

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-517695

(P2024-517695A)

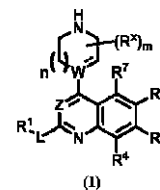
(43)公表日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	4 C 0 5 0
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 6 5
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		4 C 0 7 2
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/5386		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全257頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-565518(P2023-565518)	(71)出願人	500049716		
(86)(22)出願日	令和4年4月28日(2022.4.28)		アムジェン・インコーポレーテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年12月14日(2023.12.14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/026623		3 2 0, サウザンド オークス, ワン ア		
(87)国際公開番号	WO2022/232331		ムジェン センター ドライブ		
(87)国際公開日	令和4年11月3日(2022.11.3)	(74)代理人	110001173		
(31)優先権主張番号	63/181,625		弁理士法人川口国際特許事務所		
(32)優先日	令和3年4月29日(2021.4.29)	(72)発明者	ランマン, ブライアン		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1		
(31)優先権主張番号	63/277,309		3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オーク		
(32)優先日	令和3年11月9日(2021.11.9)		ス、アムジェン・インコーポレーテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ブルツ, ライアン・ポール		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1		
			3 2 0-1 7 9 9、サウザンド・オーク		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 複素環式化合物及び使用方法

(57)【要約】

本開示は、K R A S G 1 2 Dの阻害に有用な化合物を提供する。この化合物は、一般式 I :



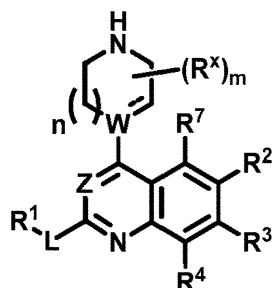
を有し、式 I の変数は、本明細書で定義される。本開示は、化合物を含む医薬組成物、例えば癌の治療のための化合物及び組成物の使用も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

10

(式中、

【化 2】

—

20

は、単結合又は二重結合であり；

Wは、C、CH又はNであり；

nは、0、1、2又は3であり；

mは、0、1、2、3又は4であり；

各 R^x は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $-T-R^y$ であるか、又は2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成することができ、前記架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 4}$ アルキレン-又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン-S- $C_{1\sim 4}$ アルキレン-の1つから選択され；

30

Zは、CH、 CR' 又はNであり； R' は、ハロゲン、シアノ又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

Lは、結合、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $C_{1\sim 6}$ アルケニレン、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 NR^z 、O又はSであり；

R^1 は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又は R^5 の0～3個の出現で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又はシアノであり；

R^3 は、 R^6 の0～4個の出現で任意選択的に置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

40

R^4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又はシアノであり；

各 R^5 は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又は $-T-R^y$ であり；

各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル又は $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

Tは、 $C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン-C(O)-であ

50

り；

R^Yは、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ又はアミノであり；及び

R^Zは、水素又はC₁～4アルキルであり；

WがNである場合、

【化3】

は、単結合であり、mは、2、3又は4であり、及び2つのR^Xは、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、-C₁～4アルキレン、-C₁～4アルキレン-O-C₁～4アルキレン-又は-C₁～4アルキレン-S-C₁～4アルキレン-の1つから選択される）の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩。

10

【請求項2】

R³は、ベンゾ[d]チアゾールではない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Zは、CH又はCR'である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R'は、フッ素、塩素、メチル、エチル又はシアノである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

Zは、Nである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項6】

Wは、Nである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

nは、1である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

mは、2である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

2つのR^Xは、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、-C₁～4アルキレン、-C₁～4アルキレン-O-、-C₁～4アルキレン-O-C₁～4アルキレン-、-C₁～4アルキレン-S-C₁～4アルキレン-又は-C₁～4アルキレン-S-の1つから選択される、請求項8に記載の化合物。

30

【請求項10】

2つのR^Xは、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、メチレン、エチレン、プロピレン又は-メチレン-O-メチレン-から選択される、請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

mは、3である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

1つのR^Xは、ハロゲン、C₁～4アルキル、シアノ、オキソ又は-T-R^Yであり、及び他の2つのR^Xは、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、-C₁～4アルキレン、又は-O-C₁～4アルキレン、又は-C₁～4アルキレン-O-C₁～4アルキレン-である、請求項11に記載の化合物。

40

【請求項13】

1つのR^Xは、フッ素、メチル、エチル、シアノ、オキソ、-CH₂OH又は-CH₂CNであり、及び他の2つのR^Xは、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、メチレン、エチレン、プロピレン又は-メチレン-O-メチレン-である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

mは、4である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

50

2つの R^x は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル又はハロゲンであり、及び他の2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、 $C_1 \sim 4$ アルキレン又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン- $O-C_1 \sim 4$ アルキレン-である、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

Wは、Cであり、及び

【化4】

==

10

は、二重結合である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

nは、1であり、及びmは、2である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン- $O-C_1 \sim 4$ アルキレン-の1つから選択される、請求項17に記載の化合物。

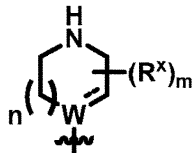
【請求項19】

2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成し、前記架橋は、1つのメチレン、エチレン又は-メチレン- O -メチレン-から選択される、請求項18に記載の化合物。

20

【請求項20】

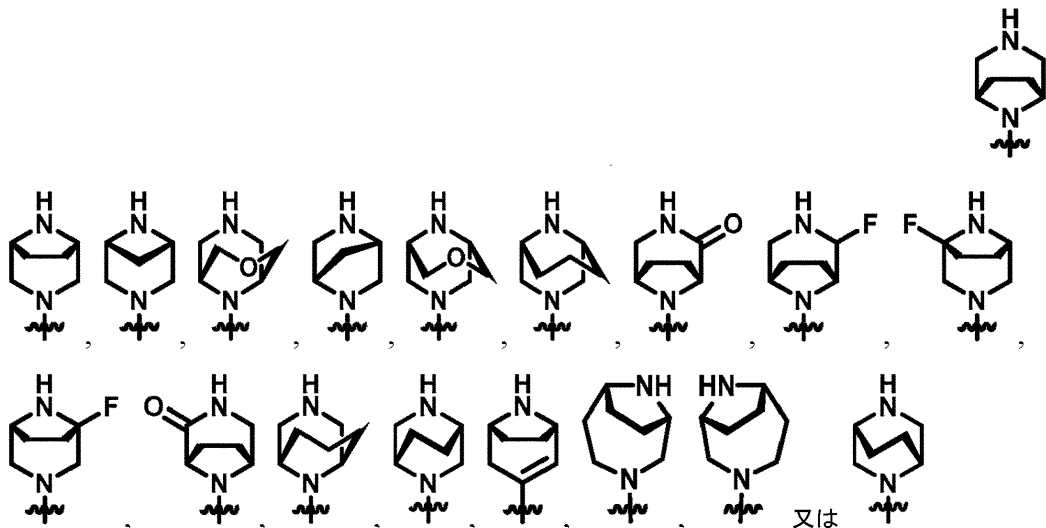
【化5】



は、

【化6】

30



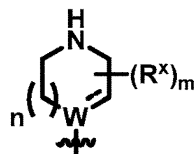
40

である、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

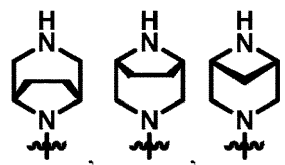
50

【化 7】

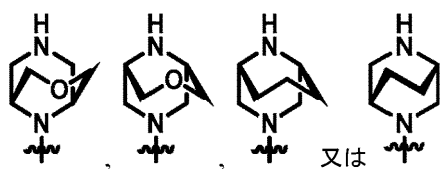


は、

【化 8】



10



又は

20

である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

L は、C₁～6 アルキレン、-O-C₁～6 アルキレン又は C₁～6 アルケニレンである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

L は、-O-メチレン-、-O-エチレン-、-O-イソペンタニレン-、-O-n-プロピレン、-O-(2-メチルプロピレン)-、-O-(2-メチルブチレン)-、-O-(2-エチルブチレン)-、-O-(1,2-ジメチルプロピレン)-又は-O-(3-メチルブチレン)-である、請求項 22 に記載の化合物。

【請求項 24】

R¹ は、ヒドロキシル、ヘテロシクロアルキル又は C₃～8 シクロアルキルであり、各ヘテロシクロアルキル又は C₃～8 シクロアルキルは、R⁵ の 0～3 個の出現で任意選択的に置換されている、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R¹ は、ヒドロキシル、7-（ヘキサヒドロ-1H-ピロリジン）、2-ピロリジン、2-テトラヒドロフラン、2-イミダゾリル、シクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁵ は、独立して、ハロゲン、オキソ、C₁～4 アルキル又はヒドロキシルである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 27】

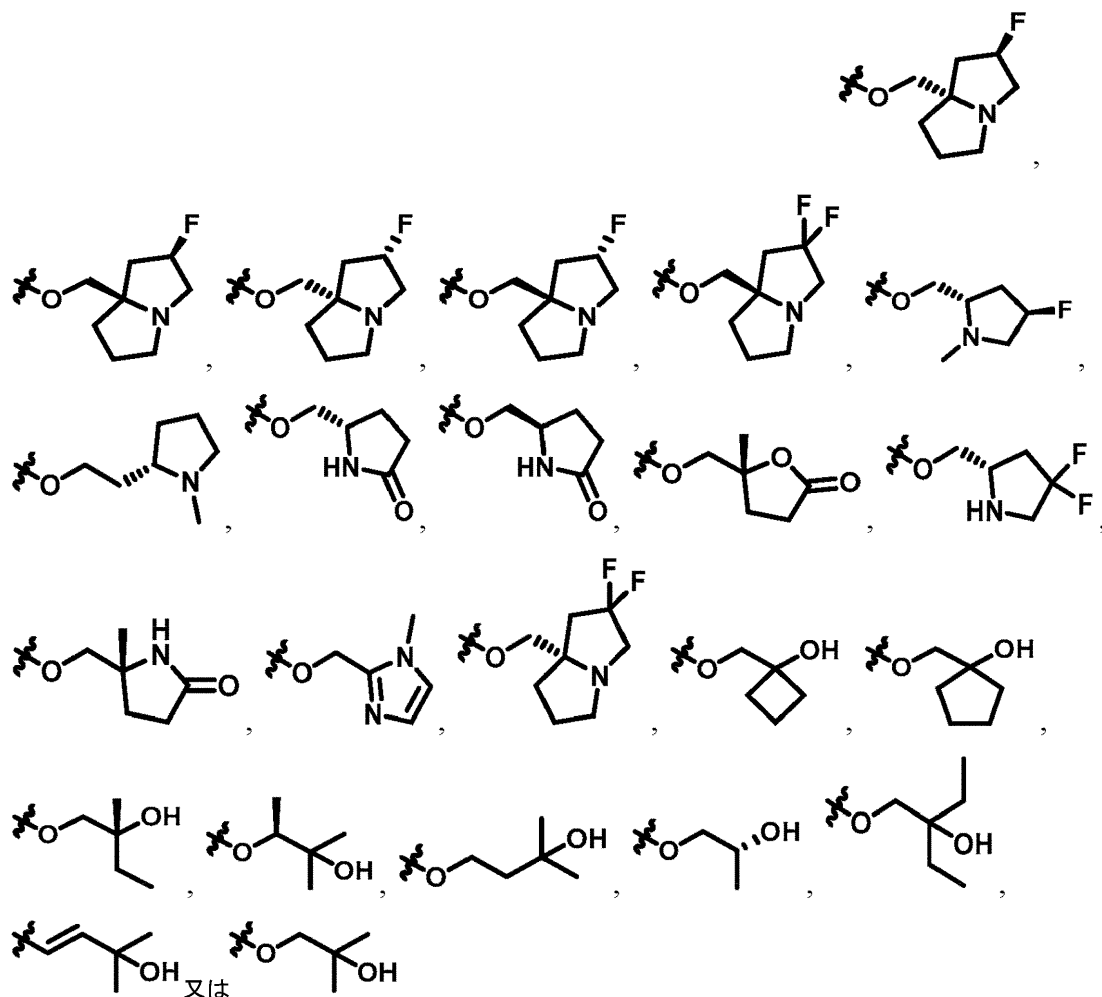
-L-R¹ は、

30

40

50

【化 9】



10

20

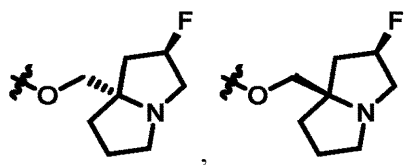
30

である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

— L — R¹ は、

【化 1 0】



40

である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R³ は、R⁶ の 0 ～ 3 個の出現で置換されたアリール又はヘテロアリール（例えば、フェニル又はナフチル）である、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R³ は、R⁶ の 0 ～ 3 個の出現で置換されたフェニル又はナフチルである、請求項 2 9

50

に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^3 は、 R^6 の 0 ～ 3 個の出現で置換された 8-キノリニル、5-キノリニル、4-イソキノリニル、1-イソキノリニル、8-イソキノリニル、4-(1H-インダゾリル)又は7-(1H-インダゾリル)である、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

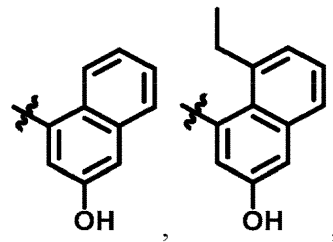
各 R^6 は、独立して、塩素、フッ素、アミノ、シアノ、メチル、エチル、ヒドロキシル、エテニル又はエチニルである、請求項 3 0 又は 3 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

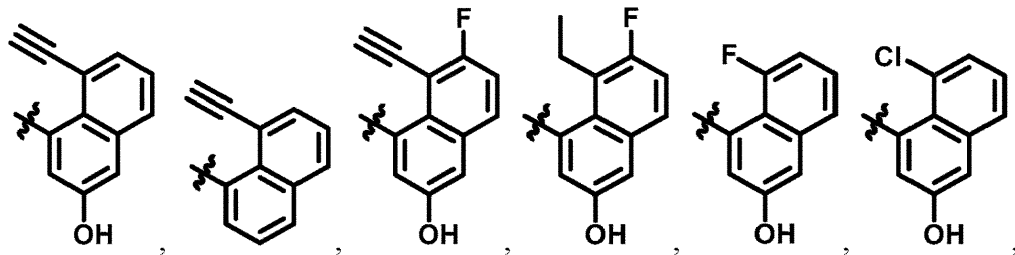
R^3 は、

【化 1 1】

10



20

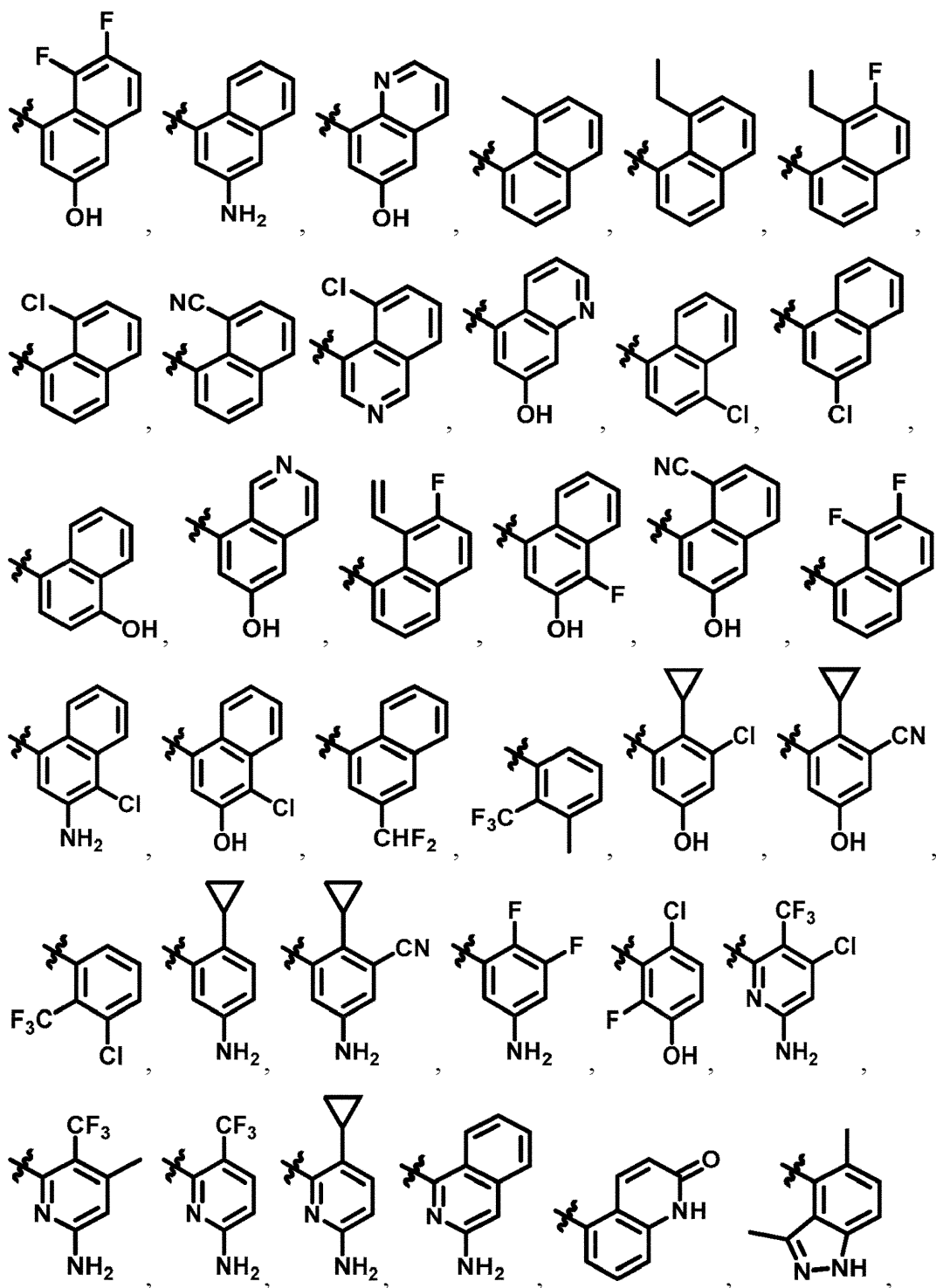


30

40

50

【化 1 2】



10

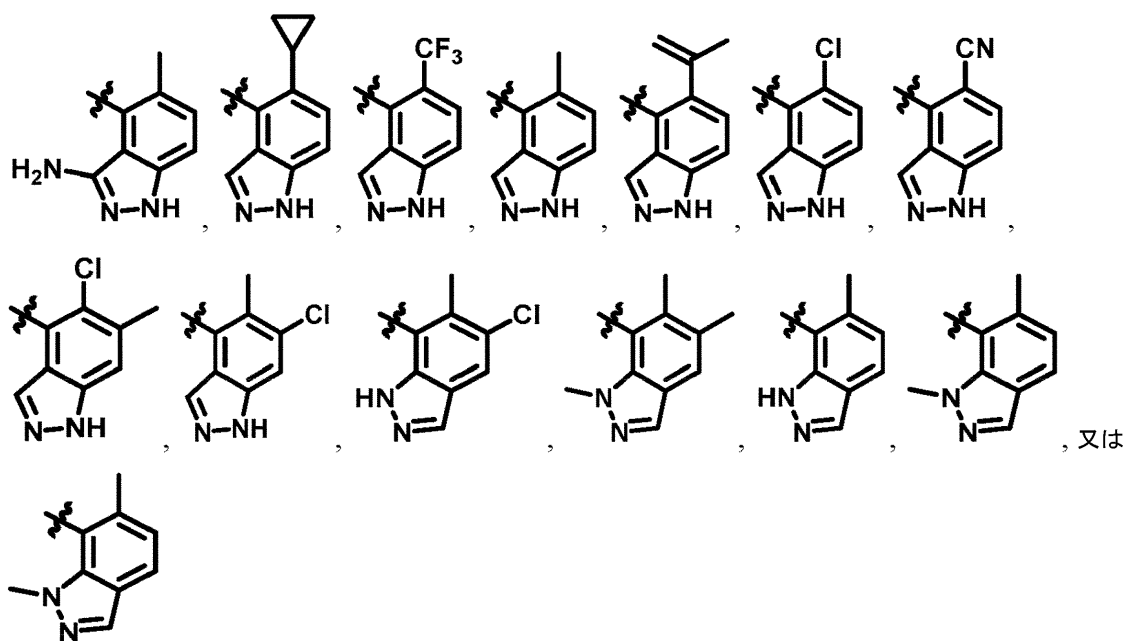
20

30

40

50

【化 1 3】



10

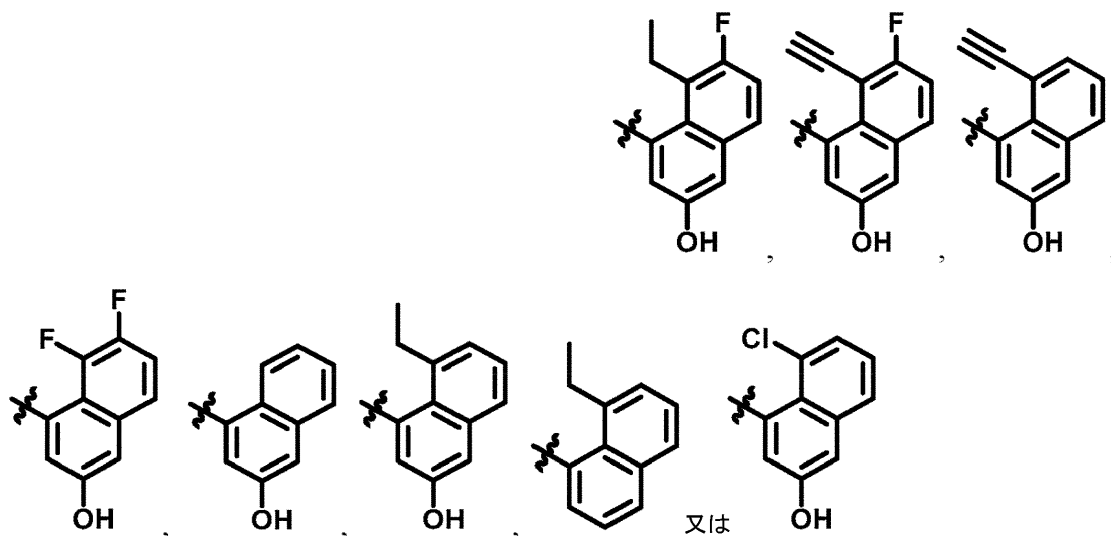
20

である、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^3 は、

【化 1 4】



30

40

である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^2 は、水素、フッ素、塩素、シアノ、アミノ、メチル、エチル又はエテニルである、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^4 は、水素、フッ素、メチル又はヒドロキシルである、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^7 は、水素、メチル又はフッ素である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物

50

物。

【請求項 38】

以下の化合物：

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニルナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) - 8-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニルナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 8-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニルナフタレン-2-オール；

4- (4- ((1 R, 5 S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 6-フルオロ-2- (((2 R, 7 a S) - 2-フルオロテトラヒドロ-1 H-ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) - 5-エチニル-6

10

20

30

40

50

3 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イ

50

- ル) - 6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール;
- 4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール;
- 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール;
- 3-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール;
- 4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール;
- 5-エチル-6-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-(1-フルオロ-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール;
- 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール;
- 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール;
- 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール;
- 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール;
- 4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール;
- 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチルキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール;
- 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-5, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル

8 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イ

50

ル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - ナフトニトリル

の 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 4 0】

薬剤として使用するための、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物の薬学的に許容される塩或いは請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4 1】

癌の治療に使用するための、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

1 つ以上の細胞が K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する癌の治療に使用するための、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記癌は、膵臓癌、大腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合性型癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項 4 1 又は 4 2 に記載の使用のための化合物又は医薬組成物。

20

【請求項 4 4】

癌を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 4 5】

1 つ以上の細胞が K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する癌を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項 4 6】

前記癌は、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、大腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合性型癌、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項 4 4 又は 4 5 に記載の使用。

【請求項 4 7】

癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

40

【請求項 4 8】

癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 3 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、1 つ以上の細胞は、K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する、方法。

【請求項 4 9】

前記癌は、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、大腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合性型癌、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の方法。

50

【請求項 50】

前記癌は、非小細胞肺癌、大腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膨大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌又は黒色腫である、請求項 47 又は 48 に記載の方法。

【請求項 51】

前記癌は、非小細胞肺癌である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

前記癌は、大腸癌である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

前記癌は、膵臓癌である、請求項 50 に記載の方法。

10

【請求項 54】

前記対象は、前記化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に、前記 K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する 1 つ以上の細胞を有すると判定された癌を有する、請求項 47 ～ 53 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、G 1 2 D 突然変異 K R A S タンパク質の阻害剤としての活性を有する化合物を提供する。本開示は、化合物を含む医薬組成物、使用並びに非小細胞肺癌（N S C L C）、大腸癌及び／又は膵臓癌を含むが、それらに限定されない癌などの特定の疾患を治療する方法も提供する。

20

【背景技術】

【0002】

1982 年に最初のヒト癌遺伝子の 1 つとしてのその同定以来（D e r e t a l . , 1982）、K R A S（カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ）は、M A P K シグナル変換経路における重要なノードとして、並行するエフェクター経路（例えば、P I 3 K / A K T）のネットワークにおける形質転換因子として（V o j t e k e t a l . , 1998）且つ抗癌剤の潜在的標的として（M a l u m b r e s e t a l . , 2003）、広範な学術研究及び産業界研究の焦点であった。M A P K 経路の上流及び下流ノードの阻害剤（例えば、E G F R（S r i d h a r e t a l , 2003）、B R A F（H o l d e r f i e l d e t a l , 2014）及びM O K（C a u n t e t a l , 2015）の開発の進歩にもかかわらず、K R A S タンパク質は、直接的阻害に対して耐性であることが歴史的に証明されている。

30

【0003】

K R A S は、細胞外の分裂促進シグナル伝達を細胞内の増殖促進応答と連結させる G タンパク質である。K R A S は、細胞内の「オン／オフ」スイッチとしての役割を果たす。分裂促進因子刺激は、K R A S への G T P の結合を誘導し、立体構造変化をもたらす。それは、K R A S と下流エフェクタータンパク質との相互作用を可能にし、細胞増殖をもたらす。通常、増殖促進シグナル伝達は、G T P アーゼ活性化タンパク質（G A P）の作用によって調節され、それは、K R A S をその G D P 結合型の非増殖性状態に引き戻す。K R A S の突然変異は、これらの G D P 結合型状態と G D P 結合型状態との間の K R A S の調節されたサイクリングを損ない、G D P 結合型活性状態の蓄積及び細胞増殖の失調をもたらす（S i m a n s h u e t a l . , 2017）。

40

【0004】

突然変異 K R A S タンパク質の阻害剤を開発する試みは、タンパク質の表面上における創薬可能なポケットの不在によって歴史的に挫折してきた（C o x e t a l . , 2014）。2013 年に、S h o k a t らは、G D P - K R A S G 1 2 C 上の依然として認識されていないアロステリックポケットに結合し、その後の活性化を妨げた（O s t r e m e t a l . , 2013）、K R A S、K R A S G 1 2 C の一般的な（O ' B r y a n , 2019）発癌突然変異の共有結合性阻害剤を同定した。この発見は、K R A S 阻

50

害剤研究における重要な新しい取り組みをもたらし、それは、最近、ヒト臨床試験への K R A S 阻害剤の参入に至った。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Der et al. , 1982

【非特許文献2】Vojtek et al. , 1998

【非特許文献3】Malumbres et al. , 2003

【非特許文献4】Sridhar et al, 2003

【非特許文献5】Holderfield et al. , 2014

10

【非特許文献6】Caunt et al. , 2015

【非特許文献7】Simanshu et al. , 2017

【非特許文献8】Cox et al. , 2014

【非特許文献9】Ostrem et al. , 2013

【非特許文献10】O' Bryan, 2019

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

いくつかの進歩が K R A S G 1 2 C 阻害剤に関してなされているが、K R A S の阻害剤、特に K R A S G 1 2 D などの他の K R A S の阻害剤を開発するための継続的な関心及び取り組みが存在する。したがって、癌などの疾患の治療のための、K R A S G 1 2 D に対する新しい阻害剤を開発することが必要とされている。

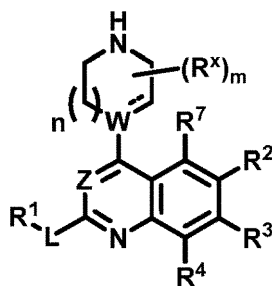
20

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、本出願は、式 (I) :

【化1】



30

(I)

(式中、

【化2】

40

は、単結合又は二重結合であり；

Wは、C、CH又はNであり；

nは、0、1、2又は3であり；

mは、0、1、2、3又は4であり；

各 R^x は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₁~4ハロアルキル、-T-R^yであるか、又は2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成することができ、架橋は、-C₁~4アルキレン、-O-C₁~4アルキレ

50

ン、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン $-O-C_1 \sim 4$ アルキレン $-$ 又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン $-S-C_1 \sim 4$ アルキレン $-$ の1つから選択され；

Zは、CH、CR'又はNであり；

R'は、ハロゲン、シアノ又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

Lは、結合、 $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン、 $-O-C_1 \sim 6$ アルキレン、 $-S-C_1 \sim 6$ アルキレン、 NR^2 、O又はSであり；

R^1 は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は R^5 の0～3個の出現で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はシアノであり；

R^3 は、 R^6 の0～4個の出現で任意選択的に置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

R^4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又はシアノであり；

各 R^5 は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル又は $-T-R^y$ であり；

各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル又は $C_3 \sim 7$ シクロアルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

Tは、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン $-C(O)-$ であり；

R^y は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ又はアミノであり；及び

R^z は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり；

WがNである場合、

【化3】

は、単結合であり、mは、2、3又は4であり、及び2つの R^x は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン $-O-C_1 \sim 4$ アルキレン $-$ 又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン $-S-C_1 \sim 4$ アルキレン $-$ の1つから選択される）

の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩を対象とする。

【0008】

第2の態様において、式Iの化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0009】

第3の態様において、癌（例えば、NSCLC、大腸癌又は膵臓癌）の治療に使用するための、本明細書で記載されるような式Iの化合物若しくは前記化合物の薬学的に許容される塩又は医薬組成物が本明細書で提供される。

【0010】

ここで、本開示の実施形態に詳細に言及する。本開示の特定の実施形態が記載されるが、本開示の実施形態をそれらの記載された実施形態に限定することが意図されないことが理解されるであろう。反対に、本開示の実施形態への言及は、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本開示の実施形態の趣旨及び範囲内に包含され得るような代替形態、修正形態及び均等物を包含することを意図される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

10

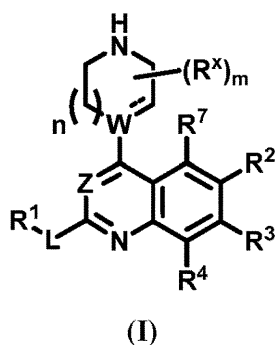
20

30

40

50

実施形態 1 として、式 (I) :
【化 4】



10

(式中、
【化 5】

—

は、単結合又は二重結合であり；

20

W は、C、CH 又は N であり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

m は、0、1、2、3 又は 4 であり；

各 R^x は、ヒドロキシル、ハロゲン、オキソ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $-T-R^y$ であるか、又は 2 つの R^x は、一緒になって架橋環を形成することができ、架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-O-C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 4}$ アルキレン-又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $S-C_{1\sim 4}$ アルキレン-の 1 つから選択され；

Z は、CH、 CR' 又は N であり；

R' は、ハロゲン、シアノ又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

30

L は、結合、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $C_{1\sim 6}$ アルケニレン、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 $-S-C_{1\sim 6}$ アルキレン、 NR^z 、O 又は S であり；

R^1 は、ヒドロキシル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又は R^5 の 0～3 個の出現で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R^2 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又はシアノであり；

R^3 は、 R^6 の 0～4 個の出現で任意選択的に置換されたアリール又はヘテロアリールであり；

R^4 は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又はシアノであり；

40

各 R^5 は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又は $-T-R^y$ であり；

各 R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 4}$ アルケニル、 $C_{2\sim 4}$ アルキニル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル又は $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルであり；

R^7 は、水素、ハロゲン又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

T は、 $C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $C(O)-$ であり；

R^y は、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ又はアミノであり；及び

50

R^Z は、水素又は $C_{1\sim 4}$ アルキルであり；

W が N である場合、

【化 6】

二

は、単結合であり、m は、2、3 又は 4 であり、及び 2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 4}$ アルキレン-又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $S-C_{1\sim 4}$ アルキレン-の 1 つから選択される) の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩が本明細書で提供される。

10

【0012】

実施形態 2 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Z は、CH である。

【0013】

実施形態 3 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Z は、 CR' である。実施形態 4 として、実施形態 3 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R' は、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル又はシアノである。実施形態 5 として、実施形態 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R' は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル又はシアノ（例えば、フルオロ又はクロロ）である。

20

【0014】

実施形態 7 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Z は、N である。

【0015】

実施形態 8 として、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、W は、N である。

【0016】

実施形態 9 として、実施形態 8 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、n は、1 であり、及び m は、2 である。

【0017】

実施形態 10 として、実施形態 9 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン-、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-$ 、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 4}$ アルキレン-、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $S-C_{1\sim 4}$ アルキレン-又は $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $S-$ の 1 つから選択される。実施形態 11 として、実施形態 10 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、メチレン、エチレン、プロピレン又は $-メチレン-O-メチレン-$ の 1 つから選択される。実施形態 12 として、実施形態 11 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレンである。実施形態 13 として、実施形態 12 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、メチレンである。実施形態 14 として、実施形態 12 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、エチレンである。実施形態 15 として、実施形態 12 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、プロピレンである。

30

【0018】

実施形態 16 として、実施形態 10 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2 つの R^X は、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、 $-C_{1\sim 4}$ アルキレン- $O-C_{1\sim 4}$ アルキレン（例えば、 $-メチレン-O-メチレン-$ ）である。

40

【0019】

実施形態 17 として、実施形態 8 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、n は

50

、1であり、及びmは、3である。

【0020】

実施形態18として、実施形態17に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、1つのR^xは、ハロゲン（例えば、フッ素）、C₁～4アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、シアノ、オキソ又は-T-R^y（例えば、-CH₂OH若しくは-CH₂CN）であり、及び他の2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、-C₁～4アルキレン-（例えば、メチレン若しくはエチレン）又は-C₁～4アルキレン-O-C₁～4アルキレン（例えば、-メチレン-O-メチレン-）である。

【0021】

実施形態19として、実施形態18に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、1つのR^xは、オキソであり、及び他の2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、-C₁～4アルキレン（例えば、エチレン）である。実施形態20として、実施形態18に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、1つのR^xは、ハロゲン（例えば、フッ素）であり、及び他の2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、-C₁～4アルキレン-（例えば、エチレン）である。

10

【0022】

実施形態21として、実施形態8に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、nは、1であり、及びmは、4である。

【0023】

実施形態22として、実施形態21に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2つのR^xは、それぞれ独立して、C₁～4アルキル（例えば、メチル）であり、及び他の2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、C₁～4アルキレン（例えば、エチレン）又は-C₁～4アルキレン-O-C₁～4アルキレン-（例えば、-メチレン-O-メチレン-）である。

20

【0024】

実施形態23として、実施形態8に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、nは、2であり、mは、2である。

【0025】

実施形態24として、実施形態23に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、-C₁～4アルキレン-（例えば、エチレン）である。実施形態25として、実施形態24に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、エチレンである。

30

【0026】

実施形態26として、実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Wは、Cである。実施形態27として、実施形態26に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、

【化7】

40

は、二重結合である。

【0027】

実施形態28として、実施形態26又は27に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、nは、1であり、及びmは、2である。

【0028】

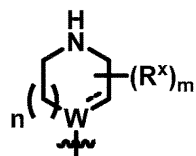
実施形態29として、実施形態28に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、2つのR^xは、一緒になって架橋環を形成し、架橋は、C₁～4アルキレン（例えば、エチレン）である。

【0029】

50

実施形態 30 として、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、

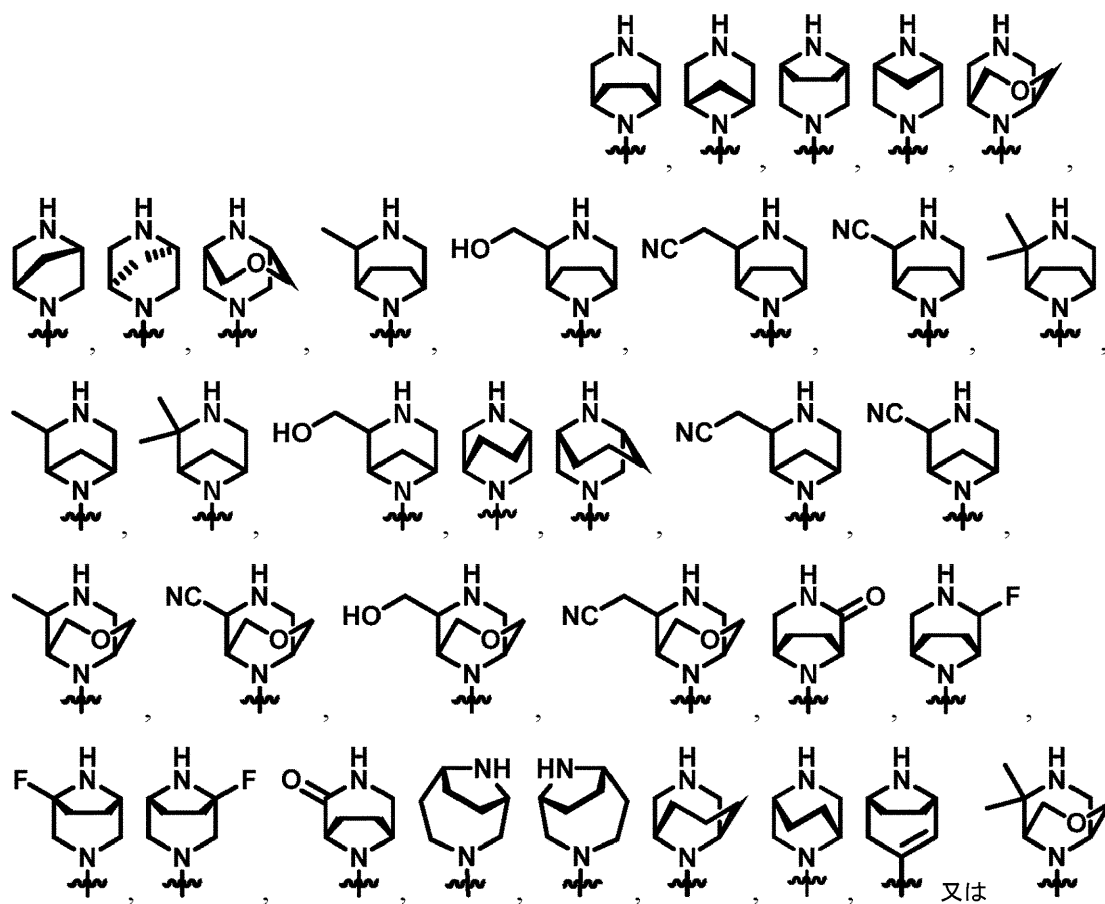
【化 8】



は、

10

【化 9】



20

30

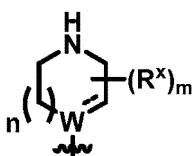
である。

【0030】

実施形態 31 として、実施形態 30 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、

40

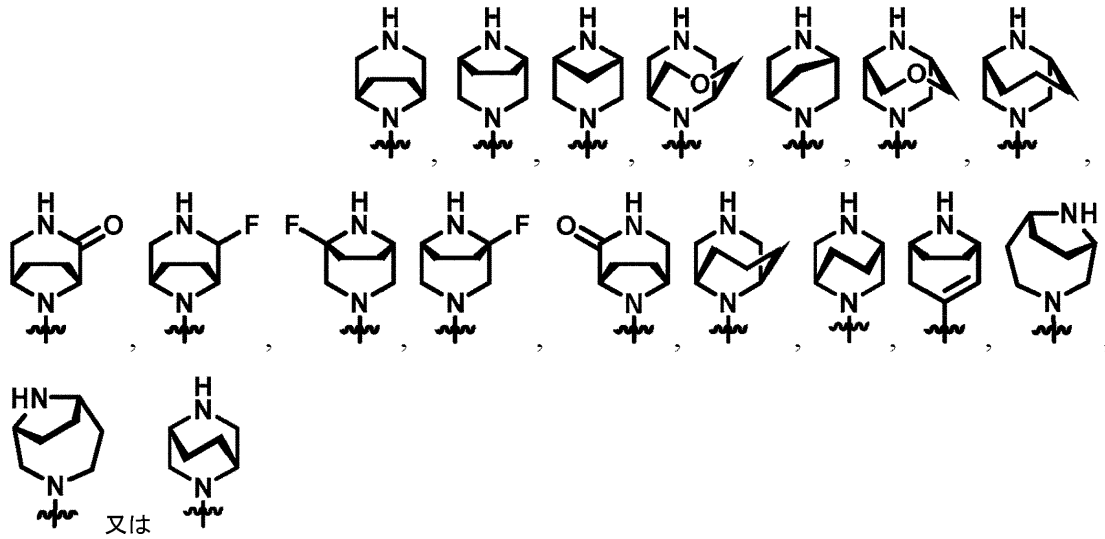
【化 10】



は、

50

【化 1 1】



10

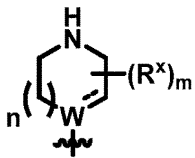
である。

【0031】

実施形態 3 2 として、実施形態 3 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、

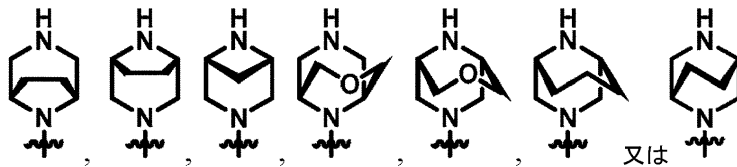
20

【化 1 2】



は、

【化 1 3】



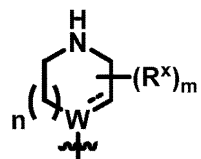
30

である。

【0032】

実施形態 3 3 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、

【化 1 4】

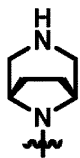


40

は、

50

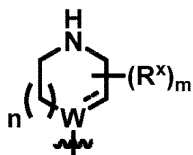
【化 1 5】



である。実施形態 3 4 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

【化 1 6】

10



は、

【化 1 7】

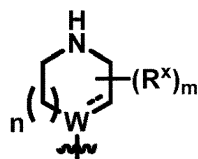
20



である。実施形態 3 5 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

【化 1 8】

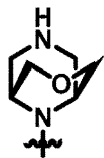
30



は、

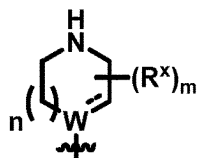
【化 1 9】

40



である。実施形態 3 6 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

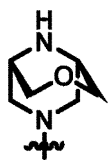
【化 2 0】



50

は、

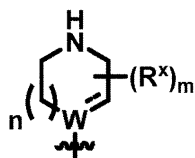
【化 2 1】



である。実施形態 3 7 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

10

【化 2 2】



は、

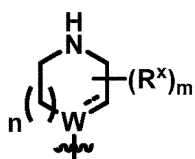
【化 2 3】



20

である。実施形態 3 8 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

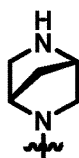
【化 2 4】



30

は、

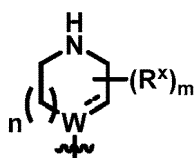
【化 2 5】



40

である。実施形態 3 9 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

【化 2 6】



50

は、

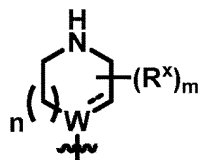
【化 2 7】



である。実施形態 4 0 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

10

【化 2 8】



は、

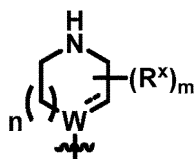
【化 2 9】



20

である。実施形態 4 1 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

【化 3 0】



30

は、

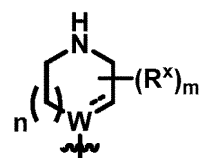
【化 3 1】



40

である。実施形態 4 2 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

【化 3 2】



50

は、

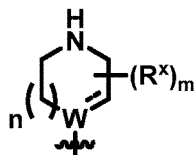
【化 3 3】



である。実施形態 4 3 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

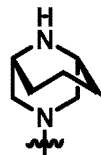
10

【化 3 4】



は、

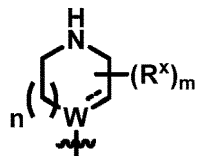
【化 3 5】



20

である。実施形態 4 4 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

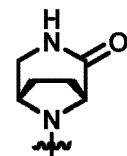
【化 3 6】



30

は、

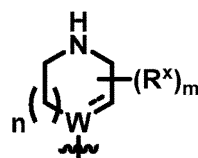
【化 3 7】



40

である。実施形態 4 5 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

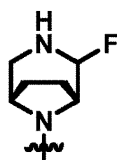
【化 3 8】



50

は、

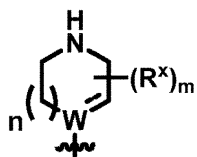
【化 3 9】



である。実施形態 4 6 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

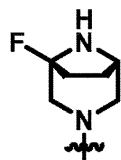
10

【化 4 0】



は、

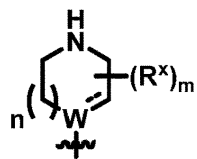
【化 4 1】



20

である。実施形態 4 7 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

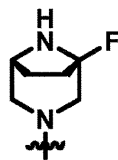
【化 4 2】



30

は、

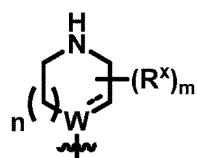
【化 4 3】



40

である。実施形態 4 8 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

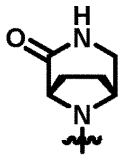
【化 4 4】



50

は、

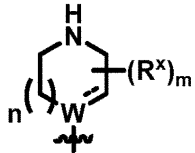
【化 4 5】



である。実施形態 4 9 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
こで、

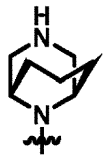
10

【化 4 6】



は、

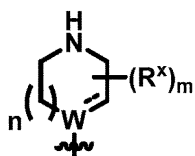
【化 4 7】



20

である。実施形態 5 0 として、実施形態 3 0 に記載の化合物が本明細 3 書で提供され、こ
こで、

【化 4 8】



30

は、

【化 4 9】



40

である。

【0 0 3 3】

実施形態 5 1 として、実施形態 1 ～ 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提
供され、ここで、L は、 $-O-C_{1\sim 6}$ アルキレン（例えば、 $-O-$ メチレン $-$ 、 $-O-$
エチレン $-$ 、 $-O-$ イソペンタニレン $-$ 、 $-O-n$ -プロピル $-$ 、 $-O-(2-$ メチルプロ
ピル $)-$ 、 $-O-(2-$ メチルブチル $)-$ 、 $-O-(2-$ エチルブチル $)-$ 、 $-O-1,$
 $2-$ ジメチルプロピル $-$ 又は $-O-(3-$ メチルブチル $)-$ ）である。実施形態 5 2 とし
て、実施形態 5 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、L は、 $-O-$ メチレン

50

又は－Ｏ－エチレンである。実施形態５３として、実施形態５２に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Ｌは、－Ｏ－メチレンである。実施形態５４として、実施形態５２に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、Ｌは、－Ｏ－エチレンである。

【００３４】

実施形態５５として、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルである。実施形態５６として、実施形態５５に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）、２－ピロリジン又は２－テトラヒドロフラニルである。

【００３５】

実施形態５７として、実施形態５６に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である。実施形態５８として、実施形態５７に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の１個の出現で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である。実施形態５９として、実施形態５８に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^5 は、ハロゲン（例えば、フッ素）である。

【００３６】

実施形態６０として、実施形態５７に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の２個の出現で置換された７－（ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピロリジン）である。実施形態６１として、実施形態６０に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、両方の R^5 は、ハロゲン（例えば、フッ素）である。

【００３７】

実施形態６２として、実施形態５６に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で置換された２－ピロリジンである。実施形態６３として、実施形態６２に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の１個の出現で置換された２－ピロリジンである。実施形態６４として、実施形態６３に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル又はオキソである。実施形態６５として、実施形態６４に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^5 は、フッ素、塩素、メチル又はオキソである。

【００３８】

実施形態６６として、実施形態６２に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の２個の出現で置換された２－ピロリジンである。実施形態６７として、実施形態６６に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各 R^5 は、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル又はオキソである。実施形態６８として、実施形態６７に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各 R^5 は、フッ素、メチル又はオキソである。

【００３９】

実施形態６９として、実施形態５６に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で置換された２－テトラヒドロフラニルである。実施形態７０として、実施形態６９に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の２個の出現で置換された２－テトラヒドロフラニルである。実施形態７１として、実施形態７０に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、１つの R^5 は、オキソであり、及び他の R^5 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【００４０】

実施形態７２として、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で任意選択的に置換されたヘテロアリールである。実施形態７３として、実施形態７２に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の０～３個の出現で任意選択的に置換された２－イミダゾリルである。実施形態７４として、実施形態７３に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の１個の出現で任意選択的に置換された２－イミダゾリルである。実施形態７５として、実施形態７４に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^5 は、 $C_1\sim$

10

20

30

40

50

4 アルキル（例えば、メチル）である。

【0041】

実施形態76として、実施形態1～54のいずれか1つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の0～3個の出現で置換された $C_3\sim 8$ シクロアルキルである。実施形態77として、実施形態76に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の0～3個の出現で置換されたシクロプロピル、シクロブチル又はシクロペンチルである。

【0042】

実施形態78として、実施形態77に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の0～3個の出現で置換されたシクロプロピルである。実施形態79として、実施形態78に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の1個の出現で置換されたシクロプロピルである。実施形態80として、実施形態79に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^5 は、ハロゲン（例えば、フッ素若しくは塩素）又はヒドロキシルである。

10

【0043】

実施形態81として、実施形態77に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の0～3個の出現で置換されたシクロブチルである。実施形態82として、実施形態81に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の1個の出現で置換されたシクロブチルであり、 R^5 は、ヒドロキシルである。

20

【0044】

実施形態83として、実施形態77に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の0～3個の出現で置換されたシクロペンチルである。実施形態84として、実施形態83に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、 R^5 の1個の出現で置換されたシクロペンチルであり、 R^5 は、ヒドロキシルである。

【0045】

実施形態85として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-$ イソペンタニレン（すなわち $-O-2$ ，2-ジメチルエチレン）である。実施形態86として、実施形態85に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

30

【0046】

実施形態87として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-n-$ プロピルである。実施形態88として、実施形態87に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0047】

実施形態89として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-(2-$ メチルプロピル)である。実施形態90として、実施形態89に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0048】

実施形態91として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-(2-$ メチルブチル)である。実施形態92として、実施形態91の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

40

【0049】

実施形態93として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-(2-$ エチルブチル)である。実施形態94として、実施形態93に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0050】

実施形態95として、実施形態51に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 L は、 $-O-1$ ，2-ジメチルプロピルである。実施形態96として、実施形態95に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0051】

50

実施形態 97 として、実施形態 51 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、L は、 $-O-$ (3-メチルブチル) である。実施形態 98 として、実施形態 97 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0052】

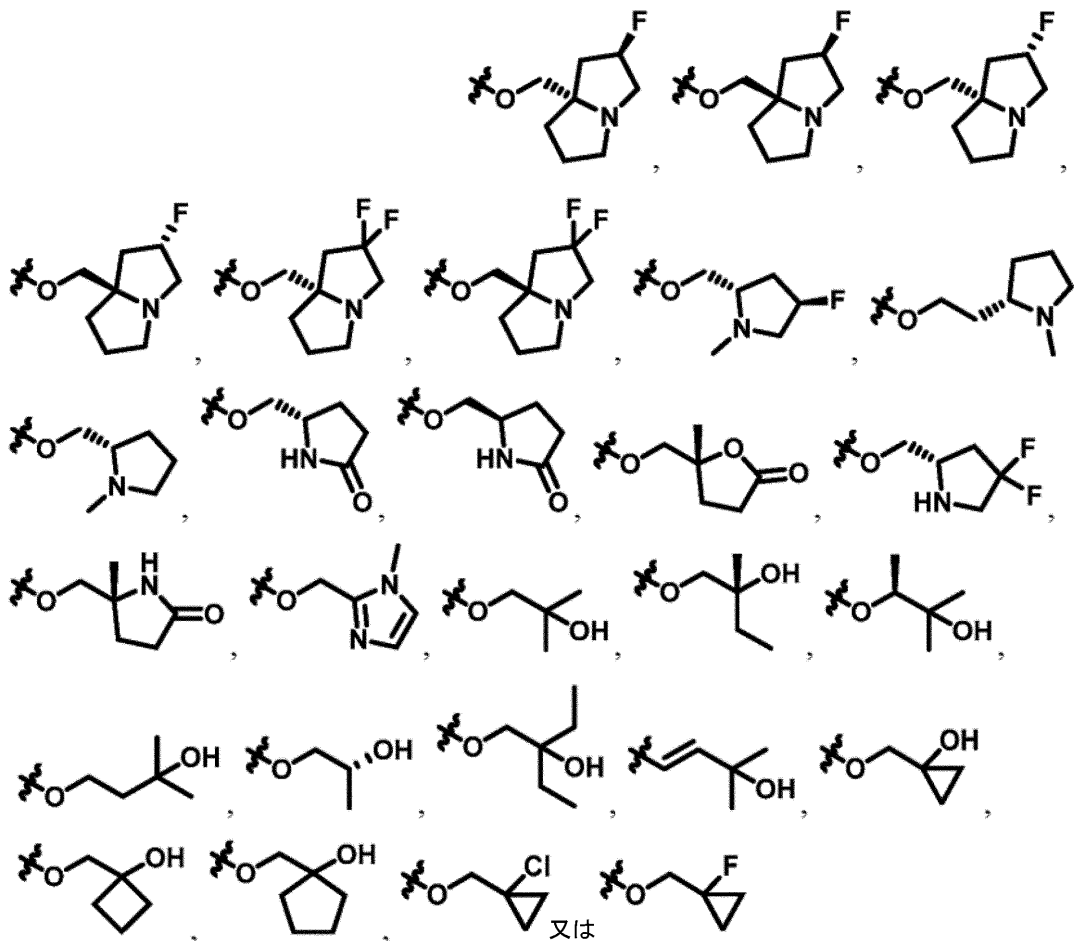
実施形態 99 として、実施形態 51 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、L は、 $C_1 \sim 6$ アルケニレン (例えば、3-メチルブテン-1-イル) である。実施形態 100 として、実施形態 99 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^1 は、ヒドロキシルである。

【0053】

実施形態 101 として、実施形態 1 ~ 100 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 $-L-R^1$ は、

10

【化 50】



20

30

40

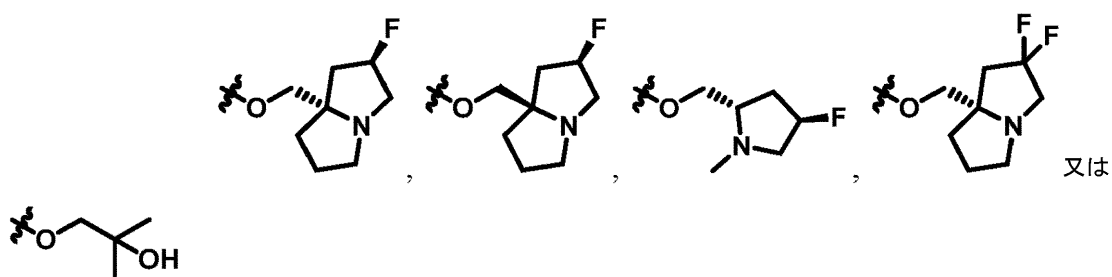
である。

【0054】

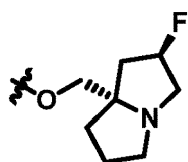
実施形態 102 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 $-L-R^1$ は、

50

【化 5 2】

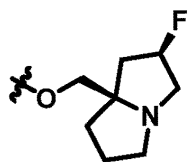


【化 5 3】

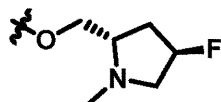


50

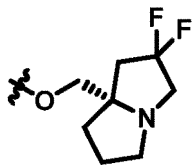
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 5 4】



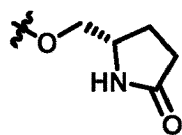
である。実施形態 106 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 5 5】



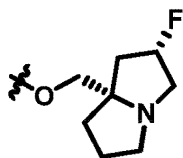
である。実施形態 107 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 5 6】



である。実施形態 108 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 5 7】



である。実施形態 109 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 5 8】



である。実施形態 110 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

10

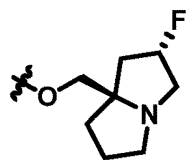
20

30

40

50

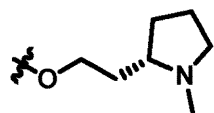
【化 5 9】



である。実施形態 1 1 1 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

【化 6 0】

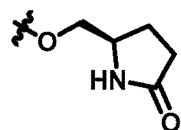
10



である。実施形態 1 1 2 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

【化 6 1】

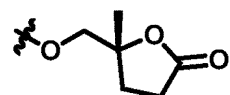
20



である。実施形態 1 1 3 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

【化 6 2】

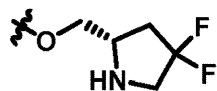
30



である。実施形態 1 1 4 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

【化 6 3】

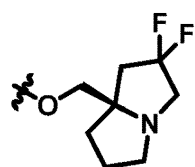
40



である。実施形態 1 1 5 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

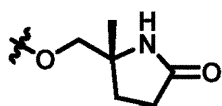
【化 6 4】

50



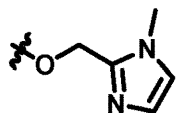
である。実施形態 1 1 6 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、

ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 6 5】

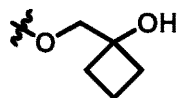


である。実施形態 117 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 6 6】

10

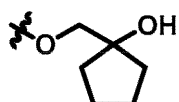


である。実施形態 118 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 6 7】



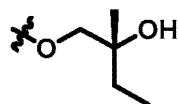
20

である。実施形態 119 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 6 8】



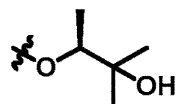
30

である。実施形態 120 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 6 9】



である。実施形態 121 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、
【化 7 0】

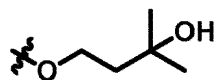
40



である。実施形態 122 として、実施形態 101 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

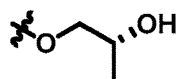
50

【化 7 1】



である。実施形態 1 2 3 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

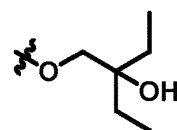
【化 7 2】



10

である。実施形態 1 2 4 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

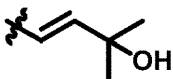
【化 7 3】



20

である。実施形態 1 2 5 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

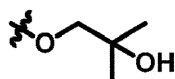
【化 7 4】



30

である。実施形態 1 2 6 として、実施形態 1 0 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 $-L-R^1$ は、

【化 7 5】



である。

40

【0 0 5 7】

実施形態 1 2 7 として、実施形態 1 ～ 1 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書
で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 0 ～ 3 個の出現で置換されたアリール（例えば、フ
ェニル又はナフチル）である。実施形態 1 2 8 として、実施形態 1 2 7 に記載の化合物が
本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 1 個の出現で置換されたアリールである。

【0 0 5 8】

実施形態 1 2 9 として、実施形態 1 2 8 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで
、 R^3 は、 R^6 の 1 個の出現で置換されたナフチルである。実施形態 1 3 0 として、実施
形態 1 2 9 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、ハロゲン、アミノ、
シアノ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル（例えば、メチル若しくはエチル）、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル（

50

例えば、トリフルオロメチル若しくはジフルオロメチル)、ヒドロキシル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル (例えば、2-エテニル) 又は $C_2 \sim 4$ アルキニル (例えば、2-エチニル) である。実施形態 131 として、実施形態 130 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、フッ素、塩素、アミノ、シアノ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ヒドロキシ、2-エテニル又は 2-エチニルである。実施形態 132 として、実施形態 131 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、フッ素又は塩素である。実施形態 133 として、実施形態 131 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、メチル又はエチルである。実施形態 134 として、実施形態 131 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、ヒドロキシルである。実施形態 135 として、実施形態 131 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、トリフルオロメチル又はジフルオロメチルである。

10

【0059】

実施形態 136 として、実施形態 127 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 2 個の出現で置換されたアリールである。

【0060】

実施形態 137 として、実施形態 136 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 2 個の出現で置換されたナフチルである。実施形態 138 として、実施形態 137 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ヒドロキシル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、シアノ又はアミノである。実施形態 139 として、実施形態 138 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ヒドロキシル、2-エチニル、メチル、エチル、フッ素、塩素、2-エテニル、シアノ又はアミノ ($-NH_2$) である。

20

【0061】

実施形態 140 として、実施形態 136 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 2 個の出現で置換されたフェニルである。実施形態 141 として、実施形態 140 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル又はアミノである。実施形態 142 として、実施形態 141 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、トリフルオロメチル、メチル、塩素、シクロプロピル又はアミノ ($-NH_2$) である。

30

【0062】

実施形態 143 として、実施形態 127 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 3 個の出現で置換されたアリールである。

【0063】

実施形態 144 として、実施形態 143 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 3 個の出現で置換されたナフチルである。実施形態 145 として、実施形態 144 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ヒドロキシル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、 $C_1 \sim 4$ アルキル又はハロゲンである。実施形態 146 として、実施形態 145 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ヒドロキシル、2-エチニル、メチル、エチル、フッ素又は塩素である。

40

【0064】

実施形態 147 として、実施形態 143 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の 3 個の出現で置換されたフェニルである。実施形態 148 として、実施形態 147 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、シアノ又はアミノである。実施形態 149 として、実施形態 148 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各出現の R^6 は、ヒドロキシル、2-エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、フッ素、塩素、シアノ又はアミノである。

【0065】

実施形態 150 として、実施形態 1~126 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書

50

で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換されたヘテロアリアルである。実施形態151として、実施形態150に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された2-ピリジニル、8-キノリニル、5-キノリニル、4-イソキノリニル、1-イソキノリニル、8-イソキノリニル、4-(1H-インダゾリル)又は7-(1H-インダゾリル)である。

【0066】

実施形態152として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された2-ピリジニルである。実施形態153として、実施形態152に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の2個の出現で置換された2-ピリジニルである。実施形態154として、実施形態153に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、アミノ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル又は $C_3\sim 7$ シクロアルキルである。実施形態155として、実施形態154に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、アミノ、トリフルオロメチル又はシクロプロピルである。

10

【0067】

実施形態156として、実施形態152に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の3個の出現で置換された2-ピリジニルである。実施形態157として、実施形態156に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、アミノ、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル又は $C_3\sim 7$ シクロアルキルである。実施形態158として、実施形態157に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、アミノ、トリフルオロメチル、メチル又はシクロプロピルである。

20

【0068】

実施形態159として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された8-キノリニルである。実施形態160として、実施形態159に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された8-キノリニルであり、 R^6 は、ヒドロキシルである。

【0069】

実施形態161として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された5-キノリニルである。実施形態162として、実施形態161に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された5-キノリニルであり、 R^6 は、ヒドロキシルである。実施形態162として、実施形態161に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された5-キノリニルであり、 R^6 は、オキソである。

30

【0070】

実施形態163として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された4-イソキノリニルである。実施形態164として、実施形態163に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された4-イソキノリニルであり、 R^6 は、ハロゲン（例えば、塩素）である。

【0071】

実施形態165として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された8-イソキノリニルである。実施形態166として、実施形態165に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された8-イソキノリニルであり、 R^6 は、ヒドロキシルである。

40

【0072】

実施形態167として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された1-イソキノリニルである。実施形態168として、実施形態167に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された1-イソキノリニルであり、 R^6 は、アミノ（ $-NH_2$ ）である。

50

【0073】

実施形態169として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された4-（1H-インダゾリル）である。実施形態170として、実施形態169に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された4-（1H-インダゾリル）である。実施形態171として、実施形態170に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、ハロ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、シアノ又は $C_1\sim 4$ アルケニルである。実施形態172として、実施形態171に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、メチル、シクロプロピル、塩素、トリフルオロメチル、シアノ又は2-メチルプロパー-1-エニルである。

10

【0074】

実施形態173として、実施形態169に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の2個の出現で置換された4-（1H-インダゾリル）である。実施形態174として、実施形態173に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各 R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル、ハロゲン又はアミノである。実施形態175として、実施形態174に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、各 R^6 は、メチル、塩素又はアミノである。

【0075】

実施形態176として、実施形態151に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の0～3個の出現で置換された7-（1H-インダゾリル）である。実施形態177として、実施形態176に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の1個の出現で置換された7-（1H-インダゾリル）である。実施形態178として、実施形態177に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

20

【0076】

実施形態179として、実施形態176に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の2個の出現で置換された7-（1H-インダゾリル）である。実施形態180として、実施形態179に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、両方の R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。実施形態181として、実施形態180に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、1つの R^6 は、ハロ（例えば、クロロ）であり、及び他の R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

30

【0077】

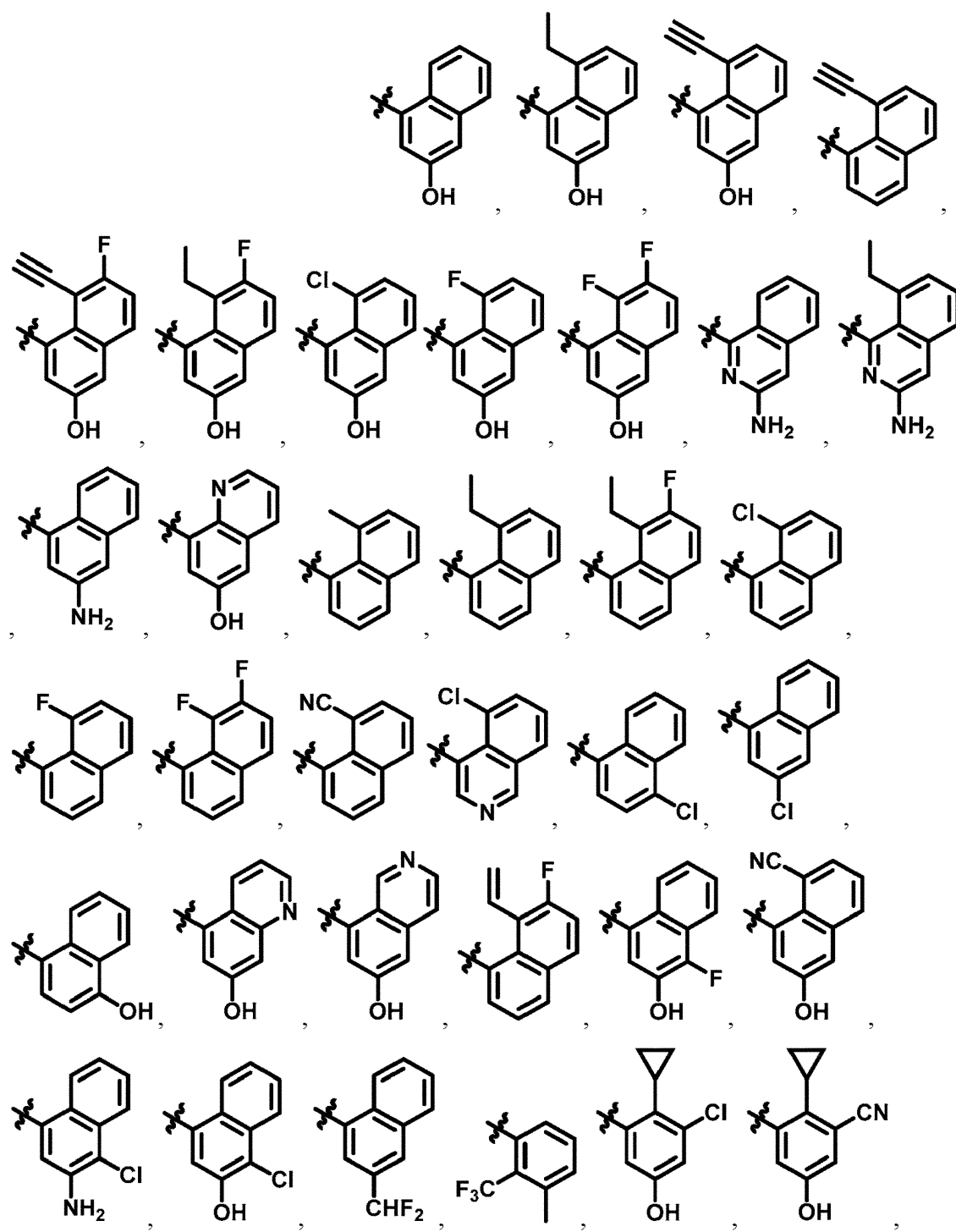
実施形態182として、実施形態176に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、 R^6 の3個の出現で置換された7-（1H-インダゾリル）である。実施形態183として、実施形態182に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、3つ全ての R^6 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0078】

