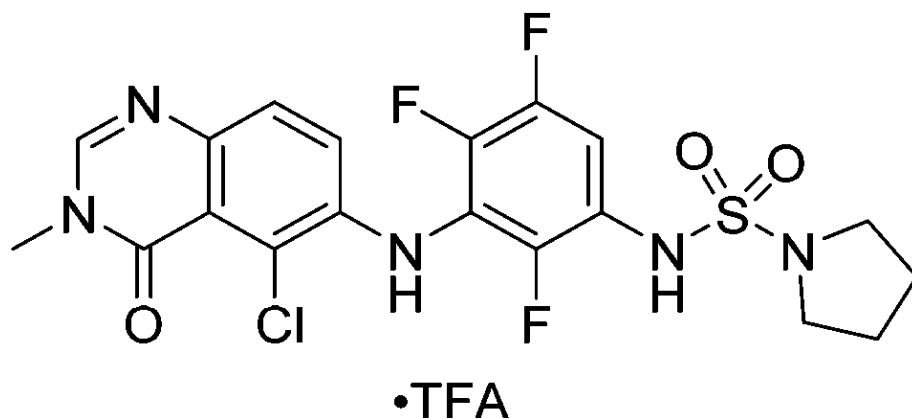
ステップ6: N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテートの調製。ピリジン (0.28 mL) 中の6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)キナゾリン-4(3H)-オン (20 mg、0.05638 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (23.91 mg、0.1410 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95% ACN/水) によって精製して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (15.4 mg、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.05 (d, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H)。MS (apci, m/z) = 488.1 (M+H)。

【0904】

(実施例43)

【0905】

【化146】



N-(3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミ

ドトリフルオロアセテート

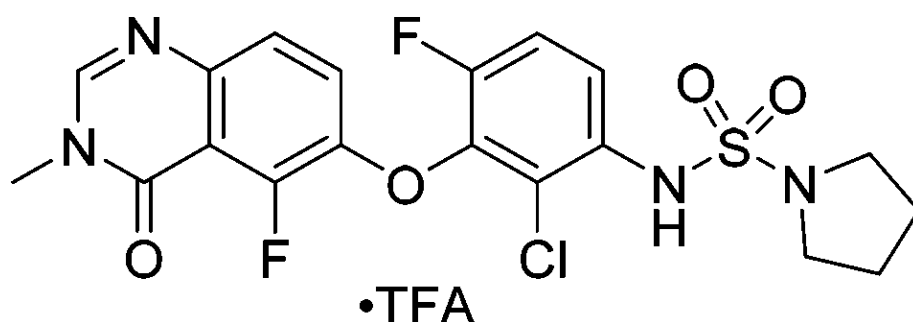
ピリジン (183 μ L、0.0366 mmol) 中の 6-((3-アミノ-2,5,6-トリフルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (13 mg、0.037 mmol) の溶液に、ピロリジン-1-スルホニルクロリド (10.5 μ L、0.0916 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、5時間、70℃に加熱した。溶液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、N-((3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4,5-トリフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド)トリフルオロアセテート (9 mg、50.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 1H), 6.58 (s, br, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 1.96 - 1.92 (m, 4H); MS (apci, m/z) = 488.1 (M+H).

【0906】

(実施例44)

【0907】

【化147】



N-((2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド)トリフルオロアセテート

ピリジン (1.26 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (85 mg、0.2517 mmol) およびピロリジン-1-スルホニルクロリド (106.7 mg、0.6292 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、N-((2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド)トリフルオロアセテート (119 mg、68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.60-4.56 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 4H), 1.91-1.87 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 471.1 (M+H).

【0908】

(実施例45)

【0909】

10

20

30

40

50

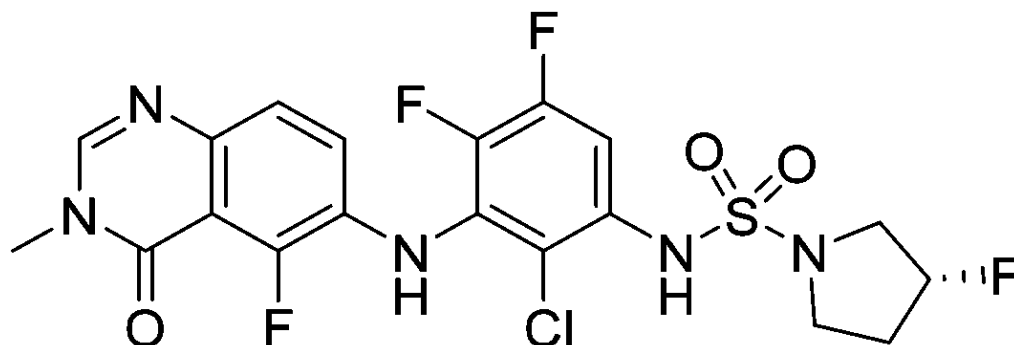
CCN(C)S(=O)(=O)Nc1cc(F)c(Cl)c(Nc2cc(F)c3c(c2)nc(C)nc3=O)c1

10

20

30

【化 1 4 9】



40

50

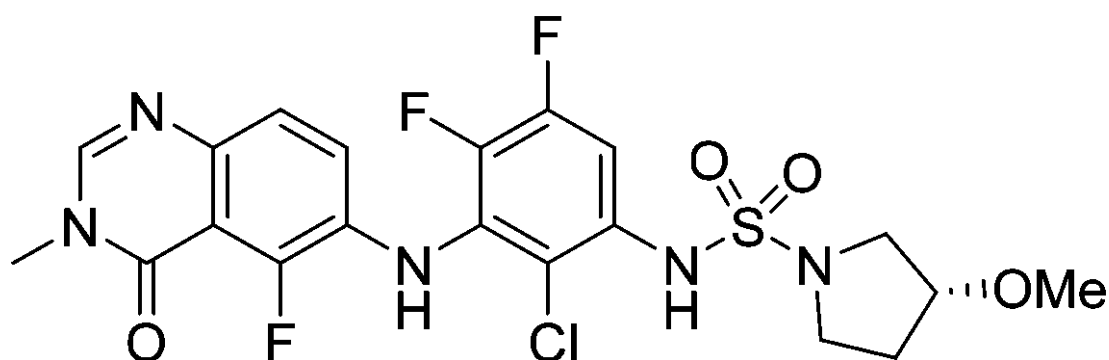
ロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。ピリジン (0.42 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.08457 mmol) および (R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (39.67 mg、0.2114 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (24.1 mg、56%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.32-5.17 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 506.1 (M+H).

【0912】

(実施例 47)

【0913】

【化150】



•TFA

(R)-N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

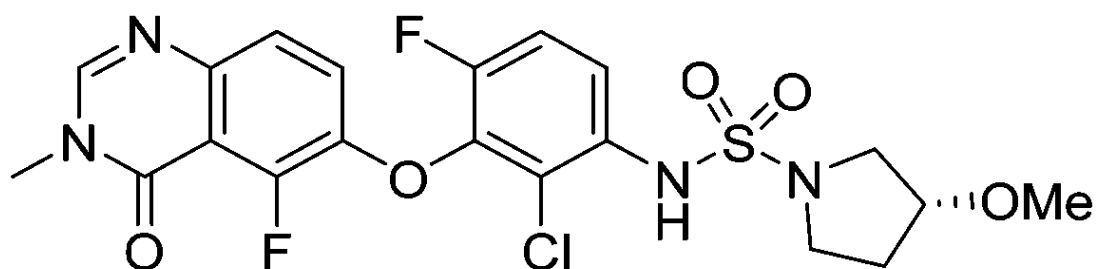
ピリジン (0.42 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-5,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.08457 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホニルクロリド (42.21 mg、0.2114 mmol) の溶液を密封し、18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (16.4 mg、37%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.00-3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.59-3.43 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 518.1 (M+H).

【0914】

(実施例 48)

【0915】

【化151】



10

•TFA

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (1.51 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (102 mg、0.3020 mmol) および (R)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンクロリド (150.8 mg、0.7551 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液 (15 mL) で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (78.3 mg、52%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.27 (s, 3H) 2.13-2.07 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 501.1 (M+H).

20

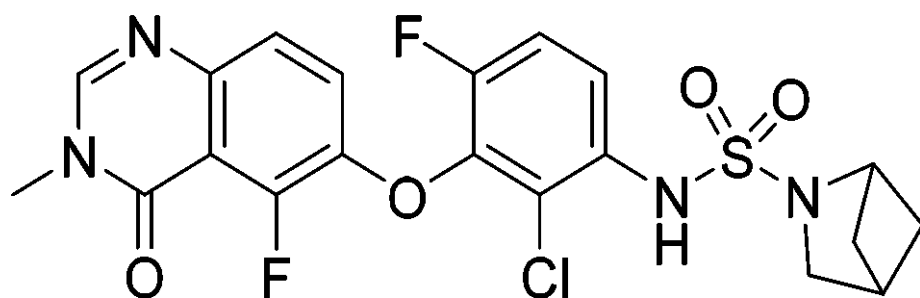
30

【0916】

(実施例 49)

【0917】

【化152】



40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド

ピリジン (222 μL、0.044 mmol) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6

50

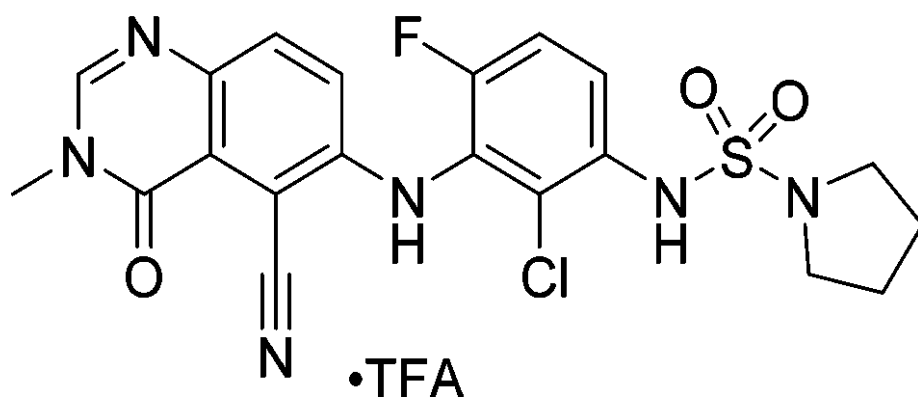
ーフルオロフェノキシ) - 5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (15 mg、0.044 mmol) の溶液に、2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホンクロリド (24 mg、0.13 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、16時間、70℃に加熱した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物をジクロロメタンと飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -2-アザビシクロ [2.1.1] ヘキサン-2-スルホンアミド (7 mg、33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (t, 1H), 6.84 (s, br, 1H), 4.24 - 7.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.94 - 1.91 (m, 2H), 1.52 - 1.50 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 483.1 (M+H).

【0918】

(実施例50)

【0919】

【化153】



N-(2-クロロ-3-((5-シアノ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

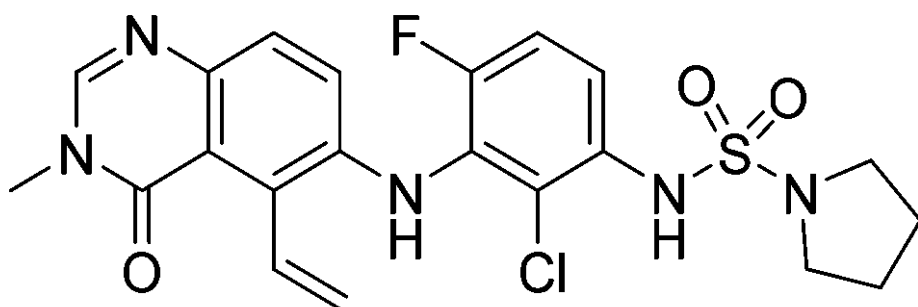
N, N-ジメチルホルムアミド (0.93 mL) 中の N-(3-((5-ブromo-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -2-クロロ-4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (60 mg、0.09305 mmol) およびシアン化銅 (I) (33.34 mg、0.3722 mmol) をバイアル内に密封し、4時間、100℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却した。粗製の溶液を、0.45 μm シリンジフィルターを通して濾過し、H₂O と 4:1 の DCM/IPA との間で抽出した。合わせた有機層を収集し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮した。粗製の混合物を逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((5-シアノ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (10.8 mg、24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 477.1 (M+H).

【0920】

(実施例51)

【0921】

【化154】



•TFA

N-(2-chloro-4-fluoro-3-((3-methyl-4-oxo-5-vinyl-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)phenyl)pyrrolidine-1-sulfonamide trihydrofluoroacetate

N-(3-((5-bromo-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)-2-chloro-4-fluorophenyl)pyrrolidine-1-sulfonamide 2,2,2-trifluoroacetate (100 mg, 0.155 mmol) and carbon disulfide (126 mg, 0.388 mmol) were dissolved in 3.2 mL of water and 1.0 mL of acetic acid. The solution was heated at 80 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature. The crude solution was filtered through a 0.45 µm syringe filter and washed with H₂O (5 mL) and DCM (5 mL, ×2). The combined organic layers were collected, dried over MgSO₄, and concentrated. The crude mixture was purified by reverse-phase chromatography (5~95% MeCN/water, 0.1% TFA) to give N-(2-chloro-4-fluoro-3-((3-methyl-4-oxo-5-vinyl-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)phenyl)pyrrolidine-1-sulfonamide trihydrofluoroacetate (29.0 mg, 39%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H),

7.14 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.87-5.84 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 478.1 (M+H).

【0922】

(実施例52)

【0923】

10

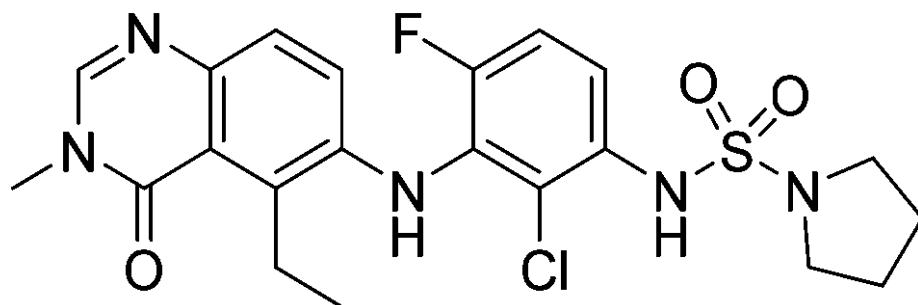
20

30

40

50

【化 1 5 5】



•TFA

N-(2-クロロ-3-((5-エチル-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

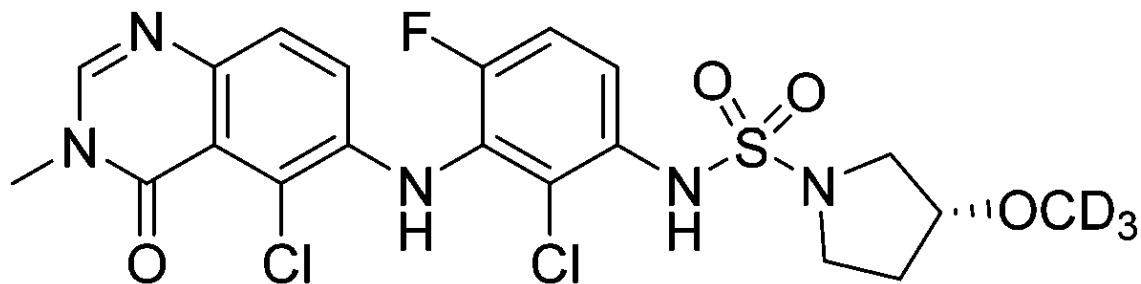
メタノール (372 μ L) 中の N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((3-メチル-4-オキソ-5-ビニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (11 mg、0.0186 mmol) の溶液に、炭素上のパラジウム (10 重量%、8 mg、0.00752 mmol) を添加し、反応混合物を Ar で 5 分間スパージングし、次いで、周囲温度で、水素ガスのバルーン下で、30 分間攪拌した。反応混合物を、0.45 μ m シリンジフィルターを通して濾過し、粗製の溶液を逆相クロマトグラフィー (5~95 H_2O /ACN、0.1% TFA) によって精製して、N-(2-クロロ-3-((5-エチル-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (8.8 mg、99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 4H), 1.92-1.89 (m, 4H), 1.37 (t, 2H). MS (apci, m/z) = 480.2 (M+H).

【0924】

(実施例 53)

【0925】

【化 1 5 6】



•TFA

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ 1: (3R)-3-(メトキシ-d3)ピロリジンヒドロクロリドの調製。t

tert-ブチル(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート(1.00 g、5.34 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(26.7 mL、5.34 mmol)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(0.214 g、5.34 mmol)を添加し、得られた溶液を周囲温度に加温し、10分間維持した。ヨードメタン-d₃(0.349 mL、5.61 mmol)を反応物に添加し、周囲温度で1時間攪拌した。反応物をH₂O 20 mLの添加により後処理した。溶液をDCM(2×20 mL)で抽出し、有機層を収集し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0~10% MeOH)によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮した。得られたピロリジンをDCM(10 mL)に溶解し、イソプロピルアルコール中5 N HCl 3 mLを添加した。反応物を周囲温度で終夜攪拌し、その後、揮発性物質を濃縮して、所望の生成物(605 mg、81%)を得、それをそのまま、次のステップで使用した。

10

【0926】

ステップ2: (3R)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。(3R)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジンヒドロクロリド(0.448 g、4.30 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1.12 mL、6.45 mmol)のスラリーをDCM(14.3 mL)中で、周囲温度で、混合物が完全に溶解するまで攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化スルフリル(0.70 mL、8.60 mmol)で処理した。30分後に、混合物を周囲温度に加温し、18時間攪拌した。反応混合物を追加のDCM(20 mL)で希釈し、1.0 M HCl(20 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の(3R)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジン-1-スルホンクロリドを得、それをそのまま、次のステップで使用した。

20

【0927】

ステップ3: (R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテートの調製。ピロリジン(0.35 mL)中の6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(25 mg、0.07079 mmol)および(R)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジン-1-スルホンクロリド(28.69 mg、0.1416 mmol)の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(15 mL)で希釈し、10% CuSO₄水溶液で洗浄した。DCM抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~95% ACN/水)によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシ-d₃)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(18.7 mg、51%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 519.1 (M+H).

30

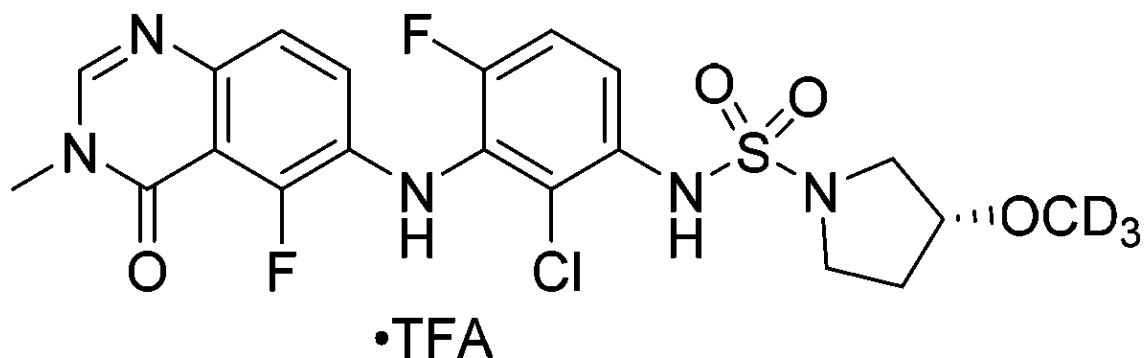
40

【0928】

(実施例54)

【0929】

【化157】



10

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.37 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (25 mg、0.07424 mmol) および (R)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンクロリド (30.09 mg、0.1485 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (16.5 mg、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 503.1 (M+H).