実施形態184として、実施形態1～183のいずれか1つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

40

【化 7 6】



10

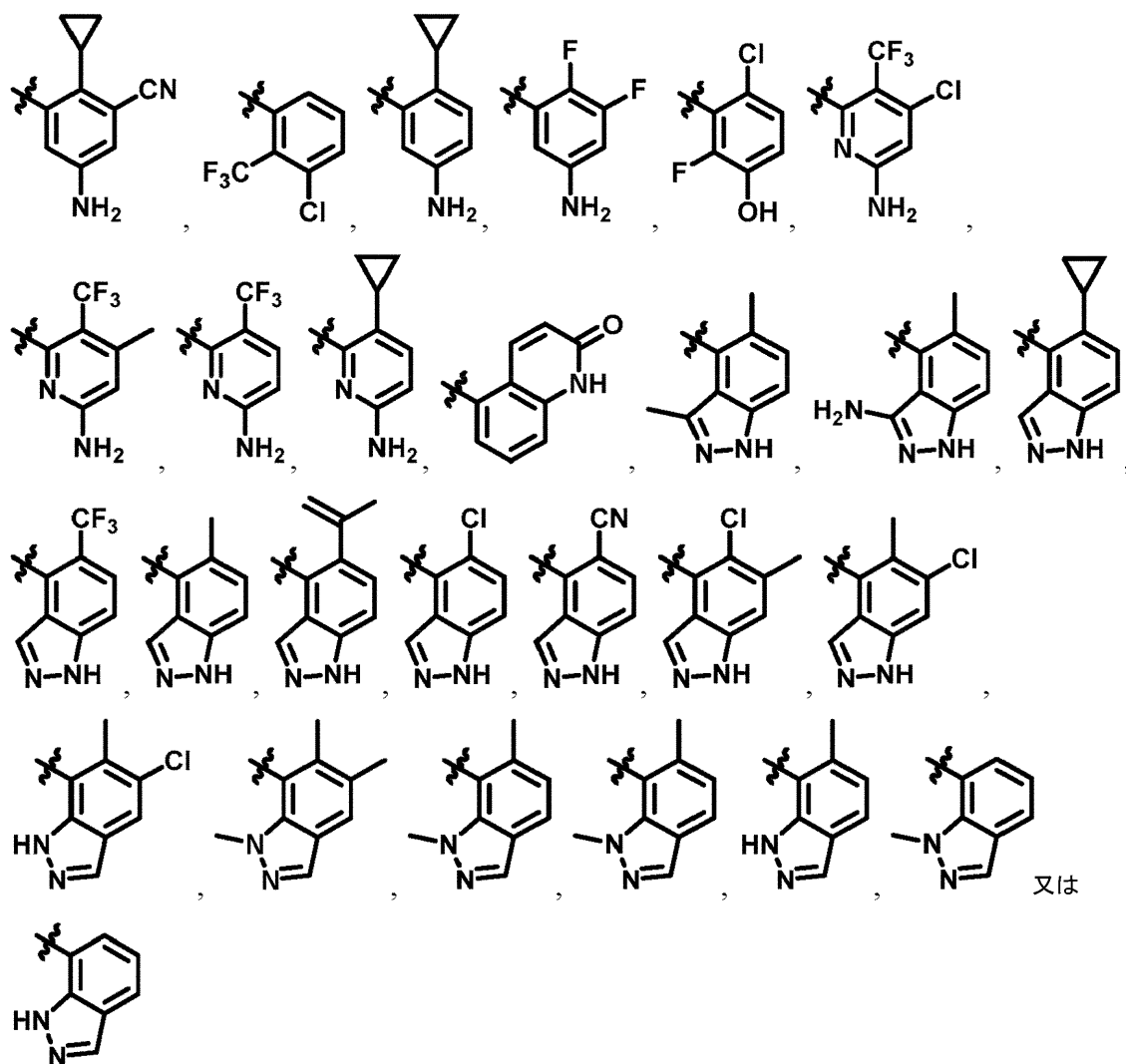
20

30

40

50

【化 7 7】



10

20

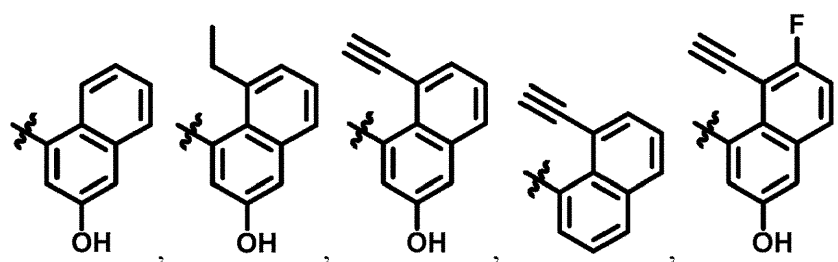
30

である。

【0079】

実施形態 185 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

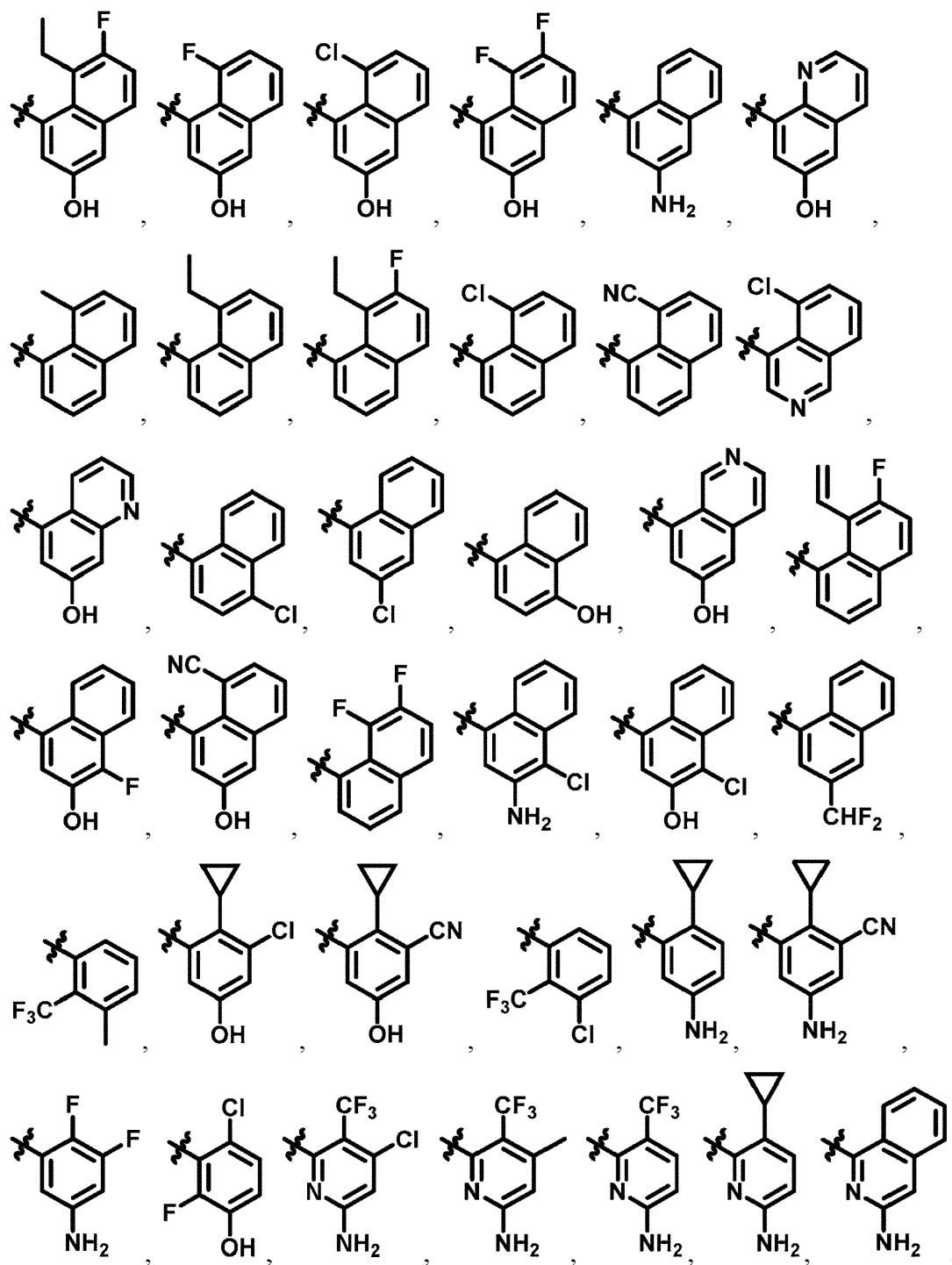
【化 7 8】



40

50

【化 7 9】



10

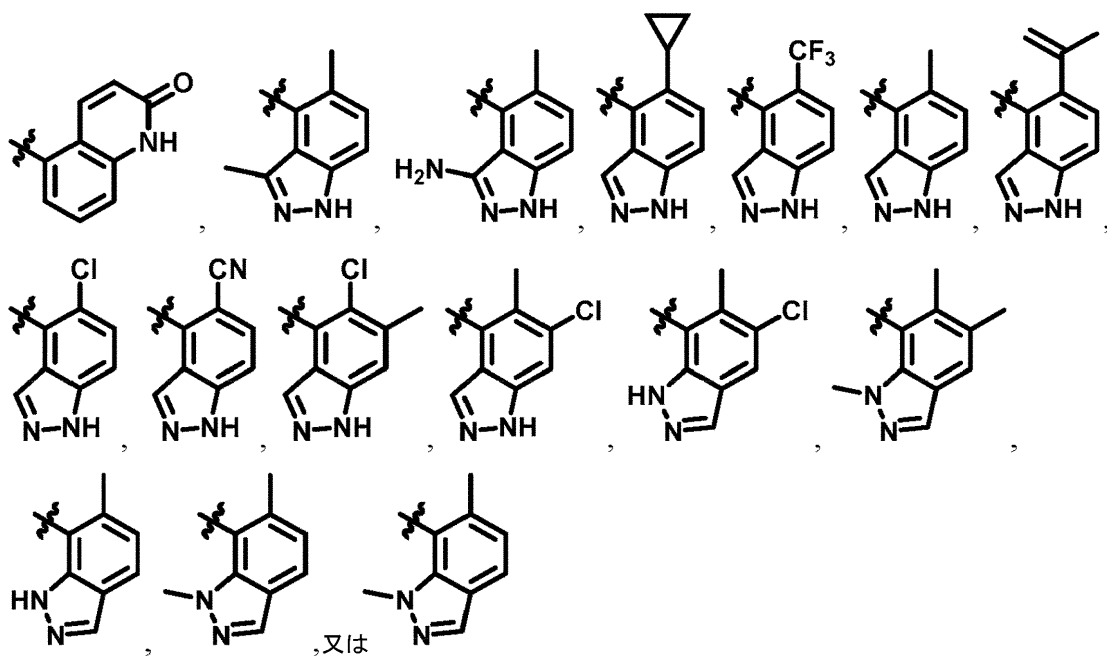
20

30

40

50

【化 8 0】



10

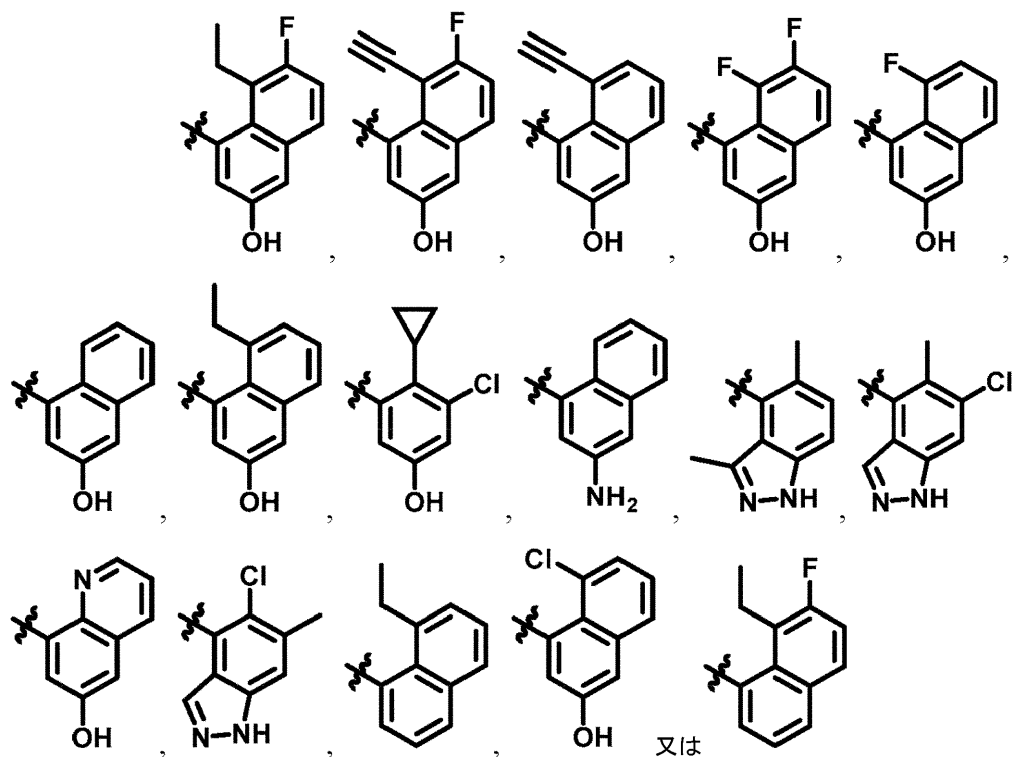
20

である。

【0080】

実施形態 186 として、実施形態 185 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

【化 8 1】



30

40

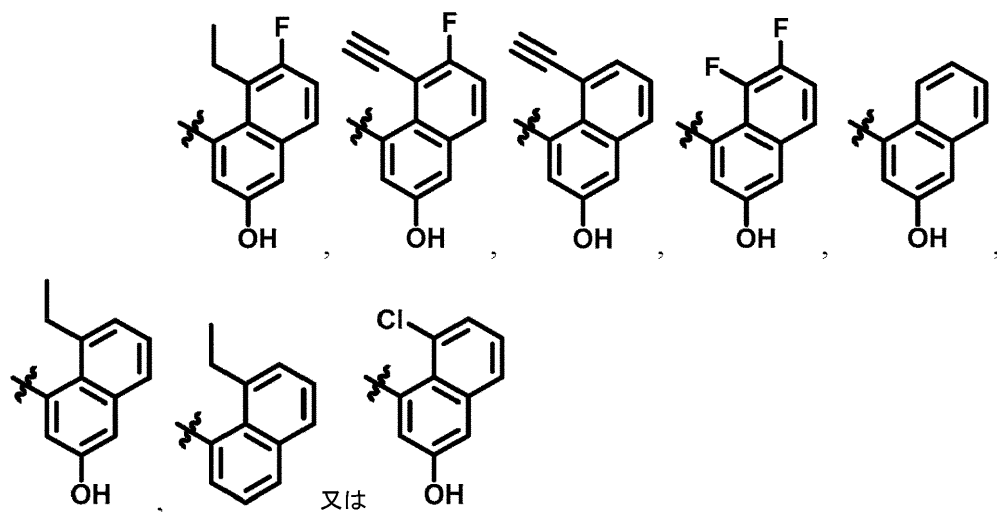
である。

【0081】

実施形態 187 として、実施形態 186 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

50

【化 8 2】



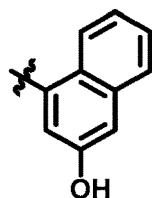
である。

【 0 0 8 2】

実施形態 1 8 8 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

20

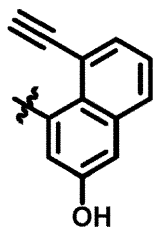
【化 8 3】



である。実施形態 1 8 9 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

30

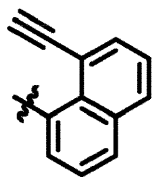
【化 8 4】



である。実施形態 1 9 0 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

40

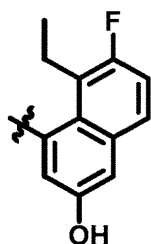
【化 8 5】



である。実施形態 1 9 1 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、

50

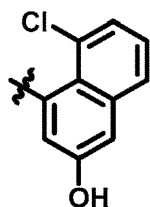
【化 8 6】



10

である。実施形態 1 9 2 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

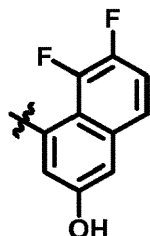
【化 8 7】



20

である。実施形態 1 9 3 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

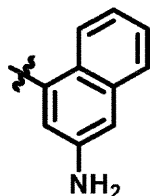
【化 8 8】



30

である。実施形態 1 9 4 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 8 9】

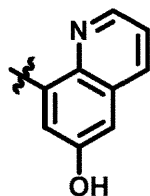


40

である。実施形態 1 9 5 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

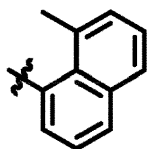
【化 9 0】



である。実施形態 196 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

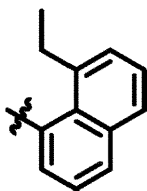
【化 9 1】



である。実施形態 197 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

20

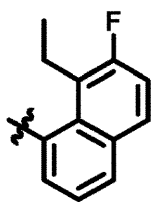
【化 9 2】



である。実施形態 198 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

30

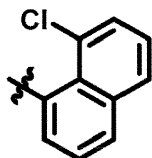
【化 9 3】



である。実施形態 199 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

40

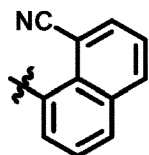
【化 9 4】



である。実施形態 200 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

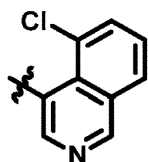
【化 9 5】



である。実施形態 201 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 9 6】

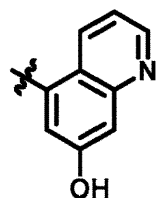
10



である。実施形態 202 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 9 7】

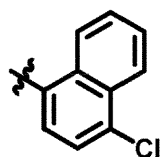
20



である。実施形態 203 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 9 8】

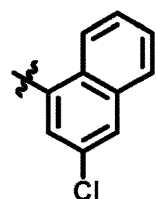
30



である。実施形態 204 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 9 9】

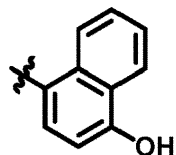
40



である。実施形態 205 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

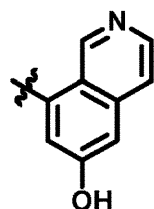
【化 1 0 0】



である。実施形態 206 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 0 1】

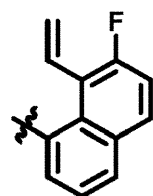
10



である。実施形態 207 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、こ
ここで、 R^3 は、

【化 1 0 2】

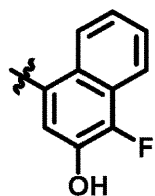
20



である。実施形態 208 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 0 3】

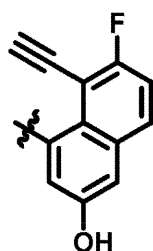
30



である。実施形態 209 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 0 4】

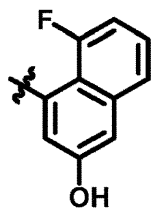
40



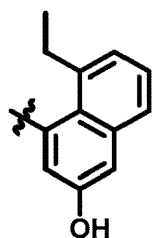
である。実施形態 210 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、

50

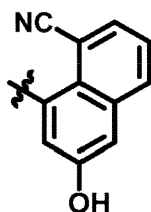
ここで、 R^3 は、
【化 1 0 5】



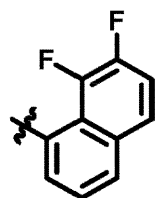
である。実施形態 2 1 1 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、
【化 1 0 6】



である。実施形態 2 1 2 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、
【化 1 0 7】



である。実施形態 2 1 3 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、
【化 1 0 8】



である。実施形態 2 1 4 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

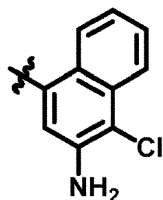
20

30

40

50

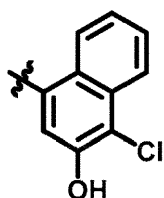
【化 1 0 9】



である。実施形態 2 1 5 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

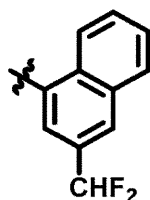
【化 1 1 0】



である。実施形態 2 1 6 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

20

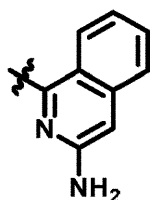
【化 1 1 1】



である。実施形態 2 1 7 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

30

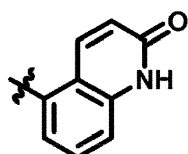
【化 1 1 2】



である。実施形態 2 1 8 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

40

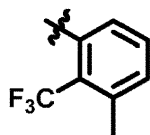
【化 1 1 3】



である。実施形態 2 1 9 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

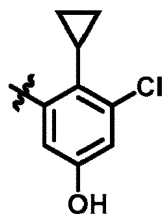
【化 1 1 4】



である。実施形態 2 2 0 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 1 5】

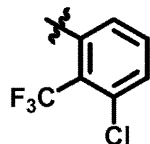
10



である。実施形態 2 2 1 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 1 6】

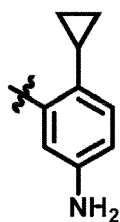
20



である。実施形態 2 2 2 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 1 7】

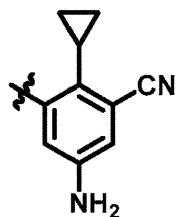
30



である。実施形態 2 2 3 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

【化 1 1 8】

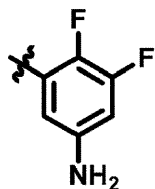
40



である。実施形態 2 2 4 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

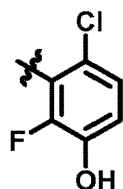
【化 1 1 9】



である。実施形態 2 2 5 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、R³ は、

10

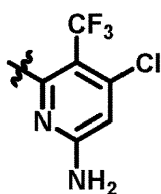
【化 1 2 0】



である。実施形態 2 2 6 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、R³ は、

20

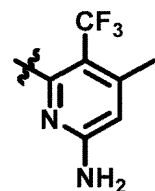
【化 1 2 1】



である。実施形態 2 2 7 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、R³ は、

30

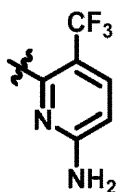
【化 1 2 2】



である。実施形態 2 2 8 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、R³ は、

40

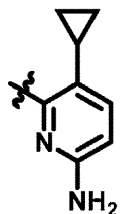
【化 1 2 3】



である。実施形態 2 2 9 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、R³ は、

50

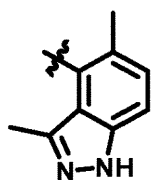
【化 1 2 4】



である。実施形態 230 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

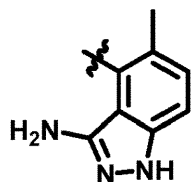
【化 1 2 5】



である。実施形態 231 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

20

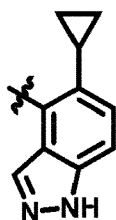
【化 1 2 6】



である。実施形態 232 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

30

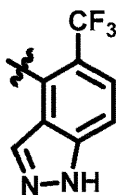
【化 1 2 7】



である。実施形態 233 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

40

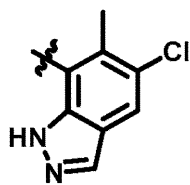
【化 1 2 8】



である。実施形態 234 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

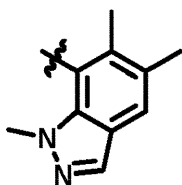
【化 1 2 9】



である。実施形態 2 3 5 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

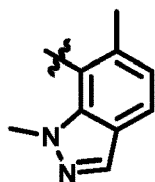
【化 1 3 0】



である。実施形態 2 3 6 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

20

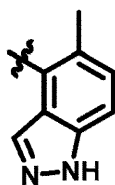
【化 1 3 1】



である。実施形態 2 3 7 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

30

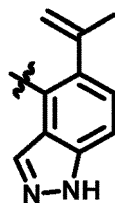
【化 1 3 2】



である。実施形態 2 3 8 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

40

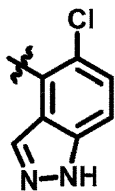
【化 1 3 3】



である。実施形態 2 3 9 として、実施形態 1 8 4 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

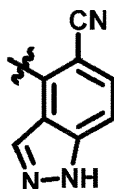
【化 1 3 4】



である。実施形態 240 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

10

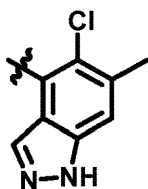
【化 1 3 5】



である。実施形態 241 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

20

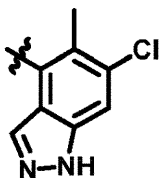
【化 1 3 6】



である。実施形態 242 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

30

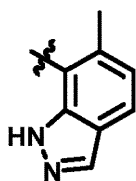
【化 1 3 7】



である。実施形態 243 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

40

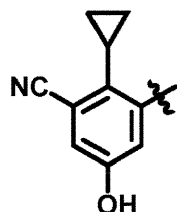
【化 1 3 8】



である。実施形態 244 として、実施形態 184 に記載の化合物が本明細書で提供され、
ここで、 R^3 は、

50

【化 1 3 9】



である。

【0083】

10

実施形態 245 として、実施形態 1～244 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^2 は、水素である。実施形態 246 として、実施形態 1～244 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^2 は、ハロゲン（例えば、フッ素又は塩素）である。実施形態 247 として、実施形態 1～244 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^2 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル又はエチル）である。実施形態 248 として、実施形態 1～244 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^2 は、 $C_2\sim 4$ アルケニル（例えば、2-エテニル）である。

【0084】

20

実施形態 249 として、実施形態 1～248 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^4 は、ハロゲン（例えば、フッ素）である。実施形態 250 として、実施形態 1～248 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^4 は、水素である。実施形態 251 として、実施形態 1～248 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^4 は、ヒドロキシルである。実施形態 252 として、実施形態 1～248 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^2 は、 $C_1\sim 4$ アルキル（例えば、メチル）である。

【0085】

30

実施形態 253 として、実施形態 1～252 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^7 は、水素である。実施形態 254 として、実施形態 1～252 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^7 は、メチルである。実施形態 255 として、実施形態 1～252 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^7 は、フッ素である。

【0086】

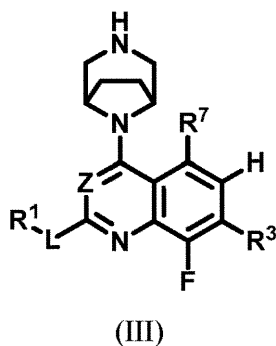
実施形態 256 として、実施形態 1～255 のいずれか 1 つに記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、ベンゾ [d] チアゾールではない。実施形態 257 として、実施形態 1～255 のいずれか 1 つの化合物が本明細書で提供され、ここで、 R^3 は、2-アミノベンゾ [d] チアゾールではない。

【0087】

実施形態 258 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (III)：

40

【化 1 4 0】



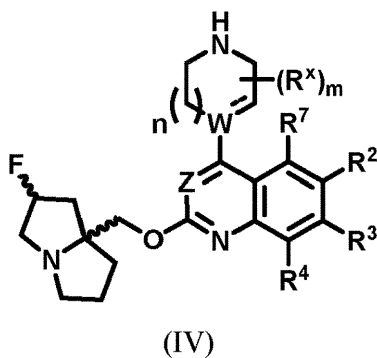
10

の化合物である。

【 0 0 8 8】

実施形態 259 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (I V) :

【化 1 4 1】



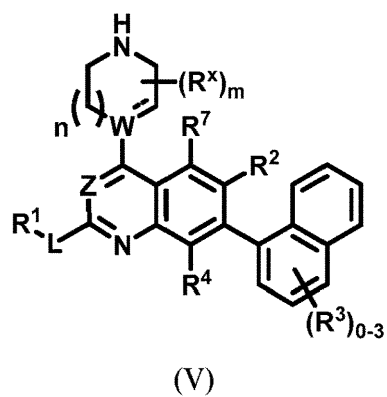
20

の化合物である。

【 0 0 8 9】

実施形態 260 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (V) :

【化 1 4 2】



40

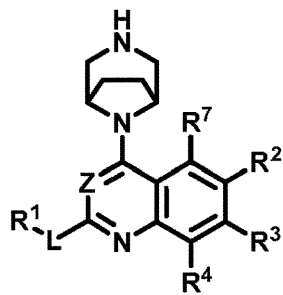
の化合物である。

【 0 0 9 0】

実施形態 261 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (V I) :

50

【化 1 4 3】



(VI)

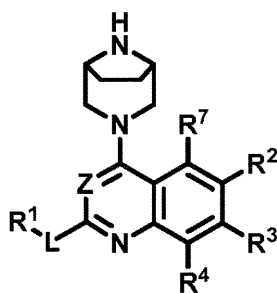
10

の化合物である。

【0091】

実施形態 262 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (VII) :

【化 1 4 4】



(VII)

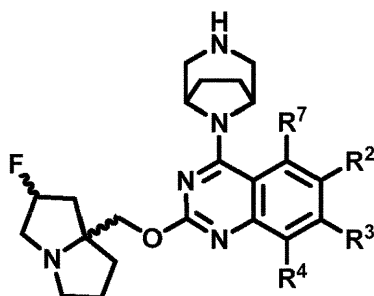
20

の化合物である。

【0092】

実施形態 263 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (VIII) :

【化 1 4 5】



(VIII)

40

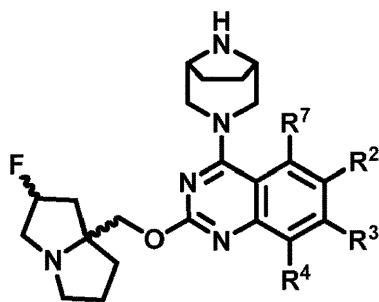
の化合物である。

【0093】

実施形態 264 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (IX) :

50

【化 1 4 6】



(IX)

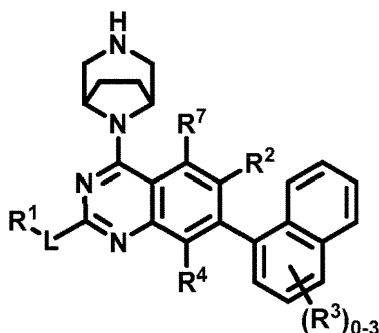
10

の化合物である。

【0094】

実施形態 265 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (X) :

【化 1 4 7】



(X)

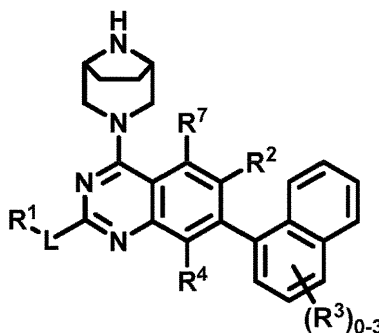
20

の化合物である。

【0095】

実施形態 266 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、式 (XI) :

【化 1 4 8】



(XI)

40

の化合物である。

【0096】

実施形態 267 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、以下の化合物 :

50

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イ
ル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピ

50

ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチニルナフ
タレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5, 6 -ジフルオ
ロナフタレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5, 6 -ジ
フルオロナフタレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチル
ナフタレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 S, 4 S) -2, 5 -ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン-2 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチルナフタ
レン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 S, 4 S) -2, 5 -ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン-2 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5, 6 -ジ
フルオロナフタレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 S, 4 S) -2, 5 -ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン-2 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチル
ナフタレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) ナフタレン-
2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -6 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチニルナフ
タレン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピロリジン-7 a
(5 H) -イル) メトキシ) -8 -メチルキナゾリン-7 -イル) -5 -エチニルナフタ
レン-2 -オール ;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) ナフタレン-2 -オ
ール ;

3 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -クロロ-4 -
シクロプロピルフェノール ;

3 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -クロロ
-4 -シクロプロピルフェノール ;

10

20

30

40

50

- 4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 6 - オール ;
- 3 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェノール ;
- 4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5, 6 - ジフルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 5 - エチル - 6 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 4 - (1 - フルオロ - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - クロロ ナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 6 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5, 6 - ジフルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 5 - メチルキナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 5, 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール ;
- 4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピ

ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5, 6 -ジフルオ
ロナフタレン-2 -オール;

4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イル) -
7 - (8 -エチル-7 -フルオロ-3 -ヒドロキシナフタレン-1 -イル) -8 -フルオ
ロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピロリジン-7 a (5
H) -イル) メトキシ) キナゾリン-6 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチルナフタ
レン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -6 -クロロ-8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒド
ロ-1 H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -
エチル-6 -フルオロナフタレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3 -オキサ-7, 9 -ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ
ン-9 -イル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ
-1 H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エ
チル-6 -フルオロナフタレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -6 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチル-6 -
フルオロナフタレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -フルオ
ロナフタレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 S, 4 S) -2, 5 -ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2 -イ
ル) -6 -クロロ-8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒド
ロ-1 H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -
エチル-6 -フルオロナフタレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a R) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) ナフタレン-
2 -オール;

4 - (4 - ((1 S, 4 S) -2, 5 -ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2 -イ
ル) -2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピロリジン-7 a
(5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチル-6 -フルオロナフタ
レン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -8 -フルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1 H -ピ
ロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -フルオロナフ
タレン-2 -オール;

4 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -5 -エチル
-6 -フルオロナフタレン-2 -オール; 又は

8 - (4 - ((1 R, 5 S) -3, 8 -ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3 -イ
ル) -6, 8 -ジフルオロ-2 - (((2 R, 7 a S) -2 -フルオロテトラヒドロ-1
H -ピロリジン-7 a (5 H) -イル) メトキシ) キナゾリン-7 -イル) -6 -ヒドロ
キシ-1 -ナフトニトリル

10

20

30

40

50

の1つから選択される。

【0097】

実施形態268として、実施形態1に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、以下の化合物：

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール；

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール；

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピ

10

20

30

40

50

ロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチニルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール;

4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) ナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチニルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル) -5-エチニルナフタレン-2-オール;

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) ナフタレン-2-オール;

3-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール; 又は

10

20

30

40

50

3 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - クロロ - 4 - シクロプロピルフェノール

の 1 つから選択される。

【0098】

実施形態 269 として、実施形態 1 に記載の化合物が本明細書で提供され、ここで、化合物は、以下の化合物：

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

10

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニルナフタレン - 2 - オール；

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

20

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

30

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニルナフタレン - 2 - オール；

40

4 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール；又は

4 - (4 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチニル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール

の 1 つから選択される。

【0099】

50

上記は、単に本開示の特定の態様をまとめるものであり、決して本開示を限定することを意図するものではなく、そのように解釈されるべきではない。

【0100】

製剤化及び投与の経路

記載される使用において、本明細書で開示される化合物を単独で投与することが可能であり得るが、投与される化合物は、通常、医薬組成物中の活性成分として存在するであろう。したがって、一実施形態において、本明細書で開示される化合物を、希釈剤、担体、アジュバント等などの1つ以上の薬学的に許容される賦形剤及び必要に応じて他の活性成分と併せて含む医薬組成物が本明細書で提供される。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Volume I and Volume II, twenty-second edition, edited by Loyd V. Allen Jr., Philadelphia, PA, Pharmaceutical Press, 2012; Pharmaceutical Dosage Forms (Vol. 1-3), Liberman et al., Eds., Marcel Dekker, New York, NY, 1992; Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), edited by Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, 2000; Pharmaceutical Formulation: The Science and Technology of Dosage Forms (Drug Discovery), first edition, edited by GD Tovey, Royal Society of Chemistry, 2018を参照されたい。一実施形態において、医薬組成物は、治療有効量の本明細書で開示される化合物を含む。

10

20

【0101】

本明細書で開示される化合物は、任意の好適な経路により、そのような経路に適合した医薬組成物の形態において且つ意図される治療に有効な用量で投与され得る。本明細書で提示される化合物及び組成物は、例えば、経口で、粘膜により、局所的に、経皮的に、直腸に、肺に、非経口、鼻腔内に、経脈管的に、非経口的に、静脈内に、動脈内に、腹腔内に、髄腔内に、皮下に、舌下に、筋肉内に、胸骨内に、腔内に又は注入技法により、従来の薬学的に許容される賦形剤を含有する投薬単位製剤で投与され得る。

30

【0102】

医薬組成物は、例えば、錠剤、咀嚼錠剤、ミニ錠剤、カプレット、丸薬、ビーズ、硬カプセル、軟カプセル、ゼラチンカプセル、顆粒、粉剤、トローチ剤、貼付剤、クリーム、ジェル、サッシェ、マイクロニードルアレイ、シロップ、風味付きシロップ、ジュース、ドロップ、注射液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、軟膏、エアロゾル、水性懸濁液又は油性懸濁液の形態にあり得る。医薬組成物は、典型的には、特定量の活性成分を含有する投薬単位の形態で製造される。

【0103】

実施形態270として、実施形態1～269のいずれか1つに記載の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

40

【0104】

実施形態271として、薬剤として使用するための、実施形態1～269のいずれか1つに記載の化合物若しくはその互変異性体又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩或いは実施形態270に記載の医薬組成物が本明細書で提供される。

【0105】

使用方法

本明細書で考察されるように（「定義」と題する節を参照されたい）、本明細書で記載される化合物は、全ての立体異性体、互変異性体又は前述のいずれかの薬学的に許容される塩若しくは前述のいずれかの溶媒和物を含むものと理解されるべきである。したがって

50

、本開示で提供される方法及び使用の範囲は、全てのそのような形態を用いる方法及び使用も包含するものと理解されるべきである。

【0106】

ヒト治療に有用であることに加えて、本明細書で提供される化合物は、哺乳動物、齧歯類等を含む、コンパニオンアニマル、珍しい動物及び家畜の獣医学的治療に有用であり得る。例えば、ウマ、イヌ及びネコを含む動物は、本明細書で提供される化合物で治療され得る。

【0107】

一実施形態において、本開示は、K R A S G 1 2 D 突然変異が関与する病態（例えば、癌）を含むが、それらに限定されない疾患状態を治療するために本開示の化合物又は医薬組成物を使用する方法を提供する。癌型は、非小細胞肺癌、大腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膨大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌又は黒色腫である。

10

【0108】

K R A S G 1 2 D 突然変異は、下の表に示される変異頻度で起こる（TCGAデータセット）¹⁻³。例えば、この表は、膵臓癌を有する対象の32.4%が、K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を1つ以上の細胞が発現する癌を有することを示す。したがって、K R A S G 1 2 D に結合する（以下の「生物学的評価」と題する節を参照されたい）、本明細書で提供される化合物は、下の表に列挙される癌を含むが、それらに限定されない、癌を有する対象の治療に有用である。

20

【0109】

【表1】

癌型	変異頻度
膵臓腺癌 (PAAD)	32.4
結腸腺癌 (COAD)	12.25
直腸腺癌(READ)	8.03
子宮体子宮内膜癌腫(UCEC)	6.04
肺腺癌(LUAD)	3.53
形質細胞腫瘍	2.92
胃腺癌(STAD)	2.27
膀胱上皮癌腫(BLCA)	1.46
頸部扁平上皮癌腫(CESC)	1.38
腎腺癌	1.07
胸腺癌	0.81
骨髄性白血病(LAML)	0.69
肝細胞癌腫(LIHC)	0.55
多形性膠芽腫(GBM)	0.51
皮膚悪性黒色腫(SKCM)	0.43
膀胱癌	0.4
前立腺腺癌 (PRAD)	0.2
浸潤性乳癌(BRCA)	0.1

30

40

【0110】

実施形態272として、癌の治療に使用するための、実施形態1～269のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態270に記載の医薬組成物が本明細書で提供される。

【0111】

50

実施形態 273 として、1 つ以上の細胞が K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する癌の治療に使用するための、実施形態 1 ～ 269 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態 270 に記載の医薬組成物が本明細書で提供される。

【0112】

実施形態 274 として、実施形態 272 又は 273 の使用のための化合物又は医薬組成物であって、癌は、膵臓癌、大腸癌、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、化合物又は医薬組成物が本明細書で提供される。

10

【0113】

実施形態 275 として、癌を治療するための薬剤の調製における、実施形態 1 ～ 269 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態 270 に記載の医薬組成物の使用が本明細書で提供される。

【0114】

実施形態 276 として、1 つ以上の細胞が K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する癌を治療するための薬剤の調製における、実施形態 1 ～ 269 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は実施形態 270 に記載の医薬組成物の使用が本明細書で提供される。

20

【0115】

実施形態 277 として、実施形態 275 又は 276 に記載の使用であって、癌は、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、大腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、使用が本明細書で提供される。

【0116】

実施形態 278 として、癌の治療を、それを要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態 1 ～ 269 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

30

【0117】

実施形態 279 として、1 つ以上の細胞が K R A S G 1 2 D 突然変異タンパク質を発現する癌の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の実施形態 1 ～ 269 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0118】

実施形態 280 として、実施形態 278 又は 279 に記載の方法であって、癌は、非小細胞肺癌、小腸癌、虫垂癌、大腸癌、原発不明癌、子宮内膜癌、混合癌型、膵臓癌、肝胆道癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、胚細胞癌、卵巣癌、消化管神経内分泌癌、膀胱癌、骨髓異形成／骨髓増殖性新生物、頭頸部癌、食道胃癌、軟部組織肉腫、中皮腫、甲状腺癌、白血病又は黒色腫である、方法が本明細書で提供される。

40

【0119】

実施形態 281 として、実施形態 278 又は 279 に記載の方法であって、癌は、非小細胞肺癌、大腸癌、膵臓癌、虫垂癌、子宮内膜癌、食道癌、原発不明癌、膨大部癌、胃癌、小腸癌、副鼻腔癌、胆管癌又は黒色腫である、方法が本明細書で提供される。

【0120】

実施形態 282 として、癌が非小細胞肺癌である、実施形態 281 に記載の方法が本明細書で提供される。

【0121】

実施形態 283 として、癌が大腸癌である、実施形態 281 に記載の方法が本明細書で

50

提供される。

【0122】

実施形態284として、癌が膵臓癌である、実施形態281に記載の方法が本明細書で提供される。

【0123】

実施形態285として、実施形態278～284のいずれか1つに記載の方法であって、対象は、化合物又はその薬学的に許容される塩の投与前に、KRAS G12D突然変異タンパク質を発現する1つ以上の細胞を有すると判定された癌を有する、方法が本明細書で提供される。

【0124】

併用療法

本開示は、他の経路若しくは同じ経路の他の成分を調節することが知られている試剤又は更に標的酵素の重複セットが本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される、併用治療方法を提供する。一態様において、そのような治療には、相乗的又は相加的な治療効果を提供するための、本開示の1つ以上の化合物と、化学療法剤、治療抗体及び放射線治療との併用が含まれるが、それに限定されない。例えば、参照により本明細書で援用される、2019年12月31日発行の米国特許第10,519,146B2号明細書、具体的には201段目(37行目)から212段目(46行目)まで及び219段目(64行目)から220段目(39行目)までの節を参照されたい。

【0125】

実施形態286として、有効量の第2の化合物の同時の、個別の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、オーロラキナーゼA阻害剤、AKT阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、CDK4/6阻害剤、Erbbファミリー阻害剤、ERK阻害剤、FAK阻害剤、FGFR阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、IGF-1R阻害剤、KIF18A阻害剤、MCL-1阻害剤、MEK阻害剤、mTOR阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PI3K阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、SHP2阻害剤、SOS1阻害剤、Srcキナーゼ阻害剤又は1つ以上の化学療法剤である、方法が本明細書で提供される。

【0126】

一実施形態において、第2の化合物は、薬学的に許容される塩として投与される。別の実施形態において、第2の化合物は、第2の化合物又はその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物として投与される。

【0127】

オーロラキナーゼA阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、個別の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、オーロラキナーゼA阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0128】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なオーロラキナーゼA阻害剤には、アリセルチブ(alisertib)、セニセルチブ(cenisertib)、ダヌセルチブ(danuserib)、トザセルチブ(tozasertib)、LY3295668((2R,4R)-1-[(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メチル]-4-[[3-フルオロ-6-[(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]メチル]-2-メチルピペリジン-4-カルボン酸)、ENMD-2076(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]ピリミジン-4-アミン)、TAK-901(5-(3-エチルスルホニルフェニル)-3,8-ジメチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-7-カルボキサミド)、TT-00420(4-[9-(2-クロロフェニル)-6-メチル-2,4,5,8,12-ペンタザトリシクロ[8.4.0.03,7]テトラデカ-1(1

10

20

30

40

50

4), 3, 6, 8, 10, 12-ヘキサエン-13-イル] モルホリン)、AMG 900 (N-[4-[3-(2-アミノピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル]オキシフェニル]-4-(4-メチルチオフェン-2-イル)フタラジン-1-アミン)、MLN 8054 (4-[9-クロロ-7-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5, 4-d][2]ベンザゼピン-2-イル]アミノ]安息香酸)、PF-03814735 (N-[2-[(1R, 8S)-4-[4-(シクロブチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]-11-アザトリシクロ[6.2.1.02, 7]ウンデカ-2(7), 3, 5-トリエン-11-イル]-2-オキソエチル]アセトアミド)、SNS-314 (1-(3-クロロフェニル)-3-[5-[2-(チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)エチル]-1, 3-チアゾール-2-イル]ウレア)、CYC116 (4-メチル-5-[2-(4-モルホリン-4-イルアニリノ)ピリミジン-4-イル]-1, 3-チアゾール-2-アミン)、TAS-119、BI 811283 及び TTP607 が含まれるが、それらに限定されない。
【0129】

10

AKT 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、個別の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、AKT 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0130】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な AKT 阻害剤には、アフレセルチブ、カピバセルチブ、イパタセルチブ、ウプロセルチブ、BAY1125976 (2-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-3-フェニルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド)、ARQ 092 (3-[3-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-5-フェニルイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-イル]ピリジン-2-アミン)、MK2206 (8-[4-(1-アミノシクロブチル)フェニル]-9-フェニル-2H-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-f][1, 6]ナフチリジン-3-オン)、SR13668 (インドロ[2, 3-b]カルバゾール-2, 10-ジカルボン酸, 5, 7-ジヒドロ-6-メトキシ-2, 10-ジエチルエステル)、ONC201 (11-ベンジル-7-[2-メチルフェニル]メチル)-2, 5, 7, 11-テトラザトリシクロ[7.4.0.02, 6]トリデカ-1(9), 5-ジエン-8-オン)、ARQ 751 (N-(3-アミノプロピル)-N-[(1R)-1-(3-アニリノ-7-クロロ-4-オキソキナゾリン-2-イル)ブタ-3-イニル]-3-クロロ-2-フルオロベンズアミド)、RX-0201 及び LY2780301 が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0131】

アルギナーゼ阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、アルギナーゼ阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0132】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なアルギナーゼ阻害剤には、ヌミダルジスタット及びCB 280 が含まれるが、それらに限定されない。

40

【0133】

CDK4/6 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、CDK4/6 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0134】

本明細書で使用されるような用語「CDK4/6」は、哺乳動物セリン/トレオニンプロテインキナーゼのメンバーであるサイクリン依存性キナーゼ(「CDK」)4及び6を

50

指す。

【0135】

本明細書で使用されるような用語「CDK4／6阻害剤」は、CDK4及び／又は6の酵素活性の全部又は一部を負に調節する又は阻害することができる化合物を指す。

【0136】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なCDK4／6阻害剤には、アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ及びPF-06873600（（ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン、6-（ジフルオロメチル）-8-〔（1R,2R）-2-ヒドロキシ-2-メチルシクロペンチル〕-2-〔〔1-（メチルスルホニル）-4-ピペリジニル〕アミノ〕）が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0137】

一実施形態において、CDK4／6阻害剤は、パルボシクリブである。

【0138】

ErbBファミリー阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、ErbBファミリー阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0139】

本明細書で使用されるような用語「ErbBファミリー」は、ErbB1（EGFRHER1）、ErbB2（HER2）、ErbB3（HER3）及びErbB4（HER4）を含む哺乳動物膜貫通タンパク質チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。

20

【0140】

本明細書で使用されるような用語「ErbBファミリー阻害剤」は、ErbBファミリーの少なくとも1つのメンバーの活性の全部又は一部を負に調節する又は阻害することができる、試剤、例えば化合物又は抗体を指す。1つ以上のErbBチロシンキナーゼの調節又は阻害は、1つ以上のErbBファミリーメンバーのキナーゼ酵素活性を調節する若しくは阻害するか、又はErbBファミリーメンバーのホモ二量体化若しくはヘテロ二量体化を阻むことによって起こり得る。

【0141】

一実施形態において、ErbBファミリー阻害剤は、EGFR阻害剤、例えば抗EGFR抗体である。本明細書において提供される方法で使用するための例示的な抗EGFR抗体には、ザルツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、ネシツムマブ、パニツムマブ及びセツキシマブが含まれるが、それらに限定されない。一実施形態において、抗EGFR抗体は、セツキシマブである。一実施形態において、抗EGFR抗体は、パニツムマブである。

30

【0142】

別の実施形態において、ErbBファミリー阻害剤は、HER2阻害剤、例えば抗HER2抗体である。本明細書において提供される方法で使用するための例示的な抗HER2抗体には、ペルツズマブ、トラスツズマブ及びトラスツズマブエムタンシンが含まれるが、それらに限定されない。

40

【0143】

その上別の実施形態において、ErbBファミリー阻害剤は、抗HER3抗体、例えばHMBD-001（Hummingbird Bioscience）などのHER3阻害剤である。

【0144】

一実施形態において、ErbBファミリー阻害剤は、抗EGFR抗体と抗HER2抗体との組合わせである。

【0145】

一実施形態において、ErbBファミリー阻害剤は、不可逆的阻害剤である。本明細書

50

において提供される方法で使用するための例示的な不可逆的 E r b B ファミリー阻害剤には、アフアチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、ボジオチニブ、A V 4 1 2 ((N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - [3 - メチル - 3 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 1 - ブチン - 1 - イル] - 6 - キナゾリニル] - 2 - プロペンアミド) 、 P F 6 2 7 4 4 8 4 (N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - メトキシ - 6 - キナゾリニル] - 2 - プロペンアミド) 及び H K I 3 5 7 ((E) - N - [4 - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] アニリノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシキノリン - 6 - イル] - 4 - (ジメチルアミノ) ブタ - 2 - エンアミド) が含まれるが、それらに限定されない。

【 0 1 4 6 】

一実施形態において、不可逆的 E r b B ファミリー阻害剤は、アフアチニブである。一実施形態において、不可逆的 E r b B ファミリー阻害剤は、ダコミチニブである。

【 0 1 4 7 】

一実施形態において、E r b B ファミリー阻害剤は、可逆的阻害剤である。本明細書において提供される方法で使用するための例示的な可逆的 E r b B ファミリー阻害剤には、エルロチニブ、ゲフィチニブ、サピチニブ、バルリチニブ、タルロキソチニブ、T A K - 2 8 5 (N - (2 - (4 - ((3 - クロロ - 4 - (3 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) アミノ) - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタンアミド) 、 A E E 7 8 8 ((S) - 6 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニル) - N - (1 - フェニルエチル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン) 、 B M S 5 9 9 6 2 6 ((3 S) - 3 - モルホリニルメチル - [4 - [[1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバマート) 及び G W 5 8 3 3 4 0 (N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] フェニル] - 6 - [2 - [(2 - メチルスルホニルエチルアミノ) メチル] - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] キナゾリン - 4 - アミン) が含まれるが、それらに限定されない。

【 0 1 4 8 】

一実施形態において、可逆的 E r b B ファミリー阻害剤は、サピチニブである。一実施形態において、可逆的 E r b B ファミリー阻害剤は、タルロキソチニブである。

【 0 1 4 9 】

E R K 阻害剤

有効量の第 2 の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態 2 7 8 ~ 2 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法であって、第 2 の化合物は、E R K 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【 0 1 5 0 】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な E R K 阻害剤には、ウリキセルチニブ、ラボキセルチニブ、C C - 9 0 0 0 3 (N - [2 - [[2 - [(2 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 5 - メチルフェニル] プロパ - 2 - エンアミド) 、 L Y 3 2 1 4 9 9 6 (6 , 6 - ジメチル - 2 - [2 - [(2 - メチルピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 5 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 4 - オン) 、 K O - 9 4 7 (1 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 6 - (フェニルメチル) - 3 - (4 - ピリジニル) - 7 H - ピラゾロ [4 , 3 - g] キナゾリン - 7 - オン) 、 A S T X 0 2 9 、 L T T 4 6 2 及び J S I - 1 1 8 7 が含まれるが、それらに限定されない。

【 0 1 5 1 】

F A K 阻害剤

有効量の第 2 の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態 2 7 8 ~ 2 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法であって、第 2 の化合物は、F A K 阻害剤である、

10

20

30

40

50

方法が本明細書で提供される。

【0152】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な F A K 阻害剤には、G S K 2 2 5 6 0 9 8 (2 - [[5 - クロロ - 2 - [(5 - メチル - 2 - プロパン - 2 - イルピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピリジン - 4 - イル] アミノ] - N - メトキシベンズアミド)、P F - 0 0 5 6 2 2 7 1 (N - メチル - N - [3 - [[2 - [(2 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロインドール - 5 - イル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル] アミノ] メチル] ピリジン - 2 - イル] メタンスルホンアミド)、V S - 4 7 1 8 (2 - [[2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イルアニリノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ] - N - メチルベンズアミド) 及び A P G - 2 4 4 9 が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0153】

F G F R 阻害剤

有効量の第 2 の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態 2 7 8 ~ 2 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法であって、第 2 の化合物は、F G F R 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0154】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な F G F R 阻害剤には、フチバチニブ、ペミガチニブ、A S P 5 8 7 8 (2 - [4 - [[5 - [(2, 6 - ジフルオロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) メトキシ] ピリミジン - 2 - イル] アミノ] ピラゾール - 1 - イル] エタノール)、A Z D 4 5 4 7 (N - [5 - [2 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) エチル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 4 - [(3 S, 5 R) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル] ベンズアミド)、デバイオ 1 3 4 7 ([5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) ピラゾール - 4 - イル] - (1 H - インドール - 2 - イル) メタノン)、I N C B 0 6 2 0 7 9、H 3 B - 6 5 2 7 (N - [2 - [[6 - [(2, 6 - ジクロロ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) カルバモイル - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド)、I C P - 1 0 5、C P L 3 0 4 1 1 0、H M P L - 4 5 3 及び H G S 1 0 3 6 が含まれるが、それらに限定されない。

20

【0155】

グルタミナーゼ阻害剤

有効量の第 2 の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態 2 7 8 ~ 2 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法であって、第 2 の化合物は、グルタミナーゼ阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0156】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なグルタミナーゼ阻害剤には、テラグレナスタット、I P N 6 0 0 9 0 及び O P 3 3 0 が含まれるが、限定されない。

【0157】

I G F - 1 R 阻害剤

有効量の第 2 の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態 2 7 8 ~ 2 8 5 のいずれか 1 つに記載の方法であって、第 2 の化合物は、I G F - 1 R 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

40

【0158】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な I G F - 1 R 阻害剤には、シクスツムマブ、ダロツズマブ、リンシチニブ、ガニツマブ、ロバツムマブ、B M S - 7 5 4 8 0 7 ((2 S) - 1 - [4 - [(5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル] - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルピロリジン - 2 - カルボキサミド)、K W - 2 4 5 0 (N - [5 - [[4 - (2 - ヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 2 - [(E) - 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) エテニル] フェニル] - 3

50

ーメチルチオフェン-2-カルボキサミド)、PL 225B、AVE 1642及びB I I B 022が含まれるが、それらに限定されない。

【0159】

K I F 18A 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、K I F 18A 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0160】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なK I F 18A 阻害剤には、それらのそれぞれがその全体を参照により本明細書に援用される、米国特許出願公開第2020/0239441号明細書、国際公開第2020/132649号パンフレット、国際公開第2020/132651号パンフレット及び国際公開第2020/132653号パンフレットに開示されている阻害剤が含まれるが、それらに限定されない。

【0161】

M C L - 1 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、M C L - 1 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0162】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なM E K 阻害剤には、ムリザトクラックス、タポトクラックス、A Z D 5991 ((3aR)-5-クロロ-2, 11, 12, 24, 27, 29ヘキサヒドロ-2, 3, 24, 33-テトラメチル-22H-9, 4, 8-(メテミノメチノ)-14, 20:26, 23-ジメテノ-10H, 20H-ピラゾロ[4, 3-l][2, 15, 22, 18, 19]ベンゾオキサジチアジアザシクロヘキサコシン-32-カルボン酸)、M I K 665 ((αR)-α-[[(5S)-5-[3-クロロ-2-メチル-4-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エトキシ]フェニル]-6-(4-フルオロフェニル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]オキシ]-2-[2-(2-メトキシフェニル)-4-ピリミジニル]メトキシ]ベンゼンプロパン酸)及びA B B V-467が含まれるが、それらに限定されない。

【0163】

一実施形態において、M C L - 1 阻害剤は、ムリザトクラックスである。別の実施形態において、M C L - 1 阻害剤は、タポトクラックスである。

【0164】

M E K 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、M E K 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0165】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なM E K 阻害剤には、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、P D-325901 (N-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド)、A Z D 8330 (2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソピリジン-3-カルボキサミド)、G D C-0623 (5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-6-カルボキサミド)、R O 4987655 (3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(3-オキソオキサジナン-2-イル)メチル]ベンズアミド)、T A K-733 (3-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードアニリノ)ベンズアミド)が含まれるが、それらに限定されない。

ノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4, 7 - ジオン)、PD0325901 (N - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フフルオロ - 4 - ヨードアニリノ) ベンズアミド)、CI - 1040 (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)、PD318088 (5 - ブロモ - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ) - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フフルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) ベンズアミド)、PD98059 (2 - (2 - アミノ - 3 - メトキシフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン)、PD334581 (N - [5 - [3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - フフルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] フェニル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] - 4 - モルホリンエタンアミン)、FCN - 159、CS3006、HL - 085、SHR 7390 及び WX - 554 が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0166】

一実施形態において、MEK 阻害剤は、トラメチニブである。

【0167】

mTOR 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278 ~ 285 のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、mTOR 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0168】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なmTOR 阻害剤には、エベロリムス、ラパマイシン、ゾタロリムス (ABT - 578)、リダフォロリムス (デフォロリムス、MK - 8669)、サパニセルチブ、ブパルリシブ、ピクチリシブ、ビストセルチブ、ダクトリシブ、トリン - 1 (1 - (4 - (4 - プロピオニルピペラジン - 1 - イル) - 3 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) - 9 - (キノリン - 3 - イル) ベンゾ [h] [1, 6] ナフチリジン - 2 (1H) - オン)、GDC - 0349 ((S) - 1 - エチル - 3 - (4 - (4 - (3 - メチルモルホリノ) - 7 - (オキセタン - 3 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) フェニル) 尿素) 及び VS - 5584 (SB2343、(5 - (8 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 9 - プロパン - 2 - イルプリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - アミン) が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0169】

一実施形態において、mTOR 阻害剤は、エベロリムスである。

【0170】

PD - 1 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278 ~ 285 のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、PD - 1 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0171】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なPD - 1 阻害剤には、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ (PDR001)、カムレリズマブ (SHR1210)、シンチリマブ (IBI308)、チスレリズマブ (BGB - A317)、トリパリマブ (JS001)、ドスタリマブ (TSR - 042、WBP - 285)、INCMGA00012 (MGA012)、AMP - 224、AMP - 514 及び参照により本明細書に援用される、米国特許第10, 640, 504 B2号明細書 (「Anti - PD - 1 Antibody A」、66列、56行から67列、24行目及び67列、54 ~ 57行) に記載されるような抗PD - 1 抗体が含まれるが、それらに限定されない。

40

【0172】

一実施形態において、PD - 1 阻害剤は、ペムブロリズマブである。別の実施形態において、PD - 1 阻害剤は、抗PD - 1 抗体Aである。

50

【0173】

PD-L1 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、PD-L1阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0174】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なPD-L1阻害剤には、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ZKAB001、TG-1501、SHR-1316、MSB2311、MDX-1105、KN035、IMC-001、HLX20、FAZ053、CS1001、CK-301、CBT-502、BGB-A333、BCD-135及びA167が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0175】

一実施形態において、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブである。

【0176】

PI3K 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、PI3K阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0177】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なPI3K阻害剤には、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、タセリシブ、ペリホシン、ブパルリシブ、アンブラリシブ、ピクチリシブ、ダクトリシブ、ボクスタリシブ、ソノリシブ、テナリシブ、セラベリシブ、アカリシブ、CUDC-907 (N-ヒドロキシ-2-[2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-4-モルホリン-4-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]メチル-メチルアミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド)、ME-401 (N-[2-メチル-1-[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]プロパン-2-イル]-4-(2-メチルスルホニルベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリン-4-イル-1,3,5-トリアジン-2-アミン)、IPI-549 (2-アミノ-N-[(1S)-1-[8-[2-(1-メチルピラゾール-4-イル)エチル]-1-オキソ-2-フェニルイソキノリン-3-イル]エチル]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-カルボキサミド)、SF1126 ((2S)-2-[[[(2S)-3-カルボキシ-2-[[2-[[[(2S)-5-(ジアミノメチリデンアミノ)-2-[[4-オキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニルクロメン-2-イル)モルホリン-4-イウム-4-イル]メトキシ]ブタノイル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]アセチル]アミノ]プロパノイル]アミノ]-3-ヒドロキシプロパノエート)、XL147 (N-[3-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド)、GSK1059615 ((5Z)-5-[(4-ピリジン-4-イルキノリン-6-イル)メチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン)及びAMG 319 (N-[(1S)-1-(7-フルオロ-2-ピリジン-2-イルキノリン-3-イル)エチル]-7H-プリン-6-アミン)が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

40

【0178】

Raf キナーゼ 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、Raf キナーゼ 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0179】

本明細書で使用されるような用語「RAF キナーゼ」は、3つのアイソフォーム (C-Raf、B-Raf 及び A-Raf) から構成される哺乳動物セリン/トレオニンキナーゼのメンバーを指し、各アイソフォームのホモ二量体及びアイソフォーム間のヘテロ二量

50

体、例えば C-R a f / B-R a f ヘテロ二量体を含む。

【0180】

本明細書で使用されるような用語「R a f キナーゼ阻害剤」は、R a f ファミリーキナーゼの1つ以上のメンバーの酵素活性の全部又は一部を負に調節する又は阻害することができるか、又は R a f ホモ二量体若しくはヘテロ二量体形成を破壊して活性を阻害することができる化合物を指す。

【0181】

一実施形態において、R a f キナーゼ阻害剤には、エンコラフェニブ、ソラフェニブ、リフィラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、P L X-8394 (N-(3-(5-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)-3a, 7a-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-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)、R a f-709 (N-(2-メチル-5-モルホリノ-6'-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-[3, 3'-ビピリジン]-5-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)、L X H 254 (N-(3-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-モルホリノピリジン-4-イル)-4-メチルフェニル)-2-(トリフルオロメチル)イソニコチンアミド)、L Y 3009120 (1-(3, 3-ジメチルブチル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(7-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素)、T a k-632 (N-(7-シアノ-6-(4-フルオロ-3-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド)フェノキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド)、C E P-32496 (1-(3-(6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)オキシ)フェニル)-3-(5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソオキサゾール-3-イル)尿素)、C C T 196969 (1-(3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-((3-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-8-イル)オキシ)フェニル)尿素)及びR O 5126766 (N-[3-フルオロ-4-[[4-メチル-2-オキソ-7-(2-ピリミジニルオキシ)-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]メチル]-2-ピリジニル]-N'-メチルスルファミド)が含まれるが、それらに限定されない。

【0182】

一実施形態において、R a f キナーゼ阻害剤は、エンコラフェニブである。一実施形態において、R a f キナーゼ阻害剤は、ソラフェニブである。一実施形態において、R a f キナーゼ阻害剤は、リフィラフェニブである。

【0183】

S H P 2 阻害剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278~285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、S H P 2 阻害剤である、方法が本明細書で提供される。

【0184】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なS H P 2 阻害剤には、S H P-099 (6-(4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-(2, 3-ジクロロフェニル)ピラジン-2-アミン二塩酸塩)、R M C-4550 ([3-[(3S, 4S)-4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]-6-(2, 3-ジクロロフェニル)-5-メチルピラジン-2-イル]メタノール)、T N O 155 ((3S, 4S)-8-[6-アミノ-5-(2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)スルファニルピラジン-2-イル]-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン)及びR M C-4630 (R e v o l u t i o n M e d i c i n e)が含まれるが、それらに限定されない。一実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するためのS H P 阻害剤は、R M C-4630 (R e v o l u t i o n M e d i c i n e)である。

【0185】

別の実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するための例示的な SHP2 阻害剤には、3-[(1R, 3R) -1-アミノ-3-メトキシ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-(2, 3-ジクロロフェニル) -5-メチル-2-ピラジンメタノール (CAS 2172651-08-8)、3-[(3S, 4S) -4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-[(2, 3-ジクロロフェニル) チオ] -5-メチル-2-ピラジンメタノール (CAS 2172652-13-8)、3-[(3S, 4S) -4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-[[3-クロロ-2-(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル) -4-ピリジニル] チオ] -5-メチル-2-ピラジンメタノール (CAS 2172652-38-7) 及び 6-[(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジニル) チオ] -3-[(3S, 4S) -4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -5-メチル-2-ピラジンメタノール (CAS 2172652-48-9) が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0186】

別の実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するための例示的な SHP2 阻害剤には、1-[5-(2, 3-ジクロロフェニル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -4-メチル-4-ペリジンアミン (CAS 2240981-75-1)、(1R) -8-[5-(2, 3-ジクロロフェニル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -8-アザスピロ [4.5] デカン-1-アミン (CAS 2240981-78-4)、(3S, 4S) -8-[7-(2, 3-ジクロロフェニル) -6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-4-アミン (CAS 2240982-45-8)、(3S, 4S) -8-[7-[(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジニル) チオ] ピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-4-アミン (CAS 2240982-57-2)、4-[(3S, 4S) -4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -7-(2, 3-ジクロロフェニル) -6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-メタノール (CAS 2240982-69-6)、7-[(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジニル) チオ] -4-[(3S, 4S) -4-アミノ-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-2-メタノール (CAS 2240982-73-2) 及び (3S, 4S) -8-[7-[(2-アミノ-3-クロロ-4-ピリジニル) チオ] -6-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-4-イル] -3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ [4.5] デカン-4-アミン (CAS 2240982-77-6) が含まれるが、それらに限定されない。

20

30

【0187】

一実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するための SHP 阻害剤は、(1R) -8-[5-(2, 3-ジクロロフェニル) -6-メチルイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-イル] -8-アザスピロ [4.5] デカン-1-アミン (CAS 2240981-78-4) である。

40

【0188】

別の実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するための例示的な SHP2 阻害剤には、3-[(1R) -1-アミノ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-(2, 3-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシ-2-ピリジンメタノール (CAS 2238840-54-3)、3-[(1R) -1-アミノ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -6-(2, 3-ジクロロフェニル) チオ] -5-ヒドロキシ-2-ピリジンメタノール (CAS 2238840-56-5)、5-[(1R) -1-アミノ-8-アザスピロ [4.5] デカ-8-イル] -2-(2, 3-ジクロロフェニル) -3-ピリジノール (CAS 2238840-58-7)、3-[(1R) -1

50

ーアミノー８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６０－１）、（１Ｒ）－８－〔６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－３－ピリジニル〕－８ーアザスピロ〔４．５〕デカン－１－アミン（ＣＡＳ ２２３８８４０－６２－３）、３－〔（１Ｒ）－１－アミノ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－〔（２，３－ジクロロフェニル）チオ〕－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６３－４）、（１Ｒ）－８－〔６－〔（２，３－ジクロロフェニル）チオ〕－５－メチル－３－ピリジニル〕－８ーアザスピロ〔４．５〕デカン－１－アミン（ＣＡＳ ２２３８８４０－６４－５）、５－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－２－〔（２，３－ジクロロフェニル）チオ〕－３－ピリジノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６５－６）、５－〔（１Ｒ）－１－アミノ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－２－〔〔（２，３－ジクロロフェニル）チオ〕－３－ピリジノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６６－７）、６－〔（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ〕－３－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６７－８）、３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６８－９）、３－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－６９－０）、６－〔（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ〕－３－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７０－３）、３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－６－〔（２，３－ジクロロフェニル）－５－メチル－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７１－４）、６－〔（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ〕－３－（４－アミノ－４－メチル－１－ピペリジニル）－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７２－５）、５－〔（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）チオ〕－２－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－メチル－３－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７３－６）、２－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－５－（２，３－ジクロロフェニル）－６－メチル－３－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７４－７）、３－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－（２，３－ジクロロフェニル）－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－７５－８）及び２－〔（２－アミノ－３－クロロ－４－ピリジニル）スルファニル〕－５－〔（３Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチル－２－オキサ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカン－８－イル〕－６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－オールが含まれるが、それらに限定されない。

【０１８９】

一実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するためのＳＨＰ阻害剤は、３－〔（１Ｒ）－１－アミノ－８ーアザスピロ〔４．５〕デカ－８－イル〕－６－〔（２，３－ジクロロフェニル）チオ〕－５－ヒドロキシ－２－ピリジンメタノール（ＣＡＳ ２２３８８４０－５６－５）である。

【０１９０】

一実施形態において、本明細書において提供される方法で使用するためのＳＨＰ２阻害剤は、それぞれがその全体を参照により本明細書で援用される、米国特許第１０，５９０，０９０ Ｂ２号明細書、米国特許出願公開第２０２０／０１７５１７ Ａ１号明細書、米国特許出願公開第号明細書第２０２０／０１７５１１ Ａ１号明細書又は国際公開第２０１９／０７５２６５ Ａ１号パンフレットに開示される阻害剤である。

【０１９１】

S O S 1 阻 害 剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、S O S 1 阻 害 剤である、方法が本明細書で提供される。

【0192】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なS O S 1 阻 害 剤には、B I 3 4 0 6 (N-[(1 R) -1-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-7-メトキシ-2-メチル-6-[(3 S) -オキソラン-3-イル]オキシキナゾリン-4-アミン)及びB I 1 7 0 1 9 6 3が含まれるが、それらに限定されない。

10

【0193】

S r c キナーゼ阻 害 剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、S r c キナーゼ阻 害 剤である、方法が本明細書で提供される。

【0194】

本明細書で使用されるような用語「S r c キナーゼ」は、S r c、Y e s、F y n及びF g r (S r c Aサブファミリー) ; L c k、H c k、B l k及びL y n (S r c Bサブファミリー)並びにF r kサブファミリーを含む哺乳動物非受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを指す。

20

【0195】

本明細書で使用されるような用語「S r c キナーゼ阻 害 剤」は、S r c キナーゼの1つ以上のメンバーの酵素活性の全部又は一部を負に調節する又は阻害することができる化合物を指す。

【0196】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的なS r c キナーゼ阻 害 剤には、ダサチニブ、ボナチニブ、バンデタニブ、ボスチニブ、サラカチニブ、K X 2-391 (N-ベンジル-2-(5-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド)、S U 6 6 5 6 ((Z)-N,N-ジメチル-2-オキソ-3-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)メチレン)インドリン-5-スルホンアミド)、P P 1 (1-(tert-ブチル)-3-(p-トリル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン)、W H-4-023 (2,6-ジメチルフェニル(2,4-ジメトキシフェニル)(2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)カルバメート)及びK X-01 (N-ベンジル-2-(5-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド)が含まれるが、それらに限定されない。

30

【0197】

一実施形態において、S r c キナーゼ阻 害 剤は、ダサチニブである。一実施形態において、S r c キナーゼ阻 害 剤は、サラカチニブである。一実施形態において、S r c キナーゼ阻 害 剤は、ボナチニブである。一実施形態において、S r c キナーゼ阻 害 剤は、バンデタニブである。一実施形態において、S r c キナーゼ阻 害 剤は、K X-01である。

40

【0198】

化学療法剤

有効量の第2の化合物の同時の、別個の又は逐次的な投与を更に含む、実施形態278～285のいずれか1つに記載の方法であって、第2の化合物は、1つ以上の化学療法剤である、方法が本明細書で提供される。

【0199】

本明細書において提供される方法で使用するための例示的な化学療法剤には、ロイコボリンカルシウム(葉酸カルシウム)、5-フルオロウラシル、イリノテカン、オキサリプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、ドセタキセル、パクリタキセ

50

ル、ゲムシタピン、ビノレルピン、クロラムブシル、シクロホスファミド及びメトトレキサートが含まれるが、それらに限定されない。

【0200】

定義

以下の定義は、本開示の範囲の理解を促進するために提供される。

【0201】

別段の指示がない限り、本明細書及び特許請求の範囲において使用される成分の量、反応条件等を表す全ての数字は、全ての場合において用語「約」によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、それとは反対を指示しない限り、以下の明細書及び添付の特許請求の範囲において示される数値パラメータは、それらのそれぞれの試験測定値に見られる標準偏差に応じて変動し得る近似値である。

10

【0202】

本明細書で使用されるように、任意の可変要素が化学式に2回以上出現する場合、各出現に関するその定義は、あらゆる他の出現におけるその定義と無関係である。化学構造と化学名とが相反する場合、化学構造が化合物の同一性を決定する。

【0203】

立体異性体

本開示の化合物は、例えば、二重結合、1つ以上の不斉炭素原子及び回転障害を有する結合を含有し得、そのため、二重結合異性体（すなわち幾何異性体（E/Z））、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体などの立体異性体として存在し得る。したがって、本開示の範囲は、立体化学が特に特定されていない限り、立体異性体的に純粋な形態（例えば、幾何的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、ジアステレオ異性的に純粋な及びアトロプ異性的に純粋な）並びに本明細書で開示される任意の化学構造（全てでの又は一部での）の立体異性体の混合物（例えば、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体の混合物又は前述のいずれかの混合物）を含む、例示される化合物の全ての可能な立体異性体を包含すると理解されるべきである。

20

【0204】

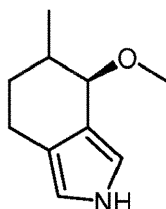
構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されていない場合、その構造又は構造の一部は、その全ての立体異性体を包含するものとして解釈されるべきである。構造又は構造の一部の立体化学が、例えば、太線又は破線で示されている場合、この構造又は構造の一部は、別途記載しない限り、指定される立体異性体のみを包含するものとして解釈されるべきである。

30

【0205】

例えば、

【化149】

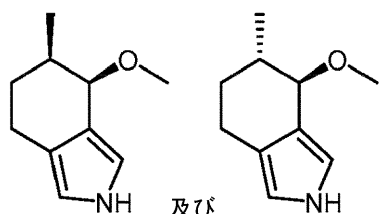


40

は、

50

【化 1 5 0】



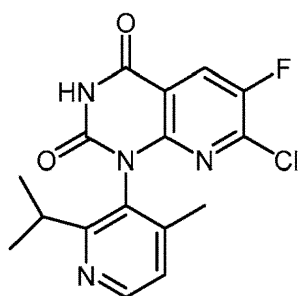
を表す。同様に、例えば、化学名（４Ｒ）－４－メトキシ－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソインドールは、（４Ｒ，５Ｒ）－４－メトキシ－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソインドール及び（４Ｒ，５Ｓ）－４－メトキシ－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロ－２Ｈ－イソインドールを表す。

10

【０２０６】

更なる例として、

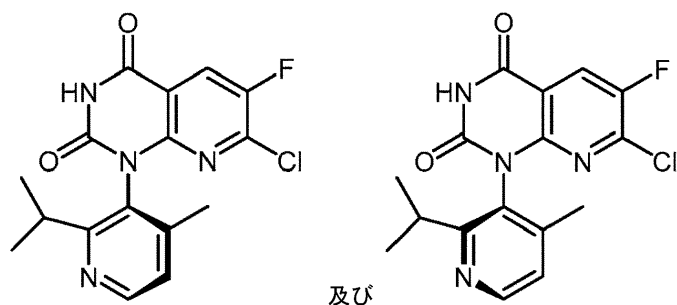
【化 1 5 1】



20

は、

【化 1 5 2】



30

を表す。同様に、例えば、化学名 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル 4-メチルピリジン-3-イル)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンは、(M)-7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル 4-メチルピリジン-3-イル)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン及び (P)-7-クロロ-6-フルオロ-1-(2-イソプロピル 4-メチルピリジン-3-イル)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオンを表す。

40

【０２０７】

特定の場合、波線で描かれた結合は、両方の立体異性体が包含されることを示す。これは、分子の残部への基の結合の点を示している結合に対して垂直に描かれる波線と混同されるべきではない。

【０２０８】

本明細書で使用されるような用語「立体異性体」又は「立体異性体的に純粋な」化合物は、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない化合物の 1 つの立体異性体（例えば

50

、幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー及びアトロプ異性体)を指す。例えば、1つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の鏡像エナンチオマーを実質的に含まないであろうし、2つのキラル中心を有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のエナンチオマー又はジアステレオマーを実質的に含まないであろう。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、約80重量%超のその化合物の1つの立体異性体及び約20重量%以下のその化合物の他の立体異性体、約90重量%超のその化合物の1つの立体異性体及び約10重量%以下のその化合物の他の立体異性体、約95重量%超のその化合物の1つの立体異性体及び約5重量%以下のその化合物の他の立体異性体又は約97重量%超のその化合物の1つの立体異性体及び約3重量%以下のその化合物の他の立体異性体を含む。

10

【0209】

本開示は、立体異性体的に純粋な形態を含む医薬組成物及び本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用も包含する。更に、本開示は、本明細書で開示される任意の化合物の立体異性体の混合物を含む医薬組成物及び前記の医薬組成物又は立体異性体の混合物の使用も包含する。これらの立体異性体又はその混合物は、当技術分野で周知の方法及び本明細書で開示される方法に従って合成され得る。立体異性体の混合物は、キラルカラム又はキラル分割剤などの標準的な技法を用いて分割され得る。更に、本開示は、本明細書で開示される化合物のいずれかと、本明細書で開示される1つ以上の他の活性剤との混合物を含む医薬組成物を包含する。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 及び Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, page 268 (Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

20

【0210】

互変異性体

当業者に公知であるように、本明細書で開示されるある種の化合物は、1つ以上の互変異性形態で存在し得る。1つの化学構造は、1つの互変異性形態を表すためにのみ使用され得るため、便宜上、所与の構造式の化合物への参照は、前記構造式の他の互変異性体を含むことが理解されるであろう。したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物の全ての互変異性形態を包含するものと理解されるべきである。

30

【0211】

同位体標識化合物

更に、本開示の範囲は、式Iの化合物など、本明細書で開示される化合物の全ての薬学的に許容される同位体標識化合物であって、1つ以上の原子は、同じ原子番号を有するが、自然界で通常見出される原子質量又は質量数と異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている、化合物を含む。本明細書で開示される化合物への含有に好適な同位体の例としては、 ^2H 及び ^3H などの水素、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C などの炭素、 ^{36}Cl などの塩素、 ^{18}F などのフッ素、 ^{123}I 及び ^{125}I などのヨウ素、 ^{13}N 及び ^{15}N などの窒素、 ^{15}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O などの酸素、 ^{32}P などのリン並びに ^{35}S などの硫黄の同位体が挙げられる。式Iのある種の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬物及び／又は基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム(^3H)及び炭素-14(^{14}C)は、それらの組み込みの容易さ及び検出の容易な手段を考えるとこの目的のために特に有用である。重水素(^2H 又はD)などの同位体での置換は、より大きい代謝安定性に由来するある種の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加又は投薬必要量の減少を提供し得、したがって状況次第で有利であり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及び ^{13}N など、ポジトロン放出同位体での置換は、例え

40

50

ば、標的占有率を調べるためのポジトロン放出断層撮影（PET）研究において有用であり得る。本明細書で開示される化合物の同位体標識化合物は、当業者に公知の従来の技法又は以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する添付の一般的合成スキーム及び実施例において記載されるものと類似したプロセスによって一般に調製することができる。

【0212】

溶媒和物

上で考察されたように、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体及び同位体標識形態又は前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩は、溶媒和形態又は非溶媒和形態で存在し得る。

【0213】

本明細書で使用されるような用語「溶媒和物」は、本明細書で記載されるような化合物又はその薬学的に許容される塩と、化学量論的な又は非化学量論的な量の1つ以上の薬学的に許容される溶媒分子を含む分子錯体を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、「水和物」と言われる。

【0214】

したがって、本開示の範囲は、本明細書で開示される化合物並びにその立体異性体、互変異性体及び同位体標識形態又は前述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の全ての溶媒和物を包含するものと理解されるべきである。

【0215】

種々の定義

本節は、本明細書で開示される化合物、組成物及び使用の範囲を説明するために使用される追加の用語を定義する。

【0216】

用語「アリール」は、環部分において6～20個の炭素原子を有する芳香族炭化水素基を指す。典型的には、アリールは、6～20個の炭素原子を有する単環式、二環式又は三環式アリールである。更に、本明細書で使用されるような用語「アリール」は、単一の芳香環又は一緒に縮合している多数の芳香環であり得る芳香族置換基を指す。非限定的な例としては、フェニル、ナフチル又はテトラヒドロナフチルが挙げられ、そのそれぞれは、アルキル、トリフルオロメチル、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アルキル-C(O)-O-、アリール-O-、ヘテロアリール-O-、アミノ、チオール、アルキル-S-、アリール-S-、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキル-O-C(O)-、カルバモイル、アルキル-S(O)-、スルホニル、スルホンアミド、フェニル及びヘテロシクリルなど、1～4個の置換基で任意選択的に置換され得る。

【0217】

本明細書で使用されるような用語「C₁～4アルキル」及び「C₁～6アルキル」は、それぞれ1～4個及び1～6個の炭素原子を含有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素を指す。C₁～4アルキル又はC₁～6アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0218】

用語「C₁～4アルキレン」及び「C₁～6アルキレン」は、それぞれ1～4個及び1～6個の炭素原子を含有する本明細書で定義されるような直鎖又は分岐鎖の二価アルキル基を指す。アルキレンの代表的な例としては、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、sec-ブチレン、イソブチレン、tert-ブチレン、n-ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレン、n-ヘキシレン等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0219】

本明細書で使用されるような用語「C₂～4アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2～4個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。アルケニル基

10

20

30

40

50

は、直鎖部分及び分岐鎖部分の両方を含む。 $C_2 \sim 4$ アルケニルの代表的な例としては、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル及びブテニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0220】

本明細書で使用されるような用語「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する2~4個の炭素原子を含有する飽和炭化水素を指す。この用語は、直鎖部分及び分岐鎖部分の両方を含む。 $C_3 \sim 6$ アルキニルの代表的な例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル及び3-ブチニルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0221】

本明細書で使用されるような用語「 $C_1 \sim 4$ アルコキシ」又は「 $C_1 \sim 6$ アルコキシ」は、 $-OR^{\#}$ を指し、 $R^{\#}$ は、本明細書で定義されるように、それぞれ $C_1 \sim 4$ アルキル基又は $C_1 \sim 6$ アルキル基を表す。 $C_1 \sim 4$ アルコキシの代表的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びブトキシが挙げられるが、それらに限定されない。 $C_1 \sim 6$ アルコキシの代表的な例としては、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ及びブトキシが挙げられるが、それらに限定されない。

【0222】

本明細書で使用されるような用語「 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル」は、環状骨格が3~8個の炭素を有する飽和炭素環分子を指す。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル及びシクロブチルが挙げられるが、それらに限定されない。

【0223】

化学基に関する別の用語の接頭辞として本明細書で使用されるような用語「重水素」は、1個以上の水素原子が重水素（「D」又は「 ^2H 」）で置換されている化学基の修飾を指す。例えば、用語「 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキル」は、1個以上の水素原子がDで置換されている、本明細書で定義されるような $C_1 \sim 4$ アルキルを指す。 $C_1 \sim 4$ 重水素アルキルの代表的な例としては、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、 $-CD_3$ 、 $-CH_2CD_3$ 、 $-CDHCD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH(CD_3)_2$ 、 $-CD(CHD_2)_2$ 及び $-CH(CH_2D)(CD_3)$ が挙げられるが、それらに限定されない。

【0224】

本明細書で使用されるような用語「ハロゲン」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を指す。

【0225】

化学基に関する別の用語の接頭辞として本明細書で使用されるような用語「ハロ」は、1個以上の水素原子が本明細書で定義されるようなハロゲンで置換されている化学基の修飾を指す。ハロゲンは、各出現において独立して選択される。例えば、用語「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル」は、1個以上の水素原子がハロゲンで置換されている、本明細書で定義されるような $C_1 \sim 4$ アルキルを指す。 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルの代表的な例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CFHCF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、 $-CF(CHF_2)_2$ 及び $-CH(CH_2F)(CF_3)$ が挙げられるが、それらに限定されない。

【0226】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロアリール」は、N、O及びSから選択される1~8つのヘテロ原子を有する、5~20員単環式又は二環式又は三環式芳香環系を指す。特定の好ましい態様において、ヘテロアリールは、5~10員環系（例えば、5~7員単環、8~10員二環若しくは11~14員三環）又は5~7員環系である。例示的な単環式ヘテロアリール基としては、2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、2-又は3-ピロリル、2-、4-又は5-イミダゾリル、3-、4-又は5-ピラゾリル、2-、4-又は5-チアゾリル、3-、4-又は5-イソチアゾリル、2-、4-又は5-オキサゾリル、3-、4-又は5-イソオキサゾリル、3-若しくは5-1, 2, 4-トリアゾリル、4-若しくは5-1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、2-、3-若

10

20

30

40

50

しくは4-ピリジル、3-若しくは4-ピリダジニル、3-、4-若しくは5-ピラジニル、2-ピラジニル並びに2-、4-及び5-ピリミジニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロアリール基としては、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリニル、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリニル、1-、2-、4-、5-、6-、7-又は8-ベンズイミダゾリル及び1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-インドリルが挙げられる。

【0227】

用語「ヘテロアリール」は、ヘテロ芳香環が1個以上のアリール、脂環式又はヘテロシクリル環に縮合している基も指す。

【0228】

本明細書で使用されるように、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクロ」は、飽和若しくは不飽和の非芳香環又は環系を指し、例えば、それは、4、5、6若しくは7員単環式、7、8、9、10、11若しくは12員二環式又は10、11、12、13、14若しくは15員三環式環系であり、且つO、S及びNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、N及びSは、様々な酸化状態に任意選択的に酸化することもできる。複素環式基は、ヘテロ原子又は炭素原子で結合することができる。ヘテロシクリルは、縮合又は架橋環並びにスピロ環式環を含むことができる。ヘテロ環の例としては、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、1,4-ジオキサン、モルホリン、1,4-ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、1,3-ジオキサン、1,3-ジチアン、オキサチアン、チオモルホリン、アゼチジン、チアゾリジン等が挙げられる。

【0229】

本明細書で使用されるような用語「薬学的に許容される」は、対象、特にヒトでの使用について一般に認められていることを指す。

【0230】

本明細書で使用されるような用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される、且つ親化合物の所望の薬理活性を有する化合物の塩を指す。このような塩としては、(1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等などの無機酸と形成されるか；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸等などの有機酸と形成される酸付加塩；或いは(2)親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン若しくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか；又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン等などの有機塩基と配位結合するかのいずれかの場合に形成される塩が挙げられる。そのような塩の追加の例は、Berge et al., J. Pharm. Sci. 66 (1): 1-19 (1977)に見出すことができる。Stahl et al., Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd Revised Edition (2011)も参照されたい。

【0231】

本明細書で使用されるような用語「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物又は製剤を調製するために本明細書で開示される化合物又は塩と組み合わせられ得る広範囲の成分を指す。典型的には、賦形剤としては、希釈剤、着色剤、ビヒクル、抗粘着剤、流動促進剤、崩壊剤、香味剤、コーティング剤、結合剤、甘味料、潤滑剤、吸着剤、保存剤等が挙げられるが、それらに限定されない。

【0232】

本明細書で使用されるような用語「対象」は、霊長類、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イ

10

20

30

40

50

又、ネコ、ウサギ、ラット及びマウスを含むが、それらに限定されない、ヒト及び哺乳動物を指す。一実施形態において、対象は、ヒトである。

【0233】

本明細書で使用されるような用語「治療有効量」は、研究者、獣医、医学博士若しくは他の臨床医によって求められる組織、系又は対象の生物学的又は医学的応答を引き出すであろう、本明細書で開示される化合物の量を指す。

【0234】

一般的な合成手順

本明細書で提供される化合物は、本節及び以下の節において記載される手順に従って合成することができる。本明細書で記載される合成方法は、単に例示的なものであり、本明細書で開示される化合物は、当業者によって十分に理解されるように、代替合成戦略を利用する代替経路によっても合成され得る。一般的な合成手順及び本明細書で提供される具体例は、例示的であるにすぎず、決して本開示の範囲を限定するものとして解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

10

【0235】

一般に、式Iの化合物は、以下のスキームに従って合成することができる。以下のスキームで用いられる任意の変数は、別途記載のない限り、式Iについて定義されるような変数である。全ての出発材料は、例えば、Merck Sigma-Aldrich Inc、Fluorochem Ltd及びEnamine Ltd. から市販されているか又は当技術分野で公知であるかのいずれかであり、通常の技術を使用する公知の手順を用いることによって合成され得る。出発材料は、本明細書で開示される手順によっても合成され得る。本節で考察されるスキームに関する、溶媒、反応温度及び試薬などの好適な反応条件は、本明細書で提供される実施例に見出され得る。

20

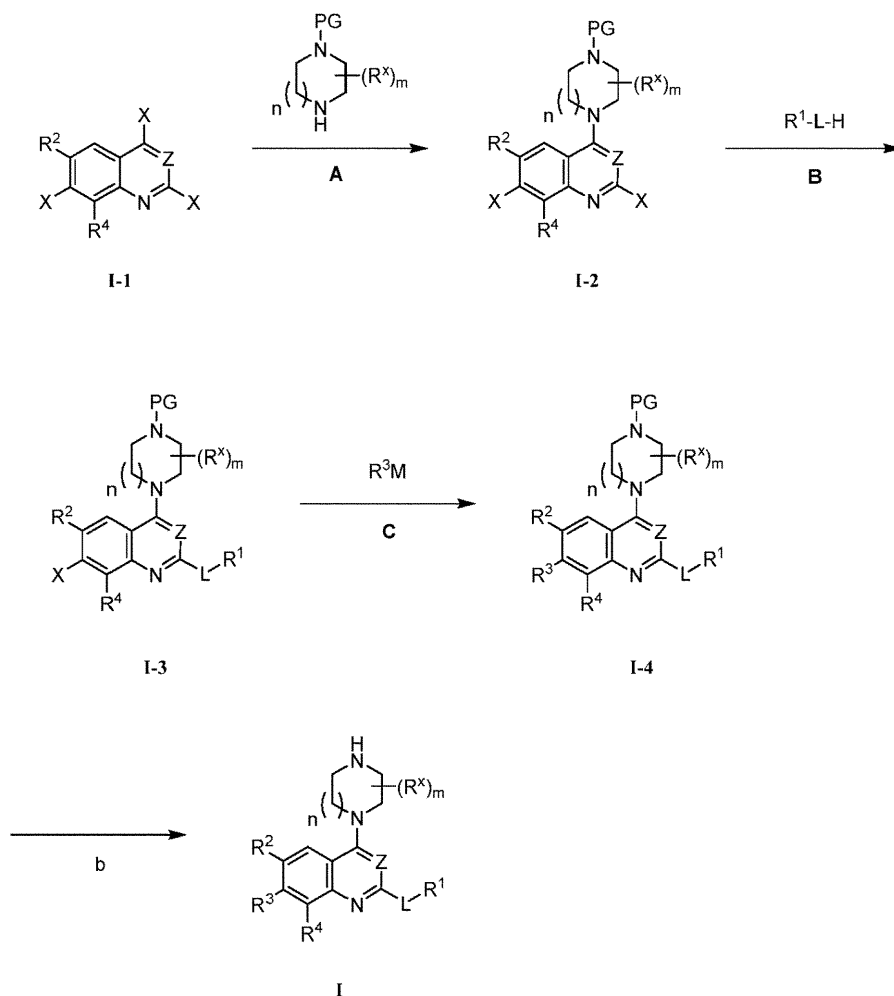
【0236】

30

40

50

【化 1 5 3】



スキーム I

式 (I) の化合物は、スキーム I に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (I-1) は、アセトニトリルなどの溶媒中で及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下において、任意選択的に置換されたモノ Boc 保護アミンでの S_NAr 反応を受けて化合物 (I-2) を与える。ステップ B において、化合物 (I-2) は、フッ化カリウムなどのフッ化物源で前処理されるか、又は 1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンなどの求核触媒あり若しくはなしで、水素化ナトリウム若しくは炭酸セシウムなどの塩基の存在下において、ジメチルスルホキシド若しくはテトラヒドロフラン及び N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒の混合物などの溶媒中で式 R^1-L-H を有する求核試薬との S_NAr 反応を直接受けるかのいずれかで化合物 (I-3) を与える。ステップ C において、化合物 (I-3) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と結合して化合物 (I-4) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び Pd (dppf) Cl_2 などの触媒中で進行する。ステップ D において、保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去される。例えば、Boc は、TFA 又は HCl を用いて除去することができる。シリル基は、フッ化物源を使用して除去することができる。

【0 2 3 7】

10

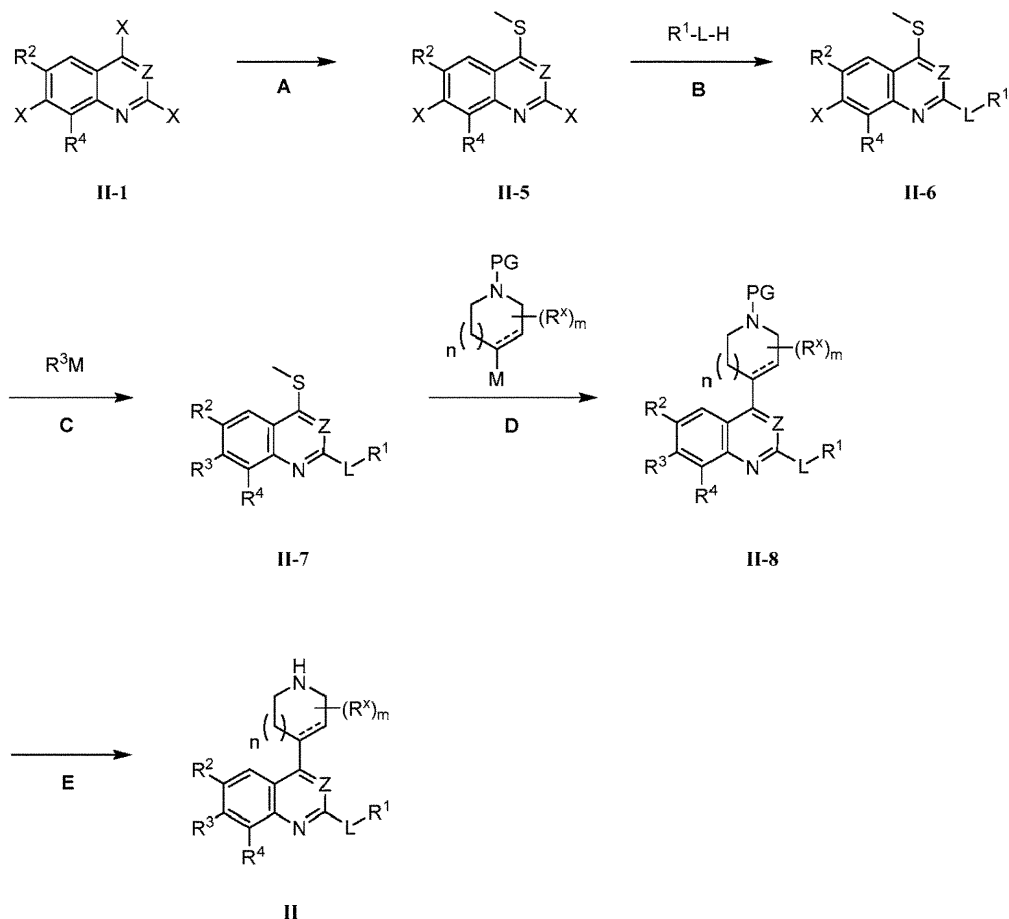
20

30

40

50

【化 1 5 4】



スキーム II

式 (II) の化合物は、スキーム II に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (II-1) は、テトラヒドロフランなどの溶媒中においてナトリウムチオメトキシドで処理されて化合物 (II-5) を与える。ステップ B において、化合物 (II-5) は、フッ化カリウムなどのフッ化物源で前処理されるか、又は 1, 4-ジオキサビシクロ [2. 2. 2] オクタンなどの求核触媒あり若しくはなしで、水素化ナトリウム若しくは炭酸セシウムなどの塩基の存在下において、ジメチルスルホキシド若しくはテトラヒドロフラン及び N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒の混合物などの溶媒中で式 R^1-L-H を有する求核試薬との S_NAr 反応を直接受けるかのいずれかで化合物 (II-6) を与える。ステップ C において、化合物 (II-6) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と結合して化合物 (II-7) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び Pd (dppf) Cl_2 などの触媒中で進行する。ステップ D において、化合物 (II-7) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と結合して化合物 (II-8) を与える。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、CuTC などの添加剤の存在下において、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び Pd (PPH₃)₄ などの触媒中で進行する。ステップ E において、保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去される。例えば、Boc は、TFA 又は HCl を用いて除去することができる。シリル基は、フッ化物源を使用して除去することができる。

【0 2 3 8】

10

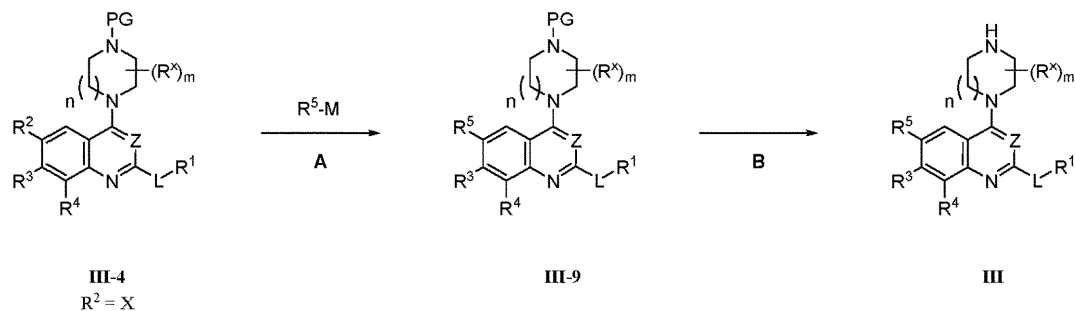
20

30

40

50

【化 1 5 5】



10

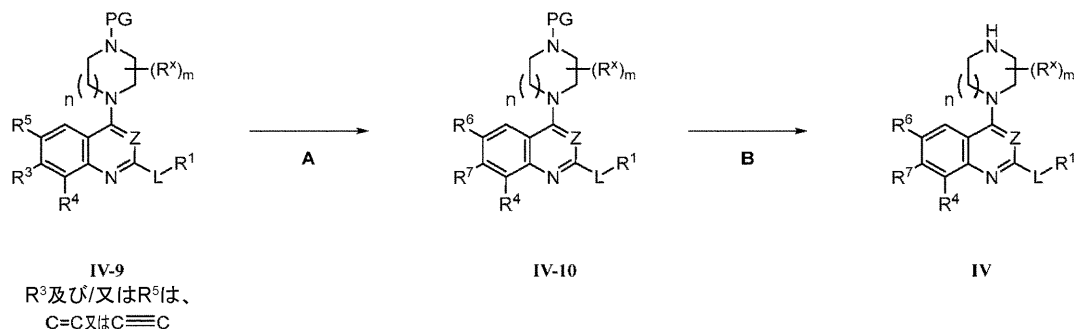
スキーム III

式 (III) の化合物は、スキーム III に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (4) は、求核試薬又はボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と結合して化合物 (9) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1,4-ジオキサンなどの溶媒及び *SPhos Pd G3* などの触媒中で進行する。ステップ B において、保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去される。例えば、*Boc* は、*TFA* 又は *HCl* を用いて除去することができる。シリル基は、フッ化物源を使用して除去することができる。

20

【0 2 3 9】

【化 1 5 6】



30

スキーム IV

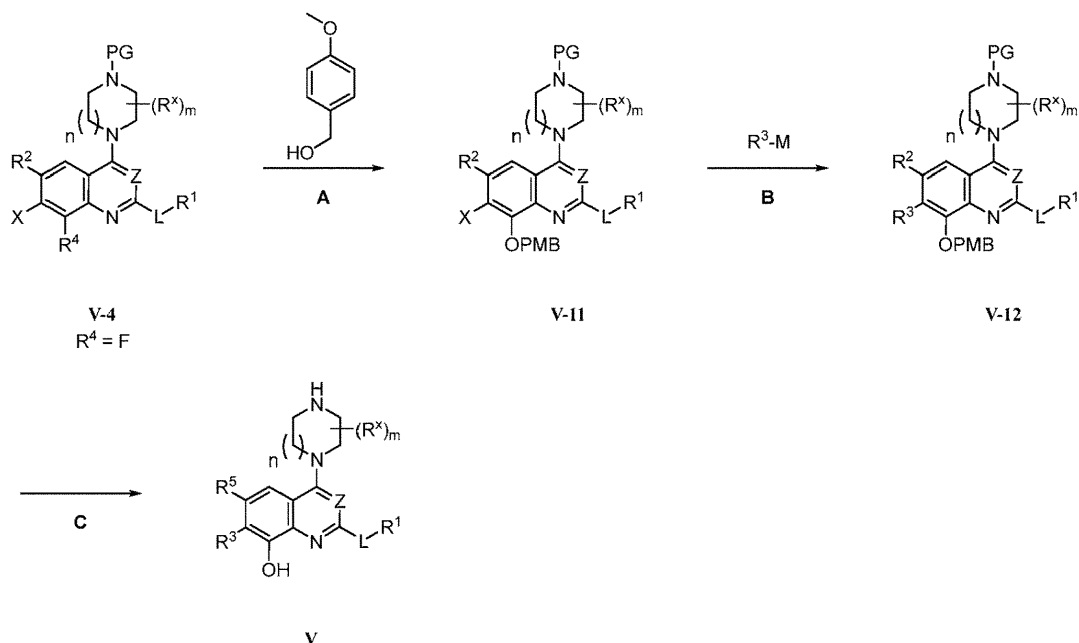
式 (IV) の化合物は、スキーム IV に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (IV-9) は、エタノールなどの溶媒中において *Pd/C* などの触媒を用いて、水素ガスなどの還元剤を使用して還元され、化合物 (IV-10) を提供する。ステップ B において、保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去される。例えば、*Boc* は、*TFA* 又は *HCl* を用いて除去することができる。シリル基は、フッ化物源を使用して除去することができる。

40

【0 2 4 0】

50

【化 1 5 7】



10

スキーム V

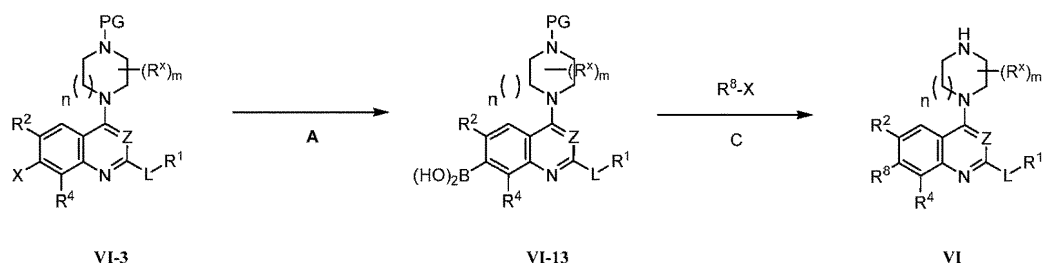
20

式 (V) の化合物は、スキーム V に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (V-4) は、テトラヒドロフランなどの溶媒中、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下において、4-メトキシベンジルアルコールでの S_NA_r を受けて化合物 (V-11) を与える。ステップ B において、化合物 (V-11) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と結合して化合物 (V-12) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1,4-ジオキサンなどの溶媒及び Pd (dppf) Cl₂ などの触媒中で進行する。ステップ C において、保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去される。例えば、PMB 及び Boc は、TFA 又は HCl を用いて除去することができる。シリル基は、フッ化物源を使用して除去することができる。

30

【0 2 4 1】

【化 1 5 8】



スキーム VI

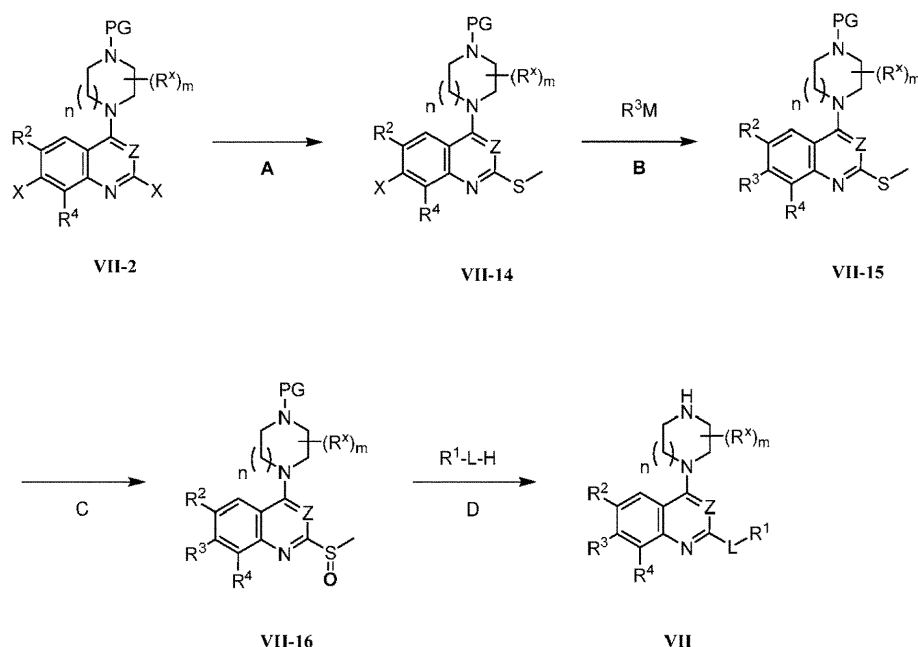
40

式 (VI) の化合物は、スキーム VI に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (VI-3) は、1,4-ジオキサンなどの溶媒中において、B₂p_in₂ のような試薬、Pd (dppf) Cl₂ などの触媒、酢酸カリウムなどの塩基の存在下でホウ素化を受ける。ステップ B において、化合物 (VI-13) は、ハロゲン化アリールとの Pd 触媒カップリング反応を受けて提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基ありで、1,4-ジオキサンなどの溶媒及び XPhos Pd G3 などの触媒中で進行する。得られた化合物は、化合物 (VI) を与えるための脱保護などの更なる変換を受け得る。

50

【 0 2 4 2 】

【 化 1 5 9 】



スキーム VII

式 (VII) の化合物は、スキーム VII に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (VII-2) は、フッ化カリウムなどのフッ化物源で前処理されるか、又は 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンなどの求核触媒あり若しくはなしで、水素化ナトリウム若しくは炭酸セシウムなどの塩基の存在下において、ジメチルスルホキシド若しくはテトラヒドロフラン及び N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒の混合物などの溶媒中で式 R^1-L-H を有する求核試薬との S_NAr 反応を直接受けるかのいずれかで化合物 (VII-14) を与える。ステップ B において、化合物 (VII-14) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と化合して化合物 (VII-15) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び $catalytic Pd$ などの触媒中で進行する。ステップ C において、化合物 (VII-15) は、3-クロロ過安息香酸などの酸化剤で処理されて化合物 (VII-16) を与える。ステップ D において、化合物 (VII-16) は、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下でテトラヒドロフランなどの溶媒中で式 R^1-L-H を有する求核試薬との S_NAr 反応を受ける。得られた生成物は、化合物 (VII) を提供するための脱保護などの更なる変換を受け得る。

【 0 2 4 3 】

10

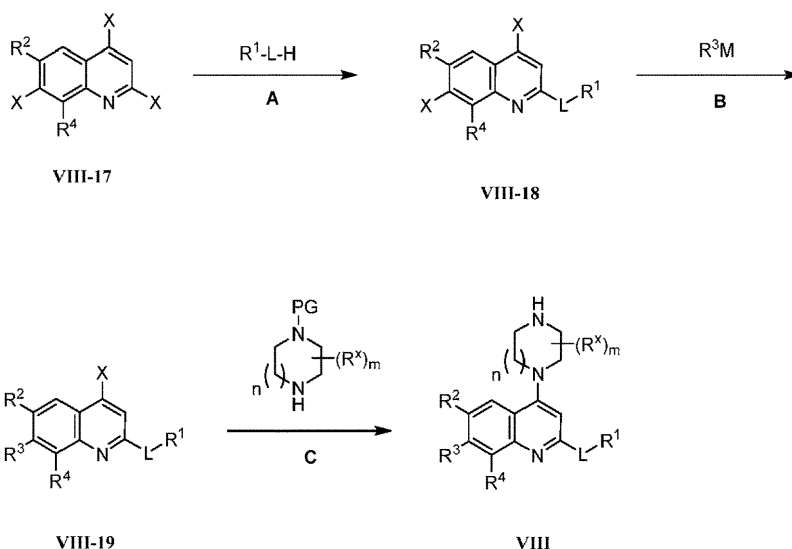
20

30

40

50

【化 1 6 0】

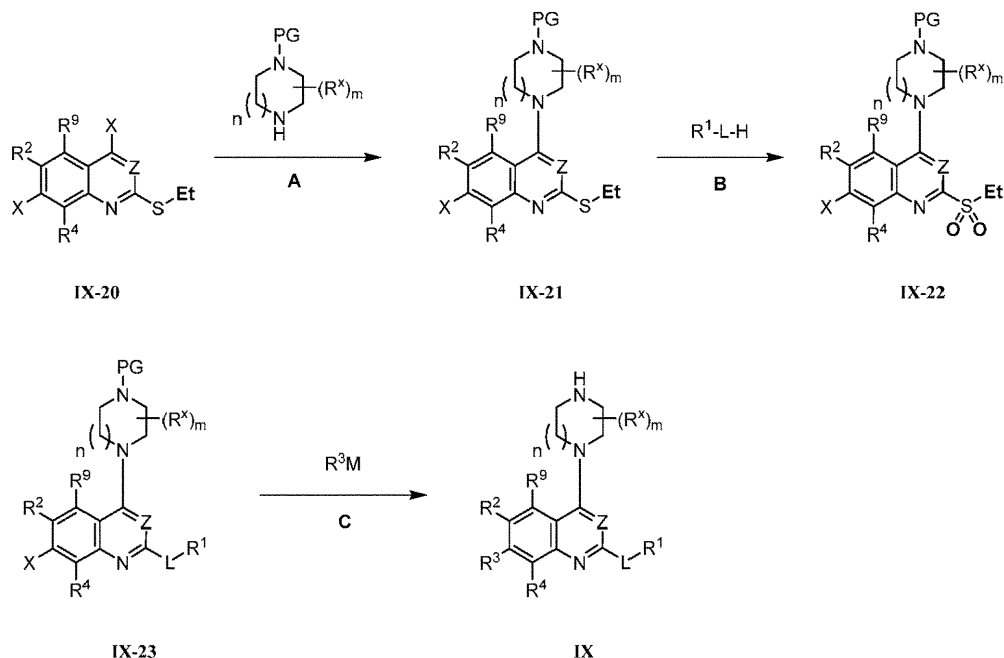


スキーム VIII

式 (V I I I) の化合物は、スキーム V I I I に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (V I I I - 1 7) は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下において、テトラヒドロフランなどの溶媒中で式 R^1-L-H を有する求核試薬との S_NAr 反応を受けて化合物 (V I I I - 1 8) を与える。ステップ B において、化合物 (V I I I - 1 8) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と化合して化合物 (V I I I - 1 9) を提供する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び *catalytic* $APdG3$ などの触媒中で進行する。ステップ C において、化合物 (V I I I - 1 9) は、任意選択的に置換されたモノ-*Boc* 保護アミンとのパラジウム触媒 $C-N$ カップリング反応を受ける。このカップリング反応は、炭酸セシウムなどの塩基ありで、1, 4-ジオキサンなどの溶媒及び $RuPhos Pd G4$ などの触媒中で進行する。得られた生成物は、化合物 (V I I I) を提供するのための更なる変換を受け得る。

【0 2 4 4】

【化 1 6 1】



10

スキーム IX

20

式 (IX) の化合物は、スキーム IX に従って調製することができる。ステップ A において、化合物 (IX-20) は、塩基あり又はなしの、ジクロロメタン及びイソプロパノールなどの溶媒又は溶媒混合物中で任意選択的に置換されたモノ-*Boc* 保護アミンとの S_NAr 反応を受けて化合物 (IX-21) を与える。ステップ B において、化合物 (IX-21) は、3-クロロ過安息香酸などの酸化剤で処理されて化合物 (IX-22) を与える。ステップ C において、化合物 (IX-22) は、ボロン酸 (エステル) などの有機金属試薬と化合する。このカップリング反応は、リン酸カリウムなどの塩基あり又はなしで、1,4-ジオキサンなどの溶媒及び *catalytic* Ag_2O などの触媒中で進行する。得られた生成物は、化合物 (IX) を提供するための脱保護などの更なる変換を受け得る。

30

【実施例】

【0245】

本節は、式 I の化合物の具体例及びその製造方法を提供する。

【0246】

略称の一覧表

【0247】

40

50

【表 2】

表1

AcOH	酢酸
Aq又はaq.	水性
B ₂ pin ₂	ビス(ピナコラト)ジボロン
BOC又はBoc	<i>tert</i> -ブチルオキシカルボニル
BrettPhos Pd G4	(SP-4-3)-[ジシクロヘキシル[3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリス(1-メチルエチル)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]ホスフィン-κP](メタンスルホナト-κO)[2'-(メチルアミノ-κN)[1,1'-ビフェニル]-2-イル-κC]パラジウム
cataCXium A Pd G3	メシレート[(ジ(1-アダマンチル)-η-ブチルホスフィン)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)
COD又はcod	1,5-シクロオクタジエン
CuTC	銅(I)-チオフェン-2-カルボキシレート
DABCO	1,4-ジアザビスシクロ[2.2.2]オクタン
DCM	ジクロロメタン
DMF	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf, DPPF又はdppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
dtbbpy	4,4'-ジ- <i>tert</i> -ブチル-2,2'-ジピリジル
Eq又はeq.又はequiv.	当量

10

20

30

40

50

【 0 2 4 8 】

【表 3】

ESI又はES	エレクトロスプレーイオン化
Et	エチル
EtOAc	酢酸エチル
g	グラム
h	時間
HBpin	4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
HMPA	ヘキサメチルホスホルアミド
HOAc	酢酸
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
iPr	イソ-プロピル
iPr ₂ Net又はDIPEA	<i>N</i> -エチルジイソプロピルアミン(Huenig塩基)
KOAc	酢酸カリウム
LC MS, LCMS, LC-MS又はLC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析
LHMDS又はLiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラジド
m/z	電荷で割った質量
mCPBA	メタ-クロロ過安息香酸
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
mg	ミリグラム
min	分
mL	ミリリットル
MS	質量スペクトル
NCS	<i>N</i> -クロロスクシンイミド
NMR	核磁気共鳴
NIS	<i>N</i> -ヨードスクシンイミド
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II), ジクロロメタンとの錯体

10

20

30

【0249】

40

50

【表 4】

Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
Pd(PPh ₃) ₄	テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)
Ph	フェニル
PhMe	トルエン
pin	ピナコラト
PMB	4-メトキシベンジル
Py	ピリジン
rbf	丸底フラスコ
RP-HPLC	逆相高圧液体クロマトグラフィー
RT又はrt又はr.t.	室温
RuPhos Pd G4	(SP-4-3)-[[2',6'-ビス(1-メチルエトキシ)[1,1'-ビフェニル]-2-イル]ジシクロヘキシルホスフィン-κP](メタンスルホナト-κO)[2'-(メチルアミノ-κN)[1,1'-ビフェニル]-2-イル-κC]パラジウム
sat. 又はsatd.	飽和の
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
TBDPS	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリル
TBDPSCI	<i>tert</i> -ブチルジフェニルシリルクロリド
tBuXPhos Pd G3	[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート
TC	チオフエン-2-カルボキシレート
TEA or Et ₃ N	トリエチルアミン
Tf	トリフルオロメタンスルホネート
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルエチレンジアミン
TIPS	トリイソプロピルシリル

10

20

30

【0250】

40

50

【表 5】

UV	紫外線
XPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル
Xphos Pd G2	クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)
XPhos Pd G3	(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート

10

【0251】

一般的な分析方法及び精製方法

本節において、本明細書で提供される特定の実施例を調製するために使用される一般的な分析方法及び精製方法の説明が提供される。

【0252】

クロマトグラフィー：別途指示しない限り、粗物質又は濃縮物を、フラッシュシリカ（SiO₂）でプレパックされたBiotage又はISCO商標シリカゲルカラムのいずれかに通し、生成物を、指示されるような溶媒グラジエントでカラムから溶離することにより、残渣を含有する粗生成物を精製した。

20

【0253】

分取HPLC法：そのように指示される場合、本明細書に記載される化合物は、以下の2つのHPLCカラム：（a）Phenomenex Geminiカラム（5ミクロン、C18、150×30mm）又は（b）Waters X-select CSHカラム（5ミクロン、C18、100×30mm）のうちの1つを利用するWaters FractionLynxセミ分取HPLC-MSシステムを用いる逆相HPLCによって精製した。機器を介した典型的な実験は、水（0.1%ギ酸）中10%（v/v）から100%MeCN（0.1%v/vギ酸）の直線グラジエントで、10分にわたって45mL/分で溶離することを含み；条件は、最適な分離を達成するために変えることができる。

30

【0254】

プロトンNMRスペクトル：別段の指示がない限り、全ての¹H NMRスペクトルは、Bruker NMR機器において300、400又は500MHzで収集した。そのようにキャラクタリゼーションされる場合、全ての観察されるプロトンは、内部溶媒ピークを基準として使用するテトラメチルシラン（TMS）からの百万分率（ppm）低磁場として報告される。

【0255】

質量スペクトル（MS）：別段の指示がない限り、出発原料、中間体及び／又は例示的化合物についての全ての質量スペクトルデータは、[M+H]⁺分子イオンを有する、質量／電荷（m/z）として報告される。報告される分子イオンは、Waters Acquity UPLC/MSシステムを利用するエレクトロスプレー検出法（一般にESI-MSと称される）によって得られた。当業者により十分理解されるように、臭素などの同位体原子を有する化合物は、一般に、検出された同位体パターンに従って報告される。

40

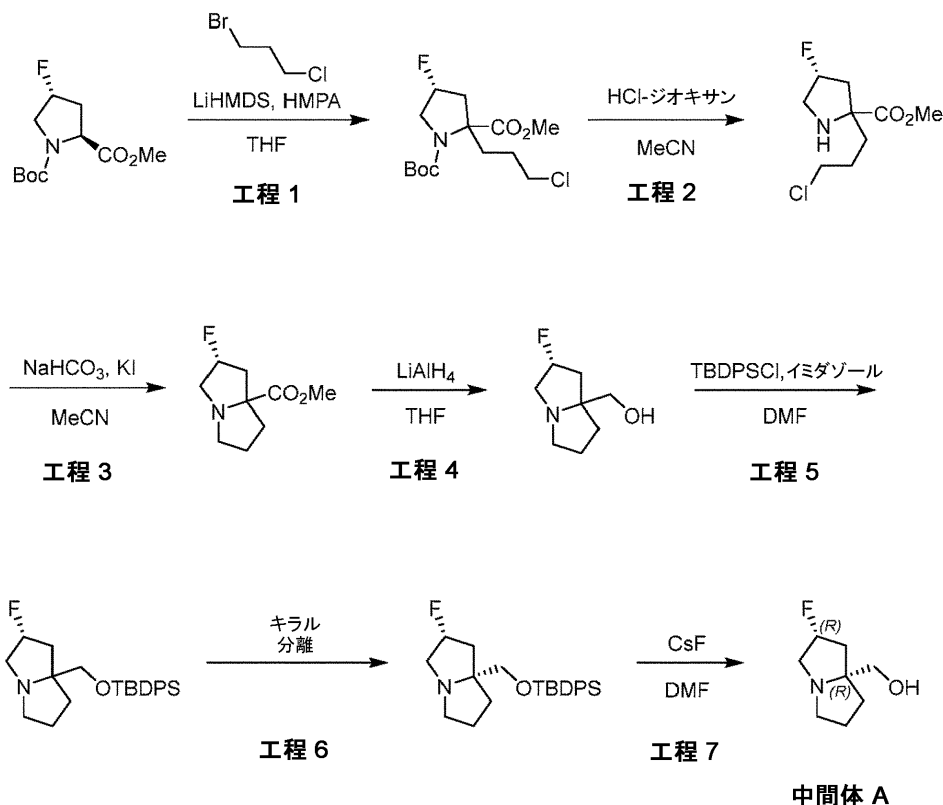
【0256】

中間体の調製

((2R, 7aR) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール（中間体A）

50

【化 1 6 2】



10

20

ステップ 1: 1-(tert-ブチル)-2-メチル(4R)-2-(3-クロロプロピル)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。THF (250 mL) 中の 1-(tert-ブチル)-2-メチル(2S,4R)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (45.0 g、182 mmol) と HMPA (42.4 g、237 mmol、41.6 mL) との混合物に LiHMDS (1.0 M、237 mL) を N₂ 下において -70℃ で分割して添加した。混合物を -70℃ で 1 h 攪拌した。次いで混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (143.3 g、910 mmol、90 mL) を N₂ 下において -70℃ で分割して添加した。得られた混合物を 15℃ に温め、5 h 攪拌した。TLC は、出発原料が完全に消費されたことを示した。混合物を、水性 NH₄Cl (1-L) に注ぎ込み、20 分間攪拌した。水相を EtOAc (500 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル/EtOAc (10/1~1/1) で溶離する、シリカゲルでのよるカラムクロマトグラフィによって精製して 1-(tert-ブチル)-2-メチル(4R)-2-(3-クロロプロピル)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (68.0 g、210 mmol、57% 収率) を黄色油として得た。

30

【0257】

ステップ 2: メチル(4R)-2-(3-クロロプロピル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシレート。CH₃CN (200 mL) 中の 1-(tert-ブチル)-2-メチル(4R)-2-(3-クロロプロピル)-4-フルオロピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (34.0 g、105 mmol) の混合物に HCl/ジオキサン (4 M、150 mL) を N₂ 下において 15℃ で一度に添加した。混合物を 15℃ で 2 h 攪拌した。TLC は、出発原料が完全に消費されたことを示した。混合物を 45℃ で減圧下において濃縮した。粗メチル(4R)-2-(3-クロロプロピル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシレート (55.0 g、未精製) を得、次のステップに直接使用した。

40

【0258】

ステップ 3: メチル(2R)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (

50

5 H) -カルボキシレート。CH₃CN (550 mL) 中のメチル (4 R) - 2 - (3 - クロロプロピル) - 4 - フルオロ - ピロリジン - 2 - カルボキシレート (55.0 g、211 mmol) の混合物に NaHCO₃ (88.8 g、1.06 mol、41 mL) 及び KI (3.51 g、21.1 mmol) を N₂ 下において 15 °C で一度に添加した。混合物を 50 °C で 12 h 攪拌した。TLC は、原料が完全に消費され、1 つの新たなスポットが生じたことを示した。混合物を濾過し、濾過ケーキを EtOAc (100 mL × 3) で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。残留物を、石油エーテル / EtOAc (3 / 1 ~ 0 / 1) で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してメチル (2 R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) カルボキシレート (27.0 g、144 mmol、49 % 収率) を黄色油として得た。

10

【0259】

ステップ 4 : ((2 R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール。THF (100 mL) 中のメチル (2 R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) カルボキシレート (10.0 g、53.4 mmol) に LiAlH₄ (4.05 g、107 mmol) を -40 °C で分割して添加した。次いで混合物を -40 °C で 1 h 攪拌した。TLC は、反応が完了したことを示した。反応混合物に Na₂SO₄ · 10 H₂O (20 g) を 0 °C で分割してゆっくり添加した。混合物を THF (50 mL) で希釈し、濾過した。濾過ケーキを THF (300 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。無色油としての粗 ((2 R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール (10.0 g、未精製) を得、次のステップに直接使用した。

20

【0260】

ステップ 5 : (2 R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン。DMF (25 mL) 中の ((2 R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール (20.0 g、126 mmol) とイミダゾール (34.2 g、503 mmol) との混合物に TBDPSCl (69.1 g、251 mmol、64.54 mL) を添加した。次いで混合物を 20 °C で 3 h 攪拌した。TLC (EtOAc : MeOH = 6 : 1) は、反応が完了したことを示した。混合物を H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (400 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、石油エーテル / EtOAc (20 / 1 ~ 10 / 1) で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して (2 R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン (11.0 g、17.7 mmol、2 つのステップにわたって 26 % 収率) を無色油として得た。m/z (ESI、+イオン) : 398.3 (M + H)⁺。

30

【0261】

ステップ 6 : (2 R, 7 a R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン。 (2 R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン (6.50 g、16.4 mmol) を、石油エーテル / EtOAc (7 / 1 ~ 0 / 1) で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって分離して (2 R, 7 a R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン (2.35 g、5.66 mmol、36 % 収率、96 % 純度) を黄色油として得た。

40

【0262】

ステップ 7 : ((2 R, 7 a R) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メタノール。DMF (5 mL) 中の (2 R, 7 a R) - 7 a - ((tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2 - フルオロヘキサヒドロ - 1 H - ピロリジン (500 mg、1.26 mmol) の混合物に CsF (1.91 g、12

50

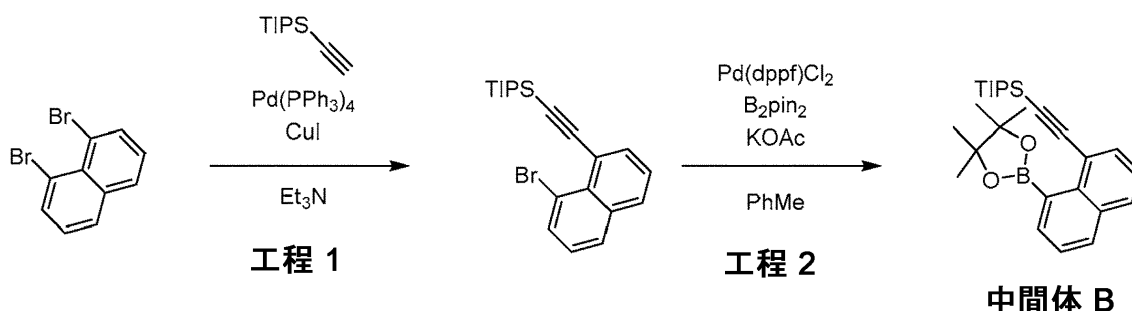
． 6 mmol) を N_2 下において $15^\circ C$ で一度に添加した。混合物を $70^\circ C$ で 72 h 撹拌した。9 g の (2R, 7aR) - 7a - ((tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジンの別のバッチを、同じ手順に従ってセットアップした。2つのバッチを精製のために組み合わせた。粗生成物を、EtOAc/メタノール (6/1 ~ 1/1、 $NH_3 \cdot H_2O$ 添加物入り) で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して ((2R, 7aR) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メタノール (2.60 g、16.3 mmol、68% 収率) を黄色油として得た。 ^1H NMR ($400 MHz$, クロロホルム-d) δ ppm 5.22 (dt, $J = 5.4 Hz$, 4.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.31 (m, 3H), 3.00 - 2.98 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 4H), 1.60 - 1.55 (m, 1H)。

10

【0263】

トリイソプロピル ((8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) シラン (中間体 B)

【化163】



20

ステップ 1: ((8-ブロモナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン。40 mL バイアルにトリエチルアミン (7.43 g、10.3 mL、73.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.30 g、0.26 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.10 g、0.53 mmol)、1,8-ジブロモナフタレン (0.75 g、2.62 mmol) 及び (トリイソプロピルシリル) アセチレン (0.53 g、0.65 mL、2.88 mmol) を装入した。反応物を窒素で 5 分間パージし、次いで $80^\circ C$ で撹拌した。6 h 後、水 (20 mL) 及び EtOAc (20 mL) を添加した。混合物を分液漏斗に移した。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を、ヘプタン中の 0 ~ 20% EtOAc のグラジエントで溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して ((8-ブロモナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン (0.99 g、2.56 mmol、98% 収率) をもたらした。 m/z (ESI、+イオン): 387.1 ($M+H$)⁺。 ^1H NMR ($400 MHz$, DMSO-d₆) δ ppm 7.99 - 8.14 (m, 2H), 7.78 - 7.99 (m, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 1H), 7.38 - 7.48 (m, 1H), 1.10 - 1.17 (m, 18H), 0.81 - 0.89 (m, 3H)。

30

40

【0264】

ステップ 2: トリイソプロピル ((8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) シラン。20 mL バイアルに [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.11 g、0.16 mmol)、ビス(ピナコラト) ジボロン (0.26 mg、1.03 mmol)、酢酸カリウム (0.15 g、1.55 mmol) 及び ((8-ブロモナフタレン-1-イル) エチニル) トリイソプロピルシラン (0.20 g、0.52 mmol) を装入した。固体をトルエン (4.7 mL) 中に懸濁させた。反応物を窒素で

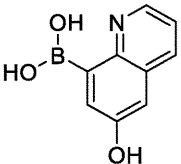
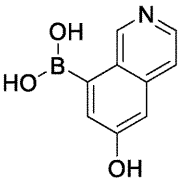
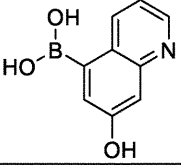
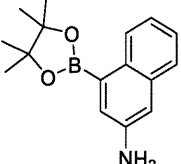
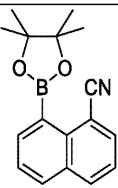
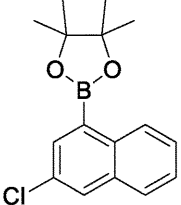
50

5 分間パージし、次いで 80℃で攪拌した。16 h 後、反応物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中の 0～15% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してトリイソプロピル（（8-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）シラン（0.15 g、0.34 mmol、66% 収率）を得た。 m/z (ESI、+イオン) : 435.3 (M+H)⁺。

【0265】

【表6】

表1: 中間体Bにおけるステップ2と同様に調製された追加中間体

中間体 #	構造	名称	MS m/z (ESI,+イオン)
中間体C		(6-ヒドロキシキノリン-8-イル) ボロン酸	190.0 (M+H) ⁺
中間体D		(6-ヒドロキシイソキノリン-8-イル) ボロン酸	190.1 (M+H) ⁺
中間体E		(7-ヒドロキシキノリン-5-イル) ボロン酸	190.0 (M+H) ⁺
中間体F		4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-2-アミン	270.1 (M+H) ⁺
中間体G		8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン-2-イル)-1- ナフトニトリル	280.0 (M+H) ⁺
中間体H		2-(3-クロロナフタレン-1-イル)- 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2- ジオキサボロラン	

【0266】

トリイソプロピル（（6-（メトキシメトキシ）-8-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）シラン（中間体I）