20

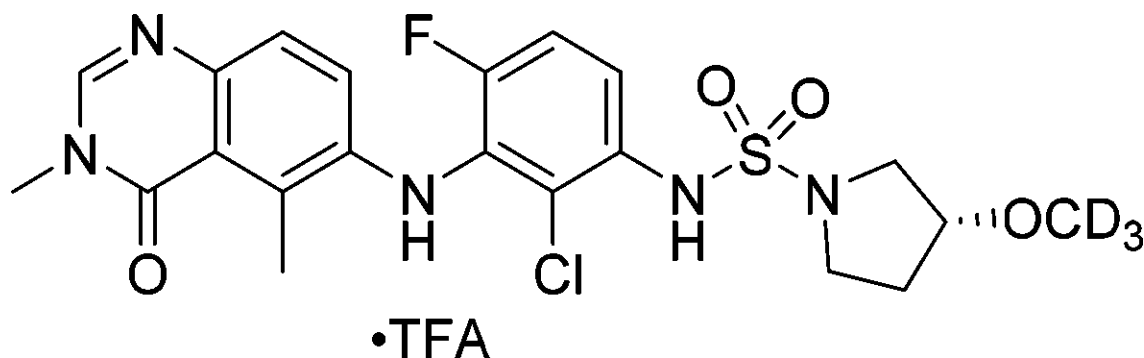
30

【0930】

(実施例55)

【0931】

【化158】



40

(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (0.37 mL) 中の 6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン (25 mg、0.075

50

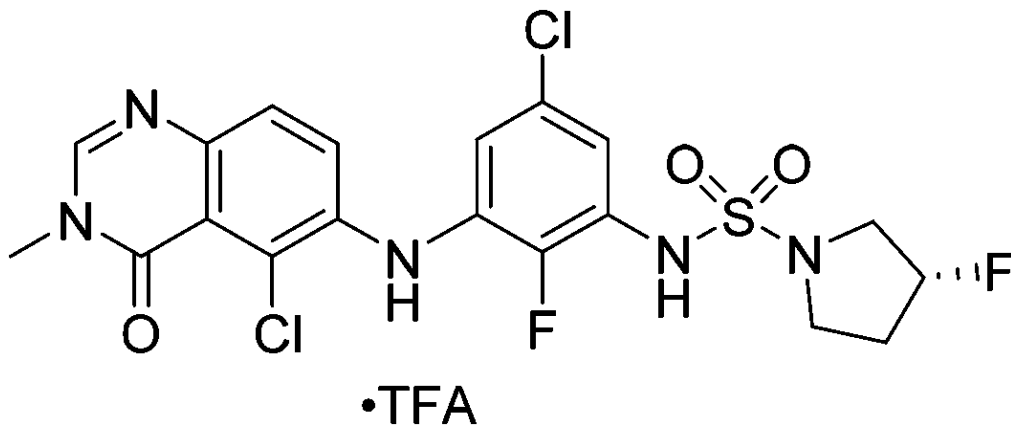
13 mmol) および (R)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホニルクロリド (30.45 mg, 0.1503 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄ 水溶液で洗浄した。DCM 抽出物を MgSO₄ 上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシ-d3)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (13.0 mg, 35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53-3.43 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 499.2 (M+H).

【0932】

(実施例56)

【0933】

【化159】



(R)-N-(5-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ピリジン (283 μL, 0.057 mmol) 中の 6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (20 mg, 0.057 mmol) の溶液に、(R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (27 mg, 0.14 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、16時間、70℃で加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、(R)-N-(5-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (11 mg, 39%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.03 - 7.00 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.55 (s, br, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.73 - 3.49 (m, 7H), 2.36 - 2.00 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 504.1 (M+H).

【0934】

(実施例57)

【0935】

10

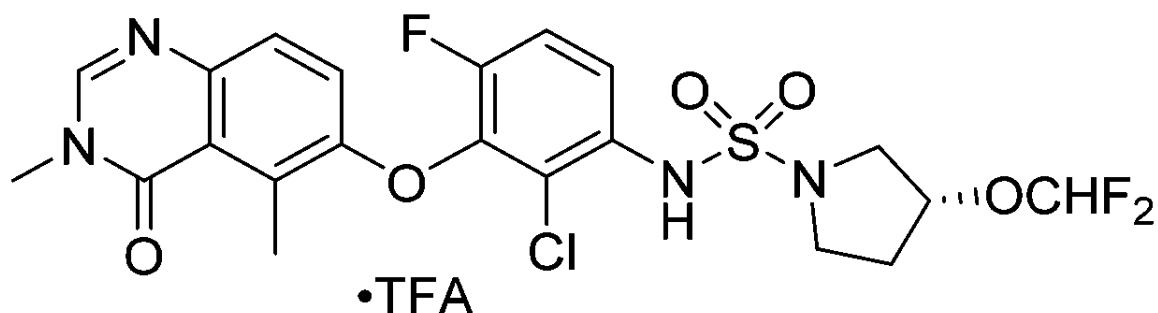
20

30

40

50

【化160】



10

(R)-N-(2-chloro-3-((3,5-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-4-fluorophenyl)-3-(difluoromethoxy)pyrrolidine-1-sulfonamide trihydrofluoride

ピリジン (449 μ L) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.090 mmol) の溶液に、(R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリド (64 mg、0.27 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、16 時間、70 °C で加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5 ~ 95 % MeCN / 水、0.1 % TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、(R)-N-(2-chloro-3-((3,5-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-4-fluorophenyl)-3-(difluoromethoxy)pyrrolidine-1-sulfonamide trihydrofluoride (10 mg、21 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.81 (s, br, 1H), 6.45 - 6.00 (m, 1H), 5.08 - 4.84 (m, 1H), 3.85 - 3.45 (m, 7H), 3.01 (s, 3H), 2.28 - 2.12 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 533.1 (M+H).

20

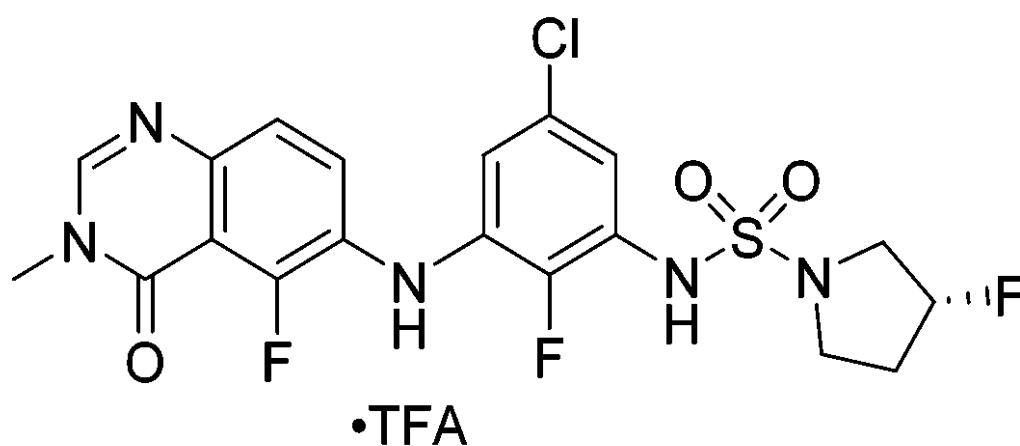
【0936】

(実施例58)

【0937】

【化161】

30



40

(R)-N-(5-chloro-2-fluoro-3-((5-fluoro-3-methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)amino)phenyl)-3-fluoropyrrolidine-1-sulfonamide trihydrofluoride

ピリジン (297 μ L、0.059 mmol) 中の 6-((3-アミノ-5-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (20 mg、0.059 mmol) の溶液に、(R)-3-フルオロピロリジン-1

50

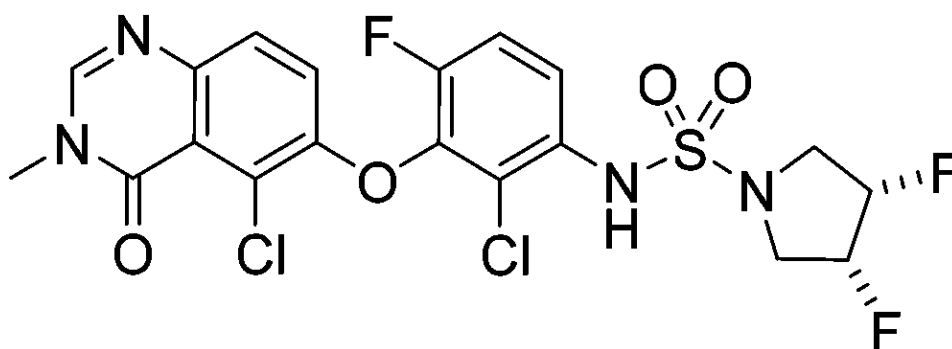
ーシルホニルクロリド (28 mg、0.15 mmol) を添加し、反応混合物を密封されたバイアル内で、16 時間、70 °C で加熱した。溶液を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5 ~ 95 % MeCN / 水、0.1 % TFA) によって精製した。生成物を凍結乾燥させて、(R) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロ - 3 - ((5 - フルオロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) フェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロアセテート (12 mg、41 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 4.00 - 3.50 (m, 7H), 2.25 - 2.00 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 488.1 (M+H).

【0938】

(実施例 59)

【0939】

【化162】



シス - N - (2 - クロロ - 3 - ((5 - クロロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド

ピリジン (0.5 mL) 中の 6 - (3 - アミノ - 2 - クロロ - 6 - フルオロフェノキシ) - 5 - クロロ - 3 - メチルキナゾリン - 4 (3H) - オン (25 mg、0.071 mmol) およびシス - 3, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - スルホニルクロリド (73 mg、0.35 mmol) の溶液を 18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、DCM (25 mL) と飽和 CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc ヘキサン)、次いで、逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA を含む 5 ~ 95 % ACN 水) によって精製した。所望の画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) で希釈し、次いで、DCM (30 mL) で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス - N - (2 - クロロ - 3 - ((5 - クロロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - スルホンアミド (18 mg、49 %) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.21 - 4.98 (m, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 5H); MS (apci, m/z) = 523.0 (M+H).

【0940】

(実施例 60)

【0941】

10

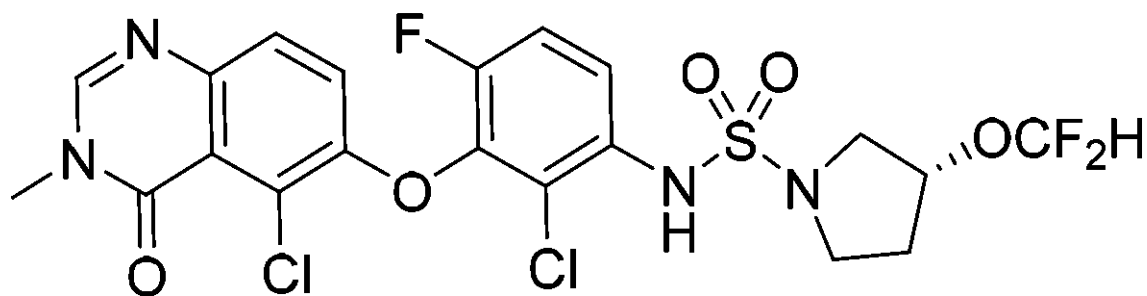
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド

ステップ1: (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリドの調製。DCM (6 mL) 中の (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン (107 mg、0.780 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (204 μ L、1.17 mmol) の氷冷溶液に、二塩化スルフリル (189 μ L、2.34 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、1 M HCl 水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリドを得、それをそのまま、さらに精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.47-6.09 (m, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H).

20

【0942】

ステップ2: (R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミドの調製。ピリジン (0.800 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン (56 mg、0.158 mmol) および (R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンクロリド (186 mg、0.791 mmol) の溶液を18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド (13.9 mg、16%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.39-5.98 (m, 1H), 4.88-4.81 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 6H), 2.21-2.04 (m, 3H); MS (apci, m/z) = 553.0 (M+H).

30

40

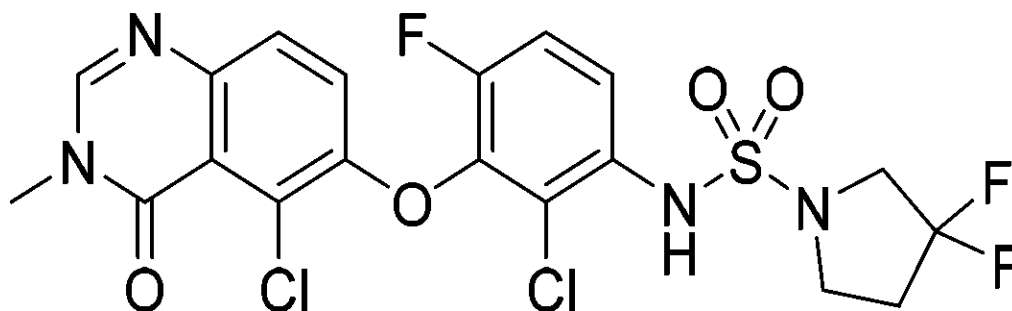
【0943】

(実施例 6 1)

【0944】

50

【化 1 6 4】



10

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.500 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (51 mg、0.144 mmol) および 3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (148 mg、0.720 mmol) の溶液を 18 時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド (21.2 mg、28%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.20-7.15 (t, 1H), 7.06-7.03 (d, 1H), 3.67-3.52 (m, 7H), 2.42-2.32 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 523.0 (M+H).

20

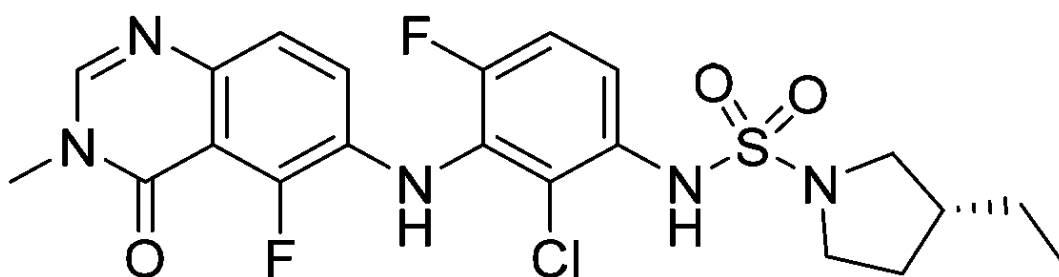
【0945】

30

(実施例 62)

【0946】

【化 1 6 5】



40

•TFA

(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ 1: (3R)-3-エチルピロリジン-1-スルホニルクロリドの調製。(R)-3-エチルピロリジンヒドロクロリド (150 mg、1.11 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (0.289 mL、1.66 mmol)

50

のスラリーをDCM (2.7 mL) 中で、周囲温度で、混合物が完全に溶解するまで撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、塩化スルフリル (0.179 mL、2.11 mmol) で処理した。30分後に、混合物を周囲温度に加熱し、18時間撹拌した。反応混合物を追加のDCM (5 mL) で希釈し、1.0 M HCl (5 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の(3R)-3-エチルピロリジン-1-スルホニルクロリドを得、それをそのまま次のステップで使用した。

【0947】

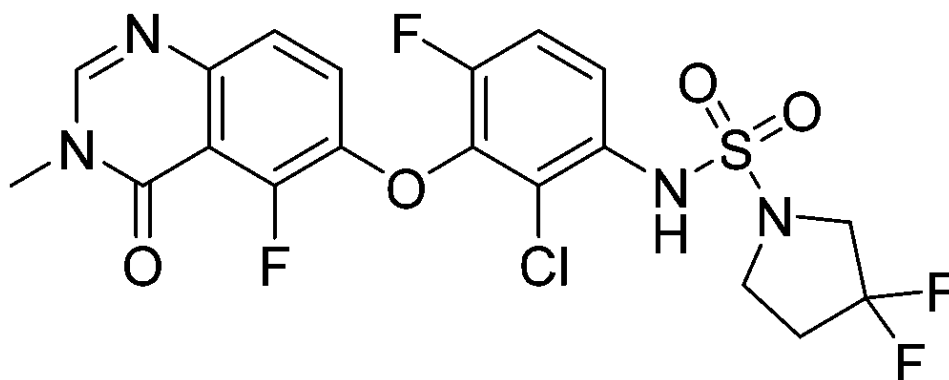
ステップ2: (R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテートの調製。ピリジン (0.30 mL) 中の6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (20 mg、0.05940 mmol) および(R)-3-エチルピロリジン-1-スルホニルクロリド (23.48 mg、0.1188 mmol) の溶液を密封し、18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (15 mL) で希釈し、10% CuSO₄水溶液で洗浄した。DCM抽出物をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95% ACN/水) によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセレート (18.1 mg、61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 0.89 (t, 3H). MS (apci, m/z) = 498.2 (M+H).

【0948】

(実施例63)

【0949】

【化166】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (30 mg、0.08 mmol) および3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド (91.3 mg、0.44 mmol) の溶液をピリジン (444 μL、0.08 mmol) に溶解し、24時間、密封されたバイアル内で70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10% クエン酸 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/E

トOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド(18.1mg、40%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 1H), 7.20-7.10 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.69-3.61 (t, 2H), 3.60-3.53 (m, 5H), 2.45-2.30 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 507.1, 509.1 (M+H).

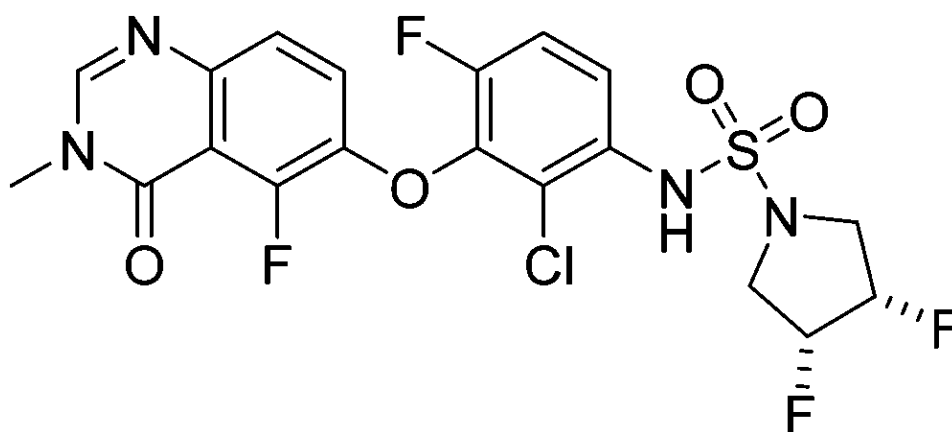
10

【0950】

(実施例64)

【0951】

【化167】



20

シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド

30

6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(30mg、0.08mmol)およびシス-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンクロリド(91.3mg、0.44mmol)の溶液をピリジン(444μL、0.08mmol)に溶解し、24時間、密封されたバイアル内で70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、シス-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド(10.7mg、24%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.31-7.27 (d, 1H), 7.18-7.11 (t, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.21-4.98 (m, 2H), 3.77-3.53 (m, 7H); MS (apci, m/z) = 507.1, 509.1 (M+H).

40

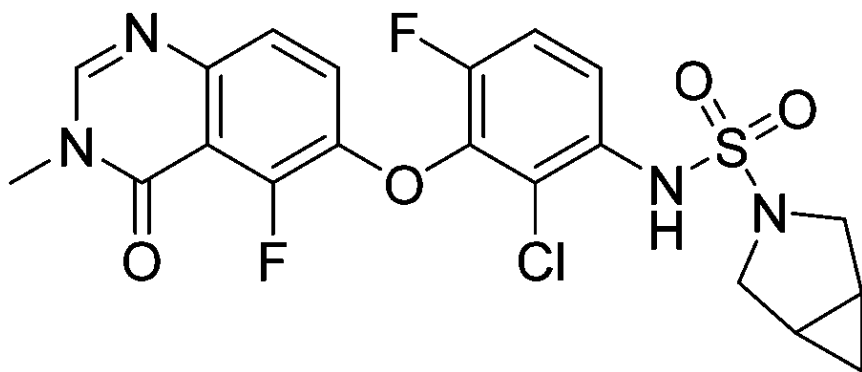
【0952】

(実施例65)

【0953】

50

【化 1 6 8】



10

N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）オキシ）フェニル）-3-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-スルホンアミド

6-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（30mg、0.08mmol）および3-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-スルホンクロリド（81mg、0.44mmol）の溶液をピリジン（444μL、0.08mmol）に溶解し、32時間、密封されたバイアル内で70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸（3×50mL）およびブライン（1×25mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（DCM／EtOAc）、続いて、逆相クロマトグラフィー（0.1%TFAを含む水／ACN）によって精製した。所望の画分を合わせ、4：1のDCM：IPAと飽和NaHCO₃水溶液（1×）との間で分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）オキシ）フェニル）-3-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-3-スルホンアミド（31mg、72%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.97（s, 1H）, 7.53-7.47（m, 1H）, 7.46-7.42（m, 1H）, 7.25-7.21（d, 1H）, 7.15-7.10（t, 1H）, 6.76（s, 1H）, 3.57（s, 3H）, 3.51-3.44（d, 2H）, 3.42-3.35（d, 2H）, 0.93-0.81（m, 2H）, 0.68-0.59（m, 1H）, 0.23-0.16（m, 1H）; MS（apci, m/z）=483.0, 485.0（M+H）.