10

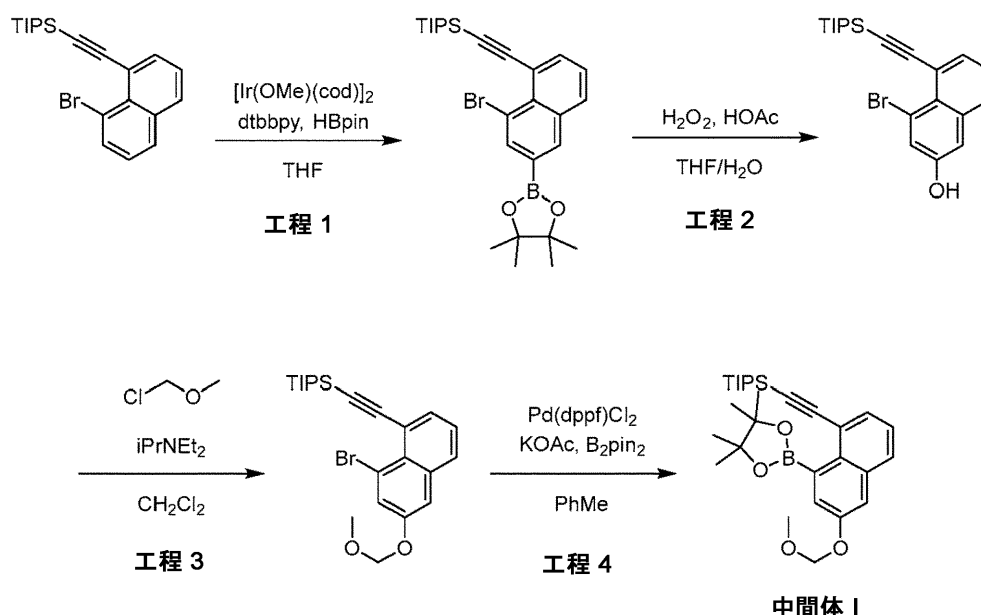
20

30

40

50

【化 1 6 4】



10

ステップ 1：（（8-ブromo-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジ
オキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシラン
。20 mL バイアルに（（8-ブromoナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピ
ルシラン（0.34 g、0.88 mmol）、4，4，5，5-テトラメチル-1，3，
2-ジオキサボロラン（0.28 g、0.32 mL、2.19 mmol、Sigma-A
ldrich Corporation）、4，4'-ジ-tert-ブチル-2，2'-
ジピリジル（28.3 mg、0.11 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）及び（1，5-シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（I）二
量体（58 mg、0.088 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を装入した。反応物を窒素で5分間パージし、次いで60℃で1 h 加熱した。溶
液を減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのプラグ上に吸収させ、ヘキサン中0～50
% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによっ
て精製して生成物を得、それを更なる処置なしに次のステップに使用した。

20

30

【0267】

ステップ 2：4-ブromo-5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-
2-オール。50 mL 丸底フラスコにテトラヒドロフラン（3.3 mL）及び水（1.1
mL）中の（（8-ブromo-6-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジ
オキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（0
.45 g、0.88 mmol）を添加した。過酸化水素（0.90 g、0.81 mL、7
.91 mmol、Sigma-Aldrich）を0℃でゆっくり、引き続き酢酸（2.
51 mL、43.9 mmol）を添加した。反応物を1 h 攪拌した。反応混合物を飽和 N
a₂S₂O₃ 溶液（15 mL）で希釈し、EtOAc（2×15 mL）で抽出した。有機
層を分離し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのプラグ上に吸収させ、ヘキサン中
の0～40% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラ
フィによって精製して異性体の混合物を得た。別のバッチを同じ方法によって調製した。
合計600 mg の異性体の混合物を、Chiralpak AD 21×250 mm、5
ミクロン、80 mL / 分の流量を用いる10% 2-プロパノールの移動相を使用する S F
Cによって精製して95%超の化学純度の280 mg の所望の生成物を得た。ピーク帰属
は、Chiralpak AD 及び15% 2-プロパノールを用いた S F Cによって決定
された。

40

【0268】

50

ステップ3：（（8-ブロモ-6-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシラン。250 mL 丸底フラスコにDCM（4.3 mL）中の4-ブロモ-5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-2-オール（0.35 g、0.87 mmol）及びDIEA（0.34 g、0.45 mL、2.60 mmol、Sigma-Aldrich）を添加した。クロロメチルメチルエーテル（0.14 g、0.13 mL、1.74 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を0℃でゆっくり添加した。反応物を90分間攪拌した。粗物質を、シリカゲルのプラグ上に吸収させ、ヘプタン中の0～30% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィによって精製して生成物を得た。¹H NMR（400 MHz、クロロホルム-d） δ ppm 7.77–7.61（m, 3H）、7.38–7.22（m, 2H）、5.27–5.32（m, 2H）、3.52–3.55（m, 3H）、1.13–1.28（m, 21H）。

10

【0269】

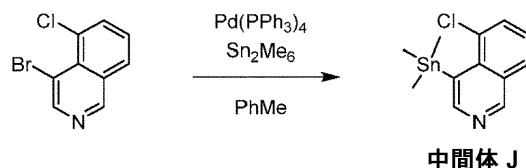
ステップ4：トリイソプロピル（（6-（メトキシメトキシ）-8-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-1-イル）エチニル）シラン。20 mL バイアルに（（8-ブロモ-6-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（0.13 g、0.30 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（0.15 g、0.60 mmol、Combi-Blocks Inc.）、酢酸カリウム（88 mg、0.90 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（65 mg、0.090 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）及びトルエン（4.0 mL）を装入した。反応混合物を窒素で5分間パージし、次いで80℃で12 h 攪拌した。粗物質を、シリカゲルのプラグ上に吸収させ、ヘキサン中の0～30% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィによって精製して生成物を得た。

20

【0270】

5-クロロ-4-（トリメチルスタニル）イソキノリン（中間体J）

【化165】



30

8 mL バイアルにPd(PPh₃)₄（90 mg、0.078 mmol）及び4-ブロモ-5-クロロイソキノリン（0.19 g、0.78 mmol）を装入した。バイアルを窒素で5分間パージし、次いで固体を、脱気したトルエン（3.9 mL）中に懸濁させた。ヘキサメチルジスズ（0.84 g、0.53 mL、2.55 mmol）を添加した。反応物を次いで100℃に加熱し、30 h 攪拌した。反応物を次いで室温に冷却し、減圧下で濃縮し、ヘプタン中の0～30% EtOAcのグラジエントで溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して5-クロロ-4-（トリメチルスタニル）イソキノリン（0.20 g、0.60 mmol、76% 収率）を得た。 m/z （ESI、+イオン）：328.1（M+H）⁺。

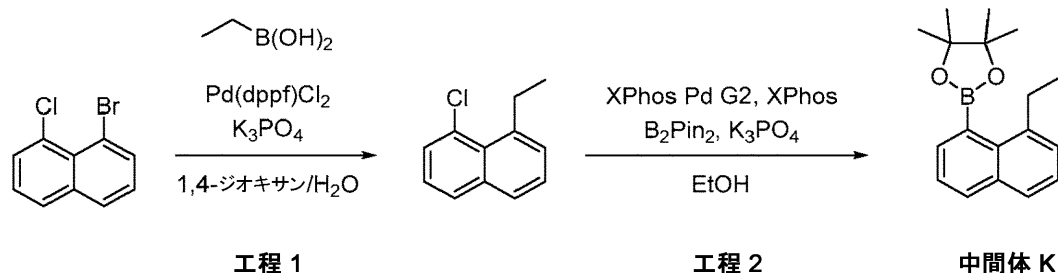
40

【0271】

2-（8-エチルナフタレン-1-イル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（中間体K）

50

【化 1 6 6】



ステップ 1：1-クロロ-8-エチルナフタレン。10 mL 圧力バイアルに 1, 4-ジオキサン (46 mL) 及び水 (2.3 mL) 溶媒混合物中の 1-ブロモ-8-クロロナフタレン (3.5 g、14.49 mmol、Ambeed)、エチルボロン酸 (3.21 g、43.5 mmol、Combi-Blocks Inc.)、三塩基性リン酸カリウム一水和 (8.34 g、36.2 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) 及びジクロロ-1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) ジクロロメタン (0.592 g、0.725 mmol、Strem Chemicals, Inc.) (0.3 M) を添加した。混合物を 70 °C で 2 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を単離し、ヘプタンで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 1-クロロ-8-エチルナフタレン (2.4 g、12.59 mmol、87 % 収率) を黄色液体としてもたらした。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.75-7.78 (m, 1H), 7.69-7.75 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 3H)。

【0272】

ステップ 2：2-(8-エチルナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン。圧力解放バイアル中に含有されるエタノール中の 1-クロロ-8-エチルナフタレン (1.77 g、9.28 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.83 g、11.14 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、三塩基性リン酸カリウム (5.91 g、27.8 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (0.146 g、0.186 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) 及び 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 4, 6-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル (0.044 g、0.093 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) (0.275 M) の混合物を窒素でパージし、蓋をして 23 °C で 18 h 攪拌した。完了時、得られた溶液を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を、ヘプタン中の 5 % 酢酸エチルで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 2-(8-エチルナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.23 g、4.36 mmol、47 % 収率) を白色固体として得た。m/z (ESI、+イオン) : 283.2。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.87 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.60-7.74 (m, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H), 3.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.43-1.48 (m, 12H), 1.36-1.41 (m, 3H)。

【0273】

2-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (中間体 L)

10

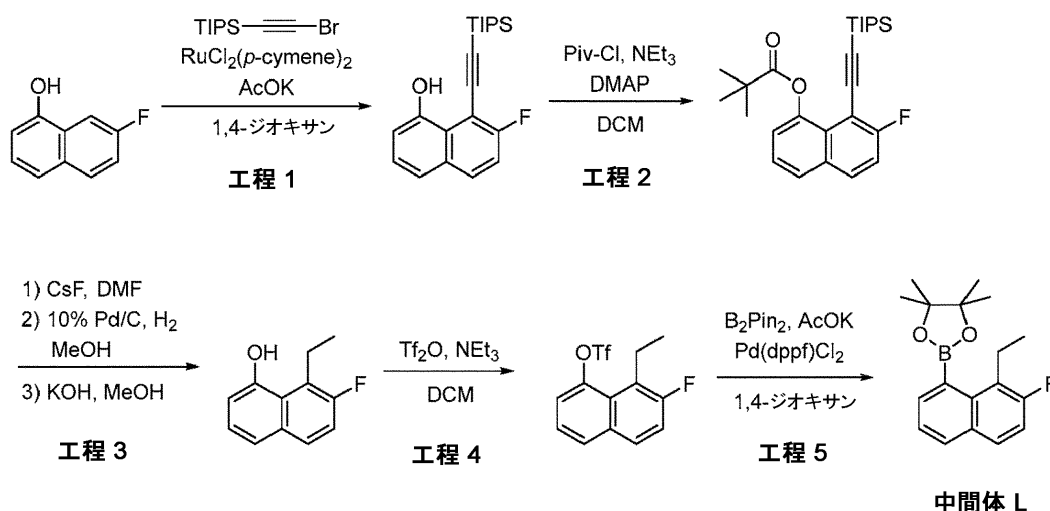
20

30

40

50

【化 1 6 7】



10

20

30

40

50

ステップ 1：7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-オール。圧力解放バイアルに酢酸カリウム（1.21 g、12.3 mmol、Sigma Aldrich）、7-フルオロ-1-ナフトール（1.00 g、6.17 mmol、Enamine）、ジクロロ（p-シメン）ルテニウム（II）二量体（0.378 g、0.617 mmol、Alfa Aesar）を装入し、次いで窒素ガスで5分間パージした。固体を次いで1,4-ジオキサン（12 mL）中に懸濁させ、（プロモエチニル）トリイソプロピルシラン（1.77 g、1.63 mL、6.78 mmol、Enamine）を添加した。反応物を次いで110℃で18 h、その後、室温で2日間撹拌した。揮発性物質を真空で除去し、粗物質をシリカゲル上に吸収させた。粗生成物を、ヘプタン中の0～20% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-オール（1.9 g、5.55 mmol、90%収率）を黄色油としてもたらした。m/z（ESI、+イオン）：343.0（M+H）⁺。

【0274】

ステップ 2：7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イルピバレート。7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-オール（1.00 g、2.92 mmol）をジクロロメタン（11 mL）に溶解させ、0℃に冷却した。DMAP（0.07 g、0.58 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）及びTEA（0.89 g、1.23 mL、8.76 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を添加し、引き続き塩化ピバロイル（1.06 g、1.08 mL、8.76 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を滴加した。混合物を室温まで温め、45分間撹拌した。水（10 mL）を添加し、水層をDCM（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させた。揮発性物質を真空で除去し、粗物質を、ヘプタン中の0～10% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イルピバレート（1.40 g、3.28 mmol、112%収率）を黄色の結晶性固体としてもたらした。m/z（ESI、+イオン）：427.4（M+H）⁺。

【0275】

ステップ 3：8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-オール。センチレーションバイアルに7-フルオロ-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イルピバレート（1.13 g、2.65 mmol）を装入し、DMF（12 mL）に溶解

させた。フッ化セシウム (4.02 g、26.5 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、水相を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで揮発性物質を真空中で除去して8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イルピバレート (0.716 g、2.65 mmol、定量的) を粗黄色油としてもたらし、それを更なる精製なしに使用した。

【0276】

8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イルピバレート (716 mg、2.65 mmol) を MeOH (9 mL) に溶解させ、パラジウム／活性炭 (85 mg、0.795 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加した。反応容器を H₂ でパージし、次いで H₂ 雰囲気 (15 psi) 下において室温で2 h 攪拌した。混合物を Celite 上で濾過し、濾液が透明になるまで EtOAc で洗浄し、揮発性物質を真空中で除去した。粗物質を次いで MeOH (10 mL) に溶解させ、水酸化カリウム (446 mg、7.95 mmol、VWR International, LLC) を添加した。室温で2 h 攪拌した後、溶液の pH を、1 M 水性 HCl を使用して pH=3 に調整した。水 (20 mL) を添加し、水相を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発性物質を真空中で除去した。粗物質を、ヘプタン中の0~20% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して3ステップわたって8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-オール (350 mg、1.84 mmol、70% 収率) を黄色油としてもたらしした。m/z (ESI、+イオン) : 191.2 (M+H)⁺。

【0277】

ステップ4: 8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-オール (350 mg、1.84 mmol) を DCM に溶解させ、0℃に冷却した。TEA (279 mg、0.388 mL、2.76 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加し、引き続き1 M Tf₂O 溶液 (2.02 mL、2.02 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を滴加した。混合物を室温で20分間攪拌し、氷水 (20 mL) に注ぎ込んだ。水相を DCM で (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発性物質を真空中で除去した。粗物質を、ヘプタン中の0~5% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (474 mg、1.47 mmol、80% 収率) を無色油としてもたらしした。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.86 (dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9.4, 6.5 Hz, 1H), 7.59 (dt, J=7.7, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J=9.4 Hz, 1H), 3.32 (qd, J=7.5, 2.9 Hz, 2H), 1.29 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

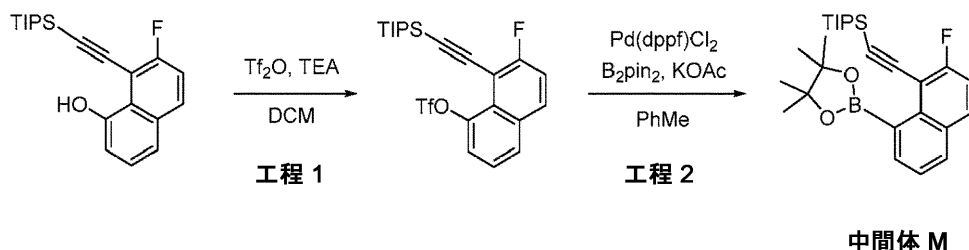
【0278】

ステップE: 2-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。酢酸カリウム (429 mg、4.38 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を圧力解放バイアルに入れ、真空中で乾燥させた。次いで、8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (470 mg、1.46 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (741 mg、2.92 mmol、Combi-Blocks Inc.) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (107 mg、0.15 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加し、混合物を90℃で3 h、次いで室温で12 h 攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗混合物を、ヘプタン中の0~15% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して2-(8-エチル-7-フル

オロナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (150 mg、0.50 mmol、34% 収率) を黄色ワックスとしてもたらした。 m/z (ESI、+イオン) : 301.0 (M+H)⁺.

【0279】

((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (中間体 M) 【化168】



ステップ1：7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。25 mL 丸底フラスコに7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール (1.1 g、3.21 mmol)、TEA (0.487 g、0.677 mL、4.82 mmol) 及び DCM (32 mL) を添加した。溶液を0℃に冷却し、Tf₂O (DCM中1M、3.53 mL、3.53 mmol) を添加した。冷却浴を取り除き、反応物を室温で45分間攪拌した。完了時、反応物を飽和NaHCO₃で洗浄した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.01 g、4.24 mmol、132% 収率) を暗赤色油として得、次のステップにそのまま使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ ppm 7.82–7.89 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45–7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 1.17–1.25 (m, 21H)。

【0280】

ステップ2：((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。250 mL 丸底フラスコにトルエン (42 mL) 中の7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.01 g、4.24 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.15 g、8.47 mmol)、KOAc (1.46 g、14.82 mmol) 及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド (0.620 g、0.847 mmol) を装入した。反応物をN₂で5分間パージし、次いで80℃で15 h 加熱した。完了時、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘプタン中の0~40% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して((2-フルオロ-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン (783 mg、1.730 mmol、41% 収率) をオレンジ色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン) : 453.2 (M+H)⁺.

【0281】

5-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール (中間体 N)

10

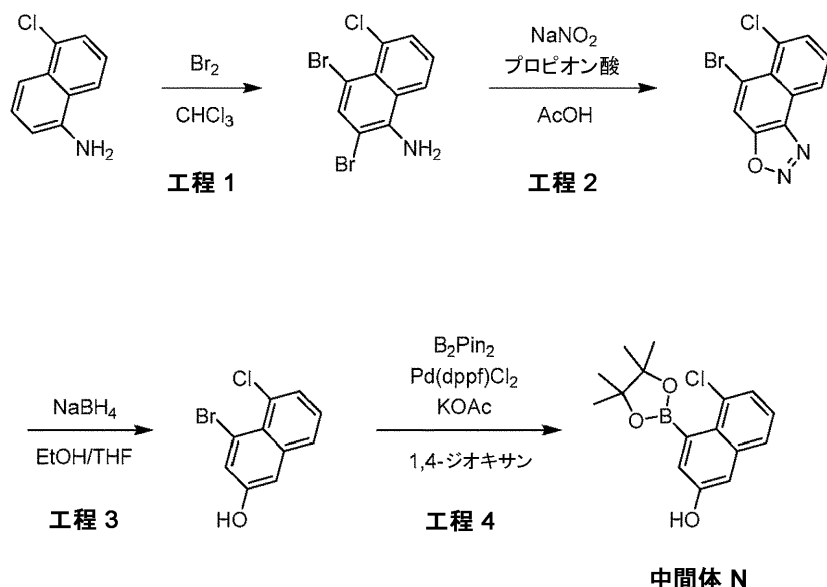
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

20

30

40

50

ステップ 1：2，4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミン。クロロホルム（56.3 mL）中の5-クロロナフタレン-1-アミン（2.0 g、11.26 mmol、Combi-Blocks Inc.）の攪拌溶液にクロロホルム（56.3 mL）中の臭素（3.60 g、1.154 mL、22.52 mmol）を滴加した。添加が完了した後、反応混合物を次いで50℃に加熱した。3 h 後、クロロホルム（28 mL）中の追加の臭素（1.80 g、0.577 mL、11.26 mmol）を滴加した。一晩攪拌した後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。水（100 mL）及び EtOAc（100 mL）を添加し、反応物を分液漏斗に移した。層を分離し、水層を EtOAc（3×100 mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗反応混合物を、ヘプタン中の0～25% EtOAc のグラジエントで溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して2，4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミン（2.46 g、7.34 mmol、65% 収率）を濃紫色固体として得た。m/z（ESI、+イオン）：383.8（M+H）⁺。【0282】

ステップ 2：5-ブロモ-6-クロロナフト[1,2-d][1,2,3]オキサジアゾール。酢酸（12.218 mL）及びプロピオン酸（1104 mg、1.115 mL、14.91 mmol）中の2，4-ジブロモ-5-クロロナフタレン-1-アミン（500 mg、1.491 mmol）の冷却攪拌溶液に亜硝酸ナトリウム（154 mg、2.236 mmol）を0℃で添加した。反応物をこの温度で30分間攪拌し、次いで室温まで温めた。1 h 後、反応物を水（25 mL）及び EtOAc（25 mL）で希釈した。反応物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層を次いで EtOAc（3×25 mL）で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗固体を更なる精製なしに進めた。m/z（ESI、+イオン）：283.0（M+H）⁺。【0283】

ステップ 3：4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール。150 mL 丸底フラスコに5-ブロモ-6-クロロナフト[1,2-d][1,2,3]オキサジアゾール（423 mg、1.492 mmol）を装入し、固体をエタノール（22.606 mL）及びテトラヒドロフラン（22.61 mL）に溶解させた。混合物を次いで0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（130 mg、3.43 mmol）を添加した。反応物を1.5 h にわたって室温までゆっくり温まるままにし、次いで室温で攪拌した。追加の2 h 後、反応物を減圧下で濃縮し、次いで水（25 mL）、1 N HCl（25 mL）及び EtOAc

c (50 mL) を添加した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層を EtOAc (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗油を次いでヘプタン中の 0 ~ 25 % EtOAc のグラジエントで溶離するカラムクロマトグラフィによって精製して 4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール (128 mg、0.497 mmol、2つのステップにわたって 33.3 % 収率) を得た。m/z (ESI、+イオン) : 256.7 (M+H)⁺。

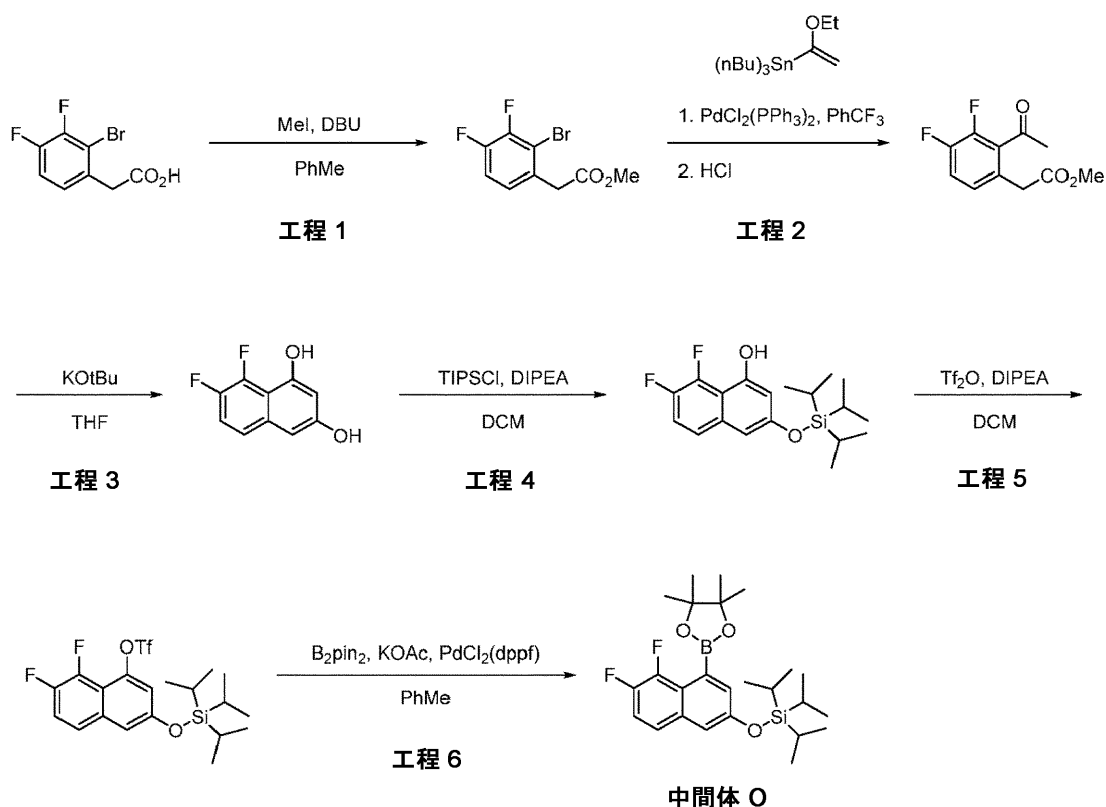
【0284】

ステップ 4 : 5-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール。20 mL バイアルに 1,4-ジオキサン (4971 μL) 中の 4-ブロモ-5-クロロナフタレン-2-オール (128 mg、0.497 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (109 mg、0.149 mmol)、酢酸カリウム (146 mg、1.491 mmol) 及びビス(ピナコラト)ジボロン (189 mg、0.746 mmol) を装入した。反応物を窒素で 5 分間パージし、次いで 80 °C で攪拌した。2 h 後、反応物を室温に冷却して粗黒色油を得た。粗物質をシリカゲルのプラグ上に吸収させ、ヘプタン中の 0 ~ 30 % EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、5-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール (73.2 mg、0.240 mmol、48 % 収率) をピンク色固体として得た。m/z (ESI、+イオン) : 305.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.96 (s, 1H) 7.71 (dd, J = 8.15, 1.25 Hz, 1H) 7.34 - 7.44 (m, 2H) 7.20 - 7.23 (m, 1H) 7.15 - 7.19 (m, 1H) 1.36 (s, 12H)。

【0285】

((5,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)オキシ)トリイソプロピルシラン(中間体 O)

【化170】



10

20

30

40

50

ステップ1：メチル2-（2-ブromo-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート。100 mL 丸底フラスコに2-（2-ブromo-3，4-ジフルオロフェニル）酢酸（2.0 g、7.97 mmol、AstaTech）及びDBU（1.213 g、1.201 mL、7.97 mmol）並びにトルエン（40 mL）を添加した。混合物にMeI（2.26 g、0.996 mL、15.93 mmol）を添加し、混合物をrtで4 h 攪拌した。完了時、反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を組み合わせ、乾燥させ、濃縮し、ヘプタン中の0～50 % EtOAcでクロマトグラフィーによって分離してメチル2-（2-ブromo-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート（1.62 g、6.11 mmol、77 % 収率）を無色油として得た。 m/z （ESI）：264.96（M+H）⁺。

10

【0286】

ステップ2：メチル2-（2-アセチル-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート。マイクロ波バイアルにメチル2-（2-ブromo-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート（1.62 g、6.11 mmol）、トリフルオロトルエン（15 mL）、トリブチル（1-エトキシビニル）スタンナン（4.41 g、12.22 mmol、Synthonix Inc.）及びトランス-ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（0.858 g、1.222 mmol、Strem Chemicals, Inc.）を装入した。バイアルを窒素で2 分間パージし、密封し、マイクロ波反応器に150 °Cで12 h 入れた。完了時、混合物をセライト／シリカプラグに通して濾過し、濃縮した。得られた黄色油をTHF（10 mL）に溶解させ、5 mL の5 N HCl を添加した。反応物をrtで30 分間攪拌した。完了時、反応物を、飽和NaHCO₃を含有する分液漏斗にゆっくり注ぎ込んだ。混合物をEtOAcで抽出し、乾燥させ、濃縮し、ヘプタン中の0～30 % EtOAcでクロマトグラフィーによって分離してメチル2-（2-アセチル-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート（1.21 g、5.30 mmol、87 % 収率）を無色油として得た。 m/z （ESI）：229.07（M+H）⁺。

20

【0287】

ステップ3：7，8-ジフルオロナフタレン-1，3-ジオール。250 mL 丸底フラスコにメチル2-（2-アセチル-3，4-ジフルオロフェニル）アセテート（1.21 g、5.30 mmol）、KOtBu（1.785 g、15.91 mmol）及びTHF（40 mL）を添加した。フラスコに蓋をし、予熱されたアルミニウムブロックに入れ、80 °Cで3 h 保った。完了時、反応物を1 M HCl で希釈し、DCMで抽出し、乾燥させて7，8-ジフルオロナフタレン-1，3-ジオール（1.04 g、5.30 mmol、100 % 収率）を赤色油として得、そのまま進めた。 m/z （ESI）：197.04（M+H）⁺。

30

【0288】

ステップ4：7，8-ジフルオロ-3-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレン-1-オール。100 mL 丸底フラスコに7，8-ジフルオロナフタレン-1，3-ジオール（750 mg、3.82 mmol）、DIPEA（2.00 mL、11.47 mmol）及びDCM（38 mL）を添加した。溶液を0 °Cに冷却し、TIPS-Cl（663 mg、0.729 mL、3.44 mmol）を添加した。反応物を室温まで温まるままにした。完了時、反応物を濃縮し、ヘプタン中の0～30 % EtOAcでクロマトグラフィーによって分離した。異性体を、ヘプタン中の0～30 % EtOAcでのシリカゲルカラムで分離して7，8-ジフルオロ-3-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレン-1-オール（883 mg、2.505 mmol、65.5 % 収率）（第1の溶離異性体）を主生成物として及び5，6-ジフルオロ-4-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタレン-2-オール（175 mg、0.496 mmol、12.98 % 収率）（第2の溶離異性体）を少ない生成物として得た。 m/z （ESI）：353.17（M+H）⁺。

40

【0289】

ステップ5：7，8-ジフルオロ-3-（（トリイソプロピルシリル）オキシ）ナフタ

50

レン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。100 mL 丸底フラスコに7,8-ジフルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフタレン-1-オール(883 mg、2.50 mmol)、DIPEA(1.31 mL、7.51 mmol)及びDCM(25 mL)を添加した。溶液を0℃に冷却し、Tf₂O(DCM中1 M、2.76 mL、2.76 mmol)を添加した。反応物をrtまで温まるままにし、1 h 攪拌した。完了時、反応物を、飽和NaHCO₃を含有する分液漏斗に注ぎ込み、DCMで抽出した。有機物を乾燥させ、濃縮して7,8-ジフルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート(1214 mg、2.505 mmol、100%収率)をオレンジ色油として得、次のステップにそのまま使用した。 m/z (ESI): 485.12 (M+H)⁺。

10

【0290】

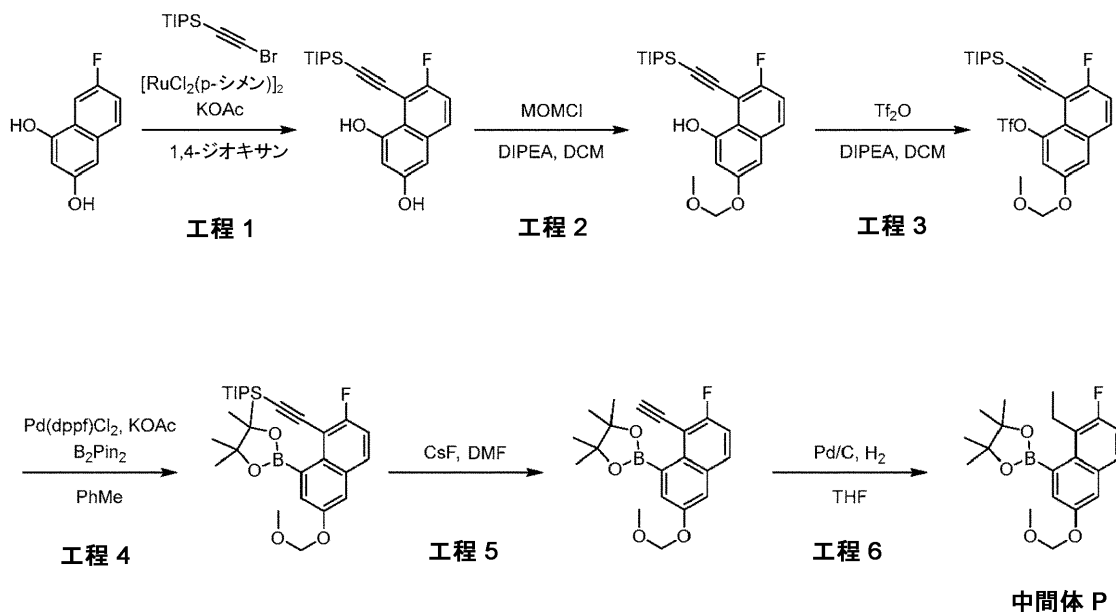
ステップ6: ((5,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)オキシ)トリイソプロピルシラン。100 mL 丸底フラスコに7,8-ジフルオロ-3-((トリイソプロピルシリル)オキシ)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート(1.21 g、2.497 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.268 g、4.99 mmol)、酢酸カリウム(0.858 g、8.74 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(0.365 g、0.499 mmol)及びトルエン(25 mL)を装入した。反応物を窒素で5分間パージし、次いで80℃で12 h 攪拌した。完了時、反応物を濃縮し、ヘキサン中の0~40% EtOAcのグラジエントでクロマトグラフィーによって分離して((5,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)オキシ)トリイソプロピルシラン(966 mg、2.089 mmol、84%収率)を得た。 m/z (ESI): 463.26 (M+H)⁺。

20

【0291】

2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(中間体P)

【化171】



30

40

ステップ1: 7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1,3-ジオール。ジオキサン(60 mL)中の7-フルオロナフタレン-1,3-ジオール(3.30 g、18.52 mmol)と2-ブロモエチニル(トリイソプロピル)シラン(5.81 g、22.23 mmol)との混合物にKOAc(3.64 g、37.05 mmol)及びジクロロ(p-シメン)ルテニウム(II)二量体(1.13 g、1

50

． 85 mmol) を N_2 下において 15℃ で一度に添加した。混合物を 110℃ で 2 h 撹拌した。混合物を 15℃ に冷却し、氷水 ($w/w = 1/1$ 、60 mL) に注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル = 8/1、1/1 で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して生成物 (4.30 g、11.27 mmol、65% 収率) を黄色固体として得た。 m/z (ESI): 359.2 (M+H)⁺。

【0292】

ステップ 2: 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-オール。DCM (60 mL) 中の 7-フルオロ-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1,3-ジオール (4.30 g、11.99 mmol) の混合物に DIPEA (4.65 g、35.98 mmol、6.27 mL) を添加した。次いで、MOMCl (1.16 g、14.39 mmol、1.09 mL) を N_2 下において 0℃ で分割して添加した。混合物を 15℃ で 12 h 撹拌した。混合物を氷-水 ($w/w = 1/1$) (60 mL) に注ぎ込み、20 分間撹拌した。混合物を酢酸エチル (60 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (60 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル 4/1 ~ 1/1 で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1-オール (2.00 g、4.97 mmol、41% 収率) を褐色固体として得た。

【0293】

ステップ 3: 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート。DCM (30 mL) 中の 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-(2-トリイソプロピルシリルエチニル)ナフタレン-1-オール (2.5 g、6.21 mmol) の混合物に DIPEA (2.41 g、18.63 mmol、3.25 mL) を N_2 下において 15℃ で一度に添加した。次いで、混合物に Tf_2O (2.63 g、9.32 mmol、1.54 mL) を N_2 下において -40℃ で分割して添加した。混合物を -40℃ で 1 h 撹拌した。混合物を氷-水 ($w/w = 1/1$ 、30 mL) に注ぎ込んだ。水相をジクロロメタン (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル 40/1 ~ 8/1 で溶離する、カラムクロマトグラフィによって精製して 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.50 g、4.68 mmol、75% 収率) を黄色油として得た。

【0294】

ステップ 4: ((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン。トルエン (25 mL) 中の 7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)-8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.50 g、4.68 mmol) の混合物に KOAc (1.38 g、14.03 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.37 g、9.35 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (0.34 g、0.47 mmol) を N_2 下において 15℃ で一度に添加した。混合物を 130℃ で 3 h 撹拌した。混合物を 15℃ に冷却し、45℃ で減圧下において濃縮した。残留物を氷-水 ($w/w = 1/1$ 、40 mL) に注ぎ込んだ。混合物を酢酸エチル (40 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、石油エーテル／酢酸エチル 40/1 ~ 10/1 で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して ((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリ

イソプロピルシラン（1.20 g、2.34 mmol、50%収率）を黄色固体として得た。 m/z (ESI): 513.2 (M+H)⁺.

【0295】

ステップ5: 2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。DMF (20 mL) 中の((2-フルオロ-6-(メトキシメトキシ)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-イル)エチニル)トリイソプロピルシラン(1.1 g、2.15 mmol)の混合物にCsF (1.96 g、12.88 mmol、0.47 mL)をN₂下において15℃で一度に添加した。反応物を50℃で2 h 攪拌した。2 h 後、混合物を水(20 mL)に注ぎ込んだ。得られた水性混合物を酢酸エチル(20 mL×3)で抽出した。合わせた有機相を塩水(30 mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して粗2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.2 g、未精製)を褐色油として得た。

10

【0296】

ステップ6: 2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン。THF (10 mL) 中の2-(8-エチニル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(1.20 g、3.37 mmol)の溶液にPd-C (10%、20 mg)をAr下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H₂で数回パージした。混合物をH₂ (15 psi) 下において15℃で1 h 攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをTHF (10 mL×3)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を、石油エーテル/酢酸エチル25/1~10/1で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.62 g、1.69 mmol、2つのステップにわたって75%収率)を黄色固体として得た。 m/z (ESI): 361.1 (M+H)⁺.

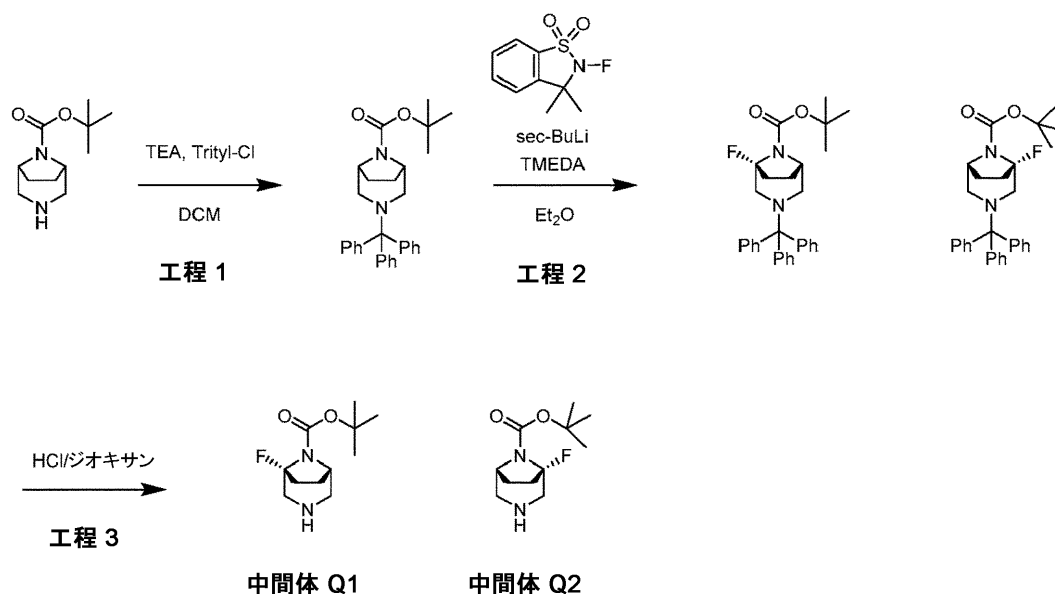
20

【0297】

tert-ブチル(1S,5S)-1-フルオロ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(中間体Q1及びQ2)

30

【化172】



40

50

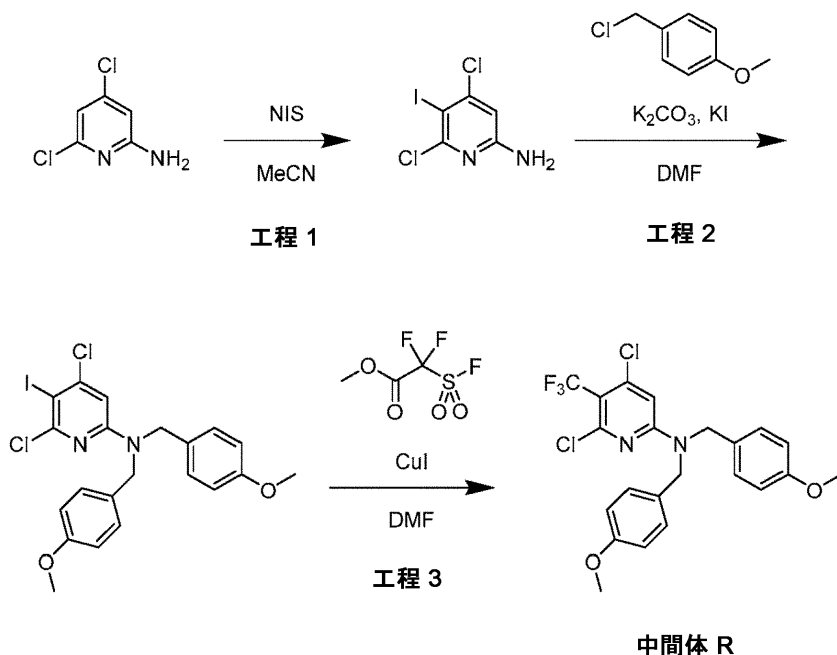
ステップ1：40 mLバイアルにtert-ブチル3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(1. 00 g、4. 71 mmol、Pharmablock, Inc.) 及び(クロロジフェニルメチル)ベンゼン(1. 4 g、4. 99 mmol、Enamine)を装入した。固体を次いでジクロロメタン(24 mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0. 60 g、0. 8 mL、5. 65 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加した。反応物を2日間攪拌した。反応物を次いで濃縮し、ヘプタン中の0~40% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(2. 00 g、4. 48 mmol、95%収率)を白色固体として得た。
【0298】

ステップ2：オープン乾燥バイアルにtert-ブチル(1R, 5S)-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(0. 35 g、0. 77 mmol) 及びN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(0. 20 g、0. 3 mL、1. 75 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加し、固体をジエチルエーテル(7. 7 mL)中に懸濁させた。反応物を-40℃に冷却し、sec-ブチルリチウム溶液(シクロヘキサン中1. 4 M、1. 3 mL、1. 75 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を滴加した。反応物をゆっくり0℃に温め、次いで60分間攪拌した。エーテル(1. 5 mL) 及び2-メチルTHF(1. 5 mL)中の2-フルオロ-3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール1, 1-ジオキシド(0. 41 g、1. 93 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を次いで添加した。反応物をこの温度で追加の3 h攪拌するままにした。反応を飽和塩化アンモニウム(10 mL)でクエンチし、次いで分液漏斗に移した。層を分離し、水層をDCM(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗固体を次いでヘプタン中の0~25% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して白色固体を得た。サンプルを、(S, S)Whelek-O1 21×250、5ミクロン、80 mL/分の流量を用いるトリエチルアミン入りの15%メタノールの移動相を使用するSFCによって精製して138 mgの95%超のeeを有するピーク1及び139 mgの99%超のeeを有するピーク2を生成した。ピーク帰属は、(S, S)Whelek-O1及び0. 2%トリエチルアミン入りの15%メタノールを用いたSCFによって決定された。2つのピークは、tert-ブチル(1S, 5S)-1-フルオロ-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート及びtert-ブチル(1R, 5R)-1-フルオロ-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレートに帰属された。
【0299】

ステップ3：センチレーションバイアルにtert-ブチル1-フルオロ-3-トリチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボキシレート(92 mg、0. 20 mmol)を装入し、固体を1, 4-ジオキサン(1. 9 mL)に溶解させた。次いで1, 4-ジオキサン中のHCl(4 M、0. 1 mL、0. 58 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)(1 Mに希釈した)を滴加し、反応物を6 h攪拌するままにした。重炭酸ナトリウム(49 mg、0. 58 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を次いで添加し、反応物を追加の30分間攪拌した。反応物を次いで減圧下で濃縮した。固体を次いでジクロロメタン(5. 0 mL)中に懸濁させ、セライトの短いプラグを通過させた。有機物を次いで濃縮して粗生成物を得、それを更なる精製なしに次のステップに直接使用した。m/z (ESI、+イオン)：175. 2 (M-^tBu+H)⁺。
【0300】

4, 6-ジクロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-(トリフルオロメチル

）ピリジン-2-アミン（中間体 R）
【化 1 7 3】



10

20

ステップ 1：4，6-ジクロロ-5-ヨードピリジン-2-アミン。2-アミノ-4，6-ジクロロピリジン（2.0 g、12.27 mmol、CombiBlocks）をアセトニトリル（24.5 mL）に溶解させ、NIS（3.6 g、15.95 mmol、Oakwood Products, Inc.）を添加した。混合物を 55℃で 4 h 撹拌した。チオ硫酸ナトリウムの飽和溶液を、混合物が変色するまで添加した。MeCN を真空で除去し、水層を EtOAc（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。揮発性物質を真空で除去し、残留物を、ヘプタン中の 0～50% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 4，6-ジクロロ-5-ヨードピリジン-2-アミン（2.6 g、9.00 mmol、73% 収率）をもたらした。m/z（ESI）：288.9（M+H）⁺。 ¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 6.73–6.78（m，2H），6.60–6.62（m，1H）。

30

【0301】

ステップ 2：4，6-ジクロロ-5-ヨード-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン。4，6-ジクロロ-5-ヨードピリジン-2-アミン（0.92 g、3.18 mmol）を N，N-ジメチルホルムアミド（6.4 mL）に溶解させ、炭酸カリウム（1.8 g、12.74 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）、ヨウ化カリウム（0.26 g、1.59 mmol、Sigma-Aldrich Corporation）及び 4-メトキシベンジルクロリド（1.6 g、1.4 mL、10.23 mmol、TCI America）を添加し、混合物を 110℃で 8 h 撹拌した。室温に冷却した後、水（20 mL）を添加し、水相を EtOAc（2×15 mL）で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発性物質を真空で除去した。粗物質を、ヘプタン中の 0～10% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 4，6-ジクロロ-5-ヨード-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）ピリジン-2-アミン（0.63 g、1.19 mmol、37% 収率）をもたらした。m/z（ESI、+イオン）：529.0（M+H）⁺。

40

【0302】

50

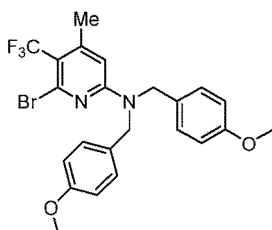
ステップ 3 : 4, 6-ジクロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン。窒素雰囲気下において、4, 6-ジクロロ-5-ヨード-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-アミン(0.62 g、1.17 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5.8 mL)に溶解させ、ヨウ化銅(I)(0.33 g、1.76 mmol、Strem Chemicals, Inc.)及び1, 1-ジフルオロ-2-メトキシ-2-オキソエタン-1-スルホンフルオリド(0.34 g、0.2 mL、1.76 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加し、混合物を100℃で4 h 攪拌した。混合物をシリンジフィルターに通して濾過し、逆相HPLCによって精製して4, 6-ジクロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(0.43 g、0.91 mmol、78%収率)を白色固体としてもたらした。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.13-7.18(m, 4H), 6.86-6.91(m, 4H), 6.44-6.47(m, 1H), 4.63-4.73(m, 4H), 3.83(s, 6H).

10

【0303】

6-ブromo-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(中間体S)

【化174】



中間体 S

20

2-アミノ-4-メチル-6-ブromoピリジン(Ark Pharm, Inc.)を使用して、中間体Rと類似した方法で合成した。 m/z (ESI、+イオン): 495.0 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.15-7.22(m, 4H), 6.84-6.93(m, 4H), 6.40-6.44(m, 1H), 4.72-4.80(m, 3H), 3.79-3.87(m, 6H), 2.37-2.43(m, 3H), 2.21-2.30(m, 2H).

30

【0304】

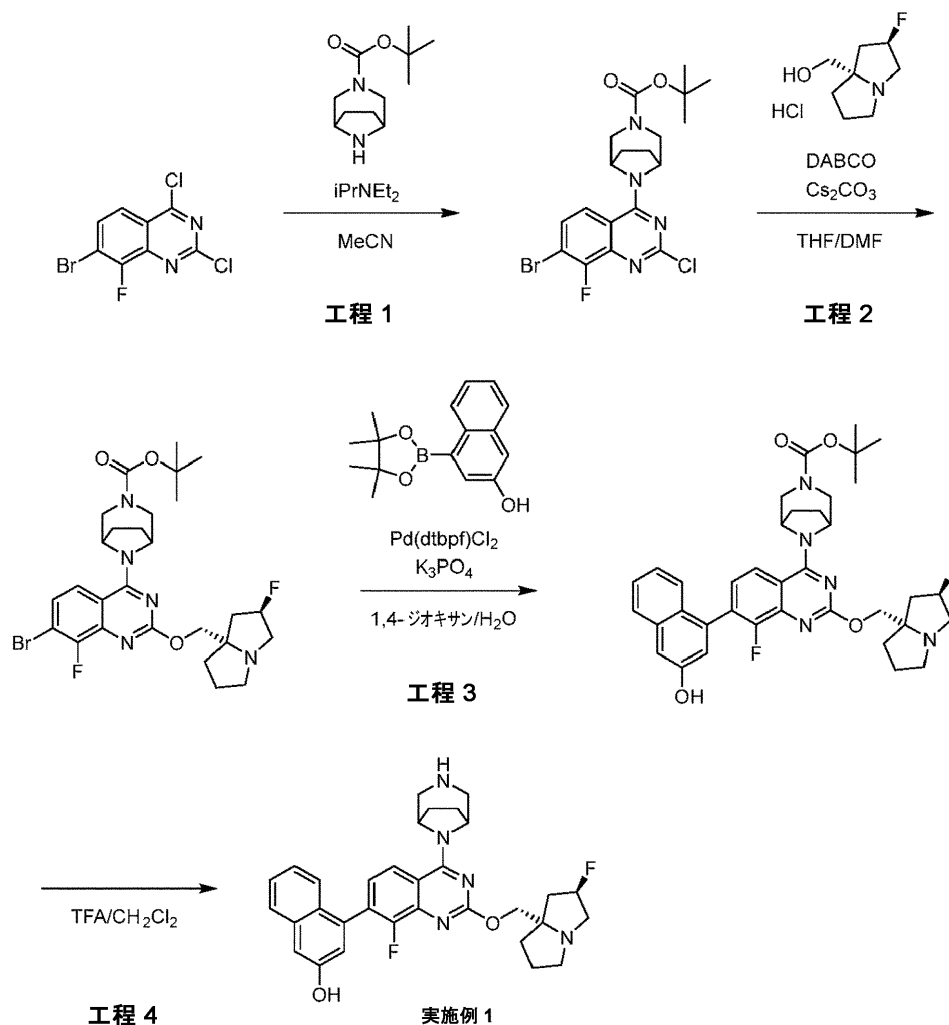
実験手順

4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(実施例1)

40

50

【化 1 7 5】



10

20

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート。アセトニトリル (10. 4 mL) 中の 7-ブromo-2, 4-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン (1. 23 g、4. 15 mmol、Enamine) の混合物に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0. 56 g、0. 76 mL、4. 35 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) 及び tert-ブチル (1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (0. 90 g、4. 23 mmol、PharmaBlock) を添加した。反応物を室温で 1 h 攪拌した。混合物を次いで濾過した。固体生成物を集め、真空下で乾燥させて tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (1. 46 g、3. 09 mmol、75% 収率) をもたらした。m/z (ESI、+イオン) : 471. 0 (M+H)⁺.

30

40

【0305】

ステップ 2: tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7-ブromo-8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート。20 mL バイアルに 1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (4. 9 mg、0. 043 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、炭酸セシウム (0. 85 g、2. 61 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒド

50

ロー1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール塩酸塩(0.26g、1.30mmol、AChemBlock)、tert-ブチル(1R,5S)-8-(7-ブromo-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(0.21g、0.44mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.72mL)及びテトラヒドロフラン(1.45mL)を装入した。反応物を40℃で一晩攪拌した。粗生成物を、2%トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の0~50%3:1 EtOAc/EtOHで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R,5S)-8-(7-ブromo-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(0.22g、0.37mmol、84%収率)をもたらした。 m/z (ESI、+イオン):594.0(M+H)⁺.

10

【0306】

ステップ3:tert-ブチル(1R,5S)-8-(8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート。8mLバイアルに[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(11mg、0.017mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、三塩基性リン酸カリウム(54mg、0.25mmol、Acros Organics)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ナフトール(34mg、0.13mmol、Aurum Pharmatech LLC)、tert-ブチル(1R,5S)-8-(7-ブromo-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(50mg、0.084mmol)、水(64.7μL)及び1,4-ジオキサン(0.26mL)を装入した。反応物を90℃で1h攪拌した。冷却後、粗混合物を、2%トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の0~50%3:1 EtOAc/EtOHで溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R,5S)-8-(8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(37mg、0.057mmol、67%収率)をもたらした。 m/z (ESI、+イオン):658.3(M+H)⁺.

20

30

【0307】

ステップ4:4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール。tert-ブチル(1R,5S)-8-(8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレートを、完了まで室温でジクロロメタン(0.26mL)及びトリフルオロ酢酸(0.26mL)中で攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相HPLCによって精製して4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(25mg、0.045mmol、54%収率)をもたらした。 m/z (ESI、+イオン):558.8(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ ppm 8

40

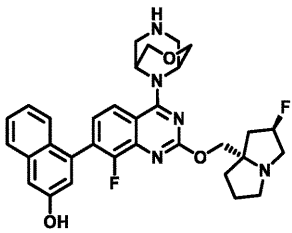
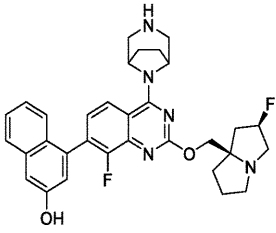
50

. 05 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.71–7.83 (m, 1H), 7.40–7.54 (m, 3H), 7.19–7.32 (m, 2H), 7.11–7.16 (m, 1H), 5.46–5.69 (m, 1H), 5.30 (br s, 2H), 4.74 (br s, 2H), 3.92 (br s, 3H), 3.65–3.78 (m, 2H), 3.41–3.54 (m, 3H), 2.56–2.80 (m, 2H), 2.28–2.52 (m, 5H), 2.09–2.26 (m, 3H).

【0308】

【表7】

表2: 追加実施例. 中間体A~Pを使用して、実施例1と同様に調製. 生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
2		4-(4-((1R,5S)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	574.9 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 7.84 - 7.92 (m, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H), 7.40 - 7.52 (m, 3H), 7.19 - 7.32 (m, 2H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 5.45 - 5.74 (m, 1H), 4.88 - 4.92 (m, 2H), 4.68 - 4.78 (m, 2H), 4.22 - 4.38 (m, 4H), 3.70 - 4.13 (m, 7H), 3.41 - 3.61 (m, 1H), 2.56 - 2.83 (m, 2H), 2.30 - 2.52 (m, 3H), 2.11 - 2.27 (m, 1H).
3		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aR)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	558.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 8.01 - 8.10 (m, 1H), 7.74 - 7.82 (m, 1H), 7.41 - 7.55 (m, 3H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 5.43 - 5.64 (m, 1H), 5.20 - 5.35 (m, 2H), 4.75 - 4.82 (m, 2H), 3.97 - 4.14 (m, 1H), 3.63 - 3.76 (m, 3H), 3.43 - 3.61 (m, 4H), 2.67 - 2.81 (m, 1H), 2.40 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.39 (m, 4H), 2.10 - 2.22 (m, 3H).

【0309】

10

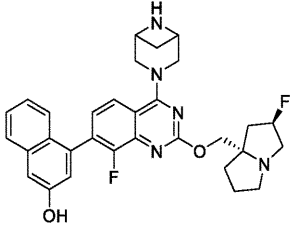
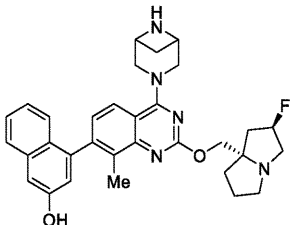
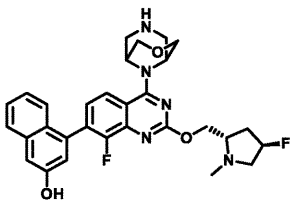
20

30

40

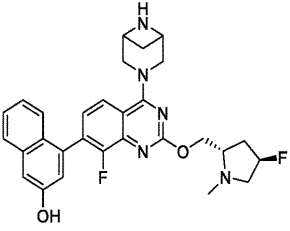
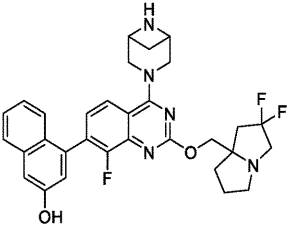
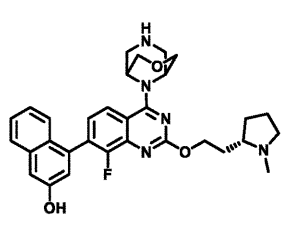
50

【表 8】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
4		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	544.6 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.41 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 3 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 5.48 - 5.71 (m, 1 H), 4.75 - 4.82 (m, 2 H), 4.62 - 4.74 (m, 4 H), 3.80 - 4.13 (m, 3 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.29 - 3.36 (m, 2 H), 3.12 - 3.16 (m, 1 H), 2.55 - 2.82 (m, 2 H), 2.42 - 2.53 (m, 1 H), 2.30 - 2.41 (m, 2 H), 2.12 - 2.28 (m, 1 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H).
5		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	540.2 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.37 - 8.48 (m, 1 H), 7.72 - 7.85 (m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.96 - 7.03 (m, 1 H), 5.51 - 5.75 (m, 1 H), 4.89 - 4.98 (m, 2 H), 4.81 - 4.84 (m, 2 H), 4.59 - 4.76 (m, 4 H), 3.84 - 4.17 (m, 3 H), 3.44 - 3.59 (m, 1 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 2.59 - 2.88 (m, 2 H), 2.34 - 2.55 (m, 3 H), 2.20 - 2.33 (m, 4 H), 1.99 - 2.10 (m, 1 H).
6		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	548.9 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 3 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 5.37 - 5.60 (m, 1 H), 4.99 - 5.11 (m, 1 H), 4.89 - 4.97 (m, 1 H), 4.81 - 4.84 (m, 1 H), 4.78 (br dd, $J=13.4$, 5.4 Hz, 1 H), 4.22 - 4.38 (m, 5 H), 3.99 - 4.19 (m, 1 H), 3.58 - 3.88 (m, 5 H), 3.16 - 3.27 (m, 3 H), 2.62 - 2.79 (m, 1 H), 2.32 - 2.56 (m, 1 H).

【 0 3 1 0 】

【表 9】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
7		4-((1R,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	518.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.38 - 8.45 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.42 - 7.52 (m, 3 H), 7.22 - 7.31 (m, 2 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 5.37 - 5.61 (m, 1 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 4.75 - 4.81 (m, 1 H), 4.60 - 4.72 (m, 4 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 3.97 - 4.19 (m, 1 H), 3.57 - 3.75 (m, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 4 H), 2.63 - 2.79 (m, 1 H), 2.28 - 2.54 (m, 1 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H).
8		4-((1R,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-((2,2-ジフルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-フルオロキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	562.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.42 (dd, <i>J</i> =9.0, 0.8 Hz, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 7.40 - 7.52 (m, 3 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.11 - 7.18 (m, 1 H), 4.77 - 4.82 (m, 2 H), 4.76 - 4.82 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 4 H), 4.21 - 4.37 (m, 1 H), 3.83 - 4.01 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 2.79 - 3.07 (m, 2 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.18 - 2.43 (m, 3 H), 2.01 - 2.11 (m, 1 H).
9		4-((1R,5S)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-8-フルオロ-2-((<i>S</i>)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	543.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.83 - 7.89 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.10 - 7.13 (m, 1 H), 4.80 - 4.84 (m, 2 H), 4.59 - 4.75 (m, 2 H), 4.30 (br s, 4 H), 3.78 (br s, 5 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.16 - 3.27 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.52 (br s, 2 H), 2.04 - 2.26 (m, 3 H), 1.88 - 2.02 (m, 1 H).

【 0 3 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 10】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
10		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-2-((2,2-ジフルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-フルオロピリジン-7-イル)ナフタレン-2-オール	592.8 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.40 - 7.53 (m, 3 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.12 - 7.15 (m, 1 H), 4.89 - 4.93 (m, 2 H), 4.76 - 4.81 (m, 2 H), 4.22 - 4.36 (m, 5 H), 3.86 - 4.02 (m, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 4 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.94 - 3.11 (m, 1 H), 2.78 - 2.93 (m, 1 H), 2.44 - 2.58 (m, 1 H), 2.21 - 2.44 (m, 3 H).
11		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)ナフタレン-2-オール	540.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.29 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.69 (t, <i>J</i> =9.1 Hz, 2 H), 7.45 (ddd, <i>J</i> =8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.53 - 5.78 (m, 1 H), 5.39 (br s, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 3.89 - 4.05 (m, 3 H), 3.75 (br d, <i>J</i> =12.5 Hz, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 3 H), 2.59 - 2.88 (m, 2 H), 2.33 - 2.52 (m, 5 H), 2.14 - 2.32 (m, 3 H).
12		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	576.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.75 - 7.88 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 1 H), 5.17 - 5.27 (m, 2 H), 4.66 - 4.77 (m, 2 H), 3.83 - 4.09 (m, 3 H), 3.66 - 3.76 (m, 2 H), 3.43 - 3.55 (m, 3 H), 2.56 - 2.80 (m, 2 H), 2.31 - 2.52 (m, 5 H), 2.11 - 2.26 (m, 3 H).

【0312】

【表 1 1】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
13		4-(4-((1R,5S)-3,6-ジ アザビシクロ[3.1.1] ヘプタン-3-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	562.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.21 (dd, <i>J</i> =11.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32 (br d, <i>J</i> =2.5 Hz, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.16 (t, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 5.45 - 5.67 (m, 1 H), 4.57 - 4.83 (m, 8 H), 3.82 - 4.11 (m, 3 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.10 - 3.23 (m, 1 H), 2.55 - 2.78 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.10 - 2.24 (m, 1 H), 2.02 - 2.09 (m, 1 H).
14		4-(4-((1R,5S)-3-オキ サ-7,9-ジアザビシク ロ[3.3.1]ノナン-9-イ ル)-6,8-ジフルオロ- 2-(((2R,7aS)-2-フル オロテトラヒドロ-1H- ピロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.79 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.32 (br d, <i>J</i> =2.5 Hz, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 5.44 - 5.71 (m, 1 H), 4.83 (br s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 4.29 (s, 4 H), 3.87 - 4.11 (m, 3 H), 3.78 (s, 4 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.29 - 2.52 (m, 3 H), 2.14 - 2.28 (m, 1 H).
15		4-(4-((1R,5S)-3-オキ サ-7,9-ジアザビシク ロ[3.3.1]ノナン-7-イ ル)-6,8-ジフルオロ- 2-(((2R,7aS)-2-フル オロテトラヒドロ-1H- ピロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 1 H) 7.30 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 1 H) 7.15 (dd, <i>J</i> =2.26, 1.16 Hz, 1 H) 5.17 - 5.43 (m, 1 H) 4.67 (br t, <i>J</i> =13.27 Hz, 2 H) 4.06 - 4.13 (m, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 3.69 - 3.80 (m, 4 H) 2.98 - 3.21 (m, 3 H) 2.92 (br s, 2 H) 2.73 - 2.85 (m, 1 H) 2.05 (br s, 3 H) 1.77 (br s, 3 H).

【 0 3 1 3 】

【表 1 2】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
16		4-(4-((1R,5S)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	574.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.92 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =8.19 Hz, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.17 - 7.32 (m, 4 H) 7.09 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1 H) 5.13 - 5.40 (m, 1 H) 4.61 - 4.76 (m, 2 H) 3.95 - 4.17 (m, 3 H) 3.87 (br s, 2 H) 3.66 - 3.77 (m, 3 H) 2.97 - 3.20 (m, 4 H) 2.83 (br d, <i>J</i> =6.36 Hz, 1 H) 1.98 - 2.24 (m, 3 H) 1.71 - 1.92 (m, 3 H).
17		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	550.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.75 - 7.87 (m, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 5.39 - 5.58 (m, 1 H), 5.16 - 5.26 (m, 2 H), 4.97 - 5.06 (m, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.21 - 4.39 (m, 1 H), 3.97 - 4.21 (m, 1 H), 3.57 - 3.78 (m, 3 H), 3.47 (br d, <i>J</i> =11.3 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 2.67 (s, 1 H), 2.27 - 2.54 (m, 3 H), 2.17 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H).
18		4-(4-((1R,5S)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2S,4R)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	566.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.11 - 7.17 (m, 1 H), 5.36 - 5.61 (m, 1 H), 4.97 - 5.09 (m, 1 H), 4.71 - 4.83 (m, 3 H), 4.29 (br s, 5 H), 3.97 - 4.21 (m, 1 H), 3.59 - 3.88 (m, 5 H), 3.21 (s, 3 H), 2.63 - 2.78 (m, 1 H), 2.32 - 2.56 (m, 1 H).

【0 3 1 4】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
19		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	536.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.17 - 8.25 (m, 1 H), 7.75 - 7.83 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.30 - 7.39 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 5.34 - 5.61 (m, 1 H), 4.97 - 5.10 (m, 1 H), 4.81 (br s, 3 H), 4.65 (br d, <i>J</i> =6.1 Hz, 4 H), 4.21 - 4.36 (m, 1 H), 3.98 - 4.18 (m, 1 H), 3.59 - 3.76 (m, 1 H), 3.20 (d, <i>J</i> =1.0 Hz, 4 H), 2.62 - 2.77 (m, 1 H), 2.28 - 2.53 (m, 1 H), 2.06 (d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1 H).
20		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-2-((2,2-ジフルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-6,8-ジフルオロキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	579.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.18 - 8.26 (m, 1 H), 7.76 - 7.84 (m, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.77 (s, 4 H), 4.65 (br s, 4 H), 4.17 - 4.36 (m, 1 H), 3.82 - 4.02 (m, 2 H), 3.39 - 3.54 (m, 1 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 2.79 - 3.07 (m, 2 H), 2.18 - 2.54 (m, 4 H), 2.07 (d, <i>J</i> =10.6 Hz, 1 H).
21		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((<i>S</i>)-1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	531.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.13 - 8.23 (m, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 4.80 - 4.84 (m, 2 H), 4.59 - 4.74 (m, 6 H), 3.67 - 3.82 (m, 1 H), 3.56 - 3.66 (m, 1 H), 3.10 - 3.28 (m, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 2.39 - 2.59 (m, 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 2 H), 2.01 - 2.12 (m, 2 H), 1.88 - 2.01 (m, 1 H).

【 0 3 1 5 】

10

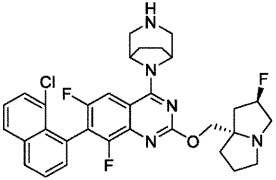
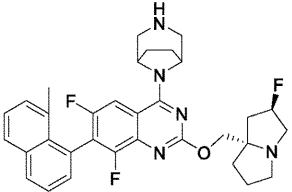
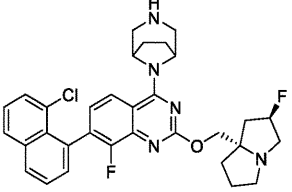
20

30

40

50

【表 1 4】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
22		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	594.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.16 (s, 1 H), 8.01 - 8.08 (m, 1 H), 7.67 - 7.78 (m, 2 H), 7.63 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 5.42 - 5.68 (m, 1 H), 5.10 - 5.33 (m, 2 H), 4.70 (d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2 H), 3.81 - 4.10 (m, 3 H), 3.61 - 3.81 (m, 2 H), 3.47 (br d, <i>J</i> =12.6 Hz, 3 H), 2.55 - 2.82 (m, 2 H), 2.37 (br s, 5 H), 2.16 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 3 H).
23		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(8-メチルナフタレン-1-イル)キナゾリン	574.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.03 - 8.10 (m, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 5.15 - 5.27 (m, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 3.83 - 4.07 (m, 3 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 3 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.36 (br dd, <i>J</i> =11.7, 5.2 Hz, 5 H), 2.08 - 2.26 (m, 6 H).
24		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	576.3 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.10 - 8.16 (m, 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 3 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 5.23 - 5.36 (m, 2 H), 4.65 - 4.79 (m, 2 H), 3.82 - 4.09 (m, 3 H), 3.65 - 3.78 (m, 2 H), 3.42 - 3.56 (m, 3 H), 2.53 - 2.80 (m, 2 H), 2.28 - 2.52 (m, 5 H), 2.08 - 2.25 (m, 3 H).

【0 3 1 6】

10

20

30

40

50

【表 15】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
25		8-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノリン-6- オール	559.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.73 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1 H), 8.60 - 8.69 (m, 1 H), 8.02 - 8.12 (m, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 1 H), 5.25 - 5.36 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 3.82 - 4.14 (m, 3 H), 3.66 - 3.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 3 H), 2.57 - 2.79 (m, 2 H), 2.29 - 2.53 (m, 5 H), 2.11 - 2.26 (m, 3 H).
26		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノリン -2-アミン	557.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.05 - 8.11 (m, 1 H), 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 1 H), 5.49 - 5.71 (m, 1 H), 5.23 - 5.34 (m, 2 H), 4.69 - 4.77 (m, 2 H), 3.82 - 4.12 (m, 3 H), 3.66 - 3.78 (m, 2 H), 3.43 - 3.55 (m, 3 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 2.30 - 2.52 (m, 5 H), 2.12 - 2.29 (m, 3 H).
27		8-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノリン-6- オール	577.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.63 - 8.71 (m, 1 H), 8.47 - 8.55 (m, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 5.47 - 5.72 (m, 1 H), 5.16 - 5.32 (m, 2 H), 4.64 - 4.79 (m, 2 H), 3.82 - 4.12 (m, 3 H), 3.64 - 3.79 (m, 2 H), 3.42 - 3.55 (m, 3 H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 2.28 - 2.52 (m, 5 H), 2.10 - 2.26 (m, 3 H).

【0317】

10

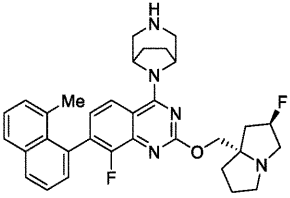
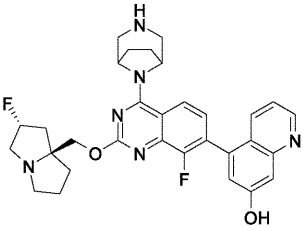
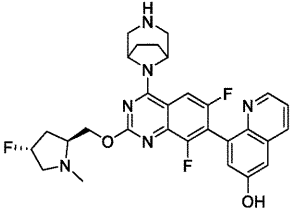
20

30

40

50

【表 1 6】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
28		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)-8-フ ルオロ-2-(((2R,7aS)- 2-フルオロテトラヒド ロ-1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(8-メチルナフタ レン-1-イル)キナゾリ ン	556.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.98 - 8.05 (m, 2 H), 7.85 - 7.90 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 2 H), 7.29 - 7.39 (m, 2 H), 5.48 - 5.69 (m, 1 H), 5.21 - 5.36 (m, 2 H), 4.66 - 4.79 (m, 2 H), 3.82 - 4.12 (m, 3 H), 3.65 - 3.75 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 3 H), 2.54 - 2.81 (m, 2 H), 2.30 - 2.52 (m, 5 H), 2.13 - 2.25 (m, 3 H), 2.03 - 2.12 (m, 3 H).
29		5-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)-8-フ ルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)キノリン-7- オール	559.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 9.03 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1 H), 8.56 - 8.67 (m, 1 H), 8.07 - 8.16 (m, 1 H), 7.70 - 7.82 (m, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 5.50 - 5.73 (m, 1 H), 5.20 - 5.34 (m, 2 H), 4.68 - 4.78 (m, 2 H), 3.84 - 4.17 (m, 3 H), 3.65 - 3.81 (m, 2 H), 3.42 - 3.56 (m, 3 H), 2.56 - 2.84 (m, 2 H), 2.29 - 2.53 (m, 5 H), 2.10 - 2.28 (m, 3 H).
30		8-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2S,4R)-4-フルオロ -1-メチルピロリジン- 2-イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)キノリ ン-6-オール	551.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.62 - 8.71 (m, 1 H), 8.45 - 8.54 (m, 1 H), 7.77 - 7.85 (m, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 5.38 - 5.65 (m, 1 H), 5.15 - 5.27 (m, 2 H), 4.94 - 5.11 (m, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 1 H), 3.98 - 4.35 (m, 2 H), 3.57 - 3.79 (m, 3 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 3 H), 2.61 - 2.79 (m, 1 H), 2.28 - 2.55 (m, 3 H), 2.08 - 2.24 (m, 2 H).

【 0 3 1 8 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

【表 18】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
34		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	554.4 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.01 - 8.09 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 5.51 - 5.73 (m, 1 H), 5.17 - 5.29 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 3.85 - 4.13 (m, 3 H), 3.68 - 3.79 (m, 2 H), 3.44 - 3.57 (m, 3 H), 2.57 - 2.87 (m, 2 H), 2.44 - 2.55 (m, 1 H), 2.21 - 2.44 (m, 8 H), 2.11 - 2.21 (m, 2 H).
35		3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェノール	542.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.71 - 10.88 (m, 1 H), 10.21 - 10.53 (m, 1 H), 9.36 - 9.64 (m, 1 H), 8.72 - 9.05 (m, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> =8.6, 0.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.08 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 5.51 - 5.68 (m, 1 H), 5.06 (br s, 2 H), 4.59 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 2 H), 3.71 - 3.93 (m, 4 H), 3.49 (br d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2 H), 3.36 (br d, <i>J</i> =12.1 Hz, 3 H), 2.00 - 2.23 (m, 7 H).
36		3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-4-クロロ-2-フルオロフェノール	542.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.65 - 10.87 (m, 1 H), 10.25 - 10.48 (m, 1 H), 9.15 - 9.34 (m, 1 H), 8.95 - 9.12 (m, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 1 H), 7.27 (dd, <i>J</i> =8.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.07 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.45 (br d, <i>J</i> =14.6 Hz, 2 H), 4.20 (br s, 3 H), 3.69 - 3.85 (m, 6 H), 3.29 - 3.37 (m, 1 H), 1.97 - 2.19 (m, 6 H).

【0320】

10

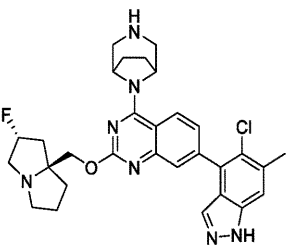
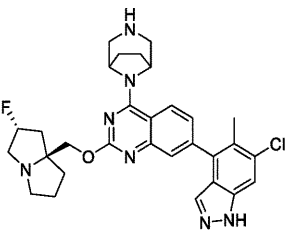
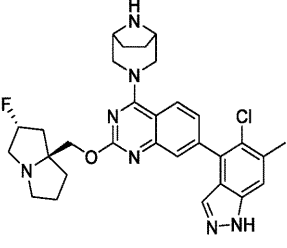
20

30

40

50

【表 19】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
37		4-((1R,5S)-3,8-ジア ザビシクロ[3.2.1]オ クタン-8-イル)-7-(5- クロロ-6-メチル-1H- インダゾール-4-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フ ルオロテトラヒドロ- 1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	562.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.68 - 10.91 (m, 1 H), 9.30 - 9.64 (m, 1 H), 8.80 - 9.06 (m, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.53 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.9 Hz, 1 H), 5.51 - 5.67 (m, 1 H), 5.09 (br s, 2 H), 4.61 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 2 H), 3.75 - 3.95 (m, 3 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.30 - 3.43 (m, 3 H), 2.54 - 2.57 (m, 3 H), 2.01 - 2.35 (m, 9 H).
38		4-((1R,5S)-3,8-ジア ザビシクロ[3.2.1]オ クタン-8-イル)-7-(6- クロロ-5-メチル-1H- インダゾール-4-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フ ルオロテトラヒドロ- 1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	562.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.64 - 10.95 (m, 1 H), 9.36 - 9.57 (m, 1 H), 8.76 - 9.06 (m, 1 H), 8.26 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> =17.5, 1.4 Hz, 2 H), 7.47 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.8 Hz, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 5.09 (br d, <i>J</i> =0.6 Hz, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.73 - 3.93 (m, 3 H), 3.47 - 3.58 (m, 2 H), 3.28 - 3.43 (m, 3 H), 1.98 - 2.32 (m, 12 H).
39		4-((1R,5S)-3,8-ジア ザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)-7-(5- クロロ-6-メチル-1H- インダゾール-4-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フ ルオロテトラヒドロ- 1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	562.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.65 - 10.82 (m, 1 H), 9.22 (br d, <i>J</i> =11.1 Hz, 1 H), 8.93 - 9.09 (m, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.7, 1.8 Hz, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.47 (br d, <i>J</i> =14.0 Hz, 2 H), 4.22 (br s, 2 H), 3.69 - 3.86 (m, 6 H), 2.55 (d, <i>J</i> =0.6 Hz, 3 H), 1.95 - 2.34 (m, 9 H).

【0321】

10

20

30

40

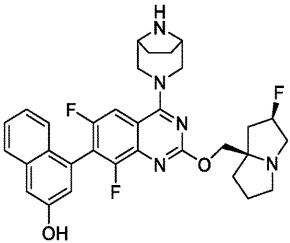
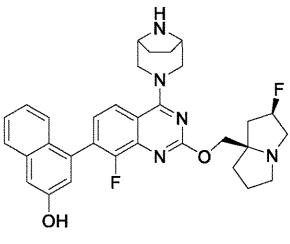
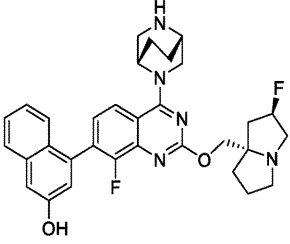
50

【表 20】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
40		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(6-クロロ-5-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-4-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	562.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.77 (br dd, <i>J</i> =7.1, 2.9 Hz, 1 H), 9.23 (br d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 8.97 - 9.12 (m, 1 H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> =18.8, 1.3 Hz, 2 H), 7.45 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.9 Hz, 1 H), 5.51 - 5.70 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.49 (br d, <i>J</i> =13.0 Hz, 2 H), 4.22 (br s, 3 H), 3.74 (br dd, <i>J</i> =13.6, 2.7 Hz, 4 H), 3.30 - 3.39 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.94 - 2.30 (m, 9 H).
41		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	540.4 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.21 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 7.70 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.45 (ddd, <i>J</i> =8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.44 - 5.82 (m, 1 H), 4.87 - 4.93 (m, 1 H), 4.75 - 4.80 (m, 2 H), 4.30 (br s, 2 H), 3.87 - 4.05 (m, 5 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 2.59 - 2.81 (m, 2 H), 2.34 - 2.53 (m, 3 H), 2.15 - 2.30 (m, 5 H).
42		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	558.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (d, <i>J</i> =10.2 Hz, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 2 H), 7.22 - 7.30 (m, 2 H), 7.12 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 5.48 - 5.72 (m, 1 H), 4.68 - 4.80 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.85 - 4.05 (m, 5 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.13 - 2.28 (m, 5 H).

【0322】

【表 2 1】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
43		4-(4-(((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2R,7aR)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	576.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.79 (br d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.43 - 7.50 (m, 1 H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 5.40 - 5.61 (m, 1 H), 4.78 (br dd, J=5.4, 3.6 Hz, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.99 - 4.15 (m, 1 H), 3.90 (br s, 2 H), 3.63 - 3.76 (m, 1 H), 3.45 - 3.62 (m, 2 H), 2.68 - 2.80 (m, 1 H), 2.37 - 2.59 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.19 (br s, 5 H).
44		4-(4-(((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aR)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	558.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.94 - 8.00 (m, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 3 H), 7.28 (d, J=2.5 Hz, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 1 H), 5.41 - 5.64 (m, 1 H), 4.71 - 4.82 (m, 4 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H), 3.62 - 3.78 (m, 1 H), 3.43 - 3.61 (m, 2 H), 2.68 - 2.81 (m, 1 H), 2.40 - 2.59 (m, 2 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.19 (br s, 5 H).
45		4-(4-(((1S,4S)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)ナフタレン -2-オール	558.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 3 H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.13 (br s, 1 H), 5.46 - 5.71 (m, 1 H), 5.18 - 5.26 (m, 1 H), 4.66 - 4.78 (m, 2 H), 4.51 - 4.61 (m, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 3.80 - 4.11 (m, 5 H), 3.56 - 3.65 (m, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 2.05 - 2.83 (m, 10 H).

10

20

30

【 0 3 2 3 】

40

50

【表 2 2】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
46		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	558.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 7.93 - 8.02 (m, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 3 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 7.08 - 7.15 (m, 1 H), 5.46 - 5.70 (m, 1 H), 4.65 - 4.81 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.79 - 4.10 (m, 5 H), 3.41 - 3.55 (m, 1 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.31 - 2.51 (m, 3 H), 2.19 (br s, 5 H).
47		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	576.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 7.71 - 7.82 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.12 - 7.17 (m, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 4.71 (s, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.83 - 4.10 (m, 5 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 2.67 (s, 2 H), 2.31 - 2.51 (m, 3 H), 2.19 (s, 5 H).
48		4-(4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	576.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.25 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H), 7.14 (t, <i>J</i> =2.6 Hz, 1 H), 5.41 - 5.70 (m, 1 H), 5.12 - 5.22 (m, 1 H), 4.70 (t, <i>J</i> =4.3 Hz, 2 H), 4.50 - 4.60 (m, 1 H), 4.36 - 4.47 (m, 1 H), 3.81 - 4.11 (m, 5 H), 3.54 - 3.67 (m, 1 H), 3.40 - 3.52 (m, 1 H), 2.08 - 2.79 (m, 10 H).

【 0 3 2 4 】

【表 2 3】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
49		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	562.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 5.46 - 5.68 (m, 2 H) 4.69 (s, 3 H) 4.51 - 4.62 (m, 1 H) 4.18 - 4.28 (m, 1 H) 3.76 - 4.10 (m, 4 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 2.53 - 2.77 (m, 2 H) 2.29 - 2.53 (m, 4 H) 2.09 - 2.28 (m, 2 H).
50		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	544.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.03 - 8.11 (m, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H) 7.40 - 7.51 (m, 3 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.20 - 7.26 (m, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 2 H) 4.65 - 4.80 (m, 3 H) 4.50 - 4.59 (m, 1 H) 4.22 - 4.30 (m, 1 H) 3.74 - 4.10 (m, 4 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 2.54 - 2.76 (m, 2 H) 2.28 - 2.51 (m, 4 H) 2.11 - 2.25 (m, 2 H).
51		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キノザリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.05 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.45 (ddd, <i>J</i> =8.3, 6.0, 2.1 Hz, 1 H), 7.31 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 5.43 - 5.61 (m, 1 H), 4.73 - 4.82 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 4.05 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 3.94 (dt, <i>J</i> =13.8, 3.8 Hz, 2 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.42 - 3.62 (m, 2 H), 2.67 - 2.79 (m, 1 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.22 - 2.35 (m, 2 H), 2.17 (br s, 5 H).

【 0 3 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
52		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.05 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.44 (ddd, <i>J</i> =8.3, 5.7, 2.3 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.05 (dd, <i>J</i> =2.3, 1.3 Hz, 1 H), 5.46 - 5.71 (m, 1 H), 4.67 - 4.82 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.80 - 4.12 (m, 5 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.31 - 2.49 (m, 3 H), 2.11 - 2.24 (m, 5 H).
53		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	558.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 2 H), 7.12 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.47 - 5.73 (m, 1 H), 5.21 (br s, 2 H), 4.65 - 4.77 (m, 2 H), 3.87 - 4.04 (m, 3 H), 3.70 - 3.78 (m, 2 H), 3.43 - 3.54 (m, 3 H), 2.54 - 2.82 (m, 2 H), 2.30 - 2.49 (m, 5 H), 2.12 - 2.29 (m, 3 H).
54		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	570.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 - 8.05 (m, 1 H), 7.86 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 2 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 5.24 - 5.47 (m, 1 H), 4.48 - 4.62 (m, 2 H), 4.35 (d, <i>J</i> =10.5 Hz, 1 H), 4.24 - 4.31 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 3.20 - 3.34 (m, 3 H), 3.07 (td, <i>J</i> =9.2, 6.0 Hz, 1 H), 2.47 - 2.57 (m, 2 H), 2.13 - 2.46 (m, 3 H), 2.01 - 2.10 (m, 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 5 H), 0.93 (td, <i>J</i> =7.4, 1.8 Hz, 3 H).

【0326】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
55		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	576.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.07 - 8.12 (m, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 1 H), 7.98 - 8.03 (m, 1 H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.56 - 7.71 (m, 2 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.28 (dd, <i>J</i> =8.6, 6.9 Hz, 1 H), 5.19 - 5.53 (m, 1 H), 4.48 - 4.65 (m, 2 H), 4.21 - 4.40 (m, 2 H), 3.60 - 3.73 (m, 4 H), 3.24 - 3.34 (m, 2 H), 3.07 (td, <i>J</i> =9.4, 6.0 Hz, 1 H), 2.14 - 2.46 (m, 4 H), 1.87 - 2.11 (m, 7 H).
56		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール	592.0 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.82 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.36 - 7.52 (m, 4 H), 7.12 (dd, <i>J</i> =2.5, 0.8 Hz, 1 H), 5.51 - 5.75 (m, 1 H), 4.81 - 4.84 (m, 1 H), 4.77 - 4.80 (m, 2 H), 4.77 - 4.80 (m, 3 H), 4.30 - 4.38 (m, 2 H), 4.03 - 4.15 (m, 1 H), 3.86 - 4.02 (m, 4 H), 3.47 - 3.60 (m, 1 H), 2.35 - 2.86 (m, 6 H), 2.18 - 2.29 (m, 5 H).
57		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール	588.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.75 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.27 - 7.38 (m, 4 H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1 H), 0.00 (dt, <i>J</i> =51.4, 3.3 Hz, 1 H), 4.56 - 4.77 (m, 5 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.90 - 4.09 (m, 3 H), 3.76 - 3.84 (m, 2 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 2.30 (s, 14 H).

【0 3 2 7】

10

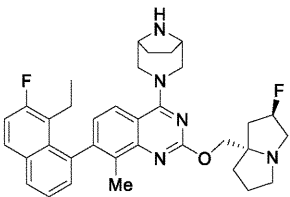
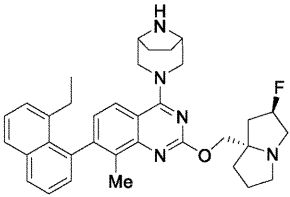
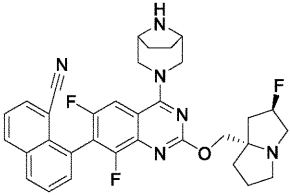
20

30

40

50

【表 2 6】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
58		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン	584.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.90 - 8.02 (m, 3 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.43 - 7.48 (m, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 5.52 - 5.71 (m, 1 H), 4.68 - 4.78 (m, 2 H), 4.56 - 4.65 (m, 2 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 3.76 - 4.08 (m, 5 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 2.31 - 2.85 (m, 7 H), 2.17 - 2.31 (m, 8 H), 0.69 - 0.80 (m, 3 H).
59		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン	566.4 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.98 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.94 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 1 H), 7.35 - 7.56 (m, 4 H), 7.20 (dd, <i>J</i> =7.0, 1.4 Hz, 1 H), 0.00 (qd, <i>J</i> =52.0, 4.2 Hz, 1 H), 4.58 - 4.77 (m, 4 H), 4.28 (s, 2 H), 3.78 - 4.09 (m, 5 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 2.16 - 2.85 (m, 16 H), 0.86 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H).
60		8-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1-ナフトニトリル	585.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.43 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.3 Hz, 1 H), 8.27 (dd, <i>J</i> =8.3, 0.9 Hz, 1 H), 8.08 (dd, <i>J</i> =7.2, 0.7 Hz, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 7.71 - 7.76 (m, 3 H), 5.61 (td, <i>J</i> =51.8, 4.0 Hz, 1 H), 4.64 - 4.74 (m, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.85 - 4.10 (m, 5 H), 3.44 - 3.54 (m, 1 H), 2.32 - 2.81 (m, 5 H), 2.19 (s, 5 H).

【 0 3 2 8 】

10

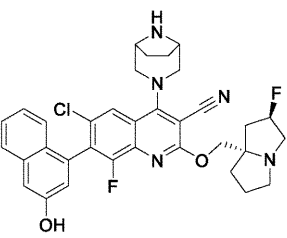
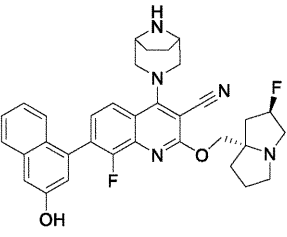
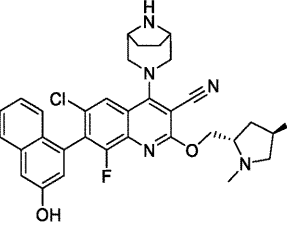
20

30

40

50

【表 2 7】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
61		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	616.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.23 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <i>J</i> =2.4, 5.6, 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.2-7.2 (m, 2 H), 7.03 (dd, <i>J</i> =1.3, 2.3 Hz, 1 H), 5.2-5.4 (m, 1 H), 4.3-4.4 (m, 2 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 3.65 (br s, 2 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.41 (td, <i>J</i> =1.5, 12.5 Hz, 1 H), 3.1-3.3 (m, 2 H), 3.03 (dt, <i>J</i> =6.0, 9.2 Hz, 1 H), 1.9-2.4 (m, 10 H).
62		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	582.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄ , δ ppm 8.16 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, <i>J</i> =8.7, 6.6 Hz, 1 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.28 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 6.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.54 - 5.76 (m, 1 H), 4.84 (br d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H), 4.73 - 4.79 (m, 1 H), 4.33 (br d, <i>J</i> =1.5 Hz, 2 H), 3.90 - 4.22 (m, 5 H), 3.81 (br dd, <i>J</i> =11.3, 5.4 Hz, 2 H), 3.47 - 3.60 (m, 1 H), 2.23 - 2.88 (m, 10 H).
63		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノリン-3-カルボニトリル	589.75 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.22 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.40 (ddd, <i>J</i> =1.8, 6.3, 8.2 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.1-7.2 (m, 2 H), 7.04 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.1-5.3 (m, 1 H), 4.7-4.7 (m, 1 H), 4.46 (ddd, <i>J</i> =1.4, 5.6, 11.4 Hz, 1 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 3.67 (br s, 2 H), 3.4-3.6 (m, 3 H), 3.1-3.2 (m, 1 H), 2.6-2.8 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.2-2.4 (m, 3 H), 1.9-2.1 (m, 3 H).

【 0 3 2 9 】

10

20

30

40

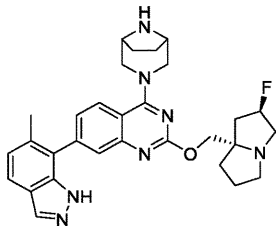
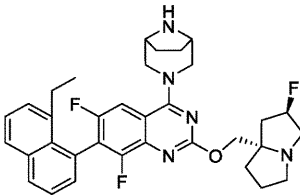
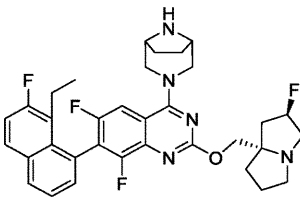
50

【表 2 8】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
64		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	506.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (クロロホルム- <i>d</i> , 400 MHz) δ 7.74 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.6-7.7 (m, 1 H), 7.40 (dt, <i>J</i> =1.0, 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.20 (ddd, <i>J</i> =1.0, 7.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 4.45 (br t, <i>J</i> =11.2 Hz, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.5-3.7 (m, 4 H), 1.83 (s, 4 H), 1.33 (s, 6 H).
65		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	553.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.67 (dd, 1H, <i>J</i> =5.9, 9.2 Hz), 7.61 (dd, 1H, <i>J</i> =1.7, 10.0 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> =9.4 Hz), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> =2.5 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 2.3-2.7 (m, 2H), 1.86 (br s, 4H), 1.33 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, <i>J</i> =7.4 Hz).
66		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(1-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-7-イル)キナゾリン	528.29 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.20 (s, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.88 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.53 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 5.50 - 5.69 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.48 (br d, <i>J</i> =14.6 Hz, 2 H), 4.21 (br s, 3 H), 3.70 - 3.88 (m, 7 H), 3.63 (s, 3 H), 3.34 (br dd, <i>J</i> =12.0, 6.4 Hz, 1 H), 1.96 - 2.33 (m, 8 H).

【 0 3 3 0 】

【表 2 9】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
67		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(6-メチル-1H-インダゾール-7-イル)キナゾリン	528.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.15 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.72 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.47 (br d, <i>J</i> =13.8 Hz, 3 H), 4.23 (br s, 3 H), 3.72 - 3.89 (m, 6 H), 3.31 - 3.39 (m, 1 H), 2.43 (s, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.01 (br s, 4 H).
68		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	587.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.04 - 8.10 (m, 1 H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.0, 0.9 Hz, 1 H), 7.71 (dd, <i>J</i> =9.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, <i>J</i> =8.2, 7.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 2 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 4.70 (s, 4 H), 4.23 - 4.35 (m, 2 H), 3.77 - 4.09 (m, 5 H), 3.45 - 3.58 (m, 1 H), 2.30 - 2.80 (m, 7 H), 2.12 - 2.29 (m, 5 H), 0.95 (td, <i>J</i> =7.4, 1.7 Hz, 3 H).
69		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	605.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.04 - 8.13 (m, 1 H), 7.96 (dd, <i>J</i> =8.99, 6.06 Hz, 1 H), 7.73 (dd, <i>J</i> =9.82, 1.46 Hz, 1 H), 7.53 - 7.62 (m, 1 H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.99 Hz, 2 H), 5.40 - 5.73 (m, 1 H), 4.70 (s, 4 H), 4.22 - 4.34 (m, 2 H), 3.80 - 4.12 (m, 5 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 2.30 - 2.82 (m, 7 H), 2.20 (br s, 5 H), 0.84 (br d, <i>J</i> =1.88 Hz, 3 H).

10

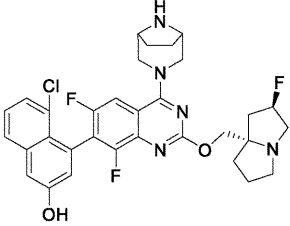
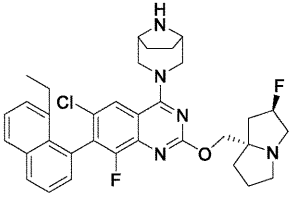
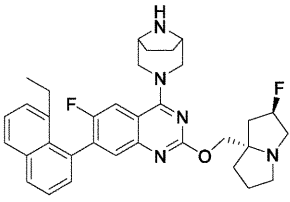
20

30

40

50

【表 3 0】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
70		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノゾリン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール	610.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.74 - 7.81 (m, 1 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 7.37 (s, 3 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 5.47 - 5.71 (m, 1 H) 4.60 - 4.77 (m, 4 H) 4.21 - 4.34 (m, 2 H) 3.91 (br d, <i>J</i> =15.47 Hz, 5 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 2.53 - 2.82 (m, 2 H) 2.30 - 2.51 (m, 3 H) 2.18 (br s, 5 H).
71		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノゾリン	605.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.01 - 8.08 (m, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (m, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 5.62 - 5.66 (m, 1 H), 5.48 - 5.54 (m, 1 H), 4.28 (m, 2 H), 3.93 (m, <i>J</i> =16.7 Hz, 7 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 2.29 - 2.48 (m, 7 H), 2.20 (m, 5 H), 0.97 (t, <i>J</i> =6.9 Hz, 3 H).
72		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチルナフタレン-1-イル)-6-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノゾリン	570.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.99 - 8.07 (m, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 7.46 - 7.64 (m, 2 H), 7.41 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.33 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3 Hz, 1 H), 5.48 - 5.73 (m, 1 H), 4.69 (m, <i>J</i> =2.7, 2.7 Hz, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.79 - 4.09 (m, 5 H), 3.46 - 3.55 (m, 1 H), 2.34 - 2.82 (m, 7 H), 2.12 - 2.29 (m, 5 H), 0.91 (td, <i>J</i> =7.4, 1.3 Hz, 3 H).

【 0 3 3 2 】

10

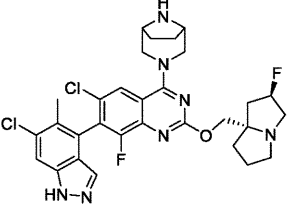
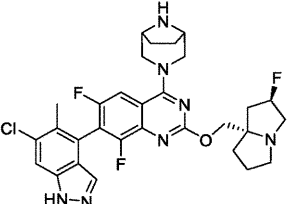
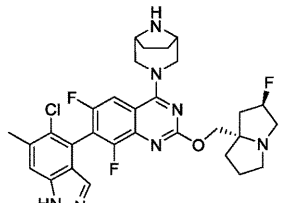
20

30

40

50

【表 3 1】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
73		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(6-クロロ-5-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	614.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.08 (d, 1 H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 4 H), 4.25 - 4.30 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 5 H), 3.40-3.55 (m, 1 H), 2.50 - 2.55 (m, 2 H), 2.30-2.45 (m, 3 H), 2.10-2.25 (m, 8 H).
74		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(6-クロロ-5-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-4-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	598.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.08 - 8.21 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.65 - 7.77 (m, 2 H) 5.12 - 5.36 (m, 1 H) 4.22 - 4.38 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 1 H) 3.93 - 4.04 (m, 1 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 3.23 - 3.38 (m, 1 H) 2.93 - 3.15 (m, 3 H) 2.77 - 2.86 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 1.94 - 2.17 (m, 4 H) 1.63 - 1.88 (m, 8 H).
75		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロ-6-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-4-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	598.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.51 - 8.59 (m, 1 H) 7.61 - 7.75 (m, 3 H) 5.28 - 5.49 (m, 1 H) 4.50 - 4.64 (m, 2 H) 4.29 - 4.46 (m, 2 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 3.37 - 3.57 (m, 3 H) 3.09 - 3.22 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.16 - 2.52 (m, 3 H) 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 1.97 (br s, 5 H).

【 0 3 3 3 】

10

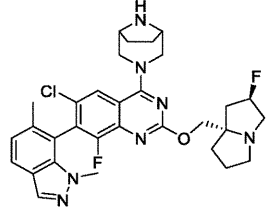
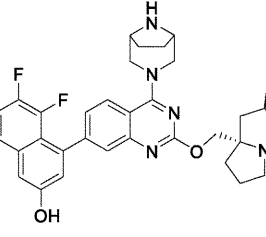
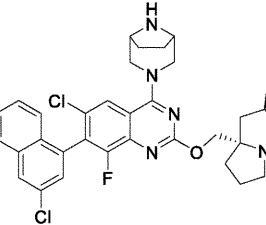
20

30

40

50

【表 3 2】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
76		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(1,6-ジメチル-1H-インダゾール-7-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	593.8 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.08 (d, 1 H), 8.02 (s, 1H), 7.79 - 7.81 (m, 1 H), 7.20 - 7.22 (m, 1 H), 5.49 - 5.75 (m, 1 H), 4.69-4.74 (m, 4 H), 4.22 - 4.32 (m, 2 H), 3.81 - 4.00 (m, 5 H), 3.47-3.49 (m, 4 H), 2.54 - 2.69 (m, 2 H), 2.27-2.48 (m, 3 H), 2.12-2.22 (m, 8 H).
77		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	576.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8.05 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.73 (dd, J=8.0, 5.3 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.52 - 7.62 (m, 1 H), 7.42 - 7.48 (m, 1 H), 7.34 (t, J=2.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.48 - 5.72 (m, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 4.42 - 4.50 (m, 2 H), 4.21 (br s, 2 H), 3.84 (br s, 3 H), 3.69 - 3.75 (m, 5 H), 1.94 - 2.34 (m, 10 H).
78		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(3-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	610.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.06 (d, 1H, J=1.9 Hz), 7.9-8.0 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.4-7.4 (m, 1H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.5-4.6 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.2-4.2 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.00 (dt, 1H, J=5.9, 9.4 Hz), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 5H).

【 0 3 3 4 】

10

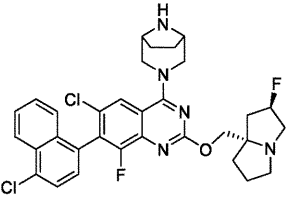
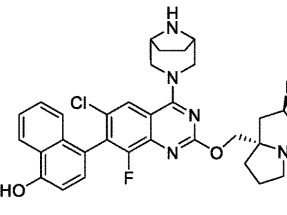
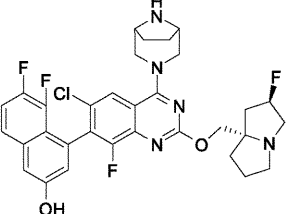
20

30

40

50

【表 3 3】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
79		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(4-クロロナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	610.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.37 (d, 1H, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.95 (d, 1H, <i>J</i> =1.7 Hz), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> =7.7 Hz), 7.67 (ddd, 1H, <i>J</i> =1.1, 7.0, 8.4 Hz), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.4-4.6 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 3H), 2.99 (dt, 1H, <i>J</i> =5.7, 9.5 Hz), 2.1-2.4 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 7H).
80		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-1-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.3-8.4 (m, 1H), 7.91 (d, 1H, <i>J</i> =1.5 Hz), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> =1.5, 7.7 Hz), 6.93 (d, 1H, <i>J</i> =7.7 Hz), 5.2-5.4 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.1-4.3 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.00 (dt, 1H, <i>J</i> =5.7, 9.4 Hz), 2.1-2.4 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 7H).
81		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	616.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, <i>J</i> =9.2, 4.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 7.06 - 7.09 (m, 1 H), 5.45 - 5.72 (m, 1 H), 4.67 - 4.80 (m, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.79 - 4.13 (m, 5 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 2.55 - 2.79 (m, 2 H), 2.31 - 2.50 (m, 3 H), 2.05 - 2.25 (m, 5 H).

【 0 3 3 5】

10

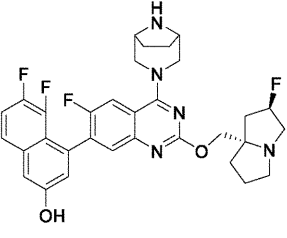
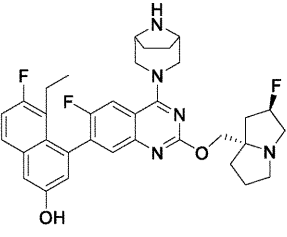
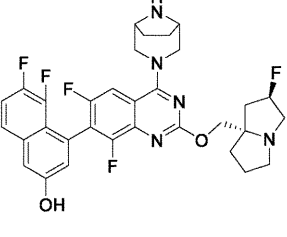
20

30

40

50

【表 3 4】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
82		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-6- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノザリ ン-7-イル)-5,6-ジフ ルオロナフタレン-2- オール	594.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 7.83 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.62 (ddd, J=9.3, 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.13 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.49 - 5.75 (m, 1 H), 4.70 - 4.80 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.86 - 4.06 (m, 5 H), 3.35 - 3.54 (m, 1 H), 2.56 - 2.86 (m, 2 H), 2.33 - 2.52 (m, 3 H), 2.14 - 2.29 (m, 5 H).
83		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-6- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノザリ ン-7-イル)-5-エチル- 6-フルオロナフタレ ン-2-オール	604.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 7.76 - 7.83 (m, 2 H), 7.69 (dd, J=9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 6.95 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 5.48 - 5.72 (m, 1 H), 4.60 - 4.74 (m, 5 H), 4.29 (br s, 1 H), 3.79 - 4.01 (m, 5 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 2.55 - 2.82 (m, 3 H), 2.30 - 2.49 (m, 4 H), 2.16 - 2.29 (m, 5 H), 0.79 (td, J=7.4, 1.6 Hz, 3 H).
84		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キノザリ ン-7-イル)-5,6-ジフ ルオロナフタレン-2- オール	612.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 7.70 (dd, J=9.93, 1.36 Hz, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.43 (d, J=7.73 Hz, 1 H) 7.36 (t, J=2.19 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 4.71 (d, J=6.27 Hz, 4 H) 4.24 - 4.33 (m, 2 H) 3.80 - 4.10 (m, 5 H) 3.43 - 3.55 (m, 1 H) 2.55 - 2.80 (m, 2 H) 2.30 - 2.51 (m, 3 H) 2.19 (br s, 5 H).

【0 3 3 6】

10

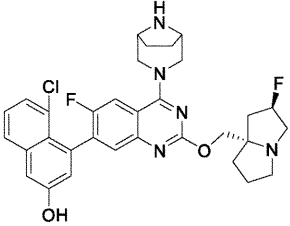
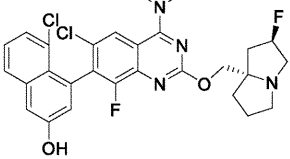
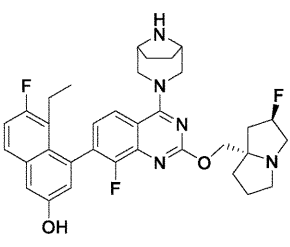
20

30

40

50

【表 3 5】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
85		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-6- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)-5-クロロ ナフタレン-2-オール	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 7.69 - 7.78 (m, 3 H), 7.33 - 7.40 (m, 3 H), 7.04 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 5.46 - 5.72 (m, 1 H), 4.58 - 4.75 (m, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.77 - 4.01 (m, 5 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 2.58 - 2.83 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.15 - 2.28 (m, 5 H).
86		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-6- クロロ-8-フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)-5-クロロ ナフタレン-2-オール	626.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.32 - 7.40 (m, 3 H), 7.00 (dd, J=2.5, 0.8 Hz, 1 H), 5.46 - 5.71 (m, 1 H), 4.60 - 4.77 (m, 4 H), 4.27 (br d, J=8.2 Hz, 2 H), 3.83 - 4.06 (m, 5 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 2.55 - 2.81 (m, 2 H), 2.32 - 2.48 (m, 3 H), 2.10 - 2.25 (m, 5 H).
87		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)-5-エチル- 6-フルオロナフタレ ン-2-オール	604.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d4) δ ppm 8.34 - 8.48 (m, 1 H), 7.96 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.39 - 7.59 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 1 H), 7.07 - 7.19 (m, 1 H), 6.94 - 7.01 (m, 1 H), 5.44 - 5.71 (m, 1 H), 4.72 - 4.84 (m, 4 H), 4.31 (br s, 2 H), 3.91 - 4.12 (m, 4 H), 3.44 - 3.64 (m, 1 H), 3.38 - 3.39 (m, 1 H), 2.70 - 2.84 (m, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 1 H), 2.24 - 2.53 (m, 6 H), 2.17 - 2.24 (m, 4 H), 0.70 - 0.88 (m, 3 H).

【 0 3 3 7 】

10

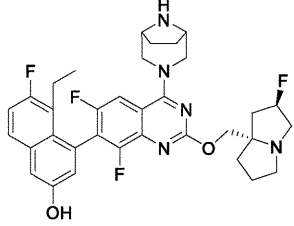
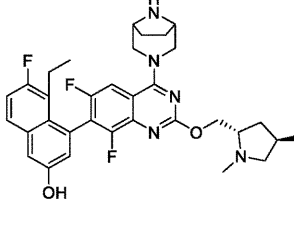
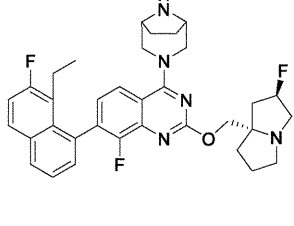
20

30

40

50

【表 3 6】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
88		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザピシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)-5-エチル- 6-フルオロナフタレ ン-2-オール	622.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.72 (s, 2 H) 7.34 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.99 (d, J=2.70 Hz, 1 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 4.62 - 4.80 (m, 4 H) 4.24 - 4.32 (m, 2 H) 3.79 - 4.09 (m, 5 H) 3.42 - 3.56 (m, 1 H) 2.51 - 2.80 (m, 3 H) 2.32 - 2.50 (m, 4 H) 2.12 - 2.27 (m, 5 H) 0.82 (br d, J=1.87 Hz, 3 H).
89		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザピシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2S,4R)-4-フルオロ -1-メチルピロリジン- 2-イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チル-6-フルオロナフ タレン-2-オール	596.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.65 - 7.75 (m, 2 H) 7.31 - 7.35 (m, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 5.36 - 5.59 (m, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 4.61 - 4.78 (m, 3 H) 4.26 (br s, 3 H) 3.95 - 4.18 (m, 1 H) 3.77 - 3.93 (m, 2 H) 3.57 - 3.76 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 2.35 - 2.78 (m, 4 H) 2.12 - 2.29 (m, 4 H) 0.82 (t, J=7.36 Hz, 3 H).
90		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザピシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8- エチル-7-フルオロナ フタレン-1-イル)-8- フルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1H-ピ ロリジン-7a(5H)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン	588.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.07 - 8.12 (m, 1 H), 7.97 - 8.05 (m, 2 H), 7.51 - 7.64 (m, 2 H), 7.40 - 7.49 (m, 2 H), 5.54 - 5.74 (m, 1 H), 4.74 - 4.84 (m, 4 H), 4.29 - 4.40 (m, 2 H), 3.89 - 4.15 (m, 5 H), 3.49 - 3.62 (m, 1 H), 2.37 - 2.73 (m, 7 H), 2.21 - 2.30 (m, 5 H), 0.87 (s, 3 H).

【 0 3 3 8 】

10

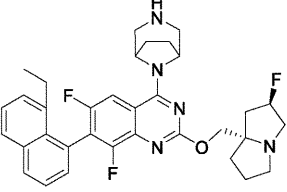
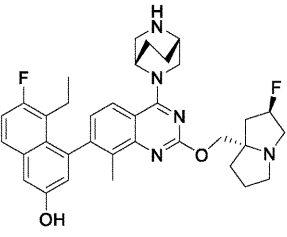
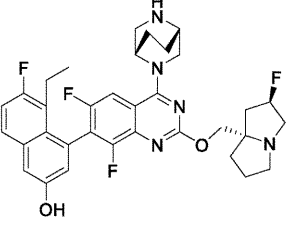
20

30

40

50

【表 3 7】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
91		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1]オ クタン-8-イル)-7-(8- エチルナフタレン-1- イル)-6,8-ジフルオロ -2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フル オロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン	588.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.04 - 8.11 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 7.79 (dd, <i>J</i> =9.41, 1.67 Hz, 1 H) 7.58 (dd, <i>J</i> =8.15, 7.11 Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =6.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, <i>J</i> =7.11 Hz, 1 H) 5.48 - 5.68 (m, 1 H) 5.15 - 5.27 (m, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 3.81 - 4.08 (m, 3 H) 3.65 - 3.79 (m, 2 H) 3.49 (s, 3 H) 2.49 - 2.81 (m, 4 H) 2.27 - 2.48 (m, 5 H) 2.10 - 2.25 (m, 3 H) 0.95 (d, <i>J</i> =1.25 Hz, 3 H).
92		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピ ロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イ ル)メトキシ)-8-メチ ルキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオ ロナフタレン-2-オー ル	600.3 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 6.52 - 6.60 (m, 1 H), 5.90 - 6.00 (m, 1 H), 5.53 - 5.61 (m, 1 H), 5.45 - 5.51 (m, 1 H), 4.02 - 4.20 (m, 1 H), 3.59 - 3.65 (m, 1 H), 3.45 - 3.50 (m, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 2.78 - 3.08 (m, 2 H), 2.34 - 2.51 (m, 5 H), 1.96 - 2.12 (m, 2 H), 0.75 (br d, <i>J</i> =7.5 Hz, 17 H), -0.87 - -0.79 (m, 3 H).
93		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピ ロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イ ル)メトキシ)キナゾリ ン-7-イル)-5-エチル- 6-フルオロナフタレ ン-2-オール	622.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.87 (dd, <i>J</i> =10.16, 1.45 Hz, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =9.12, 6.01 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.70 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 5.48 - 5.68 (m, 1 H) 5.14 - 5.22 (m, 1 H) 4.69 (t, <i>J</i> =2.59 Hz, 2 H) 4.50 - 4.58 (m, 1 H) 4.37 - 4.44 (m, 1 H) 3.85 - 4.10 (m, 5 H) 3.55 - 3.64 (m, 1 H) 3.41 - 3.52 (m, 1 H) 2.53 - 2.80 (m, 3 H) 2.29 - 2.52 (m, 5 H) 2.05 - 2.26 (m, 4 H) 0.83 (br d, <i>J</i> =3.11 Hz, 3 H).

【0339】

10

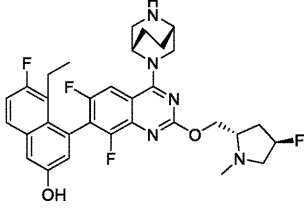
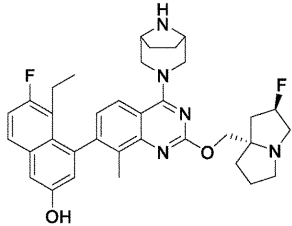
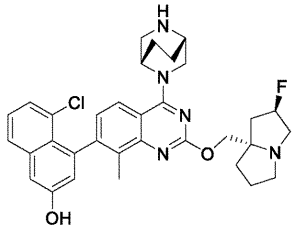
20

30

40

50

【表 3 8】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
94		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)- 6,8-ジフルオロ-2- (((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-フルオロ -1-メチルピロリジン- 2-イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チル-6-フルオロナフ タレン-2-オール	596.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 7.82 - 7.92 (m, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =9.02, 5.91 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.70 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 1 H) 5.37 - 5.63 (m, 1 H) 5.12 - 5.22 (m, 1 H) 4.94 - 5.02 (m, 1 H) 4.68 - 4.77 (m, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 1 H) 4.36 - 4.45 (m, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 3.96 - 4.14 (m, 2 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 3.55 - 3.75 (m, 2 H) 3.19 (s, 3 H) 2.41 - 2.75 (m, 5 H) 2.22 - 2.32 (m, 1 H) 2.13 (br d, <i>J</i> =2.28 Hz, 2 H) 0.83 (br d, <i>J</i> =3.94 Hz, 3 H).
95		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル)-2- (((2 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピ ロリジン-7a(5 <i>H</i>)-イ ル)メトキシ)-8-メチ ルキナゾリン-7-イル) -5-エチル-6-フルオ ロナフタレン-2-オー ル	600.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 8.32 - 8.44 (m, 1 H), 7.87 - 8.00 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.75 - 6.86 (m, 1 H), 5.52 - 5.73 (m, 1 H), 4.96 - 5.02 (m, 1 H), 4.54 - 4.75 (m, 4 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 3.76 - 4.10 (m, 5 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 2.28 (s, 16 H), 0.61 - 0.76 (m, 3 H).
96		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-2- (((2 <i>R</i> ,7a <i>S</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピ ロリジン-7a(5 <i>H</i>)-イ ル)メトキシ)-8-メチ ルキナゾリン-7-イル) -5-クロロナフタレ ン-2-オール	588.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> 4) δ ppm 8.02 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.38 (m, 4 H), 6.91 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 0.00 (td, <i>J</i> =51.6, 3.6 Hz, 1 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.71 - 4.75 (m, 2 H), 4.47 - 4.56 (m, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 1 H), 3.84 - 4.10 (m, 5 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 2.57 - 2.85 (m, 2 H), 2.35 - 2.56 (m, 4 H), 2.28 (s, 7 H).

【 0 3 4 0 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
97		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	590.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.7, 4.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 2 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 6.98 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 0.00 (dd, <i>J</i> =51.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.86 - 4.13 (m, 6 H), 3.47 - 3.57 (m, 1 H), 2.15 - 2.87 (m, 14 H).
98		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール	588.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 - 8.04 (m, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 3 H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.62 (td, <i>J</i> =51.8, 4.2 Hz, 1 H), 5.35 (br s, 2 H), 3.47 - 4.13 (m, 9 H), 2.46 - 2.86 (m, 3 H), 2.33 - 2.44 (m, 4 H), 2.29 (s, 6 H), 2.00 - 2.32 (m, 1 H).

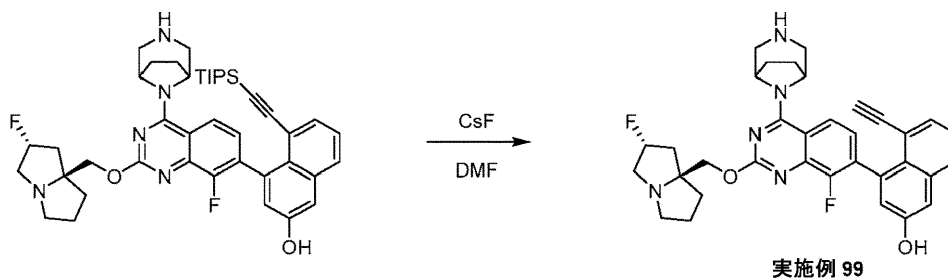
10

20

【0341】

4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール (実施例 99)

【化 176】



30

4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール。8 mL バイアルに 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-((トリイソプロピルシリル)エチル)ナフタレン-2-オール (17.0 mg、0.023 mmol、実施例 1 に従って合成した)、フッ化セリウム (18 mg、0.12 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (0.23 mL) を装入した。反応物を室温で一晩攪拌した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して 4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール (17.0 mg、0.023 mmol、実施例 1 に従って合成した) を得た。

40

50

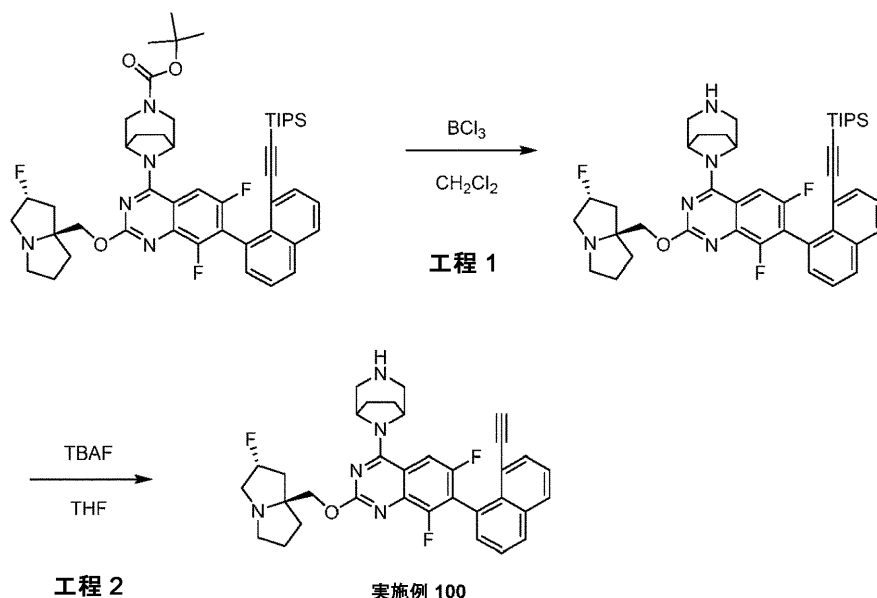
(2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル) - 5-エチルナフタレン-2-オールをビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) (9.8 mg、0.017 mmol、73%収率)としてもたらしした。m/z (ESI、+イオン) : 582.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.93-7.99 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 5.45-5.68 (m, 1H), 5.28 (br s, 2H), 4.63-4.80 (m, 2H), 3.81-4.09 (m, 3H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.55-2.76 (m, 2H), 2.27-2.52 (m, 5H), 2.06-2.25 (m, 3H).

10

【0342】

4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 7-(8-エチルナフタレン-1-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (実施例100)

【化177】



20

30

ステップ1: 4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチル)ナフタレン-1-イル)キナゾリン。ジクロロメタン(0.61 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S) - 8-(6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチル)ナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(15.4 mg、0.018 mmol、実施例1に従って合成した)の溶液を0℃に冷却し、次いで三塩化ホウ素(65.4 μL、0.065 mmol)を滴加した。反応物をこの温度で30分間攪拌した。反応を飽和重炭酸ナトリウムの添加によってクエンチした。混合物を次いで室温まで温まるままにし、分液漏斗に移した。層を分離し、水層をDCM(3×3 mL)で抽出した。有機層を次いで組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して4-((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) - 6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) -

40

50

7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル)キナゾリンを得た。 m/z (ESI、+イオン) : 740.397 (M+H)⁺.

【0343】

ステップ2 : 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -7-(8-エチルナフタレン-1-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリン。8 mL バイアルに 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) -7-(8-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ナフタレン-1-イル) キナゾリンを装入し、THF (0.6 mL) に溶解させた。得られた溶液を 0℃ に冷却し、TBAF (THF 中 1.0 M、33.0 μ L、0.033 mmol) をゆっくり添加し、反応物をこの温度で攪拌するままにした。30 分後、反応物を減圧下で濃縮し、HPLC によって精製して 4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -7-(8-エチルナフタレン-1-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリンをビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) (4.3 mg、7.37 μ mol、2つのステップにわたって 40% 収率) として白色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン) : 584.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.06-8.17 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 5.45-5.68 (m, 1H), 5.12-5.26 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 2H), 3.81-4.07 (m, 3H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 3H), 3.11-3.20 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.36 (br d, J=5.0 Hz, 3H), 2.08-2.24 (m, 3H).

10

20

【0344】

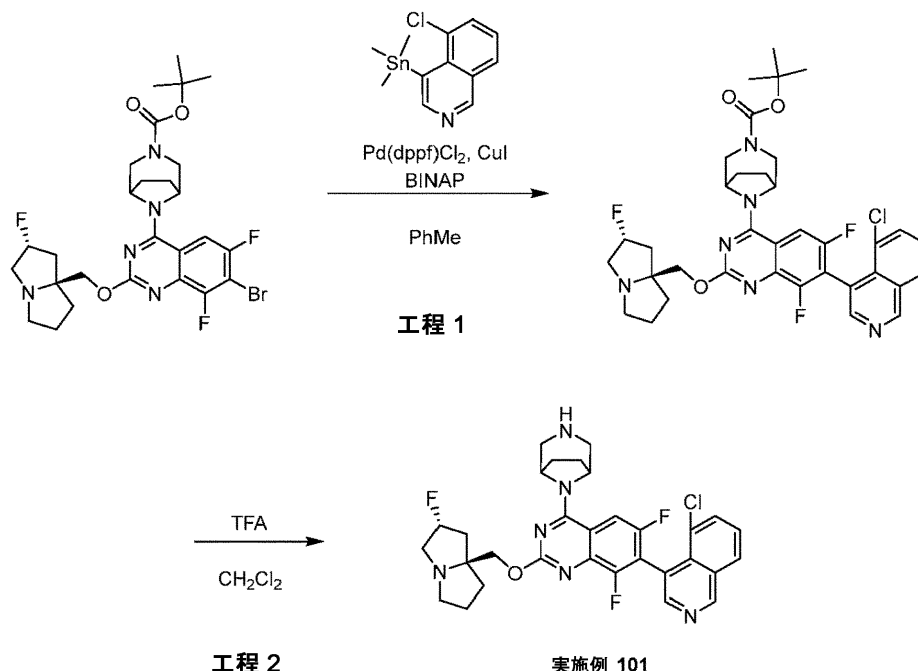
4-((1R, 5S) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) -7-(5-クロロイソキノリン-4-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS) -2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリン (実施例 101)

30

40

50

【化 1 7 8】



10

20

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7 - (5 - クロロイソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレート。8 mL バイアルに tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7 - ブロモ - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレート (45 mg、0.073 mmol、実施例 1 に従って合成した)、ヨウ化銅 (I) (4.2 mg、0.022 mmol)、5 - クロロ - 4 - (トリメチルスタニル) イソキノリン (48 mg、0.15 mmol) 及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (5.4 mg、7.35 μ mol)、rac-2, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1 - ビナフチル (9.2 mg、0.015 mmol) 及びトルエン (0.74 mL) を装入した。反応物を 100 °C で 26 h 攪拌した。冷却後、粗混合物を減圧下で濃縮し、次いで 2 % トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の 0 ~ 50 % 3 : 1 EtOAc / EtOH で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7 - (5 - クロロイソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレートをもたらした。m/z (ESI、+イオン) : 695.2 (M+H)⁺。【0345】

30

40

ステップ 2: 4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - イル) - 7 - (5 - クロロイソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン。tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7 - (5 - クロロイソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - カルボキシレートを、完了まで 35 °C でジクロロメタン (2.5 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.33 mL

50

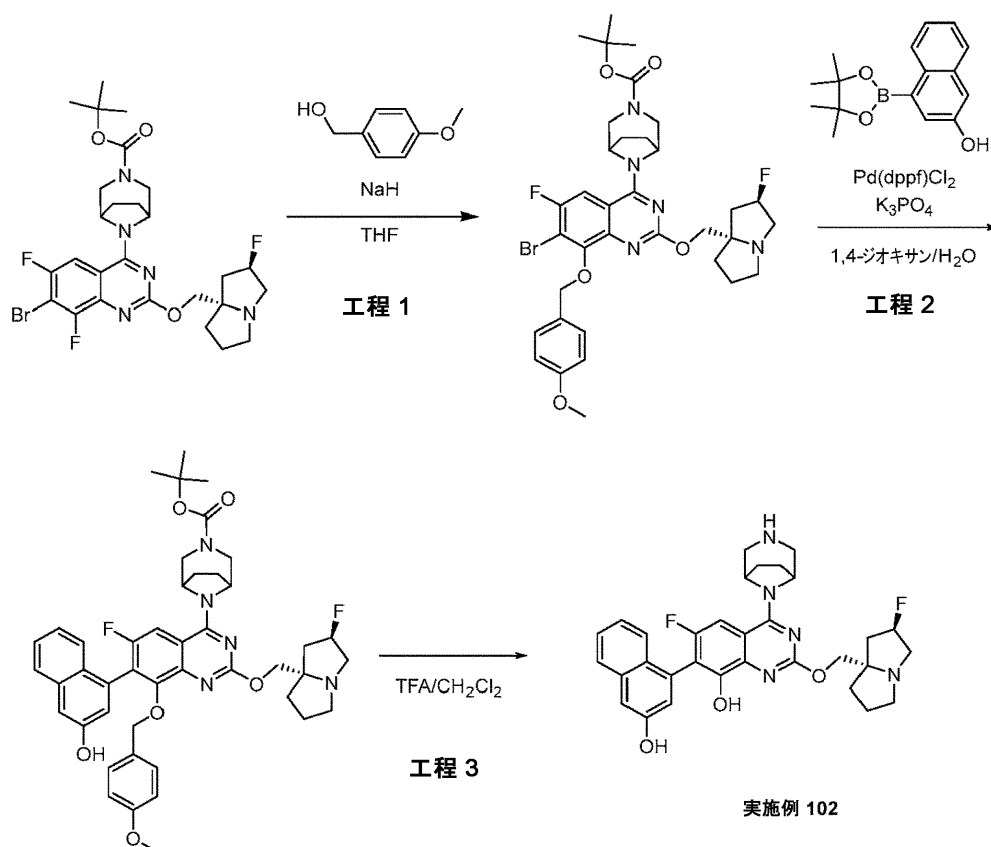
）中で攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、逆相 HPLC によって精製して 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(5-クロロイソキノリン-4-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリンをビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)(18mg、0.031mmol、2つのステップにわたって42%収率)としてもたらした。 m/z (ESI、+イオン): 595.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.28-8.37 (m, 1H), 7.92-8.02 (m, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.47-5.71 (m, 1H), 5.15-5.27 (m, 2H), 4.70 (br d, J=1.5Hz, 2H), 3.84-4.08 (m, 3H), 3.63-3.80 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.55-2.79 (m, 2H), 2.27-2.52 (m, 5H), 2.17 (s, 3H).

10

【0346】

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-8-オール (実施例102)

【化179】



20

30

40

ステップ1: tert-ブチル(1R, 5S)-8-((7-ブロモ-6-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-((4-メトキシベンジル)オキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート。テトラヒドロフラン(0.82mL)中の4-メトキシベンジルアルコール(34mg、31 μ L、0.25mmol)を0℃に冷却し、次いで水素化ナトリウム(9.8mg、0.25mmol)を添加した。反応物を0℃で攪拌するままにした。5分後、フラスコを25分間で室温まで温め、その後、フラスコを0℃に再冷却した。別個のフラスコ中において、te

50

tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (75 mg、0. 12 mmol) を添加し、テトラヒドロフラン (1. 6 mL) に溶解させた。溶液を 0℃ に冷却し、4-メトキシベンジルアルコールを含有するフラスコに滴加した。反応物を、2 h にわたってゆっくり室温まで温め、次いでこの温度で追加の 2 h にわたって攪拌した。反応を次いで水 (1. 5 mL) 及び飽和塩化アンモニウム (1. 5 mL) の添加によってクエンチし、水相を EtOAc (3 × 5 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、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。粗反応混合物を、次いで 2% トリエチルアミン入りのヘプタン中の 0 ~ 50% の 3 : 1 EtOAc : EtOH 混合物で溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 8 - (7-ブromo-6-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 8 - ((4-メトキシベンジル) オキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (90 mg、0. 12 mmol、100% 収率) を得た。m/z (ESI、+イオン) : 730. 0 (M + H)⁺.

10

【0347】

ステップ 2 & 3 : 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 6-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H) -イル) メトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-8-オール。ビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) として、実施例 1 と類似した方法で調製した。m/z (ESI、+イオン) : 574. 2 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7. 74 - 7. 80 (m, 1H), 7. 40 - 7. 47 (m, 2H), 7. 33 - 7. 37 (m, 1H), 7. 26 - 7. 31 (m, 1H), 7. 16 - 7. 23 (m, 1H), 7. 09 - 7. 13 (m, 1H), 5. 46 - 5. 65 (m, 1H), 5. 13 - 5. 25 (m, 2H), 4. 73 (s, 2H), 3. 75 - 4. 02 (m, 3H), 3. 65 - 3. 74 (m, 2H), 3. 41 - 3. 52 (m, 3H), 2. 55 - 2. 75 (m, 2H), 2. 30 - 2. 49 (m, 5H), 2. 08 - 2. 21 (m, 3H).

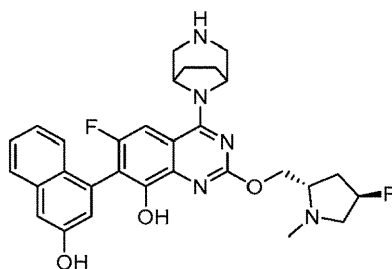
20

30

【0348】

4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) - 6-フルオロ-2 - ((2S, 4R) - 4-フルオロ-1-メチルピロリジン-2-イル) メトキシ) - 7 - (3-ヒドロキシナフタレン-1-イル) キナゾリン-8-オール (実施例 103)

【化180】



実施例 103

40

ビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) として、実施例 102 と類似した方法で調製した。m/z (ESI、+イオン) : 548. 2 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7. 77 (s, 1H), 7. 44 (d, J = 9.

50

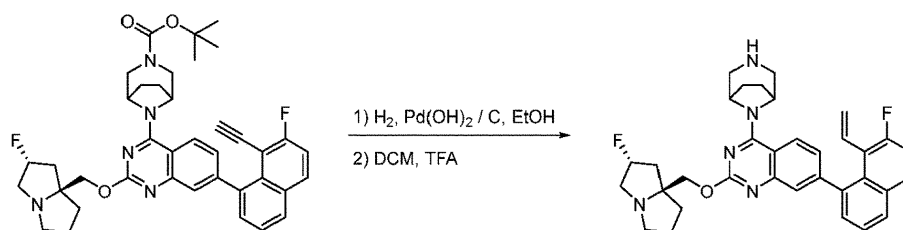
8 Hz, 2H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.17–7.25 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.35–5.57 (m, 1H), 5.13–5.24 (m, 2H), 5.00–5.10 (m, 1H), 4.70–4.79 (m, 1H), 4.18–4.29 (m, 1H), 3.91–4.14 (m, 1H), 3.65–3.74 (m, 2H), 3.49–3.65 (m, 1H), 3.41–3.49 (m, 2H), 3.16 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 2.60–2.76 (m, 1H), 2.27–2.47 (m, 3H), 2.15 (d, $J=8.2$ Hz, 2H).

【0349】

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(7-フルオロ-8-ビニルナフタレン-1-イル)-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (実施例104)

10

【化181】



20

実施例 104

25 mL バイアルに Pd(OH)₂/C (9.49 mg、0.068 mmol)、tert-ブチル (1R, 5S)-8-((7-((8-エチニル-7-フルオロナフタレン-1-イル)-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (45 mg、0.068 mmol) 及び EtOH (1 mL) を装入した。反応物を 45 psi H₂ 雰囲気下に置き、室温で 18 h 攪拌するままにした。完了時、混合物をセライトのプラグに通して濾過し、濃縮乾固した。得られたオレンジ色油を DCM (1 mL) 中に懸濁させ、TFA (521 μ L、6.76 mmol) を添加した。反応物を 1 h 攪拌した。完了時、混合物を濃縮し、DMSO に再懸濁させ、濾過し、逆相クロマトグラフィーによって精製して 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(7-フルオロ-8-ビニルナフタレン-1-イル)-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (7.8 mg、0.014 mmol、20% 収率) をビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) 及び黄色固体として得た。m/z (ESI、+イオン) : 568.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.73–7.82 (m, 2H), 7.33–7.49 (m, 4H), 7.17 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.36–5.76 (m, 4H), 5.21 (br dd, $J=8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.10 (br dd, $J=17.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.83–4.01 (m, 4H), 3.63–3.79 (m, 3H), 3.42–3.60 (m, 5H), 2.16–2.40 (m, 9H).