20

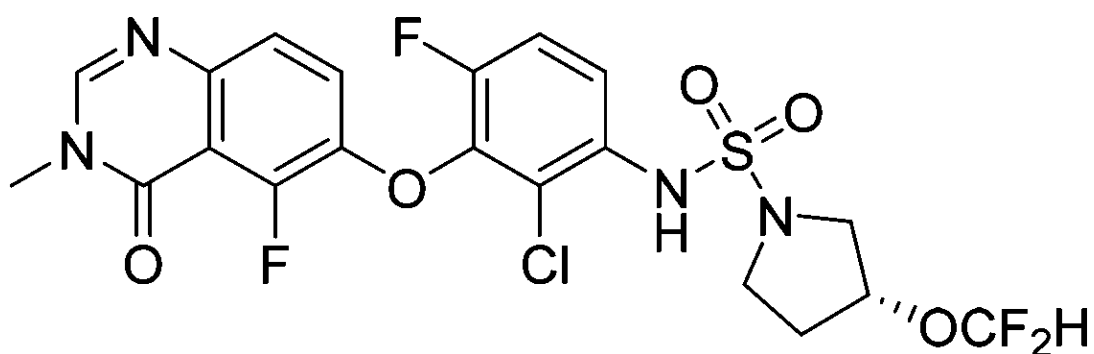
30

【0954】

（実施例66）

【0955】

【化 1 6 9】



40

（R）-N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オ

50

キソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) フェニル) -3-(ジフルオロメトキシ) ピロリジン-1-スルホンアミド

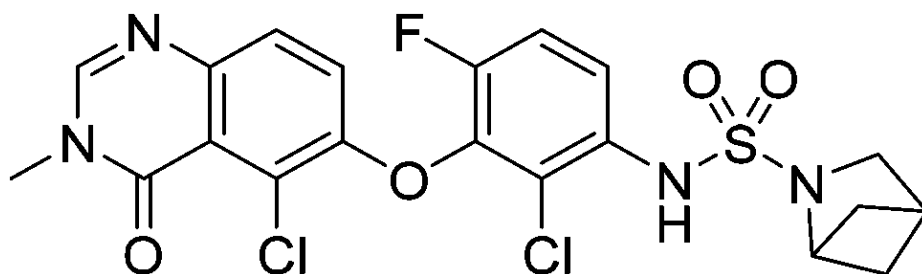
6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(30mg、0.08mmol)および(R)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホニルクロリド(105mg、0.44mmol)の溶液をピリジン(444μL、0.08mmol)に溶解し、24時間、密封されたバイアル内で、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R)-N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)ピロリジン-1-スルホンアミド(3.5mg、7%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.97(s, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.30-7.27(d, 1H), 7.17-7.09(t, 1H), 6.77(s, 1H), 6.40-6.00(t, 1H), 4.88-4.82(d, 1H), 3.59-3.45(m, 7H), 2.16-2.10(m, 2H); MS(apci, m/z) = 537.0, 539.0(M+H).

[0956]

(実施例67)

[0957]

[化170]



N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド

ピリジン(0.700mL)中の6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(50mg、および0.1412mmol)、2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホニルクロリド(128.2mg、0.7059mmol)の溶液を18時間、70℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM(25mL)と10%CuSO₄水溶液(25mL)との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル0~100%)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%ACN/水)によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液(15mL)とDCM(30mL)との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド(18.4mg、26%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99(s, 1H), 7.64-7.58(m, 1H), 7.53(d, 1H), 7.16(t, 1H), 7.03

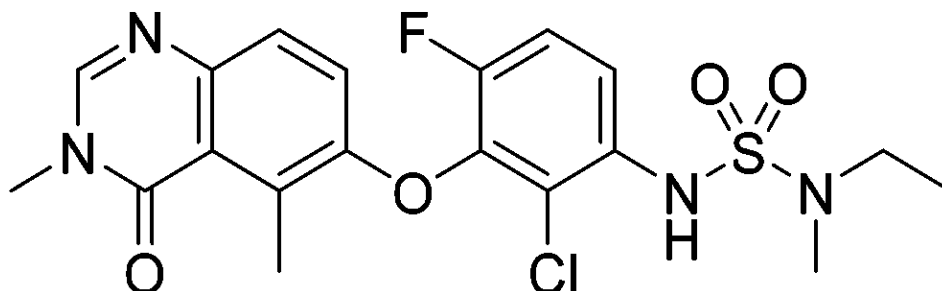
(d, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 499.1 (M+H).

【0958】

(実施例68)

【0959】

【化171】



10

6-(2-chloro-3-{[ethyl(methyl)sulfonyl]amino}-6-fluorophenoxy)-3,5-dimethyl-4,6-dihydroquinazolin-4-one

DCM (10 mL) 中の 6-(3-amino-2-chloro-6-fluorophenoxy)-3,5-dimethylquinazolin-4-one (160.0 mg、0.48 mmol) の溶液に、ピリジン (0.19 mL、2.39 mmol)、エチル(メチル)スルファモイルクロリド (378 mg、2.39 mmol) および DMAP (5.8 mg、0.048 mmol) を連続的に添加し、反応混合物を周囲温度で 48 時間、窒素下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー (20 mM 炭酸水素アンモニウムを含む 30~95% ACN/水) によって精製して、6-(2-chloro-3-{[ethyl(methyl)sulfonyl]amino}-6-fluorophenoxy)-3,5-dimethyl-4,6-dihydroquinazolin-4-one を淡白色の固体 (23 mg、10%) として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.56 (dd,

20

30

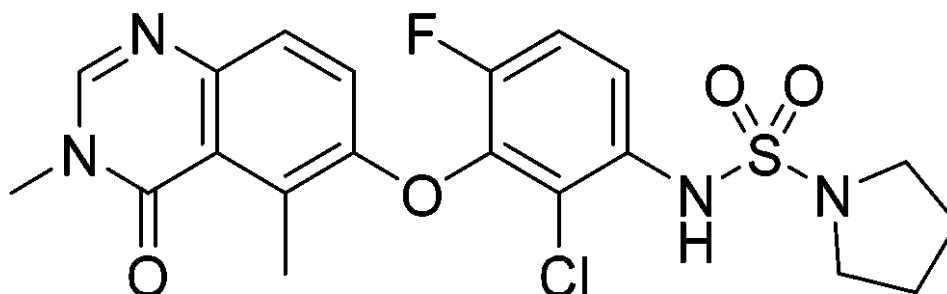
1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.09 (t, 3H); MS (m/z) = 455.1, 457.1 (M+H).

【0960】

(実施例69)

【0961】

【化172】



40

N-(2-chloro-3-((3,5-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl)oxy)-4-fluorophenyl)pyrrolidine-1-sulfonamide

DCM (5 mL) 中の 6-(3-amino-2-chloro-6-fluorophenoxy)-3

50

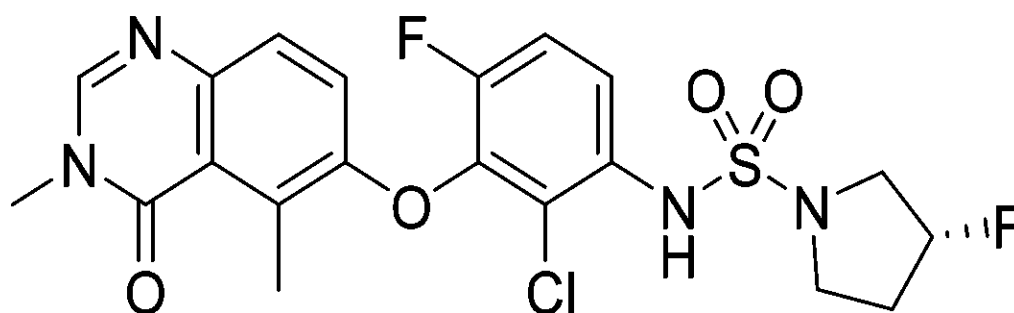
、5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(130.0mg、0.39mmol)の溶液に、Et₃N(0.75mL、5.83mmol)およびピロリジン-1-スルホニルクロリド(790mg、4.67mmol)を添加し、混合物を16時間、周囲温度で、窒素下で攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×25mL)およびブライン(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(20mM炭酸水素アンモニウムを含む30~95%ACN/水)によって精製して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドを白色の固体(23.4mg、13%)として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.85 (m, 4H); MS (m/z) = 467.3, 469.3 (M+H).

【0962】

(実施例70)

【0963】

【化173】



(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン(2mL)中の6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(119mg、0.357mmol)の溶液に、(R)-3-フルオロピロリジン-1-スルホニルクロリド(147mg、0.784mmol)を添加し、反応混合物を65℃で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~95% MeCN/水)によって精製して、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド(77mg、45%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.16-7.12 (t, 1H),

6.91-6.89 (m, 2H), 5.29-5.14 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 7H), 3.00 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 1H). MS (m/z) = 485.1, 487.1 (M+H).

【0964】

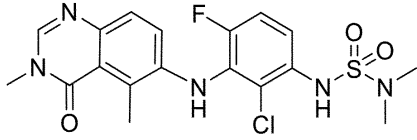
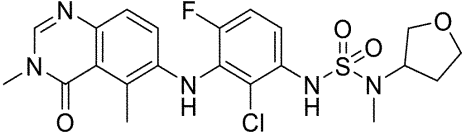
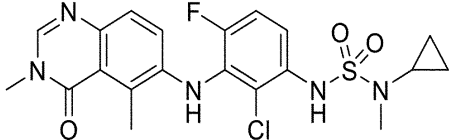
表1の化合物を、(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド(実施例1)の合成のために記載されたのと同様の手順を使用して、次の変更を用いて：ステップ1において、(R)-3-メトキシピロリジンヒドロクロリドの代わりに適切なアミンまたはアミン塩酸塩を用いて、かつステップ2において、6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オンおよび/または(R)-3-メトキシピロ

リジン-1-スルホニルクロリドの代わりに、ステップ1からの適切なキナゾリン-4(3H)-オンおよび／またはスルホニルクロリド生成物を用いて調製した。

【0965】

【表8-1】

表1

実施例 番号	構造および ^1H NMR データ	化学名	MS (apci) m/z
71	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.46-7.44 (d, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (s, 6H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド	440.1 (M+H)
72	 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.44 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 4H), 6.84-6.81 (d, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル))-スルファミド	496.1 (M+H)
73	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 1H), 0.74-0.73 (d, 4H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-シクロプロピル-N-メチル)-スルファミド	466.1 (M+H)

【0966】

10

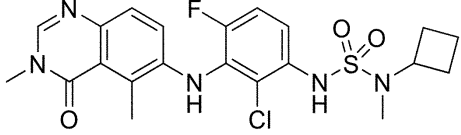
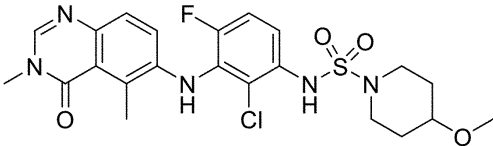
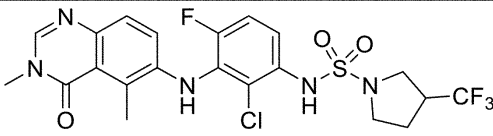
20

30

40

50

【表 8 - 2】

74	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-シクロブチル-N-メチル)-スルファミド	480.1 (M+H)
75	 •TFA ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-4-メトキシピペリジン-1-スルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	510.2 (M+H)
76	 •TFA ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.68-3.63 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.01-2.93 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-スルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	534.1 (M+H)

【 0 9 6 7 】

10

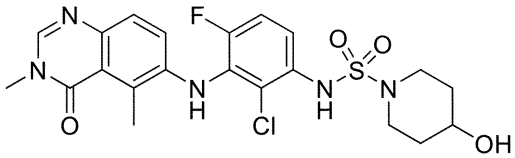
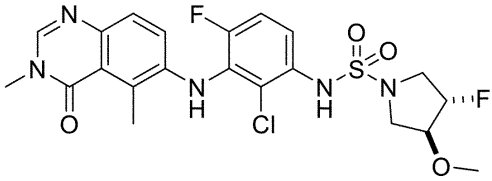
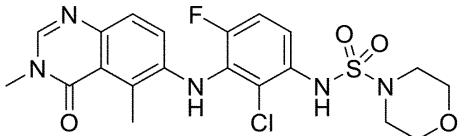
20

30

40

50

【表 8 - 3】

77	 •TFA ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.26 (s, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-スルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	496.1 (M+H)
78	 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.83-6.81 (d, 1H), 5.25-5.12 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 6H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).	(trans)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド	514.1 (M+H)
79	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.70 (t, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.27 (t, 4H), 2.97 (s, 3H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)モルホリン-4-スルホンアミド	482.1 (M+H)

【 0 9 6 8 】

10

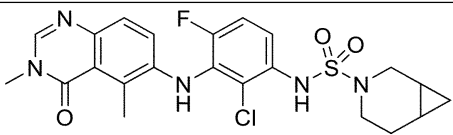
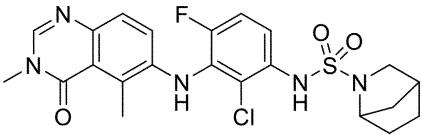
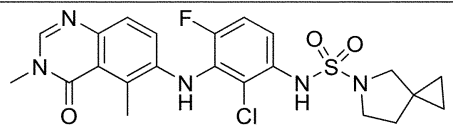
20

30

40

50

【表 8 - 4】

80	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.47-7.44 (d, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.59-3.55 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.13-0.09 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド	492.1 (M+H)
81	 •TFA ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 3.04 (d, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.49-1.42 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	492.1 (M+H)
82	 •TFA ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.81 (t, 2H), 0.60-0.53 (m, 4H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	492.1 (M+H)

【 0 9 6 9 】

10

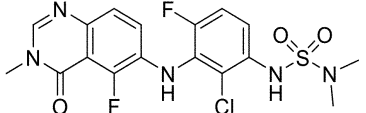
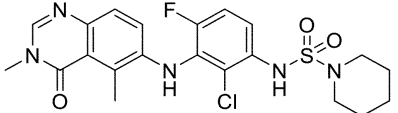
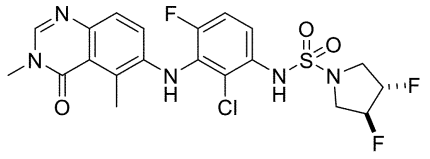
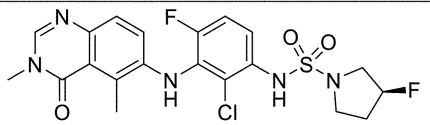
20

30

40

50

【表 8 - 5】

83	 ^1H NMR (400 MHz, CD_3SO_2) δ 9.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 7.01 (t, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.73 (s, 6H)	N-(2-クロロ-4-フル オロ-3-((5-フルオロ- 3-メチル-4-オキソ- 3,4-ジヒドロキナゾ リン-6-イル)アミノ) フェニル)-(N,N-ジメ チル)-スルファミド	444.1 (M+H)
84	 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 6.81-6.79 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.50-1.44 (m, 6H).	N-(2-クロロ-3-((3,5- ジメチル-4-オキソ- 3,4-ジヒドロキナゾ リン-6-イル)アミノ)- 4-フルオロフェニル) ピペリジン-1-スルホ ンアミド	480.1 (M+H)
85	 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 6.83-6.80 (d, 1H), 5.43-5.28 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).	(trans)-N-(2-クロロ- 3-((3,5-ジメチル-4- オキソ-3,4-ジヒドロ キナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロ フェニル)-3,4-ジフル オロピロリジン-1-ス ルホンアミド	502.1 (M+H)
86	 •TFA ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.31-5.16 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 5H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.15-1.95 (m, 1H).	(S)-N-(2-クロロ-3- ((3,5-ジメチル-4-オ キソ-3,4-ジヒドロキ ナゾリン-6-イル)ア ミノ)-4-フルオロフ ェニル)-3-フルオロ ピロリジン-1-スルホ ンアミド トリフルオロ酢酸塩	484.1 (M+H)

【 0 9 7 0 】

10

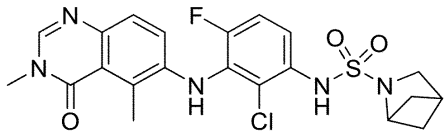
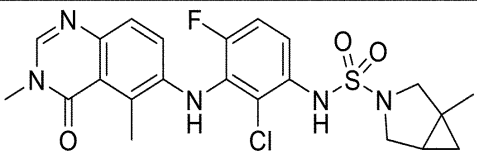
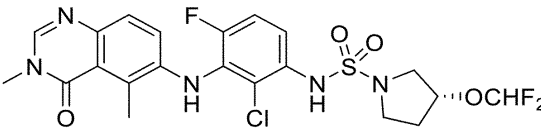
20

30

40

50

【表 8 - 6】

87	 •TFA ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	478.1 (M+H)
88	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 3H), 3.21-3.19 (d, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.27-1.20 (m, 4H), 0.52-0.49 (m, 1H), 0.37-0.35 (t, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド	492.2 (M+H)
89	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.34-5.97 (t, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.83-4.82 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 7H), 2.97 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド	532.1 (M+H)

【 0 9 7 1 】

10

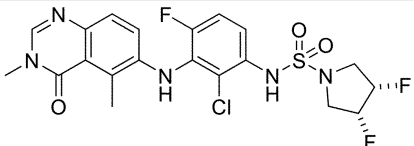
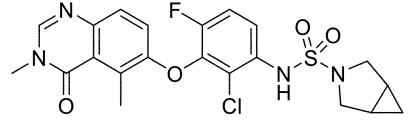
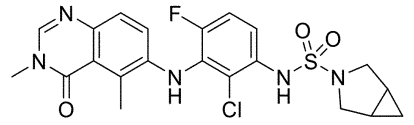
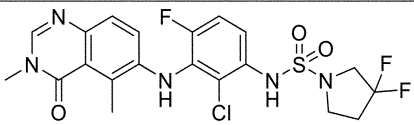
20

30

40

50

【表 8 - 7】

90	 ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 6.84-6.82 (d, 1H), 5.39-5.21 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 5H), 2.81 (s, 3H).	(cis)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド	502.1 (M+H)
91	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.45-7.42 (d, 1H), 7.17-7.12 (t, 1H), 6.92-6.90 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49-3.47 (d, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.21-0.18 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-(N-イソプロピル-N-メチル)-スルファミド	479.1 (M+H)
92	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.41 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.54-1.52 (m, 2H), 0.66-0.61 (m, 1H), 0.22-0.18 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド	478.1 (M+H)
93	 ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 6.84-6.82 (d, 1H), 3.65-3.59 (t, 2H), 3.46-3.43 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド	502.1 (M+H)

【0972】

10

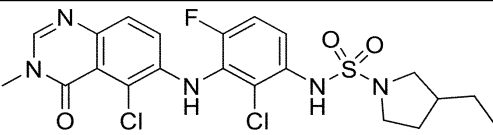
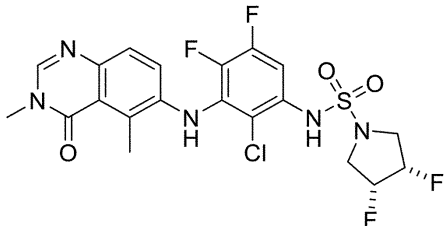
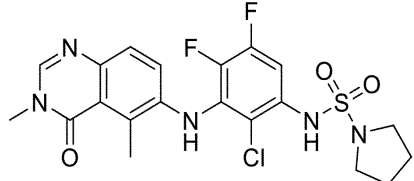
20

30

40

50

【表 8 - 8】

94	 •TFA ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.93 (t, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).	N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-エチルピロリジン-1-スルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	514.1 (M+H)
95	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.21-5.01 (m, 2H), 3.84-3.58 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).	cis-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3,4-ジフルオロピロリジン-1-スルホンアミド	520.1 (M+H)
96	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 1.95-1.90 (m, 4H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド	484.1 (M+H)

【0973】

10

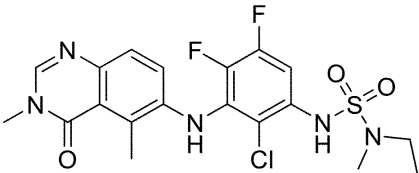
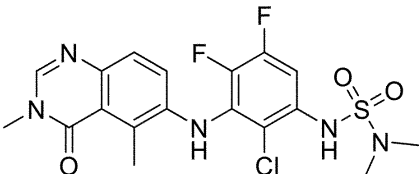
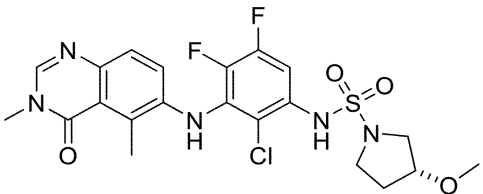
20

30

40

50

【表 8 - 9】

97	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.17 (t, 3H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド	472.1 (M+H)
98	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 6H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-(N,N-ジメチル)-スルファミド	458.1 (M+H)
99	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.16-1.93 (m, 2H).	(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド	514.1 (M+H)

【 0 9 7 4】

10

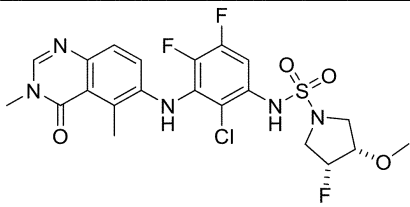
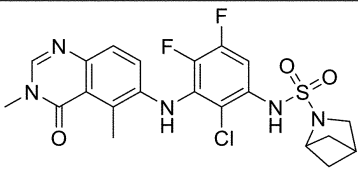
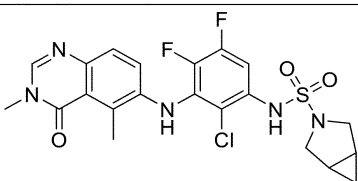
20