30

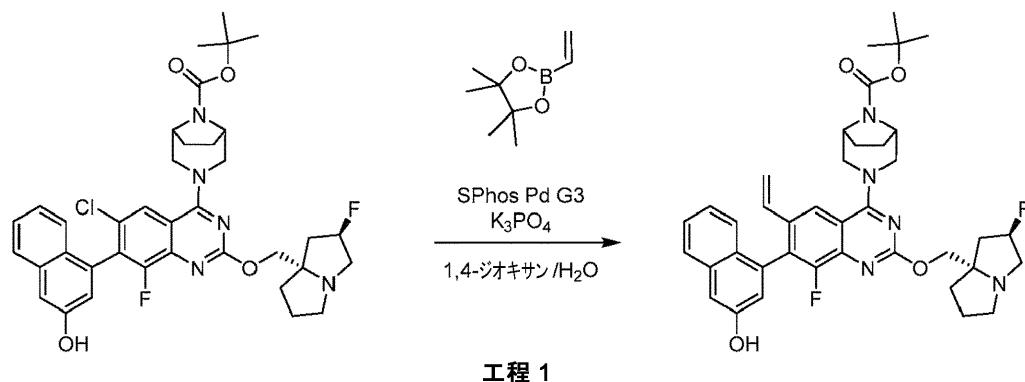
40

【0350】

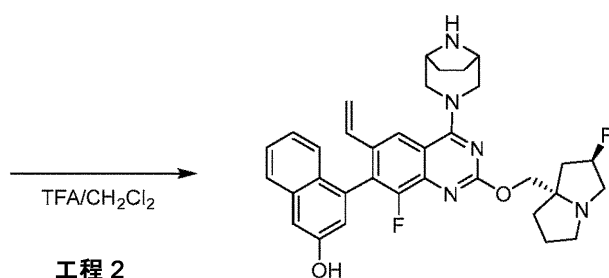
4-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-ビニルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール (実施例105)

50

【化 1 8 2】



10



20

実施例 105

ステップ 1: *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。マイクロ波バイアルに *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (160 mg、0.231 mmol、実施例 1 と類似した方法で合成した)、ビニルボロン酸ピナコールエステル (182 mg、0.200 mL、1.179 mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル) [2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (72.1 mg、0.092 mmol) 及びリン酸カリウム (255 mg、1.202 mmol) を添加した。バイアルを窒素でパージし、1,4-ジオキサン (3 mL) / 水 (0.75 mL) 中に懸濁させた。反応物を次いでマイクロ波で 150 °C に 1 h 加熱した。反応混合物を濃縮し、ISCO Combiflash RF (4 g Redisep Gold カラム、0~50% [3:1 EtOAc:EtOH、2% Et₃N 入り] / ヘプタン) のグラジエントを使用する) によって精製して *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*)-3-(8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-ビニルキナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (81 mg、0.118 mmol、51.2% 収率) を白色固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 684.2 (M+H)⁺。

30

40

【0351】

ステップ 2: 4-(4-((1*R*, 5*S*)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒ

50

ドロー１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－６－ビニルキナゾリン－７－イル）ナフタレン－２－オール。tert-ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－６－ビニルキナゾリン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（１６．０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（０．５ｍＬ）に溶解させた。トリフルオロ酢酸（７６５ｍｇ、０．５ｍＬ、６．７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をｒｔで１ｈ攪拌した。反応混合物を濃縮し、ＨＰＬＣによって精製して４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－６－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－６－ビニルキナゾリン－７－イル）ナフタレン－２－オール（１３．０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、９５％収率）をビス（２，２，２－トリフルオロ酢酸塩）及び淡黄色固体として得た。¹H NMR（４００ＭＨｚ，メタノール－d₄）δ ppm 8.11（s，1H），7.78（d，J=8.6Hz，1H），7.43（ddd，J=8.3，5.1，2.9Hz，1H），7.29（d，J=2.3Hz，1H），7.19（s，1H），7.18（d，J=4.4Hz，2H），7.01（s，1H），6.31（dd，J=17.3，11.1Hz，1H），5.75－5.83（m，1H），5.45－5.71（m，1H），5.17（d，J=11.3Hz，1H），4.84－4.89（m，1H），4.67－4.80（m，2H），4.29（br s，2H），3.82－4.07（m，5H），3.48（dt，J=10.1，5.3Hz，1H），2.55－2.86（m，2H），2.29－2.50（m，3H），2.12－2.24（m，5H）。m/z（ESI，＋イオン）：584.2（M+H）⁺。

10

20

【0352】

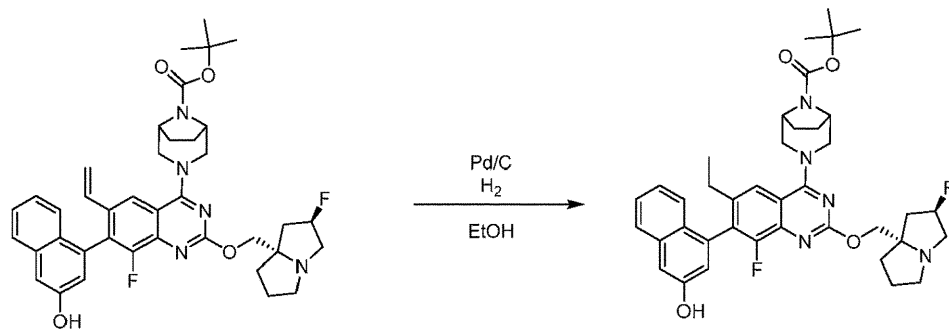
４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－６－エチル－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）キナゾリン－７－イル）ナフタレン－２－オール（実施例１０６）

30

40

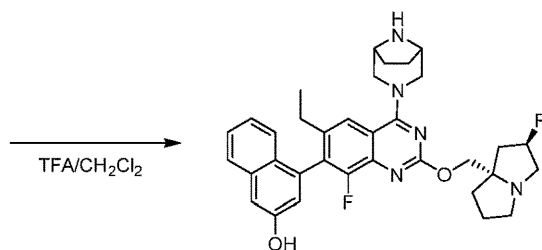
50

【化 1 8 3】



工程 1

10



工程 2

20

実施例 106

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート。試験管に tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 - ビニルキナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (65 mg、0.095 mmol) を装入し、固体をエタノール (2.5 mL) に溶解させた。これに 5% Pd (s) / 炭素 (20.23 mg、9.51 μmol) を添加し、反応物を 40 Psi 水素ガス下に置き、rt で 1 日間攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、HPLC によって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレートを淡黄色固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 686.2 (M+H)+.

30

40

【0353】

ステップ 2: 4 - (4 - ((1R, 5S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール。tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6 - エチル - 8 - フルオロ - 2 - ((2R, 7aS) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1H - ピロリジン - 7a (5H) - イル) メトキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレートをジクロロメタン (1 mL) に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (765 mg、0.5 mL、6.71 mmol) を添加し、反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。反応混合

50

物を濃縮し、HPLCによって精製して4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-エチル-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(39.8mg、0.068mmol、71.5%収率)をビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)及び淡黄色固体として得た。¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.81(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(dt, J=8.3, 4.0Hz, 1H), 7.29(d, J=2.3Hz, 1H), 7.18(d, J=4.4Hz, 2H), 7.01-7.05(m, 1H), 5.44-5.68(m, 1H), 4.68-4.81(m, 4H), 4.29(br s, 2H), 3.81-4.07(m, 5H), 3.47(td, J=10.4, 6.0Hz, 1H), 2.58-2.80(m, 2H), 2.32-2.57(m, 5H), 2.19(s, 5H), 1.05(t, J=7.5Hz, 3H). m/z (ESI, +イオン): 586.2 (M+H)⁺.

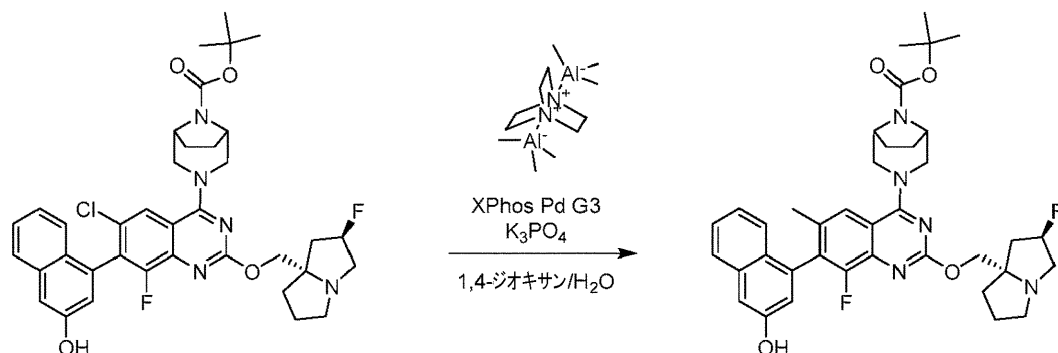
10

【0354】

4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(実施例107)

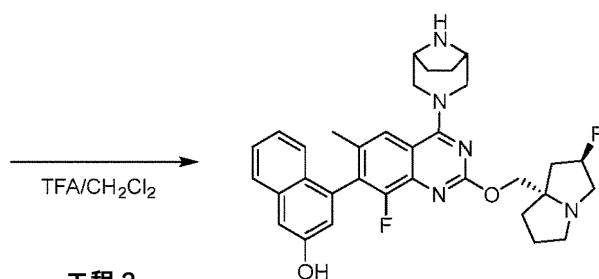
【化184】

20



工程 1

30



工程 2

実施例 107

40

ステップ1: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-メチルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。マイクロ波バイアルにブチル(1R, 5S)-3-(6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(46mg、0.0

50

66 mmol) と、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタンビス (トリメチルアルマン) (34. 1 mg、0. 133 mmol) と、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (11. 25 mg、0. 013 mmol) との混合物を、脱気したテトラヒドロフラン中に懸濁させ、70 °C で 1 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、ISCO Combiflash RF (4 g Red i sep Gold カラム、0 ~ 50 % [2 % Et 3 N 入りの 3 : 1 Et OAc : Et OH] / ヘプタンのグラジエントを使用する) によって精製して tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-メチルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを白色固体として得た。m/z (ESI, +イオン) : 672. 2 (M+H)⁺.

10

【0355】

ステップ2: 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール。tert-ブチル (1R, 5S) -3-(8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6-メチルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを 0. 5 mL DCM に溶解させた。トリフルオロ酢酸 (765 mg、0. 5 mL、6. 71 mmol) を添加し、反応混合物を rt で 1 h 攪拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC によって精製して 4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-メチルキナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール (23. 9 mg、0. 042 mmol、62. 9 % 収率) をビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) 及び白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7. 77-7. 83 (m, 2H), 7. 44 (ddd, J = 8. 3, 5. 5, 2. 5 Hz, 1H), 7. 28 (d, J = 2. 5 Hz, 1H), 7. 19 (d, J = 4. 9 Hz, 2H), 7. 19 (s, 1H), 7. 01 (t, J = 2. 2 Hz, 1H), 5. 42-5. 72 (m, 1H), 4. 69-4. 79 (m, 3H), 4. 28 (br s, 2H), 3. 82-4. 07 (m, 5H), 3. 43-3. 51 (m, 1H), 2. 53-2. 82 (m, 2H), 2. 31-2. 48 (m, 3H), 2. 12-2. 23 (m, 8H). m/z (ESI, +イオン) : 571. 9 (M+H)⁺.

20

30

【0356】

4-(4-((8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-2-エン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール (実施例 108)

40

ステップ3：4-（2-（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-4-（メチルチオ）キナゾリン-7-イル）ナフタレン-2-オール。100mL丸底フラスコに4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ナフタレン-2-オール（634mg

、2.348 mmol、Aurum)、三塩基性リン酸カリウム(1096 mg、5.16 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(344 mg、0.470 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及び7-プロモ-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(メチルチオ)キナゾリン(968 mg、2.348 mmol)を装入した。丸底フラスコを窒素ガスでパージし、次いで固体を、脱気した水(3.80 mL)及び1,4-ジオキサン(19 mL)中に懸濁させた。反応物を次いで90℃で攪拌した。3 h後、反応物を室温に冷却し、水(3 mL)及びEtOAc(3 mL)で希釈した。水層をEtOAc(3×30 mL)で抽出した。有機層を次いで組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残留物を、次いでヘプタン中の0%~50%(2%TEA入りの3:1 EtOAc:EtOH)のグラジエントで溶離するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して4-(2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(メチルチオ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(354 mg、0.744 mmol、32%収率)を褐色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン):476.1(M+H)⁺。

10

【0359】

ステップ4:4-(4-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール。バイアルにチオフェン-2-カルボン酸銅(I)(88 mg、0.463 mmol)、Pd(PPh₃)₄(48.6 mg、0.042 mmol)、tert-ブチル3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレート(155 mg、0.463 mmol、Pharmablock)、4-(2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-4-(メチルチオ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(100 mg、0.210 mmol)及び1,4-ジオキサンを装入した。バイアルを窒素で5分間パージし、予熱されたアルミニウムブロックに入れ、50℃で12 h保った。完了時、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して粗黒色油を得た。油を次いでヘプタン中の0%~50%(2%TEA入りの3:1 EtOAc:EtOH)のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル3-(2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボキシレートを赤色油として得た。

20

30

【0360】

得られた赤色油をDCM(1 mL)に溶解させ、TFA(1.62 mL、21.03 mmol、Aldrich)を添加した。反応物を50℃で30分間攪拌するままにした。完了時、混合物を濃縮し、DMSOに再溶解させ、濾過し、逆相HPLCによって精製して4-(4-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-3-イル)-2-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オールをビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)及びオレンジ色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン):537.2(M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.77-7.93(m, 3H), 7.71(dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 7.13(d, J=2.3 Hz, 1H), 6.59(br d, J=5.6 Hz, 1H), 5.51-5.72(m, 1H), 4.61-4.74(m, 2H), 4.51-4.58(m, 1H), 4.38(br s, 1H), 3.56-3.96(m, 7H), 3.17-3.24(m, 1

40

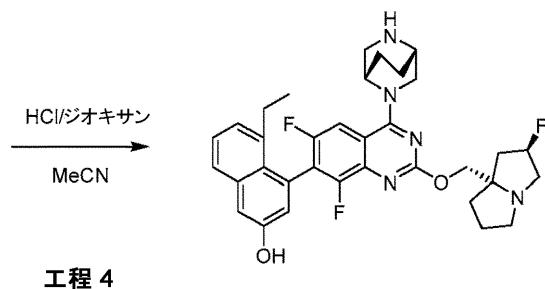
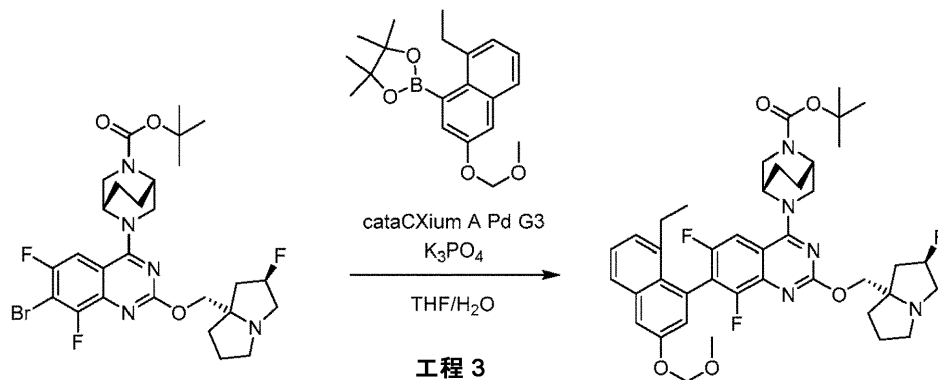
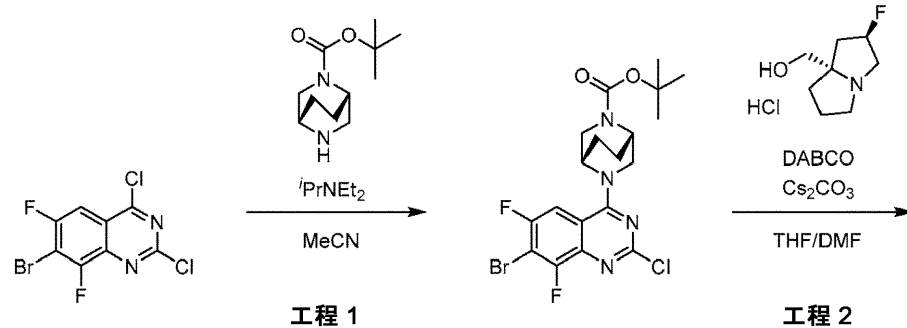
50

H), 2.76 (br d, $J=18.2$ Hz, 1H), 2.60–2.69 (m, 1H), 2.15–2.40 (m, 7H).

【0361】

4-(4-((1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール(実施例109)

【化186】



実施例 109

ステップ1: tert-ブチル(1S, 4S)-5-((7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート。アセトニトリル(8.0 mL)中の7-ブロモ-2, 4-ジクロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン(0.50 g、1.59 mmol、Enamine)の攪拌溶液に(1S, 4S)-2-Boc-2,5-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン(0.36 g、1.67 mmol、AstaTech, Inc)及びN,N-ジメチルトリエチルアミン(0.62 mg、0.8 mL、4.78 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加した。反応物を次いで1 h 攪拌した。反応物を次いで水(10 mL)及び塩水(10 mL)で希釈した。得られた水層を次いでCH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥

させ、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(0.78g、1.59mmol、100%収率)を淡黄色固体として得、それを更なる精製なしに使用した。 m/z (ESI、+イオン): 488.8 (M+H)⁺.

【0362】

ステップ2: tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート。センチレーションバイアルにtert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-ブromo-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(0.78g、1.59mmol)、炭酸セシウム(1.60g、4.77mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(36mg、0.32mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及び((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(0.36g、2.23mmol、PharmaBlock)を装入した。固体を次いでN, N-ジメチルホルムアミド(5.3mL)及びテトラヒドロフラン(10.6mL)中に懸濁させ、反応混合物を35℃で攪拌した。2日間攪拌した後、反応物を水(25mL)で希釈し、分液漏斗に移した。層を分離し、水層をEtOAc(3×25mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、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。粗反応混合物を次いでヘプタン中の2%トリエチルアミン入りの0~50%3:1 EtOAc/EtOHブレンドのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(0.84g、1.37mmol、86%収率)を黄色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン): 612.2 (M+H)⁺.

【0363】

ステップ3: tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート。バイアルにtert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(65mg、0.11mmol)、2-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(65mg、0.19mmol、LabNetwork)、リン酸カリウム(68mg、0.32mmol、Sigma Aldrich corporation)及びcataCXium A Pd G3(12mg、0.016mmol、Sigma Aldrich Corporation)を装入した。バイアルを窒素でパージし、反応体を、脱気したテトラヒドロフラン(1.0mL)及び水(0.1mL)中に懸濁させた。反応物を次いで密封し、60℃に加熱した。一晚攪拌した後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗油を次いでヘプタン中の0~50%3:1 EtOAc/EtOH(2%トリエチルアミン入り)のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロ

リジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) -2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-カルボキシレートをオフホワイト固体として得、それを次のステップに直接使用した。m/z (ESI、+イオン) : 748.2 (M+H)⁺

【0364】

ステップ4: 4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オール。上記のtert-ブチル (1S, 4S)-5-(7-(8-エチル-3-(メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) -2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート生成物をMeCN (3.3 mL) に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、その後、HCl (1, 4-ジオキサン中4M、0.7 mL、2.65 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加した。反応物を15分間攪拌した。rtで追加の15分後、反応物を減圧下で濃縮して粗オレンジ色油を得た。油を次いで逆相HPLCによって精製して4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル) -6, 8-ジフルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H)-イル) メトキシ) キナゾリン-7-イル) -5-エチルナフタレン-2-オールをビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) 及び淡黄色固体 (61 mg、0.073 mmol、69% 収率) として得た。m/z (ESI、+イオン) : 604.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.84 (dd, J=10.1, 4.1, 1.57 Hz, 1H) 7.61-7.69 (m, 1H) 7.34-7.41 (m, 1H) 7.32 (d, J=2.72 Hz, 1H) 7.18 (d, J=6.27 Hz, 1H) 6.95 (d, J=2.51 Hz, 1H) 5.46-5.71 (m, 1H) 5.12-5.24 (m, 1H) 4.60-4.73 (m, 2H) 4.50-4.59 (m, 1H) 4.35-4.45 (m, 1H) 3.83-4.09 (m, 5H) 3.56-3.63 (m, 1H) 3.43-3.53 (m, 1H) 2.58-2.81 (m, 2H) 2.42-2.57 (m, 4H) 2.33-2.42 (m, 2H) 2.08-2.29 (m, 4H) 0.93 (td, J=7.37, 3.45 Hz, 3H).

【0365】

10

20

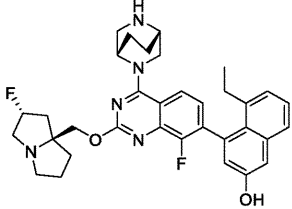
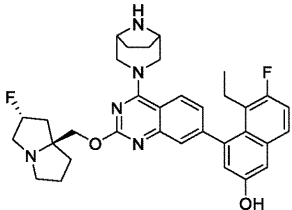
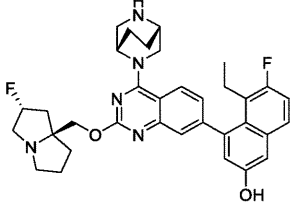
30

40

50

【表 4 0】

表3: 追加実施例.実施例109と同様に調製.生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
110		4-(4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	586.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 1 H), 5.44 - 5.72 (m, 1 H), 5.18 - 5.25 (m, 1 H), 4.67 - 4.73 (m, 2 H), 4.51 - 4.60 (m, 1 H), 4.36 - 4.46 (m, 1 H), 3.78 - 4.11 (m, 5 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 2.11 - 2.77 (m, 12 H), 0.87 (br d, $J=3.8$ Hz, 3 H).
111		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	586.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J=9.2$, 6.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.27 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 1 H), 4.57 - 4.66 (m, 2 H), 4.43 (br d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.17 - 4.26 (m, 3 H), 3.76 - 3.92 (m, 7 H), 3.66 - 3.72 (m, 2 H), 3.32 (br d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 1.94 - 2.26 (m, 9 H), 0.71 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H).
112		4-(4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	586.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (br d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 7.76 (dd, $J=9.1$, 6.0 Hz, 1 H), 7.59 (t, $J=2.1$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 2 H), 7.27 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 4.96 (br s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.19 - 4.39 (m, 3 H), 3.81 - 3.95 (m, 7 H), 3.27 - 3.61 (m, 6 H), 1.91 - 2.22 (m, 7 H), 0.73 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H).

【 0 3 6 6 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
116		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-アミン	575.3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.83 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.37 (ddd, $J=8.2, 6.8, 1.0$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.23 (m, 1 H), 7.01 - 7.14 (m, 3 H), 5.48 - 5.71 (m, 1 H), 4.49 - 4.64 (m, 4 H), 4.20 (br s, 2 H), 3.78 - 3.93 (m, 9 H), 3.26 - 3.37 (m, 2 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 2.14 - 2.26 (m, 2 H), 1.99 (br s, 5 H).
117		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-アミン	575.3 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.88 (br dd, $J=10.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.37 (ddd, $J=8.2, 6.6, 1.4$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.21 (m, 4 H), 5.47 - 5.68 (m, 1 H), 4.98 (br s, 1 H), 4.60 (d, $J=2.5$ Hz, 2 H), 4.28 - 4.43 (m, 2 H), 3.92 (br s, 6 H), 3.48 (br s, 3 H), 3.26 - 3.39 (m, 2 H), 1.90 - 2.37 (m, 9 H).
118		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-4,5-ジフルオロアニリン	561.2 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.75 - 7.86 (m, 1 H), 6.70 (ddd, $J=13.0, 6.7, 2.7$ Hz, 1 H), 6.41 (br s, 1 H), 5.51 - 5.69 (m, 1 H), 4.41 - 4.67 (m, 5 H), 4.18 (br s, 3 H), 3.86 (br d, $J=17.8$ Hz, 5 H), 3.70 - 3.73 (m, 2 H), 3.33 (br d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 1.86 - 2.33 (m, 9 H).

【0368】

10

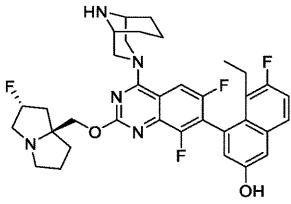
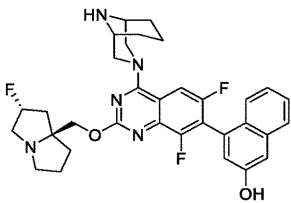
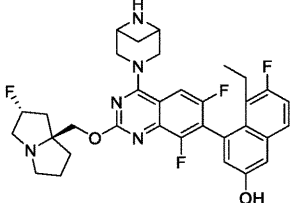
20

30

40

50

【表 4 3】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
119		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チル-6-フルオロナ フタレン-2-オール	636.3 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.6-7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 7.00 (br s, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 4.71 (br s, 3H), 4.7-4.7 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 4.7-4.7 (m, 1H), 4.5-4.5 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 6H), 3.8-4.2 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.2-2.3 (m, 6H), 0.81 (br d, 3H, <i>J</i> =7.1 Hz).
120		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,9-ジアザビシクロ [3.3.1]ノナン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)ナフ タレン-2-オール	590.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.8-7.9 (m, 2H), 7.47 (ddd, 1H, <i>J</i> =1.0, 6.8, 8.2 Hz), 7.37 (br d, 1H, <i>J</i> =7.9 Hz), 7.33 (d, 1H, <i>J</i> =2.5 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 4.97 (br dd, 2H, <i>J</i> =7.8, 13.7 Hz), 4.7-4.8 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 7H), 3.5-3.5 (m, 1H), 2.74 (br t, 1H, <i>J</i> =3.7 Hz), 2.6-2.8 (m, 1H), 2.3-2.5 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 6H).
121		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,6-ジアザビシクロ [3.1.1]ヘプタン-3- イル)-6,8-ジフルオ ロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2- フルオロテトラヒド ロ-1 <i>H</i> -ピロリジン- 7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキ シ)キナゾリン-7-イ ル)-5-エチル-6-フ ルオロナフタレン-2- オール	608.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.6-7.8 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.5-5.7 (m, 1H), 5.2-5.3 (m, 2H), 4.69 (d, 2H, <i>J</i> =2.1 Hz), 3.8-4.1 (m, 6H), 3.71 (br d, 2H, <i>J</i> =13.4 Hz), 3.4- 3.6 (m, 1H), 2.8-2.8 (m, 1H), 2.5- 2.7 (m, 2H), 2.5-2.8 (m, 1H), 2.3- 2.5 (m, 4H), 2.1-2.3 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, <i>J</i> =7.3 Hz).

【0369】

10

20

30

40

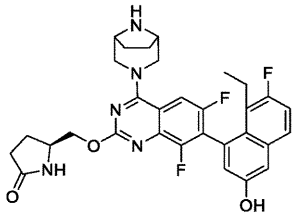
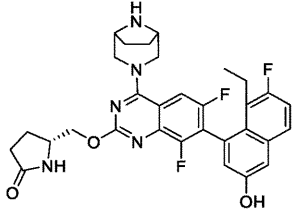
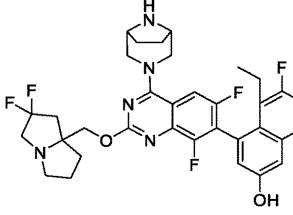
50

【表 4 4】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
122		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-1-オール	576.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.31 (d, 1H, <i>J</i> =8.2 Hz), 7.58 (dd, 1H, <i>J</i> =1.8, 10.1 Hz), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.40 (d, 2H, <i>J</i> =4.0 Hz), 7.30 (d, 1H, <i>J</i> =7.7 Hz), 6.94 (d, 1H, <i>J</i> =7.9 Hz), 5.1-5.4 (m, 1H), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.2-4.2 (m, 1H), 3.5-3.7 (m, 4H), 3.1-3.3 (m, 3H), 3.00 (dt, 1H, <i>J</i> =5.9, 9.3 Hz), 2.1-2.4 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 1.8-1.9 (m, 5H).
123		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2-エチル-2-ヒドロキシプロキシ)-6,8-ジフルオロオロキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	581.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1H, <i>J</i> =5.9, 9.0 Hz), 7.60 (dd, 1H, <i>J</i> =1.7, 10.0 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> =2.7 Hz), 7.24 (t, 1H, <i>J</i> =9.3 Hz), 6.98 (d, 1H, <i>J</i> =2.5 Hz), 4.45 (br t, 2H, <i>J</i> =14.8 Hz), 4.32 (d, 2H, <i>J</i> =1.3 Hz), 3.5-3.7 (m, 4H), 2.5-2.7 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 1.86 (br s, 4H), 1.67 (q, 4H, <i>J</i> =7.5 Hz), 0.95 (t, 6H, <i>J</i> =7.5 Hz), 0.81 (t, 3H, <i>J</i> =7.4 Hz).
124		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2-エチル-2-ヒドロキシプロキシ)-6,8-ジフルオロオロキナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	571.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.5-7.6 (m, 2H), 7.38 (dt, 1H, <i>J</i> =7.6, 9.6 Hz), 7.31 (t, 1H, <i>J</i> =2.2 Hz), 7.15 (d, 1H, <i>J</i> =2.3 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 1.86 (br s, 4H), 1.6-1.7 (m, 4H), 0.95 (t, 6H, <i>J</i> =7.5 Hz).
125		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシプロキシ)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール	493.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.77 (d, 1H, <i>J</i> =8.2 Hz), 7.6-7.7 (m, 1H), 7.4-7.5 (m, 1H), 7.35 (d, 1H, <i>J</i> =8.6 Hz), 7.29 (d, 1H, <i>J</i> =2.1 Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, <i>J</i> =2.3 Hz), 4.66 (br t, 2H, <i>J</i> =13.0 Hz), 4.39 (d, 1H, <i>J</i> =5.4 Hz), 4.25 (br s, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.7-3.9 (m, 3H), 2.1-2.3 (m, 4H), 1.2-1.4 (m, 3H).

【0370】

【表 4 5】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
126		(5 <i>S</i>)-5-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロキナゾリン-2-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン	578.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 6.99 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 4.55 - 4.70 (m, 3 H), 4.42 - 4.48 (m, 1 H), 4.27 (br s, 2 H), 4.11 - 4.17 (m, 1 H), 3.76 - 3.89 (m, 2 H), 2.56 - 2.63 (m, 1 H), 2.33 - 2.54 (m, 4 H), 2.15 - 2.30 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 0.83 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
127		(5 <i>R</i>)-5-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロキナゾリン-2-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-2-オン	578.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.67 - 7.73 (m, 2 H), 7.25 - 7.34 (m, 2 H), 6.99 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 4.56 - 4.71 (m, 3 H), 4.42 - 4.48 (m, 1 H), 4.27 (br s, 2 H), 4.11 - 4.18 (m, 1 H), 3.77 - 3.90 (m, 2 H), 2.33 - 2.63 (m, 5 H), 2.15 - 2.30 (m, 4 H), 2.01 - 2.12 (m, 1 H), 0.83 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
128		4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2,2-ジフルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-6,8-ジフルオロキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	640.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.34 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 1 H), 7.00 (t, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 4.60 - 4.75 (m, 4 H), 4.18 - 4.31 (m, 3 H), 3.81 - 3.99 (m, 4 H), 3.42 - 3.52 (m, 1 H), 2.94 - 3.07 (m, 1 H), 2.79 - 2.90 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.37 - 2.53 (m, 3 H), 2.17 - 2.36 (m, 6 H), 0.82 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).

【0 3 7 1】

10

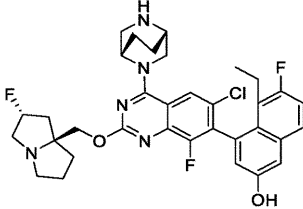
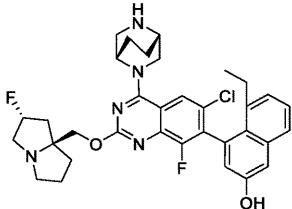
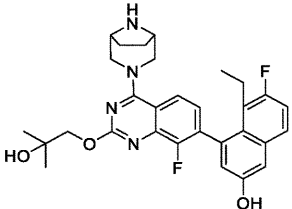
20

30

40

50

【表 4 6】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
129		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-6- クロロ-8-フルオロ- 2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フル オロテトラヒドロ- 1 <i>H</i> -ピロリジン- 7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキ シ)キナゾリン-7-イル)- 5-エチル-6-フル オロナフタレン-2- オール	638.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.16 (t, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.70 (dd, <i>J</i> =9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 6.90 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.44 - 5.73 (m, 1 H), 5.18 (br s, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 4.54 (br d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1 H), 4.43 (ddd, <i>J</i> =12.2, 5.5, 1.9 Hz, 1 H), 3.83 - 4.08 (m, 5 H), 3.61 (dd, <i>J</i> =12.6, 1.8 Hz, 1 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 2.57 - 2.79 (m, 3 H), 2.22 - 2.50 (m, 6 H), 2.10 - 2.20 (m, 3 H), 0.82 (td, <i>J</i> =7.4, 4.2 Hz, 3 H).
130		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-6- クロロ-8-フルオロ- 2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フル オロテトラヒドロ- 1 <i>H</i> -ピロリジン- 7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキ シ)キナゾリン-7-イル)- 5-エチルナフタ レン-2-オール	620.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.14 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H), 6.85 (dd, <i>J</i> =2.6, 0.9 Hz, 1 H), 5.46 - 5.69 (m, 1 H), 5.16 - 5.21 (m, 1 H), 4.65 - 4.74 (m, 2 H), 4.54 (dd, <i>J</i> =12.3, 1.9 Hz, 1 H), 4.43 (br d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1 H), 3.83 - 4.07 (m, 5 H), 3.60 (dd, <i>J</i> =12.5, 1.9 Hz, 1 H), 3.43 - 3.52 (m, 1 H), 2.56 - 2.81 (m, 2 H), 2.10 - 2.52 (m, 10 H), 0.94 (td, <i>J</i> =7.4, 3.2 Hz, 3 H).
131		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8- ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イ ル)-8-フルオロ-2- (2-ヒドロキシ-2-メ チルプロポキシ)キ ナゾリン-7-イル)-5- エチル-6-フルオロ ナフタレン-2-オー ル	535.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.6, 6.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 4.82 - 4.84 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 4.31 (br s, 2 H), 3.95 (dd, <i>J</i> =13.9, 8.7 Hz, 2 H), 2.39 - 2.53 (m, 2 H), 2.21 (s, 4 H), 1.38 (s, 6 H), 0.81 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H).

【 0 3 7 2 】

10

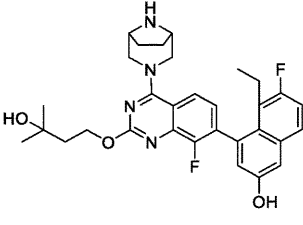
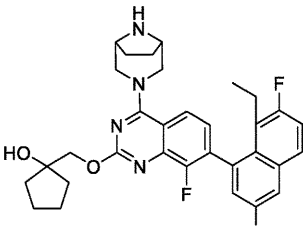
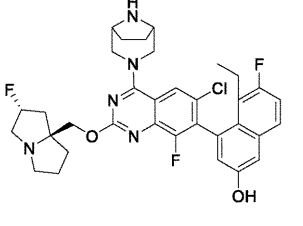
20

30

40

50

【表 4 7】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
132		4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	549.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.50 (dd, <i>J</i> =8.8, 6.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 4.84 - 4.93 (m, 1 H), 4.72 - 4.80 (m, 3 H), 4.31 (br s, 2 H), 3.96 (br dd, <i>J</i> =13.6, 6.1 Hz, 2 H), 2.40 - 2.53 (m, 2 H), 2.21 (s, 4 H), 2.05 - 2.10 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H), 0.82 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
133		4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((1-ヒドロキシシクロペンチル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	561.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.98 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> =9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.6, 6.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.33 (m, 2 H), 6.98 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 4.68 - 4.77 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 4.32 (br s, 2 H), 3.98 (dd, <i>J</i> =13.5, 9.3 Hz, 2 H), 2.46 (td, <i>J</i> =7.6, 2.6 Hz, 2 H), 2.20 (s, 4 H), 1.70 - 1.96 (m, 8 H), 0.81 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
134		4-(4-(((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	538.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.02 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 7.70 (dd, <i>J</i> =9.1, 6.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 6.90 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.41 - 5.73 (m, 1 H), 4.64 - 4.78 (m, 4 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.86 - 4.05 (m, 5 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.57 - 2.79 (m, 3 H), 2.30 - 2.48 (m, 4 H), 2.10 - 2.22 (m, 5 H), 0.81 (td, <i>J</i> =7.4, 2.5 Hz, 3 H).

【0373】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
135		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((1-ヒドロキシシクロブチル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	547.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1 H), 7.69 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.49 (dd, <i>J</i> =8.6, 6.9 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 4.83 - 4.88 (m, 1 H), 4.73 - 4.80 (m, 1 H), 4.62 (s, 2 H), 4.31 (br s, 2 H), 3.94 (dd, <i>J</i> =13.7, 8.3 Hz, 2 H), 2.39 - 2.56 (m, 2 H), 2.13 - 2.34 (m, 8 H), 1.81 - 1.91 (m, 1 H), 1.71 (dt, <i>J</i> =11.4, 9.0 Hz, 1 H), 0.81 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
136		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((<i>S</i>)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル)オキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	549.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.68 (dd, <i>J</i> =9.2, 5.9 Hz, 1 H), 7.43 (dd, <i>J</i> =8.2, 7.1 Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 5.29 (qd, <i>J</i> =6.4, 1.3 Hz, 1 H), 4.68 - 4.79 (m, 3 H), 4.29 (br s, 2 H), 3.86 (br dd, <i>J</i> =14.2, 8.2 Hz, 2 H), 2.40 - 2.55 (m, 2 H), 2.16 - 2.29 (m, 4 H), 1.43 (dd, <i>J</i> =6.4, 3.4 Hz, 3 H), 1.29 - 1.36 (m, 6 H), 0.81 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3 H).
137		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール	610.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.86 - 6.93 (m, 1 H), 5.49 - 5.68 (m, 1 H), 4.72 - 4.79 (m, 6 H), 4.23 - 4.38 (m, 1 H), 3.78 - 4.12 (m, 4 H), 3.42 - 3.54 (m, 1 H), 2.65 (s, 1 H), 2.54 (br t, <i>J</i> =1.9 Hz, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 2 H), 2.12 - 2.20 (m, 5 H).

【0 3 7 4】

10

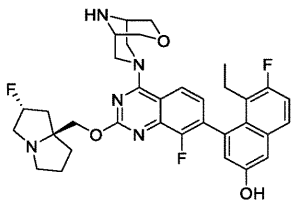
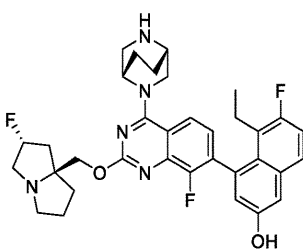
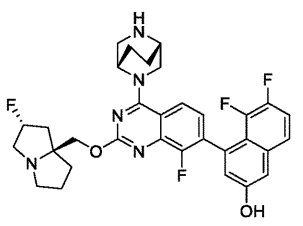
20

30

40

50

【表 4 9】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
138		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	620.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.01 - 8.06 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 5.54 - 5.73 (m, 1 H), 5.23 - 5.33 (m, 2 H), 4.72 - 4.80 (m, 2 H), 4.09 - 4.36 (m, 7 H), 3.91 - 4.06 (m, 2 H), 3.81 (br s, 2 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 2.36 - 2.72 (m, 7 H), 2.17 - 2.30 (m, 1 H), 0.83 - 0.89 (m, 3 H).
139		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	604.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.12 (s, 2 H), 6.98 - 7.56 (m, 4 H), 5.54 - 5.72 (m, 1 H), 5.27 (br d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.80 (m, 2 H), 4.56 - 4.67 (m, 1 H), 4.41 - 4.53 (m, 1 H), 3.86 - 4.16 (m, 5 H), 3.62 - 3.73 (m, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 2.13 - 2.73 (m, 12 H), 0.73 - 0.98 (m, 3 H).
140		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	594.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.13 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 1 H), 7.43 - 7.58 (m, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 5.65 - 5.71 (m, 1 H), 5.24 - 5.32 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 3.85 - 4.16 (m, 5 H), 3.63 - 3.74 (m, 1 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 2.13 - 2.73 (m, 10 H).

【 0 3 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
141		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール	576.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.98 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.41 - 7.58 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 6.92 - 7.01 (m, 1 H), 5.53 - 5.74 (m, 1 H), 4.78 (s, 4 H), 4.33 (br s, 2 H), 3.87 - 4.18 (m, 5 H), 3.48 - 3.64 (m, 1 H), 2.74 - 2.86 (m, 1 H), 2.61 - 2.72 (m, 1 H), 2.36 - 2.56 (m, 3 H), 2.24 (s, 5 H).
142		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	594.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.91 - 7.97 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.37 - 7.52 (m, 2 H), 7.30 - 7.33 (m, 1 H), 7.10 - 7.17 (m, 1 H), 5.47 - 5.67 (m, 1 H), 4.68 - 4.77 (m, 4 H), 4.24 - 4.34 (m, 2 H), 3.82 - 4.11 (m, 5 H), 3.43 - 3.57 (m, 1 H), 2.70 - 2.79 (m, 1 H), 2.58 - 2.67 (m, 1 H), 2.31 - 2.53 (m, 3 H), 2.13 - 2.26 (m, 5 H).
143		3-(4-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール	600.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.74 (s, 1 H), 6.93 - 7.04 (m, 1 H), 6.59 - 6.73 (m, 1 H), 5.47 - 5.67 (m, 1 H), 5.09 - 5.16 (m, 1 H), 4.63 - 4.69 (m, 2 H), 4.32 - 4.53 (m, 2 H), 3.79 - 4.09 (m, 5 H), 3.42 - 3.63 (m, 2 H), 2.03 - 2.65 (m, 10 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 0.54 - 0.69 (m, 2 H), 0.12 - 0.25 (m, 2 H).

【 0 3 7 6 】

10

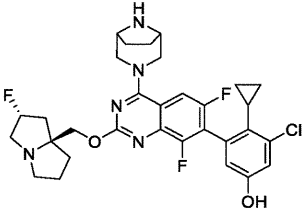
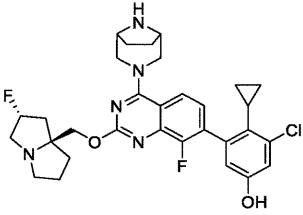
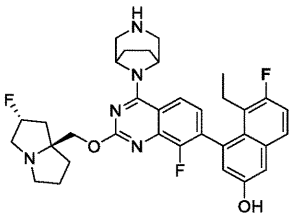
20

30

40

50

【表 5 1】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
144		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール	600.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.60 - 7.72 (m, 1 H), 6.93 - 7.03 (m, 1 H), 6.64 - 6.70 (m, 1 H), 5.49 - 5.67 (m, 1 H), 4.56 - 4.71 (m, 4 H), 4.18 - 4.33 (m, 2 H), 3.74 - 4.13 (m, 5 H), 3.42 - 3.58 (m, 1 H), 2.66 - 2.80 (m, 1 H), 2.53 - 2.65 (m, 1 H), 2.30 - 2.49 (m, 3 H), 2.09 - 2.27 (m, 5 H), 1.65 - 1.83 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 2 H), 0.08 - 0.27 (m, 2 H).
145		3-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-クロロ-4-シクロプロピルフェノール	582.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.97 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =8.7, 7.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.56 - 5.74 (m, 1 H), 4.75 - 4.83 (m, 4 H), 4.30 - 4.37 (m, 2 H), 3.88 - 4.17 (m, 5 H), 3.51 - 3.63 (m, 1 H), 2.62 - 2.72 (m, 1 H), 2.38 - 2.56 (m, 3 H), 2.20 - 2.31 (m, 5 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 0.53 - 0.85 (m, 2 H), 0.02 - 0.33 (m, 2 H).
146		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	604.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 - 8.09 (m, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 2 H), 6.97 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.45 - 5.70 (m, 1 H), 5.21 - 5.36 (m, 2 H), 4.73 (t, <i>J</i> =2.5 Hz, 2 H), 3.80 - 4.14 (m, 3 H), 3.63 - 3.77 (m, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 2.54 - 2.83 (m, 2 H), 2.36 (br d, <i>J</i> =6.1 Hz, 7 H), 2.07 - 2.26 (m, 3 H), 0.79 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H).

【 0 3 7 7 】

10

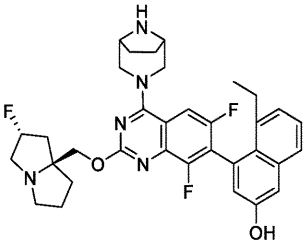
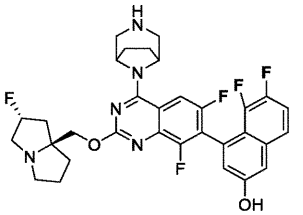
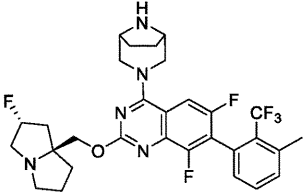
20

30

40

50

【表 5 2】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
147		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	603.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.69 - 7.74 (m, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =7.52 Hz, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.32 (d, <i>J</i> =2.72 Hz, 1 H) 7.18 (d, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H) 6.95 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 5.47 - 5.67 (m, 1 H) 4.70 (s, 4 H) 4.24 - 4.33 (m, 2 H) 3.79 - 4.11 (m, 5 H) 3.43 - 3.55 (m, 1 H) 2.54 - 2.81 (m, 2 H) 2.46 (br d, <i>J</i> =7.32 Hz, 5 H) 2.12 - 2.29 (m, 5 H) 0.92 (td, <i>J</i> =7.42, 1.46 Hz, 3 H).
148		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	612.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.73 - 7.81 (m, 1 H) 7.62 - 7.68 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 5.51 - 5.71 (m, 1 H) 5.17 - 5.27 (m, 2 H) 4.71 (d, <i>J</i> =3.76 Hz, 2 H) 3.82 - 4.09 (m, 3 H) 3.65 - 3.78 (m, 2 H) 3.48 (s, 3 H) 2.54 - 2.81 (m, 2 H) 2.28 - 2.51 (m, 5 H) 2.17 (br d, <i>J</i> =8.78 Hz, 3 H).
149		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(3-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル)キナゾリン	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.51 - 7.73 (m, 3 H) 7.16 - 7.33 (m, 1 H) 5.45 - 5.73 (m, 1 H) 4.69 (br s, 4 H) 4.20 - 4.33 (m, 2 H) 3.78 - 4.12 (m, 5 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 2.63 (br s, 5 H) 2.31 - 2.51 (m, 3 H) 2.17 (br s, 5 H).

【 0 3 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
150		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	622.4 (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.78 (dd, <i>J</i> =9.11, 6.05 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =9.17 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 5.18 - 5.37 (m, 1 H) 4.85 (br s, 2 H) 4.08 (br d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1 H) 4.01 (br d, <i>J</i> =4.28 Hz, 1 H) 2.96 - 3.18 (m, 5 H) 2.81 (br d, <i>J</i> =11.74 Hz, 3 H) 2.28 - 2.49 (m, 1 H) 2.27 - 2.53 (m, 1 H) 1.74 - 2.21 (m, 10 H) 0.75 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 3 H).
151		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	638.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.71 (dd, <i>J</i> =9.20, 5.85 Hz, 1 H) 7.62 (dd, <i>J</i> =9.30, 1.36 Hz, 1 H) 7.34 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 7.28 (t, <i>J</i> =9.41 Hz, 1 H) 6.99 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 5.48 - 5.69 (m, 1 H) 4.82 - 4.88 (m, 2 H) 4.71 (s, 2 H) 4.21 - 4.36 (m, 4 H) 3.83 - 4.11 (m, 4 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 2.53 - 2.86 (m, 3 H) 2.30 - 2.51 (m, 4 H) 2.13 - 2.29 (m, 1 H) 0.81 (td, <i>J</i> =7.37, 1.57 Hz, 3 H).
152		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	620.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.85 (d, <i>J</i> =8.99 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 6.96 (d, <i>J</i> =2.72 Hz, 1 H) 5.48 - 5.67 (m, 1 H) 4.85 - 4.92 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 4.22 - 4.35 (m, 4 H) 3.74 - 4.10 (m, 7 H) 3.42 - 3.55 (m, 1 H) 2.55 - 2.87 (m, 2 H) 2.31 - 2.55 (m, 5 H) 2.10 - 2.27 (m, 1 H) 0.74 - 0.83 (m, 3 H).

【 0 3 7 9 】

10

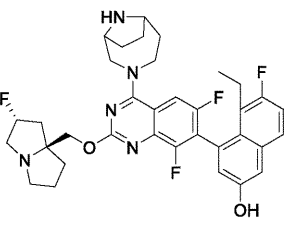
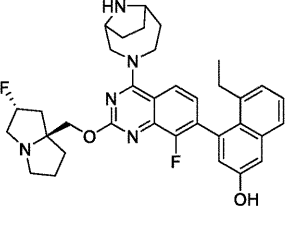
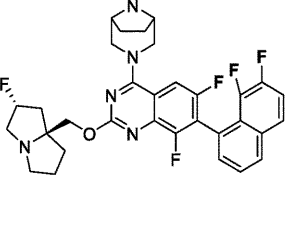
20

30

40

50

【表 5 4】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
153		4-((3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	636.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.76 (br d, <i>J</i> =10.16 Hz, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =9.02, 5.91 Hz, 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =2.70 Hz, 1 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 5.49 - 5.69 (m, 1 H) 4.63 - 4.77 (m, 2 H) 4.50 (s, 1 H) 4.25 (br d, <i>J</i> =3.94 Hz, 4 H) 3.92 (br s, 4 H) 3.44 - 3.55 (m, 1 H) 2.52 - 2.83 (m, 4 H) 2.31 - 2.51 (m, 6 H) 2.04 - 2.29 (m, 4 H) 0.78 - 0.89 (m, 3 H).
154		4-((3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	600.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.98 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1 H), 5.50 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 0.00 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> =6.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 5.65 (d, <i>J</i> =51.6 Hz, 1 H), 4.60 - 4.78 (m, 4 H), 4.33 - 4.45 (m, 2 H), 3.86 - 4.25 (m, 6 H), 3.45 - 3.53 (m, 1 H), 2.01 - 2.78 (m, 14 H), 0.85 - 0.93 (m, 3 H).
155		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(7,8-ジフルオロナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	595.9 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.15 (d, <i>J</i> =8.15 Hz, 1 H) 7.92 (ddd, <i>J</i> =6.95, 4.86, 2.61 Hz, 1 H) 7.67 - 7.75 (m, 2 H) 7.61 (d, <i>J</i> =6.90 Hz, 2 H) 5.44 - 5.71 (m, 1 H) 4.65 - 4.76 (m, 4 H) 4.23 - 4.33 (m, 2 H) 3.78 - 4.11 (m, 5 H) 3.44 - 3.56 (m, 1 H) 2.53 - 2.79 (m, 2 H) 2.32 - 2.50 (m, 3 H) 2.11 - 2.28 (m, 5 H).

【 0 3 8 0 】

10

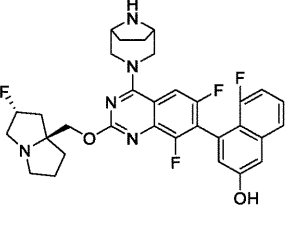
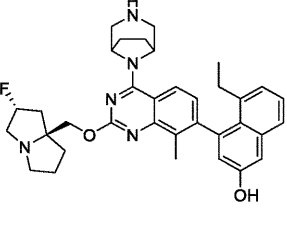
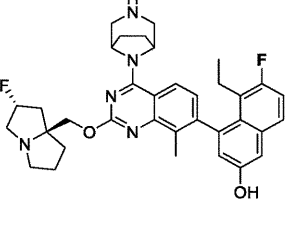
20

30

40

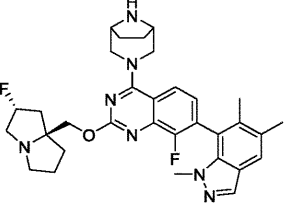
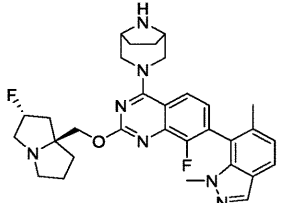
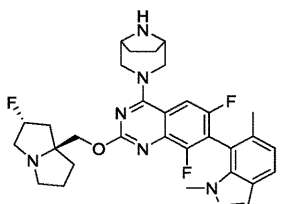
50

【表 5 6】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
159		4-4-((1R,5S)-3,8- ジアザピシクロ [3.2.1]オクタン-3- イル)-6,8-ジフルオ ロ-2-(((2R,7aS)-2- フルオロテトラヒ ドロ-1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ) キナゾリン-7-イル)-5-フルオロナフ タレン-2-オール	594.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 7.65 - 7.70 (m, 1 H) 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.10 (dd, J=2.30, 1.05 Hz, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 1 H) 5.51 - 5.67 (m, 1 H) 4.63 - 4.76 (m, 4 H) 4.25 - 4.33 (m, 2 H) 3.79 - 4.10 (m, 5 H) 3.44 - 3.55 (m, 1 H) 2.55 - 2.80 (m, 2 H) 2.32 - 2.51 (m, 3 H) 2.19 (br s, 5 H).
160		4-4-((1R,5S)-3,8- ジアザピシクロ [3.2.1]オクタン-8- イル)-2-(((2R,7aS)- 2-フルオロテトラヒ ドロ-1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)- 8-メチルキナゾ リン-7-イル)-5-エチ ルナフタレン-2-オ ール	582.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 0.00 (dd, J=52.0, 3.8 Hz, 1 H), 5.16 (br s, 2 H), 4.70 - 4.74 (m, 2 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 3.69 - 3.76 (m, 2 H), 3.45 - 3.56 (m, 3 H), 2.30 (s, 17 H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3 H).
161		4-4-((1R,5S)-3,8- ジアザピシクロ [3.2.1]オクタン-8- イル)-2-(((2R,7aS)- 2-フルオロテトラヒ ドロ-1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メトキシ)- 8-メチルキナゾ リン-7-イル)-5-エチ ル-6-フルオロナフ タレン-2-オール	600.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d ₄) δ ppm 8.39 (dd, J=9.5, 6.0 Hz, 1 H), 0.00 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.46 - 7.52 (m, 1 H), 0.00 (t, J=10.0 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 5.53 - 5.73 (m, 1 H), 5.17 (br s, 2 H), 4.99 (s, 1 H), 4.69 - 4.76 (m, 2 H), 3.88 - 4.10 (m, 3 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 3.44 - 3.55 (m, 3 H), 2.28 (br d, J=6.7 Hz, 16 H), 0.63 - 0.77 (m, 3 H).

【0382】

【表 5 7】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
162		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)-7-(1,5,6-トリメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-7-イル)キナゾリン	573.8 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.95 (s, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.12 - 7.50 (m, 1 H), 5.44 - 5.75 (m, 1 H), 4.73-4.81 (m, 4 H), 4.21 - 4.42 (m, 2 H), 3.78 - 4.11 (m, 5 H), 3.46 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 (s, 3 H), 2.55 - 2.83 (m, 2 H), 2.46-2.50 (m, 6 H), 2.14-2.40 (m, 8 H).
163		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(1,6-ジメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-7-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	560.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.03 (s, 2 H), 7.68 - 7.80 (m, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 1 H), 7.06 - 7.26 (m, 1 H), 5.44 - 5.91 (m, 1 H), 4.73-4.81 (m, 4 H), 4.16 - 4.40 (m, 2 H), 3.83 - 4.12 (m, 5 H), 3.48-3.51 (m, 4 H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 2.27 - 2.51 (m, 3 H), 2.20-2.24 (m, 8 H).
164		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(1,6-ジメチル-1 <i>H</i> -インダゾール-7-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	578.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.05 (s, 1 H), 7.69 - 7.91 (m, 2 H), 7.01 - 7.34 (m, 1 H), 5.46 - 5.74 (m, 1 H), 4.61-4.81 (m, 4 H), 4.21 - 4.38 (m, 2 H), 3.84 - 4.10 (m, 5 H), 3.55 (s, 4 H), 2.55 - 2.86 (m, 2 H), 2.31 - 2.52 (m, 3 H), 2.27 (s, 8 H).

【 0 3 8 3 】

10

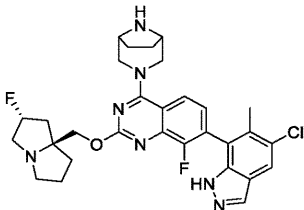
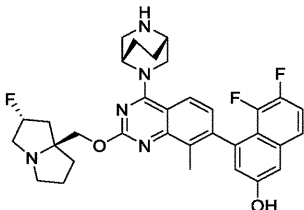
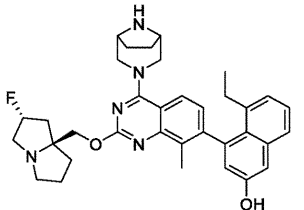
20

30

40

50

【表 5 8】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
165		4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(5-クロロ-6-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン	580.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.03 - 8.16 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.90 - 8.00 (m, 1 H), 7.34 - 7.49 (m, 1 H), 5.36 - 5.82 (m, 1 H), 4.71 - 4.81 (m, 4 H), 4.23 - 4.40 (m, 2 H), 3.85 - 4.04 (m, 5 H), 3.44 - 3.62 (m, 1 H), 2.56 - 2.82 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 6 H), 2.19 (br s, 5 H).
166		4-(4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5,6-ジフルオロナフタレン-2-オール	590.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.24 - 8.32 (m, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.37 (dt, <i>J</i> =8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.24 (q, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1 H), 5.62 (td, <i>J</i> =51.6, 3.8 Hz, 1 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.97 - 5.01 (m, 1 H), 4.72 - 4.76 (m, 2 H), 4.32 - 4.57 (m, 2 H), 3.85 - 4.11 (m, 5 H), 3.47 - 3.65 (m, 2 H), 2.30 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 14 H).
168		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	582.4 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.63 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.32 - 7.46 (m, 2 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.13 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 6.78 (br s, 1 H), 5.51 - 5.71 (m, 1 H), 4.58 (br d, <i>J</i> =14.2 Hz, 3 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.88 - 4.08 (m, 3 H), 3.78 (br t, <i>J</i> =11.9 Hz, 2 H), 3.50 (br d, <i>J</i> =4.2 Hz, 1 H), 2.13 - 2.86 (m, 16 H), 0.83 (br s, 3 H).

【 0 3 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 9】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
169		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	586.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.92 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.64 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1 H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1 H), 6.86 - 6.96 (m, 1 H), 5.47 - 5.69 (m, 1 H), 4.24 - 4.32 (m, 2 H), 3.78 - 4.00 (m, 5 H), 3.42 - 3.57 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 5 H), 2.29 - 2.51 (m, 6 H), 2.13 - 2.29 (m, 5 H), 0.88 (br t, <i>J</i> =6.5 Hz, 3 H).
170		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	586.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1 H), 6.85 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 5.48 - 5.68 (m, 1 H), 4.64 - 4.70 (m, 2 H), 4.28 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2 H), 3.82 - 4.07 (m, 6 H), 3.43 - 3.55 (m, 1 H), 2.54 - 2.65 (m, 1 H), 2.32 - 2.51 (m, 6 H), 2.12 - 2.25 (m, 6 H), 0.94 (td, <i>J</i> =7.4, 1.9 Hz, 3 H).
171		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	586.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.37 (t, <i>J</i> =1.0 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 1 H), 7.17 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 6.87 - 6.94 (m, 1 H), 5.49 - 5.73 (m, 1 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 3.72 - 4.06 (m, 6 H), 3.45 - 3.57 (m, 1 H), 2.56 - 2.86 (m, 3 H), 2.31 - 2.51 (m, 6 H), 2.12 - 2.31 (m, 6 H), 0.89 (br t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 H).

【 0 3 8 5 】

10

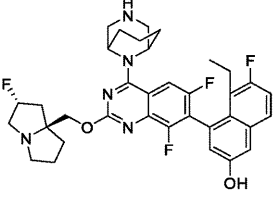
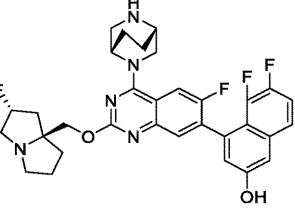
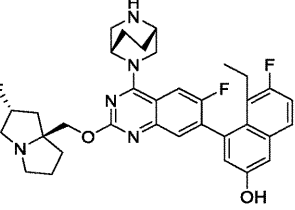
20

30

40

50

【表 6 0】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
172		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,9-ジ アザビシクロ [3.3.1]ノナン-9-イル)-6,8-ジフルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チル-6-フルオロナ フタレン-2-オール	636.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.7-7.8 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.29 (t, 1 H, <i>J</i> =9.4 Hz), 7.04 (br s, 1 H), 5.5-5.7 (m, 1 H), 5.27 (br s, 2 H), 3.8-4.1 (m, 4 H), 3.5-3.8 (m, 6 H), 3.4-3.5 (m, 1 H), 2.1-2.7 (m, 14 H), 0.87 (br s, 3 H).
173		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-6- フルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5,6- ジフルオロナフタレ ン-2-オール	594.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7.88 (d, <i>J</i> =11.50 Hz, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =7.52 Hz, 2 H) 7.36 (t, <i>J</i> =2.09 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 5.15 - 5.45 (m, 1 H) 4.72 (br s, 1 H) 4.13 - 4.22 (m, 1 H) 4.04 - 4.12 (m, 2 H) 3.94 - 4.03 (m, 1 H) 2.97 - 3.18 (m, 6 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 1.66 - 2.20 (m, 10 H).
174		4-(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,5-ジ アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-イル)-6- フルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チル-6-フルオロナ フタレン-2-オール	604.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.94 - 11.07 (br s, 1 H) 9.91 - 10.07 (br s, 1 H) 9.30 (br s, 2 H) 7.92 (br d, <i>J</i> =10.87 Hz, 1 H) 7.77 (dd, <i>J</i> =8.99, 6.06 Hz, 1 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =7.42, 1.78 Hz, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 6.93 (d, <i>J</i> =2.51 Hz, 1 H) 5.48 - 5.68 (m, 1 H) 4.97 (br s, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 4.23 - 4.42 (m, 3 H) 3.68 - 3.94 (m, 5 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.25 - 3.36 (m, 1 H) 2.53 - 2.63 (m, 1 H) 1.87 - 2.36 (m, 9 H) 0.76 (t, <i>J</i> =7.32 Hz, 3 H).

【 0 3 8 6 】

10

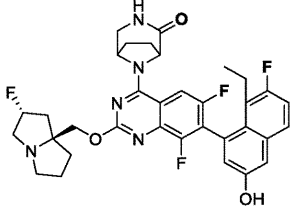
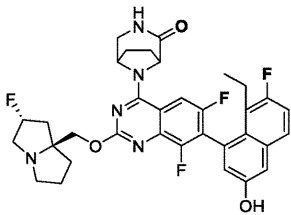
20

30

40

50

【表 6 1】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
175		8-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-オン 異性体1	636.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.91 (dd, <i>J</i> =9.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.71 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.9 Hz, 1 H), 7.34 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1 H), 7.01 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 5.50 - 5.70 (m, 1 H), 5.24 - 5.32 (m, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.87 - 4.10 (m, 3 H), 3.36 - 3.54 (m, 3 H), 3.24 (dd, <i>J</i> =12.3, 1.5 Hz, 1 H), 2.14 - 2.81 (m, 14 H), 0.83 (br d, <i>J</i> =1.7 Hz, 3 H).
176		8-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-オン 異性体2	636.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.93 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1 H), 7.71 (dd, <i>J</i> =9.1, 6.0 Hz, 1 H), 0.00 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 0.00 (t, <i>J</i> =9.5 Hz, 1 H), 7.03 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.51 - 5.68 (m, 1 H), 5.25 - 5.31 (m, 1 H), 4.60 - 4.73 (m, 2 H), 3.86 - 4.13 (m, 3 H), 3.38 - 3.54 (m, 2 H), 3.15 - 3.26 (m, 1 H), 2.12 - 2.79 (m, 13 H), 0.80 (td, <i>J</i> =7.4, 2.5 Hz, 3 H).

【 0 3 8 7 】

10

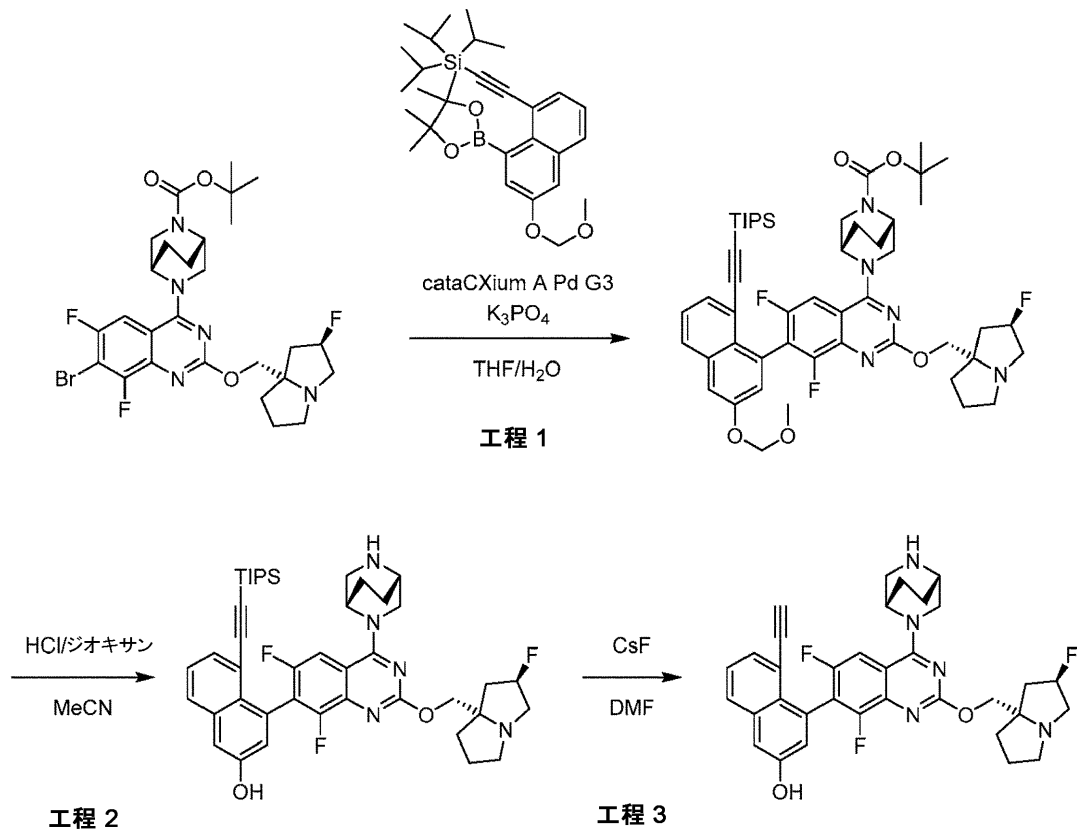
20

30

40

50

【化 1 8 7】



実施例 180

ステップ1: tert-ブチル (1S, 4S) - 5 - (6, 8-ジフルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレート。バイアルに tert-ブチル (1S, 4S) - 5 - (7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレート (30 mg、0. 049 mmol)、トリイソプロピル ((6 - (メトキシメトキシ) - 8 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ナフタレン-1-イル) エチニル) シラン (48 mg、0. 098 mmol、Lab Network)、リン酸カリウム (31 mg、0. 15 mmol、Sigma Aldrich Corporation) 及び cataCXium A Pd G3 (5. 4 mg、7. 35 μ mol、Sigma Aldrich Corporation) を装入した。バイアルを窒素でバージし、次いで反応体を、脱気したテトラヒドロフラン (0. 4 mL) 及び水 (0. 04 mL) 中に懸濁させた。反応物を次いで密封し、60℃に加熱した。一晩攪拌した後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗油を次いでヘプタン中の0~50% 3:1 EtOAc / EtOH (2% トリエチルアミン入り) のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1S, 4S) - 5 - (6, 8-ジフルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) - 8 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ナフタレン-1-イル) キナゾリン-4-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレートをオフホワイト固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 900. 4 (M+H)

+

【0389】

ステップ2：4-（4-（（1S，4S）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-2-オール。tert-ブチル（1S，4S）-5-（6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）-7-（3-（メトキシメトキシ）-8-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-1-イル）キナゾリン-4-イル）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレートをMeCN（1.5mL）に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、その後、HCl（1，4-ジオキサン中4M、0.3mL、1.23mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を添加した。反応物を15分間攪拌した。rtで追加の30分後、反応物を減圧下で濃縮して4-（4-（（1S，4S）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-2-オールを黄色固体として得た。m/z（ESI、+イオン）：755.8（M+H）⁺。

10

【0390】

ステップ3：4-（4-（（1S，4S）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-5-エチルナフタレン-2-オール。4-（4-（（1S，4S）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-5-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン-2-オールをDMF（1.5mL）に溶解させた。フッ化セシウム（74mg、0.49mmol、Sigma-Aldrich Corporation）を添加した。反応物を一晩攪拌した。反応物をシリンジフィルターに通して濾過し、逆相HPLCによって精製して4-（4-（（1S，4S）-2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル）-6，8-ジフルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-7-イル）-5-エチルナフタレン-2-オールをビス（2，2，2-トリフルオロ酢酸塩）及びオフホワイト固体（14mg、0.017mmol、3つのステップにわたって34%連結収率）として得た。m/z（ESI、+イオン）：600.2（M+H）⁺。1H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ ppm 7.85（d，J=8.15Hz，1H）7.74（dt，J=9.98，2.01Hz，1H）7.51-7.56（m，1H）7.43（d，J=7.94Hz，1H）7.36（d，J=2.51Hz，1H）7.07-7.11（m，1H）5.44-5.66（m，1H）5.09-5.16（m，1H）4.60-4.73（m，2H）4.47-4.57（m，1H）4.33-4.43（m，1H）3.81-4.07（m，5H）3.55-3.64（m，1H）3.40-3.52（m，1H）2.96-3.07（m，1H）2.57-2.74（m，2H）2.21-2.56（m，5H）2.04-2.20（m，3H）。

20

30

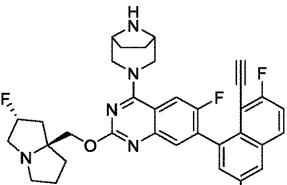
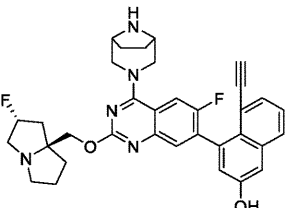
40

【0391】

50

【表 6 3】

表4: 追加実施例.実施例180と同様に調製.生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
181		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イ ル)-6-フルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チニル-6-フルオロ ナフタレン-2-オール	600.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> =9.1, 5.7 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.69 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.09 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 5.46 - 5.77 (m, 1 H), 4.60 - 4.71 (m, 4 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.80 - 4.04 (m, 5 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 3.01 (s, 1 H), 2.86 - 2.89 (m, 1 H), 2.56 - 2.80 (m, 2 H), 2.33 - 2.50 (m, 3 H), 2.15 - 2.27 (m, 5 H).
182		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イ ル)-6-フルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン-7-イル)-5-エ チニルナフタレン- 2-オール	582.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (s, 1 H), 7.83 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.53 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> =8.2, 7.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 5.47 - 5.74 (m, 1 H), 4.64 - 4.75 (m, 4 H), 4.25 - 4.32 (m, 2 H), 3.84 - 4.04 (m, 5 H), 3.46 - 3.54 (m, 1 H), 2.98 - 3.01 (m, 1 H), 2.88 (d, <i>J</i> =0.6 Hz, 1 H), 2.58 - 2.81 (m, 2 H), 2.33 - 2.51 (m, 3 H), 2.14 - 2.27 (m, 5 H).