30

40

50

【表 8 - 1 0】

100	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.22-5.04 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.70 (d, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (t, 1H), 2.96 (s, 3H).	cis-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-フルオロ-4-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド	532.1 (M+H)
101	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.96 (d, 2H), 1.56-1.54 (m, 2H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-スルホンアミド	496.2 (M+H)
102	 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.51 (d, 2H), 3.42 (d, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.57-1.54 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.29-0.22 (m, 1H).	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4,5-ジフルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド	496.1 (M+H)

【 0 9 7 5】

10

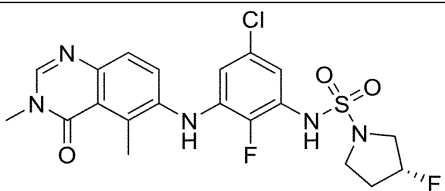
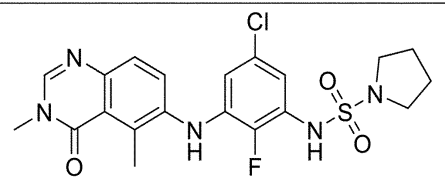
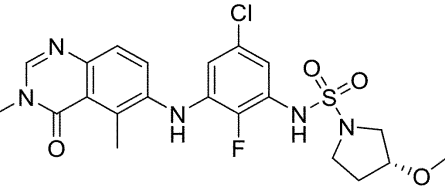
20

30

40

50

【表 8 - 1 1】

103	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.33-5.17 (m, 1H), 3.71-3.50 (m, 7H), 2.83 (s, 3H), 2.38-2.23 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 1H).	(R)-N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	484.1 (M+H)
104	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.40 (t, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 4H).	N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド	466.1 (M+H)
105	 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.43-6.37 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 7H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.18-1.94 (m, 2H).	(R)-N-(5-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド	496.2 (M+H)

【 0 9 7 6 】

10

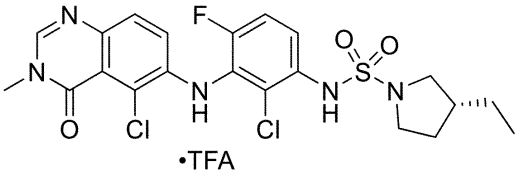
20

30

40

50

【表 8 - 1 2】

106	 •TFA ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.92 (t, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).	(R)-N-(2-クロロ-3- ((5-クロロ-3-メチル- 4-オキソ-3,4-ジヒド ロキナゾリン-6-イ ル)アミノ)-4-フルオ ロフェニル)-3-エチ ルピロリジン-1-スル ホンアミド トリフルオロ酢酸塩	514.2 (M+H)
-----	--	--	----------------

10

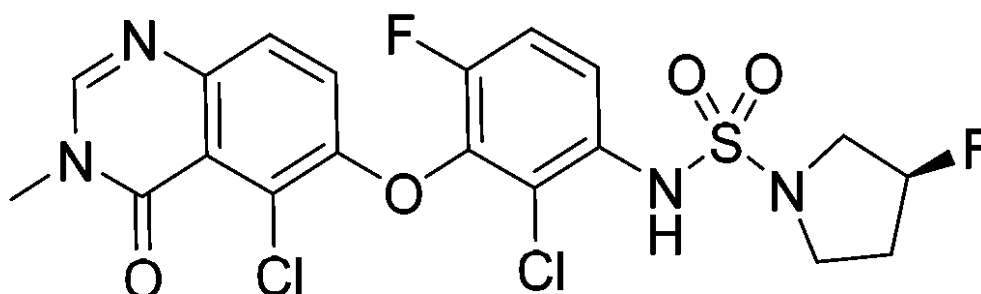
【0977】

(実施例107)

【0978】

20

【化174】



30

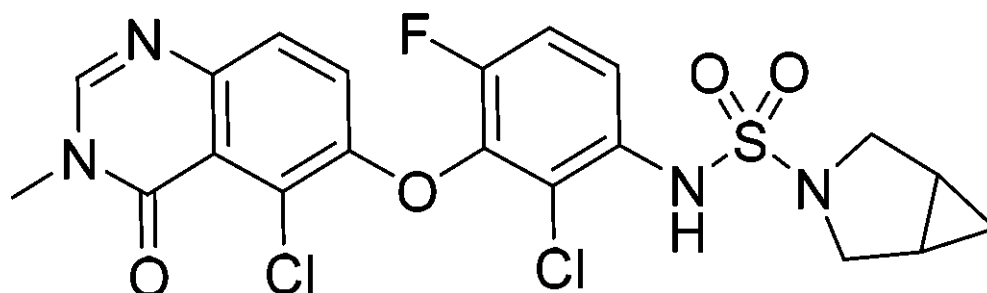
(S)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド

ピリジン (0.50 mL) 中の 6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (51 mg、0.144 mmol) および (S)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンクロリド (135 mg、0.720 mmol) の溶液を 18 時間、70 °C で加熱した。反応混合物を DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配し、有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% ヘキサン/酢酸エチル)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% MeCN/水) によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液と DCM (30 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド (23.5 mg、収率 32.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.30-5.14 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 5H), 3.53-3.43 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.15-1.93 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 505.0, 507.0 (M+H).

40

50

【0979】
 (実施例108)
 【0980】
 【化175】



10

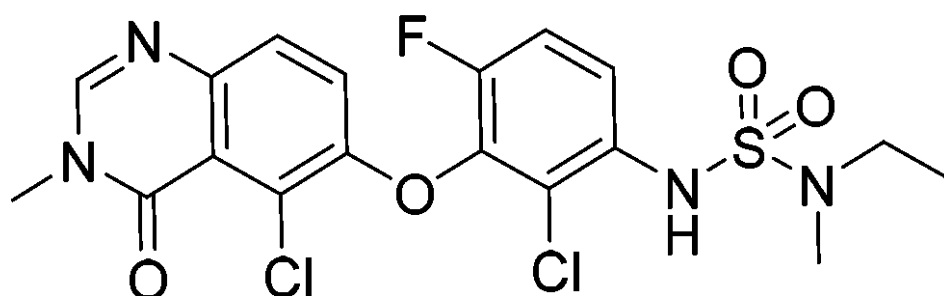
N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド

ピリジン(565 μ L、0.085 mmol)中の6-(3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ)-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(30 mg、0.085 mmol)および3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンクロリド(46 mg、0.25 mmol)の溶液を16時間、密封されたバイアル内で70℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95% MeCN/水、0.1% TFA)によって精製した。生成物をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、不純な生成物を得た。不純な生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc/DCM)によって精製し、生成物をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド(13 mg、収率31%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.0 (s, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.18-7.14 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.22-0.18 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 499.1, 501.1 (M+H).

20

30

【0981】
 (実施例109)
 【0982】
 【化176】



40

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-(N-エチル-N-メチル)

50

－スルファミド

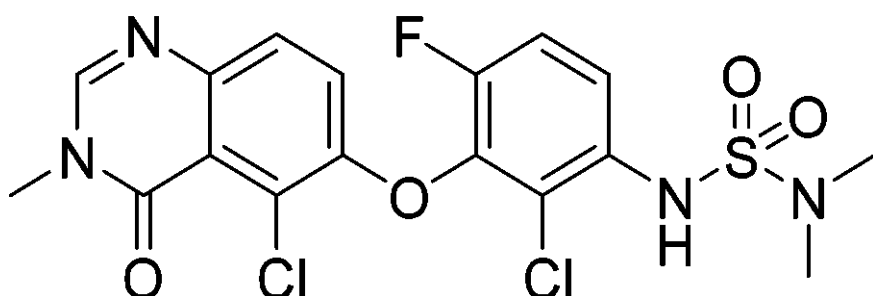
ピリジン (0.5 mL) 中の 6- (3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ) -5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (50 mg、0.141 mmol) および (N-エチル-N-メチル) スルファモイルクロリド (86.9 μ L、0.706 mmol) の溶液を 8 時間、70°C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% ヘキサン/EtOAc)、続いて、HPLC 逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% MeCN/水) によって精製した。所望の画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液と DCM (20 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N- (2-クロロ-3- (5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) - (N-エチル-N-メチル) -スルファミド (32.3 mg、収率 48.1%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.13 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 475.1, 477.1 (M+H).

【0983】

(実施例 110)

【0984】

【化 177】



N- (2-クロロ-3- (5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) - (N, N-ジメチル) -スルファミド

ピリジン (0.5 mL) 中の 6- (3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ) -5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (50 mg、0.1412 mmol) およびジメチルスルファモイルクロリド (75.30 μ L、0.7059 mmol) の溶液を 18 時間、70°C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCM (25 mL) と 10% CuSO₄ 水溶液 (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン)、続いて、HPLC 逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% ACN/水) によって精製した。所望の画分を飽和 NaHCO₃ 水溶液と DCM (20 mL) との間で分配し、有機相を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N- (2-クロロ-3- (5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) オキシ) -4-フルオロフェニル) - (N, N-ジメチル) -スルファミド (28.84 mg、収率 44.28%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.87 (s, 6H); MS (apci, m/z) = 461.1, 463.1 (M+H).

(実施例 111)

10

20

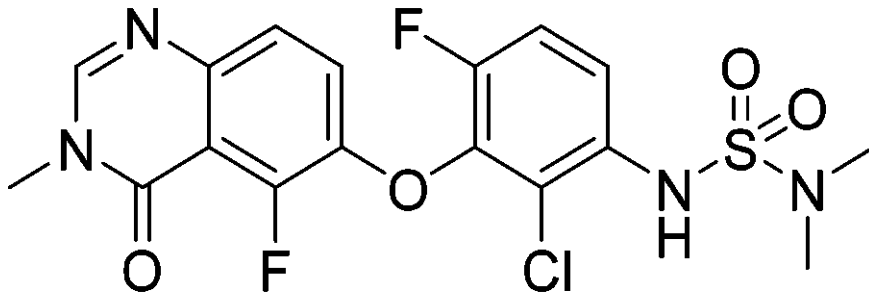
30

40

50

【 0 9 8 5 】

【 化 1 7 8 】



10

N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）オキシ）フェニル）-（N,N-ジメチル）-スルファミド

ピリジン（0.88 mL）中の6-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（30 mg、0.08 mmol）および（N,N-ジメチル）スルファモイルクロリド（47.7 μL、0.44 mmol）の溶液を3日間、密封されたバイアル内で60℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈し、10%クエン酸（3×50 mL）およびブライン（1×25 mL）で洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（30～100% EtOAc / DCM）によって精製して、N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）オキシ）フェニル）-（N,N-ジメチル）-スルファミド（21.3 mg、54%）を白色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.97 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17-7.08 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (s, 6H); MS (apci, m/z) = 445.0, 447.1 (M+H).

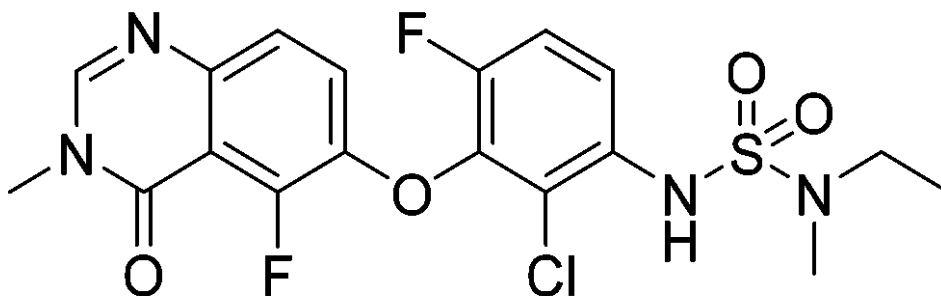
20

【 0 9 8 6 】

（実施例 1 1 2）

【 0 9 8 7 】

【 化 1 7 9 】



40

N-（2-クロロ-4-フルオロ-3-（（5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）オキシ）フェニル）-（N-エチル-N-メチル）-スルファミド

ピリジン（0.88 mL）中の6-（3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェノキシ）-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（30 mg、0.08 mmol）および（N-エチル-N-メチル）スルファモイルクロリド（70 mg、0.44 mmol）の溶液を3日間、密封されたバイアル内で60℃で加熱した。反応混合物を

50

周囲温度に冷却し、EtOAcで希釈し、10%クエン酸(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30~100%EtOAc/DCM)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%MeCN/H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-(N-エチル-N-メチル)-スルファミド(7.1mg、17%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47-7.42 (d, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.16-7.08 (t, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.15-1.10 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 459.0, 461.0 (M+H).

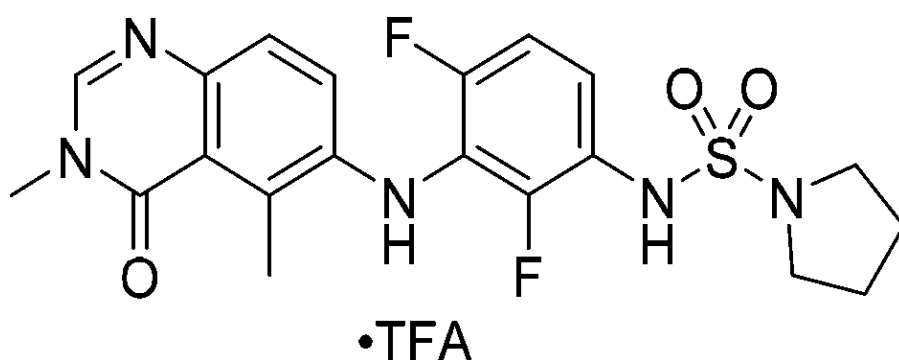
10

【0988】

(実施例113)

【0989】

【化180】



20

N-(3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

30

6-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)アミノ)-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(22mg、0.06955mmol)、ピロリジン-1-スルホンクロリド(19.93μL、0.1739mmol)、およびピリジン(347.8μL、0.06955mmol)を3mLバイアルに添加し、反応物を密封し、16時間、70℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、DCMと飽和CuSO₄水溶液との間で分配した。有機層を濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(5~95%MeCN/H₂O、0.1%TFA)によって精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、N-(3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(23mg、収率74%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.93-1.88 (m, 4H). MS (apci, m/z) = 450.1 (M+H).

40

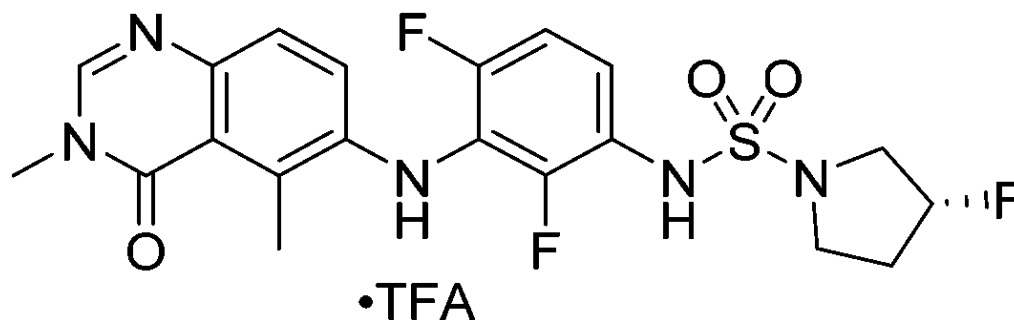
【0990】

(実施例114)

【0991】

50

【化 1 8 1】



10

(R) - N - (3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロアセテート

6 - ((3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) アミノ) - 3 , 5 - ジメチルキナゾリン - 4 (3 H) - オン (8 . 0 m g , 0 . 0 2 5 3 m m o l) 、 (R) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンクロリド (1 1 . 9 m g , 0 . 0 6 3 2 m m o l) 、 およびピリジン (1 2 6 μ l , 0 . 0 2 5 3 m m o l) を 3 m L バイアルに添加し、反応物を密封し、16 時間、70 °C に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、DCM と飽和 CuSO₄ 水溶液との間で分配した。有機層を濃縮し、粗材料を逆相 HPLC (5 ~ 9 5 % MeCN / H₂O , 0 . 1 % TFA) によって精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、(R) - N - (3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) アミノ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - スルホンアミドトリフルオロアセテート (4 m g , 収率 3 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.66 (s , 1H) , 7.59 (d , 1H) , 7.40-7.35 (m , 1H) , 7.18-7.15 (m , 1H) , 7.02-6.97 (m , 1H) , 6.44 (s , 1H) , 5.48 (s , 1H) , 5.31-5.17 (m , 1H) , 3.66 (s , 3H) , 3.49-3.10 (m , 2H) , 2.94 (s , 3H) , 2.32-2.22 (m , 2H) , 2.16-1.98 (m , 2H) . MS (apci , m / z) = 468.1 (M + H) .

20

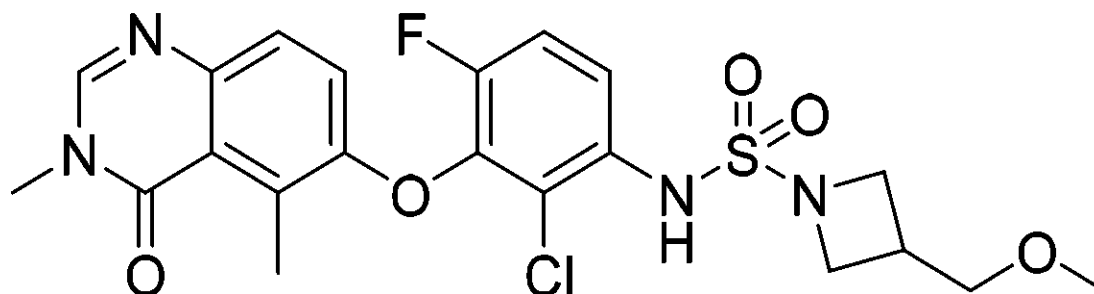
【 0 9 9 2】

(実施例 1 1 5)

30

【 0 9 9 3】

【化 1 8 2】



40

N - (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - スルホンアミド

tert-ブチル (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) カルバメート (3 0 m g , 0 . 0 7 m m o l) を THF (0 . 7 m L) に溶解し、0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (5 . 5 m g , 0 . 1 4 m m o l) で処理した。反応物を 1 0 分間攪拌し、次いで、3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - スルホンクロリド (2 8 m g , 0 . 1 4 m m o l) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応物を 100 mL の EtOAc に希釈し、水相に抽出した。有機層を濃縮し、粗材料を逆相 HPLC (5 ~ 9 5 % MeCN / H₂O , 0 . 1 % TFA) によって精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、N - (2 - クロロ - 3 - ((3 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イル) オキシ) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - スルホンアミド (4 m g , 収率 3 2 %) を得た。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.66 (s , 1H) , 7.59 (d , 1H) , 7.40-7.35 (m , 1H) , 7.18-7.15 (m , 1H) , 7.02-6.97 (m , 1H) , 6.44 (s , 1H) , 5.48 (s , 1H) , 5.31-5.17 (m , 1H) , 3.66 (s , 3H) , 3.49-3.10 (m , 2H) , 2.94 (s , 3H) , 2.32-2.22 (m , 2H) , 2.16-1.98 (m , 2H) . MS (apci , m / z) = 468.1 (M + H) .

50

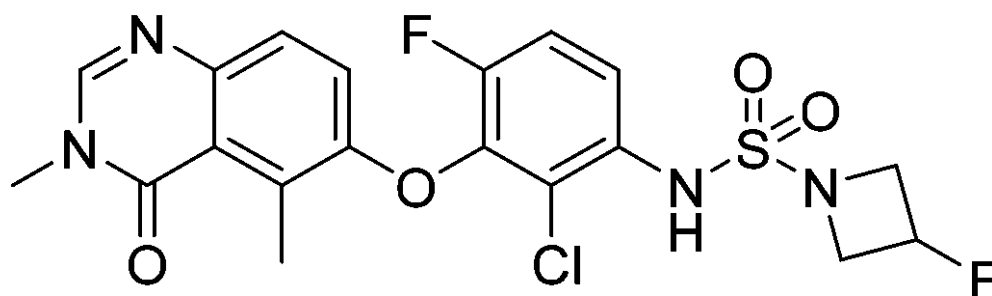
ol) で処理し、次いで、12 時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水 20 mL に注ぎ、水層を DCM (3×25 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を 1:1 の DCM:TFA (5 mL) に溶解し、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% 水/ACN) によって精製し、所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1×) との間で分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (17 mg、49%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.72 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 6.98-6.94 (d, 1H), 3.90-3.83 (t, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.43-3.40 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 497.1, 499.1 (M+H).

【0994】

(実施例 116)

【0995】

【化 183】



N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

tert-ブチル (2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート (30 mg、0.07 mmol) を THF (0.7 mL) に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム (5.5 mg、0.14 mmol) で処理した。反応物を 10 分間攪拌し、次いで、3-フルオロアゼチジン-1-スルホンクロリド (24 mg、0.14 mmol) で処理し、12 時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水 20 mL に注いだ。水層を 4:1 の DCM/IPA (3×25 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を 1:1 の DCM:TFA (5 mL) に溶解し、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応物を濃縮し、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% 水/ACN) によって精製し、所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド (13 mg、40%) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

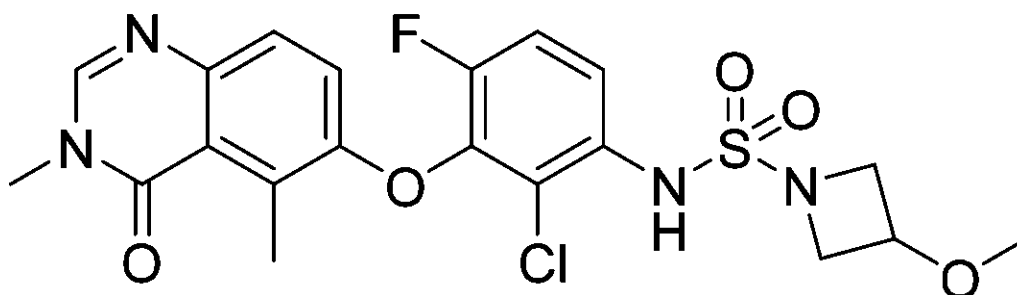
δ 9.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H),
6.99-6.94 (d, 1H), 5.46-5.24 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H),
3.46 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 471.0, 473.0 (M+H).

【0996】

(実施例117)

【0997】

【化184】



10

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

20

tert-ブチル(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート(30mg、0.07mmol)をTHF(0.7mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(5.5mg、0.14mmol)で処理した。反応混合物を10分間攪拌し、3-メトキシアゼチジン-1-スルホンクロリド(26mg、0.14mmol)で処理し、24時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水20mLに注いだ。水層をDCM(2×25mL)で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(5mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%水/ACN)によって精製し、所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド(13mg、39%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

30

δ 9.82 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H),
7.00-6.94 (d, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H),
3.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 483.1, 485.1 (M+H).

40

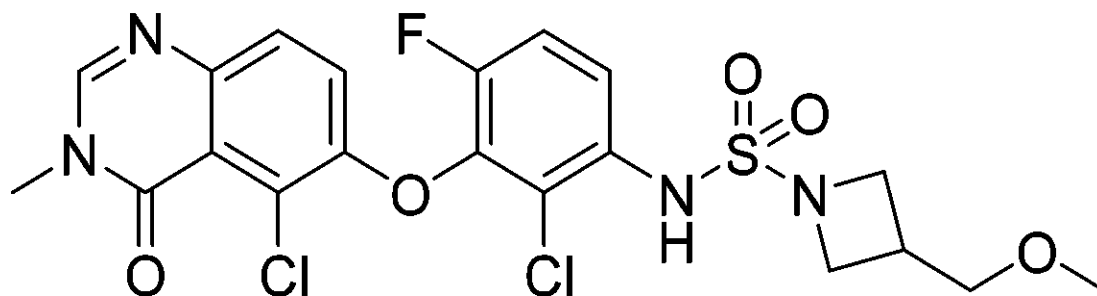
【0998】

(実施例118)

【0999】

50

【化185】



10

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド

THF (0.5 mL) 中のtert-ブチル(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート(25 mg、0.055 mmol)および水素化ナトリウム(4.4 mg、0.11 mmol)の溶液を0℃で10分間攪拌した。3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンクロリド(22 mg、0.11 mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度に加熱し、18時間、50℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水(25 mL)と4:1のDCM:IPA(25 mL)との間で分配した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。反応混合物をDCM(5 mL)中で希釈し、TFA(5 mL)を添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、次いで、濃縮し、HPLC逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~95%アセトニトリル:H₂O)によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液とDCM(25 mL)との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド(7.7 mg、収率27%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88-2.76 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 517.1, 519.1 (M+H).

20

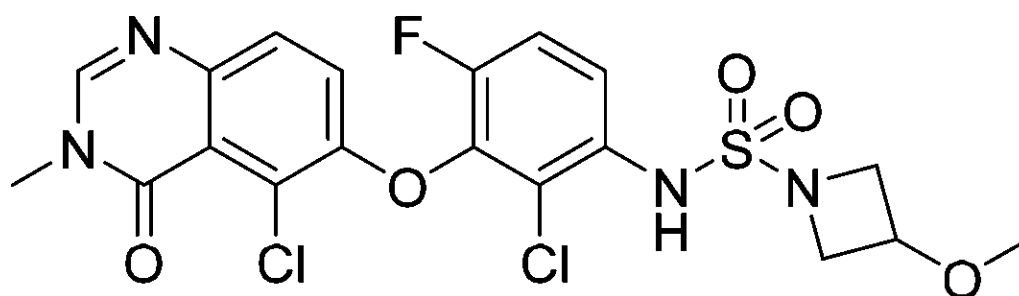
30

【1000】

(実施例119)

【1001】

【化186】



40

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

50

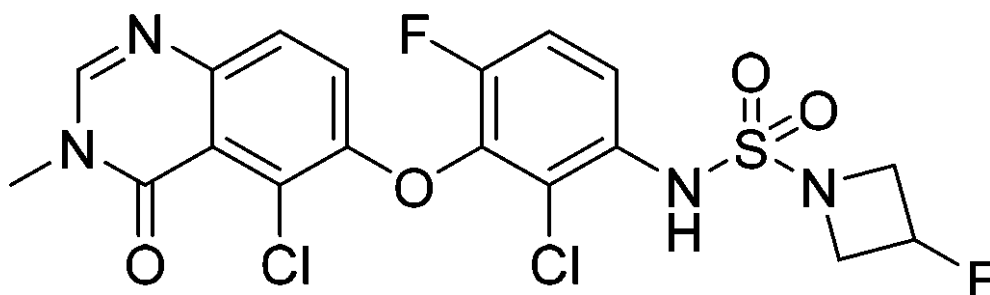
THF (0.7 mL) 中のtert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート (0.674 mL、0.0674 mmol) の溶液および水素化ナトリウム (5.39 mg、0.135 mmol) を0℃で10分間撹拌した。3-メトキシアゼチジン-1-スルホニルクロリド (25.0 mg、0.135 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度に加温し、次いで、18時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (25 mL) と4:1のDCM:IPA (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の混合物を得、それをDCM (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) に入れ、周囲温度で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95%アセトニトリル:H₂O) によって精製した。所望の画分を飽和NaHCO₃水溶液とDCM (25 mL) との間で分配し、有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド (8.3 mg、収率24.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 503.1, 505.1 (M+H).

【1002】

(実施例120)

【1003】

【化187】



N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

THF (0.6 mL) 中のtert-ブチル (2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)カルバメート (0.605 mL、0.0605 mmol) の溶液および水素化ナトリウム (4.84 mg、0.121 mmol) を0℃で10分間撹拌し、次いで、3-フルオロアゼチジン-1-スルホニルクロリド (21.0 mg、0.121 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度に加温し、次いで、18時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水 (25 mL) と4:1のDCM:IPA (25 mL) との間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、反応混合物をDCM (5 mL) およびTFA (5 mL) に入れ、周囲温度で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~95%アセトニトリル:H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液とDCM (25 mL) との間で分配し、有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド (8.3 mg、収率24.5%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 503.1, 505.1 (M+H).

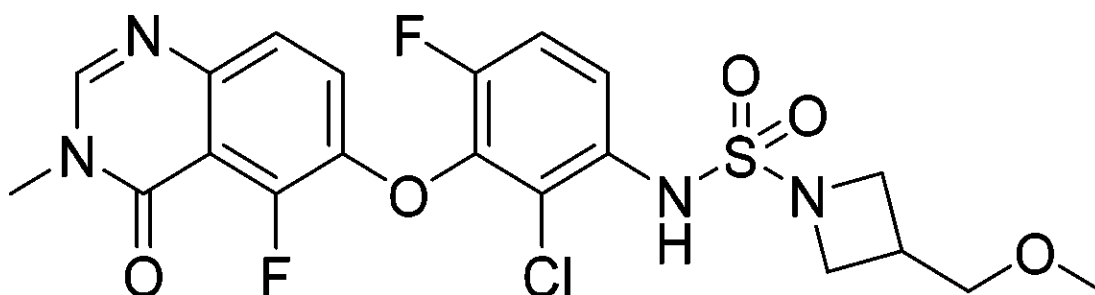
)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド (7.8 mg、収率 26.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.35-5.14 (m, 1H), 4.26-4.08 (m, 4H), 3.59 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 491.0, 493.0 (M+H).

【1004】

(実施例 121)

【1005】

【化188】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド

tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート (25 mg、0.06 mmol) を THF (0.6 mL) に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム (4.6 mg、0.11 mmol) で処理した。反応物を 10 分間攪拌し、3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンクロリド (23 mg、0.11 mmol) で処理し、12 時間、50℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、氷水 20 mL に注いだ。水層を 4:1 の DCM/IPA (3×25 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を 1:1 の DCM:TFA (5 mL) に溶解し、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3×50 mL) およびブライン (1×25 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~100% DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~95% 水/アセトニトリル) によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1 の DCM:IPA と飽和 NaHCO₃ 水溶液 (1×) との間で分配し、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド (10 mg、35%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.17-7.11 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.04-3.97 (t, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.45 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 501.0, 503.1 (M+H).

【1006】

(実施例 122)

【1007】

10

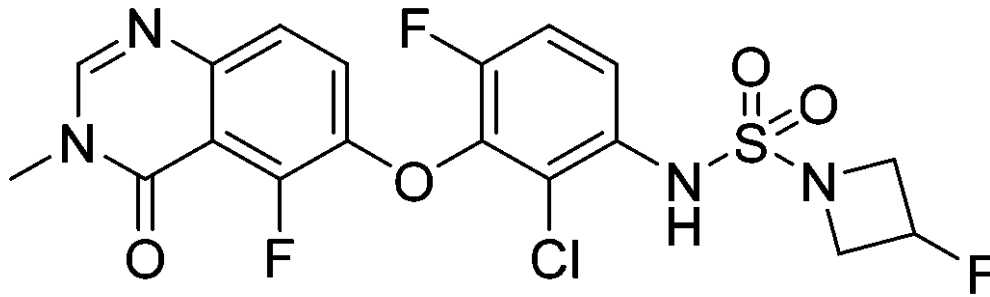
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(30mg、0.07mmol)をTHF(0.6mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(5.5mg、0.14mmol)で処理した。反応物を10分間攪拌し、次いで、3-フルオロアゼチジン-1-スルホンクロリド(24mg、0.14mmol)で処理した。反応混合物を12時間、50℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、氷水20mLに注ぎ、水層をDCM(3×25mL)で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(5mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%水/アセトニトリル)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(14mg、43%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.99 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.36-7.29 (t, 1H), 5.45-5.25 (d, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 2H), 3.46 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 475.1, 477.1 (M+H).

20

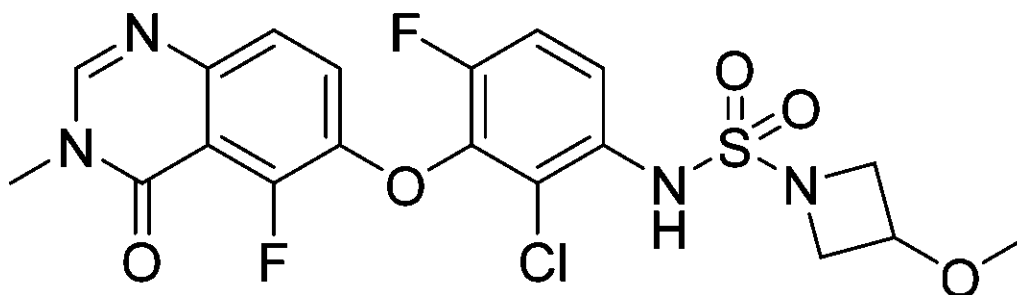
30

【1 0 0 8】

(実施例 1 2 3)

【1 0 0 9】

【化 1 9 0】



40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3

50

、4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(30mg、0.07mmol)をTHF(0.6mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(5.5mg、0.14mmol)で処理した。反応物を10分間攪拌し、次いで、3-メトキシアゼチジン-1-スルホニルクロリド(25mg、0.14mmol)で処理し、12時間、50℃に加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、氷水20mLに注いだ。水層をDCM(3×25mL)で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(5mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%水/アセトニトリル)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)オキシ)フェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド(14mg、42%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

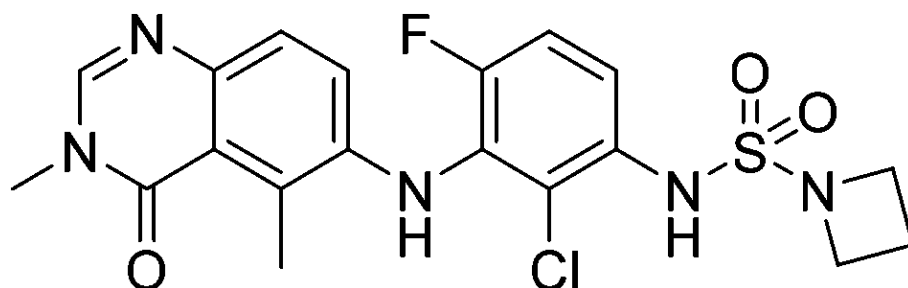
δ 9.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.35-7.28 (t, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 487.1, 489.1 (M+H).

【1010】

(実施例124)

【1011】

【化191】



•TFA

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: tert-ブチル(アゼチジン-1-イルスルホニル)(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート。0℃のテトラヒドロフラン中のtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(75mg、0.20mmol)の溶液(2.0mL)に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、12mg、0.30mmol)を添加し、10分間攪拌した。アゼチジン-1-スルホニルクロリド(63mg、0.40mmol)を添加し、溶液を4時間、50℃に加熱すると、その後、反応は停止した。溶液をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95%DCM/ヘキサン、次いで、80%EtOAc/ヘキサ

ンでフラッシュ)によって精製し、tert-ブチル(アゼチジン-1-イルスルホニル)(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(64mg、収率65%)を得た。

【1012】

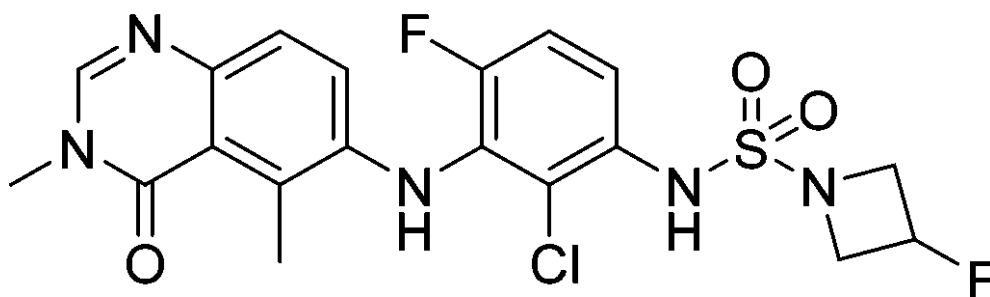
ステップ2: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。トルエン(1320μL)中の6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(25mg、0.13mmol)、tert-ブチル(アゼチジン-1-イルスルホニル)(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(64mg、0.13mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(6mg、0.006mmol)、キサントホス(11mg、0.019mmol)、および炭酸セシウム(86mg、0.26mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、終夜、密封されたバイアル内で110℃に加熱した。翌朝、溶液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、次いで、DCM 1mLおよびTFA 1mL中で1時間撹拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(22mg、収率36%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (t, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.60 (s, br, 1H), 5.68 (s, br, 1H), 4.02 - 3.98 (t, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 2H); MS (apci, m/z) = 452.1, 454.1 (M+H).

【1013】

(実施例125)

【1014】

【化192】



N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

ステップ1: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート。0℃のテトラヒドロフラン(1790μL)中のtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(100mg、0.269mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、16mg、0.40mmol)を添加し、10分間撹拌した。3-フルオロアゼチジン-1-スルホニルクロリド(70mg、0.40mmol)を添加し、溶液を5時間、50℃に加熱した。次いで、溶液をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配し、次いで、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメートを得た。

(3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(60mg、収率44%)を得た。

【1015】

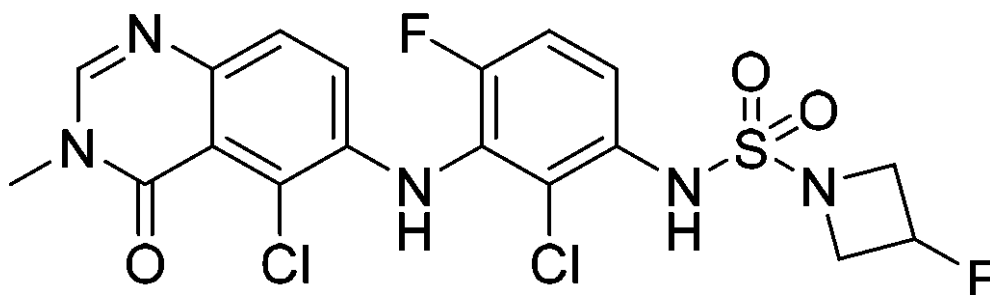
ステップ2: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド。トルエン(790μL)中の6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(33mg、0.17mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(60mg、0.11mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(10mg、0.011mmol)、キサントホス(17mg、0.029mmol)、および炭酸セシウム(76mg、0.23mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、終夜、密封されたバイアル内で110℃に加熱した。溶液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、濾液をDCM1mLおよびTFA1mL中で30分間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製し、生成物をDCMと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(32mg、収率58%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.93(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.40-7.37(m, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 6.69(s, br, 1H), 5.61(s, br, 1H), 5.33-5.15(m, 1H), 4.25-4.08(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.98(s, 3H); MS(apci, m/z) = 470.1, 472.1(M+H).

【1016】

(実施例126)

【1017】

【化193】



N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

トルエン(2860μL)中の6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(90mg、0.42mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(218mg、0.429mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(39mg、0.042mmol)、キサントホス(62mg、0.10mmol)、および炭酸セシウム(279mg、0.858mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、終夜、密封されたバイアル内で110℃に加熱した。溶液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、残渣をDCM1mLおよびTFA1mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製し、生成物をDCMと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2

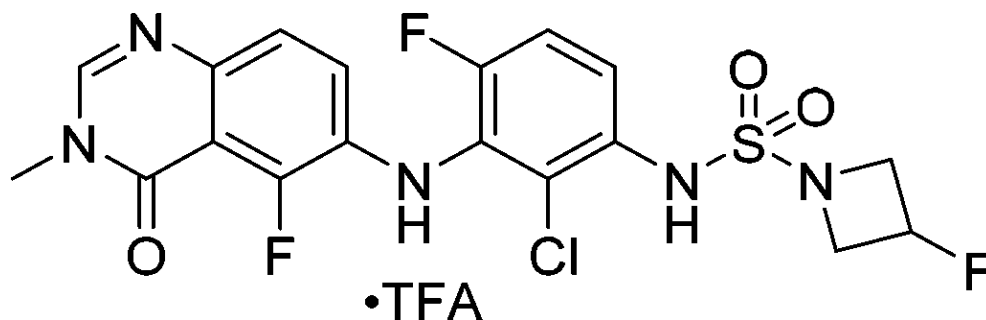
ークロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(78mg、収率37%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19 - 7.14 (t, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 1H), 6.72 (s, br, 1H), 6.47 (s, br, 1H), 5.35 - 5.15 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.57 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 490.1, 492.1 (M+H).

【1018】

(実施例127)

【1019】

【化194】



N-((2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

トルエン(620 μL)中の6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(12mg、0.062 mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(31mg、0.062 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(2mg、0.003 mmol)、キサントホス(5mg、0.009 mmol)、および炭酸セシウム(40mg、0.12 mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、密封されたバイアル内で、終夜110℃に加熱した。溶液をCeliteを通して濾過し、濃縮し、残渣をDCM 1 mLおよびTFA 1 mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95% MeCN/水、0.1% TFA)によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、N-((2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-フルオロアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(4mg、収率13%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (t, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.68 (s, br, 1H), 6.01 (s, br, 1H), 5.34 - 5.16 (m, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 4H), 3.67 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 475.0, 477.0 (M+H).