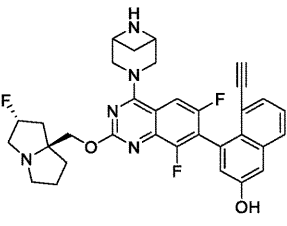
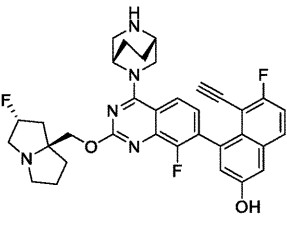
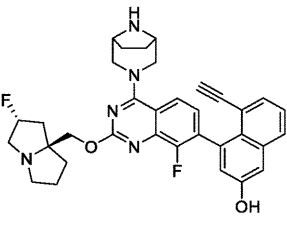
【 0 3 9 2 】

30

40

50

【表 6 4】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
183		4-((4-((1R,5S)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	585.9 (M+H) ⁺	^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.84 (br d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.5-7.6 (m, 2 H), 7.3-7.5 (m, 2 H), 7.09 (br s, 1 H), 5.4-5.7 (m, 1 H), 5.1-5.3 (m, 2 H), 4.69 (br s, 3 H), 4.0-4.1 (m, 2 H), 3.8-4.0 (m, 2 H), 3.6-3.7 (m, 2 H), 3.4-3.5 (m, 2 H), 3.0-3.1 (m, 1 H), 2.5-2.8 (m, 2 H), 2.3-2.5 (m, 3 H), 2.0-2.2 (m, 2 H).
184		4-((5-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	600.1 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.91 (dd, $J=8.6$, 3.1 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 1 H), 7.17 - 7.34 (m, 3 H), 7.08 (t, $J=3.0$ Hz, 1 H), 5.19 - 5.44 (m, 1 H), 4.87 - 4.94 (m, 1 H), 4.10 - 4.42 (m, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 3.23 (br d, $J=0.8$ Hz, 5 H), 2.99 - 3.09 (m, 1 H), 1.86 - 2.41 (m, 10 H).
185		4-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール	582.100 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.77 - 7.92 (m, 2 H), 7.35 - 7.54 (m, 3 H), 7.28 - 7.33 (m, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.44 - 5.63 (m, 1 H), 4.63 - 4.72 (m, 3 H), 4.22 - 4.35 (m, 2 H), 3.75 - 4.08 (m, 5 H), 3.40 - 3.56 (m, 1 H), 2.87 - 2.92 (m, 1 H), 2.28 - 2.50 (m, 3 H), 2.02 - 2.78 (m, 11 H).

【 0 3 9 3 】

10

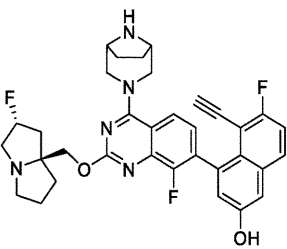
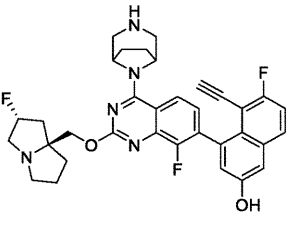
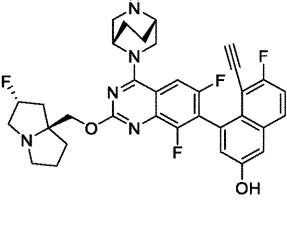
20

30

40

50

【表 6 5】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
186		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール	600.1 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.81 - 7.92 (m, 2 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 7.07 - 7.13 (m, 1 H), 5.44 - 5.67 (m, 1 H), 4.70 (s, 4 H), 4.20 - 4.34 (m, 2 H), 3.76 - 4.07 (m, 5 H), 3.41 - 3.56 (m, 1 H), 3.21 - 3.26 (m, 1 H), 2.66 - 2.75 (m, 1 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 2.28 - 2.50 (m, 3 H), 2.07 - 2.25 (m, 5 H).
187		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール	600.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.93 - 8.02 (m, 1 H), 7.83 - 7.92 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 5.46 - 5.65 (m, 1 H), 5.23 - 5.36 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.81 - 4.11 (m, 3 H), 3.63 - 3.78 (m, 2 H), 3.39 - 3.58 (m, 3 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 2.54 - 2.82 (m, 2 H), 2.28 - 2.54 (m, 5 H), 2.18 (s, 3 H).
188		4-(4-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール	618.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.86 - 7.94 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H), 5.48 - 5.70 (m, 1 H), 5.09 - 5.18 (m, 1 H), 4.63 - 4.75 (m, 2 H), 4.47 - 4.58 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 3.82 - 4.11 (m, 5 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.43 - 3.54 (m, 1 H), 3.36 - 3.40 (m, 1 H), 2.67 (s, 2 H), 2.21 - 2.52 (m, 5 H), 2.01 - 2.20 (m, 3 H).

【0394】

10

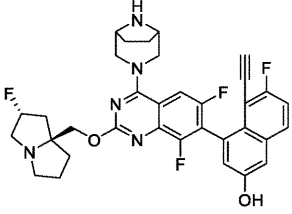
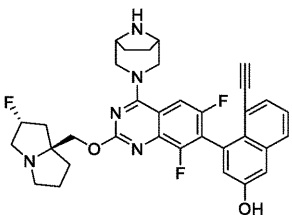
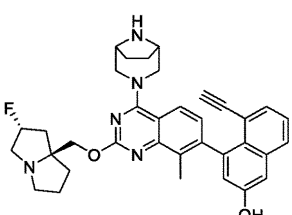
20

30

40

50

【表 6 6】

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
189		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロオロナフタレン-2-オール	618.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.85 - 7.93 (m, 1 H) 7.59 - 7.65 (m, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.14 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 5.47 - 5.68 (m, 1 H) 4.70 (br d, $J=1.67$ Hz, 4 H) 4.23 - 4.32 (m, 2 H) 3.75 - 4.10 (m, 5 H) 3.44 - 3.54 (m, 1 H) 3.30 - 3.31 (m, 1 H) 2.54 - 2.78 (m, 2 H) 2.31 - 2.50 (m, 3 H) 2.19 (br d, $J=8.15$ Hz, 5 H).
190		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール	600.2 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.85 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=9.82$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=7.11, 1.25$ Hz, 1 H) 7.42 (dd, $J=8.26, 7.21$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 5.45 - 5.66 (m, 1 H) 4.71 (s, 4 H) 4.24 - 4.32 (m, 2 H) 3.86 - 4.07 (m, 4 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 2.98 (s, 1 H) 2.57 - 2.76 (m, 2 H) 2.29 - 2.50 (m, 3 H) 2.18 (br s, 5 H).
191		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-8-メチルキナゾリン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール	578.3 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 0.00 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1 H), 7.48 (dd, $J=7.1, 1.3$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.28 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H), 5.68 (td, $J=52.0, 3.6$ Hz, 1 H), 4.74 (br s, 2 H), 4.59 - 4.69 (m, 2 H), 4.27 (br s, 2 H), 3.81 - 4.09 (m, 5 H), 3.47 - 3.55 (m, 1 H), 2.60 - 2.85 (m, 3 H), 2.28 (s, 11 H).

【0395】

4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-((6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (実施例 192)

10

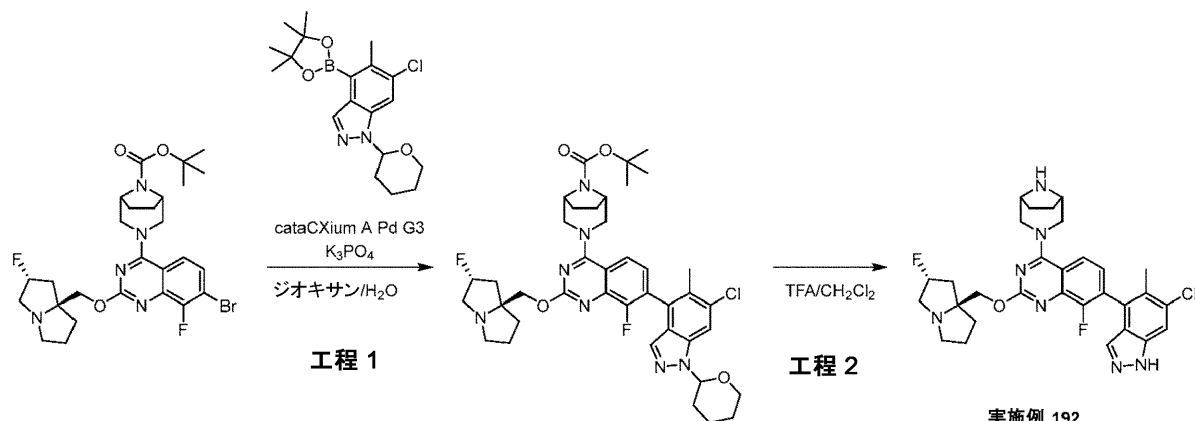
20

30

40

50

【化 1 8 8】



10

ステップ1：tert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。バイアルにtert-ブチル（1R，5S）-3-（7-ブプロモ-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（70mg、0.12mmol）、6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インダゾール（89mg、0.24mmol、PharmaBlock）、リン酸カリウム（55mg、0.26mmol）及びcataCXium A Pd G3（15mg、0.024mmol）を装入した。バイアルを窒素ガスでパージし、次いで反応体を、脱気した1，4-ジオキサン（1.0mL）及び水（0.2mL）中に懸濁させた。反応物を次に密封し、90℃に加熱した。3h攪拌した後、粗物質を、ヘプタン中の0～100%3：1 EtOAc／EtOHブレンド（1%トリエチルアミン入り）のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを黄褐色固体として得、それをそれに続くステップに直接使用した。m/z（ESI、+イオン）：763.750（M+H）⁺。

20

30

【0396】

ステップ2：4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン。tert-ブチル（1R，5S）-3-（7-（6-クロロ-5-メチル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをDCM（2mL）及びTFA（1mL）に溶解させた。反応物をrtで2h攪拌した。混合物を逆相HPLCによって精製して4-（（1R，5S）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-7-（6-クロロ-5-メチル-1H-インダゾール-4-イル）-8-フルオロ-2-（（（2R，7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キナゾリンをTFA塩及びオフホワイト

40

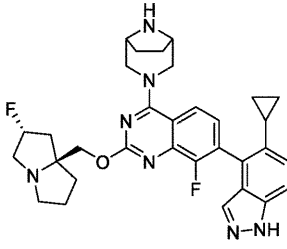
50

固体 (40 mg、0.058 mmol、2つのステップにわたって49%連結収率) として得た。 m/z (ESI、+イオン) : 580.2 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.95–8.06 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36–7.49 (m, 1H), 5.51–5.71 (m, 1H), 4.67–4.80 (m, 4H), 4.22–4.38 (m, 2H), 3.77–4.12 (m, 5H), 3.40–3.59 (m, 1H), 2.55–2.87 (m, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.20 (br s, 5H).

【0397】

【表67】

表5: 追加実施例. 実施例192と同様に調製. 生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
193		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)-7-(5- シクロプロピル-1 <i>H</i> - インダゾール-4-イ ル)-8-フルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)キナ ゾリン	572.2 ($M+H$) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.85 - 8.14 (m, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 7.18 (d, $J=8.9$ Hz, 1 H), 5.22 - 5.79 (m, 1 H), 4.63 - 4.83 (m, 4 H), 4.23 - 4.41 (m, 2 H), 3.77 - 4.11 (m, 5 H), 3.42 - 3.62 (m, 1 H), 2.57-2.80 (m, 2 H), 2.30 - 2.52 (m, 3 H), 2.20 (br s, 5 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 0.57 - 0.97 (m, 4 H).

【0398】

10

20

30

40

50

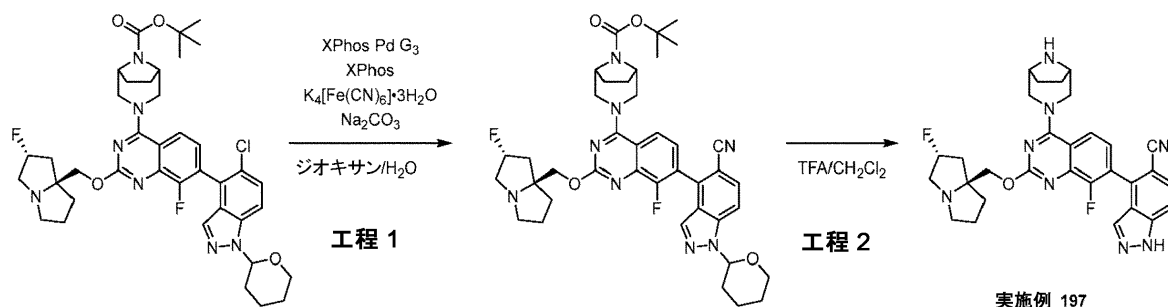
【表 6 8】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
194		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)-8-フ ルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)-7-(5- (トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -インダゾール- 4-イル)キナゾリン	600.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.96 - 8.07 (m, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 1 H), 5.38 - 5.82 (m, 1 H), 4.74-4.81 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.77 - 4.13 (m, 5 H), 3.42 - 3.59 (m, 1 H), 2.57-2.80 (m, 4 H), 2.33-2.50 (m, 2 H), 2.20-2.25 (m, 4 H).
195		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)-8-フ ルオロ-2- (((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオ ロテトラヒドロ-1 <i>H</i> - ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)- イル)メトキシ)-7-(5- メチル-1 <i>H</i> -インダゾ ール-4-イル)キナゾ リン	546.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.89 - 8.05 (m, 1 H), 7.60 (s, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 2 H), 5.32 - 5.88 (m, 1 H), 4.65 - 4.80 (m, 4 H), 4.17 - 4.41 (m, 2 H), 3.80 - 4.10 (m, 5 H), 3.44 - 3.58 (m, 1 H), 2.54 - 2.84 (m, 2 H), 2.33-2.48 (m, 6 H), 2.20 (br s, 5 H).
196		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジ アザビシクロ[3.2.1]オ クタン-3-イル)-7-(5- クロロ-1 <i>H</i> -インダゾ ール-4-イル)-8-フル オロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)- 2-フルオロテトラヒ ドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン- 7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキ シ)キナゾリン	566.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.93 - 8.12 (m, 1 H), 7.63 - 7.75 (m, 2 H), 7.54 - 7.63 (m, 1 H), 7.32 - 7.54 (m, 1 H), 5.39 - 5.80 (m, 1 H), 4.71-4.81 (m, 4 H), 4.18 - 4.40 (m, 2 H), 3.70 - 4.14 (m, 5 H), 3.41 - 3.60 (m, 1 H), 2.51 - 2.74 (m, 2 H), 2.27 - 2.52 (m, 3 H), 2.19 (br s, 5 H).

【0399】

4-((4-((1*R*,5*S*)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*,7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a*(5*H*)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル (実施例 197)

【化 189】



10

20

30

40

50

ステップ1: *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - シアノ - 1 - (テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 2 - イル) - 1*H* - インダゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート。4 mL バイアルにジオキサン (0.3 mL) 及び水 (0.08 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 2 - イル) - 1*H* - インダゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレート (30 mg、0.040 mmol、実施例 192 と類似した方法で合成した)、Na₂CO₃ (0.5 mg、5.00 μmol)、フェロシアン化カリウム三水和物 (8.4 mg、0.020 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6', - トリイソプロピルビフェニル (3.8 mg、8.00 μmol) 及び (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (3.4 mg、4.00 μmol) を添加した。反応物を 90 °C で 4 h 攪拌した。粗物質を、ヘプタン中の 0 ~ 100 % 3 : 1 EtOAc / EtOH (1 % トリエチルアミン入り) のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (5 - シアノ - 1 - (テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 2 - イル) - 1*H* - インダゾール - 4 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 8 - カルボキシレートを得、それをそれに続くステップに直接使用した。

10

20

30

40

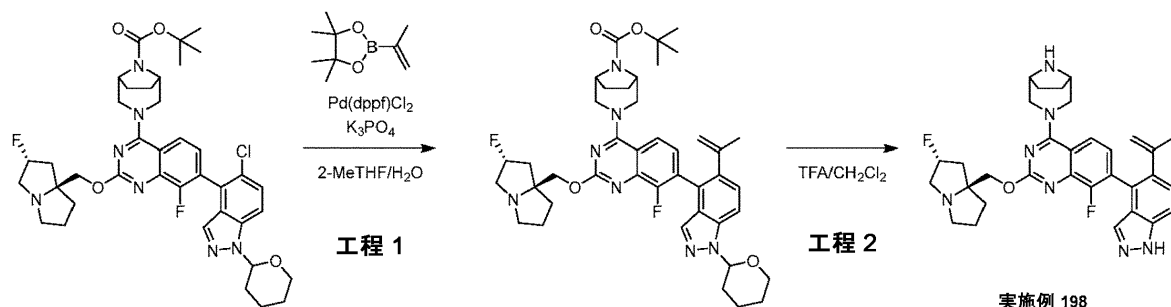
【0400】

ステップ2: 4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 1*H* - インダゾール - 5 - カルボニトリル。上記の物質を DCM (2 mL) 及び TFA (1 mL) に溶解させた。反応物を *rt* で 2 h 攪拌した。混合物を、逆相 HPLC によって精製して 4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 1*H* - インダゾール - 5 - カルボニトリルを TFA 塩及び白色固体 (10 mg、0.015 mmol、2 つのステップにわたって 37 % 連結収率) として得た。m/z (ESI、+イオン) : 557.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 7.92 - 8.17 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.55 - 7.74 (m, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 1H), 5.38 - 5.78 (m, 1H), 4.62 - 4.85 (m, 4H), 4.22 - 4.46 (m, 2H), 3.80 - 4.10 (m, 5H), 3.44 - 3.67 (m, 1H), 2.30 - 2.88 (m, 5H), 2.20 (br s, 5H).

【0401】

4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) - 7 - (5 - (プロパー - 1 - エン - 2 - イル) - 1*H* - インダゾール - 4 - イル) キナゾリン (実施例 198)

【化 190】



10

ステップ1: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7 - (5 - (プロパー-1-エン-2-イル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。4 mLバイアルに tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (5-クロロ-1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0.067 mmol)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド (4.9 mg、6.66 μmol)、リン酸カリウム (50 mg、0.23 mmol) 及び (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソプロペン (34 mg、0.20 mmol、Comb i - B l o c k s I n c.) を装入した。バイアルを窒素でパージし、反応体を、2-メチルTHF (0.6 mL) 及び水 (0.1 mL) 中に懸濁させた。反応物を 90℃に 6 h 加熱した。粗物質を、ヘプタン中の 0~100% 3:1 EtOAc/EtOH (1% トリエチルアミン入り) のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7 - (5 - (プロパー-1-エン-2-イル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートを得、それをそれに続くステップに直接使用した。m/z (ESI、+イオン): 756.4 (M+H)⁺. [0402]

20

30

ステップ2: 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7 - (5 - (プロパー-1-エン-2-イル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル)キナゾリン。上記の物質を DCM (2 mL) 及び TFA (1 mL) に溶解させた。反応物を rt で 2 h 攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。混合物を、逆相 HPLC によって精製して 4 - ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ) - 7 - (5 - (プロパー-1-エン-2-イル) - 1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) - 1H-インダゾール-4-イル)キナゾリンを TFA 塩として、白色固体 (9 mg、0.013 mmol、2つのステップにわたって 19% 連結収率) として得た。m/z (ESI、+イオン): 572.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.90-9.20 (m, 1H), 8.22-8.42 (m, 1H), 7.86-8.13 (m, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.61-7.77 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.48-5.83 (m, 1H), 4.96-5.21 (m, 1

40

50

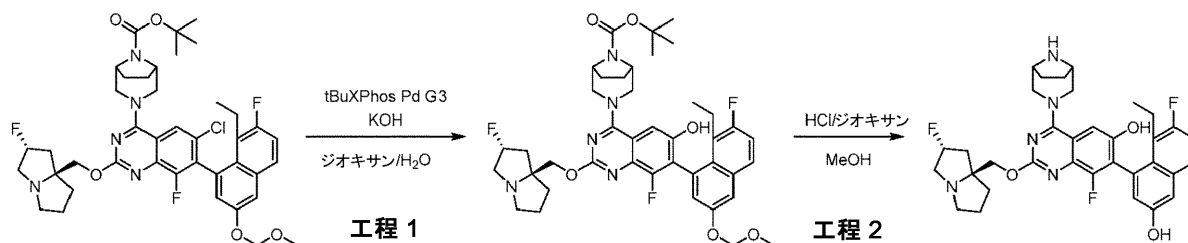
H), 4.84–4.95 (m, 1H), 4.61–4.76 (m, 5H), 4.20–4.39 (m, 2H), 3.79–4.16 (m, 5H), 3.41–3.67 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.25–2.51 (m, 4H), 2.20 (br s, 4H), 1.99 (s, 2H).

【0403】

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール(実施例199)

【化191】

10



実施例 199

ステップ1: tert-ブチル(1R, 5S)-3-((7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。8 mLバイアルに水酸化カリウム(43 mg、0.77 mmol)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(41 mg、0.051 mmol)、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(6-クロロ-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.20 g、0.26 mmol、実施例109と類似した方法で合成した)、1, 4-ジオキサン(0.6 mL)及び水(0.6 mL)を装入した。反応物を100℃で1 h 攪拌した。粗生成物を、2%トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の0~50% 3:1 EtOAc/EtOHブレンドで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-((7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(66 mg、0.086 mmol、34%収率)をもたらした。m/z (ESI、+イオン): 764.2 (M+H)⁺.

【0404】

ステップ2: 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-ヒドロキシキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

50

(66 mg、0.086 mmol) を、HCl 溶液 (ジオキサン中 4.0 M、0.4 mL、1.73 mmol) 及びメタノール (0.4 mL) 中 *rt* で 1 h 攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、逆相 HPLC によって精製して 4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒドロ-1*H*-ピロリジン-7*a* (5*H*)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オールをビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) (35 mg、0.041 mmol、47% 収率) としてもたらした。m/z (ESI、+イオン): 620.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 7.61 - 7.73 (m, 1 H), 7.18 - 7.34 (m, 3 H), 6.87 - 6.96 (m, 1 H), 5.44 - 5.71 (m, 1 H), 4.51 - 4.73 (m, 4 H), 4.21 - 4.36 (m, 2 H), 3.70 - 4.10 (m, 5 H), 3.40 - 3.57 (m, 1 H), 2.20 - 2.59 (m, 12 H), 0.71 - 0.91 (m, 3 H).

【0405】

【表 69】

表6: 追加実施例.実施例199と同様に調製.生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
200		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-8-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール	549.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.62 - 7.72 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.19 - 7.29 (m, 2 H), 6.87 - 6.97 (m, 1 H), 5.45 - 5.67 (m, 1 H), 5.14 - 5.23 (m, 2 H), 4.62 - 4.72 (m, 2 H), 3.80 - 4.10 (m, 3 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.42 - 3.57 (m, 3 H), 2.27 - 2.81 (m, 9 H), 2.08 - 2.25 (m, 3 H), 0.77 - 0.86 (m, 3 H).
201		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-6-オール	602.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.58 - 7.73 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 2 H), 6.85 - 6.96 (m, 1 H), 5.47 - 5.75 (m, 1 H), 4.74 (s, 4 H), 4.23 - 4.39 (m, 2 H), 3.80 - 4.07 (m, 5 H), 3.43 - 3.59 (m, 1 H), 2.55 - 2.84 (m, 3 H), 2.32 - 2.52 (m, 4 H), 2.12 - 2.31 (m, 5 H), 0.71 - 0.87 (m, 3 H).

【0406】

4-((6-アミノ-4-((1*R*, 5*S*)-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2*R*, 7*aS*)-2-フルオロテトラヒド

10



实施例 202

30

40

50

ステップ 2: 4 - (4 - (1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 6 - ((4 - メトキシベン

ジル) アミノ) キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(38mg、0.043mmol)をHCl溶液(ジオキサン中4.0M、0.2mL、0.86mmol)及びメタノール(0.2mL)中rtで1h攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を更なる処置なしにそれに続くステップに使用した。m/z (ESI、+イオン): 739.4 (M+H)⁺.

10

【0408】

ステップ3: 4-(6-アミノ-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール。粗4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-6-((4-メトキシベンジル)アミノ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オールをトリフルオロ酢酸(0.2mL)及びジクロロメタン(0.2mL)中rtで2h攪拌した。溶媒を次いで減圧下で除去した。粗生成物を逆相HPLCによって精製して4-(6-アミノ-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オールビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)(11mg、0.013mmol、2つのステップにわたって30%連結収率)をもたらした。m/z (ESI、+イオン): 619.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.67-7.74 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 5.43-5.65 (m, 1H), 4.53-4.71 (m, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 3.69-4.07 (m, 5H), 3.39-3.55 (m, 1H), 2.57-2.78 (m, 3H), 2.02-2.56 (m, 10H), 0.84 (s, 3H).

20

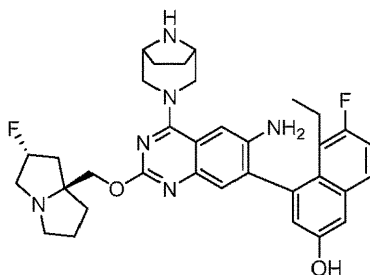
30

【0409】

4-(6-アミノ-4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール(実施例203)

【化193】

40



実施例 203

実施例202と類似した方法で合成した。生成物をビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸

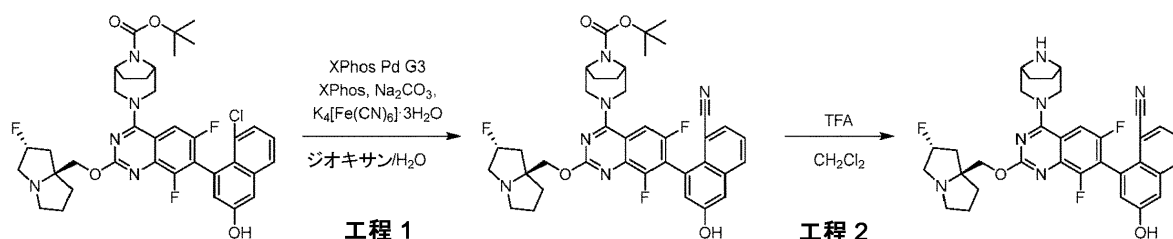
50

酸) 塩として単離した。m/z (ESI、+イオン) : 601.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.64–7.75 (m, 1H), 7.48–7.54 (m, 1H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.21–7.32 (m, 2H), 6.89–6.97 (m, 1H), 5.49–5.72 (m, 1H), 4.79–4.87 (m, 4H), 4.26–4.37 (m, 2H), 3.84–4.06 (m, 5H), 3.42–3.58 (m, 1H), 2.59–2.82 (m, 3H), 2.33–2.57 (m, 4H), 2.13–2.30 (m, 5H), 0.77–0.86 (m, 3H).

【0410】

8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-6-ヒドロキシ-1-ナフトニトリル (実施例204)

【化194】



実施例 204

ステップ1: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-シアノ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.10g、0.14mmol、実施例109と類似した方法で合成した)、Na₂CO₃(1.9mg、0.018mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(13mg、0.028mmol)、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(12mg、0.014mmol、Sigma Aldrich Corporation)及びフェロシアン化カリウム三水和物(30mg、0.070mmol、Toronto Research Chemicals)を、脱気したジオキサソ(0.7mL)及び水(0.7mL)中に懸濁させ、90℃で90分間攪拌した。rtに冷却した後、水(3mL)を添加し、混合物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を、ヘプタン中の0~100%3:1 EtOAc/EtOH(2%トリエチルアミン入り)のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-シアノ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.10g)を光沢のある白色固体としてもたらし、それを完全に乾燥させることなく次のステップに使用した。

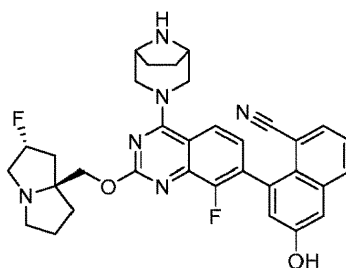
【 0 4 1 1 】

ステップ2：8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-6-ヒドロキシ-1-ナフトニトリル。上記の生成物tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-シアノ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートをDCM(1.8 mL)中に懸濁させ、TFAを添加した(0.3 mL)。混合物をrtで2 h攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物を逆相HPLCによって精製して8-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-6-ヒドロキシ-1-ナフトニトリルをビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)(44 mg、0.053 mmol、38%収率)としてもたらした。m/z (ESI、+イオン)：601.0 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.16 (dd, J=8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.72 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.50-5.68 (m, 1H), 4.63-4.79 (m, 5H), 4.25-4.31 (m, 2H), 3.85-4.09 (m, 5H), 3.44-3.54 (m, 1H), 2.32-2.80 (m, 5H), 2.18 (br s, 5H)。

【 0 4 1 2 】

8 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 6 - ヒドロキシ - 1 - ナフトニトリル (実施例 205)

【化 1 9 5】



实施例 205

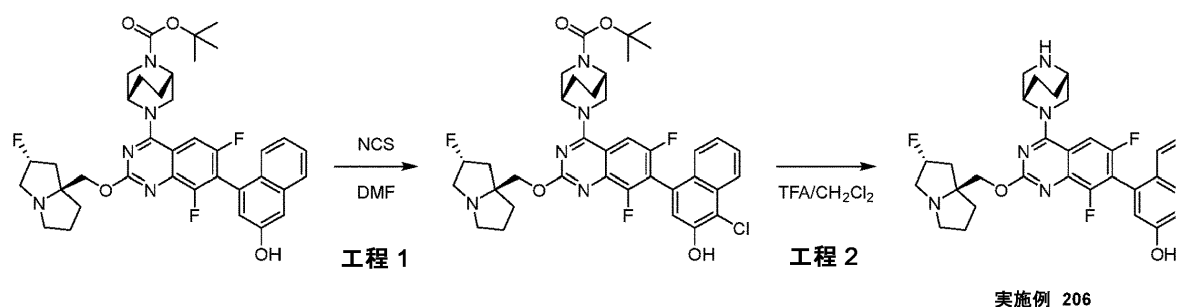
実施例 204 と類似した方法で合成した。生成物を対応するビス (2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩) として単離した。m/z (ESI、+イオン) : 583.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.13–7.29 (m, 3H), 5.35 (dd, J = 53.9, 1.0 Hz, 1H), 4.46–4.64 (m, 1H), 4.20–4.35 (m, 2H), 3.49–3.71 (m, 4H), 3.14–3.28 (m, 3H), 2.95–3.06 (m, 1H), 2.58 (br d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.81–2.05 (m, 7H).

【 0 4 1 3 】

4 - (4 - (1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - イ

ル) - 6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1-クロロナフタレン-2-オール (実施例 206)

【化 196】



ステップ 1: tert-ブチル(1R, 4R)-5-(7-(4-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート。DMF (0.8 mL) 中の tert-ブチル(1R, 4R)-5-(6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート (47 mg、0.070 mmol、実施例 109 と類似した方法で合成した) の攪拌溶液に N-クロロスクシンイミド (9.3 mg、0.070 mmol) を rt で添加した。得られた混合物を rt で 2.5 h 攪拌した。粗混合物を、ヘプタン中の 30~100% 3:1 EtOAc/EtOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル(1R, 4R)-5-(7-(4-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレートを無色フィルムとして得、それを次のステップに直接取り上げた。m/z (ESI、+イオン): 710.2 (M+H)⁺。

【0414】

ステップ 2: 4-(4-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1-クロロナフタレン-2-オール。DCM (1.0 mL) 中の tert-ブチル(1R, 4R)-5-(7-(4-クロロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート (30 mg、0.042 mmol) の混合物の攪拌溶液に TFA (4.8 mg、1.0 mL、0.042 mmol) を rt で添加した。得られた混合物を rt で 2 h 攪拌した。揮発性物質を除去し、残留物を MeOH に溶解させ、逆相 HPLC によって精製して混合物を白色固体として得、それを MeOH/DCM に溶解させ、水酸化アンモニウム (市販の) で中和した。混合物を、DCM 中の 1~20% (0.5% 水酸化アンモニウム入りの DCM 中の 20% MeOH) のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 4-(4-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1-クロロナフタレン-

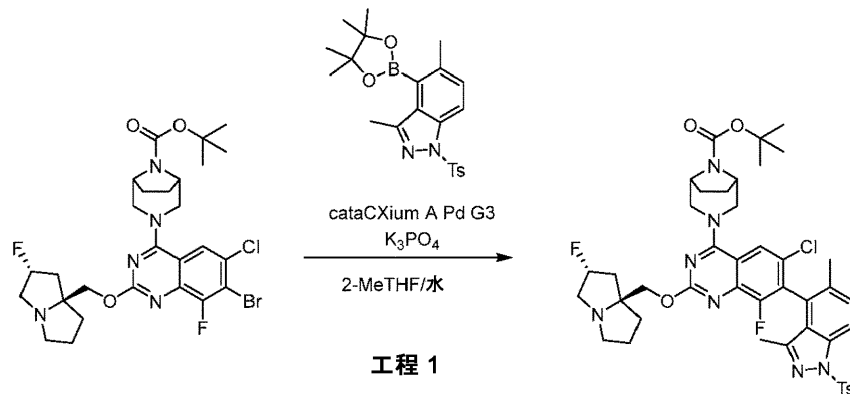
2-オールをオフホワイト固体 (2.7 mg、0.004 mmol、10% 収率) として得た。 m/z (ESI、+イオン): 610.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 8.22 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.83 (dd, 1H, J=1.7, 10.7 Hz), 7.57 (ddd, 1H, J=1.3, 6.8, 8.4 Hz), 7.38 (br d, 1H, J=8.2 Hz), 7.3–7.3 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.2–5.4 (m, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.2–4.4 (m, 2H), 4.1–4.2 (m, 2H), 3.47 (td, 1H, J=2.5, 11.5 Hz), 3.1–3.3 (m, 5H), 3.00 (dt, 1H, J=5.9, 9.3 Hz), 2.2–2.4 (m, 3H), 2.0–2.1 (m, 5H), 1.8–2.0 (m, 2H).

10

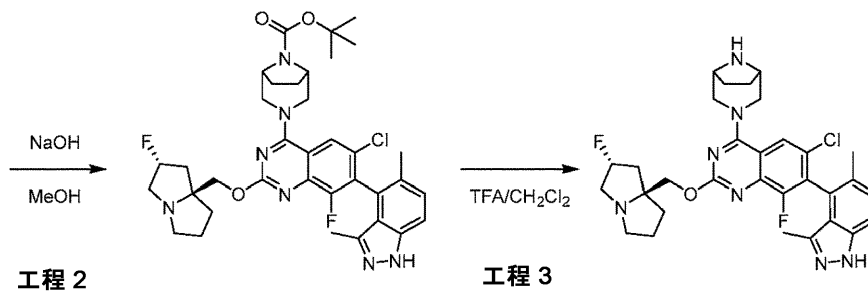
【0415】

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-クロロ-7-(3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン (実施例 207)

【化197】



20



30

実施例 207

ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S)-3-((6-クロロ-7-(3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。マイクロ波バイアルに tert-ブチル (1R, 5S)-3-((7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (50 mg、0.079 mmol)、3, 5-ジメチル-4-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-イル)-1H-インダゾール (85 mg、0.20 mmol、CombiBlocks)、リン酸カリウム (59 mg、0.28 mmol) 及び cataCXium A Pd G3 (8.7 mg、0.012 mmol、Si

40

50

gma Aldrich Corporation) を装入した。バイアルを窒素ガスでパージし、次いで反応体を 2-メチル THF (0.7 mL) 及び水 (0.1 mL) 中に懸濁させた。反応物を次いで密封し、マイクロ波下において 115 °C で 120 分間加熱した。粗物質を、1 % トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の 0 ~ 100 % 3 : 1 EtOAc / EtOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1-トシル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートを得、それをそれに続くステップに直接使用した。m/z (ESI、+イオン) : 848.2 (M+H) +.

10

【0416】

ステップ 2 : tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。MeOH (2 mL) 中の上記の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1-トシル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートの溶液に 0.5 mL の 10 N NaOH 溶液を添加した。反応物を rt で 3 h 攪拌した。反応混合物を飽和 NaCl 溶液 (5 mL) で希釈し、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得、それを逆相 HPLC によって更に精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (10 mg、0.014 mmol、2つのステップに渡って 18 % 連結収率) を得た。m/z (ESI、+イオン) : 694.2 (M+H) +.

20

30

【0417】

ステップ 3 : 4- ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン。DCM (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (10 mg、0.014 mmol) の溶液を 1 mL の TFA で処理した。反応物を rt で 2 h 攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC によって精製して 4- ((1R, 5S) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) - 6-クロロ-7- (3, 5-ジメチル-1H-インダゾール-4-イル) - 8-フルオロ-2- ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリンを TFA 塩及び白色固体 (3.8 mg、0.005 mmol、36 % 収率) として得た。m/z (ESI、+イオン) : 594.2 (M+H) +. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.94-8.15 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 1H), 5.57-5.83 (m, 1H), 5.41-5.81 (m, 1H), 4.70 (br d, J=2.9 Hz, 3H), 4.18-4.36 (m, 2H), 3.81-4.13 (m, 5H), 3.44-3.

40

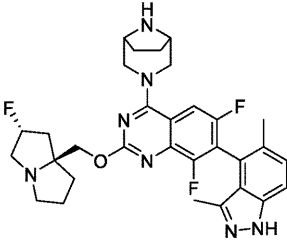
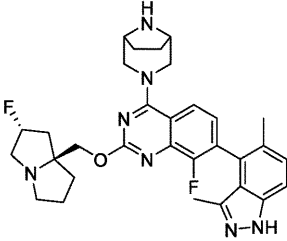
50

6.7 (m, 1H), 2.54–2.89 (m, 2H), 2.29–2.50 (m, 3H), 2.19 (s, 8H), 1.91 (d, $J=1.9$ Hz, 3H).

【0418】

【表70】

表7: 追加実施例.実施例207と同様に調製.生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	^1H NMR
208		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3- イル)-7-(3,5-ジメ チル-1H-インダゾ ール-4-イル)-6,8- ジフルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フル オロテトラヒドロ- 1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メト キシ)キノゾリン	578.4 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.70 - 7.92 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.47 - 5.72 (m, 1H), 4.61-4.81 (m, 4 H), 4.20 - 4.38 (m, 2H), 3.76 - 4.14 (m, 5H), 3.38 - 3.58 (m, 1 H), 2.67 (s, 2H), 2.26 - 2.48 (m, 3H), 2.10 - 2.25 (m, 8H), 1.97 (d, $J=1.7$ Hz, 3H).
209		4-((1R,5S)-3,8-ジ アザビシクロ [3.2.1]オクタン-3- イル)-7-(3,5-ジメ チル-1H-インダゾ ール-4-イル)-8-フ ルオロ-2- (((2R,7aS)-2-フル オロテトラヒドロ- 1H-ピロリジン- 7a(5H)-イル)メト キシ)キノゾリン	560.4 (M+H) ⁺	^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.94 - 8.18 (m, 1H), 7.45 - 7.60 (m, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 2H), 5.49 - 5.70 (m, 1H), 4.66 - 4.82 (m, 4H), 4.24 - 4.42 (m, 2H), 3.81 - 4.12 (m, 5H), 3.42 - 3.63 (m, 1H), 2.51 - 2.76 (m, 2H), 2.27-2.45 (m, 3H), 2.10 - 2.25 (m, 8H), 1.91 (d, $J=1.3$ Hz, 3H).

【0419】

4-((4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール (実施例210)

10

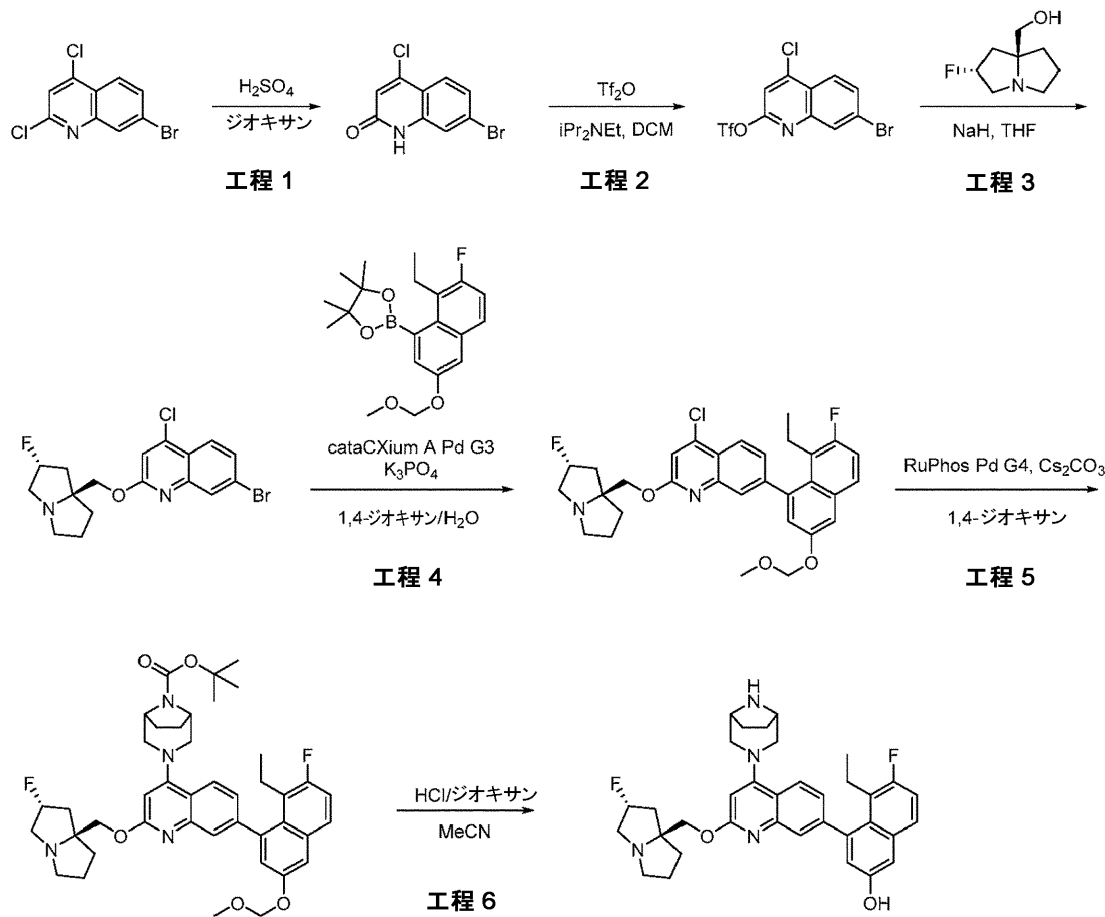
20

30

40

50

【化 1 9 8】



実施例 210

ステップ 1：7-ブロモ-4-クロロキノリン-2（1H）-オン。水で20％に希釈された硫酸（5.88g、5.9mL、59.9mmol）中の7-ブロモ-2,4-ジクロロキノリン（1.00g、3.61mmol）の混合物に1,4-ジオキサン（30mL）を添加し、反応物を100℃で22h撹拌した。rtに冷却した後、反応混合物を水でクエンチした。得られた固体を濾過によって集め、水で洗浄し、真空で乾燥させて7-ブロモ-4-クロロキノリン-2（1H）-オン（0.78g、3.02mmol、84％収率）をオフホワイト固体として得た。 m/z （ESI、+イオン）：258.1（ $M+H$ ）⁺。

【0420】

ステップ 2：7-ブロモ-4-クロロキノリン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート。ジクロロメタン（3.8mL）中の7-ブロモ-4-クロロキノリン-2（1H）-one（0.29g、1.13mmol）の懸濁液にN,N-ジメチルトリエチルアミン（0.22mg、0.3mL、1.69mmol）を添加し、これにトリフルオロメタンスルホン酸無水物溶液（DCM中1M、1.2mL、1.24mmol）の滴加が続いた。反応混合物をrtで1h撹拌した。溶媒を蒸発させ、残留物固体をそれに続くステップに直接使用した。 m/z （ESI、+イオン）：391.6（ $M+H$ ）⁺。

【0421】

ステップ 3：7-ブロモ-4-クロロ-2-（（（2R,7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メトキシ）キノリン。THF（2.0mL）中の（（2R,7aS）-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a（5H）-イル）メタノール（0.36g、2.23mmol、PharmaBlock）の溶液に水素化ナトリウム（94mg、2.34mmol、TCI America）

を添加した。反応混合物を *rt* で 15 分間攪拌した。混合物を次いで THF (2.0 mL) 中の 7-ブロモ-4-クロロキノリン-2-イルトリフルオロメタンスルホネート (0.44 g、1.11 mmol) の溶液に添加した。バイアルを THF (2.0 mL) でリンスし、この溶液を反応混合物中に組み合わせ、それを 60°C で 48 h 攪拌した。*rt* に冷却した後、水を反応混合物に添加し、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中の 0~20% 3:1 EtOAc/EtOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 7-ブロモ-4-クロロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン (80 mg、0.20 mmol、18% 収率) をオフホワイト固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 417.1 (M+H)⁺.

10

【0422】

ステップ 4: 4-クロロ-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン。丸底フラスコ中の 7-ブロモ-4-クロロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン (75 mg、0.19 mmol) と、2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.10 g、0.28 mmol、Lab Network) と、cataCXium A Pd G3 (27 mg、0.038 mmol、Sigma Aldrich Corporation) と、リン酸カリウム (0.12 g、0.56 mmol) との混合物を窒素でフラッシュした。1,4-ジオキサン (1.6 mL) 及び水 (0.3 mL) を添加し、反応混合物を 85~90°C で 3 h 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘプタン中の 0~25% 3:1 EtOAc/EtOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 4-クロロ-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン (32 mg、0.058 mmol、31% 収率) をオフホワイト固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 552.9 (M+H)⁺.

20

30

【0423】

ステップ 5: tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート。丸底フラスコ中の 4-クロロ-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン (32 mg、0.058 mmol) と、8-Boc-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン (25 mg、0.11 mmol、Chem-Impex International, Inc.) と、RuPhos Pd G4 (9.8 mg、0.012 mmol、Sigma Aldrich Corporation) と、炭酸セシウム (57 mg、0.17 mmol) との混合物を窒素でフラッシュした。1,4-ジオキサン (0.4 mL) を添加し、反応混合物を 70°C で 1 h 攪拌した。*rt* に冷却した後、粗物質を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘプタン中の 0~80% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (16 mg、0.022 mmol、38% 収率) を白色固体として得

40

50

た。m/z (ESI、+イオン) : 729.0 (M+H)⁺.

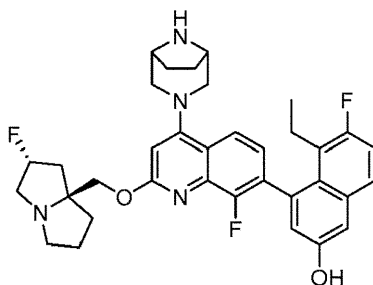
【0424】

ステップ6: 4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2-(2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシキノリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール。0℃に冷却されたアセトニトリル(0.2mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-2-(2-(2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシキノリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(10mg、0.014mmol)の溶液にHCl溶液(ジオキサン中4.0M、0.4mL、0.35mmol)を滴加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留白色固体をジエチルエーテル(1mL)でトリチュレーションした。固体を減圧下で乾燥させ、次いでMeOHに溶解させ、再び濃縮した。ジクロロメタンを添加し、混合物を真空中で濃縮して4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(2-(2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシキノリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール三塩酸塩をHCl塩(9.6mg、0.014mmol、100%収率、95%純度)として、淡黄色固体として得た。m/z (ESI、+イオン) : 585.2 (M+H)⁺. ¹H NMR(メタノール-d₄, 400MHz) δ 8.15(d, 1H, J=8.6Hz), 7.85(d, 1H, J=1.5Hz), 7.5-7.7(m, 2H), 7.2-7.3(m, 2H), 6.95(s, 1H), 6.83(s, 1H), 5.5-5.7(m, 1H), 4.32(br s, 2H), 3.8-4.0(m, 5H), 3.6-3.8(m, 3H), 3.5-3.6(m, 3H), 2.1-2.7(m, 12H), 0.74(t, 3H, J=7.3Hz).

【0425】

4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(2-(2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシキノリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール(実施例211)

【化199】



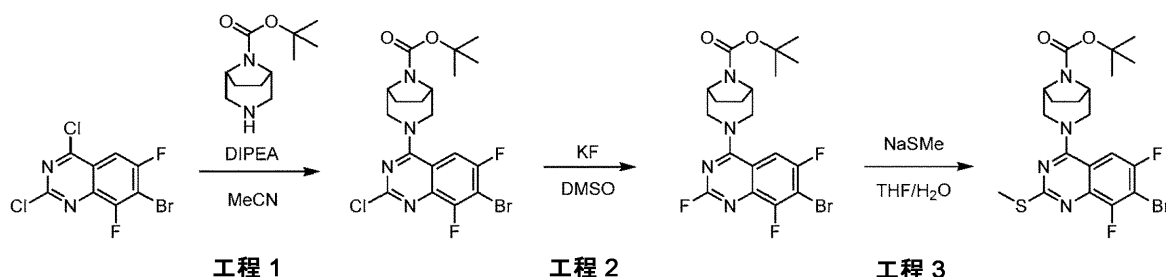
実施例 211

実施例210と類似した方法で合成した。m/z (ESI、+イオン) : 603.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.98(br d, 1H, J=8.4Hz), 7.68(dd, 1H, J=5.9, 9.0Hz), 7.56(br t, 1H, J=6.6Hz), 7.2-7.3(m, 2H), 6.8-7.0(m, 2H), 5.5-5.7(m, 1H), 4.32(br s, 2H), 3.6-4.0(m, 7H), 3.50(br d, 3H, J=6.5Hz), 2.2-2.8(m, 11H), 0.77(br t, 3H, J=6.6Hz).

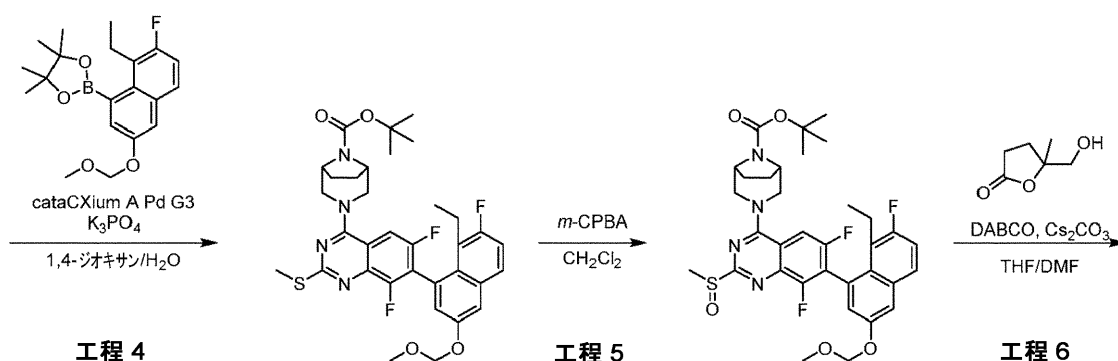
【0426】

5 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 5 - メチルジヒドロフラン - 2 (3 H) - オン (実施例 2 1 2)

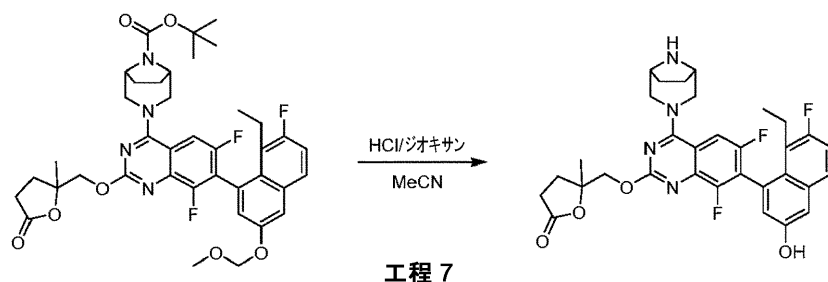
【化 2 0 0】



10



20



30

実施例 212

ステップ 1 : tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。アセトニトリル (3 5 m L) 中の 7 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロ - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン (2 . 3 7 g 、 7 . 5 4 m m o l) と、tert - ブチル 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (1 . 7 0 g 、 7 . 9 2 m m o l) と、D I P E A (2 . 9 0 g 、 3 . 4 m L 、 2 2 . 6 m m o l) との混合物を r t で 1 h を攪拌した。沈澱物を濾過によって集め、ヘプタンで洗浄した。濾液を水で希釈し、D C M で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で蒸発させて tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 , 8 - ジフルオロキナゾリン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (3 . 7 0 g 、 7 . 6 2 m m o l 、 1 0 1 % 収率) を淡黄色固体として得、それを更なる精製なしに次のステップに直接使用した。m / z (E S I 、 + イオン) : 4 9 0 . 0 (M + H) ⁺ .

40

【 0 4 2 7】

ステップ 2 : tert - ブチル (1 R , 5 S) - 3 - (7 - ブロモ - 2 , 6 , 8 - トリ

50

フルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。ジメチルスルホキシド(6.0 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.80 g、1.63 mmol)と無水フッ化カリウム(0.14 g、2.45 mmol)との混合物を120℃で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空で蒸発させてtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2, 6, 8-トリフルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.91 g)を得、それを更なる精製なしに次のステップに使用した。m/z (ESI、+イオン): 473.0 (M+H)⁺.
【0428】

ステップ3: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。0℃でのテトラヒドロフラン(8.0 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2, 6, 8-トリフルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.91 g、1.91 mmol)の攪拌溶液に水(2.0 mL)中のナトリウムメタンチオレート(0.13 g、1.91 mmol)を添加した。反応物を次いでrtで4 h攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、ヘプタン中の0~20% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.44 g、0.88 mmol、46%収率)を黄色固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 501.0 (M+H)⁺.

【0429】

ステップ4: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。バイアルにおいて、tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.44 g、0.88 mmol)と、2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.48 g、1.33 mmol、Lab Network)と、cataCXium A Pd G3(0.13 g、0.18 mmol、Sigma Aldrich Corporation)と、三塩基性リン酸カリウム(0.56 g、2.65 mmol)との混合物を、脱気した水(0.8 mL)及び1, 4-ジオキサン(4.0 mL)中に懸濁させた。反応物を90℃で1.5 h攪拌した。反応混合物を濃縮し、2%トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の0~50% 3:1 EtOAc/EtOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルチオ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.46 g、0.70 mmol、79%収率)を白色固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 655.2 (M+H)⁺.

【0430】

ステップ5: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-(メチルスルフィニル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オ

10

20

30

40

50

クタン-8-カルボキシレート。0℃でのジクロロメタン（3 mL）中の *tert*-ブチル（1 R, 5 S）3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（メチルチオ）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート（0. 46 mg、0. 70 mmol）の溶液にジクロロメタン（1. 0 mL）中の3-クロロ過安息香酸（0. 13 mg、0. 77 mmol）をゆっくり添加した。反応混合物を0℃で1 h 攪拌した。反応混合物を、2%トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の0~50% 3:1 EtOAc/EtOHブレンドのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して *tert*-ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（メチルスルフィニル）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート（0. 38 g、0. 57 mmol、81% 収率）を黄色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン): 671. 2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 7. 79-7. 85 (m, 2 H), 7. 65 (d, *J*=2. 7 Hz, 1 H), 7. 34 (t, *J*=9. 3 Hz, 1 H), 7. 19 (t, *J*=2. 6 Hz, 1 H), 5. 35 (s, 2 H), 4. 60-4. 79 (m, 2 H), 4. 43 (br s, 2 H), 3. 69-3. 82 (m, 2 H), 3. 53 (s, 3 H), 3. 02 (d, *J*=2. 5 Hz, 3 H), 2. 55-2. 65 (m, 1 H), 2. 40-2. 51 (m, 1 H), 1. 78-2. 03 (m, 4 H), 1. 55 (s, 9 H), 0. 76-0. 88 (m, 3 H).

10

20

【0431】

ステップ6: *tert*-ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（（2-メチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。テトラヒドロフラン（1. 0 mL）及びN, N-ジメチルホルムアミド（0. 3 mL）中の *tert*-ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（メチルスルフィニル）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート（20 mg、0. 03 mmol）と、5-（ヒドロキシメチル）-5-メチルジヒドロフラン-2（3 H）-オン（3. 9 mg、0. 03 mmol）と、炭酸セシウム（29 mg、0. 09 mmol）と、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン（0. 7 mg、5. 96 μ mol）との混合物をrtで1 hを攪拌した。揮発性物質真空で除去し、粗残留物を、DCM中の0~18% MeOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して *tert*-ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（（2-メチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートを得、それを直接にそれに続くステップに使用した。 m/z (ESI、+イオン): 737. 2 (M+1)⁺.

30

40

【0432】

ステップ7: 5-（（（4-（（1 R, 5 S）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル）-7-（8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロキナゾリン-2-イル）オキシ）メチル）-5-メチルジヒドロフラン-2（3 H）-オン。MeCN（2. 0 mL）中の上記の *tert*-ブチル（1 R, 5 S）-3-（7-（8-エチル-7-フルオロ-3-（メトキシメトキシ）ナフタレン-1-イル）-6, 8-ジフルオロ-2-（（2-メチル-5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）キナゾリン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの溶液にHCl溶液（ジオキサン中4. 0 M、0. 2 mL、0. 95 mmol）をrtで添加した。得られた混合物をrtで1

50

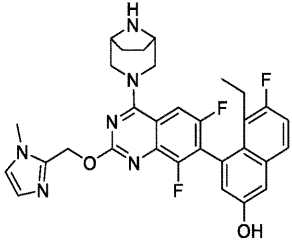
h 攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残留物を逆相 HPLC によって精製して 5-((4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロキナゾリン-2-イル) オキシ) メチル)-5-メチルジヒドロフラン-2 (3H)-オンを TFA 塩及び白色固体 (2. 5 mg、0. 004 mmol、2 つのステップにわたって 16% 連結収率) を得た。m/z (ESI、+イオン) : 593. 2 (M+H)⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7. 6-7. 7 (m, 2 H), 7. 31 (d, 1 H, J=2. 7 Hz), 7. 25 (t, 1 H, J=9. 4 Hz), 6. 98 (d, 1 H, J=2. 7 Hz), 4. 5-4. 7 (m, 4 H), 4. 25 (br s, 2 H), 3. 7-3. 9 (m, 2 H), 2. 8-2. 9 (m, 1 H), 2. 4-2. 7 (m, 4 H), 2. 1-2. 3 (m, 5 H), 1. 54 (s, 3 H), 0. 7-0. 9 (m, 3 H).

10

【0433】

【表71】

表8: 追加実施例. 実施例212と同様に調製. 生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS m/z (ESI, + イオン)	¹ H NMR
213		4-((4-((1R,5S)-3,8- ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イ ル)-6,8-ジフルオロ- 2-((1-メチル-1H-イ ミダゾール-2-イル) メトキシ)キナゾリン -7-イル)-5-エチル- 6-フルオロナフタレ ン-2-オール	575.2 (M+H) +	¹ H NMR (メタノール-d ₄ , 400 MHz) δ 7.6-7.7 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H, J=2.1 Hz), 7.49 (d, 1 H, J=1.9 Hz), 7.31 (d, 1 H, J=2.5 Hz), 7.26 (t, 1 H, J=9.3 Hz), 6.95 (d, 1 H, J=2.7 Hz), 5.6-5.8 (m, 2 H), 4.5-4.7 (m, 2 H), 4.25 (br d, 2H, J=9.0 Hz), 4.05 (s, 3 H), 3.7-3.9 (m, 2 H), 2.5-2.6 (m, 1 H), 2.3-2.4 (m, 1 H), 2.1-2.3 (m, 4 H), 0.75 (t, 3 H, J=7.4 Hz).

20

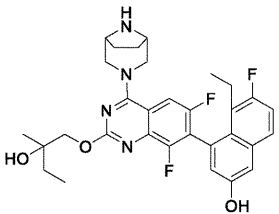
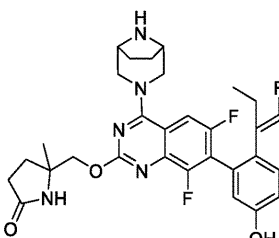
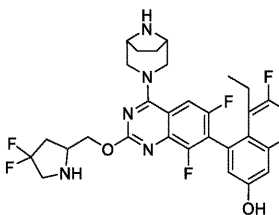
30

【0434】

40

50

【表 7 2】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
214		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-6,8-ジフルオロ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルブトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	567.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.66 - 7.73 (m, 2 H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1 H), 4.55 - 4.74 (m, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.78 - 3.92 (m, 2 H), 2.59 (td, <i>J</i> =7.1, 2.1 Hz, 1 H), 2.44 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 2.14 - 2.31 (m, 4 H), 1.70 (q, <i>J</i> =7.4 Hz, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 1.00 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3 H), 0.83 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 3 H).
216		5-(((4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(8-エチル-7-フルオロ-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-6,8-ジフルオロキナゾリン-2-イル)オキシ)メチル)-5-メチルピロリジン-2-オン	592.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.66 (dd, 1 H, <i>J</i> =5.9, 9.0 Hz), 7.60 (dd, 1 H, <i>J</i> =1.7, 10.0 Hz), 7.29 (d, 1 H, <i>J</i> =2.7 Hz), 7.23 (t, 1 H, <i>J</i> =9.3 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> =2.7 Hz), 4.4-4.5 (m, 3 H), 4.3-4.4 (m, 1 H), 3.5-3.7 (m, 4 H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2 H), 2.2-2.3 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1 H), 1.85 (s, 4 H), 1.41 (s, 3 H), 0.81 (t, 3 H, <i>J</i> =7.4 Hz).
217		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1]オクタン-3-イル)-2-(((<i>S</i>)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)メトキシ)-6,8-ジフルオロキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール	600.2 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.33 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.28 (t, <i>J</i> =9.4 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 4.81 - 4.94 (m, 1 H), 4.60 - 4.74 (m, 3 H), 4.44 - 4.55 (m, 1 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.78 - 3.98 (m, 4 H), 2.87 (dq, <i>J</i> =14.7, 7.4 Hz, 1 H), 2.53 - 2.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.51 (m, 1 H), 2.14 - 2.27 (m, 4 H), 0.79 - 0.86 (m, 3 H).