【1020】

(実施例128)

【1021】

10

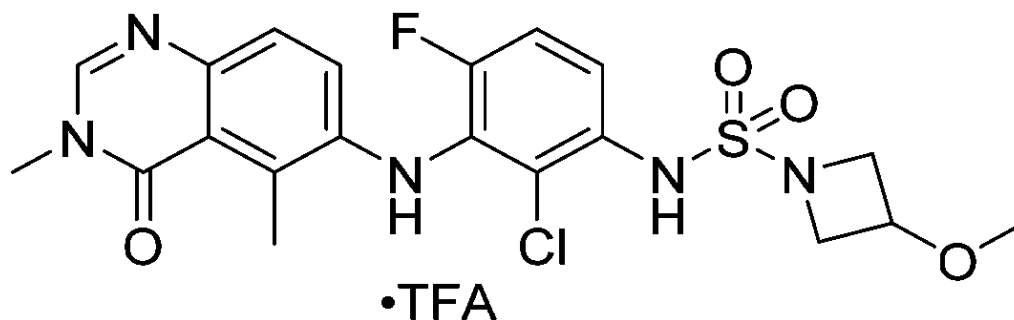
20

30

40

50

【化 195】



10

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-メトキシアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート。0℃のテトラヒドロフラン(1070 μL)中のtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(40 mg、0.11 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、6 mg、0.2 mmol)を添加し、10分間攪拌した。3-メトキシアゼチジン-1-スルホンクロリド(40 mg、0.22 mmol)を添加し、溶液を2時間、50℃に加熱した。溶液をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95%DCM/ヘキサン、次いで、80%EtOAc/ヘキサンでフラッシュ)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-メトキシアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(49 mg、収率87%)を得た。

20

【1022】

ステップ2: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。トルエン(950 μL)中の6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(18 mg、0.095 mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-メトキシアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(49 mg、0.095 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(4 mg、0.004 mmol)、キサントホス(8 mg、0.01 mmol)、および炭酸セシウム(61 mg、0.19 mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、密封されたバイアル内で2時間、110℃に加熱した。溶液を、Celiteを通して濾過し、濃縮し、残渣をDCM 1 mLおよびTFA 1 mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製して、生成物を凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(12 mg、収率26%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 6.63 (s, br, 1H), 5.66 (s, br, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 482.1, 484.1 (M+H).

30

40

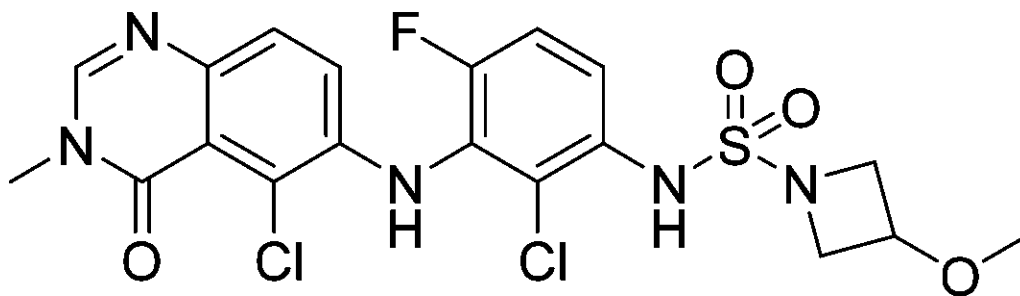
【1023】

(実施例129)

【1024】

50

【化196】



10

N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(70mg、0.334mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-メトキシアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(183mg、0.351mmol)、炭酸セシウム(218mg、0.668mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(30.6mg、0.0334mmol)、および(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(48.3mg、0.0835mmol)をトルエン(3.3mL)に溶解し、終夜、密封されたバイアル内で110℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、粗製の反応混合物をDCMで希釈し、Celiteを通して濾過した。溶媒を濃縮し、次いで、1:1のDCM:TFA(10mL)中で再構成し、周囲温度で30分間攪拌した。粗製の反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%、MeCN/H₂O、0.1%TFA)によって精製した。所望の生成物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、DCM層を濃縮して、所望の生成物(57mg、収率34%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 502.1, 504.1 (M+H).

20

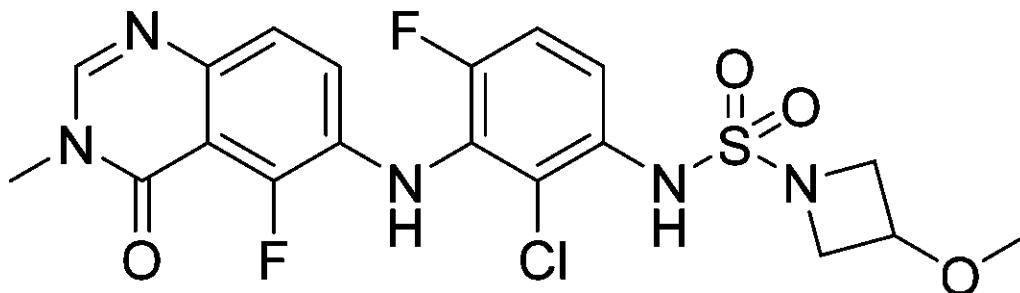
30

【1025】

(実施例130)

【1026】

【化197】



40

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-メトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(84.44mg、0.4371mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨ-

50

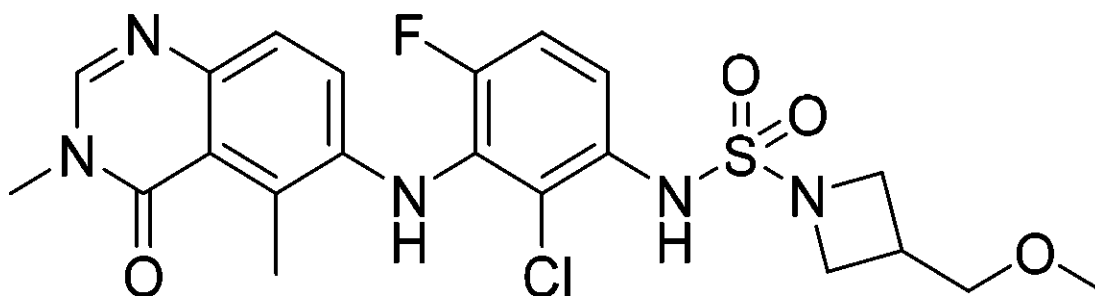
ドフェニル) ((3-メトキシアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート (239 mg、0.4590 mmol)、炭酸セシウム (284.8 mg、0.8742 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (40.03 mg、0.04371 mmol)、および(9,9-ジメチル-9H-キサテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン) (63.23 mg、0.1093 mmol)をトルエン(4.4 mL)に溶解し、終夜、密封されたバイアル内で110℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、粗製の反応混合物をDCMで希釈し、Celiteを通して濾過した。溶媒を濃縮し、次いで、1:1のDCM:TFA(10 mL)中で再構成し、周囲温度で30分間攪拌した。粗製の反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%、MeCN/H₂O、0.1%TFA)によって精製した。所望の生成物をDCMおよび飽和NaHCO₃水溶液で抽出し、DCM層を濃縮して、所望の生成物(98 mg、収率46%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H) 7.16-7.11 (m, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.14 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.27 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 486.1, 488.1 (M+H).

【1027】

(実施例131)

【1028】

【化198】



N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミド

ステップ1: 3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホニルクロリド。DCM (3630 μL)中の3-(メトキシメチル)アゼチジンヒドロクロリド(200 mg、1.45 mmol)の溶液に、二塩化スルフリル(290 μL、3.6 mmol)およびヒューニツヒ塩基(380 μL、2.2 mmol)を滴下添加し、反応物を周囲温度で48時間攪拌した。反応混合物をDCMと1N HClとの間で分配し、DCM層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホニルクロリド(273 mg、収率94.1%)を得た。

【1029】

ステップ2: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート。0℃のテトラヒドロフラン(5380 μL)中のtert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(300 mg、0.807 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、48 mg、1.2 mmol)を添加し、10分間攪拌した。3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホニルクロリド(242 mg、1.21 mmol)を添加し、溶液を16時間、密封されたバイアル内で50℃に加熱した。溶液をDCMと飽和NaHCO₃溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(5~95% EtOAc

c /ヘキサン) によって精製して、不純な生成物を得た。不純な生成物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN / 水、0.1% TFA) により再精製した。生成物を DCM と飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (232 mg、収率 53.7%) を得た。

【1030】

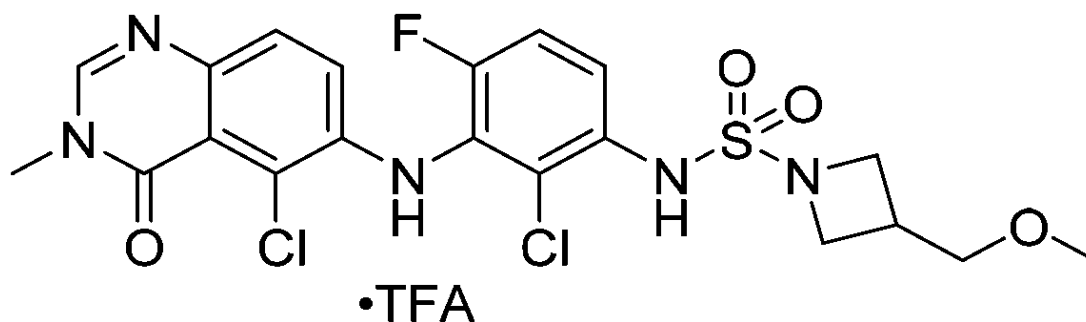
ステップ3: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド。トルエン (2920 μL) 中の6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン (83 mg、0.43 mmol)、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (234 mg、0.438 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (40 mg、0.043 mmol)、キサントホス (63 mg、0.10 mmol)、および炭酸セシウム (285 mg、0.877 mmol) の溶液をアルゴンでスパージングし、16時間、密封されたバイアル内で110℃に加熱した。溶液を、Celite (登録商標) を通して濾過し、濃縮し、残渣を DCM 1 mL および TFA 1 mL 中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN / 水、0.1% TFA) によって精製した。生成物を DCM と飽和 NaHCO₃ 溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミド (165 mg、収率 75.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.68 (s, br, 1H), 5.60 (s, br, 1H), 4.03 - 3.99 (t, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 496.2, 498.2 (M+H).

【1031】

(実施例132)

【1032】

【化199】



N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

トルエン (950 μL) 中の6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン (20 mg、0.095 mmol)、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (76 mg、0.14 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (4 mg、0.004 mmol)、キサントホス (8 mg、0.01 m

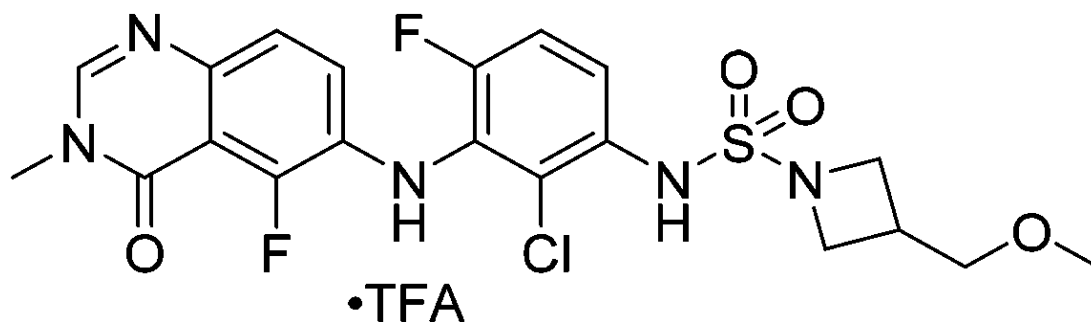
mol)、および炭酸セシウム(6mg、0.1mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、密封されたバイアル内で16時間、110℃に加熱した。溶液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、残渣をDCM1mLおよびTFA1mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(2.0mg、収率4.1%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (t, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.67 (s, br, 1H), 6.53 (s, br, 1H), 4.04 - 4.00 (t, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 516.1, 518.1 (M+H).

【1033】

(実施例133)

【1034】

【化200】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

トルエン(1030μL)中の6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(20mg、0.10mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(83mg、0.15mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(4mg、0.005mmol)、キサントホス(8mg、0.02mmol)、および炭酸セシウム(67mg、0.20mmol)の溶液をアルゴンでスパージングし、密封されたバイアル内で16時間、110℃に加熱した。溶液を、Celite(登録商標)を通して濾過し、濃縮し、残渣をDCM1mLおよびTFA1mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/水、0.1%TFA)によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(4.0mg、収率7.7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.19 - 7.14 (t, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.67 (s, br, 1H), 6.01 (s, br, 1H), 4.04 - 4.00 (t, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 - 3.48 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.87 - 2.79 (m, 1H); MS (apci, m/z) = 500.1, 502.1 (M+H).

【1035】

(実施例134)

【1036】

10

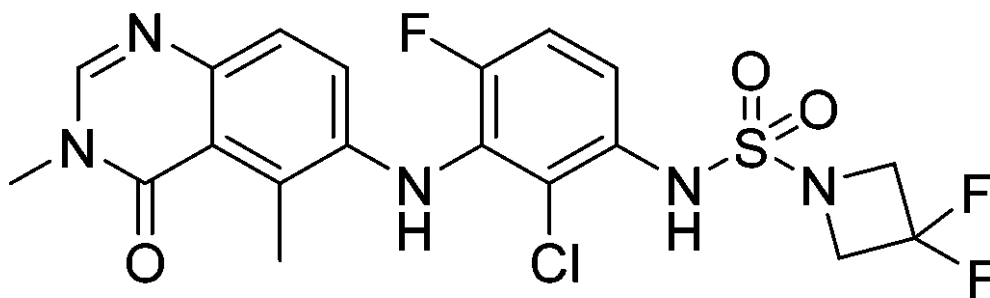
20

30

40

50

【化 2 0 1】



10

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

ステップ1: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート。tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(553.3mg、1.489mmol)をTHF(15mL)に溶解し、水素化ナトリウム(鉱油中60%、178.7mg、4.467mmol)で処理し、周囲温度で15分間攪拌した。反応混合物を3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホニルクロリド(855.8mg、4.467mmol)で処理し、16時間、60℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水で処理し、EtOAc(2×)で抽出し、合わせた有機層を水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(311.3mg、収率39.7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

20

δ 7.68-7.64 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 4.74-4.67 (t, 2H), 4.46-4.40 (t, 2H), 1.38 (s, 9H).

【1037】

30

ステップ2: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド。6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(31.5mg、0.166475mmol)をトルエン(1.7mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(96.4493mg、0.183122mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(15.2446mg、0.0166475mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(24.0819mg、0.0416187mmol)、および炭酸セシウム(162.722mg、0.499424mmol)で処理し、次いで、アルゴンでスパージングし、密封し、16時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCMで希釈し、次いで、水(1×)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/Aセトン)によって精製した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(2.0mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/ACN)によって精製し、所望の画分を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液と4:1のDCM:IPAとの間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(33.0mg、収率40

40

50

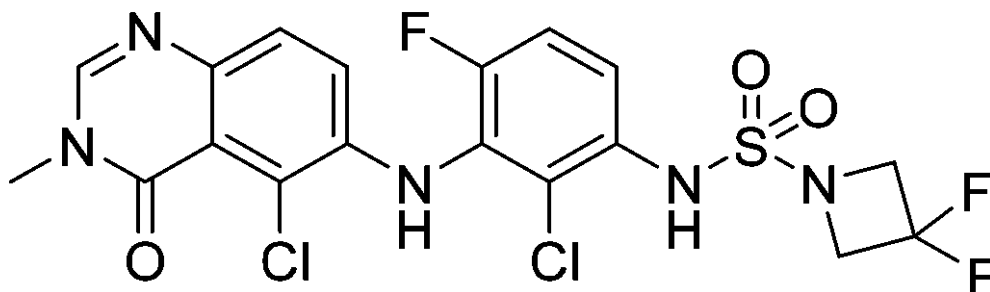
． 6 %) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)
 δ 10.04 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 4H),
 6.86-6.84 (dd, 1H), 4.36-4.30 (t, 4H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). MS (apci,
 m/z) = 488.1, 490.1 ($M+H$).

【1038】

(実施例135)

【1039】

【化202】



N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキ
 ナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジ
 ン-1-スルホンアミド

6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(31.4mg、
 0.149786mmol)をトルエン(1.5mL)に溶解し、tert-ブチル(2-
 クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-
 イル)スルホニル)カルバメート(86.7802mg、0.164764mmol)、
 トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(13.7164mg、0.0149
 786mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテ
 ン(21.6677mg、0.0374464mmol)、および炭酸セシウム(146.
 409mg、0.449357mmol)で処理し、次いで、アルゴンでスパーキング
 し、密封し、16時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCMで
 希釈し、水(1×)で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。
 得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン)によって精製した。
 得られた残渣を1:1のDCM:TFA(2.0mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪
 拌した。反応混合物を濃縮し、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水
 /ACN)によって精製し、所望の画分を合わせ、飽和 NaHCO_3 水溶液と4:1のD
 CM:IPAとの間で分配した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、
 減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-
 3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3,3-
 ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(29.0mg、収率38.1%)を得た。 ^{1}

H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)

δ 10.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53-7.49
 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.79-6.76 (dd, 1H), 4.36-4.30 (t, 4H), 3.45 (s,
 3H). MS (apci, m/z) = 508.0, 510.0 ($M+H$).

【1040】

(実施例136)

【1041】

10

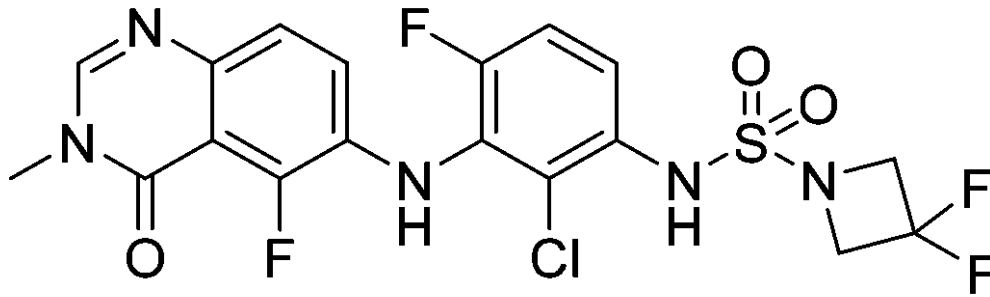
20

30

40

50

【化 2 0 3】



10

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド

6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(32.1mg、0.166165mmol)をトルエン(1.7mL)に溶解し、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(96.27mg、0.183mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(15.2163mg、0.0166mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(24.0371mg、0.0415413mmol)、および炭酸セシウム(162.419mg、0.498mmol)で処理し、次いで、アルゴンでスパージングし、密封し、16時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、DCMで希釈し、水(1×)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/アセトン)によって精製した。得られた残渣を1:1のDCM:TFA(2.0mL)に溶解し、周囲温度で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、逆相C18クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水/アセトニトリル)によって精製し、所望の画分を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液と4:1のDCM:IPAとの間で分配した。有機相を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン-1-スルホンアミド(22.6mg、収率27.7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO)

20

δ 10.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.07-7.02 (t, 1H), 4.37-4.31 (t, 4H), 3.44 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 492.1, 494.1 (M+H).

30

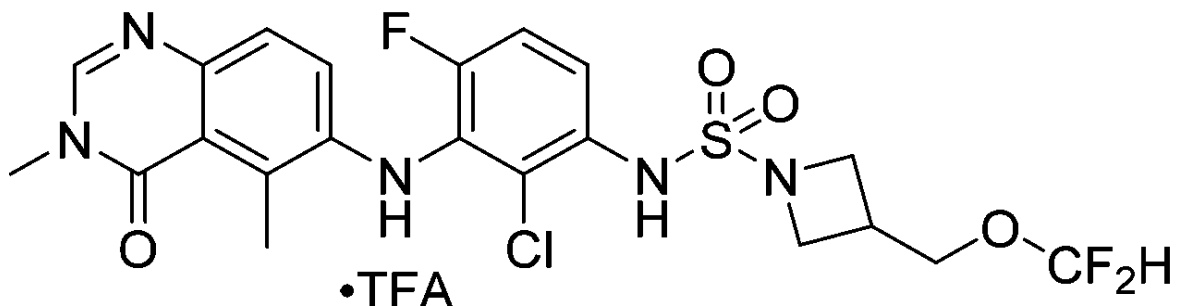
【1 0 4 2】

(実施例 1 3 7)

【1 0 4 3】

【化 2 0 4】

40



50

N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: 3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホニルクロリドの調製。3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン(200 mg、1.46 mmol)をN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(379 μ L、2.19 mmol)と共に周囲温度で、ジクロロメタン(3646 μ L)中で5分間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却し、次いで、二塩化スルフリル(295 μ L、3.65 mmol)を無溶媒液体として、反応物に滴下添加した。反応物を周囲温度に加熱し、16時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、1N HCl水溶液で洗浄した。DCM層をMgSO₄上で乾燥させ、濃縮し、粗製でそのまま、次のステップで使用した(345 mg、100%)。

【1044】

ステップ2: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメートの調製。tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(105 mg、0.283 mmol)をテトラヒドロフラン(1413 μ L)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム(鉱油中60%、17.0 mg、0.424 mmol)を添加し、得られた溶液を周囲温度に加熱し、次いで、3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホニルクロリド(99.9 mg、0.424 mmol)を添加し、反応混合物を16時間、60℃に加熱した。粗製の反応混合物を周囲温度に冷却し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)によって精製して、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(98 mg、61%)を得た。

【1045】

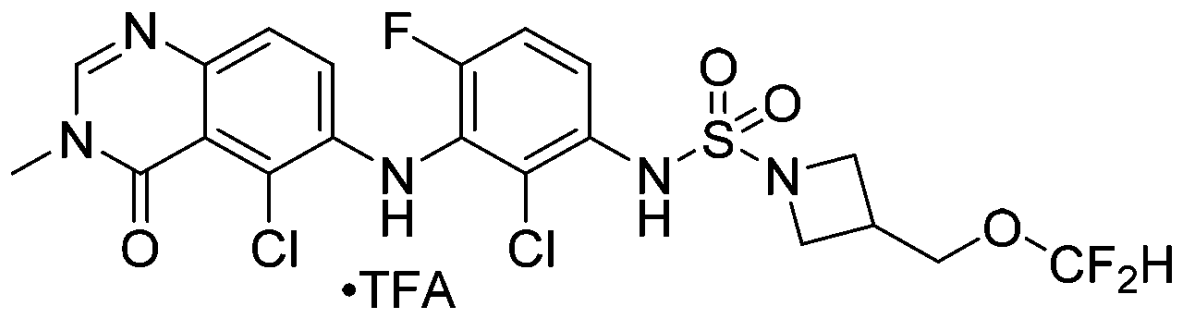
ステップ3: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(31 mg、0.164 mmol)、tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)((3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(98.2 mg、0.172 mmol)、(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(14.2 mg、0.0246 mmol)、炭酸セシウム(107 mg、0.328 mmol)、およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(7.50 mg、0.00819 mmol)をトルエン(1.6 mL)に溶解し、密封し、16時間、110℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Celiteを通して濾過し、濃縮し、残渣を1:1のDCM:TFA(2 mL)中で再構成し、周囲温度で30分間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗生成物を逆相クロマトグラフィー(5~95% MeCN/H₂O、0.1% TFA)によって精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-((ジフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(38 mg、44%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.98-3.97 (d, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 532.1, 534.1 (M+H).

【1046】

(実施例138)

【1047】

【化205】



10

N-(2-chloro-3-((5-chloro-3-methyl-4-oxiso-3,4-dihydrokinazolin-6-yl)amino)-4-fluorophenyl)-3-((difluoromethyl)methyl)azetidin-1-sulfonamide trihydrofluoride

6-amino-5-chloro-3-methylkinazolin-4(3H)-one (28.1 mg, 0.1340 mmol), tert-butyl (2-chloro-4-fluoro-3-iodophenyl)((3-((difluoromethyl)methyl)azetidin-1-yl)sulfonyl)carbamate (80.33 mg, 0.1407 mmol), cesium carbonate (87.35 mg, 0.2681 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (6.137 mg, 0.006702 mmol), and 9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl bis(trifluoromethylphosphane) (9.307 mg, 0.01609 mmol) were dissolved in toluene (1.3 mL), sealed, and heated at 110°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, concentrated, and the residue was recrystallized from 1:1 DCM:TFA (2 mL) at room temperature for 30 minutes. Volatile materials were removed under vacuum, and the crude product was purified by reverse-phase chromatography (5~95% MeCN/H₂O, 0.1% TFA) to give the desired fraction. The fraction was freeze-dried to give N-(2-chloro-3-((5-chloro-3-methyl-4-oxiso-3,4-dihydrokinazolin-6-yl)amino)-4-fluorophenyl)-3-((difluoromethyl)methyl)azetidin-1-sulfonamide trihydrofluoride (33 mg, 44%).¹

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.99-3.97 (d, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 552.1, 554.1 (M+H).

20

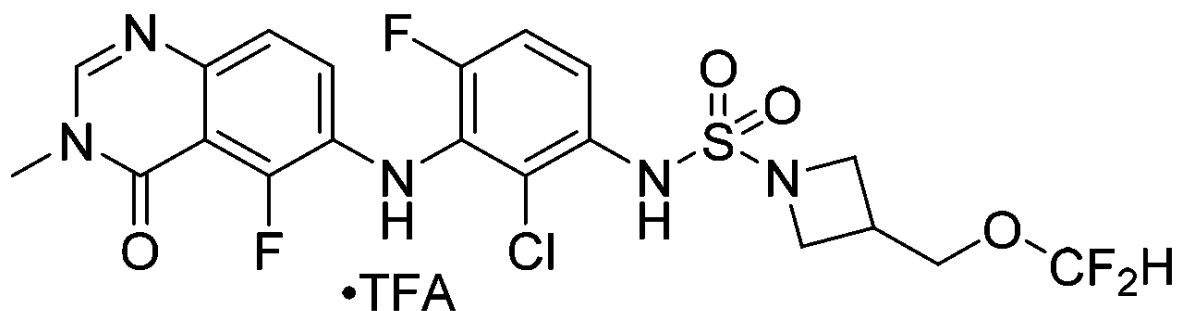
30

【1048】

(実施例139)

【1049】

【化206】



40

N-(2-chloro-4-fluoro-3-((5-fluoro-3-methyl-4-oxiso-3

50

， 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

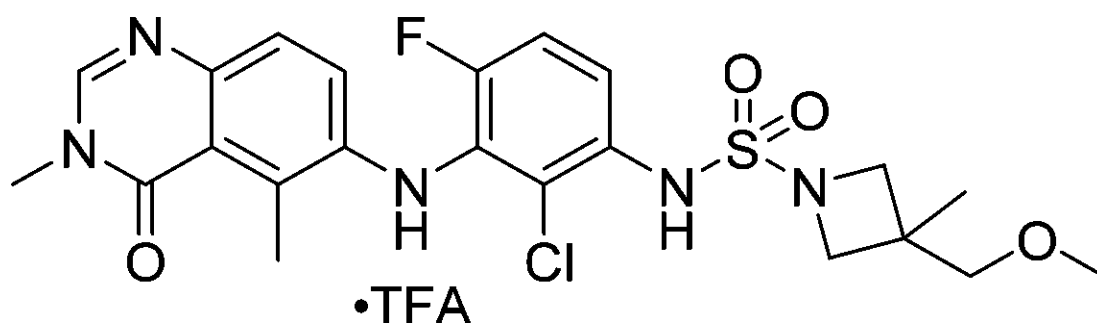
6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (25.9 mg、0.1341 mmol)、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (80.35 mg、0.1408 mmol)、炭酸セシウム (87.37 mg、0.2681 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) -ジパラジウム (0) (6.139 mg、0.006704 mmol)、および (9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル) ビス (ジフェニルホスファン) (9.309 mg、0.01609 mmol) をトルエン (1.3 mL) に溶解し、密封し、16時間、110℃ に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、Celiteを通して濾過し、濃縮し、残渣を1:1のDCM/TFA (2 mL) 中で再構成した。反応物を周囲温度で30分間攪拌し、揮発性物質を真空中で除去した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー (5~95% MeCN/H₂O、0.1% TFA) によって精製した。所望の画分を凍結乾燥させて、N- (2-クロロ-4-フルオロ-3- ((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル) -3- ((ジフルオロメトキシ) メチル) アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (39 mg、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41-6.04 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.98-3.97 (d, 2H), 3.83-3.79 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.96-2.85 (m, 1H). MS (apci, m/z) = 536.1, 538.1 (M+H).

【1050】

(実施例140)

【1051】

【化207】



N- (2-クロロ-3- ((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: 3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホニルクロリド。0℃のジクロロメタン (5060 μL) 中の3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジンヒドロクロリド (230 mg、1.52 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (400 μL、2 mmol) の溶液に、二塩化スルフリル (300 μL、3.8 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度に加熱し、16時間攪拌した。溶液をDCMで希釈し、1N HCl (1×) で洗浄し、DCM層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホニルクロリド (240 mg、収率74%) を得た。

【1052】

ステップ2: tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3- (メトキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメー

ト。0℃のテトラヒドロフラン（340 μL）中のtert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメート（25 mg、0.067 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（鉱油中60%、4.0 mg、0.10 mmol）を添加し、10分間攪拌した。3-（メトキシメチル）-3-メチルアゼチジン-1-スルホニルクロリド（22 mg、0.10 mmol）を添加し、溶液を密封されたバイアル内で、16時間、50℃に加熱した。溶液をジクロロメタンと飽和NaHCO₃溶液との間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（5～95% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）（3-（メトキシメチル）-3-メチルアゼチジン-1-イル）スルホニル）カルバメート（34 mg、収率92%）を得た。

10

【1053】

ステップ3：N-（2-クロロ-3-（（3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-4-フルオロフェニル）-3-（メトキシメチル）-3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。トルエン（420 μL）中の6-アミノ-3,5-ジメチルキナゾリン-4（3H）-オン（12 mg、0.063 mmol）、tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）（3-（メトキシメチル）-3-メチルアゼチジン-1-イル）スルホニル）カルバメート（34 mg、0.063 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（5 mg、0.006 mmol）、キサントホス（9 mg、0.01 mmol）、および炭酸セシウム（41 mg、0.12 mmol）の溶液をアルゴンでスパージングし、16時間、密封されたバイアル内で110℃に加熱した。溶液を、Celite（登録商標）を通して濾過し、濃縮し、DCM 1 mLおよびTFA 1 mL中で1時間攪拌した。溶液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー（5～95% MeCN／水、0.1% TFA）によって精製し、生成物を凍結乾燥させて、N-（2-クロロ-3-（（3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-4-フルオロフェニル）-3-（メトキシメチル）-3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート（6.0 mg、収率19%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.68 (s, br, 1H), 5.67 (s, br, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 510.2, 512.2 (M+H).

20

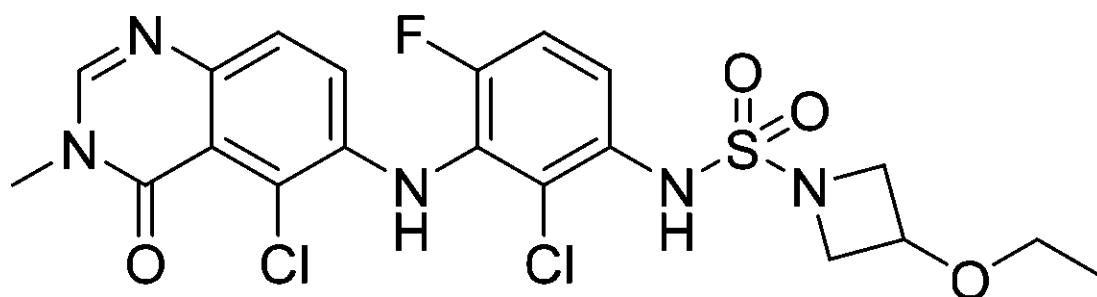
30

【1054】

（実施例141）

【1055】

【化208】



40

N-（2-クロロ-3-（（5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-4-フルオロフェニル）-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

ステップ1：tert-ブチル3-エトキシアゼチジン-1-カルボキシレート。1：

50

1のDMF：THF（60mL）中のtert-ブチル3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシレート（63.5mL、12.7mmol）の溶液および水素化ナトリウム（0.762g、19.1mmol）を氷浴内で10分間撹拌した。ヨードエタン（3.05mL、38.1mmol）を添加し、反応混合物を周囲温度に加温し、18時間撹拌した。反応混合物を水（100mL）で希釈し、EtOAc（100mL）で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル3-エトキシアゼチジン-1-カルボキシレート（2.56g、収率100%）を得、それをそのまま、さらに精製せずに次のステップで使用した。

【1056】

ステップ2：3-エトキシアゼチジンヒドロクロリド。1：1：3のTHF：DMF：EtOAc（150mL）中のtert-ブチル3-エトキシアゼチジン-1-カルボキシレート（2.50g、12.4mmol）の溶液を周囲温度で撹拌し、その間、IPA中の5N HCl溶液（74.5mL、373mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で撹拌し、次いで、濃縮して、3-エトキシアゼチジンヒドロクロリド（1.3g、収率76.1%）を赤色の油状物として得、それをさらに精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz, D₄-メタノール） δ 4.48-4.40 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.23 (t, 3H).

【1057】

ステップ3：3-エトキシアゼチジン-1-スルホニルクロリド。DCM（30mL）中の3-エトキシアゼチジンヒドロクロリド（500mg、3.63mmol）の溶液を0℃に冷却し、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（949 μ L、5.45mmol）で、続いて、二塩化スルフリル（881 μ L、10.9mmol）で処理した。反応混合物を周囲温度に加温し、18時間撹拌し、次いで、DCM（70mL）で希釈し、1N HCl（2 $\times$ 50mL）で洗浄した。有機相を合わせ、ブライン（25mL）で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-エトキシアゼチジン-1-スルホニルクロリド（700mg、収率96.5%）を黄色の油状物として得、それをさらに精製せずに使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 4.36-4.30 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

【1058】

ステップ4：tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）（（3-エトキシアゼチジン-1-イル）スルホニル）カルバメート。THF（1mL）中のtert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）カルバメート（961 μ L、0.673mmol）の溶液を水素化ナトリウム（53.8mg、1.35mmol、鉱油中60%分散液）で処理し、0℃で30分間撹拌した。3-エトキシアゼチジン-1-スルホニルクロリド（269mg、1.35mmol）を添加し、反応混合物を周囲温度に加温し、96時間、50℃で加熱した。反応混合物を水（50mL）および飽和NaHCO₃水溶液（50mL）で希釈し、水層を4：1のDCM：IPA（3 $\times$ 25mL）で抽出した。有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、茶色の油状物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー（0～50%ヘキサン：EtOAc）によって精製して、tert-ブチル（2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル）（（3-エトキシアゼチジン-1-イル）スルホニル）カルバメート（279mg、収率77.5%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.40-7.35 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 4.40-4.28 (m, 3H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, 3H).

【1059】

ステップ5：N-（（2-クロロ-3-（（5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル）アミノ）-4-フルオロフェニル）-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド。トルエン（0.9mL）中の6-アミノ-5-クロロ-3-メチルキナゾリン-4（3H）-オン（30mg、0.143mmol）、tert

10

20

30

40

50

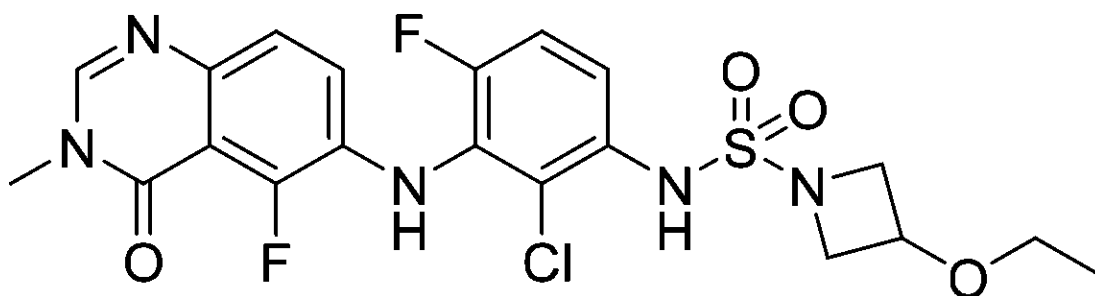
t-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3-エトキシアゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (84.2 mg、0.157 mmol)、Pd₂(dba)₃ (13.1 mg、0.0143 mmol)、炭酸セシウム (140 mg、0.429 mmol) および (9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル) ビス (ジフェニルホスファン) (20.7 mg、0.0358 mmol) の溶液をアルゴンで5分間スパージングし、次いで、18時間、100℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水 (25 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。有機相を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、茶色の油状物に濃縮した。粗製の反応混合物を DCM (25 mL) および TFA (10 mL) に溶解し、20分間、周囲温度で攪拌し、次いで、濃縮して、茶色の油状物を得、それを HPLC (0.1% TFA を含む 5~95% アセトニトリル : H₂O) によって精製した。所望の画分を合わせ、pH を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 9 に調整した。水層を DCM (2×50 mL) で抽出し、有機相を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド (39.4 mg、収率 53.3%) をベージュ色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93(s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 1.19 (t, 3H); MS (apci, m/z) = 516.1, 518.1 (M+H).

【1060】

(実施例 142)

【1061】

【化209】



N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) フェニル)-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド

トルエン (0.9 mL) 中の 6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4 (3H)-オン (30 mg、0.155 mmol)、tert-ブチル (2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) ((3-エトキシアゼチジン-1-イル) スルホニル) カルバメート (91.4 mg、0.171 mmol)、Pd₂(dba)₃ (14.2 mg、0.0155 mmol)、炭酸セシウム (152 mg、0.466 mmol) および (9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル) ビス (ジフェニルホスファン) (22.5 mg、0.0388 mmol) の溶液をアルゴンで5分間スパージングし、次いで、18時間、100℃で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、水 (25 mL) と EtOAc (50 mL) との間で分配した。有機相を分離し、ブライン (25 mL) で洗浄し、次いで、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、茶色の油状物に濃縮した。粗製の反応混合物を DCM (25 mL) および TFA (10 mL) に溶解し、20分間、周囲温度で攪拌し、次いで、濃縮して、茶色の油状物を得、それを HPLC (0.1

% T F Aを含む5～95%アセトニトリル：H₂O)によって精製した。所望の画分を合わせ、pHを飽和NaHCO₃水溶液で9に調整した。水層をDCM(2×50mL)で抽出し、有機相を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド(32.9mg、収率42.4%)をベージュ色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.90(s, 1H), 7.54-7.48(m, 1H), 7.43-7.38(m, 1H), 7.14(t, 1H), 7.08-7.02(m, 1H), 6.64(s, 1H), 5.92(s, 1H), 4.27-4.19(m, 1H), 4.10-4.03(m, 2H), 3.94-3.89(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.42(m, 2H), 1.19(t, 3H); MS(apci, m/z) = 500.1, 502.1 (M+H).

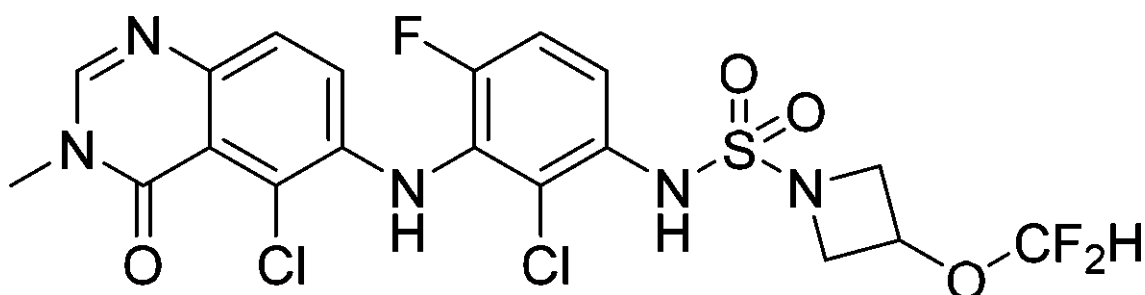
10

【1062】

(実施例143)

【1063】

【化210】



20

N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンアミド

ステップ1：3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンクロリドの調製。
3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジンクロリド(513mg、3.21mmol)をDCM(15.7mL)に懸濁し、それに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(818.7μL、4.70mmol)を添加し、溶解するまで周囲温度で撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、二塩化スルフリル(0.77mL、9.64mmol)で滴下処理し、周囲温度で12時間撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、10% HCl(3×25mL)、ブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンクロリド(366mg、51%)を黄色の液体として得、それを、精製せずに次のステップで使用した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.48-6.08(t, 1H), 5.08-5.01(m, 1H), 4.41-4.35(m, 2H), 4.21-4.16(m, 2H).