【0435】

4- (4- ((1*R*, 5*S*) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン- 3-イル) - 6, 8-ジフルオロ- 2- ((E) - 3-ヒドロキシ- 3-メチルブタ- 1-エン- 1-イル) キナゾリン- 7-イル) - 5-エチル- 6-フルオロナフタレン- 2-オール (実施例 218)

10

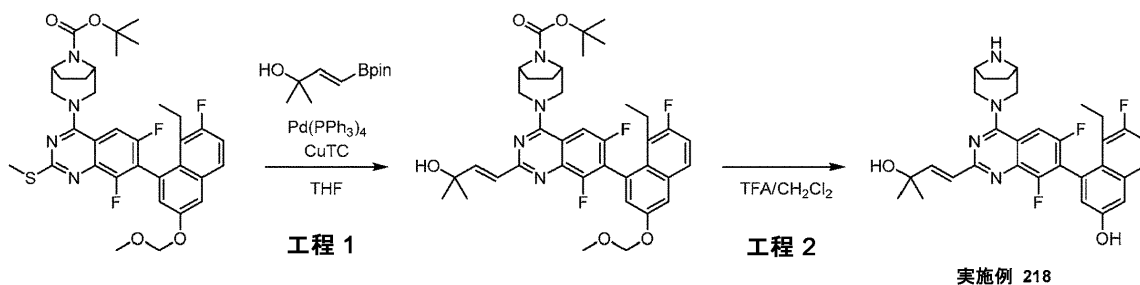
20

30

40

50

【化 2 0 1】



10

ステップ1: *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((*E*) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - エン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。5 mL の円錐形マイクロ波反応容器に *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - (メチルチオ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (48 mg、0. 07 mmol)、(3*E*) - 2 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ブタ - 3 - エン - 2 - オール (31 mg、0. 15 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (8. 5 mg、7. 33 μ mol、Strem)、チオフェン - 2 - カルボン酸銅 (I) (28 mg、0. 15 mmol、CombiBlocks) 及び THF (4. 0 mL) を装入した。得られた混合物を窒素で5分間パージし、その後、密封し、マイクロ波下において90℃で1. 5 h 照射した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残留物を、DCM中の0～90% MeOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((*E*) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - エン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートをオフホワイト固体として得、それを更なる精製なしに次のステップに使用した。m/z (ESI、+イオン): 693. 2 (M+H)⁺。

20

30

【0436】

ステップ2: 4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((*E*) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - エン - 1 - イル) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール。DCM (2. 0 mL) 中の上記の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((*E*) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - エン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートの攪拌溶液にTFA (1. 50 g、1. 0 mL、13. 1 mmol) をrtで添加した。得られた混合物をrtで0. 5 h 攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残留物をMeOH/DCMに溶解させ、氷浴中で冷却し、その後、水酸化アンモニウム (1. 0 mL) を添加して中和した。得られた混合物を、0. 5 水酸化アンモニウム入りのDCM中の0～100% MeOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して4 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((*E*) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - エン - 1 - イル) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール (5 mg、9. 11 μ mol、2つのステップにわたって13%連結収率) を白色固体として得た。m/z (ESI、+イオン)

40

50

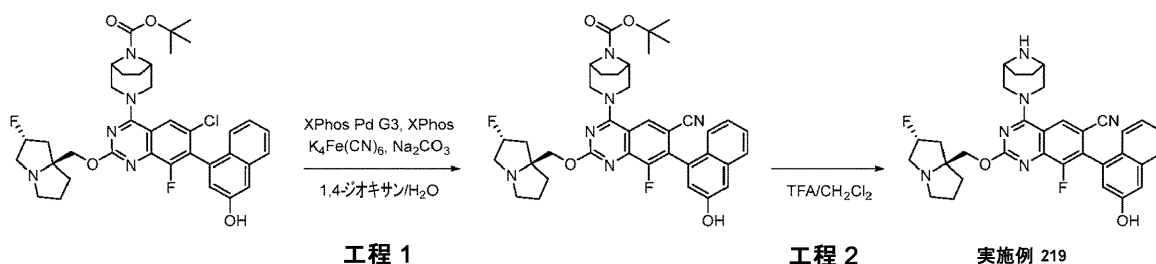
: 549.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.68 (dd, 1H, J=6.0, 9.1 Hz), 7.61 (dd, 1H, J=1.8, 9.9 Hz), 7.33 (d, 1H, J=15.7 Hz), 7.30 (d, 1H, J=2.7 Hz), 7.24 (t, 1H, J=9.4 Hz), 7.01 (d, 1H, J=2.5 Hz), 6.69 (d, 1H, J=15.5 Hz), 4.4-4.5 (m, 2H), 3.5-3.7 (m, 4H), 2.3-2.7 (m, 2H), 1.87 (br s, 4H), 1.43 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, J=7.3 Hz).

【0437】

4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-6-カルボニトリル (実施例 219)

10

【化202】



20

ステップ1: tert-ブチル(1R, 5S)-3-((6-シアノ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。バイアルにジオキサン(0.6 mL)及び水(0.6 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-((6-クロロ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(86 mg、0.12 mmol、実施例109と類似した方法で合成した)、フェロシアン化カリウム三水和物(26 mg、0.06 mmol)、Na₂CO₃(1.6 mg、0.02 mmol)及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(12 mg、0.03 mmol、Sigma Aldrich Corporation)を添加した。(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(11 mg、0.01 mmol、Sigma Aldrich Corporation)を次いで添加した。バイアルをArでパージし、反応物を90℃で1h攪拌した。反応物を水性NaHCO₃(5 mL)で希釈し、EtOAc(3×5 mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘプタン中の0~100% 3:1 EtOAc/ EtOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-((6-シアノ-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(72 mg、0.11 mmol、84%収率)を薄茶色固体として得た。m/z (ESI、+イオン): 683.4 (M+H)⁺.

30

40

【0438】

ステップ2: 4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

50

－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）キナゾリン－6－カルボニトリル。バイアルにジクロロメタン（1.0mL）中のtert-ブチル（1R，5S）－3－（6－シアノ－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）キナゾリン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－8－カルボキシレート（72mg、0.11mmol）及びTFA（0.24mg、0.2mL、2.09mmol）を添加した。反応物を35℃で1h撹拌した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相HPLCによって精製した。生成物のアセトニトリル／水溶液を飽和NaHCO₃（10mL）で希釈し、EtOAc（3×10mL）で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して4－（（1R，5S）－3，8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）－7－（3－ヒドロキシナフタレン－1－イル）キナゾリン－6－カルボニトリル（41mg、0.07mmol、67%収率）を黄褐色固体として得た。 m/z （ESI、+イオン）：583.2（M+H）⁺。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ ppm 9.84－10.35（m，1H），8.38（s，1H），7.84（d，J=8.4Hz，1H），7.47（ddd，J=8.1，6.5，1.5Hz，1H），7.33（d，J=2.3Hz，1H），7.23－7.32（m，2H），7.17（dd，J=2.3，0.8Hz，1H），5.18－5.39（m，1H），4.34－4.48（m，2H），4.13（dd，J=10.5，4.2Hz，1H），4.04（dd，J=10.2，3.3Hz，1H），3.51－3.70（m，4H），2.97－3.15（m，4H），2.78－2.90（m，1H），1.98－2.19（m，3H），1.74－1.90（m，3H），1.59－1.70（m，4H）。

10

20

30

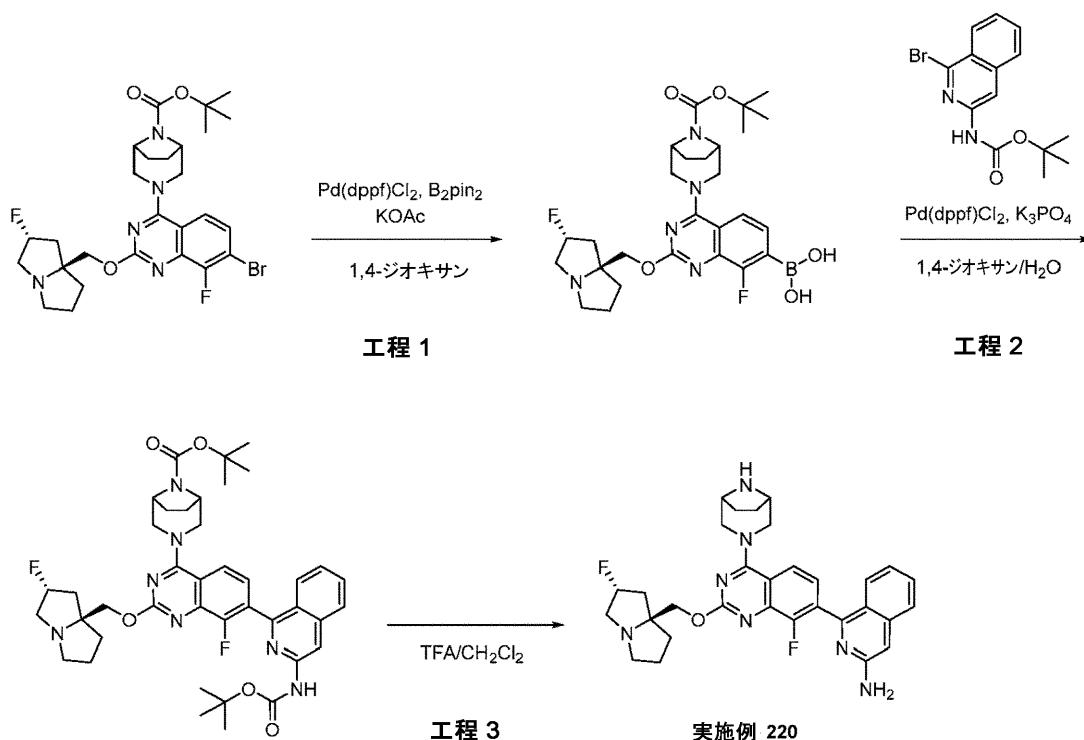
40

50

【0439】

1－（4－（（1R，5S）－3，8－ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7aS）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－7－イル）イソキノリン－3－アミン（実施例220）

【化 2 0 3】



10

20

ステップ1：（4－（（1R，5S）－8－（tert－ブトキシカルボニル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7a S）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－7－イル）ボロン酸。20mLバイアルに1，4－ジオキサン（4．2mL）中のtert－ブチル（1R，5S）－3－（7－ブromo－8－フルオロ－2－（（（2R，7a S）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレート（0．50g、0．84mmol）、〔1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）（0．12g、0．17mmol）、酢酸カリウム（0．25mg、2．52mmol）及びビス（ピナコラト）ジボロン（0．27g、1．05mmol）を装入した。反応物を窒素で5分間パージし、次いで80℃で一晩攪拌した。反応物を次いでセライトに通して濾過し、プラグをEtOAcで洗浄した。濾液を次いで減圧下で濃縮した。粗物質（0．72g）を更なる精製なしにその後のステップに使用した。 m/z （ESI、＋イオン）：560．2（M＋H⁺）。

30

【0440】

ステップ2：tert－ブチル（1R，5S）－3－（7－（3－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）イソキノリン－1－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7a S）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－8－カルボキシレート。バイアルに含有されるジオキサン（2mL）及び水（1mL）中の（4－（（1R，5S）－8－（tert－ブトキシカルボニル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）－8－フルオロ－2－（（（2R，7a S）－2－フルオロテトラヒドロ－1H－ピロリジン－7a（5H）－イル）メトキシ）キナゾリン－7－イル）ボロン酸（0．05g、0．089mmol）と、tert－ブチル（1－ブromoイソキノリン－3－イル）カルバメート（0．040g、0．125mmol）と、三塩基性リン酸カリウム（0．057g、0．27mmol）と、〔1，1’－ビス（

40

50

ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.013g、0.018mmol、Sigma Aldrich Corporation)との混合物をArでパージし、蓋をし、90℃で3h攪拌した。反応物を次いで水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機相を減圧下で濃縮し、残留物を、ヘプタン中の0~100%EtOAc/EtOH(3:1)で溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(27mg、0.036mmol、40%収率)を得た。 m/z (ESI、+イオン): 758.6 (M+H)⁺.

10

【0441】

ステップ3: 1-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)イソキノリン-3-アミン。DCM(2mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)イソキノリン-1-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(22mg、0.029mmol)とTFA(0.099g、0.07mL、0.871mmol)との混合物をrtで2h攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗残留物を、逆相HPLCによって精製して1-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)イソキノリン-3-アミントリス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)(13mg、0.014mmol、50%収率)を得た。 m/z (ESI、+イオン): 558.3 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.92-11.14(m, 1H), 9.35-9.54(m, 1H), 9.09-9.29(m, 1H), 7.92-8.03(m, 1H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.29-7.54(m, 4H), 7.08-7.20(m, 2H), 6.80(s, 2H), 5.49-5.71(m, 2H), 4.61(s, 6H), 4.16-4.28(m, 3H), 3.68-3.97(m, 7H), 3.21-3.43(m, 1H), 2.11-2.40(m, 4H).

20

30

【0442】

40

50

【表 7 3】

表9: 追加実施例, 実施例220と同様に調製。生成物是对应するTFA塩として単離。

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
221		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-1-フルオロナフタレン-2-オール	576.2 (M+H) +	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 8.02 (d, 1 H, <i>J</i> =8.4 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> =0.8, 8.8 Hz), 7.5-7.6 (m, 2 H), 7.2-7.3 (m, 3 H), 5.2-5.4 (m, 1 H), 4.4-4.6 (m, 2 H), 4.2-4.3 (m, 2 H), 3.62 (br s, 4 H), 3.1-3.3 (m, 3 H), 3.0-3.1 (m, 1 H), 2.1-2.4 (m, 3 H), 2.0-2.1 (m, 2 H), 1.8-1.9 (m, 5 H).
222		4-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キノリン-7-イル)キノリン-2-オール	559.2 (M+H) +	¹ H NMR (メタノール- <i>d</i> ₄ , 400 MHz) δ 7.9-8.1 (m, 1 H), 7.6-7.7 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H, <i>J</i> =7.7 Hz), 7.43 (dd, 1 H, <i>J</i> =6.7, 8.8 Hz), 7.3-7.3 (m, 1 H), 7.2-7.2 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.4-5.7 (m, 1 H), 4.6-4.8 (m, 4 H), 4.26 (br s, 2 H), 3.8-4.1 (m, 5 H), 3.4-3.5 (m, 1 H), 2.5-2.8 (m, 2 H), 2.3-2.5 (m, 3 H), 2.17 (s, 5 H).
223		6-(4-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン	576.2 (M+H) +	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.82 - 7.99 (m, 2 H), 7.29 - 7.47 (m, 1 H), 6.74 - 6.84 (m, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 1 H), 4.71 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 4 H), 4.26 (br s, 2 H), 3.82 - 4.10 (m, 5 H), 3.43 - 3.58 (m, 1 H), 2.53 - 2.81 (m, 2 H), 2.31 - 2.52 (m, 3 H), 2.17 (s, 5 H).

10

20

30

40

50

【表 7 4】

Ex.#	構造	名称	MS <i>m/z</i> (ESI, + イオン)	¹ H NMR
224		6-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-シクロプロピルピリジン-2-アミン	548.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) +	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 7.68 - 7.76 (m, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 1 H), 7.04 - 7.12 (m, 1 H), 5.48 - 5.71 (m, 1 H), 4.72 (m, 4 H), 4.21 - 4.31 (m, 2 H), 3.79 - 4.15 (m, 6 H), 3.41 - 3.62 (m, 1 H), 2.56 - 2.84 (m, 2 H), 2.32 - 2.53 (m, 4 H), 2.10 - 2.30 (m, 6 H), 1.62 - 1.78 (m, 1 H), 0.83 - 0.93 (m, 2 H), 0.65 - 0.77 (m, 2 H).
225		4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-7-(3-(ジフルオロメチル)ナフタレン-1-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン	592.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) +	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.23 - 8.28 (m, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 1 H), 7.97 - 8.06 (m, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 3 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.47 - 5.70 (m, 1 H), 4.62 - 4.78 (m, 4 H), 4.22 - 4.33 (m, 2 H), 3.81 - 4.13 (m, 5 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 2.54 - 2.80 (m, 2 H), 2.28 - 2.52 (m, 3 H), 2.20 (br s, 5 H).
226		4-(4-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-2-フルオロテトラヒドロ-1 <i>H</i> -ピロリジン-7 <i>a</i> (5 <i>H</i>)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-メチル-1 <i>H</i> -インダゾール-3-アミン	561.2 (<i>M</i> + <i>H</i>) +	¹ H NMR (400 MHz, メタノール- <i>d</i> ₄) δ ppm 8.00 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.48 (m, 3 H), 5.46 - 5.69 (m, 1 H), 4.71 - 4.92 (m, 4 H), 4.28 (br s, 2 H), 3.79 - 4.11 (m, 5 H), 3.44 - 3.58 (m, 1 H), 2.56 - 2.81 (m, 2 H), 2.31 - 2.55 (m, 3 H), 2.20 (s, 8 H).

10

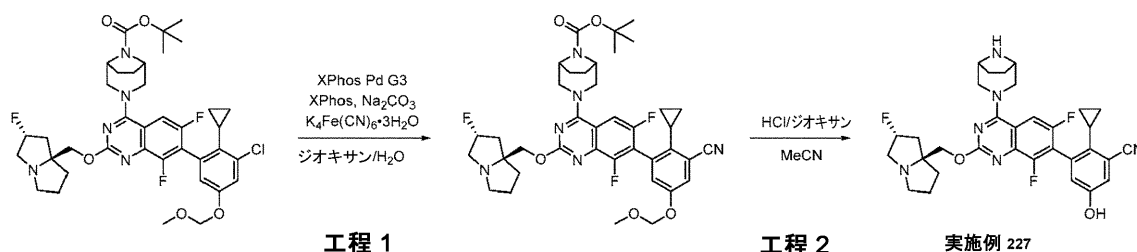
20

30

【 0 4 4 4 】

3 - (4 - ((1 R, 5 S) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2 R, 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ビロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 2 - シクロプロビル - 5 - ヒドロキシベンゾニトリル (実施例 227)

【化 2 0 4】



50

ステップ1: *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - シアノ - 2 - シクロプロピル - 5 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。バイアルにジオキサン (0. 3 mL) 及び水 (0. 3 mL) 中の *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - クロロ - 2 - シクロプロピル - 5 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレート (41 mg、0. 055 mmol、実施例 109 と類似した方法で合成した)、炭酸ナトリウム (0. 7 mg、6. 89 μ mol)、フェロシアン化カリウム三水和物 (12 mg、0. 03 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6', - トリイソプロピルビフェニル (5 mg、0. 011 mmol) 及び (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (5 mg、5. 51 μ mol) を装入した。バイアルを脱気し、窒素でパージした。反応物を次いで密封し、85 °C で攪拌した。完了時、反応物を室温にし、減圧下で濃縮した。粗混合物を、次いで 2 % トリエチルアミン添加物入りのヘプタン中の 0 ~ 50 % 3 : 1 EtOAc / EtOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - シアノ - 2 - シクロプロピル - 5 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを白色固体として得、それを更なる精製なしに次のステップに使用した。

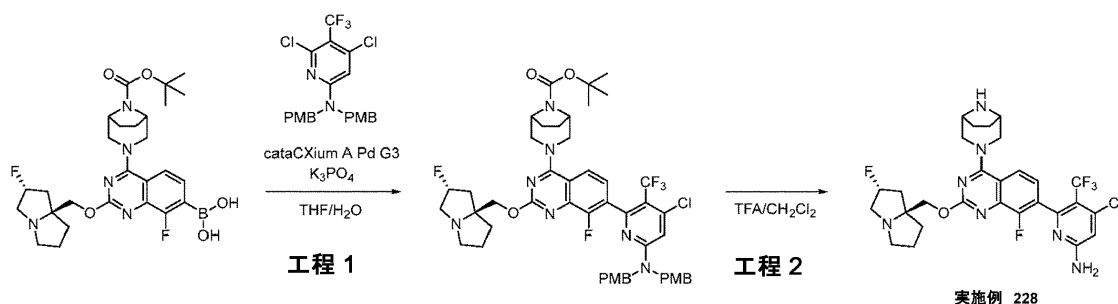
[0445]

ステップ2: 3 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 2 - シクロプロピル - 5 - ヒドロキシベンゾニトリル。上記の生成物 *tert*-ブチル (1*R*, 5*S*) - 3 - (7 - (3 - シアノ - 2 - シクロプロピル - 5 - (メトキシメトキシ) フェニル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを MeCN (2. 5 mL) に溶解させた。HCl 溶液 (ジオキサン中 4 M、0. 3 mL、1. 38 mmol) を添加し、反応物を 23 °C で攪拌した。1 h 後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して粗混合物を得た。粗混合物を次いで逆相 HPLC によって精製して、3 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 2 - ((2*R*, 7*aS*) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1*H* - ピロリジン - 7*a* (5*H*) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 2 - シクロプロピル - 5 - ヒドロキシベンゾニトリルを TFA 塩及び黄色液体 (2. 2 mg、0. 004 mmol、2 つのステップにわたって 7 % 連結収率) として得た。m/z (ESI、+イオン) : 591. 2 (M + H⁺)。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7. 55 - 7. 65 (m, 1H), 7. 14 - 7. 19 (m, 1H), 6. 96 - 7. 03 (m, 1H), 5. 20 - 5. 41 (m, 1H), 4. 36 - 4. 52 (m, 2H), 4. 19 - 4. 32 (m, 2H), 3. 52 - 3. 70 (m, 4H), 3. 15 - 3. 29 (m, 3H), 2. 96 - 3. 08 (m, 1H), 2. 09 - 2. 44 (m, 3H), 1. 75 - 2. 07 (m, 8H), 0. 61 - 0. 74 (m, 2H), 0. 31 - 0. 43 (m, 2H)。

[0446]

6 - (4 - ((1*R*, 5*S*) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イ

ル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (実施例 228)
【化 205】



ステップ 1: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (6 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレート。 (4 - ((1 R , 5 S) - 8 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) ボロン酸 (0 . 1 2 g 、 0 . 2 1 m m o l) 、 cataCXium A Pd G3 (8 . 0 m g 、 1 0 . 6 μ m o l 、 Sigma Aldrich Corporation) 、 4 , 6 - ジクロロ - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン (5 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 中間体 R) 及びリン酸三カリウム塩一水和物 (7 3 m g 、 0 . 3 2 m m o l) を、脱気した水 (9 2 μ L) 及びテトラヒドロフラン (0 . 9 m L) 中 7 0 ° C で 6 h 攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗物質を、MeOH 中の 0 . 5 % 2 N NH₃ 入りの、CM 中の 0 ~ 2 0 % MeOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (6 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートをもたらし、それを直接次のステップに使用した。

【0447】

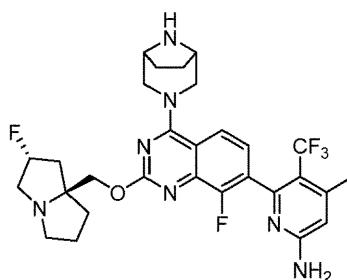
ステップ 2: 6 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミン。 tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (6 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - カルボキシレートを TFA (1 . 0 m L) 中 5 0 ° C で 4 h 攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、粗残留物を、逆相 HPLC によって精製して 6 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 4 - クロロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - アミンをテトラキス (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸塩) 及び無色ガラス質物質 (1 8 m g

、0.017 mmol、2つのステップにわたって16%連結収率)をもたらした。 m/z (ESI、+イオン) : 610.0 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.7, 6.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50–5.68 (m, 1H), 4.70–4.73 (m, 3H), 4.26 (br s, 2H), 3.82–4.09 (m, 5H), 3.46–3.56 (m, 1H), 2.11–2.81 (m, 12H)。

【0448】

6-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(実施例229)

【化206】



実施例 229

中間体Sを使用して実施例228と類似した方法で合成した。生成物は、対応するテトラキス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)として単離した。 m/z (ESI、+イオン) : 590.2 ($M+H^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.95 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.6, 6.7$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.50–5.69 (m, 1H), 4.69–4.78 (m, 4H), 4.26 (br s, 2H), 4.00–4.10 (m, 1H), 3.87–3.98 (m, 4H), 3.46–3.55 (m, 1H), 2.34–2.80 (m, 9H), 2.14–2.27 (m, 5H)。

【0449】

4-(4-((1R, 5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)-5-メチルキナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール(実施例230)

10

20

30

40

50

10

工程 2

工程 4



实施例 230

40

50

ステップ2: rtでのアセトン(30 mL)中の上記の生成物の攪拌溶液に炭酸カリウム(1.00 g、7.35 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)、引き続きヨードエタン(0.90 g、0.5 mL、5.88 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加した。得られた混合物をrtで一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、ヘプタン中の0~40% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して所望の生成物(1.60 g、4.32 mmol、2つのステップにわたって88%連結収率)を無色液体として得た。 m/z (ESI, +イオン): 363.0 (M+H)⁺.

【0451】

ステップ3: ジフェニルエーテル(8.0 mL)中の上記の生成物(1.70 g、4.87 mmol)の溶液をマイクロ波照射に210℃で3 h供した。粗混合物を、ヘプタン中の0~60% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(0.33 g、1.03 mmol、21%収率)を白色固体として得た。 m/z (ESI, +イオン): 317.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (クロロホルム-d, 400 MHz) δ 9.28 (br s, 1H), 7.29 (dd, 1H, J=0.7, 6.2 Hz), 3.33 (q, 2H, J=7.4 Hz), 2.77 (d, 3H, J=0.8 Hz), 1.47 (t, 3H, J=7.4 Hz).

【0452】

ステップ4: DCM(2.5 mL)中の7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4(3H)-オン(0.10 g、0.32 mmol)、トリエチルアミン(80 mg、0.1 mL、0.79 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン(3.9 mg、0.03 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)の攪拌溶液にp-トルエンスルホニルクロリド(0.12 mg、0.63 mmol、Sigma-Aldrich Corporation)をrtで添加した。得られた混合物をrtで2 h攪拌した。粗混合物を、ヘプタン中の0~50% EtOAcのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル4-メチルベンゼンスルホネート(99 mg、0.21 mmol、67%収率)を無色フィルムとして得た。 m/z (ESI, +イオン): 470.8 (M+H)⁺.

【0453】

ステップ5: 7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル4-メチルベンゼンスルホネート(0.10 g、0.21 mmol)とtert-ブチル(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(54 mg、0.26 mmol、PharmaBlocks)との混合物にイソプロパノール(2.0 mL)及びDCM(0.20 mL)をrtで添加した。得られた混合物をrtで2.5 h攪拌した。追加のアミン(43 mg)を添加し、攪拌を一晩続行した。粗混合物を、DCM中の0~14% MeOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.11 g、0.21 mmol、97%収率)を白色固体として得た。 m/z (ESI, +イオン): 511.0 (M+H)⁺.

【0454】

ステップ6: DCM(3.0 mL)中のtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2-(エチルチオ)-8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(0.11 g、0.21 mmol)の攪拌溶液に3-クロロ過安息香酸(48 mg、0.22 mmol、Si

10

20

30

40

50

gma-Aldrich Corporation) を 0℃ で一度に添加した。得られた混合物を 0℃ で 1.5 h 撹拌した。粗混合物を、ヘプタン中の 0~100% EtOAc のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-2 - (エチルスルホニル) - 8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (62 mg、0.11 mmol、56% 収率) を無色フィルムとして得た。m/z (ESI、+イオン) : 543.0 (M+H)⁺.

【0455】

ステップ 7 : THF (1.5 mL) 中の ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メタノール (33 mg、0.21 mmol、Lab Network) の撹拌溶液に THF 中のカリウム tert-ブトキシド (1.0 M、0.2 mL、0.23 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を 0℃ で窒素下において滴加した。得られた混合物を 0℃ で 15 分間撹拌し、テトラヒドロフラン (2.0 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-2 - (エチルスルホニル) - 8-フルオロ-5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (62 mg、0.11 mmol) の撹拌溶液に 0℃ で窒素下においてゆっくり添加した。得られた混合物を 0℃ で 30 分間撹拌した。粗混合物を、DCM 中の 0~18% MeOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (45 mg、0.07 mmol、65% 収率) を無色フィルムとして得た。m/z (ESI、+イオン) : 719.2 (M+H)⁺.

【0456】

ステップ 8 : 5 mL 円錐形マイクロ波反応容器に tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (40 mg、0.07 mmol)、2 - (8-エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (47 mg、0.13 mmol、Lab Network)、cataCXium A Pd G3 (9.6 mg、0.01 mmol、Sigma Aldrich Corporation) 及び三塩基性リン酸カリウム (35 mg、0.16 mmol、Acros Organics)、引き続き 1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 及び水 (0.8 mL) を入れた。得られた混合物を窒素で 10 分間パージし、その後、密封し、マイクロ波下において 80℃ で 2 h 照射した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残留物を、DCM 中の 0~17% MeOH のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8-エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレートをオフホワイト固体として得、それを次のステップに直接取り上げた。m/z (ESI、+イオン) : 762.4 (M+H)⁺.

【0457】

ステップ 9 : MeCN (2.0 mL) 中の tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7 - (8-エチル-7-フルオロ-3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン-1-イル) - 8-フルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) - 5-メチルキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-カルボキシレート (55 mg、0.07 mmol

l) の攪拌溶液に r t でジオキサン中の H C l (4 . 0 M 、 0 . 6 m L 、 2 . 5 3 m m o l 、 S i g m a - A l d r i c h C o r p o r a t i o n) を添加した。得られた混合物を室温で 1 h 攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗残留物を M e O H / D C M に溶解させ、氷浴中で冷却し、その後、水酸化アンモニウム (1 . 0 m L) 添加して中和した。得られた混合物を、D C M 中の 0 . 5 % 水酸化アンモニウム入りの 2 ~ 2 0 % M e O H のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して 4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) - 5 - メチルキナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール (2 8 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 6 3 % 収率) を白色固体として得た。m / z (E S I 、 + イオン) : 6 1 8 . 4 0 (M + H) + . ¹ H N M R (メタノール - d ₄ , 4 0 0 M H z) δ 7 . 6 3 (d d , 1 H , J = 6 . 0 , 9 . 1 H z) , 7 . 1 - 7 . 3 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (b r d , 1 H , J = 6 . 3 H z) , 6 . 9 7 (d , 1 H , J = 2 . 5 H z) , 5 . 2 - 5 . 4 (m , 1 H) , 4 . 3 - 4 . 7 (m , 1 H) , 4 . 2 - 4 . 3 (m , 1 H) , 4 . 2 - 4 . 2 (m , 1 H) , 3 . 9 - 4 . 2 (m , 1 H) , 3 . 7 4 (b r d , 1 H , J = 2 . 1 H z) , 3 . 4 - 3 . 6 (m , 3 H) , 3 . 1 - 3 . 3 (m , 3 H) , 3 . 0 0 (d t , 1 H , J = 6 . 0 , 9 . 2 H z) , 2 . 3 - 2 . 7 (m , 5 H) , 1 . 8 - 2 . 3 (m , 6 H) , 1 . 2 - 1 . 8 (m , 4 H) , 0 . 7 7 (d t , 3 H , J = 1 . 5 , 7 . 3 H z) .

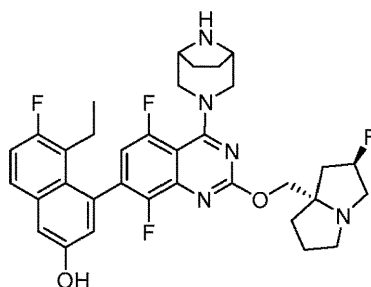
10

20

【 0 4 5 8 】

4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール (実施例 2 3 1)

【 化 2 0 8 】



実施例 231

30

40

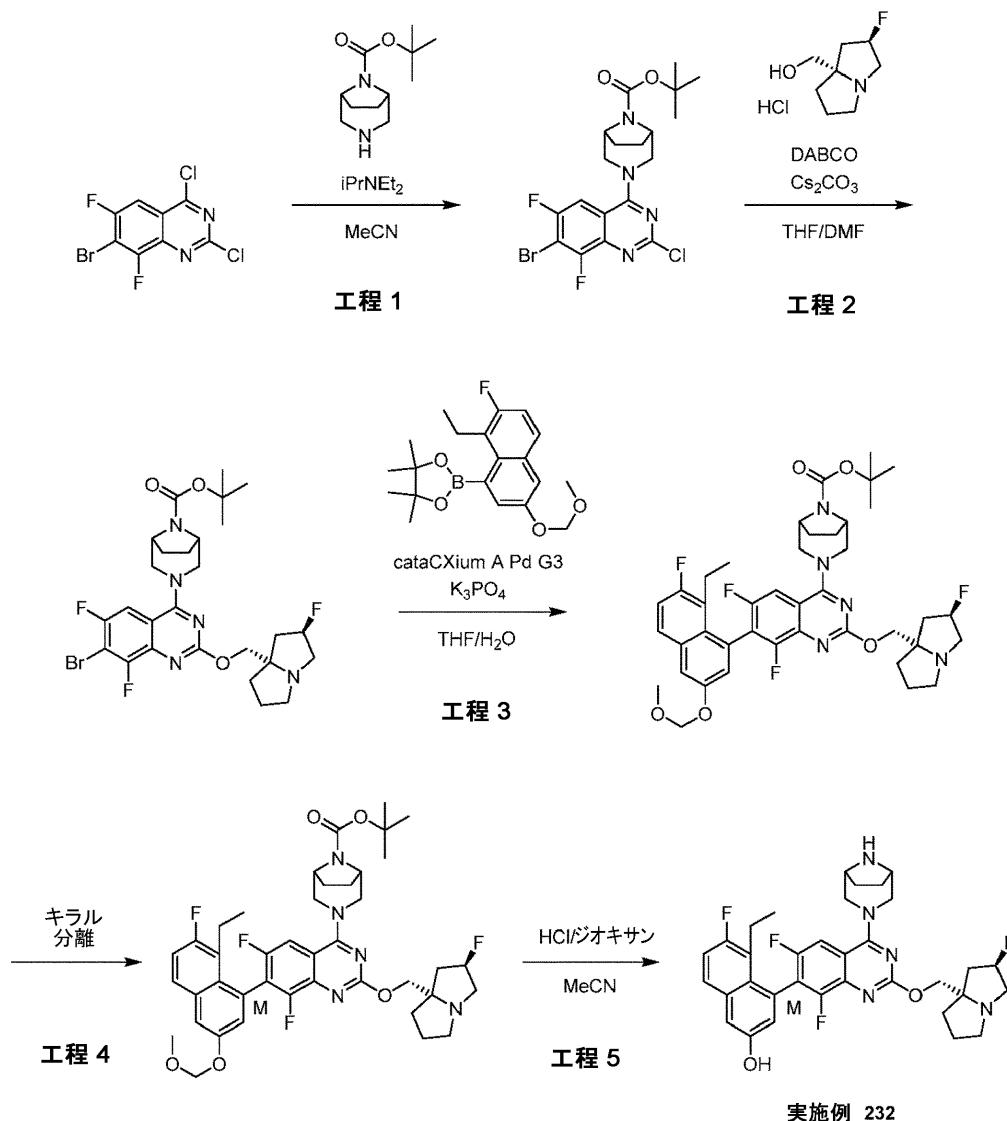
3 - ブロモ - 2 , 5 - ジフルオロアニリン (e N o v a t i o n C h e m i c a l s L L C) から実施例 2 3 0 と類似した方法で合成した。m / z (E S I 、 + イオン) : 6 2 2 . 3 (M + H) + . ¹ H N M R (メタノール - d ₄ , 4 0 0 M H z) δ 7 . 6 4 (d d , 1 H , J = 5 . 9 , 9 . 0 H z) , 7 . 2 - 7 . 3 (m , 2 H) , 6 . 9 - 7 . 0 (m , 2 H) , 5 . 1 - 5 . 4 (m , 1 H) , 4 . 1 - 4 . 3 (m , 4 H) , 3 . 4 - 3 . 6 (m , 4 H) , 3 . 1 - 3 . 3 (m , 3 H) , 3 . 0 0 (d t , 1 H , J = 5 . 7 , 9 . 4 H z) , 2 . 4 - 2 . 6 (m , 2 H) , 2 . 1 - 2 . 4 (m , 3 H) , 1 . 7 - 2 . 0 (m , 7 H) , 0 . 8 2 (d t , 3 H , J = 1 . 7 , 7 . 3 H z) .

【 0 4 5 9 】

(M) - 4 - (4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 , 8 - ジフルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 7 - イル) - 5 - エチル - 6 - フルオロナフタレン - 2 - オール (実施例 2 3 2)

50

【化 2 0 9】



10

20

30

40

50

ステップ1: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート。アセトニトリル (16 mL) 中の7-ブromo-2, 4-ジクロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン (1. 00 g、3. 19 mmol、Enamine) の攪拌溶液に8-Boc-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (0. 70 g、3. 34 mmol、Chem-ImpeX International, Inc.) 及びDIPEA (1. 2 g、1. 7 mL、9. 56 mmol、Sigma-Aldrich Corporation) を添加した。反応物を次いで1. 5 h 攪拌した。反応物を次いで水 (50 mL) 及び塩水 (50 mL) で希釈し、水層を次いでCH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してtert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (1. 70 g) を淡黄色固体として得た。生成物を更なる精製なしに使用した。m/z (ESI、+イオン) : 488. 8 (M+H)⁺。

【0 4 6 0】

ステップ2: tert-ブチル (1R, 5S) - 3 - (7-ブromo-6, 8-ジフルオロ-2 - ((2R, 7aS) - 2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a (5H) -イル) メトキシ) キナゾリン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2.

1] オクタン-8-カルボキシレート。センチレーションバイアルにtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-2-クロロ-6, 8-ジフルオロキナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.90g、3.82mmol)、炭酸セシウム(3.70g、11.5mmol、Sigma-Aldrich Corporation)及び1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(8.6mg、0.76mmol、Sigma-Aldrich Corporation)を添加した。固体を次いでN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)及びテトラヒドロフラン(20mL)中に懸濁させ、((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール(0.90g、5.35mmol、PharmaBlock)を添加した。反応混合物を次いで35℃で攪拌した。22h攪拌後に反応物を水(50mL)で希釈し、分液漏斗に移した。層を分離し、水層をEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗反応混合物を、次いでヘプタン中の2%トリエチルアミン入りの0~50%3:1 EtOAc/EtOHのグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.90g、3.16mmol、83%収率)を黄色固体として得た。 m/z (ESI、+イオン): 611.8 (M+H)⁺.

10

20

【0461】

ステップ3: tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。バイアルにtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-ブロモ-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.40g、2.20mmol)、2-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(1.60g、4.41mmol、LabNetwork)、リン酸カリウム(1.40g、6.61mmol)及びcat aCxiu m A Pd G3(0.3g、0.44mmol、Sigma Aldrich Corporation)を装入した。バイアルを窒素でパージし、反応体を、脱気したテトラヒドロフラン(20mL)及び水(2.0mL)中に懸濁させた。反応物を次いで密封し、70℃に加熱した。一晚攪拌した後、反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して粗黒色油を得た。油を、次いでヘプタン中の0~50%3:1 EtOAc/EtOH(2%トリエチルアミン入り)のグラジエントで溶離する、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.50g、1.90mmol、86%収率)をオフホワイトフォームとして得た。 m/z (ESI、+イオン): 766.2 (M+H)⁺.

30

40

【0462】

ステップ4: (M)-tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]

50

オクタン-8-カルボキシレート。tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(1.00g)を、ChromegaChiral CCCカラム、21×150mm、80mL/分の流量を用いる0.2%ジエチルアミン入りの80%CO₂及び20%イソプロパノールの移動相を使用するSFCによって精製して362mgの99%超のeeを有するピーク1及び386mgの96%超のeeを有するピーク2を生成した。ピーク帰属は、ChiraChromega CCCカラム、移動相0.2%ジエチルアミン入りの80%CO₂及び20%メタノールを使用するSFCによって決定された。ピーク2は、(M)-tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートに帰属された。

10

【0463】

ステップ5: (M)-4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール。バイアルに(M)-tert-ブチル(1R, 5S)-3-(7-(8-エチル-7-フルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(42mg、0.05mmol)を装入し、固体をアセトニトリル(1.7mL)に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、ジオキサン中のHCl(4M、0.3mL、1.36mmol)を添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで室温まで温めた。追加の15分間攪拌した後、反応物を減圧下で濃縮し、逆相HPLCによって精製して(M)-4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オールをビス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩)(31mg、0.04mmol、68%収率)として黄色固体として得た。m/z(ESI、+イオン): 622.2(M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.71(s, 2H) 7.34(d, J=2.51Hz, 1H) 7.28(s, 1H) 6.94-7.03(m, 1H) 5.44-5.71(m, 1H) 4.70(d, J=4.81Hz, 4H) 4.24-4.34(m, 2H) 3.82-4.11(m, 5H) 3.43-3.57(m, 1H) 2.53-2.82(m, 3H) 2.30-2.51(m, 4H) 2.20(br s, 5H) 0.82(t, J=7.42Hz, 3H).

20

30

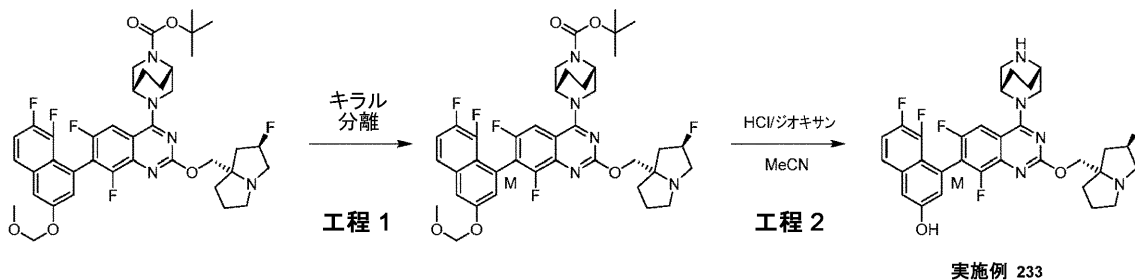
【0464】

40

(M)-4-(4-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール(実施例233)

50

【化 2 1 0】



ステップ1：(M)-tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート。tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(60mg、実施例232と類似した方法で合成した)を、(S, S) Wheelk-O1 21×500、5ミクロン、80mL/分の流量を用いる0.2%トリエチルアミン入りの35%メタノールの移動相を使用するSFCによって精製して22mgの99%超のeeを有するピーク1及び18mgの99%超のeeを有する1ピーク2を生成した。ピーク帰属は、(S, S) Wheelk-O1及び0.2%トリエチルアミン入りの40%メタノールを用いたSFCによって決定された。ピーク2は、(M)-tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレートに帰属された。

【0465】

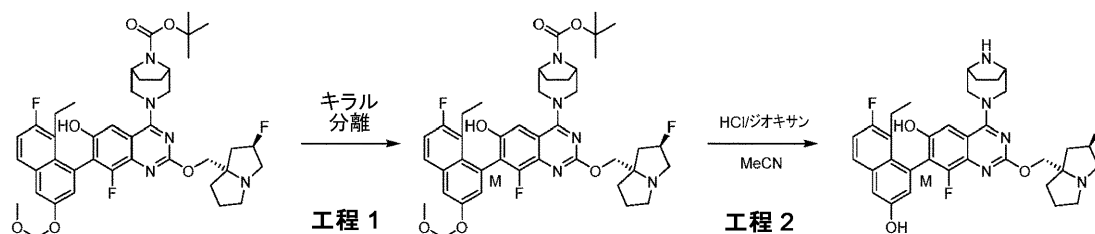
ステップ2：(M)-4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール。バイアルに(M)-tert-ブチル(1S, 4S)-5-(7-(7, 8-ジフルオロ-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-4-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート(18mg、0.02mmol)を装入し、固体をアセトニトリル(0.8mL)に溶解させた。溶液を0℃に冷却し、ジオキサン中のHCl(4M、0.2mL、0.60mmol)を添加した。反応物を15分間攪拌し、次いで室温まで温めた。40分後、反応物を減圧下で濃縮した。粗黄色固体を次いで逆相HPLCによって精製して(M)-4-(4-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル)-6, 8-ジフルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)キナゾリン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オールをトリス(2, 2, 2-トリフルオロ酢酸)塩(5.6mg、5.87μmol、24%収率)として黄色固体として得た。m/z(ESI、+イオン)：611.8(M+H)⁺。1H NMR(400MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.81-7.87(m, 1H) 7.60-7.69(m, 1H) 7.38-7.47(m, 1H) 7.34-7.38(m, 1H) 7.13-7.22(m, 1H) 5.45-

5.71 (m, 1H) 5.06–5.24 (m, 1H) 4.63–4.75 (m, 2H)
4.33–4.59 (m, 2H) 3.78–4.12 (m, 5H) 3.57–3.68 (m, 1H) 3.43–3.54 (m, 1H) 2.56–2.79 (m, 2H) 2.30–2.56 (m, 4H) 2.03–2.30 (m, 4H).

【0466】

(M)–4–((1R, 5S)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–イル)–7–(8–エチル–7–フルオロ–3–ヒドロキシナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)キナゾリン–6–オール。(実施例234)

【化211】



実施例 234

ステップ1：(M)–tert–ブチル(1R, 5S)–3–(7–(8–エチル–7–フルオロ–3–(メトキシメトキシ)ナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)–6–ヒドロキシキナゾリン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレート。tert–ブチル(1R, 5S)–3–(7–(8–エチル–7–フルオロ–3–(メトキシメトキシ)ナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)–6–ヒドロキシキナゾリン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレート(0.12g、実施例199と類似した方法で合成した)を、Chiralpak AD、21×250mm 5μm、カラム 80mL/分の流量を用いる0.2%トリエチルアミン入りの30%2–プロパノールの移動相を使用するSFCによって精製して48.2mgの99%超のeeを有するピーク1及び45.5mgの99%超のeeを有する1ピーク2を生成した。ピーク帰属は、0.2%トリエチルアミン入りの30%2–プロパノールを用いたChiralpak ADカラムを用いたSFCによって決定した。ピーク1は、(M)–tert–ブチル(1R, 5S)–3–(7–(8–エチル–7–フルオロ–3–(メトキシメトキシ)ナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)–6–ヒドロキシキナゾリン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレートに帰属された。

【0467】

ステップ2：(M)–4–((1R, 5S)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–3–イル)–7–(8–エチル–7–フルオロ–3–ヒドロキシナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)キナゾリン–6–オール。バイアルに(M)–tert–ブチル(1R, 5S)–3–(7–(8–エチル–7–フルオロ–3–(メトキシメトキシ)ナフタレン–1–イル)–8–フルオロ–2–((2R, 7a S)–2–フルオロテトラヒドロ–1H–ピロリジン–7a (5H)–イル)メトキシ)–6–ヒドロキシキナゾリン–4–イル)–3, 8–ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン–8–カルボキシレート(48mg、0.06mmol)、ジオキサン中のHCl(4M、0.3mL、1.26mmol)及びMeOH(0.3mL)を装入した。反応物

10

20

30

40

50

を r t で 1 h 攪拌した。反応物を減圧下で濃縮した。粗生成物を次いで逆相 H P L C によって精製して (M) - 4 - ((1 R , 5 S) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 7 - (8 - エチル - 7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 2 - (((2 R , 7 a S) - 2 - フルオロテトラヒドロ - 1 H - ピロリジン - 7 a (5 H) - イル) メトキシ) キナゾリン - 6 - オールをビス (2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸) 塩 (3 6 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 6 7 % 収率) として淡黄色固体として得た。m / z (E S I 、 + イオン) : 6 2 0 . 0 (M + H) + . ¹ H N M R (4 0 0 M H z , メタノール - d ₄) δ p p m 7 . 6 0 - 7 . 7 2 (m , 1 H) , 7 . 2 7 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 7 (m , 1 H) , 6 . 9 2 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 5 . 4 6 - 5 . 6 6 (m , 1 H) , 4 . 5 2 - 4 . 7 3 (m , 4 H) , 4 . 2 3 - 4 . 3 5 (m , 2 H) , 3 . 7 1 - 4 . 0 7 (m , 5 H) , 3 . 4 2 - 3 . 5 4 (m , 1 H) , 2 . 1 0 - 2 . 7 9 (m , 1 3 H) , 0 . 7 7 - 0 . 8 7 (m , 3 H) .

10

【 0 4 6 8 】

生物学的評価

本節では、本明細書で提供される具体例の生物学的評価が提供される。

【 0 4 6 9 】

K R A S G 1 2 D T R - F R E T アッセイ

興味のある化合物を D M S O 中で用量 - 反応滴定において調製し、8 0 n L を 3 8 4 ウェルプレート (P e r k i n E l m e r 6 0 0 8 2 8 0) の各ウェルに L a b c y t e E c h o によって添加した。His タグ K R A S G 1 2 D タンパク質 (A m g e n) を A s s a y B u f f e r (アッセイ緩衝液) (2 0 m M H E P E S 、 p H 7 . 4 、 1 0 m M M g C l ₂ 、 5 0 m M N a C l 、 0 . 1 % B S A 、 0 . 0 1 % T w e e n - 2 0 、 1 0 μ M G D P) に 2 0 n M に希釈し、2 u L を、3 8 4 ウェルプレートの適切なウェルに添加した。プレートを室温で 3 0 分間インキュベートした。ビオチン化 K R P e p - 2 d 基質 (A m g e n) を A s s a y B u f f e r に 2 0 n M に希釈し、2 μ L を全てのウェルに添加し、室温で 1 h インキュベートした。D e t e c t i o n R e a g e n t (検出試薬) (0 . 4 n M L A N C E E u - W 1 0 2 4 A n t i - 6 x H i s (P e r k i n E l m e r A D 0 4 0 1) 、 5 n M ストレプトアビジン - d 2 (C i s b i o 6 1 0 S A D L A)) を A s s a y B u f f e r 中で調製し、次いで 4 μ L をプレートに添加し、室温で 1 h インキュベートした。プレートを、P e r k i n E l m e r E n V i s i o n (e x : 3 2 0 n m 、 e m 1 : 6 6 5 n m 、 e m 2 : 6 1 5 n m) を使用して読み取り、e m 1 / e m 2 データを使用して曲線適合を生み出し、4 - パラメータロジスティックモデルを使用して I C 5 0 値を算出した。

20

30

【 0 4 7 0 】

K R A S G 1 2 D 結合ヌクレオチド交換アッセイ

G 1 2 D 及び C 1 1 8 A アミノ酸置換並びに N - 末端 H i s タグの両方を含有する、精製 G D P 結合 K R A S タンパク質 (a a 1 - 1 6 9) を、アッセイ緩衝液 (2 5 m M H E P E S p H 7 . 4 、 1 0 m M M g C l ₂ 及び 0 . 0 1 % T r i t o n X - 1 0 0) 中において、化合物用量 - 反応滴定ありで 2 h プレーインキュベートした。化合物プレーインキュベーション後、精製 S O S タンパク質 (a a 5 6 4 - 1 0 4 9) 及び G T P (R o c h e 1 0 1 0 6 3 9 9 0 0 1) をアッセイウェルに添加し、追加の 3 0 分間インキュベートした。S O S 媒介ヌクレオチド交換の阻害の程度を決定するために、精製 G S T - タグ c R A F (a a 1 - 1 4 9) 、ニッケルキレート A l p h a L I S A 受容体ビーズ (P e r k i n E l m e r A L 1 0 8 R) 及び A l p h a S c r e e n グルタチオン供与体ビーズ (P e r k i n E l m e r 6 7 6 5 3 0 2) をアッセイウェルに添加し、1 0 分間インキュベートした。次いで、アッセイプレートを、P e r k i n E l m e r E n V i s i o n M u l t i l a b e l R e a d e r で、A l p h a S c r e e n (登録商標) 技術を使用して読み取り、4 - パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、I C 5 0 値を算出した。

40

50

【0471】

Phospho-ERK1/2 MSDアッセイ

A-427 (ATCC (登録商標) HTB-53 (商標)) 細胞を、10%ウシ胎児血清 (ThermoFisher Scientific 16000044) 及び1×ペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミン (ThermoFisher Scientific 10378016) を含有するRPMI 1640 Medium (培地) (ThermoFisher Scientific 11875093) 中で培養した。化合物処理の16時間前にA-427細胞を25,000細胞/ウェルの密度で96ウェル細胞培養プレートに播種し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。化合物用量-反応滴定を増殖培地に希釈し、細胞培養プレートの適切なウェルに添加し、次いで37℃、5%CO₂で2hインキュベートした。化合物処理後、細胞を氷冷ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、Ca²⁺又はMg²⁺なし (ThermoFisher Scientific 14190144) で洗浄し、次いでプロテアーゼ阻害剤 (Roche 4693132001) 及びホスファターゼ阻害剤 (Roche 4906837001) を含有するRIPA緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.5、1%Igepal、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、150mM NaCl及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウム) に溶解させた。化合物処理した溶解物中のERK1/2のリン酸化を、Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysate (全細胞溶解物) キット (Meso Scale Discovery K151DWD) を使用し、製造業者のプロトコルに従ってアッセイした。アッセイプレートをMeso Scale Discovery Sector Imager 6000で読み取り、4-パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、IC₅₀値を算出した。

10

20

【0472】

Phospho-ERK1/2 MSDアッセイ

AsPC-1 (ATCC (登録商標) CRL-1682 (商標)) 細胞を、10%ウシ胎児血清 (ThermoFisher Scientific 16000044) 及び1×ペニシリン-ストレプトマイシン-グルタミン (ThermoFisher Scientific 10378016) を含有するRPMI 1640培地 (ThermoFisher Scientific 11875093) 中で培養した。化合物処理の16h前にAsPC-1細胞を25,000細胞/ウェルの密度で96ウェルの細胞培養プレートに播種し、37℃、5%CO₂でインキュベートした。化合物用量-反応滴定を増殖培地に希釈し、細胞培養プレートの適切なウェルに添加し、次いで37℃、5%CO₂で2hインキュベートした。化合物処理後、細胞を氷冷ダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水、Ca²⁺又はMg²⁺なし (ThermoFisher Scientific 14190144) で洗浄し、次いでプロテアーゼ阻害剤 (Roche 4693132001) 及びホスファターゼ阻害剤 (Roche 4906837001) を含有するRIPA緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.5、1%Igepal、0.5%デオキシコール酸ナトリウム、150mM NaCl及び0.5%ドデシル硫酸ナトリウム) に溶解させた。化合物処理した溶解物中のERK1/2のリン酸化を、Phospho-ERK1/2 Whole Cell Lysateキット (Meso Scale Discovery K151DWD) を使用し、製造業者のプロトコルに従ってアッセイした。アッセイプレートをMeso Scale Discovery Sector Imager 6000で読み取り、4-パラメータロジスティックモデルを使用してデータを解析し、IC₅₀値を算出した。

30

40

【0473】

【表 7 5】

表10: 実施例の生化学的活性及び細胞活性

Ex.#	TR-FRET KRAS G12D IC ₅₀ (μM)	平均 2h 結合 交換 IC ₅₀ (μM)	p-ERK (A427 細胞) IC ₅₀ (μM)	p-ERK (AsPC-1 細胞) IC ₅₀ (μM)
1	0.004	0.003	0.171	0.42
2	0.007	0.004	0.222	0.721
3	0.01	0.005	0.65	0.812
4	0.005	0.007	0.294	1.23
5	0.043	0.019	2.15	2.97
6	0.049	0.022	2.31	5.13
7	0.075	0.035	3.51	3.3
8	0.092	0.087	7.88	6.94
9	0.456	0.125	>25	>25
10	0.106	0.132	5.24	6.27
11	0.021	0.009	2.51	1.53
12	0.005	0.005	0.09	0.293
13	0.007	0.006	0.238	1.73
14	0.009	0.008	0.274	0.762

【 0 4 7 4 】

【表 7 6】

15	0.020	0.014	1.55	3.22
16	0.020	0.007	NT	4.82
17	0.026	0.017	1.29	0.949
18	0.06	0.018	1.59	2.96
19	0.058	0.028	1.79	2.09
20	0.087	0.04	7.28	5.56
21	0.314	0.078	18.1	9.08
22	0.017	0.014	2.66	2.35
23	0.044	0.019	10.3	2.6
24	0.031	0.016	3.91	1.39
25	0.058	0.017	5.05	14.8
26	0.034	0.018	1.11	0.692
27	0.047	0.021	0.865	5.23
28	0.09	0.044	>10	3.61
29	0.161	0.08	>10	10
30	0.559	0.158	17.7	21.5
31	0.546	0.259	NT	NT
32	0.005	0.002	0.341	0.712
33	0.008	0.003	0.291	0.509
34	0.047	0.022	2.57	2.98
35	4.7	1.82	NT	NT
36	0.483	0.082	>10	>10
37	0.193	0.073	>10	6.7
38	0.195	0.042	>10	6.31
39	0.02	0.009	0.569	1.89
40	0.011	0.006	0.686	2.39

10

20

30

40

【 0 4 7 5 】

50

【表 7 7】

41	0.002	0.002	0.074	0.182
42	0.003	0.003	0.077	0.223
43	0.007	0.002	0.016	0.09
44	0.002	0.002	0.019	0.114
45	0.004	0.002	0.025	0.19
46	0.002	0.002	0.006	0.039
47	0.004	0.003	0.011	0.031
48	0.004	0.004	0.043	0.157
49	0.018	0.009	0.652	3.6
50	0.011	0.007	1.01	4.47
51	0.003	0.001	0.136	0.185
52	0.003	0.003	0.041	0.107
53	0.016	0.003	0.608	0.919
54	0.004	0.003	0.795	1.22
55	0.008	0.007	1.15	1.66
56	0.005	0.004	0.023	0.109
57	0.005	0.003	0.222	0.213
58	0.006	0.005	4.19	2.46
59	0.008	0.011	3.38	4.16
60	0.008	0.004	0.53	0.418
61	2.56	1.67	NT	NT
62	2.65	1.17	NT	NT
63	>25	0.555	NT	NT
64	0.051	0.017	5.05	7.03
65	0.007	0.008	0.699	0.547
66	0.94	0.3	NT	NT

10

20

30

40

【 0 4 7 6 】

50

【表 7 8】

67	0.512	0.199	NT	NT
68	0.004	0.003	0.732	0.658
69	0.004	0.002	1	0.514
70	0.003	0.007	0.012	0.049
71	0.038	0.05	4.79	3.36
72	0.023	0.018	2.68	2.6
73	0.015	0.017	0.422	0.715
74	0.007	0.007	0.148	0.386
75	0.005	0.003	0.139	0.297
76	0.01	0.008	0.191	0.674
77	0.003	0.002	0.038	0.062
78	0.226	0.090	>10	6.03
79	0.026	0.026	>10	3.43
80	0.010	0.004	0.649	0.607
81	0.003	0.004	0.03	0.099
82	0.002	0.002	0.042	0.138
83	0.003	0.002	0.028	0.077
84	0.004	0.004	0.005	0.022
85	0.004	0.001	0.064	0.273
86	0.004	0.002	0.054	0.149
87	0.007	0.010	0.006	0.016
88	0.004	0.004	0.003	0.009
89	0.004	0.004	0.080	0.137
90	0.004	0.003	0.454	0.79
91	0.019	0.013	4.47	1.78
92	0.024	0.033	0.880	0.829

10

20

30

40

【 0 4 7 7 】

50

【表 7 9】

93	0.005	0.006	0.006	0.009
94	0.005	0.004	0.110	0.152
95	0.010	0.010	0.199	0.23
96	0.007	0.005	0.095	0.213
97	0.006	0.006	0.069	0.178
98	0.013	0.013	0.587	1.05
99	0.003	0.003	0.005	0.019
100	0.008	0.006	0.945	0.663
101	0.07	0.035	2.92	1.71
102	0.144	0.055	NT	10.1
103	1.08	0.517	NT	NT
104	0.544	2.3	NT	NT
105	0.005	0.006	0.068	0.368
106	0.005	0.002	0.033	0.127
107	0.004	0.003	0.041	0.167
108	11.7	0.671	NT	0.42
109	0.004	0.003	0.017	0.029
110	0.004	0.003	0.01	0.026
111	0.002	0.001	0.028	0.051
112	0.002	0.002	0.037	0.09
113	0.003	0.002	0.102	0.453
114	0.016	0.004	0.985	1.42
115	0.032	0.023	2.74	2.79
116	0.03	0.005	0.254	0.454
117	0.013	0.007	0.411	0.899
118	0.14	0.039	6.78	4.95

10

20

30

40

【 0 4 7 8 】

50

【表 8 0】

119	0.005	0.004	0.156	0.276
120	0.008	0.004	1.16	1.17
121	0.026	0.008	5.53	2.85
122	0.005	0.005	0.167	0.282
123	0.012	0.012	1.99	2.24
124	0.034	0.019	4.32	2.41
125	0.114	0.039	>10	>10
126	0.006	0.002	0.388	1.22
127	0.012	0.003	3.3	7.5
128	0.003	0.004	0.308	0.243
129	0.004	0.005	0.029	0.083
130	0.003	0.005	0.052	0.102
131	0.009	0.005	0.682	0.926
132	0.016	0.006	1.69	1.2
133	0.007	0.006	2.43	2.04
134	0.004	0.007	0.057	0.074
135	0.01	0.009	2.12	2.27
136	0.056	0.021	5.35	4.16
137	0.037	0.034	0.411	1.71
138	0.003	0.004	0.072	0.216
139	0.005	0.004	0.008	0.044
140	0.002	0.001	0.011	0.07
141	0.002	0.001	0.01	0.093
142	0.002	0.002	0.006	0.019
143	0.003	0.003	0.013	0.046
144	0.003	0.003	0.023	0.041

10

20

30

40

【 0 4 7 9】

50

【表 8 1】

145	0.002	0.003	0.011	0.039
146	0.001	0.003	0.083	0.129
147	0.003	0.002	0.003	0.025
148	0.002	0.002	0.083	0.143
149	0.005	0.002	0.939	0.68
150	0.003	0.003	0.03	0.094
151	0.004	0.003	0.065	0.123
152	0.005	0.004	0.073	0.076
153	0.006	0.003	0.349	0.419
154	0.013	0.012	0.879	1.03
155	0.005	0.003	0.639	0.667
156	0.007	0.003	1.18	0.881
157	0.004	0.004	0.009	0.046
158	0.007	0.004	0.228	0.511
159	0.003	0.005	0.013	0.077
160	0.005	0.006	0.41	0.754
161	0.075	0.079	10	9.75
162	0.026	0.015	2.12	2.38
163	0.042	0.016	3.17	3.15
164	0.007	0.006	0.862	0.725
165	0.027	0.011	4.43	3.28
166	0.094	0.082	4.2	1.53
168	0.004	0.008	0.078	0.243
169	0.005	0.005	0.009	0.072
170	0.003	0.003	0.086	0.126
171	0.006	0.003	0.042	0.169

10

20

30

40

【 0 4 8 0 】

50

【表 8 2】

172	0.085	0.036	5.43	2.92
173	0.002	0.003	0.153	0.366
174	0.004	0.005	0.057	0.064
175	0.006	0.004	0.448	1.56
176	0.011	0.007	0.545	2.65
178	0.003	0.005	NT	0.143
179	0.002	0.004	NT	0.046
180	0.003	0.004	0.003	0.018
181	0.001	0.001	0.003	0.018
182	0.001	0.002	0.004	0.033
183	0.002	0.004	1.48	5.4
184	0.001	0.001	0.002	0.011
185	0.001	0.001	0.001	0.016
186	0.003	0.003	0.001	0.005
187	0.002	0.001	0.005	0.016
188	0.002	0.002	0.002	0.016
189	0.004	0.003	0.001	0.002
190	0.004	0.005	0.001	0.004
191	0.003	0.004	0.004	0.038
192	0.004	0.002	0.15	0.532
193	0.015	0.01	0.482	1.08
194	0.014	0.01	0.843	0.815
195	0.04	0.017	2.38	2.67
196	0.037	0.02	1.36	2.31
197	0.108	0.054	4.03	>10
198	0.042	0.018	5.27	2.93

10

20

30

40

【 0 4 8 1】

50

【表 8 3】

199	0.003	0.004	0.009	0.07
200	0.004	0.004	0.011	0.054
201	0.003	0.006	0.016	0.045
202	0.004	0.004	0.009	0.175
203	0.006	0.002	0.062	0.171
204	0.002	0.003	0.026	0.098
205	0.006	0.007	0.071	0.293
206	0.03	0.042	0.116	0.705
207	0.007	0.007	0.202	0.348
208	0.018	0.008	0.484	0.843
209	0.068	0.024	1.62	2.57
210	0.044	0.069	NT	NT
211	0.018	0.029	6.29	8.75
212	0.002	0.003	0.514	0.784
213	0.011	0.006	1.46	2.3
214	0.013	0.005	1.7	1.21
216	0.005	0.009	NT	0.834
217	0.004	0.004	0.218	0.414
218	0.006	0.006	1.46	1.14
219	0.001	0.002	0.092	0.531
220	0.06	0.022	2.86	4.4
221	0.001	0.001	0.139	0.325
222	0.255	0.074	>10	>10
223	0.044	0.015	0.894	3.03
224	0.274	0.041	7.62	>10
225	0.057	0.044	0.079	0.256

10

20

30

40

【 0 4 8 2 】

50

【表 8 4】

226	0.044	0.007	>10	>10
227	0.003	0.004	0.048	0.308
228	0.002	0.002	0.077	0.302
229	0.007	0.004	0.222	0.486
230	0.004	0.001	0.033	0.068
231	0.004	0.005	0.015	0.068
232	0.001	0.002	0.003	0.008
233	0.001	0.001	0.005	0.027
234	0.001	0.002	NT	0.022

NT: 試験されていない。

【0 4 8 3】

参考文献

本明細書で引用された全ての参考文献、例えば科学刊行物又は特許出願公報は、各参考文献があらゆる目的のために全体として参照により援用されると具体的且つ個別に示されているのと同程度に、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に援用される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/028623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/47; A61K 31/4709; C07D 215/22; C07D 215/227 (2022.01)

CPC - A61K 31/47; A61K 31/4709; C07D 215/22; C07D 215/227 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

see Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

see Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

see Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0352931 A1 (PHENEX DISCOVERY VERWALTUNGS-GMBH) 12 November 2020 (12.11.2020) entire document	1-3
A	US 2019/0119216 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 25 April 2019 (25.04.2019) entire document	1-3
A	WO 2013/144737 A2 (RHIZEN PHARMACEUTICALS SA et al) 03 October 2013 (03.10.2013) entire document	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 August 2022

Date of mailing of the international search report

SEP 13 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JS2022/026623

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-37, 39-64
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/026623

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1-3 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein: dashed bond is a single bond; W is C; n is 0; m is 0; Rx is absent; Z is CH; L is a bond; R1 is hydroxyl; R2 is hydrogen; R3 is aryl, which is unsubstituted, wherein the aryl is phenyl; R4 is hydrogen; and R7 is hydrogen.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-6 and 38 are drawn to compounds of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso when W is N, dashed bond is a single bond, m is 2, 3, or 4 and two Rx are taken together to form a bridged ring, wherein the bridge is selected from one of the following: -C1-4 alkylene-, -C1-4 alkylene-O-C1-4 alkylene- or -C1-4 alkylene-S-C1-4 alkylene-; and is restricted a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein: dashed bond is a single bond; W is C; n is 0; m is 0; Rx is absent; Z is CH; L is a bond; R1 is hydroxyl; R2 is hydrogen; R3 is aryl, which is unsubstituted, wherein the aryl is phenyl; R4 is hydrogen; and R7 is hydrogen. It is believed that claims 1-3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, wherein: dashed bond is a single bond; W is C; n is 1; m is 0; Rx is absent; Z is CH; L is a bond; R1 is hydroxyl; R2 is hydrogen; R3 is aryl, which is unsubstituted, wherein the aryl is phenyl; R4 is hydrogen; and R7 is hydrogen. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, dashed bond, W, Z, L, Rx, R1, R2, R3, R4, R7, m, n, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2020/0352931 A1 to Phenex Discovery Verwaltungs-GmbH.

US 2020/0352931 A1 to Phenex Discovery Verwaltungs-GmbH disclose a compound having the core structure of Formula (I) (Para. [0400], see structure of Int 20).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 498/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/517

C 0 7 D 471/08 (2006.01)

C 0 7 D 498/08

C S P

A 6 1 K 31/4995(2006.01)

C 0 7 D 471/08

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/4995

A 6 1 K 31/551 (2006.01)

C 0 7 D 487/08

A 6 1 K 31/551

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. T R I T O N

ス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

ジャオ、ウェイ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

リー、シャオフェン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

ヤマノ、マイケル・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

リー、ユンシャオ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

チェン、ニン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

ヒューズモーエン、ピアギッテ・バインライヒ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

レスーペーテルゼン、セバスティアン

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

メディナ、ホセ・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

リー、カーシュエ

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

(72)発明者

ペタス、リビング

アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジ
ェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付

-
- (72)発明者 ラヒモフ, レーネ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
- (72)発明者 ナバラトネ, プリマリ・バスンデラ
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
- (72)発明者 ルイ, ホワン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
- (72)発明者 モーア, クリストファー・ピー
アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 1 3 2 0 - 1 7 9 9、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ、アムジェン・インコーポレーテッド気付
- F ターム (参考) 4C050 AA03 BB04 CC08 CC11 DD03 DD04 EE02 FF01 GG01 HH02
HH04
4C065 AA09 BB01 BB09 CC06 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK01 LL01
PP09 PP18 QQ05
4C072 BB02 CC02 CC11 EE07 FF08 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB03 CB09 CB11 CB22 GA16 MA01 MA04
MA52 MA55 NA14 ZB26 ZB27 ZC51