30

【1064】

40

ステップ2：tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメートの調製。
tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)カルバメート(307mg、0.826mmol)をTHF(4.1mL)に溶解し、0℃に冷却し、水素化ナトリウム(66.1mg、1.65mmol)で処理した。反応物を周囲温度で15分間撹拌し、3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンクロリド(366mg、1.65mmol)で処理し、次いで、12時間、50℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷水20mLに注いだ。水層をEtOAc(2×25mL)で抽出し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5～95%水/ACN)によって精製し、所望の画分を合わせ、

50

4 : 1 の D C M : I P A と飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 ×) との間で分配した。有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、tert-ブチル (2 -クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル) (3 - (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1-イル) スルホンイル) カルバメート (228 mg、50%) をオフホワイト色の半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 6.97-6.60 (t, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.27-4.18 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

【1065】

ステップ3 : N - (2 -クロロ-3 - ((5 -クロロ-3 -メチル-4 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロキナゾリン-6 -イル) アミノ) -4 -フルオロフェニル) -3 - (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1 -スルホンアミドの調製。tert-ブチル (2 -クロロ-4 -フルオロ-3 -ヨードフェニル) (3 - (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1 -イル) スルホンイル) カルバメート (58.43 mg、0.11 mmol)、6 -アミノ-5 -クロロ-3 -メチルキナゾリン-4 (3H) -オン (22 mg、0.105 mmol)、炭酸セシウム (68.4 mg、0.21 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (9.6 mg、0.011 mmol) および (9 , 9 -ジメチル-9 H -キサンテン-4 , 5 -ジイル) ビス (ジフェニルホスファン) (15.2 mg、0.026 mmol) をトルエン (1.05 mL) に懸濁し、反応物をアルゴンで15分間スパーキングし、密封し、12時間、110℃に加熱した。粗製の反応物を周囲温度に冷却し、次いで、DCMで希釈し、短い Celite (登録商標) パッドを通して濾過し、濃縮した。残渣を1 : 1 の D C M : T F A (5 mL) に溶解し、周囲温度で30分間撹拌した。反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (3 × 50 mL) およびブライン (1 × 25 mL) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100% D C M / E t O A c)、続いて、逆相クロマトグラフィー (0.1% T F A を含む 5 ~ 95% 水 / アセトニトリル) によって精製した。所望の画分を合わせ、4 : 1 の D C M : I P A と飽和 N a H C O ₃ 水溶液 (1 ×) との間で分配し、有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - (2 -クロロ-3 - ((5 -クロロ-3 -メチル-4 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロキナゾリン-6 -イル) アミノ) -4 -フルオロフェニル) -3 - (ジフルオロメトキシ) アゼチジン-1 -スルホンアミド (26 mg、46%) を薄茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO)

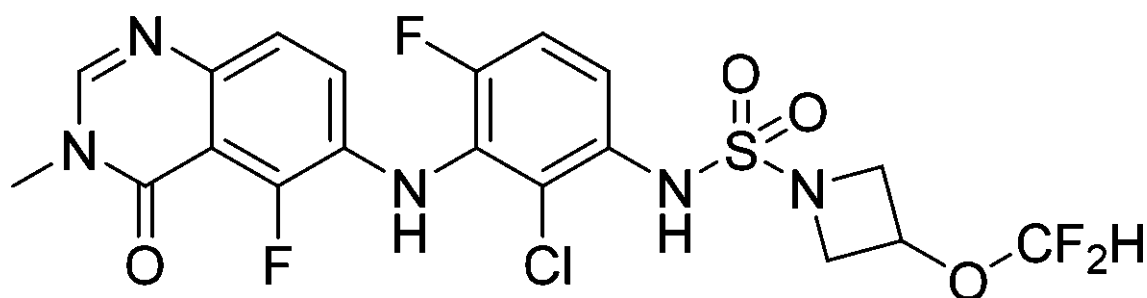
δ 9.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 6.93-6.53 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.44 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 539.0, 541.0, 543.0 (M+H).

【1066】

(実施例144)

【1067】

【化211】



N - (2 -クロロ-4 -フルオロ-3 - ((5 -フルオロ-3 -メチル-4 -オキソ-3 , 4 -ジヒドロキナゾリン-6 -イル) アミノ) フェニル) -3 - (ジフルオロメトキシ)

) アゼチジン-1-スルホンアミド

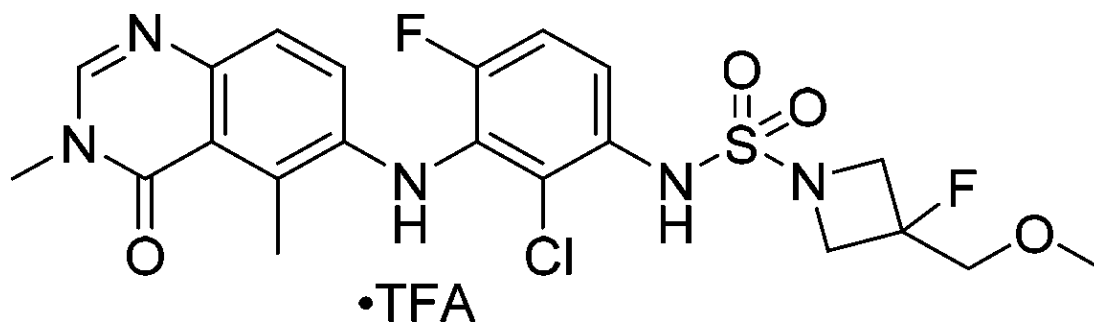
tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードフェニル)(3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-イル)スルホニル)カルバメート(61.0mg、0.11mmol)、6-アミノ-5-フルオロ-3-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(21mg、0.11mmol)、炭酸セシウム(71.0mg、0.22mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(10.0mg、0.011mmol)および(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスファン)(16mg、0.026mmol)をトルエン(1.08mL)に懸濁し、反応物をアルゴンで15分間スパーミングし、密封し、12時間、110℃に加熱した。粗製の反応物を周囲温度に冷却し、次いで、DCMで希釈し、短いCelite(登録商標)パッドを通して濾過し、濃縮した。残渣を1:1のDCM:TFA(5mL)に溶解し、周囲温度で30分間撹拌した。反応物を濃縮し、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃溶液(3×50mL)およびブライン(1×25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0~100%DCM/EtOAc)、続いて、逆相クロマトグラフィー(0.1%TFAを含む5~95%水/ACN)によって精製した。所望の画分を合わせ、4:1のDCM:IPAと飽和NaHCO₃水溶液(1×)との間で分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンアミド(20mg、35%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.81 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.08-7.00 (t, 1H), 6.93-6.53 (t, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.43 (s, 3H); MS (apci, m/z) = 522.0, 524.0 (M+H).

【1068】

(実施例145)

【1069】

【化212】



N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: tert-ブチル3-フルオロ-3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート。0℃のテトラヒドロフラン(14.6mL)中のtert-ブチル3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(600mg、2.92mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、175mg、4.39mmol)を添加し、周囲温度で10分間撹拌した。ヨードメタン(364μL、5.85mmol)を添加し、周囲温度で45分間撹拌した。溶液を飽和NaHCO₃溶液とDCMとの間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー(5~75%EtOAc/hex)によって精製して、tert-ブチル3-フルオロ-3-(メトキシメチル)アゼチジン

ー１－カルボキシレート（６３１ｍｇ、収率９８．４％）を得た。

【１０７０】

ステップ２：３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジンヒドロクロリド。ジオキサン中４Ｍ ＨＣｌ（５．７６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（６３１ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）の溶液を周囲温度で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮して、３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジンヒドロクロリド（４４０ｍｇ、収率９８％）を得た。

【１０７１】

ステップ３：３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－スルホニルクロリド。０℃のジクロロメタン（９．４２ｍＬ）中の３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジンヒドロクロリド（４４０ｍｇ、２．８３ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（７４０μＬ、４．２４ｍｍｏｌ）の溶液に、二塩化スルフリル（５７０μＬ、７．０７ｍｍｏｌ）を添加し、周囲温度に加温し、１６時間撹拌した。溶液を追加のＤＣＭで希釈し、１Ｎ ＨＣｌ（１×）で洗浄し、次いで、Ｎa₂ＳＯ₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－スルホニルクロリド（６０１ｍｇ、収率９７．７％）を得た。

【１０７２】

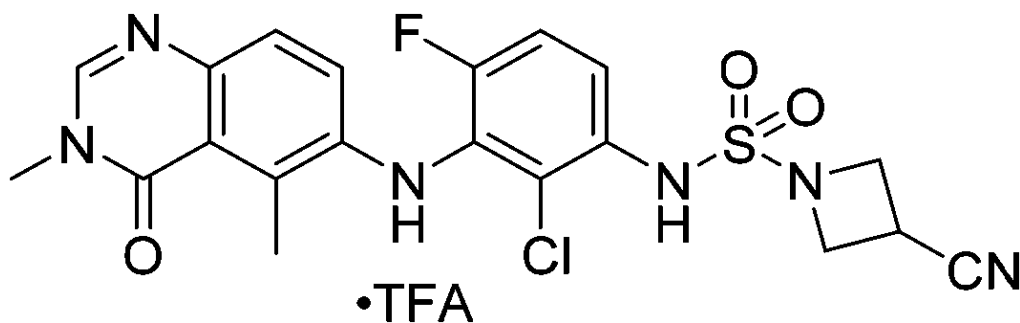
ステップ４：Ｎ－（２－クロロ－３－（（３，５－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－スルホンアミドトリフルオロアセテート。トルエン（１９０μＬ）中の６－（（３－アミノ－２－クロロ－６－フルオロフェニル）アミノ）－３，５－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－スルホニルクロリド（１６ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、およびカルシウムビス（（トリフルオロメチル）スルホニル）アミド（４５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を１６時間、密封されたバイアル内で１００℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、次いで、濾過し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー（５～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製した。生成物を濃縮して、Ｎ－（２－クロロ－３－（（３，５－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－３－フルオロ－３－（メトキシメチル）アゼチジン－１－スルホンアミドトリフルオロアセテート（６．０ｍｇ、収率１６％）を得た。¹H NMR（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ８.８２（ｓ，１Ｈ），７.６０（ｄ，１Ｈ），７.５３－７.４９（ｍ，１Ｈ），７.１８－７.１４（ｔ，１Ｈ），７.１１－７.０８（ｍ，１Ｈ），６.６９（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），５.７３（ｓ，ｂｒ，１Ｈ），４.１６－４.０２（ｍ，４Ｈ），３.７３（ｓ，３Ｈ），３.６５（ｄ，２Ｈ），３.４３（ｓ，３Ｈ），２.９５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ａｐｃｉ，ｍ／ｚ）＝５１４.１，５１６.１（Ｍ＋Ｈ）。

【１０７３】

（実施例１４６）

【１０７４】

【化２１３】



Ｎ－（２－クロロ－３－（（３，５－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリ

ン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-シアノアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

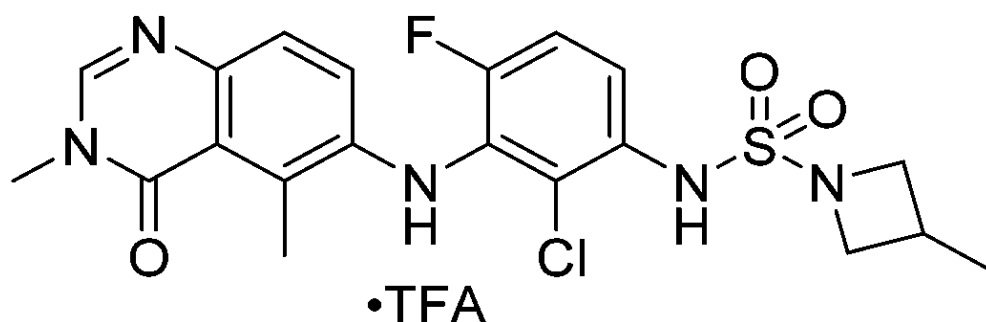
6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル) アミノ) -3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(25mg、0.0751mmol)、3-シアノアゼチジン-1-スルホンニルクロリド(13.6mg、0.0751mmol)、およびカルシウムビス((トリフルオロメチル) スルホニル) アミド(45.1mg、0.0751mmol)をバイアル内のトルエン(150μl)に懸濁し、密封し、16時間、100℃で加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。粗製の反応混合物を逆相クロマトグラフィー(5~95%MeCN/H₂O、0.1%TFA)によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-シアノアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート(18mg、収率50%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.97 (s, 3H). MS (apci, m/z) = 477.1, 479.1 (M+H).

【1075】

(実施例147)

【1076】

【化214】



N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート

ステップ1: 3-メチルアゼチジン-1-スルホンニルクロリドの調製。3-メチルアゼチジンヒドロクロリド(75mg、0.697mmol)をN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(181μl、1.05mmol)と共に周囲温度で、ジクロロメタン(1743μl)中で5分間攪拌した。反応混合物を-10℃(氷/アセトン)に冷却し、二塩化スルフリル(141μl、1.74mmol)を無溶媒液体として滴下添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、16時間攪拌した。溶液を追加のDCMで希釈し、1N HCl(1×)で洗浄し、次いで、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-メチルアゼチジン-1-スルホンニルクロリド(118mg、収率100%)を得、それをそのまま、次のステップで使用した。

【1077】

ステップ2: N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) -3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート。6-((3-アミノ-2-クロロ-6-フルオロフェニル) アミノ) -3,5-ジメチルキナゾリン-4(3H)-オン(20mg、0.0601mmol)、3-メチルアゼチジン-1-スルホンニルクロリド(10.2mg、0.0601mmol)、およびカルシウムビス((トリフルオロメチル) スルホニル) アミド(36.1mg、0.0601mmol)をバイアル内でトルエン(1

20 μ L) に懸濁し、密封し、16 時間、100 °C で加熱した。反応物を周囲温度に冷却し、真空中で濃縮した。粗製の反応混合物を逆相クロマトグラフィー (5 ~ 95 % MeCN / H₂O、0.1 % TFA) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥させて、N-(2-クロロ-3-(3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-シアノアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロアセテート (9.4 mg、収率 33%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.74-2.65 (m, 1H) 1.23 (d, 3H). MS (apci, m/z) = 466.1, 468.1 (M+H).

10

【1078】

本明細書に記載の手順に従って、次の化合物も調製した。

【1079】

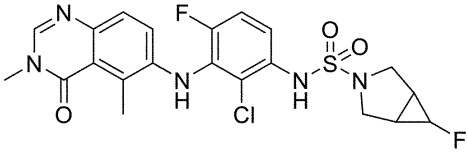
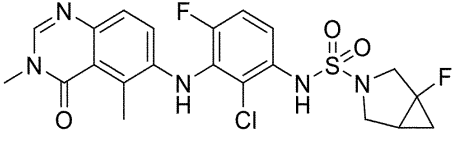
20

30

40

50

【表 9 - 1】

実施 例 番 号	構造	化学名	¹ H NMR	MS (apci, m/z)
148	 (ジアステレオ異性体の非等分の混合物)	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.97-7.92 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H) 7.15-6.99 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.90-4.65 (m, 1 H), 4.32-4.08 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 8H), 3.47-3.29 (m, 4H), 3.02-2.92 (m, 6 H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 4H)	496.1, 498.1 (M+H)
149		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-1-フルオロ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.49-1.38 (m, 1H), 0.78-0.68 (m, 1H)	496.1, 498.1 (M+H)

【1080】

10

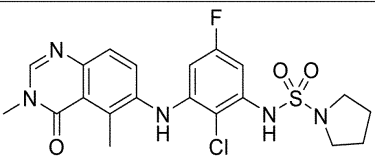
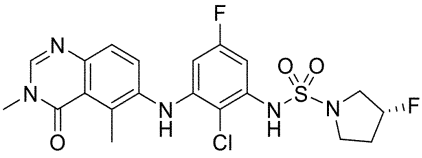
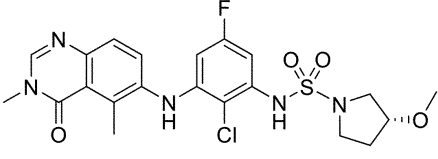
20

30

40

50

【表 9 - 2】

150		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.07-6.04 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.93-1.89 (m, 4H)	466.1, 468.1 (M+H)
151		(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-3-フルオロピロリジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.16-6.07 (m, 2H), 5.34-5.15 (m, 1H), 3.84-3.48 (m, 6H), 2.82 (s, 3H), 2.36-1.85 (m, 2H)	484.1, 486.1 (M+H)
152		(R)-N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-5-フルオロフェニル)-3-メトキシピロリジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.07-6.02 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.59-3.43 (m, 7H), 3.28 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.15-1.92 (m, 2H)	496.1, 498.1 (M+H)

【1081】

10

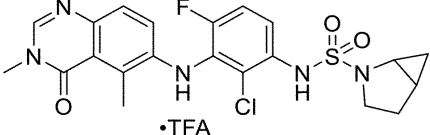
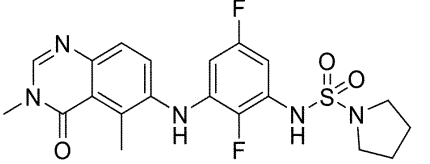
20

30

40

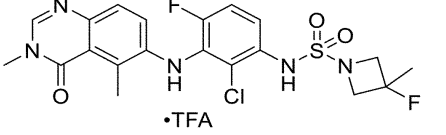
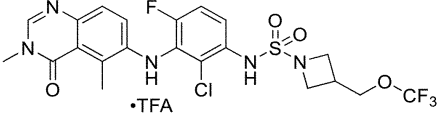
50

【表 9 - 3】

153	 •TFA	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, MeOH-d ₄) δ 9.07 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 0.69-0.65 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 1H)	478.1, 480.1 (M+H)
154		N-(3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-2,5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.18-6.10 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.42-3.38 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.94-1.90 (m, 4H)	450.1 (M+H)

【1082】

【表 9 - 4】

155		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 7.16 – 7.12 (t, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 5.67 (s, br, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.66 – 1.61 (d, 3H)	584.1, 586.1 (M+H)
156		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-((トリフルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (t, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 6.62 (s, br, 1H), 5.68 (s, br, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 4H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.99 – 2.92 (m, 1H)	550.1, 552.1 (M+H).

【1083】

10

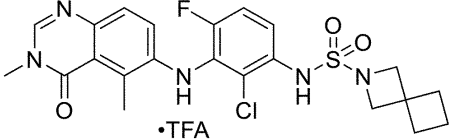
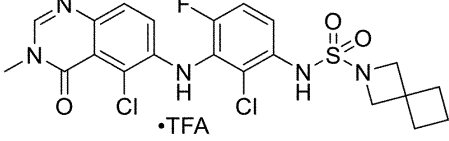
20

30

40

50

【表 9 - 5】

157	 •TFA	N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.80 (m, 2H)	478.1, 480.1 (M+H)
158	 •TFA	N-(2-クロロ-3-((5-クロロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.01-7.15 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H)	512.1, 514.1 (M+H)

【1084】

10

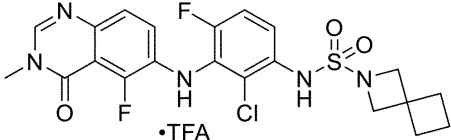
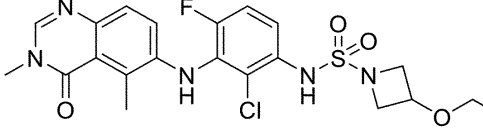
20

30

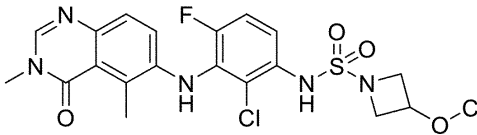
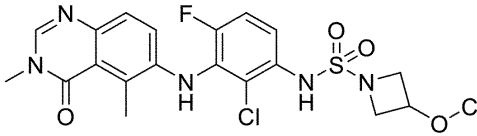
40

50

【表 9 - 6】

159	 •TFA	N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-((5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)フェニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.15 (t, 4H), 1.87-1.79 (m, 2H)	496.1, 498.1 (M+H)
160		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-エトキシアゼチジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (s, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.21-1.18 (t, 3H)	496.1, 498.1 (M+H)

【表 9 - 7】

161		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(ジフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.76 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37-7.26 (m, 4H), 6.93-6.53 (m, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)	MS (m/z) =518.0, 520.0 (M+H)
162		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)アゼチジン-1-スルホンアミド	(400 MHz, (CD ₃) ₂ SO) δ 9.84 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 4H), 6.87-6.83 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)	536.1, 538.1 (M+H).

【1086】

10

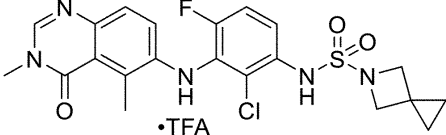
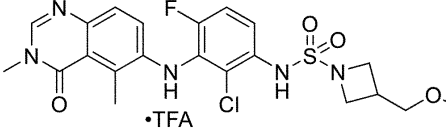
20

30

40

50

【表 9 - 8】

163		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-5-アザスピロ[2.3]ヘキサシアン-5-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (t, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.65 (s, br, 1H), 5.71 (s, br, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 0.67 (s, 4H)	478.1, 480.1 (M+H)
164		N-(2-クロロ-3-((3,5-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-3-((フルオロメトキシ)メチル)アゼチジン-1-スルホンアミドトリフルオロ酢酸塩	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83-2.77 (m, 1H), 1.45 (d, 2H)	514.1, 516.1 (M+H)

10

20

30

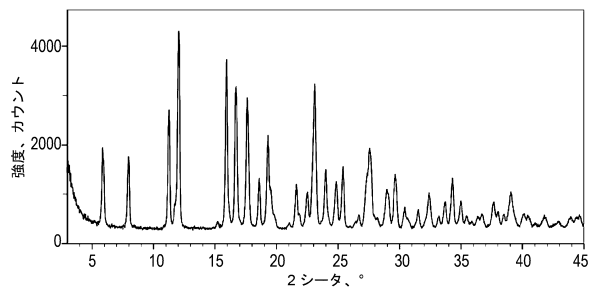
40

50

【図面】

【図 1】

図 1



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類
A 6 1 K 39/395 (2006.01) F I
A 6 1 K 39/395 P
A 6 1 K 39/395 T

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 63/175,655

(32)優先日 令和3年4月16日(2021.4.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 バトリック マイケル デルナー バーバー

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 ディーン ラッセル カーン

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 アレックス アンドリュウ ケラム

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 エレン ルース レアード

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 デビッド オースティン モレノ

アメリカ合衆国 8 0 3 0 1 コロラド州 ボールダー ウォルナット・ストリート 3 2 0 0 アレイ
バイオフィーマ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 リー レン

アメリカ合衆国 8 0 0 2 7 コロラド州 スーペリア市 モンロー・ウェイ 1 0 1 6

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献 国際公開第2012/118492 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)